

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

DISSERTATION

Auswirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und standardisiertem
Cannabis-Extrakt auf die akustisch evozierte Mismatch Negativity

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Patrik Roser
aus Freiburg im Breisgau

- Gutachter: 1. Herr Priv.-Doz. Dr. med. J. Gallinat
2. Herr Prof. Dr. med. U. Hegerl
3. Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Schäfer

Datum der Promotion: 27.09.2007

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite	
1.	5	Einleitung
1.1	5	Vorbemerkungen
1.2	6	Zielsetzung der Arbeit
1.3	7	Cannabis und Cannabinoide
1.3.1	7	Pharmakologische Grundlagen
1.3.2	10	Cannabis und Kognition
1.3.3	12	Cannabis-assoziierte Psychosen
1.4	19	Mismatch Negativity
1.4.1	19	Elektroenzephalographie und ereigniskorrelierte Potentiale
1.4.2	20	Phänomenologie der Mismatch Negativity
1.4.3	23	Generatoren der Mismatch Negativity
1.4.4	24	Psychologische Aspekte der Mismatch Negativity
1.4.5	25	Klinische Anwendungsbereiche der Mismatch Negativity
1.4.6	26	Mismatch Negativity und Schizophrenie
1.5	28	Hypothesen
2.	29	Methodik
2.1	29	Studiendesign
2.2	30	Probanden
2.3	31	Studienmedikation
2.4	31	Aufzeichnung der Mismatch Negativity
2.5	34	Bestimmung der Cannabinoid-Plasmaspiegel
2.6	34	Analog Intoxication Rating Scale
2.7	34	Biometrie und hypothesentestende Statistik
3.	35	Ergebnisse
3.1	35	Cannabinoide und Mismatch Negativity
3.2	40	Cannabinoid-Plasmaspiegel und Mismatch Negativity
3.3	42	Analog Intoxication Rating Scale und Cannabinoid-Plasmaspiegel

4.	43	Diskussion
4.1	43	Einfluss von Cannabinoiden auf die Mismatch Negativity
4.2	47	Einfluss der Cannabinoid-Plasmaspiegel auf die Mismatch Negativity
4.3	48	Topographie der Mismatch Negativity
4.4	49	Lateralität der Mismatch Negativity
4.5	49	Analog Intoxication Rating Scale und Cannabinoid-Plasmaspiegel
5.	51	Zusammenfassung
6.	53	Literatur und Software
6.1	53	Literatur
6.2	72	Software
7.	73	Anhang
7.1	73	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen
8.	74	Danksagung
9.	75	Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Vorbemerkungen

Cannabis ist nicht nur die weltweit am häufigsten konsumierte, sondern auch die am kontroversesten diskutierte illegale Droge der letzten Jahrzehnte. Seit über 25 Jahren ist Cannabis Gegenstand vielfältiger wissenschaftlicher Forschungsarbeiten. Das wissenschaftliche Bemühen spiegelt sich in einer inzwischen kaum überschaubaren Fülle von Publikationen wider. Die medizinisch-psychologische Literaturdatenbank PUBMED weist unter den Stichworten „Cannabis“ oder „Marijuana“ über 10.000 Einträge seit 1939 auf. Gegenstand der kontroversen Diskussion sind die psychosozialen Konsequenzen des Cannabiskonsums sowie die pharmakologischen Wirkungen des Cannabis.

Die in der Psychiatrie häufig diskutierte Frage, ob Cannabiskonsum schizophrene Psychosen auslösen oder anstoßen kann, ist umstritten. Neben akuten, vorübergehenden Intoxikationspsychosen werden in der Literatur auch andauernde Psychosen als mögliche Folgen des Cannabiskonsums angeführt. Der Charakter dieser längerdauernden Psychosen wurde lange Zeit unter dem Stichwort „Cannabis-Psychose“ als eigene, abgrenzbare Einheit, die sich von schizophrenen Psychosen unterscheiden läßt, kontrovers diskutiert. Derzeit wird jedoch davon ausgegangen, dass Cannabiskonsum im Sinne eines Risikofaktors eine schizophrene Psychose hervorrufen oder den ersten Schub einer bislang latent vorliegenden Schizophrenie auslösen sowie psychotische Symptome einer bestehenden Schizophrenie verstärken kann. Im Zusammenhang mit den Cannabis-assoziierten Psychosen sind die Auswirkungen des Cannabiskonsums auf die kognitive Leistungsfähigkeit Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten. Gegenwärtig besteht ein allgemeiner Konsens darüber, dass sowohl akuter als auch chronischer Cannabiskonsum mit umfangreichen kognitiven Beeinträchtigungen einhergeht. Die kognitiven Defizite werden vor allem auf den psychoaktiven Hauptwirkstoff der *Cannabis sativa*-Pflanze Δ^9 -Tetrahydrocannabinol als Agonist am zentralen Cannabinoidrezeptor zurückgeführt.

Neben der Untersuchung möglicher schädlicher Cannabiswirkungen ist in den letzten Jahren ein verstärktes Bemühen zur Erforschung therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten von Cannabis bzw. seiner Inhaltsstoffe und deren synthetischen Abwandlungsprodukten festzustellen. In der Psychiatrie kommt hierbei dem Cannabidiol als Antagonist am zentralen Cannabinoidrezeptor die größte Bedeutung zu. Mehrere tierexperimentelle und klinische Studien deuten auf eine antipsychotische Wirkung des Cannabidiols hin. Insbesondere konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit unter Cannabidiol beobachtet werden. Die genauen Mechanismen der Wirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol auf der Neurotransmitterebene sind bislang noch nicht eindeutig geklärt.

1.2 Zielsetzung

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der akuten Effekte von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und standardisiertem Cannabis-Extrakt, das neben Δ^9 -Tetrahydrocannabinol auch Cannabidiol enthält, auf die akustisch evozierte Mismatch Negativity bei Normalprobanden. Die Mismatch Negativity ist eine etablierte elektrophysiologische Methode, die eine Beurteilung kognitiver Funktionen hinsichtlich auditorischer Informationsverarbeitung und auditorischem Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis erlaubt. Über 40 Studien wiesen eine Verminderung der Mismatch Negativity-Amplitude bei schizophrenen Patienten nach. Das endogene Cannabinoidsystem scheint sowohl bei der Pathogenese schizophrener Psychosen als auch bei der Entwicklung kognitiver Defizite bedeutsam zu sein, demzufolge kann vermutet werden, dass eine Beeinflussung des endogenen Cannabinoidsystems mit einer Änderung der Mismatch Negativity einhergeht. Bislang existieren keine Studien über mögliche Auswirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol auf die Mismatch Negativity.

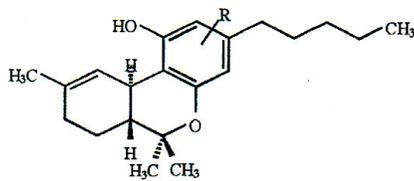
1.3 Cannabis und Cannabinoide

1.3.1 Pharmakologische Grundlagen

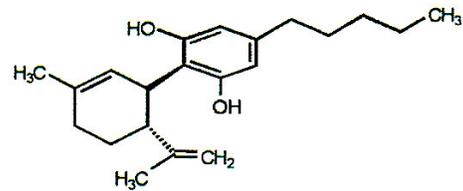
Exocannabinoide

Als Exocannabinoide werden alle natürlich in der *Cannabis sativa*-Pflanze vorkommenden Cannabinoidrezeptor-Liganden bezeichnet. Im Gegensatz zu den Exocannabinoiden werden alle endogenen Cannabinoidrezeptor-Liganden als Endocannabinoide bezeichnet (Grotenhermen, 2001). Exocannabinoide sind Sauerstoff-enthaltende aromatische Kohlenwasserstoffe, die im Gegensatz zu den meisten anderen Drogen einschliesslich Opiate, Kokain, Nikotin und Koffein keinen Stickstoff enthalten und demzufolge nicht zu den Alkaloiden gezählt werden (Grotenhermen, 2005). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) ist der pharmakologisch und toxikologisch relevanteste Bestandteil der *Cannabis sativa*-Pflanze, der für die meisten psychoaktiven Effekte natürlicher Cannabiszubereitungen verantwortlich ist. Δ^9 -THC wurde erstmalig 1964 von Gaoni und Mechoulam beschrieben. Zwischenzeitlich wurden mehr als 60 weitere Exocannabinoide identifiziert. 11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) ist der wichtigste psychoaktive Metabolit des Δ^9 -THC und weist ein ähnliches Wirkungsspektrum und ein ähnliches pharmakokinetisches Profil wie die Muttersubstanz auf. 11-nor-9-Carboxy-Tetrahydrocannabinol (THC-COOH) ist der wichtigste nicht-psychoaktive Metabolit des Δ^9 -THC, dem antiinflammatorische und analgetische Eigenschaften zugeschrieben werden (Grotenhermen, 2005). Das nicht-psychoaktive Cannabidiol (CBD) ist nach Δ^9 -THC das am zweithäufigsten vorkommende Cannabinoid in der *Cannabis sativa*-Pflanze. CBD besitzt antiinflammatorische, antiemetische, antikonvulsive, anxiolytische, neuroprotektive und antipsychotische Eigenschaften (Mechoulam et al., 2002). Als Antagonist am zentralen Cannabinoidrezeptor (CB₁) ist CBD in der Lage, die psychoaktiven Effekte des CB₁-agonistischen Δ^9 -THC abzuschwächen (Zuardi et al., 2006). Die Strukturformeln von Δ^9 -THC, CBD, 11-OH-THC und THC-COOH sind in **Abbildung 1** dargestellt.

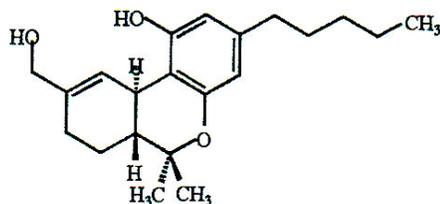
Abbildung 1. Δ^9 -THC, CBD, 11-OH-THC und THC-COOH



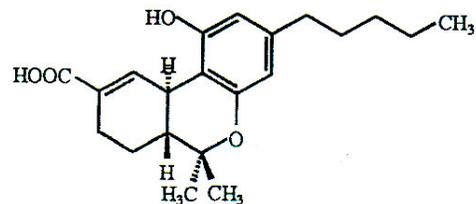
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)



Cannabidiol (CBD)



11-Hydroxy- Δ^9 -
Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC)



11-nor-9-Carboxy-
Tetrahydrocannabinol (THC-COOH)

aus: Kleiber und Kovar, 1997

Cannabinoidrezeptoren

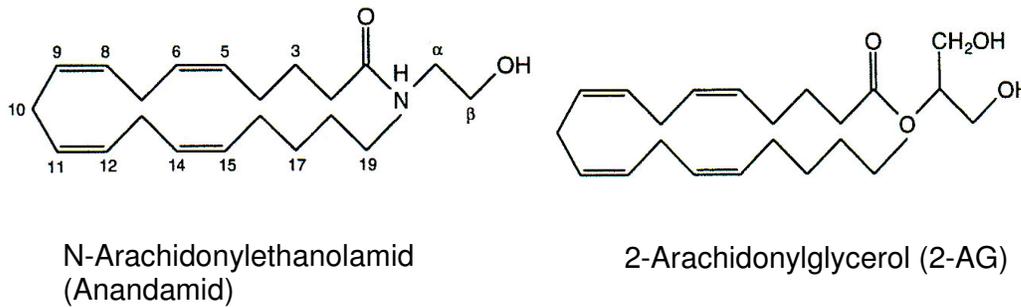
Zwei Cannabinoidrezeptoren wurden zwischenzeitlich identifiziert. Der zentrale Cannabinoidrezeptor (CB₁) wurde erstmalig 1988 von Devane et al. beschrieben und 1990 von Matsuda et al. geklont. Die CB₁-Rezeptoren sind membrangebundene, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und werden durch das CNR₁-Gen auf Chromosom 6q14-q15 kodiert (Hoehe et al., 1991). Sie haben ihre höchste Dichte in den Basalganglien, dem Zerebellum, dem Hippokampus, dem Neostriatum, dem zerebralen Kortex, vor allem dem frontalen Kortex, und den dorsalen, überwiegend afferenten Regionen des Rückenmarks, was den Einfluss des Cannabinoidsystems auf die Motorik, die Kognition und die Schmerzregulation erklärt (Grotenhermen, 2004). Die Verteilung der CB₁-Rezeptoren im Hirnstamm ist eher gering, weswegen

eine atemdepressive Wirkung der Cannabinoide nicht bekannt ist (Howlett, 2002). Der periphere Cannabinoidrezeptor (CB₂) wurde erstmals 1993 von Munro et al. beschrieben. Die CB₂-Rezeptoren sind vorwiegend auf Immunzellen, vor allem auf Leukozyten, sowie in der Milz und den Tonsillen verteilt und vermitteln keine psychoaktiven Wirkungen (Grotenhermen, 2004).

Endocannabinoide

Die Entdeckung der Cannabinoidrezeptoren ließ die Existenz endogener Liganden vermuten. Zwischenzeitlich wurden fünf Endocannabinoide identifiziert: N-Arachidonylethanolamid (Anandamid), 2-Arachidonylglycerol (2-AG), 2-Arachidonylglycerolether, O-Arachidonyl-ethanolamin und N-Arachidonyldopamin (Grotenhermen, 2004). Sämtliche Endocannabinoide sind Derivate der Arachidonsäure, folglich unterscheiden sie sich in ihrer chemischen Struktur von den Exocannabinoiden (Grotenhermen, 2005). Die Strukturformeln der bedeutsamsten Endocannabinoide Anandamid und 2-AG sind in **Abbildung 2** dargestellt. Die Endocannabinoide können als Neurotransmitter angesehen werden und vermitteln ähnliche Effekte wie Δ^9 -THC. Sie werden in postsynaptischen Neuronen synthetisiert und auf einen Stimulus hin freigesetzt, diffundieren zu den präsynaptischen Neuronen, wo sie an CB₁-Rezeptoren binden, und werden über die Wiederaufnahme via membranständiger Transportmoleküle inaktiviert. Der intrazelluläre enzymatische Abbau erfolgt über die Fettsäureamidhydrolase (FAAH), die eine ähnliche zerebrale Verteilung wie die CB₁-Rezeptoren aufweist (Fride, 2002). CBD hemmt die Aufnahme und Hydrolyse von Anandamid und bewirkt dadurch eine Erhöhung der Anandamidkonzentration (Bisogno et al., 2001).

Abbildung 2. Anandamid und 2-AG



aus: Grotenhermen, 2005

1.3.2 Cannabis und Kognition

Akute Effekte auf kognitive Funktionen

Die akuten zentralnervösen Effekte von Δ^9 -THC und anderen psychoaktiven Cannabinoiden variieren beim Menschen in Abhängigkeit von der Dosierung, der Darreichungsform, den Vorerfahrungen des Konsumenten und seiner individuellen Vulnerabilität gegenüber den psychoaktiven Effekten von Δ^9 -THC. In der akuten Wirkphase treten Veränderungen der Sinnesqualitäten mit einer Verstärkung der äußeren und inneren Wahrnehmung, der Zeitwahrnehmung als auch ein Gefühl des Wohlempfindens, der milden Euphorie (subjektives „High“), der Entspannung und der Anxiolyse, in höheren Dosierungen auch der Sedierung auf (Abood und Martin, 1992). Als unerwünschte Wirkungen, die meist bei unerfahrenen Konsumenten und in hohen Dosen auftreten, werden akute Panikreaktionen, dysphorische Zustände, akute paranoide Reaktionen sowie depressive und psychotische Zustandsbilder beobachtet (Johns, 2001).

