

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

DISSERTATION

„Auswirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und standardisiertem
Cannabisextrakt auf den interhemisphäriellen Transfer“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Gordon Weinberg

aus Berlin

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. J. Gallinat
2. Herr Prof. Dr. med. U. Hegerl
3. Herr Prof. Dr. med. M. Bajbouj

Datum der Promotion: 11. März 2008

1. EINLEITUNG	4
1.1. LEITFRAGEN UND VORGEHEN.....	4
1.2. FINGERTAPPING UND NORMALPROBANDEN	5
1.3. DAS ENDOGENE CANNABINOIDSYSTEM	10
1.5. FINGERTAPPING UND SCHIZOPHRENIE	14
1.6. ZUSAMMENFASSUNG DER FORSCHUNGSERGEBNISSE MIT SCHLUSSFOLGERUNGEN	17
1.7. ZIELE DER STUDIE UND FORMULIERUNG DER HYPOTHESEN.....	18
2. MATERIAL UND METHODEN	20
2.1. STUDIENDESIGN	20
2.2. VERSUCHSPERSONEN	20
2.3. EINSCHLUSSKRITERIEN	21
2.4. AUSSCHLUSSKRITERIEN	21
2.5. PRÜFMEDIKATION	22
2.6. VERGLEICH DER WIRKUNGEN VON PLACEBO, THC UND CANNABIS	23
2.7. MESSUNG DES SUBJEKTIVEN RAUSCHZUSTANDES	23
2.8. PHARMAKOKINETIK	23
2.9. HÄNDIGKEIT UND LATERALITÄTSINDEX	23
2.10. TAPPINGTEST	24
2.11. ZEITLICHER ABLAUF	26
2.12. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	26
3. ERGEBNISSE	28
3.1. SUBJEKTIVER RAUSCHZUSTAND.....	28
3.2. Δ^9 -TETRAHYDROCANNABINOL- PLASMAKONZENTRATION.....	29
3.3. ZUSAMMENHANG Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION UND RAUSCHGEFÜHL	30
3.4. EINFLUSS PLACEBO, THC, CANNABIS: UNIMANUELLES TAPPING	31
3.5. EINFLUSS PLACEBO, THC, CANNABIS: RECHTS-LINKS-DIFFERENZ	33
3.6. EINFLUSS PLACEBO, THC, CANNABIS: ALTERNIERENDES TAPPING.....	34
3.7. EINFLUSS PLACEBO, THC, CANNABIS: INTERMANUELLE KOORDINATION	34
3.8. EINFLUSS DES RAUSCHZUSTANDES: UNIMANUELLES TAPPING	35
3.9. EINFLUSS DES RAUSCHZUSTANDES: RECHTS-LINKS-DIFFERENZ	36
3.10. EINFLUSS DES RAUSCHZUSTANDES: ALTERNIERENDES TAPPING	37
3.11. EINFLUSS DES RAUSCHZUSTANDES: INTERMANUELLE KOORDINATION	38
3.12. EINFLUSS DER Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION: UNIMANUELLES TAPPING	40
3.13. EINFLUSS DER Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION: RECHTS-LINKS-DIFFERENZ	40
3.14. EINFLUSS DER Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION: ALTERNIERENDES TAPPING.....	41
3.15. EINFLUSS DER Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION:INTERMANUELLE KOORDINATION	42
3.16. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	43
4. DISKUSSION	45
4.1. SUBJEKTIVES RAUSCHGEFÜHL UND Δ^9 -THC-PLASMAKONZENTRATION	45
4.2. EINFLUSS VON THC UND CANNABIS AUF DEN FINGERTAPPINGTEST	48
4.3. EINFLUSS VON THC UND CANNABIS AUF DIE INTERMANUELLE KOORDINATION.....	52
4.4. EINFLUSS VON THC UND CANNABIS AUF DEN INTERHEMISPÄRIELLEN TRANSFER..	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
6. ANHANG	62
7. LITERATURNACHWEIS	64

1. Einleitung

1.1. Leitfragen und Vorgehen

Die Pflanze *Cannabis sativa* enthält ein Gemisch von Cannabinoiden, wobei Cannabidiol, Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und Cannabinol als die Hauptcannabinoide anzusehen sind. Δ^9 -THC ist für die bekannte psychotrope Wirkung verantwortlich (Mechoulam 1970). Seit der Entdeckung des zentralnervösen Cannabinoidrezeptors CB1 und dessen Verteilung (Manno et al. 1970; Herkenham et al. 1990; Glass et al. 1997) sowie der Identifizierung des natürlichen Liganden Anandamid (Devane et al. 1992) hat die Zahl der Untersuchungen zum Thema Cannabis in den letzten Jahren stark zugenommen. Dabei stehen ähnlich wie in den 1970er Jahren bei der Opiatforschung Fragen nach der physiologisch-funktionellen Bedeutung eines Endocannabinoidsystems im Mittelpunkt (Felder und Glass 1998; Ameri 1999; Iversen 2003). Bekannte zentrale Effekte von Cannabinoiden sind die Beeinflussung der Psychomotorik, der Gedächtnisleistung, des Schmerzempfindens, Intoxikation, Appetitstimulation und antiemetische Effekte. Darüber hinaus wird Cannabiskonsum als Risikofaktor bei der klinischen Manifestation der Schizophrenie diskutiert. Weiterhin wird Cannabis als illegale Droge und der Einsatz als Medikament aufgrund der bekannten Effekte nicht immer frei von soziokulturellen und politischen Vorstellungen diskutiert.

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nach der funktionellen Bedeutung des endogenen Cannabinoidsystems nachgegangen. Es wird der Einfluss von Δ^9 -THC und Cannabisextrakt auf die Psychomotorik bei gesunden Normalprobanden im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten Studie untersucht. Als Indikator der Psychomotorik werden die manuelle Asymmetrie und die intermanuelle Koordination auf Änderungen untersucht und es wird der Einfluss auf den interhemisphäriellen Transfer erörtert. Da das endogene Cannabinoidsystem bei der Pathophysiologie der Schizophrenie von Bedeutung sein soll, werden die Untersuchungsergebnisse mit Bezug auf die schizophrene Erkrankung diskutiert. Wenn sich bei Normalprobanden ein Einfluss von Cannabis auf die manuelle Asymmetrie und die intermanuelle

Koordination zeigen sollte, dann könnten Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen endogenem Cannabinoidsystem und interhemisphäriellen Transfer gezogen werden, denn für die Schizophrenie wird ein veränderter interhemisphärieller Transfer diskutiert. Ist das Endocannabinoidsystem an der Regulation des interhemisphäriellen Transfers beteiligt? Dieser Erkenntnisgewinn kann zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie der Schizophrenie beitragen. Eventuell führt ein besseres Verstehen der Funktionen des endogenen Cannabinoidsystems zu zukünftigen therapeutischen Möglichkeiten.

Im folgenden theoretischen Teil der Arbeit wird ein Überblick über den Fingertappingtest als Untersuchungsmethode gegeben. Es werden die Charakteristika von Normalprobanden und Schizophreniepatienten beim Fingertapping miteinander verglichen und Gemeinsamkeiten und Unterschiede herausgestellt. Der aktuelle Kenntnisstand zum endogenen Cannabinoidsystem und die Verbindungen zur Schizophrenieerkrankungen werden dargestellt. Es folgt eine zusammenfassende Vorstellung des Forschungsstandes mit Formulierung der Untersuchungsziele und Hypothesen. Im dritten Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse dargestellt. Es folgen der kritische Vergleich mit bestehenden Untersuchungsergebnissen, Schlussfolgerungen und eine kurze Zusammenfassung.

1.2. Fingertapping und Normalprobanden

Funktionelle zerebrale Asymmetrien sind ein natürliches Phänomen. Bei der Organisation und Kontrolle von Willkürbewegungen kommt der rechten und linken Hemisphäre eine unterschiedliche Bedeutung zu, was als Lateralisation bezeichnet wird. Lateralität heißt nichts anderes als bessere Leistungen eines der paarig angelegten Erfolgsorgane: größere Geschicklichkeit und Kraft, raschere Wahrnehmung und Reaktion (Martinius 1974). Ein Merkmal motorischer Lateralisation ist die Händigkeit. Bei der Durchführung manueller Aufgaben lassen sich daher manuelle Asymmetrien beschreiben. Der Grad der Ausprägung manueller Asymmetrien ist u.a. von der Stärke der Ausprägung der Händigkeit, kognitiven

Eigenschaften, dem Geschlecht und einem kallosalen Transfer abhängig. Weiterhin ist die manuelle Asymmetrie von der Natur des gewählten Tests und der Komplexität einer durchzuführenden Aufgabe abhängig (Bryden 2000). In einer fMRT Studie zeigten Rao et al. (1993) bei rechtshändigen Normalprobanden, dass bei einfachen Fingerbewegungen nur der kontralaterale primärmotorische Kortex aktiviert wurde. Bei komplexeren Fingerbewegungen wurden zusätzlich motorische und somatosensorische Areale ipsilateral und kontralateral aktiviert, so dass von einer mehr bilateralen Aktivierung ausgegangen werden konnte.

Ein einfacher Test zur objektiven Erfassung von manuellen Asymmetrien ist der Fingertappingtest. Innerhalb einer vorgegebenen Zeit soll eine Taste mit dem Zeigefinger so häufig wie möglich gedrückt werden. Das Verhältnis der Testergebnisse beider Hände gibt dann darüber Auskunft, wie stark die dominante Hand der nichtdominanten Hand in der Testsituation überlegen war. Hausmann et al. (2004) zeigten mit Hilfe des Fingertappingtests bei 70 rechtshändigen Normalprobanden eine Verringerung der manuellen Asymmetrie, wenn der Tappingtest statt mit dem Zeigefinger allein auch mit dem Mittel- und Ringfinger abwechselnd durchgeführt wurde. Es wurde geschlossen, dass bei einfacher Testsituation vorzugsweise eine unilaterale kortikale Beteiligung und bei Zunahme der Testanforderung vorzugsweise eine bilaterale kortikale Beteiligung stattfand. Funktionelle Bildgebungsverfahren haben darüber hinaus weitgehend übereinstimmend gezeigt, dass mit Zunahme von Fingerbewegungen und mit Zunahme der Tappinggeschwindigkeit eine Zunahme der hämodynamischen Aktivität des primärmotorischen Kortex, des Cerebellums, des prä-supplementär-motorischen Areals (pre-SMA) und teilweise der Area cinguli verbunden ist (Lutz et al. 2005).

Aufgrund der aufgeführten Erkenntnisse kann beim unimanuellen Fingertapping von einer einfachen Testsituation ausgegangen werden, mit deren Hilfe die manuelle Asymmetrie aus der Differenz der Leistungen der dominanten und nichtdominanten Hand bestimmt werden kann. Beim Fingertapping kommt es zur Aktivierung des primärmotorischen Kortex und des Cerebellums. Beim unimanuellen Tapping kommt es überwiegend zu einer unilateralen Hemisphärenaktivierung, beim bimanuellen Tapping zu einer bilateralen Aktivierung.

Im täglichen Leben setzen die meisten manuellen Tätigkeiten das koordinierte Zusammenwirken beider Hände, also eine intermanuelle Koordination, voraus. Das mit dem linken und rechten Zeigefinger abwechselnde Drücken einer Taste (so schnell wie möglich alternierend oder nach vorgegebenem Rhythmus) kann als ein mögliches objektives Messverfahren eingesetzt werden, um Aussagen über die intermanuelle Koordination zu treffen.

Funktionelle Asymmetrien und unterschiedliche Hemisphärenfunktionen werden beim bimanuellen Tapping ebenfalls beobachtet. Stucchi und Viviani (1993) fanden für bimanuelle Bewegungen heraus, dass die dominante Hand die nichtdominante Hand mit einem Unterschied von 15-30 ms führt. Wie die bimanuelle Koordination neuronal organisiert ist, war in den letzten Jahren Gegenstand vieler Untersuchungen - siehe dazu die Übersicht von Cardoso de Oliveira (2002). Die klassische Sicht geht davon aus, dass der primärmotorische Kortex die kontralaterale Seite des Körpers kontrolliert und das supplementär-motorische-Areal (SMA) für die Koordination der Arme zuständig ist (Gazzaniga 1970; Brinkman und Kuypers 1973).

Jancke et al. (2000) zeigten in einer fMRT Studie, dass die SMA beim bimanuellen Fingertapping, und hier besonders die linke SMA, eine fundamentale Rolle spielt. Weiterhin zeigte sich anhand von PET-Untersuchungen (Viviani et. al. 1998), dass der linke Motorkortex von Rechtshändern bei bimanuellen Bewegungen aktiver ist als der rechte Motorkortex (beim Linkshänder entsprechend umgekehrt). Es wurde geschlussfolgert, dass neuronale Prozesse, die für die Ausführung von bimanuellen Bewegungen nötig sind, jeweils nur in der kontralateralen Hemisphäre der dominanten Hand ausgeführt werden (Viviani et al. 1998).

Es gibt jedoch auch Hinweise, dass bimanuelle Bewegungen bihemisphäriell gesteuert werden. Donchin et al. (1998) fanden im Tierexperiment an Affen heraus, dass die kortikalen Areale (primärer Motorkortex und SMA) beider Hemisphären an der Kontrolle bimanueller Bewegungen beteiligt sind. Wird dieses Ergebnis auf den Menschen übertragen, bedeutet das, dass bei der Koordination von bimanuellen Bewegungen Verbindungen des Corpus callosums von grundsätzlicher Bedeutung sind. Eine Auffassung, die von mehreren Autoren vertreten wird (Brinkman und Kuypers 1973; Sauerwein und Lassonde 1994). Dabei scheint es keinen direkten Transport von motorischen Kommandos über das Corpus callosum zu geben.

Vielmehr besteht eine koordinierende Funktion des transkallosalen Transfers von prämotorischen und sensorischen Feedbacksignalen. So kann bei der Ausführung von asynchronen bimanuellen Bewegungen die gegenüberliegende Hemisphäre inhibiert werden und eine unimanuelle Bewegung ungestört ausgeführt werden (Geffen et al. 1994).

Dass interhemisphärielle Interaktionen bei der Koordination bimanueller Bewegungen nötig sind, konnten Knyazeva et al. (1994) anhand von EEG-Kohärenzen nachweisen. Sie zeigten, dass im Gegensatz zum unimanuellen Fingertapping nur beim bimanuellen Fingertapping stärkere interhemisphärielle Alpha-Kohärenzen auftraten. Eine verstärkte Zusammenarbeit beider Hemisphären wurde daraus geschlossen.