Akute Intoxikationen mit Δ^9 -THC zeigen darüberhinaus kognitive Funktionsstörungen. Bereits eine pränatale Exposition mit Δ^9 -THC kann mit Entwicklungs- und kognitiven Störungen beim Kind einhergehen (Fried et al., 1998). Insbesondere werden die Aufmerksamkeit, die Konzentration, das Lernen und das Gedächtnis teilweise schwer

beeinträchtigt (Solowij, 1998). Die Gedächtnisstörungen beruhen auf einer Beeinträchtigung der Informationsaufnahme und betreffen sowohl das Kurzzeitgedächtnis als auch den Transfer vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis (Curran et al., 2002; Solowij, 1998).

Die kognitiven Störungen werden auf Cannabinoidwirkungen im Hippokampus und im präfrontalen Kortex zurückgeführt. In beiden Regionen findet sich eine hohe CB₁-Rezeptordichte (Herkenham et al., 1990). Der Hippokampus spielt für Lernprozesse und für die Ausbildung des Gedächtnisses eine zentrale Rolle. Sowohl Δ^9 -THC als auch die Endocannabinoide Anandamid und 2-AG beeinflussen vor allem über eine Hemmung des glutamatergen Systems die Kodierung aufgenommener Informationen und bewirken in der Folge eine mangelhafte Ausbildung des Kurzzeitgedächtnisses (Hampson und Deadwyler, 2000). Eine weitere für kognitive Funktionen zentrale Hirnregion ist der präfrontale Kortex, der für die Einbindung emotionaler und kognitiver Funktionen verantwortlich und maßgeblich an der Entwicklung schizophrener Erkrankungen beteiligt ist (Thierry et al., 1978). Δ^9 -THC erhöht die präsynaptische Dopaminausschüttung im präfrontalen Kortex und führt in der Folge zu einer Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen, zu kognitiven Defiziten und zu Schizophrenie-ähnlichen Symptomen (Chen et al., 1990).

Langzeiteffekte auf kognitive Funktionen

Tierexperimentelle Untersuchungen wiesen in verschiedenen Tierarten bei chronischer Cannabinoidgabe Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Lernfähigkeit auf, die Ähnlichkeit mit Beeinträchtigungen nach Schädigung oder völliger Entfernung des Hippokampus aufwiesen (Hampson und Deadwyler, 1999). Ferner traten amotivationale Symptome wie Lethargie, Sedierung und Depression auf. Es konnte gezeigt werden, dass diese Störungen bis zu mehreren Monaten nach Beendigung der Cannabinoidapplikation anhielten.

Auch humanexperimentelle Untersuchungen konnten bei Langzeitkonsumenten anhaltende kognitive Defizite hinsichtlich des Gedächtnisses, der Exekutivfunktionen und der Aufmerksamkeit nachweisen (Solowij et al., 2002). Diese Symptome sind

nach Beendigung des Konsums auch bei ausbleibender struktureller Schädigung nur teilweise reversibel (Solowij, 1995). Sowohl der Hippokampus als auch der präfrontale Kortex scheinen maßgeblich an den kognitiven Defiziten beteiligt zu sein (Eldreth et al., 2004; Lundqvist et al., 2001). Ein Langzeitkonsum kann auch die Motivation beeinflussen, vor allem hinsichtlich der Setzung und Verfolgung langfristiger als auch kurzfristiger Ziele (Kouri et al., 1995). Schwartz (1987) formulierte das „amotivationale Syndrom“, das sich durch Interessenverlust, Antriebslosigkeit, Launenhaftigkeit, Konzentrationsstörungen, Vernachlässigung des persönlichen Erscheinungsbildes und der Körperhygiene und einen auf die Beschaffung und den Konsum von Cannabis ausgerichteten Lebensstil auszeichne und Ähnlichkeiten mit der schizophrenen Negativsymptomatik aufweise. Die These, dass dauerhafter Cannabiskonsum mit einer gewissen Regelmäßigkeit zu einem „amotivationalen Syndrom“ führe, wird schon seit langem diskutiert, konnte bislang aber nicht belegt werden.

1.3.3 Cannabinoid-assoziierte Psychosen

Cannabiskonsum und Psychosen

Die Applikation von Δ^9 -THC kann in Normalprobanden akute psychotische Zustandsbilder mit Halluzinationen, paranoiden Ideen, Ichstörungen, formalen Denkstörungen und kognitiven Defiziten induzieren, die denen der akuten paranoiden Schizophrenie ähneln (Emrich et al., 1997). Die kognitiven Defizite zeigen sich vor allem in einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses (Solowij et al., 1997). Diese akuten psychotischen Reaktionen, die in der Regel innerhalb weniger Stunden bis weniger Tage vollständig abklingen, müssen von den länger anhaltenden, teilweise persistierenden psychotischen Reaktionen bei Langzeit-Cannabiskonsumern, die mit den Negativsymptomen der chronischen Schizophrenie vergleichbar sind, klar unterschieden werden (Leweke et al., 2004).

Die Hypothese einer spezifischen „Cannabis-Psychose“, die sich qualitativ von anderen psychotischen Störungen unterscheidet, wurde in der Vergangenheit heftig

diskutiert. Zahlreiche Fallbeschreibungen aus den 1970er und 1980er Jahren zu einer vermeintlichen „Cannabis-Psychose“ sind in der Literatur zu finden (u.a. Bernardson und Gunne, 1972; Chopra und Smith, 1974; Carney et al., 1984). Die Autoren begründeten ihre Annahme einer „Cannabis-Psychose“ als eigene Krankheitsentität mit der Beobachtung, dass diese Störung folgende Gemeinsamkeiten aufwies: die psychotischen Symptome traten zeitlich in engem Zusammenhang mit dem Konsum von Cannabisprodukten auf, die Konsumenten entwickelten „organische“ Symptome wie Verwirrtheit, Desorientierung und Amnesie, in der eigenen und in der Familienanamnese der Konsumenten seien keine psychotischen Störungen bekannt gewesen, die Symptome entwickelten sich schnell wieder zurück und die Genesung war gewöhnlich vollständig. Mehrere kontrollierte klinische Studien gingen ebenfalls der Hypothese einer spezifischen „Cannabis-Psychose“ nach und verglichen Cannabiskonsumern mit einer psychotischen Störung mit schizophrenen Patienten auf Unterschiede innerhalb des Symptomprofils. Thacore und Shukla (1976) zeigten für Patienten mit einer „Cannabis-Psychose“ im Vergleich zu Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie ein bizarreres und gewalttätigeres Verhalten, ausgeprägtere Panikreaktionen, ein geringeres Ausmaß an formalen Denkstörungen, ein schnelleres Ansprechen auf Antipsychotika sowie ein vollständiger Rückgang der Symptomatik. Rottanburg et al. (1982) beobachteten bei Patienten mit einer „Cannabis-Psychose“ im Vergleich zu psychotischen Patienten ohne Cannabiskonsum in der Vorgeschichte ein stärkeres Ausmaß an Hypomanie und Agitation, weniger akustische Halluzinationen und eine deutliche Symptomverbesserung nach einer Woche. Imade und Ebie (1991) verglichen Patienten mit einer Cannabis-assoziierten Psychose, Schizophrenie sowie Manie und fanden für die „Cannabis-Psychose“ keine eindeutigen Symptome, die eine klare Abgrenzung des Symptomprofils von der Schizophrenie erlauben könnten. Epidemiologische Studien zeigten, dass Cannabiskonsumern signifikant häufiger psychotische Reaktionen entwickelten als Nichtkonsumenten (Tien und Anthony, 1990; Degenhardt und Hall, 2001), verglichen jedoch nicht die jeweilige Symptomqualität. Die Existenz einer eigenständigen „Cannabis-Psychose“ wird weiterhin diskutiert, derzeit gibt es jedoch aufgrund der ungenauen Diagnosekriterien für diese Psychosen, des Mangels an kontrollierten klinischen Studien und der ausgeprägten Symptomvielfalt innerhalb dieses Störungsbildes keine zwingenden

Beweise für ein spezifisches klinisches Syndrom, das als „Cannabis-Psychose“ identifiziert werden kann.

Im Mittelpunkt der aktuellen Diskussion steht zwischenzeitlich die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie. Dieser Zusammenhang ist bislang nicht eindeutig geklärt, es wird jedoch angenommen, dass Cannabiskonsum als Risikofaktor die Entwicklung schizophrener Erkrankungen unterstützt. Epidemiologische Studien zeigten eine signifikante Assoziation zwischen dem Konsum von Cannabis und der Erkrankung an einer Schizophrenie. Zwei retrospektive Studien beschäftigten sich mit dem Beginn des Cannabiskonsums bei schizophrenen Patienten. Hambrecht und Hafner (1996) berichteten, dass ein Drittel der untersuchten Patienten mindestens ein Jahr vor Krankheitsbeginn, ein Drittel innerhalb des Jahres vor Krankheitsbeginn und ein Drittel nach Auftreten der Erkrankung Cannabis oder andere Substanzen konsumierte. Cantwell et al. (1999) wiesen für 37% der untersuchten schizophrenen Patienten einen Substanz- oder Alkoholgebrauch vor Krankheitsbeginn nach. Eine höhere Aussagekraft erbrachten drei prospektive Studien. Andreasson et al. (1987) zeigten für Probanden mit einem erheblichen Cannabiskonsum (Konsumfrequenz > 50) im Alter von 18 Jahren im Vergleich zu Nichtkonsumenten ein 6-fach erhöhtes Risiko, innerhalb der folgenden 15 Jahre an einer Schizophrenie zu erkranken. Nach Ausschluss der Konsumenten, die eine weitere psychiatrische Diagnose aufwiesen, verringerte sich das relative Risiko auf 2.3. Die Fortführung dieser Studie zeigte für erheblichen Cannabiskonsum im Alter von 18 Jahren ein 6.7-fach erhöhtes Risiko, innerhalb der folgenden 27 Jahre an einer Schizophrenie zu erkranken (Zammit et al., 2002). Eine niederländische Studie bezifferte das relative Risiko für Cannabiskonsumern, innerhalb der folgenden drei Jahre psychotische Symptome zu entwickeln, auf 3.25 (Van Os et al., 2002). Arseneault et al. (2002) untersuchten Cannabiskonsumern im Alter zwischen 15 und 18 Jahren. 10.3% der 15-jährigen erfüllten im Alter von 26 Jahren die diagnostischen Kriterien einer schizophreniformen Störung im Vergleich zu 3% bei den nicht-konsumierenden Kontrollen. Eine schottische Hochrisiko-Studie verglich Individuen mit einem hohen genetischen Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken (mindestens zwei betroffene Verwandte) mit Individuen ohne positive Familienanamnese und fand für beide Gruppen ein signifikant erhöhtes Risiko, unter Cannabiseinfluss psychotische Symptome zu entwickeln (Miller et al., 2001).

Cannabiskonsum kann nicht nur, wie oben beschrieben, die Entwicklung schizophrener Psychosen fördern, Cannabiskonsum beeinflusst auch den Verlauf und die Prognose manifester schizophrener Erkrankungen. Mehrere prospektive Studien belegten, dass schizophrene Cannabiskonsumern signifikant häufiger und früher Rückfälle erleiden, eine höhere Rehospitalisationsrate aufweisen und ein geringeres psychosoziales Funktionsniveau zeigen (Linszen et al., 1994; Caspari, 1999). Auf der symptomatischen Ebene wurden bei schizophrenen Patienten mit regelmäßigem Cannabiskonsum im Vergleich zu abstinenten Patienten ein höheres Ausmaß an schizophrenen Positivsymptomen, bizarrerem Verhalten und stärkere Agitiertheit beobachtet (Cleghorn et al., 1991; Linszen et al., 1994; Bühler et al., 2002). Schizophrene Negativsymptome waren hingegen schwächer ausgeprägt (Peralta und Cuesta, 1992; Bühler et al., 2002). Diese Beobachtung war die Grundlage für die Hypothese, dass Cannabis von schizophrenen Patienten aufgrund der einhergehenden verbesserten Affektivität und folglich der stärkeren Teilhabe am sozialen Leben im Sinne einer Selbstmedikation eingenommen würde. Eine Verschlechterung hinsichtlich der Positivsymptomatik würde dabei billigend in Kauf genommen werden (Dixon et al., 1991; Warner et al., 1994; Khantzian, 1997).

Endocannabinoide und Psychosen

Die Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems an der Entwicklung schizophrener Erkrankungen wird aktuell stark diskutiert. Mehrere Untersuchungen konnten diese Hypothese unterstützen.

Leweke et al. (1999) fanden einen zweifach erhöhten Anandamidspiegel im Liquor schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In einer nachfolgenden Studie zum Ausschluss etwaiger Medikationseffekte wiesen Antipsychotika-naive schizophrene Patienten einen achtfach erhöhten Liquor-Anandamidspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf (Giuffrida et al., 2004). Schizophrene Patienten, die mit Antipsychotika behandelt wurden, zeigten hinsichtlich des Liquor-Anandamidspiegels keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Interessanterweise wurden bei den Patienten, die mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, signifikant höhere Anandamidspiegel

im Vergleich zu den gesunden Kontrollen und den Patienten, die mit typischen Antipsychotika behandelt wurden, nachgewiesen. Atypische Antipsychotika antagonisieren vorzugsweise serotonerge 5-HT_{2A}-Rezeptoren, während typische Antipsychotika vorzugsweise auf dopaminerge D₂-Rezeptoren wirken. Die Aktivierung dopaminerger D₂-Rezeptoren, beispielsweise bei schizophrenen Patienten, geht mit einer gesteigerten Anandamidausschüttung einher (Giuffrida et al., 1999). Typische Antipsychotika reduzieren folglich die Anandamidausschüttung deutlich stärker als atypische Antipsychotika.

Dean et al. (2001) zeigten in einer post-mortem-Studie bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte CB₁-Rezeptordichte in Subregionen des präfrontalen Kortex, vor allem des dorsolateralen präfrontalen Kortex, der bei der Pathogenese insbesondere der kognitiven Defizite schizophrener Erkrankungen involviert zu sein scheint. Cannabiskonsumern wiesen hingegen im Vergleich zu Nichtkonsumenten eine signifikant erhöhte CB₁-Rezeptordichte im Putamen auf, unabhängig von dem Vorliegen einer schizophrenen Erkrankung. Hinsichtlich des dorsolateralen präfrontalen Kortex zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Da zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen auf eine gesteigerte Dopaminaktivität unter Cannabiseinfluss wiesen, wurde in einer nachfolgenden Studie dasselbe Gewebe auf den Dopamintransporter- und Tyrosinhydroxylase-Level untersucht (Dean et al., 2003). Sowohl ein verminderter Dopamintransporter- als auch ein erhöhter Tyrosinhydroxylase-Level führt zu einer Steigerung der synaptischen Dopaminkonzentration. Schizophrene Patienten ohne Cannabiskonsum wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollen einen signifikant verminderten Dopamintransporter-Level auf. Bei den schizophrenen Patienten und den Kontrollen, jeweils mit Cannabiskonsum, ergaben sich untereinander und im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ohne Cannabiskonsum keine signifikanten Unterschiede. Die Tyrosinhydroxylase-Level unterschieden sich in keiner der Gruppen (Dean et al., 2003). Die Autoren vermuteten folglich, dass der Konsum von Cannabis bei schizophrenen Patienten zu einer Up-Regulation des Dopamintransporters führt, und unterstützten somit die Hypothese der Selbstmedikation schizophrener Patienten via Cannabiskonsum (Khantzian, 1997).