Die Rolle des Corpus callosum und die Notwendigkeit eines interhemisphäriellen Transfers beim alternierenden Fingertapping wurde in der Untersuchung von Pelletier et al. (1993) deutlich. Sie verglichen die motorischen Leistungen von 90 Multiple-Sklerose-Patienten mit denen von Normalprobanden. Es zeigte sich, dass eine Verschlechterung der motorischen Leistungen bei Multiple-Sklerose-Patienten mit einer Atrophie besonders des anterioren Corpus callosum einherging.

Derzeit gibt es zwei unterschiedliche Theorien darüber, welche Rolle das Corpus callosum beim interhemisphäriellen Transfer einnimmt. Auf der einen Seite ermöglicht ein transkallosaler Transfer einer Hemisphäre oder einem bestimmten Kortexareal, das kontralaterale Pendant zu inhibieren, um optimal „arbeiten“ zu können. Auf der anderen Seite wird eine vermittelnde Funktion von exzitatorischen und inhibitorischen Informationen zwischen den Hemisphären angenommen. Die derzeitigen Forschungsergebnisse stützen beide Theorien, die Betonung liegt aber auf der Integrationsfunktion zwischen den Hemisphären (Bloom und Hynd 2005).

Für die Aufgabenstellung dieser Arbeit soll festgehalten werden, dass die intermanuelle Koordination mit Hilfe des alternierenden Fingertappings bestimmt werden kann. Die intermanuelle Koordination kann aus den Werten für das bimanuelle Tapping abgeleitet werden. Das alternierende bimanuelle Tapping setzt einen interhemisphäriellen Transfer voraus, wobei es zu Unterschieden in der Hemisphärenaktivierung kommt. Dem Corpus callosum wird eine Integrationsfunktion

von exzitatorischen und inhibitorischen Informationen zwischen den Hemisphären zugeschrieben.

Sehr viele Untersuchungen zum interhemisphäriellen Transfer bedienen sich des Vergleichs von Reaktionszeitmessungen, wie von Poffenberger (1912) beschrieben. Dabei werden einem Probanden Lichtreize im rechten oder linken Gesichtsfeld präsentiert, auf die er mit der rechten oder linken Hand reagieren soll. Die Reaktionszeiten werden gemessen und verglichen. Poffenberger stellte fest, dass die Reaktionszeiten schneller waren, wenn Stimulusseite und Reaktionsseite übereinstimmten. Stimmt diese nicht überein, waren die Reaktionszeiten langsamer. Gelangt zum Beispiel die Information des dargebotenen optischen Reizes im rechten Gesichtsfeld in die kontralaterale linke Hemisphäre und soll mit der ipsilateralen rechten Hand reagiert werden, so ist die visuelle Information bereits in der linken Hemisphäre, welche die motorische Antwort mit der rechten Hand generiert. Soll die Reaktion mit der linken Hand gegeben werden, so ist ein interhemisphärieller Transfer nötig, damit die rechte Hemisphäre die motorische Antwort mit der linken Hand generieren kann. Der Unterschied der Reaktionszeiten der „ungekreuzten“ und „gekreuzten Bedingung“ wird als „crossed-uncrossed-difference (CUD)“ bezeichnet und liegt bei Normalprobanden bei 2 bis 6 ms. Der kontralaterale Aufbau des visuellen und motorischen Systems war für Poffenberger eine Erklärung für die beobachteten Phänomene. Ein häufig gefundener Effekt bei diesem Experiment ist, dass eine längere Zeit bei gekreuzter Bedingung für die linke Hand als für die rechte gefunden wird (Marzi et al. 1991). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass die Kombination „rechtes Gesichtsfeld - linke Hand“ einfach ungünstiger ist als die Kombination „linkes Gesichtsfeld - rechte Hand“ aufgrund von funktioneller Asymmetrie. Alternativ könnte ein interhemisphärieller Transfer von der rechten Hemisphäre (linkes Gesichtsfeld) zur linken Hemisphäre (rechte Hand) einfach schneller sein als umgedreht (Bisiacchi et al. 1994).

Für diese Arbeit bleibt festzuhalten, dass beim Poffenberger-Paradigma neben der motorischen Modalität ein zweites System, das visuelle System mit entsprechenden Verarbeitungsarealen Bestandteil hat. Die Bedeutung der Interaktionen der beiden Systeme kann für die Beantwortung der Frage dieser Arbeit nicht abgeschätzt

werden. Es wird deshalb ein einfacher Experimentaufbau, so wie beim Fingertapping, bevorzugt.

1.3. Das endogene Cannabinoidsystem

Der externe Ligand Δ^9 -THC wirkt als Agonist am CB1-Rezeptor (Matsuda et al. 1990) und ist wie dessen Hauptmetabolit 11-OH-THC psychoaktiv. Cannabidiol wirkt als Antagonist am CB1-Rezeptor und schwächt die psychoaktive Wirkung von Δ^9 -THC ab (Zuardi et al. 2006). Neben den externen Liganden am CB1-Rezeptor werden zur Zeit Anandamid, 2-Arachidonylglycerol, 2-Arachidonylglycerolether, O-Arachidonylglycerol-ethanolamid und N-Arachidonyldopamin als endogene Liganden, so genannte Endocannabinoide beschrieben (Grotenhermen 2004). Endogene Cannabinoide zählen zu den Eicosanoiden, sind nur in kleinen Mengen im Gehirn präsent, werden so wie andere lipide Mediatoren (zBsp. Prostaglandine) bei Bedarf synthetisiert, freigegeben und schnell durch das Enzym FAAH (fatty acid amide hydrolase) inaktiviert (Di Marzo 1994; Piomelli et al. 1998). CB1-Rezeptoren sind g-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die vor allem an Nervenendigungen präsynaptisch lokalisiert sind. Über sie wird die Freisetzung von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern wie L-Glutamat, GABA, Noradrenalin, Dopamin, 5-HT, Acetylcholin inhibiert. Die Modulation der synaptischen Transmission erfolgt sehr schnell über einen retrograden Signalmechanismus (Elphick und Egertova 2001), so dass Synapsen in einer lokalen Umgebung von zirka 40 μ m für mehrere Sekunden beeinflusst werden. Δ^9 -THC kann die physiologischen Effekte von lokal ausgeschütteten Endocannabinoiden zur Beeinflussung der Neurotransmitterfreisetzung *nicht* nachahmen. Δ^9 -THC verursacht eine lang anhaltende Aktivierung der CB1-Rezeptoren in allen Gehirnregionen, so dass eine ständige Inhibition der Transmitterfreisetzung erfolgt und die schnellen modulierenden Effekte der natürlichen Endocannabinoide nicht beobachtet werden (Iversen 2003).

Die unterschiedliche Wirkung von Δ^9 -THC hat Folgen auf die Motorik. Sanudo-Pena et al. (2000) konnten im Tierversuch einen dreiphasigen Effekt von THC in

Abhängigkeit von der Konzentration nachweisen. Niedrige THC-Dosen von 0,2mg/kg führten zu einer Verlangsamung der Motorik, zwischen 1-2mg/Kg war ein aktivierender Effekt zu beobachten und bei Dosen um 2,5mg/Kg traten Krämpfe und Starre auf. Adams und Martin (1996) zeigten ebenfalls einen konzentrationsabhängigen Effekt von THC auf die Motorik. Mäuse, die durch THC sediert waren, sprangen als Antwort auf akustische Reize durch die Luft. Berührte dadurch eine Maus eine andere, so stellte sich ein „popcorn effect“ ein, gerade so, wie Mais in einer Popkornmaschine umher springt.

Psychomotorische Effekte von Cannabinoiden gehen mit der anatomischen Rezeptorverteilung von CB1 in den Basalganglien, Cerebellum und dem Neokortex, die für die Planung und Regulation der Motorik verantwortlich sind, einher (Herkenham et al. 1991; Matsuda et al. 1993). Aufgrund der hohen Dichte von CB1-Rezeptoren im Cerebellum, den Basalganglien und dort besonders in der Substantia nigra und dem Globus pallidus internus wird das Endocannabinoidsystem als lokales Regulationssystem der Neurotransmission bei der Psychomotorik angesehen (Breivogel und Childers 1998; Rodriguez de Fonseca et al. 1998).

In einer Studie mit 12 Normalprobanden, denen 10mg THC oral verabreicht wurden, konnten Ploner et al. (2002) anhand von sakkadischen Augenbewegungen einen Zusammenhang zwischen CB1-Rezeptorverteilung und dem Einfluss von THC auf die Motorik und die Kognition zeigen. Bei sakkadischen Augenbewegungen sind Areale wie der parietale und frontale Kortex, Basalganglien und Cerebellum involviert, Gebiete, die mit kognitiven Eigenschaften wie Aufmerksamkeit und Kurzzeitgedächtnis und auch mit Unterdrückung von Reflexverhalten assoziiert sind. Diese Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem endogenen Cannabinoidsystem und der Kontrolle von sakkadischen Augenbewegungen zeigen. Dies wurde durch eine Modulation von neuraler Aktivität im Striatum pars reticularis und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, Regionen, die eine sehr hohe CB1-Rezeptordichte aufweisen, erklärt.

Da kognitive Funktionen und motorische Fähigkeiten eines Menschen miteinander in Beziehung stehen, werden Beeinträchtigungen durch Cannabis auf

psychomotorische Fähigkeiten beschrieben. Autofahren, Flugzeugfliegen, Balancehalten und das Verfolgen eines Lichtpunktes auf einem Bildschirm sind verändert (Manno et al. 1970; Greenberg et al. 1994). Diese Veränderungen sind von der THC-Dosis und der Komplexität der Aufgabenstellung abhängig (Hollister 1986). Weckowicz et al. (1975) teilten 84 gesunde Gelegenheitskonsumenten in einer Studie in eine Hochdosisgruppe mit 6mg gerauchtem THC und in eine Niedrigdosisgruppe mit 3mg gerauchtem THC ein und verglichen die dosisabhängigen Wirkungen bei kognitiven und psychomotorischen Tests. Ein konzentrationsabhängiger Einfluss auf die Geschwindigkeit und Rechts-Links-Asymmetrie zeigte sich beim Fingertappingtest nicht. Es war jedoch auffällig, dass die Niedrigdosisgruppe in einigen kognitiven Tests die besten Ergebnisse erreichte, so dass von einer stimulierenden Wirkung von THC in niedrigen Dosen ausgegangen werden konnte. Chait und Pierrri (1992) werteten 81 Studien zu den Effekten von Marihuana auf die Psychomotorik und Kognition aus der Zeit von 1972-1977 aus. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Untersuchungen, der Datenanalyse und Präsentation war es jedoch schwer, die Effekte von THC eindeutig zusammenzufassen. Ein Einfluss auf die Geschwindigkeit beim Fingertappingtest konnte nicht nachgewiesen werden (Dalton et al. 1975; Evans et al. 1976). Zum derzeitigen Stand der Auswirkungen von Cannabinoiden auf die Kognition siehe die Arbeit von Solowij (1998).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Wirkung von Δ^9 -THC auf die Psychomotorik über den zentralen CB1-Rezeptor besonders in den Basalganglien, dem Cerebellum und dem Neokortex vermittelt wird. Liganden an diesem Rezeptor sind neben den endogenen Cannabinoiden auch Δ^9 -THC. THC kann die schnellen modulierenden (inhibitorischen) Effekte der Endocannabinoide zur Transmitterfreisetzung nicht nachahmen. THC verursacht im Gegensatz dazu eine lang anhaltende Wirkung, die konzentrationsabhängig ist. Bei niedrigen Konzentrationen werden aktivierende Effekte und bei hohen Konzentrationen werden negative Effekte auf die Motorik und die Kognition beobachtet.

1.4. Endogenes Cannabinoidsystem und Schizophrenie

Veränderungen bzw. Dysfunktionen des endogenen Cannabinoidsystems werden in den letzten Jahren mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Dean et al. (2001) untersuchten post mortem Gehirne von Schizophreniepatienten und Normalprobanden auf die CB1-Rezeptordichte. Es zeigte sich eine erhöhte CB1-Dichte im dorsolateralen präfrontalen Kortex von Schizophreniepatienten unabhängig vom Cannabiskonsum.

Zavitsanou et al. (2004) führten eine Post-mortem-Studie an Schizophreniepatienten durch und fanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine höhere CB1-Rezeptordichte im anterioren Kortex cinguli. Diese Veränderung im endogenen Cannabinoidsystem wurde mit dem Auftreten von Negativsymptomen in Verbindung gebracht. Einige Autoren sehen aufgrund epidemiologischer Studien Cannabis als einen Risikofaktor für die Ausbildung der schizophrenen Erkrankung an (Andreasson et al. 1987 und 1988; McGuire et al. 1995; Arseneault et al. 2002).

Ujike et al. (2002) zeigte einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Schizophrenie und der Häufung von Genen, die für die Kodierung von CB1-Rezeptoren verantwortlich sind. Leweke et al. (1999) konnten bei Schizophreniepatienten erhöhte endogene Cannabinoidspiegel im Liquor nachweisen und interpretierten diese Beobachtung als eine Imbalance der Signalfunktionen des Endocannabinoidsystems.

D'Souza et al. (2005) führten mit antipsychotisch behandelten Schizophreniepatienten eine doppel-blind, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung von konzentrationsabhängigen Effekten von intravenös appliziertem THC (2,5mg und 5mg) auf Verhalten, Kognition, Motorik und endokrine Parameter durch und verglichen die Daten mit den Ergebnissen von Normalprobanden. Es zeigte sich eine vorübergehende Verstärkung der Pathologien für die Psyche (Positiv- und Negativsymptomatik), Kognition (Lernen, Gedächtnis) und die Motorik (Akathisie, Rigor, Dyskinesien) bei den Schizophrenen. Es wurde eine erhöhte Vulnerabilität der Schizophreniepatienten im Vergleich zu den Normalprobanden auf die Wirkungen von THC geschlussfolgert.

Zusammenfassend zeigen die aufgeführten Forschungsergebnisse deutliche Hinweise auf eine Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems bei der Schizophrenieerkrankung. Die funktionelle Bedeutung des Endocannabinoidsystems erscheint jedoch noch nicht ausreichend beschrieben.

1.5. Fingertapping und Schizophrenie

Veränderungen beim Fingertappingtest von Schizophreniepatienten waren in der Vergangenheit oft Gegenstand von Untersuchungen. Häufig konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit beim Fingertappingtest im Gegensatz zu Normalprobanden geringer ist (Shakow 1936; Goode et al. 1981; Flyckt et al. 1999). Eine neuroanatomische Studie konnte zeigen, dass eine schlechtere Tappingleistung mit einem vergrößerten relativen Volumen der Basalganglien bei Schizophreniepatienten einhergeht. Hokama et al. (1995) untersuchten die Tappingleistungen und die Größe der Basalganglien mit Hilfe von MRT bei 15 männlichen Schizophreniepatienten und verglichen diese mit Normalprobanden. Dieses Ergebnis ist interessant, weil die Basalganglien eine sehr hohe Dichte an CB1-Rezeptoren aufweisen und an der Regulation der Psychomotorik beteiligt sind. Weiterhin werden Geschlechtsunterschiede, so wie bei Normalprobanden beschrieben. Sowohl gesunde als auch schizophrene Männer (Classen und Laux 1991; Gorynia und Übelhack 1992) erreichen beim Fingertapping eine höhere Frequenz als Frauen.

Ein weiteres Merkmal von Schizophrenen ist die Ausprägung hemisphärieller Dominanz am Beispiel der Händigkeit. Der Vorteil der dominanten Hand gegenüber der nichtdominanten Hand konnte aufgrund der instabilen motorischen Lateralisierung von einigen Autoren nicht sicher nachgewiesen werden (Levander et al. 1985; Gorynia et al. 1994). Ein Grund für dieses Phänomen kann eine für die Schizophrenie einzigartige Rechts-Links-Asymmetrie in der Motorneuronaktivität aufgrund eines gestörten intra- und interhemisphäriellen Transfers sein (Goode und Manning 1988).

Eine Reduzierung der motorischen Lateralisation wurde von einigen Autoren beobachtet und wird als kritisches Merkmal der Schizophrenie angenommen (Crow et al. 1996; Crow 2000). Mehrere Autoren nehmen an, dass Störungen des interhemisphäriellen Transfers ein zentrales Problem bei der Schizophrenie sind (Coger und Serafetinides 1990; Basinska 1994; David 1994).

Darüber hinaus wird ein Zusammenhang zwischen Tappinggeschwindigkeit und Psychopathologie von einigen Autoren vermutet. Gunther und Gruber (1983); Gunther et al. (1986) und Gunther et al. (1988) formulierten zur Beschreibung des Zusammenhangs die Existenz eines Psychomotorischen Syndroms (PMS), wobei reduzierte motorische Leistungen bei Schizophrenen auch in psychopathologisch symptomfreien Remissionszeiten nachgewiesen werden können. Motorische Defizite seien charakteristisch für eine existierende „Basisstörung“ und als Ausdruck eines gestörten interhemisphäriellen Transfers zu verstehen. Bei affektiv Erkrankten verschwinden diese motorischen Defizite mit Verbesserung der affektiven Symptomatik. Eine Abnahme der Tappinggeschwindigkeit, die dieses motorische Defizit zum Ausdruck bringt, ist in mehreren Untersuchungen gefunden worden (Schwartz et al. 1990; Sachdev et al. 1996; Aboitiz und Montiel 2003).

Die Arbeit von Gorynia und Übelhack (1992) ist in diesem Zusammenhang besonders erwähnenswert, da sie sich in die oben genannten Ergebnisse einreicht. In dieser Studie wurden die Leistungen von 28 unmedizierten, rechtshändigen Schizophreniepatienten mit denen von 32 gesunden Normalprobanden verglichen. Die Schizophreniepatienten wurden in Abhängigkeit von der gezeigten Tappingfrequenz in eine „high-frequency-group“ und eine „low-frequency-group“ eingeteilt. Die Patienten mit hoher Tappingfrequenz waren zu 92% durch Positivsymptome (Wahnvorstellungen, Derealisation, Depersonalisation und Halluzinationen) gekennzeichnet. Die mit niedriger Tappingfrequenz waren zu 73% durch Negativsymptome (Affektverflachung, emotionaler Rückzug, motorische Retardierung, Anergie und Sprachverarmung) charakterisiert. In der „high-frequency-group“ zeigte sich eine vergleichbare Tappingfrequenz rechts mit der bei Normalprobanden. Die Rechts-Links-Differenz nahm aufgrund einer Frequenzzunahme der linken Hand ab. Darüber hinaus zeigte in beiden Gruppen

zirka die Hälfte (46.4%) der Patienten (die als rechtshändig klassifiziert wurden) zeitweise sogar eine höhere Anzahl der Anschläge links als rechts, was als veränderte motorische Lateralisation interpretiert wurde.

Gorynia et al. (2003) zeigte in einer weiteren Studie mit Hilfe des Fingertappingtests an klinisch-psychiatrischen Subgruppen unterschiedliche Ausprägungen der intermanuellen Koordination. Dabei zeigten Patienten mit einem schizophrenen Residuum oder undifferenzierter Schizophrenie die niedrigsten Werte für die intermanuelle Koordination gegenüber Gesunden in der Kontrollgruppe, gleichbedeutend mit einer schlechteren Fähigkeit beide Hände beim Fingertapping koordinieren zu können. Diese Patientengruppen zeigten vorwiegend Negativsymptome. Patienten mit paranoider Schizophrenie, substanzinduzierter Psychose oder schizoaffektiven Erkrankungen unterschieden sich in den Werten der intermanuellen Koordination nicht signifikant von Gesunden. Allerdings zeigten die Patienten mit substanzinduzierter Psychose die höchsten Werte für die intermanuelle Koordination. Diese Patientengruppen waren vor allem durch Positivsymptome charakterisiert. Beim Vergleich dieser Patientengruppen zu Normalprobanden kann festgehalten werden, dass eine verbesserte intermanuelle Koordination beim Fingertappingtest mit Positivsymptomen und eine verringerte intermanuelle Koordination mit Negativsymptomen assoziiert war. Da die intermanuelle Koordination mit dem interhemisphäriellen Transfer in Verbindung steht, kann angenommen werden, dass Positiv- und Negativsymptome mit einem veränderten interhemisphäriellen Transfer assoziiert sind. Diese Annahme wird von Randall (1983) und Doty (1989) gestützt, die im veränderten interhemisphäriellen Transfer bei der Schizophrenie mit Positivsymptomatik ein zentrales Problem sehen. Crow et al. (1989) formulierten als Ursache dafür, dass Patienten psychotische Symptome der Positivskala zeigen, eine verringerte hemisphärielle Lateralität und somit einen erhöhten interhemisphärieller Transfer.

Zusammenfassend soll für diese Arbeit festgehalten werden, dass beim Fingertapping von Schizophrenen Geschlechtsunterschiede wie bei Normalprobanden beobachtet werden können. Auf Grund einer chronisch motorischen Basisstörung (PMS) zeigen Schizophreniepatienten eine geringere Tappingfrequenz.

Bei der Schizophrenie werden von einigen Autoren eine veränderte motorische Lateralisation und ein veränderter interhemisphärieller Transfer angenommen. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Psychopathologie und den Leistungen beim Fingertappingtest. Positivsymptome sind im Gegensatz zu Negativsymptomen mit einer höheren Tappingfrequenz, einer geringeren manuellen Asymmetrie und einer verbesserten intermanueller Koordination verbunden.

Gorynia et al. (2003) wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass die Patienten mit substanzinduzierter Psychose ihre Erkrankung nach dem Konsum von Cannabis in Kombination mit anderen Substanzen entwickelten. Sie formulierte eine mögliche Verbindung zwischen Cannabiskonsum und höheren Werten für die intermanuelle Koordination. Bisher gibt es jedoch keine Untersuchung, ob es einen Einfluss von THC auf die intermanuelle Koordination gibt. Diese Untersuchung könnte dann auch Aussagen über den Einfluss von THC auf den interhemisphäriellen Transfer einschließen.

1.6. Zusammenfassung der Forschungsergebnisse mit Schlussfolgerungen

Die funktionelle Bedeutung des endogenen Cannabinoidsystem erscheint bis heute nicht ausreichend beschrieben. In den letzten Jahren wird dieses System mit der Pathophysiologie der Schizophrenie in Verbindung gebracht. Endocannabinoide haben eine schnelle modulierende (inhibitorische) Funktion bei der Freisetzung von Transmittern im Gehirn. Die Wirkung endogener und exogener Cannabinoide wird über den zentralen CB1-Rezeptor vermittelt. Dabei wirkt Δ^9 -THC lang andauernd, im Gegensatz zu den natürlichen Liganden, und zeigt konzentrationsabhängige Effekte. Die Bedeutung des Endocannabinoidsystems kann anhand von Parametern der Psychomotorik studiert werden, denn besonders Regionen, die für die Regulation der Psychomotorik bekannt sind, weisen eine hohe CB1-Rezeptordichte auf.

Eine mögliche Untersuchungsmethode der Psychomotorik ist der Fingertappingtest. Durch die unimanuellen und bimanuellen Tappingfrequenzen können die Leistungen

der dominanten und nichtdominanten Hand bestimmt werden und daraus die manuelle Rechts-Links-Asymmetrie und die intermanuellen Koordination abgeleitet werden. Das bimanuelle Tapping und die intermanuelle Koordination setzen einen interhemisphäriellen Transfer voraus, wobei es zu Unterschieden in der Hemisphärenaktivierung kommt.

Im Vergleich zu Normalprobanden zeigen Schizophreniepatienten eine verringerte motorische Lateralisation und einen veränderten interhemisphäriellen Transfer. Es wird ein Zusammenhang zwischen Psychopathologie und den unterschiedlichen motorischen Leistungen beim Fingertappingtest angenommen: Positivsymptome werden mit einer verringerten Asymmetrie und einer verbesserten intermanuellen Koordination in Verbindung gebracht, was mit einem verstärkten interhemisphäriellen Transfer assoziiert wird. Negativsymptome werden mit einer vergrößerten manuellen Asymmetrie und einer schlechteren intermanuellen Koordination in Verbindung gebracht. 2003 vermuteten Gorynia et al. einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und höheren Werten für die intermanuelle Koordination beim Fingertapping, so wie man sie bei Schizophreniepatienten mit Positivsymptomen beobachten kann.

Bisher gibt es jedoch keine Untersuchung an Normalprobanden darüber, ob Δ^9 -THC Veränderungen auf den Fingertappingtest zeigt, wie sie bei Schizophreniepatienten beschrieben werden. Es wird erwartet, dass die Tappingfrequenz abnimmt, dass ein Einfluss der Konzentrationshöhe von Δ^9 -THC besteht, dass Geschlechtsunterschiede deutlich werden, dass die manuelle Asymmetrie abnimmt und eine Verbesserung der intermanuellen Koordination zu beobachten ist, was mit einem verändertem interhemisphäriellen Transfer in Verbindung gebracht werden kann.

1.7. Ziele der Studie und Formulierung der Hypothesen

Zielkriterien waren die Auswirkungen von THC und Cannabisextrakt auf einseitiges (rechts- oder linksseitiges) Fingertapping, der daraus berechneten Rechts-Links-Differenz (manuelle Asymmetrie) und dem alternierenden bimanuellen Tapping,

sowie der daraus berechneten intermanuellen Koordination mit Rückschlüssen auf den interhemisphäriellen Transfer. Folgende Hypothesen lassen sich formulieren:

H0

- 1. THC und Cannabis zeigen keinen Einfluss auf die Rechts-Links-Differenz (manuelle Asymmetrie) beim Fingertappingtest.*
- 2. Es gibt keinen Zusammenhang zwischen der intermanuellen Koordination und der Einnahme von THC bzw. Cannabis.*
- 3. THC und Cannabis zeigen keinen Einfluss auf den interhemisphäriellen Transfer.*

HA

- 1. THC und Cannabis verringern die Rechts-Links-Differenz (manuelle Asymmetrie) beim Fingertappingtest.*
- 2. Die intermanuelle Koordination erhöht sich unter dem Einfluss von THC und Cannabis.*
- 3. Der interhemisphärielle Transfer wird durch THC und Cannabis beeinflusst.*

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Phase-I-Studie, mit doppeltem Crossover (drei Einmalgaben mit je einwöchiger Washoutphase) wurde der Einfluss von standardisiertem Cannabisextrakt und Δ^9 -THC auf den Fingertappingtest bei 24 gesunden Probanden über einen Zeitraum von je 3 Wochen untersucht. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Standard Operating Procedures (SOP) des Sponsors, der Gesellschaft für Klinische Forschung Berlin e.V. (Hardenbergstr.19, D-10623 Berlin), und den Richtlinien der „Guten Klinischen Praxis“ (GCP) der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) sowie der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Darüber hinaus folgte die Studie den Bestimmungen des deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG), des deutschen Betäubungsmittelgesetzes (BtMG), der Bundesopiumstelle, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2.2. Versuchspersonen

Es wurden 24 gesunde, freiwillige Probanden (12 Frauen und 12 Männer) von Januar 2003 bis Juli 2003 in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Versuchspersonen lag bei 28 Jahren (von 22 bis 34 Jahren). Die Probanden waren hauptsächlich Studenten der medizinischen und psychologischen Fakultät der Humboldt Universität zu Berlin. Alle Probanden erhielten eine Aufwandsentschädigung. Die Evaluation der Probanden zum Studieneinschluss erfolgte sieben Tage vor dem ersten Studientag durch ein Screeningverfahren, welches von einem Prüfarzt durchgeführt wurde. Dabei wurden vorliegende Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt, eine allgemeine körperliche, neurologische und psychiatrische Untersuchung durchgeführt, ein EKG geschrieben, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte und ein Differentialblutbild bestimmt. Der endgültige Einschluss der Probanden in die Studie sowie die Randomisation erfolgten bei Anwesenheit des Probanden am ersten Studientag, morgens um 7.30 Uhr.

2.3. Einschlusskriterien

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie
- Der Proband muss über Vorerfahrungen mit Cannabiskonsum verfügen.
- Der Proband muss Rechtshänder und normalsichtig sein bzw. seine Fehlsichtigkeit muss korrigiert sein.
- Der Proband hat innerhalb des letzten Monats keine Cannabisprodukte konsumiert und verpflichtet sich, dies während seiner Studienteilnahme weiter zu unterlassen.
- Bei Probandinnen liegt ein negativer Schwangerschaftstest vor (nicht älter als 14 Tage) und sie verpflichten sich, während der Studienteilnahme eine adäquate Empfängnisverhütung vorzunehmen.