Mehrere neuere Studien untersuchten darüberhinaus mögliche Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen schizophrener Erkrankungen und Polymorphismen des CNR₁-Gens, das auf Chromosom 6q14-q15 lokalisiert ist und den CB₁-Rezeptor kodiert. Zwei Polymorphismen wurden zwischenzeitlich identifiziert, ein (AAT)_n-Repeat-Polymorphismus in der angrenzenden 3'-Region (Dawson, 1995) und ein 1359-G/A-Polymorphismus an Codon 453 des kodierenden Exons (Gadzicki et al., 1999). Eine funktionelle Bedeutung dieser beiden Polymorphismen ist bislang nicht bekannt. Eine japanische Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verteilung des (AAT)_n-Repeat-Polymorphismus' des CNR₁-Gens und der Schizophrenie, insbesondere des hebephrenen Subtyps (Ujike et al., 2002). Martínez-Gras et al. (2006) zeigten für eine spanische Population ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Verteilung des (AAT)_n-Repeat-Polymorphismus' und schizophrenen Erkrankungen. Leroy et al. (2001) konnten diesen Zusammenhang in einer französischen Population lediglich zwischen schizophrenen Patienten mit und ohne Substanzstörung darstellen. Tsai et al. (2000) fanden in einer chinesischen Population hingegen keinen Zusammenhang. Hinsichtlich des 1359-G/A-Polymorphismus' konnten bislang keine signifikanten Verteilungsunterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden (Gadzicki et al., 1999; Leroy et al., 2001; Ujike et al., 2002). Mehrere Untersuchungen konnten ferner eine signifikante Assoziation zwischen Polymorphismen des CNR₁-Gens und Substanzstörungen ohne Schizophrenie nachweisen (Comings et al., 1997; Ballon et al., 2006; Herman et al., 2006). Zur Zeit wird angenommen, dass genetische Varianten des CNR₁-Gens einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie haben und mit der hohen Komorbidität zwischen Schizophrenie und Substanzstörungen assoziiert sein könnten. Bei beiden Störungsbildern spielt das dopaminerge System eine entscheidende Rolle.

Ein weiterer Polymorphismus, der neben dem CNR₁-Gen ebenfalls das endogene Cannabinoidsystem betrifft, wurde innerhalb des FAAH-Gens identifiziert. Die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) katalysiert den Abbau der Endocannabinoide, insbesondere des Anandamids (Deutsch et al., 2002). Der Pro129Thr-Polymorphismus resultiert in einer Enzyminstabilität und bewirkt eine erhöhte synaptische Anandamidkonzentration. Sipe et al. (2002) fanden einen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Pro129Thr-Polymorphismus des FAAH-Gens und Substanzstörungen, ein erwarteter Zusammenhang mit schizophrenen Psychosen konnte in einer japanischen Studie hingegen nicht gezeigt werden (Morita et al., 2005).

1.4 Mismatch Negativity

1.4.1 Elektroenzephalographie und ereigniskorrelierte Potentiale

Die Ableitung der hirnelektrischen Aktivität auf der Kopfoberfläche wird als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet (Berger, 1929). Die elektrophysiologische Grundlage des EEGs beruht auf in den synaptischen Spalt freigesetzten exzitatorischen oder inhibitorischen Neurotransmitter, die eine Hyper- bzw. Depolarisation der betroffenen Nervenzelle mit daraus resultierenden exzitatorischen (EPSP) und inhibitorischen (IPSP) postsynaptischen Potentialen bewirken (Birbaumer und Schmidt, 2005). Eine synchrone Depolarisation einer großen Anzahl von Nervenzellen ist erforderlich, um Potentialschwankungen im Mikrovolt-Bereich erfassen zu können. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass vor allem EPSP den größten Beitrag zu diesen Potentialschwankungen leisten (Mitzdorf, 1985). Mittels auf der Kopfhaut angebrachten Elektroden können die Potentialschwankungen abgeleitet werden.

Das evozierte Potential (EP) reflektiert die hirnelektrische Aktivität, die mit zeitlicher Koppelung nach sensorischen Ereignissen im EEG messbar ist (Stöhr et al., 2005). Die evozierenden Ereignisse können akustische, visuelle oder somatosensorische Stimuli sein. Auch ausbleibende Stimuli können solche Potentiale evozieren. Es wird angenommen, dass sich die evozierte Aktivität der unbeeinflussten spontanen EEG-Hintergrundaktivität auflagert. Ihre Amplitude ist oft kleiner als die der EEG-Spontanaktivität und folglich meist nicht ausreichend erkennbar. Zur Trennung des EP von der EEG-Spontanaktivität werden die Stimuli wiederholt dargeboten und die EEG-Segmente, die jeweils kurz vor oder nach dem Stimulus aufgezeichnet worden sind, gemittelt. Das nicht reizsynchrone Spontan-EEG wird auf diese Weise herausubtrahiert, die reizsynchrone evozierten Potentiale werden hingegen deutlich hervorgehoben und können in ihrer Latenz und Amplitude vermessen werden.

Das EP besteht aus einer Abfolge von elektrischen Potentialschwankungen (Komponenten), die entsprechend ihrer Auslenkung (positiv oder negativ) und Gipfellatenz (in ms) mit P100, N100, P200 etc. bezeichnet werden. Die Komponenten

werden nach ihrer Latenz am Vertex in frühe (bis 10 ms), mittlere (bis 100 ms) und späte (über 100 ms) Potentiale unterteilt. Die frühen Komponenten lassen sich Strukturen der Hörbahn zuordnen, die mittleren und späten Komponenten reflektieren die hirnelektrische ereignisgekoppelte Aktivität im Kortex.

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) sind evozierte Potentiale, die im Gegensatz zu den frühen „exogenen“ Potentialkomponenten als „endogene“ Komponenten auf spezifischen intrapsychischen Prozessen beruhen, die kognitive Verarbeitung des Reizes repräsentieren und stark aufmerksamkeitsabhängig sind (Birbaumer und Schmidt, 2005).

1.4.2 Phänomenologie der Mismatch Negativity

Die Mismatch Negativity (MMN) ist eine etablierte Methode zur Erfassung von zentralen auditorischen Verarbeitungsprozessen sowie von Störungen des auditorischen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses und tritt als negative Komponente des auditorischen ereigniskorrelierten Potentials (EKP) auf (Näätänen, 1995). Sie wurde erstmals 1975 von Näätänen beschrieben und entsteht bei passiver auditorischer Stimulation, wenn in Frequenz, Lautstärke, Dauer oder Interstimulus-Intervall deviante Stimuli niedriger Auftretenswahrscheinlichkeit inmitten repetitiver, homogener Standardstimuli hoher Auftretenswahrscheinlichkeit präsentiert werden. Auch komplexe Stimuli und Stimulismuster können eine MMN hervorrufen.

Standardstimuli evozieren typischerweise exogene N_1 - P_2 -Komplexe (Picton et al., 2000). Daneben kommt es gewöhnlich zu Überlagerungen mit endogenen N_2 - P_3 -Komplexen. Diese Überlagerungen können eliminiert werden, indem die gemittelten Antworten auf die Standardstimuli von den Antworten auf die devianten Stimuli subtrahiert werden (Näätänen, 1995). Hierbei ergibt sich ein negativer Differenzkomplex, der sein Amplitudenmaximum zwischen 100 und 250 ms nach Auftreten des Stimulus hat (Näätänen, 1995; Lang et al., 1995). Dieser Komplex beinhaltet zwei negative Wellen. Die erste negative Welle tritt mit derselben Latenz wie die N_1 -Welle auf und resultiert wahrscheinlich aus einer verstärkten N_1 -Welle als Antwort auf die devianten Stimuli. Die zweite negative Welle ist die Mismatch

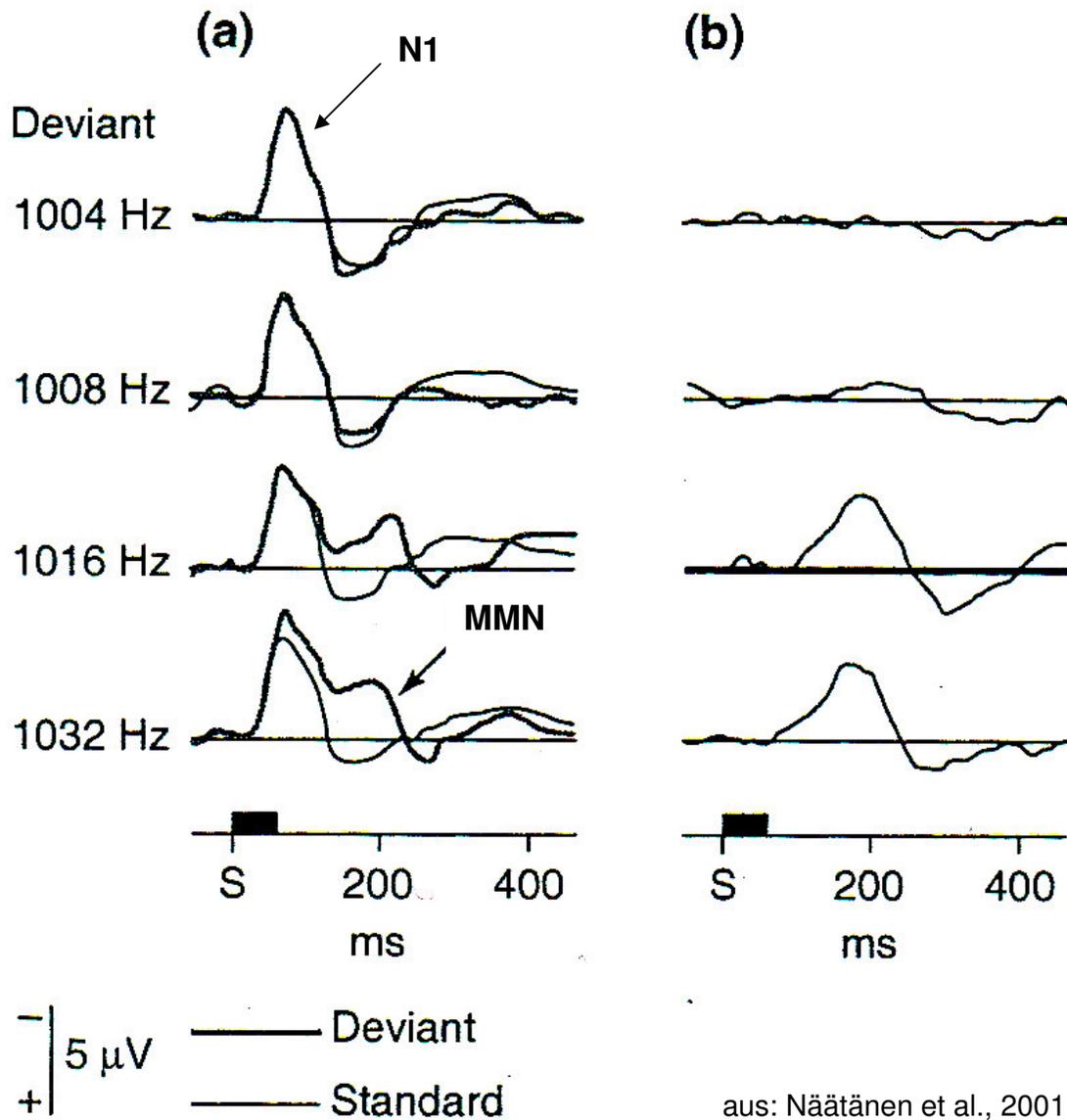
Negativity (**Abbildung 3**). Die Ausprägung dieser beiden Wellen hängt von der Unterschiedlichkeit zwischen den Standard- und den devianten Stimuli sowie von den Intervallen zwischen den Stimuli ab (Picton et al., 2000).

Die Latenz der MMN wird von der Zeit, in der der deviante Stimulus vom Standardstimulus unterschieden werden kann, bestimmt. Bei Stimuli, die sich in der Dauer unterscheiden, wird die Latenz der MMN von der Zeit des kürzeren Stimulus (entweder Standard- oder devianter Stimulus) bestimmt. Das Interstimulus-Intervall, in dem eine MMN gut evoziert werden kann, liegt unter 10 s. Mit längeren Interstimulus-Intervallen steigt ebenfalls die Latenz der MMN. Werden die Stimuli mit deutlich längeren Interstimulus-Latenzen dargeboten, wird diese negative Komponente nicht mehr beobachtet (Mäntysalo und Näätänen, 1987). Es wird angenommen, dass bei längeren Intervallen das Gedächtnis bezüglich der Standardstimuli an Präzision abnimmt und die Erkennung devianter Stimuli folglich erschwert ist (Schröger und Winkler, 1995).

Die Amplitude der MMN nimmt mit Zunahme der Unterschiede zwischen Standard- und devianten Stimuli zu. Die MMN-Amplitude nimmt ebenfalls zu, je mehr Standardstimuli dem devianten Stimulus vorausgehen (Sams et al., 1983). Stimulusänderungen in mehreren Dimensionen wirken dabei additiv. Die MMN auf einen devianten Stimulus, der sich beispielsweise in Frequenz und Intensität von den Standardstimuli unterscheidet, ergibt sich folglich aus der Summe der separaten MMNs für Frequenz und Intensität (Schröger und Winkler, 1995).

Die Hauptdeterminante der MMN stellt die Änderung eines Stimulus' vom vorangegangenen Stimulus dar. Insgesamt treten mit dem devianten Stimulus zwei Änderungen auf (Näätänen und Picton, 1987). Die erste Änderung ist das Auftreten des Stimulus' generell und geht mit einer N_1 -Welle als Ausdruck einer Orientierungsreaktion einher („level change“). Die zweite Änderung stellt den Wechsel einer Eigenschaft des devianten Stimulus' in Unterscheidung vom vorangegangenen Standardstimulus dar. Diese Änderung geht ebenfalls mit einer N_1 -Welle und zusätzlich mit einer MMN einher („stimulus change“).

Abbildung 3. Mismatch Negativity



aus: Näätänen et al., 2001

- (a) MMN an der Elektrode Fz (Standardstimuli: 1000 Hz, 80 %; deviante Stimuli: aufsteigende Frequenzen, 20 %)
- (b) Differenzwelle nach Substraktion der Standardwelle von der Devianzwelle

1.4.3 Generatoren der Mismatch Negativity

Die MMN hat zwei neuronale Hauptgeneratoren mit asymmetrischer Verteilung (Näätänen und Alho, 1995; Alho, 1995). Die MMN wird einerseits im bilateralen auditorischen Kortex innerhalb des Supratemporallappens generiert. In diesem Areal wurden zwei Subkomponenten der MMN gefunden. Die erste Subkomponente hat ihr Amplitudenmaximum zwischen 100 und 150 ms, die zweite Subkomponente zwischen 200 und 250 ms (Näätänen und Alho, 1995). Tierexperimentelle Studien (Csépe, 1995) als auch magnetenzephalographische Untersuchungen (Alho, 1995) vermuten die Lokalisation der ersten Subkomponente im primären auditorischen Kortex, die zweite Subkomponente wird dem sekundären auditorischen Kortex zugeschrieben. Die stärkste Aktivierung des temporalen Generators ist in der zur Stimulation kontralateralen Hemisphäre zu beobachten (Giard et al., 1990). Der zweite Generator der MMN befindet sich in lateralen Anteilen des frontalen Kortex. Mehrere Studien zeigten eine rechtshemisphärische Dominanz der frontalen Komponente (Giard et al., 1990; Paavilainen et al., 1991). Der frontale und der temporale Generator werden nahezu gleichzeitig aktiviert, wobei die Aktivität des temporalen Generators etwa 20 ms früher einsetzt (Rinne et al., 2000). Dies weist darauf hin, dass hier zumindest partiell ein serieller Prozess abgebildet ist, in dem auditorische Verarbeitungsschritte den frontalen Stimulus-Evaluationsvorgang einleiten (Näätänen, 1990). Es wird angenommen, daß die Aktivität der temporalen Komponente der MMN mit der automatischen, vorbewussten Erkennung des Stimuluswechsels assoziiert ist, während die nachfolgende Aktivität der frontalen Komponente die unwillkürliche Verarbeitung des Stimuluswechsels durch Vergleich des devianten Stimulus' mit der Gedächtnisspur der Standardstimuli sowie die Orientierung der Aufmerksamkeit anzeigt (Näätänen und Michie, 1979; Ritter et al., 1995). Eine frontale Struktur, die bei der Generierung der MMN involviert zu sein scheint, ist der dorsolaterale präfrontale Kortex, der eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Aufmerksamkeit einnimmt (Knight et al., 1981).