2.4. Ausschlusskriterien

- Fehlende Bereitschaft die Einverständniserklärung zu unterschreiben
- Der Prüfarzt hat Zweifel an der Compliance in Hinsicht auf die besonderen Verhaltensregeln während der Studie.
- Suchterkrankung (Alkohol, sämtliche illegalen Drogen einschließlich Cannabis, Pharmaka) zum Zeitpunkt der Studienteilnahme sowie in der Vorgeschichte
- Aktueller Nikotinkonsum >10 Zigaretten pro Tag
- Psychische Erkrankungen zum Zeitpunkt der Studie wie in der Anamnese, insbesondere Psychosen und Angsterkrankungen
- Physische oder psychische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Cannabis in der Vergangenheit, insbesondere das Auftreten von Panik, Wahn oder Halluzinationen
- Schwere körperliche Erkrankungen, insbesondere des Herz-Kreislaufsystems, sowie Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion
- Hirnorganische Erkrankungen einschließlich Epilepsie und Migräne
- Regelmäßige Einnahme von Pharmaka, außer Vitaminen und hormonellen Kontrazeptiva, im letzten Monat vor Studienteilnahme
- Impfungen innerhalb eines Monats vor Studienteilnahme

- Blutspende innerhalb eines Monats vor Studienteilnahme
- Fernreisen innerhalb eines Monats vor Studienteilnahme
- Teilnahme an einer anderen Arzneimittelstudie innerhalb eines Zeitraumes von drei Monaten vor Studieneintritt
- Die Probandin ist schwanger bzw. stillende Mutter.
- Es besteht aktuell ein Kinderwunsch.

Um sicherzustellen, dass die Probanden unmittelbar vor den Untersuchungsphasen der Studie THC-negativ waren, wurde bei jedem Studienteilnehmer ein halbquantitativer Test auf THC im Urin eine Woche vor Studienbeginn, zum Screeningtermin und an allen drei Studientagen durchgeführt. Der Urin wurde auf Psychopharmaka und gängige illegale Drogen untersucht. Ein positives Ergebnis führte zum Ausschluss von der Studienteilnahme. Die Probanden verpflichteten sich, die letzten acht Stunden vor Studienbeginn nüchtern zu bleiben und 24h vor Studienbeginn keinen Kaffee und keinen Alkohol konsumiert zu haben.

2.5. Prüfmedikation

Die Herstellung der Prüfmedikation erfolgte durch den Verein für Krebsforschung, Arlesheim, Schweiz. Die Herstellung des Placebopräparates erfolgte durch die Hüls AG, D-45764 Marl. Die Kapsulierung wurde von der Scherer GmbH & Co. KG in Eberbach, Deutschland durchgeführt.

- Cannabis-sativa-Extrakt (2.5 mg THC + 1.35 mg Cannabidiol, solvent 96% Ethanol) in Soft-Gelantinekapseln, orale Einmalgabe von 4 Kapseln, im Folgenden „*Cannabis*“ bzw. „*Cannabisextrakt*“ genannt
- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (2.5 mg THC, solvent 96% Ethanol) in Soft Gelantinekapseln, orale Einmalgabe von 4 Kapseln, im Folgenden „*THC*“ bzw. „ *Δ^9 -THC*“ genannt
- Placebo (Partialglycerid), orale Einmalgabe, im Folgenden „*Placebo*“ genannt

Alle 24 Probanden erhielten im Studienverlauf jede der unter 1. – 3. genannten Testdosen je einmal im Nüchternzustand.

2.6. Vergleich der Wirkungen von Placebo, THC und Cannabis

Es sollen die individuellen Unterschiede der Wirkungen der verschiedenen Präparate untersucht werden. Die nach Placebogabe erhobenen Werte der Zielparameter sollen als Referenz gegenüber THC und Cannabis dienen.

2.7. Messung des subjektiven Rauschzustandes

Psychotrope Auswirkungen von Cannabisextrakt und THC wurden zwei Stunden nach oraler Aufnahme bei gleichzeitigem Start der Tappingtestserie mit Hilfe einer Visual Analog Intoxication Rating Scale (AIRScale) erhoben. Die Skala (siehe Anhang Tafel 1) besteht aus einer 10 cm langen Linie, auf der die Probanden entsprechend dem individuell wahrgenommenen Rauschgefühl Werte von Null (nicht berauscht) bis Zehn (stark berauscht) in 0,5 Einheitsabständen ankreuzen konnten. Das Prinzip einer solchen Visual Analog Scale ist ein etabliertes sensitives und reliables Testinstrument zur Selbstbeurteilung von Rauschzuständen (Heishman et al. 1997; Mathew et al. 1999; Hart et al. 2001). Die Werte der AIRScale sollen mit den motorischen Zielparametern korreliert werden.

2.8. Pharmakokinetik

Die Blutplasmakonzentration von Δ^9 -THC 120 Minuten nach oraler Aufnahme diene als Einflussgröße auf die motorischen Zielparameter. Es wird ein linearer Zusammenhang zwischen Δ^9 -THC-Blutplasmakonzentration (logarithmiert zur Basis 10) und den Zielparametern vermutet: Je mehr THC im Blutplasma nachgewiesen wird, desto größer sind die Veränderungen der Zielparameter. Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie durch Nadulski et al. (2005) am Institut für Rechtsmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2.9. Händigkeit und Lateralitätsindex

Rechtshändigkeit war Voraussetzung zur Versuchsteilnahme für alle Probanden. Hierzu wurden mit Hilfe des Edinburgh Inventory (Oldfield 1971) 13 Alltagstätigkeiten abgefragt (siehe Anhang Tafel 2) und der Grad der Rechtshändigkeit jedes

Probanden mit Hilfe des Lateralitätsindex berechnet (Fagard und Corroyer 2003). Es standen drei Antwortmöglichkeiten pro Frage zu Auswahl:

1. Tätigkeit immer mit der rechten Hand ausgeführt; rechte Hand zwei Punkte
2. Tätigkeit hat keine Handbevorzugung; rechte und linke Hand ein Punkt
3. Tätigkeit immer mit der linken Hand ausgeführt; linke Hand zwei Punkte

Mit Hilfe der erhobenen Gesamtpunktzahl für jede Hand wurde im Anschluss für jeden Probanden ein Lateralitätsindex berechnet:

$$\frac{(\text{Summe der Punkte für die rechte Hand} - \text{Summe der Punkte für die linke Hand})}{(\text{Summe der Punkte rechte Hand} + \text{Summe der Punkte linke Hand})} \times 100$$

Der Lateralitätsindex konnte dabei Werte in einem Bereich von +100, gleichbedeutend mit der Annahme, dass alle Tätigkeiten nur mit der rechten Hand ausgeführt werden und -100, gleichbedeutend mit der Annahme, dass alle Tätigkeiten nur mit der linken Hand ausgeführt werden, annehmen. Probanden mit einem Lateralitätsindex größer 50 wurden in die Studie eingeschlossen.

2.10. Tappingtest

Die verwendete Fingertappingtestbatterie wurde von Gorynia und Übelhack (1992) teilweise beschrieben, später weiterentwickelt und dann patentiert. Beim Tappingtest müssen die Probanden so oft wie möglich über 15 Sekunden mit dem rechten oder linken Zeigefinger eine Morsetaste drücken. Die Anzahl der Anschläge entspricht der Tappingfrequenz. Von der Tappingtestbatterie wurden für diese Arbeit 5 Modi ausgewählt:

Modus 1: Tapping rechter Zeigefinger

Modus 2: Tapping linker Zeigefinger

Modus 3: Tapping rechter Zeigefinger (Wiederholung Modus1)

Modus 4: Tapping linker Zeigefinger (Wiederholung Modus 2)

Modus 5: Tapping rechter und linker Zeigefinger alternierend

Modi 1 - 4 entsprechen dem einseitigen unimanuellen Tapping. Modus 5 entspricht dem alternierenden bimanuellen Tapping. Von den erhobenen Tappingtestdaten wurden folgende Parameter berechnet:

Aufgezeichnet:

Tappingfrequenz rechts und links =>

Tapping alternierend

=>

Berechnet:

Rechts-Links-Differenz

intermanuelle Koordination

Berechnung der Rechts-Links-Differenz (manuelle Asymmetrie):

Die manuelle Asymmetrie beschreibt den relativen Unterschied der Tappingleistungen beider Hände und erlaubt eine Aussage darüber, zu wie viel Prozent das Tapping mit der linken Hand langsamer (negativer Wert) bzw. schneller (positiver Wert) als mit der rechten Hand durchgeführt wurde. Sie wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Rechts-Links-Asymmetrie} = \frac{\text{unimanuelles Tapping links} \times 100}{\text{unimanuelles Tapping rechts}} - 100$$

Berechnung der intermanuellen Koordination (IMK):

Die beim alternierenden Tapping erreichte Anzahl der Anschläge (Modus 5) erlaubt eine Aussage darüber, wie effektiv das Zusammenwirken beider Hände koordiniert werden kann. Das alternierende Tapping ist aber auch abhängig von der Tappingfrequenz des unimanuellen Tappings. Probanden, die mit jeder Hand einzeln hohe Geschwindigkeiten erreichen, zeigen im Tapping alternierend ebenfalls hohe Frequenzen. Ein Wert, der über die intermanuelle Koordination Auskunft gibt, muss dieses „Ausgangsniveau“ berücksichtigen. Deshalb wird die intermanuelle Koordination auf den Ruhemittelwert (Mittelwert Modi 1-4) bezogen. Sie berechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{IMK} = \frac{\text{alternierendes Tapping (rechts+links)} \times 100}{\text{Mittelwert der Modi 1+2+3+4}} - 100$$

Ein positiver Wert der intermanuellen Koordination gibt an, um wie viel Prozentpunkte das alternierende Tapping schneller gegenüber dem unimanuellen Tapping ausgeführt werden konnte (ein negativer Wert entsprechend umgekehrt).

2.11. Zeitlicher Ablauf

Jeder Proband durchlief drei Studientage mit einer Nachuntersuchung am nächsten Morgen im Abstand von je einer Woche. Pro Studientag durchliefen zwei Probanden zeitversetzt die Studie. In der Zeit bis zum Beginn des Tappingtestes wurde den Probanden eine EEG-Haube zur Bestimmung weiterer neurophysiologischer Parameter (EEG-Kohärenzen, Mismatch Negativity, Simon-Paradigma) gesetzt. Mit der Durchführung des Tappingtestes wurde zwei Stunden nach Einnahme des Studienmedikaments begonnen. Zu diesem Zeitpunkt war eine maximale Wirkung nach oraler Applikation der Studienmedikation zu erwarten (Ohlsson et al. 1980; Schmidt 1992). Unmittelbar vor Durchführung des Tappingtestes wurde jeder Proband über den Testablauf informiert. Im Anschluss an die motorischen und neurophysiologischen Testreihen hatten die Probanden die Möglichkeit, sich auszuruhen. Gegen 12 Uhr bzw. 12.45 Uhr wurde eine Mahlzeit verabreicht. Nach neun Stunden und einer abschließenden allgemein körperlichen und neurologisch-psychiatrischen Untersuchung konnten die Probanden bei Beschwerdefreiheit nach Hause gehen, um am nächsten Morgen zu einer Kontrolluntersuchung und dann in einem Abstand von jeweils sieben Tagen zum zweiten und dritten Durchlauf wieder zu erscheinen.

2.12. Statistische Auswertung

Alle Auswertungen erfolgten mittels des Programms SAS[®] for Windows[®], Version 9.1 (SAS, Cary/NC USA). Als deskriptive Statistik für stetige Daten wurden immer jeweils Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Kategoriale Daten wurden in Häufigkeitstabellen dargestellt. Für die Auswertung des Zusammenhangs zwischen den Parametern der Testbatterie, der Prüfmedikation und der AIRScale wurde ein gemischtes lineares Modell gewählt. Die Parameter der Testbatterie wurden dabei immer als abhängige Variable gewählt. Die Prüfmedikation ging stets als unabhängige Variable ins Modell ein, und zwar entweder als fester Faktor mit den

Ausprägungen 'Placebo', 'Cannabis' bzw. 'THC' oder als Δ^9 -THC-Blutplasmakonzentration, wobei letztere entweder als stetige (logarithmierte) Kovariable oder als fester, in vier Konzentrationsklassen kategorisierter Faktor gewählt wurde. Die AIRScale war in der Analyse auf Zusammenhang mit der Prüfmedikation die abhängige Variable. In Verbindung mit den Parametern der Testbatterie ging sie als unabhängige Variable ins Modell ein, wobei die Auswertung analog zur Prüfmedikation (Auswertung als stetige Kovariate, sowie als fester kategorisierter Faktor) durchgeführt wurde. Als weiterer fester Faktor wurde das Geschlecht der Probanden in die meisten Analysen mit aufgenommen, da dieser sich von Anfang an als starker Einflussfaktor herausstellte. In allen Auswertungen gingen darüber hinaus die einzelnen Probanden als Zufallsfaktor ins Modell ein, zum einen, um die durch das Crossover-Design bedingte Paarung der Daten zu berücksichtigen, zum anderen, um auf individuell unterschiedliche Baselinewerte zu Studienbeginn kontrollieren zu können. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Ein p -Wert $< 0,1$ wurde als statistischer Trend gewertet.

3. Ergebnisse

Von 27 gescreenten Probanden wurden 24 (12 Frauen und 12 Männer) in die Studie eingeschlossen und durchliefen drei Testtage, einschließlich der Nachuntersuchungen. Vor Beginn der Studie hatten alle Probanden mindestens einmal Erfahrung mit Cannabis in ihrem Leben gesammelt und wurden aufgrund ihres Konsumverhaltens als Gelegenheitskonsumenten eingestuft.

3.1. Subjektiver Rauschzustand

Zu Beginn des Tappingtestes wurden die Probanden gebeten, ihr subjektives Rauschgefühl („Highgefühl“) mit Hilfe der Analog Intoxication Rating Scale (AIRScale) zwei Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation einzuschätzen. Mit Hilfe der angegebenen Werte auf der 10 Punkte AIRScale wurden die Probanden in vier gleich große Klassen eingeteilt, um den Einfluss des Rauschgefühls sowohl als stetige als auch als kategoriale Variable untersuchen zu können. Es wurden vier Kategorien (Rauschzustände) unterschieden:

Der Proband hat „0“ angegeben	=	„nicht berauscht“
Der Proband hat „0,5-3,0“ angegeben	=	„leicht berauscht“
Der Proband hat „3,5-7,0“ angegeben	=	„moderat berauscht“
Der Proband hat „7,5-10“ angegeben	=	„stark berauscht“

In der Placebosituation wurde von 19 Probanden „nicht berauscht“ angegeben. Fünf Probanden gaben ein leichtes Rauschgefühl von 0,5 bis 1,0 an (Placeboeffekt). Zwei Stunden nach Einnahme von THC und Cannabisextrakt wurden auf der AIRScale Werte von 0 (nicht berauscht) bis 9 (stark berauscht) angegeben. Ein maximaler Rauschzustand von 10 wurde von keinem Probanden während der ganzen Versuchsreihe angegeben. Nach THC-Gabe wurde auf der AIRScale ein Mittelwert von 3,7 Einheiten und nach Cannabis-Gabe 4,8 Einheiten angegeben. Demnach wurde von allen Probanden unter Cannabis tendenziell ein stärkeres Rauschgefühl wahrgenommen als unter THC. Das Signifikanzniveau für diese Beobachtung wurde

Ergebnisse

jedoch verfehlt ($t = -1,93$, $df = 68$, $p = 0,058$). Tabelle 1 zeigt die Mittelwerte der AIRScale aller Probanden zwei Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation.