1.4.4 Psychologische Aspekte der Mismatch Negativity

Die Mismatch Negativity (MMN) spiegelt die zerebralen Prozesse, die bei der automatischen, vorbewussten Verarbeitung auditorischer Informationen involviert sind, als elektrophysiologisches Korrelat wider (Näätänen, 1995). Nach diesem Modell werden alle aufgenommenen Stimuli in einer neuronalen Gedächtnisspur entsprechend ihren physikalischen Charakteristika kodiert und gespeichert. Diese Gedächtnisspur wird durch die wiederholt auftretenden, gleichartigen Standardstimuli geformt und verstärkt und bildet somit die neurophysiologische Grundlage für das sensorische Kurzzeitgedächtnis, das auch als akustisches echoisches Gedächtnis bezeichnet wird. Alle eingehenden Stimuli werden mit dieser Gedächtnisspur verglichen. Das Auftreten eines devianten Stimulus derselben sensorischen Modalität führt zu einem neuronalen Mismatch-Prozess (Näätänen et al., 1993_a). Es könnte sich hierbei um ein biologisches Alarmsystem handeln, das auf Änderungen innerhalb der Umwelt aufmerksam machen soll (Näätänen und Picton, 1987). Ist diese Änderung auffällig genug, so wird die Aufmerksamkeit automatisch dem devianten Stimulus zugewendet.

Die Generierung der MMN tritt von der Aufmerksamkeit unabhängig auf und spiegelt folglich automatische, vorbewusste kortikale Verarbeitungsprozesse auditorischer Reize wider (Näätänen et al., 1993_b). Studien, bei denen die Probanden ihre Aufmerksamkeit aktiv visuellen Aufgaben zuwenden sollten, zeigten keine Abhängigkeit der MMN von der Aufmerksamkeit (Otten et al., 2000). Schlaf- und tierexperimentelle Studien bestätigen die Vermutung einer Unabhängigkeit von der Aufmerksamkeit durch ein Auftreten der MMN im Schlaf oder während einer Narkose (Kraus und McGee, 1994; Nashida et al., 2000). Näätänen sieht die MMN aufgrund ihrer Unabhängigkeit von der Aufmerksamkeit als einziges valides objektives Maß für die Genauigkeit zentraler auditorischer Verarbeitungsprozesse im menschlichen Gehirn an (Näätänen und Rinne, 2002).

1.4.5 Klinische Anwendungsbereiche der Mismatch Negativity

Zwar gehört die MMN nicht zu den klinischen Routinemethoden der Neurologie oder Psychiatrie, jedoch hat die MMN einige potenzielle klinische Anwendungsbereiche. Da die MMN automatisch auftritt und von einer Aufmerksamkeitszuwendung unabhängig ist, kann sie zur Evaluation bei Patienten mit schlechter Compliance, einschliesslich Neugeborenen und Kleinkindern, angewendet werden. Die Anwendungsbereiche umfassen sowohl die Evaluation von Gedächtnis- und Wahrnehmungsprozessen als auch die klinische Diagnose bestimmter Störungsbilder.

Die MMN kann zur Beurteilung von Wahrnehmungsprozessen eingesetzt werden. In der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde wird die MMN bereits zur Funktionsbestimmung von Cochlea-Implantaten genutzt (Singh et al., 2004). Auch zur diagnostischen Einschätzung aphasischer Patienten (Csépe, 1995), dysphasischer Kinder (Korpilahti und Lang, 1994) und Kinder mit einer Lernschwäche, die auf eine Hörminderung beruht (Kraus und McGee, 1994), wird die MMN eingesetzt. Neugeborene und Kleinkinder mit einer zentralen Hörschädigung können mit Hilfe der MMN frühzeitig identifiziert werden (Kurtzberg et al., 1988; Kurtzberg, 1989; Alho et al., 1990).

Die MMN lässt ebenfalls eine Beurteilung von Gedächtnisprozessen zu (Näätänen et al., 1993_a). Die Länge des ISI scheint für die Differenzierung dementieller Prozesse entscheidend zu sein. Mehrere Studien zeigten, dass die MMN bei kurzen ISI sowohl bei jungen als auch bei älteren Normalprobanden sehr ähnliche Amplituden aufwies. Bei längeren ISI wurden bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden kleinere und verzögerte Amplituden beobachtet, was für eine verminderte neuronale Plastizität im Alter spricht (Cooper et al., 2006). Ein sehr ähnliches Muster zeigten ebenfalls Patienten mit einer Alzheimer-Demenz (Pekkonen et al., 1994) oder einem Parkinson-Syndrom (Pekkonen et al., 1995).

Die MMN kann ferner zur Beurteilung von Bewusstseinsstörungen herangezogen werden. Zustände hoher Vigilanz gehen mit einer ausgeprägten MMN-Amplitude einher (Lang et al., 1995). Substanzen, die die kognitive und motorische Leistungsfähigkeit herabsetzen, beispielsweise Sedativa (Born et al., 1987) und

Alkohol (Jääskeläinen et al., 1995), bewirken eine Verminderung der MMN-Amplitude. Die MMN kann ferner, je nach Ausmaß der Hirnschädigung, zur Prognose komatöser Zustände bzw. als Prädiktor für das Wiedererlangen des Bewusstseins eingesetzt werden (Kane et al., 1993; Fischer et al., 1999).

1.4.6 Mismatch Negativity und Schizophrenie

Defizite in der Generierung der MMN sind ein stabiles Merkmal der Schizophrenie und zeigen bei diesen Patienten Störungen der auditorischen Informationsverarbeitung und des auditorischen sensorischen Gedächtnisses an (Umbricht et al., 2003). Eine signifikante Abschwächung der MMN-Amplitude bei schizophrenen Patienten wurde erstmalig von Shelley et al. (1991) beschrieben und in zahlreichen nachfolgenden Studien bestätigt (Umbricht und Krljes, 2005). Die Verminderung der MMN bei schizophrenen Patienten tritt von der Länge des ISI unabhängig auf, sodass die Ursache für die verminderte MMN nicht in einem bei Patienten schnelleren Abbau der Gedächtnisspur des Standardstimulus zu suchen ist (Javitt et al., 2000). Ferner zeigte sich, dass insbesondere auch bei sehr starken Abweichungen eine Verminderung der MMN zu beobachten ist, sodass eine gestörte Wahrnehmung als Ursache ebenfalls als unwahrscheinlich anzunehmen ist (Javitt et al., 1998). Es wird folglich vermutet, dass die Schizophrenie am ehesten mit einem Defizit in der Ausbildung und Aufrechterhaltung des sensorischen Gedächtnisses assoziiert ist. Ein grosser Vorteil der MMN gegenüber anderen neurophysiologischen Testmethoden bei der Untersuchung kortikaler Dysfunktionen bei der Schizophrenie ist hierbei ihre Unabhängigkeit von der Aufmerksamkeit und dem Bewusstsein. Bei Patienten mit einer uni- oder bipolaren Störung (Umbricht et al., 2003) und bei Patienten mit einer Zwangsstörung (Oades et al., 1997) scheint im Gegensatz zu Patienten mit einer Schizophrenie keine verminderte MMN vorzuliegen.

Aus klinischer Sicht zeigt die verminderte MMN-Generierung an, dass die Aufmerksamkeitszuwendung in Richtung auffälliger Ereignisse in der Umwelt bei der Schizophrenie stark beeinträchtigt ist und schizophrene Patienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung in anderer Weise auf neue oder unerwartete Ereignisse reagieren und folglich nicht denselben Antriebe bei der Exploration der Umwelt

aufweisen. Dieses mangelhafte Alarmsystem könnte zu den charakteristischen Negativsymptomen der Schizophrenie im Sinne von Rückzug, sozialer Isolation und Interessenverlust beitragen (Javitt et al., 1995). Mehrere Studien bestätigten signifikante Korrelationen zwischen der MMN-Amplitude und der Ausprägung der Negativsymptomatik (Javitt et al., 2000). In diesem Zusammenhang zeigten Light und Braff (2005_a), dass das Ausmaß der MMN-Reduktion mit der Beeinträchtigung schizophrener Patienten bei der Bewältigung des Alltages korreliert. Dennoch blieben die MMN-Amplituden schizophrener Patienten mit einem ausgeprägt guten Funktionszustand deutlich kleiner als die der gesunden Kontrollpersonen.

Die Verminderung der MMN korreliert mit der Symptomatik als auch mit der Erkrankungsdauer. Patienten mit schwerer Symptomatik bzw. längerer Erkrankungsdauer zeigten eine ausgeprägtere Abschwächung der MMN als Patienten mit geringgradiger Symptomatik bzw. kürzerer Erkrankungsdauer (Kirino und Inoue, 1999). Bei Erstmanifestationen wurde keine (Salisbury et al., 2002) oder nur eine geringe Reduktion der MMN gefunden (Brockhaus-Dumke et al., 2005). Untersuchungen von Kindern als auch von erwachsenen Angehörigen ersten Grades schizophrener Patienten wiesen ebenfalls eine Verminderung der MMN-Amplitude auf (Jessen et al., 2001; Schreiber et al., 1996). Den Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass es sich bei der verminderten MMN zumindest teilweise um einen biologischen Marker der Schizophrenie handeln könnte.

Die Defizite bei der Generierung der MMN treten weitestgehend unabhängig von der Medikation auf (Javitt et al., 1995). Sowohl typische Antipsychotika der ersten Generation als auch Clozapin oder Risperidon blieben ohne Auswirkungen auf die MMN (Umbricht et al., 1998; Umbricht et al., 1999). Auch Benzodiazepine und andere Hypnotika als Begleitmedikation scheinen einen unbedeutenden Einfluss auf die Ausprägung der MMN zu haben (Kasai et al., 2002).

Die genauen Mechanismen, die den MMN-Defiziten bei schizophrenen Patienten zugrunde liegen, sind bislang noch nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass eine Funktionsstörung kortikaler N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-) Rezeptoren, die vorwiegend im präfrontalen Kortex lokalisiert sind, eine wichtige Rolle spielt (Javitt et al., 1996).

1.5 Hypothesen

1. Δ^9 -THC bewirkt als Agonist am zentralen CB₁-Rezeptor eine Verminderung der MMN-Amplitude, insbesondere an den frontalen Elektroden, als Ausdruck einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit.
2. CBD bewirkt als Antagonist am zentralen CB₁-Rezeptor einen Anstieg der MMN-Amplitude, insbesondere an den frontalen Elektroden, als Ausdruck einer positiven Beeinflussung der kognitiven Leistungsfähigkeit.
3. Die MMN-Amplitude ist mit dem Δ^9 -THC-Plasmaspiegel negativ korreliert. Höhere Δ^9 -THC-Konzentrationen gehen mit kleineren MMN-Amplituden einher.
4. Die MMN-Amplitude ist mit dem CBD-Plasmaspiegel positiv korreliert. Höhere CBD-Konzentrationen gehen mit grösseren MMN-Amplituden einher.
5. Die Analog Intoxication Rating Scale als Maß des subjektiven Rauschempfindens ist mit der MMN-Amplitude negativ und dem Δ^9 -THC-Plasmaspiegel positiv korreliert.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Untersuchungen wurden im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Phase-I-Studie mit doppeltem Crossover durchgeführt. Eine Screening-Untersuchung sieben Tage vor Studienbeginn beinhaltete eine körperliche und neurologische Untersuchung, eine Urinanalyse auf Δ^9 -THC, Psychopharmaka und gängige illegale Drogen, eine Routine-Laboruntersuchung, ein 12-Kanal-EKG sowie bei weiblichen Probanden ein Schwangerschaftstest. An drei aufeinanderfolgenden Studientagen mit einer jeweiligen Wash-out-Phase von sieben Tagen wurden den Probanden jeweils randomisiert vier Kapseln Δ^9 -THC (insgesamt 10 mg), Cannabis-Extrakt (insgesamt 10 mg Δ^9 -THC und 5.4 mg CBD) oder Placebo mit einem Glas Wasser (200 ml) verabreicht. Die Probanden mussten mindestens acht Stunden vor Einnahme bis vier Stunden nach Einnahme der Studienmedikation nüchtern bleiben und durften kein Nikotin konsumieren. An den Studientagen wurden vor der Kapseleinnahme Urinanalysen auf Δ^9 -THC, Psychopharmaka und gängige illegale Drogen durchgeführt.

Die MMN-Ableitung erfolgte im neurophysiologischen Labor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité - Universitätsmedizin Berlin zweieinhalb Stunden nach der Kapseleinnahme. Nach der Ableitung (drei Stunden nach Kapseleinnahme) wurde den Probanden eine Blutprobe (10 ml) entnommen und unmittelbar nach Abnahme bei 1500 g für 15 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert, bei -20 °C gelagert und am Abend der jeweiligen Studientage in das Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Bestimmung der Plasmaspiegel für Δ^9 -THC, 11-OH-THC, THC-COOH und CBD gebracht. Ferner wurde drei Stunden nach Kapseleinnahme das subjektive Rauschempfinden mit Hilfe der Analog Intoxication Rating Scale (AIR-Scale) erfasst. Die Probanden befanden sich während des gesamten Studientages unter Aufsicht. Zur Feststellung der Unbedenklichkeit einer Entlassung nach Hause wurden die Probanden neun Stunden nach Kapseleinnahme eingehend körperlich und neurologisch untersucht.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt und folgte den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) und Betäubungsmittelgesetzes (BtMG). Für den Start der Studie wurde eine befristete Erlaubnis nach § 3 BtMG durch die Bundesopiumstelle, Bonn, erteilt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.2 Probanden

Die Zielpopulation rekrutierte sich hauptsächlich aus Studentinnen und Studenten der Humboldt - Universität zu Berlin. Die Probanden wurden vor Beginn der Studienteilnahme ausführlich schriftlich und mündlich über die Gefahren dieser Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Alle Probanden hatten Vorerfahrungen mit Cannabiskonsum in der Vergangenheit, waren aber laut eigenen Aussagen mindestens einen Monat vor Studienbeginn abstinent. Einem strukturierten psychiatrischen Interview zufolge waren bei allen Probanden keine Abhängigkeits-, andere psychiatrische, neurologische oder körperliche Erkrankungen bekannt. Mindestens einen Monat vor Studienbeginn sowie während der Studie durften keine Medikamente mit Ausnahme von hormonellen Kontrazeptiva eingenommen werden. Weitere Ausschlusskriterien waren ein aktueller Nikotinkonsum von über 10 Zigaretten pro Tag, physische oder psychische Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Cannabis in der Vergangenheit sowie Schwangerschaft und Stillzeit bei den weiblichen Probanden. Nach Beendigung der Studie wurde den Teilnehmern eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 350 EUR ausgezahlt.

27 gesunde, rechtshändige und normal hörende Probanden nahmen an der Untersuchung teil. Zwei männliche Probanden mussten aufgrund von technisch nicht einwandfreien Ableitungen und drei weibliche Probanden aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber der Studienmedikation ausgeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der verbleibenden 22 Probanden betrug 28 ± 6 Jahre. 11 Probanden waren weiblichen, 11 Probanden waren männlichen Geschlechts.