Prüfmedikation	Anzahl Probanden	AIRScale Werte	Standardabweichung
Placebo	24	0,1	0,3
THC	24	3,7	2,2
Cannabis	24	4,8	2,6

Tab.1: AIRScale Wert: 0=nicht, 0,5-3=leicht, 3,5-7=moderat, 7-10=stark berauscht

Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der AIRScale zwei Stunden nach Einnahme von 10mg Δ^9 -THC. Männer waren durchschnittlich nur leicht, Frauen waren eher moderat berauscht ($t = -1,98$, $df = 18$, $p = 0,064$).

Geschlecht	Fallzahl THC	AIRScale Werte	Standardabweichung	Standardfehler
männlich	12	2,9	1,5	0,4
weiblich	12	4,6	2,6	0,7

Tab.2: AIRScale Wert: 0=nicht, 0,5-3=leicht, 3,5-7=moderat, 7-10=stark berauscht

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte der AIRScale zwei Stunden nach Einnahme von 10mg Cannabisextrakt. Hinsichtlich des Rauschgefühls fand sich kein Geschlechtsunterschied.

Geschlecht	Fallzahl Cannabis	AIRScale Werte	Standardabweichung	Standardfehler
männlich	12	4,8	2,5	0,7
weiblich	12	4,9	2,8	0,8

Tab.3: AIRScale Wert: 0=nicht, 0,5-3=leicht, 3,5-7=moderat, 7-10=stark berauscht

3.2. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol- Plasmakonzentration

Zwei Stunden nach oraler Applikation der Prüfmedikationen wurde allen Probanden Blut aus einer Armvene zur Bestimmung der Δ^9 -THC-Blutplasmakonzentrationen entnommen. Erwartungsgemäß wurde nach der Placebogabe eine Δ^9 -THC-Plasmakonzentration von 0,0 ng/ml gemessen. Die Mittelwerte der Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen nach THC- und Cannabis-Einnahme unterschieden sich

nicht voneinander (Tab.4). Ein signifikanter Unterschied in der Betrachtung für Männern und Frauen zeigte sich nicht.

Prüfmedikation	Δ^9 -THC-Plasmakonzentration	Standardabweichung	Median	größter gemessener Wert	kleinster gemessener Wert
Placebo n=24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
THC n=24	1,42	1,01	1,12	4,67	0,07
Cannabis n=24	1,41	0,86	1,19	2,95	0,29

Tab.4: Mittelwerte THC Plasmakonzentration in ng/ml 2h nach oraler Applikation der Prüfmedikation.

Um den Einfluss der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration auf das Tapping sowohl als stetige als auch als kategoriale Variable untersuchen zu können, wurden Konzentrationsklassen mit annähernd gleich großen Probanden-Fallzahlen gebildet. Dazu wurden die logarithmierten Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen verwendet. Auf eine Unterscheidung der Prüfmedikationen Placebo, THC und Cannabis wurde verzichtet. Vier Kategorien wurden gebildet und auf Unterschiede getestet:

Δ^9 -THC	0,0 ng/ml bis 0,12 ng/ml	(n= 25; \bar{x}_{\log} 0,0027ng/ml)
Δ^9 -THC	> 0,12ng/ml bis 0,85 ng/ml	(n= 14; \bar{x}_{\log} 0,53 ng/ml)
Δ^9 -THC	> 0,85ng/ml bis 1,54 ng/ml	(n= 15; \bar{x}_{\log} 1,14 ng/ml)
Δ^9 -THC	> 1,54ng/ml	(n= 18; \bar{x}_{\log} 2,31 ng/ml)

3.3. Zusammenhang Δ^9 -THC-Plasmakonzentration und Rauschgefühl

Im statistischen Modell wurde ein individueller Zusammenhang zwischen steigender (logarithmierter) Δ^9 -THC-Plasmakonzentration und einem stärkeren subjektiven Rauschgefühl nachgewiesen und zwar sowohl für einen linearen, wie auch für einen quadratischen Zusammenhang (linear: t=7,2, df=46, p=0,0001; quadratisch: t=-5,2, df=46, p<0,0001). Die anfängliche Steigerung niedrigster Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen (von 0,01 auf 0,1ng/ml) wurde mit einer Steigerung des Rauschgefühls um fünf Einheiten auf der AIRScale angegeben. Umso höher die Δ^9 -THC-Plasmakonzentration stieg, umso geringer fiel die Steigerung der Angabe auf der Rauschskala aus (negatives Vorzeichen des quadratischen Effekts). Das statistische Modell prognostiziert damit einen Ceilingeffekt zwischen steigender Δ^9 -

THC-Plasmakonzentration und zunehmendem Rauschgefühl, der in den individuellen Daten jedoch nur teilweise nachzuvollziehen war. Individuelle Unterschiede bei der Angabe des Rauschgefühls und der Höhe der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration wurden in großem Ausmaß beobachtet. So gaben zum Beispiel zwei Probanden unter annähernd gleicher Δ^9 -THC-Konzentration einen leichten bzw. einen starken Rausch an:

Proband A: Δ^9 -THC-Konzentration: 2,4ng/ml, AIRScale: 2,5 = leicht berauscht

Proband B: Δ^9 -THC-Konzentration: 2,5ng/ml, AIRScale: 9 = stark berauscht

Aufgrund der hohen individuellen Variabilität wurde ein vorhandener linearer Zusammenhang zwischen Δ^9 -THC-Plasmakonzentration und Rauschgefühl (mit steigender Δ^9 -THC-Konzentration nimmt auch das Rauschgefühl zu) nicht signifikant. Der Einfluss der Variablen Prüfmedikation, Rauschzustand, Δ^9 -THC-Plasmakonzentration auf die Parameter unimanuelles Tapping, Rechts-Links-Differenz, alternierendes Tapping und intermanuelle Koordination werden im Folgenden dargestellt:

3.4. Einfluss Placebo, THC, Cannabis: Unimanuelles Tapping

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der Tappingfrequenzen über 15s für die rechte und linke Hand zwei Stunden nach Gabe von Placebo, THC und Cannabis für alle Probanden dargestellt. Da nur Rechtshänder in die Studie eingeschlossen wurden, waren die Tappingfrequenzen bei allen Probanden erwartungsgemäß rechtsseitig höher als linksseitig.

Auffällig war, dass rechtsseitig unter THC und Cannabis eine geringere Anzahl der Anschläge als unter Placebo erreicht wurde. Die Tappingfrequenz linksseitig veränderte sich nicht. Eine Signifikanz wurde für diese Beobachtung nicht erreicht.

Prüfmedikation	RECHTS	Standard-abweichung	LINKS	Standard-abweichung
Placebo n=24	87	12,4	72	9,9
THC n=24	85	12,0	70	10,5
Cannabis n=24	82	13,4	71	15,8

Tab.5: Tappingfrequenzen rechts- und linksseitig über 15s unter Placebo, THC und Cannabis.

Ergebnisse

Um den möglichen Effekt der Frequenzabnahme für die rechte Hand unter THC und Cannabis weiter zu untersuchen, wurden Männer und Frauen getrennt betrachtet. Es fanden sich signifikante Geschlechtsunterschiede. In den Tabellen 6 und 7 sind die Mittelwerte der Tappingfrequenzen für die rechte und linke Hand dargestellt.

Prüfmedikation	MÄNNER RECHTS	Standard-abweichung	FRAUEN RECHTS	Standard-abweichung
Placebo n=12	91	10,1	83	13,3
THC n=12	88	10,9	82	12,6
Cannabis n=12	86	13,2	78	12,9

Tab.6: Tappingfrequenzen rechts 15s für Männern und Frauen unter Placebo, THC und Cannabis

Prüfmedikation	MÄNNER LINKS	Standard-abweichung	FRAUEN LINKS	Standard-abweichung
Placebo n=12	75	8,3	70	10,9
THC n=12	76	7,4	64	10,2
Cannabis n=12	77	15,1	64	13,9

Tab.7: Tappingfrequenzen links über 15s für Männern und Frauen unter Placebo, THC und Cannabis.

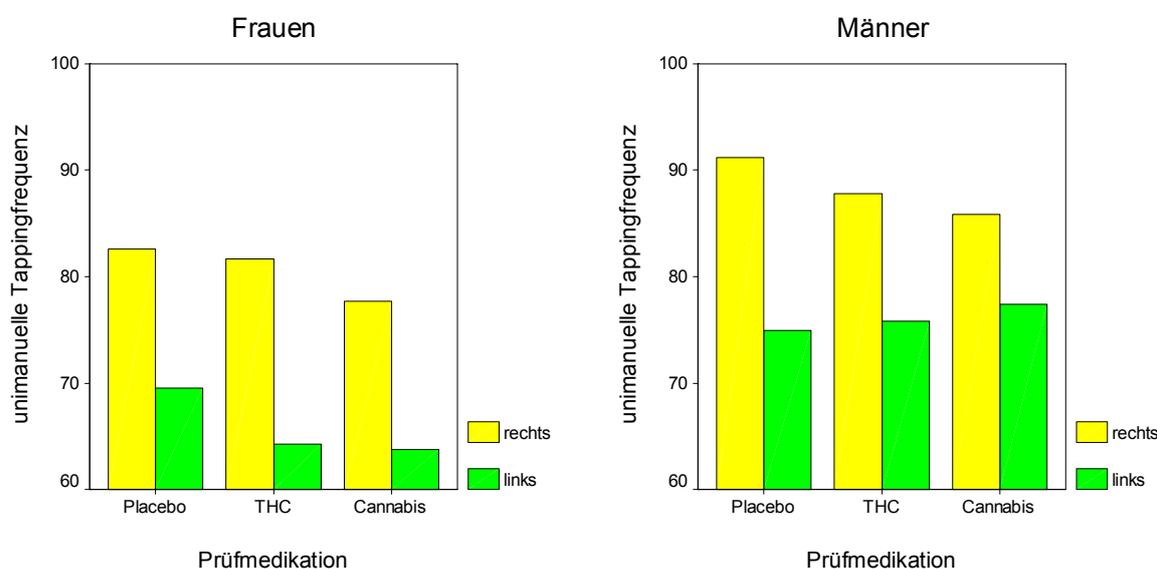


Fig. 1 & 2: Unter Cannabis zeigte sich bei Männern im Gegensatz zu Frauen ein nicht signifikanter positiver Einfluss auf die Tappingfrequenz der linken Hand.

In der grafischen Betrachtung der Werte fällt auf, dass Frauen (Fig. 1) unter THC und Cannabis mit der rechten und linken Hand langsamer wurden. Bei Männern (Fig. 2) nahm die Frequenz rechtsseitig ab und nahm linksseitig zu. Aufgrund der hohen Streubreite der Werte zeigte sich jedoch keine Signifikanz für diese Beobachtung.

Männer zeigten für die rechte ($F(1,68)= 7,21, p=0,0091$) und für die linke ($F(1,68)= 14,73, p=0,0003$) Hand grundsätzlich höhere Tappingfrequenzen als Frauen. Ein aus der Literatur bekanntes Ergebnis, welches in den folgenden Untersuchungen repliziert wurde.

3.5. Einfluss Placebo, THC, Cannabis: Rechts-Links-Differenz

Die Differenz aus der Anzahl der Anschläge der rechten und linken Hand (manuelle Asymmetrie) wurde prozentual berechnet. Die Asymmetrie beschreibt, um wie viele Prozentpunkte das Tapping mit dem linken Zeigefinger langsamer (negativer Wert), als mit dem rechten Zeigefinger ausgeführt wurde. Nimmt die Asymmetrie positive Werte an, so ist die linke Hand schneller als die Rechte. Unter Placebo erreichten alle Probanden eine mittlere Asymmetrie von -16,5% (von -3,5% bis -34%). Gleichbedeutend, dass linksseitig 16,5% weniger Anschläge getätigt wurden als mit der rechten Hand (siehe Tab.8).

Prüfmedikation	Asymmetrie	Standard-abweichung	größter Wert	Median	kleinster Wert
Placebo n=24	-16,5	7,5	-3,5	-13,7	-34,0
THC n=24	-16,8	10,9	1,4	-15,4	-43,0
Cannabis n=24	-14,0	9,8	0,9	-12,1	-43,0

Tab.8 : Mittelwerte der Asymmetrien in [%] für alle Probanden unter Placebo, THC und Cannabis.

Auffällig war, dass unter Cannabis der Mittelwert bei -14,0% (von -12,1% bis -43%) lag und somit der niedrigste gemessene Wert für die Asymmetrie bei allen Probanden ermittelt wurde. Bei der Betrachtung der größten gemessenen Werte fällt auf, dass unter THC und Cannabis die linke Hand sogar schneller wurde als die Rechte.

Für Frauen (Fig.3) fällt auf, dass sich die Werte der Asymmetrie kaum änderten. Bei Männern (Fig.4) wurde unter Cannabis tendenziell die geringste Asymmetrie beobachtet. Aufgrund der großen Streubreite unterscheiden sich die Werte der Rechts-Links-Differenzen jedoch nicht signifikant voneinander.

Ergebnisse

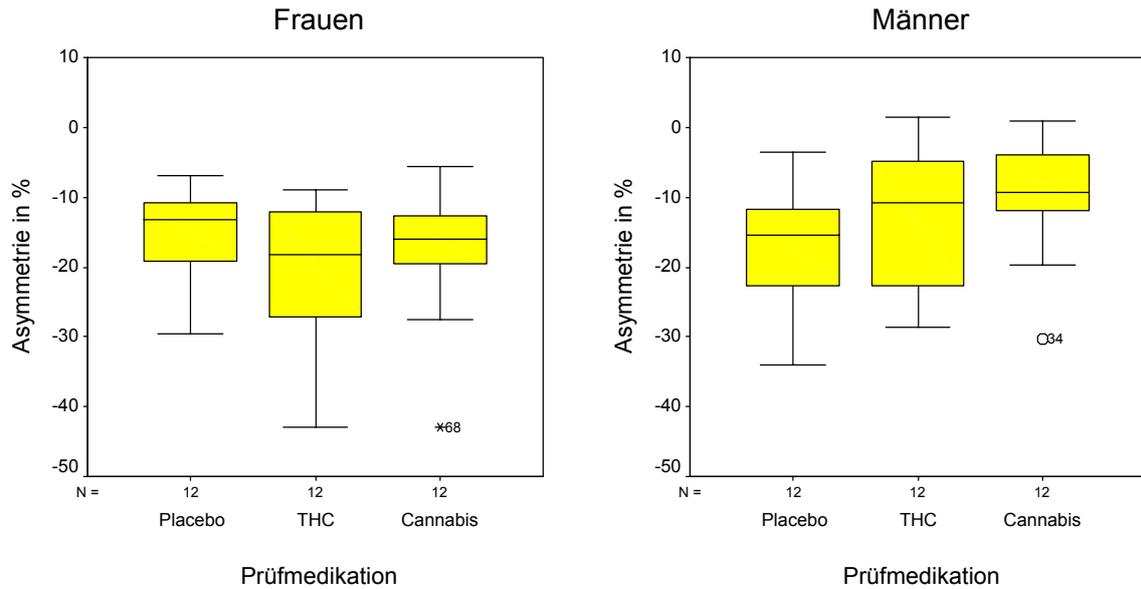


Fig.3 & 4: Cannabis zeigte bei Männern einen nicht signifikanten positiven Einfluss auf die Abnahme der manuellen Asymmetrie.