2.3 Studienmedikation

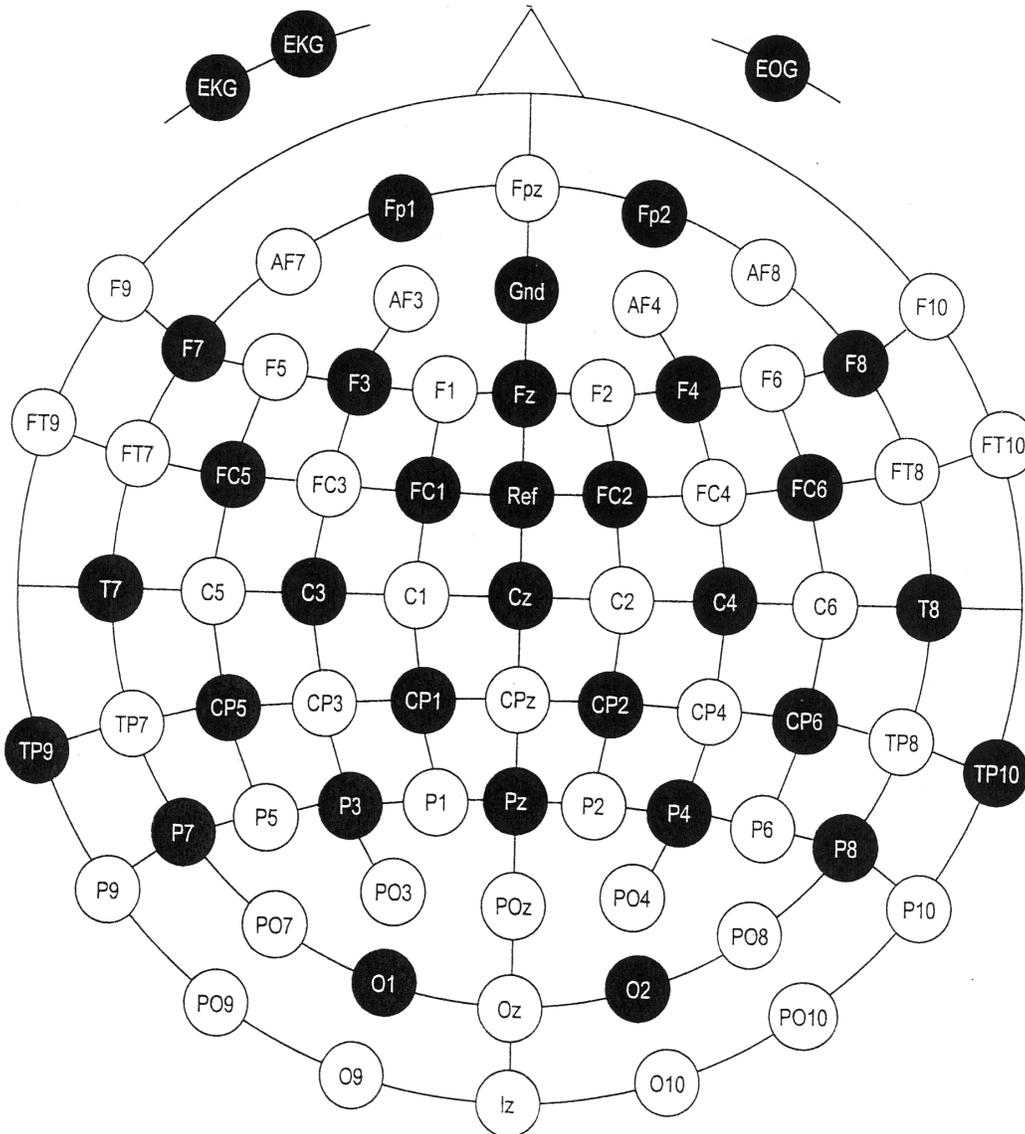
Die Studienmedikation wurde in Form von Weichgelatine-Kapseln verabreicht. Der flüssige Extrakt aus der *Cannabis sativa*-Pflanze (Extraktionsmedium: 96 % Ethanol) sowie aus der *Cannabis sativa*-Pflanze isoliertes Δ^9 -THC wurden vom Verein für Krebsforschung, Arlesheim, Schweiz, bereitgestellt. Die Weichgelatine-Kapseln wurden von der Firma Scherer GmbH & Co. KG, Eberbach, Deutschland, hergestellt und enthielten pro Kapsel entweder 2.5 mg Δ^9 -THC oder standardisierten Cannabis-Extrakt mit 2.5 mg Δ^9 -THC und 1.35 mg CBD oder Placebo. Als inaktive Grundsubstanz wurde Imwitor 742, ein Gemisch aus Mono- (> 45 %), Di- und Triglyceriden sowie Glycerol (maximal 2 %), verwendet. Die Kapseln zeigten untereinander keine äußerlichen Unterschiede und waren geschmacksneutral.

2.4 Aufzeichnung der Mismatch Negativity

Die MMN-Ableitung erfolgte in einem abgedunkelten, fensterlosen, schallisolierten und elektromagnetisch abgeschirmten Raum. Die Probanden saßen während der Ableitung in einem bequemen, leicht zurückgelehnten Sessel mit Armlehnen und Nackenrolle. Sie wurden angewiesen, während der Ableitung eine ruhige und entspannte Sitzhaltung einzunehmen. Während der Ableitung befand sich der Untersucher im Nebenraum, um die Aufzeichnung am Steuer-PC (BrainVision Recorder) zu überwachen und ein Einschlafen des Probanden zu erkennen. Das 32-Kanal-EEG-Gerät (BrainAmp) war im Ableitraum, Stimulator und Speichermedien waren im Nebenraum untergebracht.

Die MMN wurden mittels Elektrodenhaube (BrainCap) und 32 Ag-AgCl-Elektroden entsprechend dem internationalen 10/20-System (**Abbildung 4**) abgeleitet. Die Ableitungen an den Elektroden Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, T7 und T8 wurden zur Analyse (BrainVision Analyzer) herangezogen. Die Augenbewegungen wurden mit einer zusätzlichen Elektrode 1 cm unterhalb des linken äusseren Kanthus aufgezeichnet. Eine weitere Elektrode an der Position FCz diente als Referenz. Die Elektroden wurden mit Elektrodengel gefüllt. Die Vorbereitung umfasste etwa 20 Minuten.

Abbildung 4. Anordnung der Elektroden nach dem 10-20-System der internationalen Föderation



aus: BrainVision
Recorder-Handbuch

Vor Beginn der Ableitung wurden die Hautwiderstände aller Elektroden überprüft. Diese lagen jeweils unter 5 kOhm. Den Probanden wurde anschließend über einen Stereokopfhörer (Telephonics TDH 39 P) eine Sequenz aus 1000 binauralen Sinustönen (Dauer von 100 ms zuzüglich einer Anstiegs- und Abfallzeit von jeweils 10 ms, konstantes Interstimulus-Intervall von 450 ms, Intensität von 80 dB Schalldruckpegel) in randomisierter Folge präsentiert. Die Standardtöne (S1) mit einer Frequenz von 1000 Hz traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % auf, die devianten Töne (S2) mit einer Frequenz von 1500 Hz traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 10 % auf. Die Digitalisierungsrate betrug 250 Hz für den Aufzeichnungszeitraum von 100 ms vor dem Stimulus bis 460 ms nach dem Stimulus. Die Ableitung umfaßte etwa 30 Minuten.

Die Ableitungen wurden mit einem Notch-Filter von 50 Hz, einem High-Pass-Filter von 1.0 Hz (24 dB/oct) und einem Low-Pass-Filter von 20.0 Hz (24 dB/oct) digital gefiltert. Zur Mittelung wurde pro Stimulus das Segment mit einer Dauer von jeweils 560 ms (Start 100 ms vor dem Stimulus) auf Festplatte gespeichert. Eine 100 ms-Pre-Stimulus-Baseline wurde auf 0 μ V gesetzt. Um okuläre und muskuläre Artefakte sowie Bewegungsartefakte auszuschließen, wurden Segmente mit Amplituden über $\pm 100 \mu$ V an einem der Meßkanäle automatisch verworfen. Zur weiteren Auswertung musste die Mindestzahl der Mittelungen 50 artefaktfreie Segmente für die devianten Stimuli und 450 artefaktfreie Segmente für die Standardstimuli entsprechend 50 % der maximal erreichbaren Mittelungen betragen. Diese Bedingung wurde von allen Probanden erfüllt. Die durchschnittliche Mittelungszahl für die devianten Töne betrug 93.4. Die MMN wurde pro Proband durch Subtraktion der Standardwelle von der devianten Welle ermittelt. Dabei wurde die Amplitude der MMN als negativer Peak zwischen 130 und 250 ms nach Stimulus aus der Differenzwelle definiert.

2.5 Bestimmung der Cannabinoid-Plasmaspiegel

Die Bestimmung der Plasmaspiegel für Δ^9 -THC, CBD, 11-OH-THC und THC-COOH erfolgte mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) durch das Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Professor Fritz Pragst. Die Methodik wurde von Nadulski et al. (2005_a) eingehend beschrieben.

2.6 Analog Intoxication Rating Scale

Die Analog Intoxication Rating Scale ist ein etabliertes Testinstrument zur Selbstbeurteilung von Rauschzuständen (Mathew et al., 1999). Sie besteht aus einer 10 cm langen Linie, die die Spanne „nicht berauscht“ bis „extrem berauscht“ umfasst und vom Probanden durch einen senkrechten Strich markiert wird.

2.7 Biometrie und hypothesentestende Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS (Version 12.0 für Windows). Alle zu untersuchenden Variablen zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Test eine Normalverteilung ($p > 0.05$). Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Die Gruppenvergleiche wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung (MANOVA) und anschließendem T-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Die Korrelation der MMN-Amplituden mit den Plasmaspiegeln wurde mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten bestimmt. Alters- und Geschlechtseffekte wurden mit Hilfe von MANOVA getestet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt. Ein p -Wert < 0.1 wurde als statistische Tendenz gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 Cannabinoide und Mismatch Negativity

Die Mittelwerte der MMN-Amplituden an den Elektroden Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C3, Cz, C4, T7 und T8 unter den Bedingungen Δ^9 -THC, Cannabis-Extrakt und Placebo sind in **Tabelle 1** dargestellt. **Tabelle 2** zeigt die Mittelwerte der MMN-Latenzen.

Im intraindividuellen Vergleich zeigte sich eine signifikant größere MMN-Amplitude unter Cannabis-Extrakt gegenüber Placebo an der Elektrode Cz ($F(1/21)=4.83$, $p=0.016$, **Abbildung 5**). Im Lateralitätsvergleich fand sich ein hochsignifikanter Unterschied für die Elektrode C3 ($F(1/21)=6.41$, $p=0.007$), während sich für die Elektrode C4 lediglich eine statistische Tendenz zeigte ($F(1/21)=2.35$, $p=0.095$, **Tabelle 3**). Die MMN-Amplituden an den frontalen Elektroden zeigten unter Cannabis-Extrakt gegenüber Placebo keine signifikanten Unterschiede (Fz: $F(1/21)=0.72$, n.s.; F3: $F(1/21)=1.09$, n.s.; F4: $F(1/21)=1.24$, n.s.).

Im Vergleich von Δ^9 -THC gegenüber Placebo fanden sich verminderte MMN-Amplituden für die Elektroden Cz, C3 und C4, diese Ergebnisse erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Die MMN-Amplituden an den Elektroden Fz, F3 und F4 zeigten unter Δ^9 -THC gegenüber Placebo ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. An den übrigen in die Analyse einbezogenen Elektroden Fp1, Fp2, F7, F8, T7 und T8 konnten hinsichtlich der MMN-Amplitude weder unter Cannabis-Extrakt noch unter Δ^9 -THC gegenüber Placebo signifikante Unterschiede gefunden werden.

Die Kovariaten wie Alter (Cz: $r=0.02$, n.s.) oder Geschlecht (Cz: $-1.79\pm 1.38 \mu\text{V}$ vs. $2.08\pm 1.58 \mu\text{V}$, n.s.) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die MMN-Amplitude.

Die MMN-Latenzen unter Cannabis-Extrakt und Δ^9 -THC im Vergleich zu Placebo zeigten weder für die zentralen (Cz: $F(1/21)=0.33$, n.s.; C3: $F(1/21)=0.17$, n.s.; C4: $F(1/21)=0.21$, n.s.) noch für die frontalen Elektroden (Fz: $F(1/21)=0.17$, n.s.; F3: $F(1/21)=1.05$, n.s.; F4: $F(1/21)=1.76$, n.s.) signifikante Unterschiede.

Tabelle 1. MMN-Amplituden (in μV)

Elektroden	Δ^9 -THC		Cannabis-Extrakt		Placebo	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Fp1	-2.02	1.62	-1.93	1.69	-1.49	1.27
Fp2	-2.10	1.25	-1.92	1.76	-1.68	1.37
F3	-2.38	1.43	-2.42	1.50	-2.08	1.30
Fz	-2.55	1.64	-2.76	1.62	-2.44	1.34
F4	-2.52	1.41	-2.79	1.50	-2.38	1.31
F7	-1.29	0.95	-1.33	1.14	-0.64	0.92
F8	-1.68	1.37	-1.67	1.07	-1.76	1.13
C3	-1.67	1.23	-2.27	1.27	-1.83	1.31
Cz	-1.66	1.48	-2.40	1.30	-1.93	1.45
C4	-1.60	1.43	-2.22	1.22	-1.83	1.29
T7	-0.63	0.98	-0.90	0.97	-0.26	0.83
T8	-1.09	0.57	-1.40	1.16	-1.33	0.77

Tabelle 2. MMN-Latenzen (in ms)

Elektroden	Δ^9-THC		Cannabis-Extrakt		Placebo	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Fp1	94.55	20.74	93.18	14.44	94.27	20.03
Fp2	95.82	20.58	95.00	15.83	96.36	20.46
F3	96.09	22.51	96.45	15.71	96.73	22.04
Fz	98.09	23.20	94.64	18.76	95.09	20.14
F4	96.64	21.92	95.82	15.94	100.18	21.58
F7	99.55	18.75	89.36	14.82	88.91	23.31
F8	93.09	20.81	93.55	19.71	93.09	19.98
C3	95.00	26.17	97.55	22.48	88.00	21.78
Cz	95.82	23.37	96.91	20.25	94.45	21.06
C4	99.27	23.34	96.09	18.89	93.64	22.08
T7	85.18	24.80	86,09	21.80	83.55	19.26
T8	91.91	26.39	93.27	28.52	95.18	28.10

Abbildung 5. MMN-Amplituden (in μV) an Cz

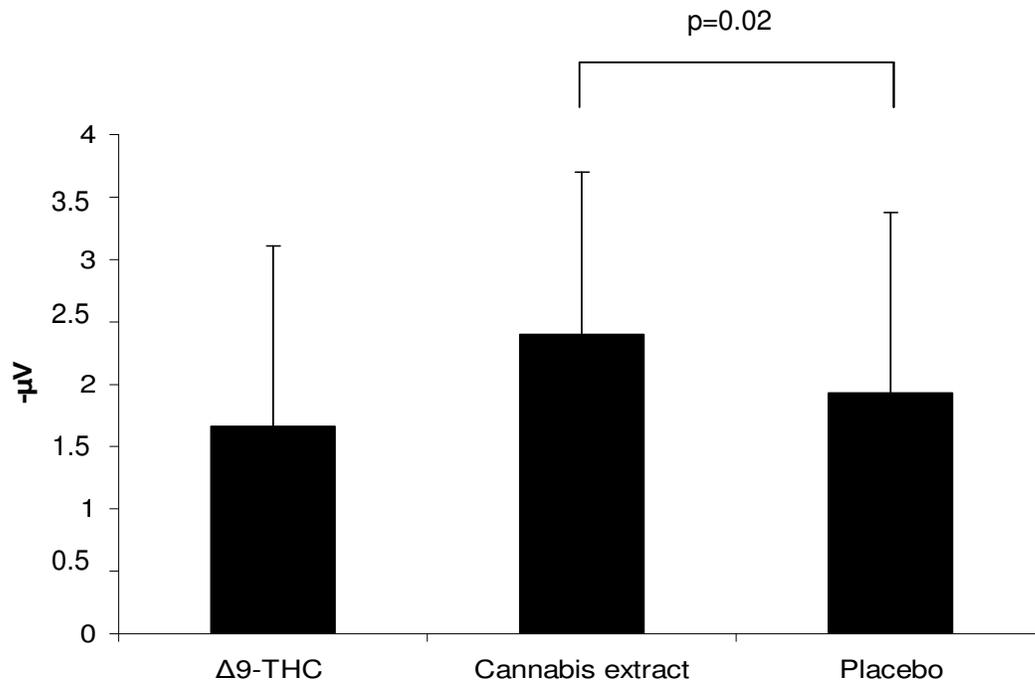


Tabelle 3. MMN-Amplituden (in μV) und p-Werte

	$\Delta^9\text{-THC}$	Cannabis- Extrakt	Placebo	
Elektroden	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	F(1/21)
Fz	-2.55 (1.64)	-2.76 (1.62)	-2.44 (1.34)	0.72, n.s.
F3	-2.38 (1.43)	-2.42 (1.50)	-2.08 (1.30)	1.09, n.s.
F4	-2.52 (1.41)	-2.79 (1.50)	-2.38 (1.31)	1.24, n.s.
Cz	-1.66 (1.48)	-2.40 (1.30) *	-1.93 (1.45)	4.83, p=0.02
C3	-1.67 (1.23)	-2.27 (1.27) *	-1.83 (1.31)	6.41, p=0.005
C4	-1.60 (1.43)	-2.22 (1.22) +	-1.83 (1.29)	2.35, p=0.09

Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich von Cannabis-Extrakt gegenüber Placebo.