3.6. Einfluss Placebo, THC, Cannabis: Alternierendes Tapping

Die Frequenz des schnellen beidhändigen asynchronen Tappings über 15s veränderte sich unter THC und Cannabis im Vergleich zu Placebo nicht signifikant. Der niedrigste gemessene Wert wurde unter Cannabis ermittelt (Tab.9). Es fanden sich keine Geschlechtsunterschiede.

Prüfmedikation	Tapping alternierend	Standardabweichung	größter Wert	Median	kleinster Wert
Placebo n=24	115	23,9	152	118,0	67
THC n=24	112	19,4	161	110,0	81
Cannabis n=24	109	23,2	171	111,5	61

Tab.9: Mittelwerte der alternierenden Tappingfrequenz unter Placebo, THC und Cannabis.

3.7. Einfluss Placebo, THC, Cannabis: Intermanuelle Koordination

Die intermanuelle Koordination gibt eine Aussage darüber (in Prozent), wie schnell oder wie langsam (negatives bzw. positives Vorzeichen) das alternierende Tapping gegenüber dem unimanuellen Tapping ausgeführt wurde. Die Mittelwerte der intermanuellen Koordination aller Probanden zeigten keine signifikanten Unterschiede für die Situationen Placebo, THC und Cannabis (Tab.10)

Ergebnisse

Geschlechtsunterschiede fanden sich nicht. Für die Cannabissituation wurde der höchste errechnete Wert für die intermanuelle Koordination ermittelt.

Prüfmedikation	intermanuelle Koordination	Standardabweichung	größter Wert	Median	kleinster Wert
Placebo n=24	43.2	26.0	87.6	46.7	-0.89
THC n=24	44.8	19.3	90.2	43.3	16.1
Cannabis n=24	46.1	28,0	98.8	46.8	-13.8

Tab.10: Mittelwerte der intermanuellen Koordination in [%] unter Placebo, THC, Cannabis.

3.8. Einfluss des Rauschzustandes: Unimanuelles Tapping

Wie bereits beschrieben, wurde der subjektive Rauschzustand mit Hilfe der AIRScale durch die Probanden zu Beginn des Tappingtests selbst eingeschätzt und nachträglich in die Kategorien „nicht berauscht“, „leicht berauscht“, „moderat berauscht“ und „stark berauscht“ unterteilt. Ein signifikanter Einfluss des subjektiven Rauschzustandes auf die Änderung der unimanuellen Tappingfrequenzen konnte nicht ermittelt werden. Es lassen sich jedoch in der Betrachtung für Frauen und Männer Unterschiede und Tendenzen beschreiben, die aufgrund der großen Streubreite der Werte das geforderte Signifikanzniveau nicht erreichten.

Die Tappingfrequenzen nahmen bei Frauen (Tab.11) tendenziell mit zunehmendem Rauschgefühl (bis zum moderaten Rauschzustand) gleichzeitig für die rechte ($t=1,83$, $df=32$, $p=0,077$) und linke ($t=1,85$, $df=32$, $p=0,073$) Hand gegenüber dem Nüchternzustand ab. Im starken Rauschzustand kehrte die Tappingfrequenz annähernd auf das Ausgangsniveau zurück.

Rauschzustand	FRAUEN RECHTS	Standardfehler	FRAUEN LINKS	Standardfehler
Kein Rausch (n=10)	83	3,9	69	3,7
Leichter Rausch (n=11)	81	3,7	66	3,5
Moderater Rausch (n=8)	72	4,4	59	4,1
Starker Rausch (n=7)	85	4,7	69	4,4

Tab.11: Mittelwerte unimanuelle Tappingfrequenzen für Frauen in Abhängigkeit vom Rauschzustand.

Die Tappingfrequenzen zeigten bei Männern (Tab.12) rechts- und linksseitig keine signifikante Änderung über die verschiedenen Rauschzustände. Auffällig vielleicht, dass die höchste gemessene Frequenz für die nichtdominante Hand (links) im moderaten Rausch ermittelt wurde. Aufgrund der niedrigen Fallzahl im starken Rauschbereich wird auf eine weitere Tendenzbeschreibung verzichtet.

Rauschzustand	MÄNNER RECHTS	Standard- fehler	MÄNNER LINKS	Standard- fehler
Kein Rausch (n=11)	89	3,5	75	3,2
Leichter Rausch (n=9)	86	3,9	74	3,5
Moderater Rausch (n=14)	89	3,1	79	2,8
Starker Rausch (n=2)	90	8,3	70	7,5

Tab.12: Mittelwerte unimanuelle Tappingfrequenzen für Männer in Abhängigkeit vom Rauschzustand.

3.9. Einfluss des Rauschzustandes: Rechts-Links-Differenz

Der Test auf einen linearen Zusammenhang zwischen subjektivem Rauschzustand und Änderung der manuellen Rechts-Links-Differenz erbrachte für die Untergruppe der Männer aufgrund der niedrigen Fallzahl im starken Rauschbereich (n=2) ein signifikantes Ergebnis ($t=2,62$, $df=46$, $p=0,012$). Für die Untergruppe der Frauen wurde der Test nicht signifikant ($t= -0,94$, $df=46$, $p=0,3541$).

Rauschzustand	Asymmetrie Männer	Asymmetrie Frauen
Kein Rausch	-14,2 (n=11)	-18,2 (n=10)
Leichter Rausch	-13,9 (n=9)	-17,9 (n=11)
Moderater Rausch	-11,8 (n=14)	-15,8 (n=8)
Starker Rausch	-16,5 (n=2)	-20,5 (n=7)

Tab.13. Mittelwerte Rechts-Links-Differenz in [%] in Abhängigkeit vom Rauschgefühl.

Bei den berechneten Werten für die Asymmetrie (Tab.13) zeigte sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen, der nicht signifikant war, aber über alle Rauschzustände hinweg zu beobachten war.

Frauen zeigten eine größere manuelle Asymmetrie als Männer ($t=1,77$, $df=67$, $p=0,081$). Im Nüchternzustand wurde bei Männern ein Asymmetriewert von -14,2% ermittelt, gleichbedeutend dass die linke Hand um 14,2% langsamer war als die rechte. Für Frauen wurde im Nüchternzustand ein Wert von -18,2% ermittelt,

gleichbedeutend, dass Frauen mit der linken Hand 18,2% langsamer als mit der rechten waren.

In der Boxplotdarstellung wird deutlich, dass die Abnahme der Asymmetrie mit zunehmendem Rauschgefühl nur bei Männern (Fig.5) beobachtet wurde. Eine Änderung der Asymmetrie zeigte sich bei Frauen (Fig.6) nicht.

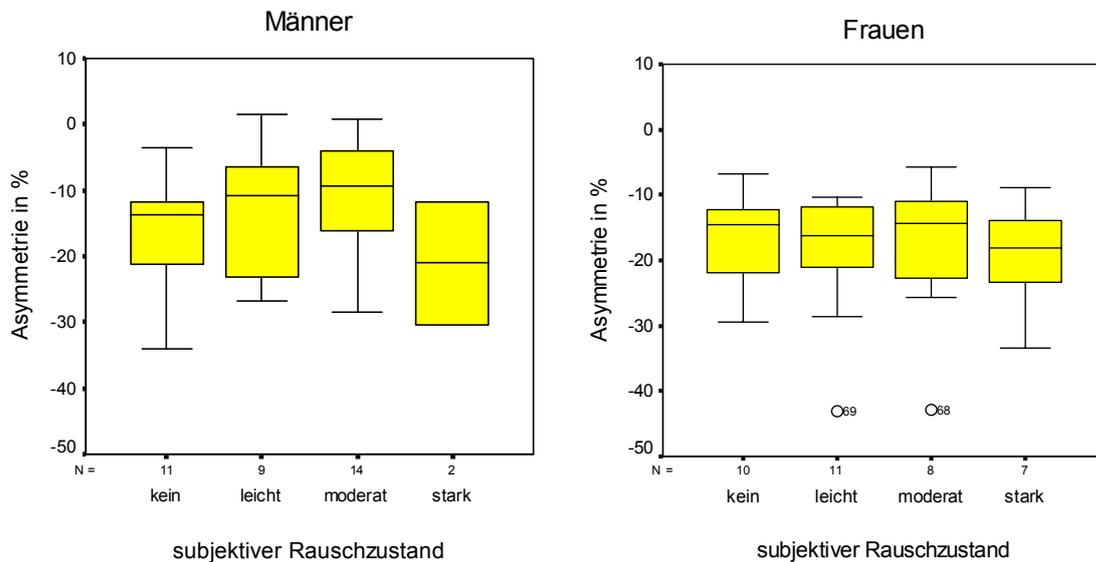


Fig. 5 & 6. Mit zunehmendem Rauschgefühl nahm die manuelle Asymmetrie bei Männern signifikant ab. Bei Frauen zeigte das Rauschgefühl keinen Einfluss auf die Änderung der manuellen Asymmetrie.

3.10. Einfluss des Rauschzustandes: Alternierendes Tapping

Die Änderung der alternierenden Tappingfrequenz in Abhängigkeit vom subjektiven Rauschzustand kann für Männer und Frauen unterschiedlich charakterisiert werden (Tab.14). Beide Geschlechter unterschieden sich im Mittel nicht ($F(1,46)=0,27$, $p=0,608$), aber deutlich in den Veränderungen über den Rauschzustand hinweg ($F(2,46)=5,76$, $p=0,006$).

Rauschzustand	Tapping alternierend MÄNNER	Tapping alternierend FRAUEN
Kein Rausch	110 (n=11)	116 (n=10)
Leichter Rausch	122 (n=9)	112 (n=11)
Moderater Rausch	125 (n=14)	101 (n=8)
Starker Rausch	84 (n=2)	94 (n=7)

Tab.14: Mittelwerte alternierende Tappingfrequenz für Männer und Frauen in Abhängigkeit vom subjektiven Rauschzustand.

Ergebnisse

Bei Männer (Fig.8) zeigte sich für den leichten ($t=2,54$, $df=42$, $p=0,015$) und moderaten ($t=2,34$, $df=42$, $p=0,024$) Rausch eine Frequenzsteigerung im Vergleich zum Nüchternzustand, so dass von einem positiven Einfluss des Rausches auf das alternierende bimanuelle Tapping ausgegangen werden kann. Mit zunehmendem Rausch nahm die alternierende Tappingfrequenz bei Frauen (Fig.7) linear ab ($t=-3,37$, $df=46$, $p=0,001$).

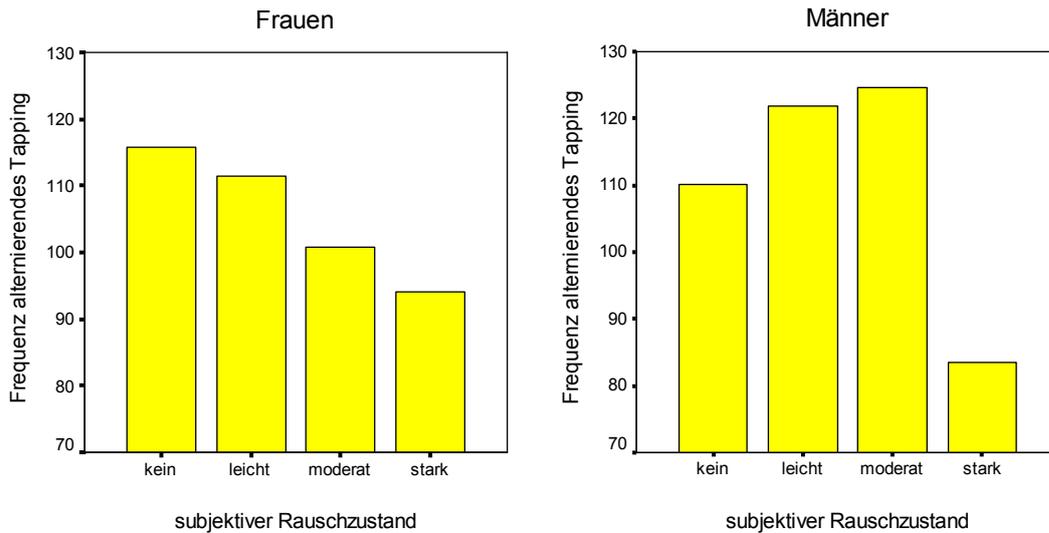


Fig.7 & 8: Mit zunehmendem Rausch nahm die alternierende Tappingfrequenz bei Frauen linear ab und bei Männern im leichten und moderaten Rausch signifikant zu.

3.11. Einfluss des Rauschzustandes: Intermanuelle Koordination

Ein Zusammenhang zwischen Änderung der intermanuellen Koordination und subjektivem Rauschzustand konnte für Männer und Frauen nur bei der Untersuchung der einzelnen Rauschzustandskategorien beobachtet werden. Tabelle 15 stellt die Mittelwerte der intermanuellen Koordination in Abhängigkeit vom Rausch dar.

Rauschzustand	Intermanuelle Koordination FRAUEN	Intermanuelle Koordination MÄNNER
Kein Rausch	48,4 (n=10)	36,4 (n=11)
Leichter Rausch	50,2 (n=11)	55,2 (n= 9)
Moderater Rausch	50,6 (n= 8)	44,0 (n=14)
Starker Rausch	31,0 (n= 7)	22,0 (n= 2)

Tab.15: Mittelwerte intermanuelle Koordination in [%] für Männer und Frauen in Abhängigkeit vom subjektiven Rauschzustand.