* $p < 0.05$ vs. Placebo

+ $p < 0.1$ vs. Placebo

3.2 Cannabinoid-Plasmaspiegel und Mismatch Negativity

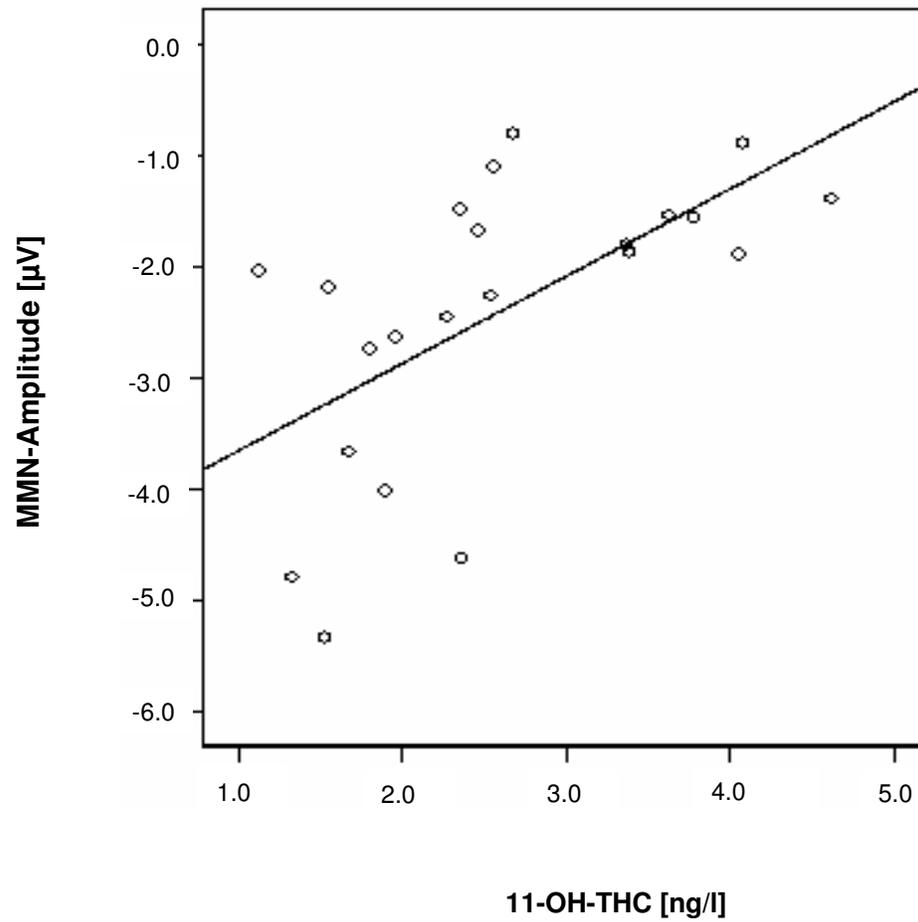
In **Tabelle 4** sind die Mittelwerte der Plasmaspiegel für Δ^9 -THC, CBD, 11-OH-THC und THC-COOH sowie der Punktwerte aus den AIR-Scales für alle 22 Probanden dargestellt.

Die Konzentration des Δ^9 -THC-Metaboliten 11-OH-THC war signifikant korreliert mit der MMN-Amplitude an der Elektrode Cz ($r=0.60$, $p=0.003$, **Abbildung 6**), C3 ($r=0.57$, $p=0.006$) und C4 ($r=0.62$, $p=0.002$). Die Plasmaspiegel für Δ^9 -THC (Cz: $r=0.30$, n.s.), CBD ($r=0.03$, n.s.) und THC-COOH ($r=0.19$, n.s.) zeigten hingegen keine signifikante Korrelation mit der MMN-Amplitude an Cz.

Tabelle 4. Plasmaspiegel für Δ^9 -THC, CBD, 11-OH-THC und THC-COOH (in ng/ml) sowie AIR-Scale-Punktwerte

	Δ^9 -THC	Cannabis- Extrakt	Placebo
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Δ^9 -THC	0.80 (0.46)	0.93 (0.45)	0
CBD	0	0.25 (0.27)	0
11-OH-THC	2.38 (1.11)	2.59 (0.99)	0
THC-COOH	27.87 (11.52)	28.25 (11.75)	0
AIR-Scale	3.57 (2.25)	4.16 (2.32)	0.23 (0.67)

Abbildung 6. Korrelation zwischen der MMN-Amplitude an Cz und der 11-OH-THC-Konzentration



3.3 Analog Intoxication Rating Scale und Cannabinoid-Plasmaspiegel

Die Mittelwerte der Punktwerte aus den AIR-Scales sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Die Punktwerte aus den AIR-Scales waren sowohl unter Cannabis-Extrakt als auch unter Δ^9 -THC signifikant höher als unter Placebo ($F(1/21)=26.93$, $p<0.001$). Unter Cannabis-Extrakt zeigte sich ein höherer Punktwert der AIR-Scale gegenüber Δ^9 -THC, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Entsprechend waren die Plasmaspiegel für Δ^9 -THC, 11-OH-THC und THC-COOH unter Cannabis-Extrakt höher als unter Δ^9 -THC, wobei jedoch auch hier das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde (Δ^9 -THC: $F(1/21)=50.83$, n.s.; 11-OH-THC: $F(1/21)=85.83$, n.s.; THC-COOH: $F(1/21)=102.34$, n.s.).

Es zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der Punktwerte der AIR-Scales mit der MMN-Amplitude an Cz ($r=-0.09$, n.s.), C3 ($r=-0.08$, n.s.) und C4 ($r=-0.19$, n.s.). Auch zeigten sich keine signifikanten Korrelationen der Punktwerte der AIR-Scales mit den Plasmaspiegeln für Δ^9 -THC ($r=-0.07$, n.s.), CBD ($r=0.14$, n.s.), 11-OH-THC ($r=0.01$, n.s.) und THC-COOH ($r=0.24$, n.s.).

4. Diskussion

4.1 Einfluss von Cannabinoiden auf die Mismatch Negativity

Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikant höhere MMN-Amplitude unter standardisiertem Cannabis-Extrakt an den zentralen Positionen im Vergleich zu Placebo. Reines Δ^9 -THC hingegen führte im Vergleich zu Placebo zu einer Reduktion der MMN-Amplitude an den zentralen Positionen, welche entgegen der Erwartungen das Signifikanzniveau jedoch nicht erreichte. Durch Subtraktion der Effekte des reinen Δ^9 -THC auf die MMN-Generierung von den Effekten des standardisierten Cannabis-Extraktes, welches neben Δ^9 -THC auch CBD beinhaltete, läßt sich die Vermutung aufstellen, dass die höhere MMN-Amplitude unter Cannabis-Extrakt auf die Effekte des CBD zurückgeführt werden kann. Defizite in der MMN-Generierung zeigen eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen hinsichtlich der auditorischen Informationsverarbeitung und des auditorischen Arbeitsgedächtnisses an (Näätänen, 1995). In diesem Kontext könnte ein Anstieg der MMN-Amplitude unter CBD zerebrale Funktionen widerspiegeln, die mit einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. Insofern leistet dieses Ergebnis einen Beitrag zur Diskussion über mögliche antipsychotische Eigenschaften des CBD. Sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Untersuchungen konnte eine antipsychotische Wirkung des CBD gezeigt werden (Zuardi et al., 1991 und 1995; Leweke et al., 2005). Die genauen Mechanismen der CBD-Wirkung sind noch unklar, es wird jedoch vermutet, dass neben dem endogenen Cannabinoidsystem auch das dopaminerge, serotonerge und glutamaterge System und deren Interaktion untereinander beteiligt seien (Pertwee, 2004).

Cannabinoide und das dopaminerge System

Zahlreiche Untersuchungen zeigten, dass Δ^9 -THC bei gesunden Probanden vorübergehende Schizophrenie-ähnliche Symptome hervorrufen kann. Diese Symptome schlossen Positiv- und Negativsymptome als auch kognitive Defizite ein. Das dopaminerge System ist maßgeblich an der Pathogenese dieser Symptome beteiligt. Eine enge Beziehung zwischen dem dopaminergen System und dem

endogenen Cannabinoidsystem wurde in einer Übersichtsarbeit von Fride (2002) beschrieben. Δ^9 -THC steigerte im Tierexperiment die Expression und die Aktivität der Tyrosinhydroxylase, eines Enzyms, das die Umsetzung von Tyrosin zu L-DOPA katalysiert und somit an der Dopamin-Biosynthese entscheidend beteiligt ist (Bonnin et al., 1996; Hernandez et al., 1997). Ferner konnte gezeigt werden, dass Δ^9 -THC sowohl die Dopamin-Wiederaufnahme (Hershkowitz et al., 1977) als auch den Dopamin-Transporter (Poddar und Dewey, 1980) hemmte. Analog zu anderen euphorisierenden Substanzen verstärkte Δ^9 -THC die Aktivität mesolimbischer dopaminergener Neuronen, insbesondere die neuronale Feuerrate der mesolimbischen dopaminergen Faserprojektion von der ventralen tegmental Area (VTA) in den Nucleus accumbens (NAc) (Gessa et al., 1998). Szabo et al. (2002) zeigten ebenfalls einen Anstieg der mesolimbischen dopaminergen Aktivität, welcher jedoch indirekt auf einer Hemmung der GABAergen Neurotransmission im VTA durch den synthetischen CB₁-Agonisten WIN 55212-2 beruht. Gamma-Aminobuttersäure (GABA) hat einen hemmenden Einfluss auf dopaminerge Neuronen. Die Hemmung der GABAergen Neurotransmission konnte durch den synthetischen CB₁-Antagonisten SR141716A unterdrückt werden. Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zeigten darüberhinaus eine Steigerung der präsynaptischen Dopaminfreisetzung und eine Hemmung des Dopaminabbaus unter Δ^9 -THC insbesondere im präfrontalen Kortex (Chen et al., 1990; Jentsch et al., 1998; Verrico et al., 2003), der bei der Integration kognitiver und emotionaler Funktionen und bei der Pathogenese der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt (Thierry et al., 1978) und eine hohe CB₁-Rezeptorendichte aufweist (Herkenham et al., 1990). Die gesteigerte synaptische dopaminerge Aktivität unter Δ^9 -THC-Einfluss konnte im Rahmen einer Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Untersuchung bei einem schizophrenen Patienten bestätigt werden (Voruganti et al., 2001).

Die Vermutung, dass die Steigerung der dopaminergen Aktivität nach Aktivierung des endogenen Cannabinoidsystems und die einhergehenden psychotischen Symptome nach Einsatz dopaminergener D₂-Rezeptorantagonisten reversibel sein müssten, konnte nicht abschliessend geklärt werden. Berk et al. (1998) zeigten, dass die D₂-Antagonisten Olanzapin und Haloperidol bei der Behandlung Cannabis-induzierter psychotischer Störungen erfolgreich eingesetzt werden könnten. Dieses Ergebnis

konnte in einer weiteren pharmakologischen Studie nicht bestätigt werden (D'Souza et al., 2005). Hierbei verstärkte die Gabe von Δ^9 -THC bestehende Positivsymptome schizophrener Patienten trotz simultaner Behandlung mit D_2 -Antagonisten.

Als CB_1 -Antagonist ist CBD in der Lage, die Effekte des Δ^9 -THC auf das dopaminerge System zu vermindern. Zu einem ähnlichen Ergebnis im Tierexperiment kamen Mallet und Beninger (1998). Durch Δ^9 -THC und Anandamid hervorgerufene Defizite im Arbeitsgedächtnis konnten durch den synthetischen CB_1 -Rezeptorantagonisten SR141716A signifikant vermindert werden. Die Gabe von Haloperidol, einem typischen Antipsychotikum, das überwiegend als Antagonist am dopaminergen D_2 -Rezeptor wirkt, zeigte als Ausdruck der verbesserten kognitiven Funktionen ebenfalls einen Anstieg der MMN-Amplitude (Kähkönen et al., 2001).

Cannabinoide und das serotonerge System

Desweiteren scheint das serotonerge System, das vor allem bei der Pathogenese der schizophrenen Negativsymptome bedeutsam zu sein scheint, für die antipsychotische Wirkung des CBD mitverantwortlich zu sein. Negativsymptome gehen eng mit kognitiven Defiziten einher, die unter anderem durch eine beeinträchtigte MMN-Generierung gekennzeichnet sind (Light und Braff, 2005_b). Ein Zusammenhang zwischen dem serotonergen System und der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde eingehend von Buhot et al. (2000) beschrieben. Die serotonerge Aktivität im menschlichen Gehirn kann durch die akute Tryptophan-Depletion (ATD) beeinflusst werden. Die Aminosäure Tryptophan ist die Vorläufersubstanz des Serotonins (5-Hydroxytryptamin, 5-HT). Die ATD bewirkt eine Verringerung der Tryptophan-Konzentration im Plasma und im Gehirn und nachfolgend eine Verringerung der Serotonin-Synthese in zahlreichen kortikalen Regionen, unter anderem im temporalen und präfrontalen Kortex (Nishizawa et al., 1997). Kähkönen et al. (2005) zeigten einen Anstieg der MMN-Amplitude nach ATD als Ausdruck einer verbesserten kognitiven Leistungsfähigkeit. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse läßt sich vermuten, dass eine Beziehung zwischen dem serotonergen System und dem endogenen Cannabinoidsystem existiert und CBD unter anderem als möglicher Serotoninantagonist für den Anstieg

der MMN-Amplitude in dieser Studie verantwortlich ist. 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaften sind unter anderem für Clozapin, einem atypischen Antipsychotikum, das den typischen Antipsychotika bei der Behandlung der chronischen Schizophrenie mit überwiegender Negativsymptomatik überlegen zu sein scheint, beschrieben. Russo et al. (2005) zeigten *in vitro* agonistische Eigenschaften des CBD am 5-HT_{1A}-Rezeptor und antagonistische Eigenschaften, jedoch mit geringerer Affinität, am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Dennoch konnte keine Änderung der MMN-Amplitude unter Clozapin bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (Umbricht et al., 1998).