Ergebnisse

Frauen (Fig.9) starteten im Nüchternzustand auf einem höheren Ausgangsniveau als Männer. Mit zunehmendem Rauschzustand (leicht und moderat) änderten sich die Werte für die intermanuelle Koordination nicht. Die Abnahme der intermanuellen Koordination im starken Rausch im Gegensatz zum Nüchternzustand ($t= 2,14$, $df=42$, $p=0,039$), zum leichten Rausch ($t=2,28$, $df=42$, $p=0,028$) und zum moderaten Rausch ($t=2,08$, $df=42$, $p=0,043$) war signifikant. Der Test auf einen linearen Einfluss des Rauschzustandes auf die intermanuelle Koordination verfehlt für Frauen knapp die Signifikanz ($t= -1,96$, $df=46$, $p= 0,055$).

Männer (Fig.10) zeigten im Nüchternzustand niedrigere Ausgangswerte als Frauen. Die Zunahme der Werte vom Nüchternzustand zum leichten Rauschzustand war signifikant ($t= -2,56$, $df=42$, $p=0,014$). Vom leichten Rauschzustand ausgehend, nahm die intermanuelle Koordination im starken Rauschzustand trotz der niedrigen Fallzahl signifikant ab ($t=2,37$, $df=42$, $p=0,023$). Der Test auf einen linearen Zusammenhang war nicht signifikant ($t= -0,08$, $df=46$, $p=0,940$). Es kann somit von einem kurvenartigen Verlauf ausgegangen werden.

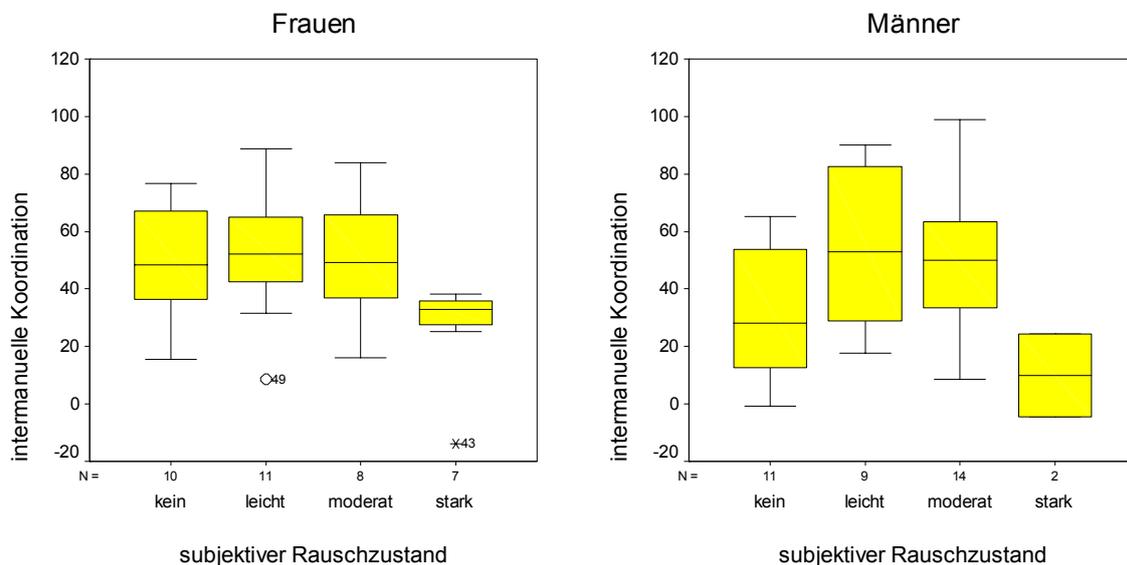


Fig. 9 & 10: Im leichten Rausch wurde bei Männern eine signifikante Zunahme der intermanuellen Koordination beobachtet. Im starken Rausch nahm die intermanuelle Koordination bei allen Probanden signifikant ab.

3.12. Einfluss der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration: unimanuelles Tapping

Der zu Beginn des Tappingtests gemessene Δ^9 -THC-Plasmaspiegel wurde verwendet, um auf einen Zusammenhang zwischen steigender (logarithmierter) Δ^9 -THC-Plasmakonzentration und Änderungen der Tappingfrequenzen für die linke und rechte Hand zu untersuchen. Ein signifikanter Zusammenhang fand sich nicht (Tab. 16 und 17). Auffällig war, dass im Bereich von 2,31ng/ml bei Männern die höchste Tappingfrequenz für die linke Hand gemessen wurde.

mittlere Δ^9 -THC-Konzentration	FRAUEN RECHTS	Standardabweichung	FRAUEN LINKS	Standardabweichung
0,0027 ng/ml (n=12)	83	3,8	70	3,1
0,53 ng/ml (n=6)	76	5,3	61	4,0
1,14 ng/ml (n=8)	79	4,6	65	4,2
2,31 ng/ml (n=10)	82	4,1	65	4,0

Tab.16: Mittelwerte der Tappingfrequenzen für Frauen in Abhängigkeit von der THC-Konzentration

mittlere Δ^9 -THC-Konzentration	MÄNNER RECHTS	Standardabweichung	MÄNNER LINKS	Standardabweichung
0,0027 ng/ml (n=13)	91	3,4	76	3,0
0,53 ng/ml (n=8)	82	4,9	73	3,8
1,14 ng/ml (n=7)	90	4,2	75	4,0
2,31 ng/ml (n=8)	89	3,8	81	3,8

Tab.17: Mittelwerte der Tappingfrequenzen für Männer in Abhängigkeit von der THC-Konzentration

3.13. Einfluss der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration: Rechts-Links-Differenz

Ein Zusammenhang zwischen steigendem Δ^9 -THC-Plasmaspiegel und Änderung der manuellen Asymmetrie konnte nachgewiesen werden. Tabelle 18 stellt die Mittelwerte der Asymmetrien für Frauen und Männer dar.

mittlere Δ^9 -THC-Konzentration	Asymmetrie FRAUEN	Asymmetrie MÄNNER
0,0027 ng/ml (n=25)	-15,5 (n=12)	-16,4 (n=13)
0,53 ng/ml (n=14)	-19,6 (n=6)	-10,5 (n=8)
1,14 ng/ml (n=15)	-17,1 (n=8)	-16,1 (n=7)
2,31 ng/ml (n=18)	-21,0 (n=10)	-9,1 (n=8)

Tab.18: manuelle Asymmetrien in [%] in Abhängigkeit von der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration.

Ergebnisse

Die Veränderungen der Werte der Asymmetrie über die Konzentrationsklassen hinweg war für Männer und Frauen signifikant unterschiedlich ($t=2,1$, $df=67$, $p=0,039$). Eine steigende THC-Konzentration verringerte bei Männern (Fig.11) im Bereich von 2,31ng/ml die manuelle Asymmetrie ($t=4,09$, $df=46$, $p=0,0002$). Bei Frauen (Fig.12) zeigte sich eine Zunahme der Asymmetrie ($t= - 2,52$, $df=46$, $p=0,015$).

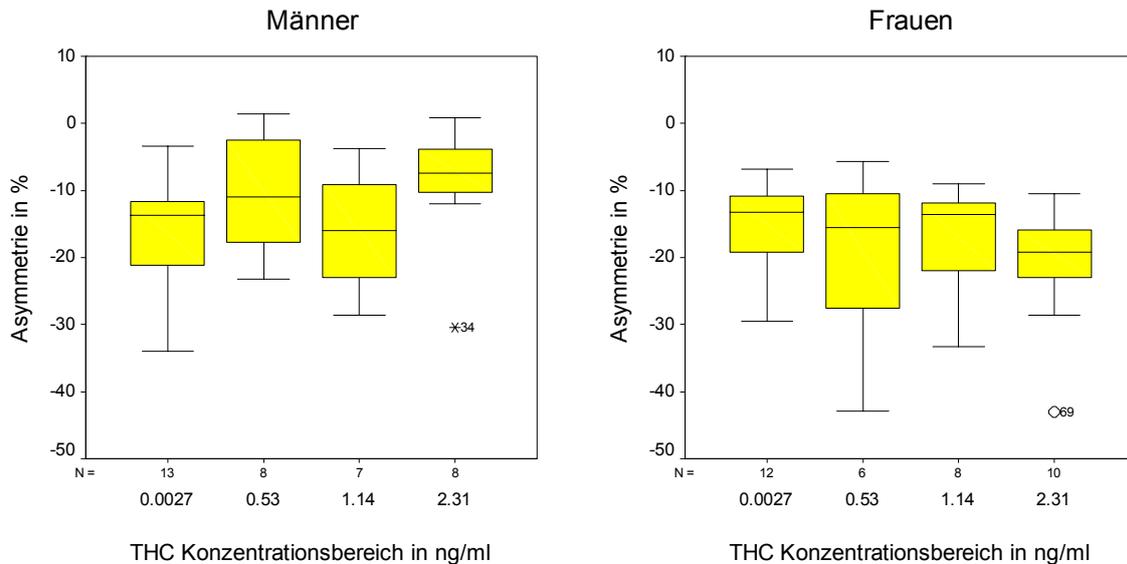


Fig.11 & 12. Eine steigende Δ^9 -THC-Plasmakonzentration verringerte bei Männern und vergrößerte bei Frauen die manuelle Asymmetrie signifikant.

3.14. Einfluss der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration: alternierendes Tapping

Ein Zusammenhang zwischen steigendem Δ^9 -THC-Plasmaspiegel und Änderung der alternierenden Tappingfrequenzen kann für Männer und Frauen unterschiedlich charakterisiert werden (Tab.19).

mittlere Δ^9 -THC-Konzentration	Tapping alternierend FRAUEN	Standardfehler	Tapping alternierend MÄNNER	Standardfehler
0,0027 ng/ml (n=25)	113 (n=12)	6,1	116 (n=13)	6,0
0,53 ng/ml (n=14)	101 (n=6)	7,2	109 (n=8)	7,1
1,14 ng/ml (n=15)	100 (n=8)	6,7	125 (n=7)	6,8
2,31 ng/ml (n=18)	108 (n=10)	6,4	122 (n=8)	6,8

Tab.19: Mittelwerte alternierende Tappingfrequenz in Abhängigkeit von der THC Konzentration.

Frauen zeigten unter Zunahme der THC-Plasmakonzentration eine signifikante Abnahme der mittleren alternierenden Tappingfrequenz ($t = -2,03$, $df=46$, $p=0,047$). Bei Männern zeigte sich mit steigender THC-Plasmakonzentration ein – jedoch nicht signifikanter – positiver Einfluss auf die Frequenz.

3.15. Einfluss der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration: intermanuelle Koordination

Ein signifikanter Einfluss auf die Änderung der intermanuellen Koordination bei steigendem Δ^9 -THC-Plasmaspiegel konnte nicht nachgewiesen werden. In Tabelle 20 werden die Mittelwerte der intermanuellen Koordination bei steigender THC Plasmakonzentration für Männer (Fig.13) und Frauen (Fig.14) dargestellt. Es zeigte sich kein Geschlechtsunterschied.

mittlere Δ^9 -THC-Konzentration	Intermanuelle Koordination MÄNNER	Standardfehler	Intermanuelle Koordination FRAUEN	Standardfehler
0,0027 ng/ml	39,8 (n=13)	6,9	46,8 (n=12)	7,0
0,53 ng/ml	37,5 (n=8)	8,6	47,3 (n=6)	8,9
1,14 ng/ml	50,5 (n=7)	8,2	32,1 (n=8)	8,0
2,31 ng/ml	48,4 (n=8)	8,1	55,5 (n=10)	7,5

Tab.20: Mittelwerte Intermanuelle Koordination in [%] in Abhängigkeit vom THC-Plasmaspiegel.

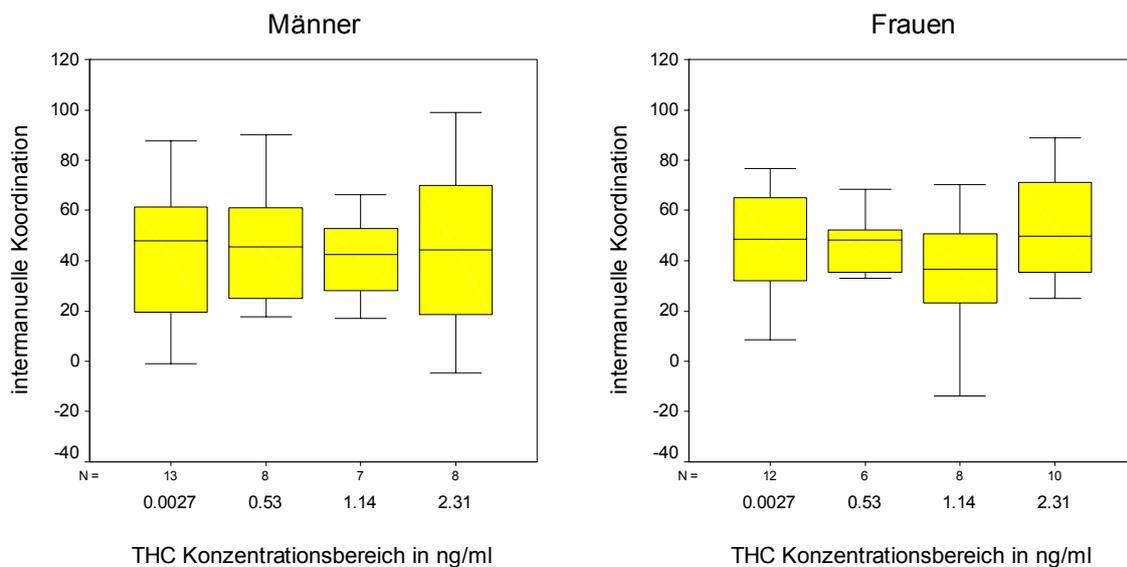


Fig. 13 & 14: Werte der Intermanuellen Koordination in [%] beim Fingertappingtest unter steigender THC Plasmakonzentration. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

3.16. Zusammenfassung der Ergebnisse

Da nur Rechtshänder in die Studie eingeschlossen wurden, waren die Tappingfrequenzen erwartungsgemäß für die dominante rechte Hand höher als für die nichtdominante linke Hand. Männer zeigten grundsätzlich höhere Frequenzen als Frauen. Der Geschlechtsunterschied war für die rechte und linke Hand signifikant und wurde bereits vielfach in der Literatur beschrieben (Peters und Durdig 1979; Bornstein 1986; Ruff und Parker 1993).

Interessant war die Beobachtung, dass mit steigender Δ^9 -THC-Konzentration die Intensität des individuellen Rauschgefühls bis zu einem bestimmten Punkt zunahm und dann kaum mehr gesteigert werden konnte (Ceilingeffekt). Es zeigten sich dabei große individuelle Unterschiede. So gaben zum Beispiel zwei Probanden unter annähernd gleicher Δ^9 -THC-Konzentration (2,4 und 2,5 ng/ml) einen leichten bzw. einen starken Rausch an. Es konnte von der Höhe der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration nicht auf die Intensität des subjektiven Rauschgefühls geschlossen werden. Tendenziell waren Frauen unter THC stärker berauscht als Männer.