Cannabinoide und das glutamaterge System

CB₁-Rezeptoren kommen in präsynaptischen Nervenendigungen glutamaterger Synapsen innerhalb des Hippokampus vor (Pettit et al., 1998). Die Aktivierung dieser Rezeptoren durch Δ^9 -THC ist mit einer verminderten Glutamatausschüttung assoziiert (Piomelli et al., 2000). CBD scheint ebenfalls die Aktivität des glutamatergen Systems zu beeinflussen. Sowohl Δ^9 -THC als auch CBD reduzierten die über den NMDA-Rezeptor vermittelte Neurotoxizität unabhängig von einer Beteiligung der Cannabinoidrezeptoren und mit einer ähnlich ausgeprägten Affinität (Hampson et al., 2000). Folglich haben Δ^9 -THC und CBD, die am CB₁-Rezeptor entgegengesetzte Wirkungen aufweisen, einen direkten Einfluss auf den NMDA-Rezeptor. Der NMDA-Rezeptor scheint bei der Generierung der MMN maßgeblich beteiligt zu sein (Javitt et al., 1996). Es wird vermutet, dass eine Dysfunktion oder Dysregulation der NMDA-Rezeptor-vermittelten Neurotransmission für die schweren Störungen des Arbeits- und Langzeitgedächtnisses bei schizophrenen Patienten verantwortlich sein könnte (Javitt et al., 1996). Durch die Gabe von NMDA-Antagonisten, beispielsweise Ketamin, wurden schizophrenieähnliche Symptome und kognitive Defizite hervorgerufen, die sowohl im Tier- als auch im Humanexperiment mit einer Reduktion der MMN-Amplitude einhergingen (Umbricht et al., 2000). Folglich erscheint es möglich, dass die neuroprotektiven Eigenschaften des CBD durch Interaktion mit dem NMDA-Rezeptor für den Anstieg der MMN-Amplitude verantwortlich sind. Δ^9 -THC zeigte ebenfalls neuroprotektive Eigenschaften, ging jedoch mit einer verminderten MMN-Amplitude einher. Die Bedeutung des Δ^9 -THC in diesem Kontext ist bislang nicht bekannt.

Die genauen Mechanismen der Cannabinoidwirkungen auf der Neurotransmitterebene, die den Änderungen der MMN-Generierung als Ausdruck einer Beeinflussung der auditorischen Informationsverarbeitung zugrunde liegen, sind bislang noch unklar. Die Literatur liefert lediglich Hinweise auf eine Interaktion des endogenen Cannabinoidsystems mit den genannten Neurotransmittersystemen und der möglichen Auswirkung auf die Ausprägung der MMN-Generierung. Da in dieser Studie ausschließlich Normalprobanden untersucht wurden, liegt es nahe, den Einfluss von Cannabinoiden, insbesondere des CBD, auf die MMN bei schizophrenen Patienten mit manifesten kognitiven Einschränkungen zu untersuchen. Ein weiterer Schritt zur Bestimmung der beteiligten Neurotransmittersysteme ist die Untersuchung bekannter genetischer Polymorphismen, die die Aktivität verschiedener Systeme nachweislich beeinflussen und als Vulnerabilitätsgene für die Schizophrenie aktuell stark diskutiert werden.

4.2 Einfluss der Cannabinoid-Plasmaspiegel auf die Mismatch Negativity

Die Studie zeigt eine signifikante Korrelation zwischen 11-OH-THC, dem psychoaktiven Hauptmetaboliten des Δ^9 -THC, und der MMN-Amplitude an den zentralen Positionen. Dabei gingen höhere 11-OH-THC-Konzentrationen mit verminderten MMN-Amplituden einher. Zum Zeitpunkt der MMN-Ableitung und der Blutentnahme drei Stunden nach Kapseleinnahme wurde Δ^9 -THC bereits vorwiegend zu seinem Metaboliten 11-OH-THC abgebaut. In einer nachfolgenden Analyse der pharmakokinetischen Profile zeigte sich eine maximale Δ^9 -THC-Konzentration zwischen 30 Minuten und einer Stunde nach Kapseleinnahme. 11-OH-THC hingegen wies eine im Vergleich zu Δ^9 -THC um etwa 25 Minuten spätere maximale Konzentration auf (Nadulski et al., 2005_b). 11-OH-THC hat ein ähnliches Wirkungsspektrum mit äquipotenten psychoaktiven Effekten wie Δ^9 -THC. In diversen tierexperimentellen Untersuchungen war 11-OH-THC sogar drei- bis siebenfach potenter als Δ^9 -THC (Grotenhermen, 2005). Es kann angenommen werden, dass die 11-OH-THC-Konzentration, die am Ende der Ableitung bestimmt wurde, die Δ^9 -THC-Konzentration während der Ableitung widerspiegelt. Δ^9 -THC und 11-OH-THC können als CB₁-Antagonisten vermutlich über eine Aktivierung des endogenen

Cannabinoidsystems und dessen Interaktion mit den genannten Neurotransmittersystemen Schizophrenie-ähnliche Symptome und kognitive Defizite hervorrufen. Da die MMN kognitive Defizite insbesondere bei schizophrenen Patienten widerspiegelt, erscheint es folgerichtig, dass erhöhte Δ^9 -THC- und 11-OH-THC-Konzentrationen mit einer verminderten MMN-Amplitude einhergehen. Entgegen den Erwartungen konnte keine Korrelation zwischen der CBD-Konzentration und der MMN-Amplitude nachgewiesen werden.

4.3 Topographie der Mismatch Negativity

Entgegen der Erwartungen zeigte sich eine grössere MMN-Amplitude unter Cannabis-Extrakt im Vergleich zu Placebo lediglich an den Elektroden Cz, C3 und C4, jedoch nicht an den frontalen Positionen, die unter anderem den präfrontalen Kortex repräsentieren. Es kann vermutet werden, dass Cannabis-Extrakt, insbesondere CBD, hauptsächlich die temporalen Generatoren der MMN im primären auditorischen Kortex, deren maximale Amplitude an den zentralen Elektroden abgeleitet werden kann, beeinflusst (Giard et al., 1990; Alho, 1995; Gallinat et al., 2002). Prozesse innerhalb des temporalen Kortex sind an der Genese von akustischen Halluzinationen und Bewusstseinsstörungen beteiligt. Funktionelle Magnetresonanztomographie-, Magnetenzephalographie- und Positronenemissionstomographie-Studien zeigten eine Aktivierung des vorwiegend linken Gyrus temporalis superior während des Auftretens akustischer Halluzinationen bei schizophrenen Patienten (Silbersweig et al., 1995; Dierks et al., 1999; Ropohl et al., 2004). Eine Aktivierung präfrontaler Regionen blieb hingegen aus. Auch epileptische Aktivitäten mit akustischen Phänomenen einschließlich elementarer und komplexer akustischer Auren konnten im Gyrus temporalis superior lokalisiert werden (Mohamed et al., 2006).

4.4 Lateralität der Mismatch Negativity

Unter Cannabis-Extrakt zeigte sich ein signifikanter Anstieg der MMN-Amplitude an den zentralen Positionen über der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten Hemisphäre. Im menschlichen Gehirn sind zahlreiche Strukturen asymmetrisch verteilt und in eine der beiden Hemisphären stärker lateralisiert. Bei schizophrenen Patienten ist diese normale hemisphärische Asymmetrie verändert. Youn et al. (2002) beschrieben bei schizophrenen Patienten eine verminderte MMN-Generierung im vorwiegend linken Gyrus temporalis superior im Gegensatz zu gesunden Kontrollen, die eine normale linkshemisphärische Dominanz aufwiesen. Dieses Ergebnis war mit schizophrenen Positivsymptomen wie Halluzinationen negativ korreliert. Es wird folglich vermutet, dass schizophrene Patienten eine abnormale elektrophysiologische Aktivität im linken Gyrus temporalis superior generieren. Ein Zusammenhang zwischen abnormalen linkstemporalen Strukturen und schizophrenen Positivsymptomen wurde bereits in morphometrischen und funktionell-bildgebenden Studien beschrieben (Kircher et al., 2001; Shapleske et al., 2001). Diese Ergebnisse lassen die Vermutung eines antipsychotischen Effekts des CBD zu. Cannabis-Extrakt, das neben Δ^9 -THC auch CBD enthält, führte im Vergleich zu Placebo und reinem Δ^9 -THC zu einem linkshemisphärisch betonten Anstieg der MMN-Amplitude, insbesondere des linken Temporallappens, dem bei der Pathogenese schizophrener Positivsymptome eine wichtigere Rolle zukommt als dem rechten Temporallappen.

4.5 Analog Intoxication Rating Scale und Cannabinoid-Plasmaspiegel

Die Punktwerte der AIR-Scale als Maß des subjektiven Rauschempfindens waren unter Δ^9 -THC und Cannabis-Extrakt signifikant höher als unter Placebo. Unter Cannabis-Extrakt zeigte sich ein höherer Punktwert der AIR-Scale gegenüber Δ^9 -THC, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Entsprechend zeigte sich eine höhere Δ^9 -THC- und 11-OH-THC-Konzentration unter Cannabis-Extrakt im Vergleich zu reinem Δ^9 -THC, der Unterschied erreichte jedoch auch hier nicht das Signifikanzniveau. Die höhere Δ^9 -THC-Konzentration und die damit

einhergehende höhere 11-OH-Konzentration unter Cannabis-Extrakt läßt sich auf die Anwesenheit von CBD zurückführen. CBD ist in der Lage, das pharmakologische Profil von Δ^9 -THC zu verändern. Die gleichzeitige Gabe von CBD und Δ^9 -THC erhöht den THC-Plasmaspiegel durch Hemmung des hepatischen THC-Metabolismus über eine Inaktivierung des Cytochrom-P-450-Systems (Bornheim und Grillo, 1998). Insofern läßt sich das intensivere Rauschempfinden unter Cannabis-Extrakt im Vergleich zu reinem Δ^9 -THC bei äquivalenter Δ^9 -THC-Ursprungsdosis von 10 mg mit der höheren Konzentration der psychoaktiven Cannabinoide Δ^9 -THC und 11-OH-THC erklären.

5. Zusammenfassung

Schizophrene Erkrankungen gehen häufig mit verminderten Amplituden der akustisch evozierten Mismatch Negativity (MMN) einher. Defizite in der Generierung der MMN zeigen Störungen der auditorischen Informationsverarbeitung und des auditorischen sensorischen Gedächtnisses an. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), der psychoaktive Hauptbestandteil der *Cannabis sativa*-Pflanze, induziert als Agonist am zentralen Cannabinoidrezeptor (CB₁) akute Schizophrenie-ähnliche Symptome sowie kognitive Defizite. Cannabidiol (CBD), ein weiterer Bestandteil der *Cannabis sativa*-Pflanze ohne psychoaktive Wirkung, scheint als Antagonist am CB₁-Rezeptor neuroprotektive und antipsychotische Eigenschaften zu besitzen. Die Rolle des endogenen Cannabinoidsystems bei der Pathogenese der Schizophrenie und der Entwicklung kognitiver Defizite wird zur Zeit viel diskutiert. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass das endogene Cannabinoidsystem eng mit dem dopaminergen, serotonergen und glutamatergen System interagiert.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit doppeltem Crossover wurden die Auswirkungen von Δ^9 -THC und standardisiertem Cannabis-Extrakt, das neben Δ^9 -THC zusätzlich CBD enthält, auf die MMN bei 22 Normalprobanden (28 ± 6 Jahre, 11 männliche, 11 weibliche Probanden) untersucht. Die MMN wurde mit einem 32-Kanal-EEG abgeleitet. Insgesamt wurden 1000 akustische Stimuli präsentiert. Die Standardstimuli (1000 Hz, 80 dB, 100 ms) traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 90% auf, die devianten Stimuli (1500 Hz, 80 dB, 100 ms) traten mit einer Wahrscheinlichkeit von 10% auf.

Unter Cannabis-Extrakt zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Anstieg der MMN-Amplitude an den Elektroden Cz, C3 und C4. Δ^9 -THC ging hingegen mit einer verminderten MMN-Amplitude einher, die entgegen den Erwartungen das Signifikanzniveau jedoch nicht erreichte. An den frontalen Elektroden konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Durch Subtraktion der Effekte des Δ^9 -THC auf die MMN-Generierung von den Effekten des standardisierten Cannabis-Extraktes, welches neben Δ^9 -THC auch CBD beinhaltet, läßt sich die Vermutung aufstellen, dass die höhere MMN-Amplitude unter Cannabis-Extrakt auf die Effekte des CBD zurückgeführt werden kann. Ein Anstieg der MMN-Amplitude weist auf eine

gesteigerte kortikale Aktivierung und damit einhergehend auf eine gesteigerte kognitive Leistungsfähigkeit hinsichtlich der auditorischen Informationsverarbeitung hin, die mit dem positiven Einfluss des CBD in Zusammenhang gebracht werden kann. Insbesondere scheint die Aktivität des auditorischen Kortex von diesem Effekt zu profitieren, da an den frontalen Elektroden keine signifikanten Veränderungen beobachtet wurden. Desweiteren zeigte die MMN-Amplitude an den zentralen Elektroden eine signifikante Korrelation mit der Konzentration des 11-OH-THC, dem wichtigsten psychoaktiven Metaboliten des Δ^9 -THC. 11-OH-THC weist ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Δ^9 -THC auf. Zum Zeitpunkt der Ableitung der MMN wurde Δ^9 -THC bereits zu einem großen Teil zu 11-OH-THC metabolisiert.

Die genauen biologischen Mechanismen, die den Ergebnissen dieser Arbeit zugrunde liegen, bleiben unklar. Offensichtlich lassen sich kognitive Funktionen über das endogene Cannabinoidsystem beeinflussen. Hierbei scheinen Interaktionen des endogenen Cannabinoidsystems mit dem dopaminergen, serotonergen und glutamatergen System eine bedeutsame Rolle zu spielen. Weitere Bemühungen bei der Erforschung des endogenen Cannabinoidsystems und dessen Interaktionspotential mit weiteren Neurotransmittersystemen können zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie kognitiver Störungen beitragen sowie zukünftige therapeutische Konsequenzen hinsichtlich kognitiver Defizite, beispielsweise im Rahmen schizophrener Erkrankungen, aufzeigen.

6. Literatur und Software

6.1 Literatur

Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 201-206.

Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 1995; 16: 38-51.

Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-1486.

Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Br Med J* 2002; 325: 1212-1213.

Ballon N, Leroy S, Roy C, Bourdel MC, Charles-Nicolas A, Krebs MO, Poirier MF. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene (CNR1): association with cocaine addiction in an African-Caribbean population. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 126-130.

Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929; 87: 527-570.

Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 14: 177-180.

Bernardson G, Gunne LM. Forty-six cases of psychosis in cannabis abusers. *Int J Addict* 1972; 7: 9-16.

Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer, 2005.

Bisogno T, Hanus L, de Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, Moriello AS, Davis JB, Mechoulam R, di Marzo V. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001; 134: 845-852.

Bonnin A, de Miguel R, Castro JG, Raos JA, Fernandez-Ruiz JJ. Effects of perinatal exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the fetal and early postnatal development of tyrosine hydroxylase-containing neurons in rat brain. *J Mol Neurosci* 1996; 7: 291-308.

Born J, Kern W, Fehm-Wolsdorf G, Fehm HL. Cortisol effects on attentional processes in man as indicated by event-related potentials. *Psychophysiology* 1987; 24: 286-292.

Bornheim LM, Grillo MP. Characterization of cytochrome P450 3A inactivation by cannabidiol: possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chem Res Toxicol* 1998; 11: 1209-1216.

Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Pukrop R, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 73: 297-310.

Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse - a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002; 54: 243-251.

Buhot MC, Martin S, Segu L. Role of serotonin in memory impairment. *Ann Med* 2000; 32: 210-221.

Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, Harrison G. Prevalence of substance abuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 150-153.

Carney MWP, Bacelle L, Robinson B. Psychosis after cannabis use. *Br Med J* 1984; 288: 1047.

Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 45-49.

Chen J, Paredes W, Lowinson JH, Gardner EL. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol* 1990; 190: 259-262.

Chopra GS, Smith JW. Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 24-27.

Cleghorn JM, Kaplan RD, Szechtman B, Szechtman H, Brown GM, Franco S. Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 26-30.

Comings DE, Muhleman D, Gade R, Johnson P, Verde R, Saucier G, MacMurray J. Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with IV drug use. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 161-168.

Cooper RJ, Todd J, McGill K, Michie PT. Auditory sensory memory and the aging brain: a mismatch negativity study. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 752-762.

Csépe V. On the origin and development of the mismatch negativity. *Ear Hear* 1995; 16: 90-103.

Curran HV, Brignell C, Fletcher S, Middleton P, Henry J. Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology* 2002; 164: 61-70.

Dawson E. Identification of a polymorphic triplet marker for the brain cannabinoid receptor gene: use in linkage and association studies of schizophrenia. *Psych Genet* 1995; 5: s50-s51.

Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov DL. Studies in [³H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.

Dean B, Bradbury R, Copolov DL. Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem CNS: changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 585-592.

Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2001; 31: 659-668.

Deutsch DG, Ueda N, Yamamoto S. The fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 201-210.

Devane WA, Dysarz FA III, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.

Dierks T, Linden DEJ, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 1999; 22: 615-621.

Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 224.

D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen S, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 594-608.

Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004; 23: 914-920.

Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 803-807.

Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1601-1610.

Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system – an overview. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66: 221-233.

Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998; 20: 293-306.

Frodl-Bauch T, Kathmann N, Möller HJ, Hegerl U. Dipole localization and test-retest reliability of frequency and duration mismatch negativity generator processes. *Brain Topogr* 1997; 10: 3-8.

Gadzicki D, Müller-Vahl K, Stuhmann M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Mol Cell Probes* 1999; 13: 321-323.

Gallinat J, Mulert C, Bajbouj M, Herrmann WM, Schunter J, Senkowski D, Moukhtieva R, Kronfeldt D, Winterer G. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* 2002; 17: 110-127.

Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964; 86: 1646-1647.

Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 39-44.

Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 1990; 27: 627-640.

Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999; 2: 358-363.

Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2108-2114.

Grotenhermen F. *Cannabis und Cannabinoide*. Bern: Verlag Hans Huber, 2001.

Grotenhermen F. Pharmacology of Cannabinoids. *Neuroendocrinol Lett* 2004; 25: 14-23.

Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005; 4: 507-530.

Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1155-1163.

Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 274-282.

Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci* 1999; 65: 715-723.

Hampson RE, Deadwyler SA. Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *J Neurosci* 2000; 20: 8932-8942.

Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1932-1936.

Herman AI, Kranzler HR, Cubells JF, Gelernter J, Covault J. Association study of the CNR1 gene exon 3 alternative promoter region polymorphisms and substance dependence. *Am J Med Genet Part B* 2006; 141: 499-503.

Hernandez ML, Garcia-Gil L, Berrendro F, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol increases the activity of tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons. *J Mol Neurosci* 1997; 8: 83-91.

HersHKowitz M, Goldman R, Raz A. Effects of neurotransmitter uptake. ATPase activity and morphology of mouse brain synaptosomes. *Biochem Pharmacol* 1977; 26: 1327-1331.

Hoehe MR, Caenazzo L, Martinez MM, Hsieh WT, Modi WS, Gershon ES, Bonner TI. Genetic and physical mapping of the human cannabinoid receptor gene to chromosome 6q14-q15. *New Biol* 1991; 3: 880-885.

Howlett AC. The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 619-631.

Imade AGT, Ebie JC. A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 134-136.

Jääskeläinen IP, Pekkonen E, Alho K, Sinclair JD, Sillanaukee P, Näätänen R. Dose-related effect of alcohol on mismatch negativity and reaction time performance. *Alcohol*, 1995; 12: 491-495.

Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 550-558.

Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11962-11967.

Javitt DC, Grochowski S, Shelley AM, Ritter W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 143-153.

Javitt DC, Shelley AM, Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1733-1737.

Jentsch JD, Verrico CD, Le D, Roth RH. Repeated exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998; 246: 169-172.

Jessen F, Fries T, Kucharski C, Nishimura T, Hoenig K, Maier W, Falkai P, Heun R. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2001; 309: 185-188.

Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 116-122.

Kähkönen S, Ahveninen J, Jääskeläinen IP, Kaakkola S, Näätänen R, Huttunen J, Pekkonen E (2001). Effects of haloperidol on selective attention, a combined whole-head MEG and high-resolution EEG study. *Neuropsychopharmacology* 107: 117-123.

Kähkönen S, Mäkinen V, Jääskeläinen IP, Pennanen S, Liesivuori J, Ahveninen J. Serotonergic modulation of mismatch negativity. *Psychiatry Res* 2005; 138: 61-74.

Kane NM, Curry SH, Butler SR, Cummins BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 1993; 341: 688.

Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Yumoto M, Itoh K, Koshida I, Abe O, Kato N. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 141-150.

Kathman N, Frodl-Bauch T, Hegerl U. Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 317-323.

Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4: 231-244.

Kircher TTJ, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Neural correlate of formal thought disorder in schizophrenia. Preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 769-774.

Kirino E, Inoue R. The relationship of mismatch negativity to quantitative EEG and morphological findings in schizophrenia. *J Psychiatric Res* 1999; 33: 445-456.

Kleiber D, Kovar KA. Auswirkungen des Cannabiskonsums. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1997.

Knight RT, Hillyard SA, Woods DL, Neville HJ. The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 571-582.

Korpilahti P, Lang H. Auditory ERP components and mismatch negativity in dysphasic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91: 256-264.

Kouri E, Pope HG, Yurgelun-Todd D, Gruber S. Attributes of heavy vs occasional marijuana smokers in a college population. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 475-481.

Kraus N, McGee T. Mismatch negativity in the assessment of central auditory function. *Am J Audiol* 1994; 3: 139-151.

Kurtzberg D. Cortical event-related potential assessment of auditory system function. *Sem Hearing* 1989; 10: 252-261.

Lang AH, Eerola O, Korpilahti P, Holopainen I, Salo S, Aaltonen O. Practical issues in the clinical application of mismatch negativity. *Ear Hear* 1995; 16: 118-130.

Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet Part B* 2001; 105: 749-752.

Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10: 1665-1669.

Leweke FM, Gerth CW, Klosterkötter J. Cannabis-associated psychosis. *CNS Drugs* 2004; 18: 895-910.

Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Mauss C, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Klosterkötter J (2005). Cannabidiol as an antipsychotic: a double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs amisulpride in acute schizophrenia. 2005 Symposium on the Cannabinoids, Burlington, Vermont.

Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005_a; 62: 127-136.

Light GA, Braff DL. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005_b; 162: 1741-1743.

Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 273-279.

Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 437-443.

Mallet PE, Beninger RJ. The cannabinoid CB₁ receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by Δ^9 -tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 1998; 140: 11-19.

Mäntysalo S, Näätänen R. The duration of a neuronal trace of an auditory stimulus as indicated by event-related potentials. *Biol Psychology* 1987; 24: 183-195.

Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernandez E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 437-441.

Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.

Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE. Regional cerebral blood flow and depersonalisation after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 10: 67-75.

Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 11S-19S.

Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Murray RM. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001; 36: 338-342.

Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 1985; 65: 37-91.

Mohamed IS, Otsubo H, Pang E, Chuang SH, Rutka JT, Dirks P, Weiss SK, Snead OC. Magnetoencephalographic spike sources associated with auditory auras in paediatric localisation-related epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1256-1261.

Morita Y, Ujike H, Tanaka Y, Uchida N, Nomura A, Ohtani K, Kishimoto M, Morio A, Imamura T, Sakai A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 376: 182-187.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.

Näätänen R. Selective attention and evoked potentials in humans: a critical review. *Biol Psychiatry* 1975; 2: 237-307.

Näätänen R. The role of attention and auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive functions. *Behav Brain Sci* 1990; 13: 201-288.

Näätänen R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear* 1995; 16: 6-18.

Näätänen R, Michie PT. Early selective attention effects on the evoked potential. A critical review and reinterpretation. *Biol Psychology* 1979; 8: 81-136.

Näätänen R, Picton TW. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology* 1987; 24: 375-425.

Näätänen R, Alho K. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr* 1995; 7: 315-320.

Näätänen R, Rinne T. Electric brain response to sound repetition in humans: an index of long-term-memory – trace formation? *Neurosci Lett* 2002; 318: 49-51.

Näätänen R, Schröger E, Karakas S, Tervaniemi M, Paavilainen P. Development of a memory trace for a complex sound in the human brain. *Neuroreport* 1993_a; 4: 503-506.

Näätänen R, Paavilainen P, Tiitinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology* 1993_b; 30: 436-450.

Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. 'Primitive intelligence' in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001; 24: 283-288.

Nadulski T, Sporkert F, Schnelle M, Stadelmann AM, Roser P, Schefter T, Pragst F. Simultaneous and sensitive analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in plasma after oral application of small doses of THC and cannabis extract. *J Anal Toxicol* 2005_a; 29: 782-789.

Nadulski T, Pragst F, Weinberg G, Roser P, Schnelle M, Fronk EM, Stadelmann AM. Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC verses standardized cannabis extract. *Ther Drug Monit* 2005_b; 27: 799-810.

Nashida T, Yabe H, Sato Y, Hiruma T, Sutoh T, Shinozaki N, Kaneko S. Automatic auditory information processing in sleep. *Sleep* 2000; 23: 821-828.

Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308-5313.

Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D, Grzella I. Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 1196-1210.

Otten LJ, Alain C, Picton TW. Effects of visual attentional load on auditory processing. *Neuroreport* 2000; 11: 875-880.

Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78: 466-479.

Pekkonen E, Jousmäki V, Könönen M, Reinikainen K, Partanen J. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neuroreport* 1994; 5: 2537-2540.

Pekkonen E, Jousmäki V, Reinikainen K, Partanen J. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 47-52.

Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 127-130.

Pertwee RG. The pharmacology and therapeutic potential of cannabidiol. In: Mathre ML (ed.). *Cannabinoids*. Norwell, MA: Kluwer Academic, 2004: pp 1-52.

Pettit DA, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, Cabral GA. Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. *J Neurosci Res* 1998; 51: 391-402.

Picton TW, Alain C, Otten L, Ritter W, Achim A. Mismatch negativity: different water in the same river. *Audiol Neurootol* 2000; 5: 111-139.

Piomelli D, Giuffrida A, Calignano A, Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 218-224.

Poddar MK, Dewey WL. Effects of cannabinoids on catecholamine uptake and release in hypothalamic and striatal synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 63-67.

Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage* 2000; 12: 14-19.

Ritter W, Deacon D, Gomes H, Javitt DC, Vaughan HG Jr. The mismatch negativity of event-related potentials as a probe of transient auditory memory: a review. *Ear Hear* 1995; 16: 52-67.

Ropohl A, Sperling W, Elstner S, Tomandl B, Reulbach U, Kaltenhauser M, Kornhuber J, Maihofner C. Cortical activity associated with auditory hallucinations. *Neuroreport* 2004; 15: 523-526.

Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, Teggins A, Elk R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* 1982; 2: 1364-1366.

Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem Res* 2005; 30: 1037-1043.

Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 686-694.

Sams M, Alho K, Näätänen R. Sequential effects in the ERP in discriminating two stimuli. *Biol Psychology* 1983; 17: 41-58.

Schreiber H, Stolz-Born G, Kornhuber HH, Born J. Elektrophysiologische Korrelate selektiver Aufmerksamkeit bei Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem Schizophrenie-Risiko. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 1996; 24: 282-292.

Schröger E, Winkler I. Presentation rate and magnitude of stimulus deviance effects on human pre-attentive change detection. *Neurosci Lett* 1995; 193: 185-188.

Schwartz RH. Marijuana: an overview. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 305-317.

Shapleske J, Rossell SL, Simmons A, David AS, Woodruff PW. Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the sylvian fissure and planum temporale. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 685-693.

Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1059-1062.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenck S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995; 378: 176-179.

Singh S, Liasis A, Rajput K, Towell A, Luxon L. Event-related potentials in cochlear implant patients. *Ear Hear* 2004; 25: 598-610.

Sipe JC, Chiang K, Gerber AL, Beutler E, Cravatt BF. A missense mutation in human fatty acid amide hydrolase associated with problem drug use. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8394-8399.

Solowij N. Do cognitive impairments recover following cessation of cannabis use? *Life Sci* 1995; 56: 2119-2126.

Solowij N, Grenyer BFS, Peters R, Cheshier G. Long-term cannabis use impairs memory processes and frontal lobe function. In: 1997 Symposium on the cannabinoids. Burlington, VT: International Cannabinoid Research Society.

Solowij N. Cannabis and cognitive functioning. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.

Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, Christiansen K, McRee B, Vendetti J. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-1131.

Stöhr M, Dichgans J, Buettner U, Hess CW. *Evozierte Potentiale*. Berlin: Springer, 2005.

Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I. Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 2002; 5: 2057-2061.

Tales A, Newton P, Troscianko T, Butler SR. Mismatch negativity in the visual modality. *J Psychophysiol* 1998; 12:400.

Thacore VR, Shukla SRP. Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 383-386.

Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J. Studies on mesocortical dopamine systems. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1978; 19: 205-216.

Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 473-480.

Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatric Genet* 2000; 10: 149-151.

Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, Fujiwara Y, Sakai A, Kuroda S. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 515-518.

Ulrich G. *Psychiatrische Elektroenzephalographie*. Jena: Gustav Fischer, 1994.

Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 76: 1-23.

Umbricht D, Javitt DC, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 716-725.

Umbricht D, Javitt DC, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, Kane J. Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 299-304.

Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1139-1147.

Umbricht D, Koller R, Schmid L, Skrabo A, Grübel C, Huber T, Stassen H. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2003; 53: 1120-1131.

Van Os J, Bak M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-327.

Verrico CD, Jentsch JD, Roth RH. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated, intermittent cannabinoid administration to rats. *Synapse* 2003; 49: 61-66.

Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001; 107: 173-177.

Warner MB, Taylor D, Wright J, Sloat A, Springett G, Arnold S, Weinberg H. Substance use among the mentally ill: prevalence, reasons for use and effects on illness. *Am J Orthopsychiatry* 1994; 64: 30-39.

Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res* 2002; 59: 253-260.

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia: further analysis of the 1969 Swedish conscript cohort. *Br Med J* 2002; 325: 1199-1201.

Zuardi AW, Rodrigues JA, Cunha JM. Effects of cannabidiol in animal models predictive of antipsychotic activity. *Psychopharmacology* 1991; 104: 260-264.

Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 485-486.

Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 421-429.

6.2 Software

BrainVision Recorder. Brain Products GmbH, München.

BrainVision Analyzer. Brain Products GmbH, München.

SPSS 12.0 für Windows. SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA.

7. Anhang

7.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

11-OH-THC	11-Hydroxy- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
2-AG	2-Arachidonylglycerol
5-HT	5-Hydroxytryptamin
AIR-Scale	Analog Intoxication Rating Scale
ATD	akute Tryptophan-Depletion
CBD	Cannabidiol
Δ^9 -THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potential
EP	Evoziertes Potential
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulus-Intervall
MMN	Mismatch Negativity
NAc	Nucleus accumbens
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n.s.	nicht signifikant
SD	Standardabweichung
THC-COOH	11-nor-9-Carboxy-Tetrahydrocannabinol
VTA	Ventrale tegmentale Area

8. Danksagung

Ich danke Frau Dr. med. Inge Gorynia und Herrn Dr. med. Andreas M. Stadelmann für die umfassende Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen. Herrn Dr. rer. nat. Thomas Nadulski danke ich für die Bestimmung der pharmakokinetischen Profile. Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl und Herrn PD. Dr. med. Martin Schäfer danke ich für deren Tätigkeit als Gutachter.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. med. Georg Juckel und Herrn PD Dr. med. Jürgen Gallinat, deren wissenschaftlicher Stil mich maßgeblich beeinflusst hat.

9. Lebenslauf

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

Erklärung

Ich, Patrik Roser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Auswirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und standardisiertem Cannabis-Extrakt auf die akustisch evozierte Mismatch Negativity“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.