Der subjektive Rauschzustand war in dieser Arbeit das entscheidende Kriterium, anhand dessen die erwarteten Änderungen der Zielparameter beobachtet wurden. Dieser Befund überrascht, denn die Änderungen der Zielparameter konnten nur zum Teil in der Betrachtung der Δ^9 -THC-Konzentrationen bestätigt werden. Der leichte und moderate Rausch von Männern war der Zustand, bei dem die Änderungen signifikant nachgewiesen wurden. Männer erreichten mit Zunahme des subjektiven Rauschgefühls eine lineare Abnahme der manuellen Asymmetrie (Fig.5, $p=0,012$). Korrespondierend dazu verbesserten Männer die intermanuelle Koordination (signifikant für den leichten Rausch $p=0,014$, Fig.10) aufgrund einer Frequenzsteigerung beim alternierenden Tapping (signifikant für den leichten Rausch $p=0,015$ und moderaten Rausch $p=0,024$, Fig.8). Als Ausgangsposition zeigten Frauen eine größere manuelle Asymmetrie als Männer und eine bessere intermanuelle Koordination. Ein zunehmendes Rauschgefühl zeigte keinen Einfluss auf die manuelle Asymmetrie (Fig.6). Das alternierende Tapping wurde signifikant langsamer ausgeführt (Fig.7, $p=0,001$) und die Werte der intermanuellen Koordination nahmen linear ab (knapp signifikant $p=0,055$, Fig.9). Ein starker

Rauschzustand hatte bei Frauen ($p=0,039$, Fig.9) und Männern ($p=0,023$, Fig.10) einen negativen Einfluss auf die intermanuelle Koordination. In der Betrachtung der Werte kann von einem konzentrationsabhängigen Einfluss von THC auf die motorischen Parameter (erst aktivierend, dann hemmend) ausgegangen werden kann.

Der Einfluss einer steigenden Δ^9 -THC-Plasmakonzentration konnte die aufgezeigten geschlechtsabhängigen positiven und negativen Einflüsse, wie sie beim zunehmenden Rauschgefühl beobachtet wurden, nur zum Teil bestätigen: Bei Männern zeigte sich für den mittleren Δ^9 -THC-Konzentrationsbereich von 2,31ng/ml eine Abnahme der manuellen Asymmetrie (Fig.11, $p=0,0002$). Bei Frauen wurde in diesem Konzentrationsbereich eine signifikante Zunahme (Fig.12, $p=0,015$) der manuellen Asymmetrie beobachtet. Das alternierende Tapping wurde von Frauen bei steigender Δ^9 -THC-Plasmakonzentration signifikant langsamer durchgeführt (Tab.19, $p=0,047$), eine Änderung der intermanuellen Koordination zeigte sich aber nicht. Bei Männern zeigte sich mit steigender Δ^9 -THC-Plasmakonzentration ein nicht signifikanter positiver Einfluss auf die Frequenz des alternierenden Tappings (Tab.19), ohne dass die intermanuelle Koordination sich veränderte.

Interessant war weiterhin die Beobachtung des Einflusses des Cannabisextraktes auf die erwarteten Veränderungen der Zielparameter, die die geforderte Signifikanz jedoch nicht erreichten. Alle Probanden waren unter Cannabis tendenziell stärker als unter THC berauscht. Männer zeigten eine Abnahme der unimanuellen Tappingfrequenz für die rechte Hand und eine Zunahme der Frequenz für die linke Hand (Fig.2). In der Folge wurde unter Cannabis der niedrigste Wert für die manuelle Asymmetrie (Fig.4) ermittelt. Weiterhin zeigten alle Probanden unter Cannabis die niedrigsten Frequenzen für das alternierende Tapping (Tab.9), jedoch wurden die höchsten Werte für die intermanuelle Koordination errechnet (Tab.10), da das alternierende Tapping im Vergleich zum unimanuellen Tapping schneller ausgeführt werden konnte. Ein positiver (nicht signifikanter) Einfluss des Cannabisextraktes auf die Verbesserung der intermanuellen Koordination kann vermutet werden, da die höchsten Werte für die intermanuelle Koordination in der Cannabissituation beobachtet wurden.

4. Diskussion

4.1. Subjektives Rauschgefühl und Δ^9 -THC-Plasmakonzentration

Die Intensität des subjektiven Rauschgefühls und das Geschlecht waren die entscheidenden Einflusskriterien für die Änderungen der Zielparameter. Zwei Stunden nach oraler Aufnahme der Prüfmedikation wurde ein stärkeres subjektives Rauschgefühl nach Gabe von standardisiertem Cannabisextrakt (THC+Cannabidiol) als nach Gabe des reinen THC-Präparates angegeben. Die geforderte Signifikanz wurde für diese Beobachtung zwar knapp verfehlt ($p=0,058$), lässt aber vermuten, dass der beobachtete Effekt im Zusammenhang mit Cannabidiol steht. Der in dieser Studie angegliederten pharmakokinetischen Untersuchung konnten Nadulski et al. (2005) zeigen, dass Cannabidiol die Hydroxylierung von THC zu seinem Metaboliten 11-OH-THC über das Cytochrom CYP 2C wahrscheinlich teilweise inhibiert. Die Folge können höhere mittlere Δ^9 -THC-Plasmaspiegel (im Cannabis-Arm dieser Studie bis zu 20%) sein, welche vermutlich zu dem stärkeren Rauschgefühl führten.

Unklar bleibt an dieser Stelle der genaue Biomechanismus von Cannabidiol, denn für Cannabidiol wurde ein antagonistischer (antipsychotischer) Effekt am CB1-Rezeptor beschrieben (Zuardi et al. 2006). Demnach hätte unter der Cannabisgabe ein schwächerer Rausch empfunden werden und eine weniger deutliche Änderung der Zielparameter als unter der THC-Gabe erwartet werden können. Eine gegensätzliche Tendenz wurde aber in dieser Studie beobachtet. Die Beobachtungen lassen vermuten, dass der antagonistische Effekt von Cannabidiol gering war oder die Kombination von THC und Cannabidiol zu einer Wirkungsverstärkung von THC im Vergleich zur Gabe des reinen THC Präparates führte. Ein Argument für die Wirkungsverstärkung liegt in der von Nadulski et. al. (2005) beschriebenen hemmenden Wirkung von Cannabidiol auf die Umwandlung von THC zu seinem Metaboliten 11-OH-THC, was zu höheren THC-Konzentrationsmaxima und einem stärkeren subjektiven Rauschempfinden führte.

Interessant ist auch, dass Frauen in dieser Studie zwei Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation ein tendenziell stärkeres Rauschgefühl im THC-Arm angaben als Männer ($p=0,064$). Nadulski et al. (2005) fanden für Frauen durchgehend höhere Konzentrationsmaxima (C-max) und Area under the curve (AUC) für Δ^9 -THC, Cannabidiol und die Metaboliten 11-OH-THC und THC-COOH. Dieser deutliche Geschlechtsunterschied wird durch ein geringeres Verteilungsvolumen bei Frauen erklärt. Daraus folgend kann für die Einnahme von THC bei Frauen eine größere Intensität der Wirkung als bei Männern angenommen werden. Ein angenommenes größeres Verteilungsvolumen bei Männern könnte die Erklärung dafür sein, dass nur zwei Männer (im Gegensatz zu sieben Frauen) in dieser Studie einen starken Rauschzustand angaben. Die erhobenen Daten für den starken Rausch waren aufgrund der niedrigen Fallzahl für Männer nur schwer zu beurteilen. Häufig zeigte der starke Rausch einen negativen Einfluss auf die Zielparameter bei Frauen. Es kann von einem gleichen Effekt bei Männern ausgegangen werden.

Weiterhin konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass im relativ niedrigen Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationsbereich von 0.01 bis 0.1ng/ml bereits maximale Steigerungen des Rauschgefühls (bis zu fünf Punkte auf der AIRScale) angegeben wurden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Harvey (1991), der ein „High“ Empfinden bei Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen von über 0,02ng/ml, und von Ohlsson et al. (1980) die ein intensives „High“ Erlebnis bei Δ^9 -THC-Plasmaspiegeln unter 1ng/ml beobachteten. Bei weiteren Steigerungen der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration stellte sich ein so genannter Ceilingeffekt ein, wobei das subjektive Rauschgefühl trotz Erhöhung der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration nicht mehr gesteigert werden konnte. Diese Beobachtung spricht für eine Rezeptorsättigung.

Obwohl mit steigender Δ^9 -THC-Plasmakonzentration eine Zunahme des Rauschzustandes der einzelnen Probanden nachgewiesen werden konnte ($p<0,0001$), so konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration und der Intensität des subjektivem Rauschgefühls nachgewiesen werden. Ploner et al. (2002) fanden ebenfalls nach zwei Stunden bei 10mg oral verabreichtem Δ^9 -THC (Marinol) keinen Zusammenhang zwischen subjektivem Rauschgefühl und THC-Plasmalevel. Bereits Hollister et al. (1981)

beschrieben in einer pharmakokinetischen Studie nach oral verabreichtem THC eine deutliche Variabilität zwischen dem Highgefühl und der THC-Plasmakonzentration. Eine Erklärung für diese Beobachtung kann die Bioverfügbarkeit der Cannabinoide mit unterschiedlichen Konzentrationen im Blutplasma und im Gehirn nach Durchschreiten der Blut-Hirn-Schranke sein (Ohlsson et al. 1980). Bis zum Anfluten am zentralen Wirkort unterliegt die orale Applikationsform (THC als lipophile Substanz) den Resorptionsmechanismen des Intestinaltraktes und einem ausgeprägten First-Pass-Effekt.

Der subjektive Rauschzustand wurde demzufolge als Ausdruck der Wirkung der Prüfmedikationen THC und Cannabis und deren Metaboliten am zentralen Wirkort interpretiert. Auf dieser Grundlage konnten für diese Arbeit keine Rückschlüsse von der Höhe der Δ^9 -THC-Konzentration im Blutplasma auf die Höhe der Konzentration im Gehirn gezogen werden. Eine Konzentrationsbestimmung der Prüfmedikation im Gehirn entzieht sich der Praktikabilität. Die Konzentrationshöhe ließ sich somit nur über den subjektiv eingeschätzten Rauschzustand der Probanden ablesen. So versteht sich auch, warum die bei der Betrachtung des Rauschzustandes gefundenen signifikanten Einflüsse nur teilweise bei der Betrachtung der Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen bestätigt werden konnten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass für die Cannabisgabe ein tendenziell stärkeres Rauschgefühl als für die THC-Gabe beobachtet wurde. Dies kann auf die Anwesenheit von Cannabidiol und höherer damit verbundener Konzentrationsmaxima von THC zurückzuführen sein. Weiterhin wurde bei Frauen ein tendenziell stärkeres Rauschgefühl als bei Männern beobachtet, was durch ein geringeres Verteilungsvolumen erklärt werden kann. Ein geringeres Verteilungsvolumen führt zu einer stärkeren Wirkintensität der Prüfmedikation. Von der THC-Plasmakonzentration konnte nicht auf die Intensität des subjektiven Rauschgefühls geschlossen werden, was durch individuelle Verteilungsprozesse über die Blut-Hirnschranke zum zentralen Wirkort erklärt wird. Nur der subjektive Rauschzustand kann als Ausdruck der direkten Wirkung von THC und Cannabis am zentralen Wirkort interpretiert werden und ermöglicht eine Vergleichbarkeit der Daten aller Probanden.

4.2. Einfluss von THC und Cannabis auf den Fingertappingtest

Vor dem Hintergrund der vorangegangenen pharmakologischen Betrachtungen kann davon ausgegangen werden, dass dem Cannabisextrakt eine besondere Rolle aufgrund der Kombination von THC und Cannabidiol zukommt. Es wurden Tendenzen beobachtet, die das Signifikanzniveau nicht erreichten, aber durchgehend für die Cannabissituation im Vergleich zur Placebosituation vorhanden waren: Männer zeigten eine Abnahme der unimanuellen Tappingfrequenz für die rechte Hand und eine Zunahme der Frequenz für die linke Hand. In der Folge wurde unter Cannabis der niedrigste Wert für die manuelle Asymmetrie gemessen. Alle Probanden zeigten unter der Cannabisgabe die niedrigsten Frequenzen für das alternierende Tapping, jedoch wurden die höchsten Werte für die intermanuelle Koordination gemessen, da das alternierende Tapping im Vergleich zum unimanuellen Tapping schneller ausgeführt werden konnte. Ein positiver (nicht signifikanter) Einfluss des Cannabisextraktes auf die Verbesserung der intermanuellen Koordination kann auf Grund höherer THC-Konzentrationsmaxima vermutet werden.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie fällt auf, dass diese gut in das Konzept der im Tierexperiment von Sanudo-Pena et al. (2000) gezeigten konzentrationsabhängigen Wirkung von Δ^9 -THC auf die Motorik passen. Bei geringen THC-Dosen kann ein positiver aktivierender Einfluss und bei hohen THC-Dosen kann ein negativer hemmender Einfluss beobachtet werden.

Negativer Einfluss: Die unimanuellen Frequenzen verringerten sich im Vergleich zur Placebosituation nicht, ein Ergebnis, welches sich in frühere Beobachtungen von Weckowicz et al. (1975), Dalton et al. (1975) und Evans et al. (1976) einordnen lässt. Im Vergleich zur Placebosituation zeigten Frauen mit zunehmendem Rausch und steigender THC-Konzentration eine signifikante Abnahme der alternierenden Tappingfrequenz. Dass sich eine Frequenzabnahme nur beim bimanuellen Tapping und nicht beim unimanuellen Tapping zeigte, kann durch die Zunahme der Komplexität der Aufgabe erklärt werden und bestätigt die von Hollister (1986) beschriebene Abhängigkeit der THC-Wirkung von Dosis und Komplexität der

durchgeführten Aufgabe. Es kann von einer bilateralen kortikalen Beteiligung beim bimanuellen Tapping im Gegensatz zu einer unilateralen kortikalen Beteiligung beim unimanuellen Tapping durch die Zunahme der Testanforderung ausgegangen werden. Die Abnahme der alternierenden Tappingfrequenz mit zunehmendem Rauschgefühl kann im Vergleich zur Placebosituation als akuter negativer Effekt von Δ^9 -THC interpretiert werden.

Positiver Einfluss: Im Vergleich zur Placebosituation führten Männer im leichten und im moderaten Rauschzustand das alternierende Tapping als komplexere motorische Aufgabe schneller aus als das einfachere unimanuelle Tapping, was als positiv-aktivierender Effekt von Δ^9 -THC interpretiert werden kann.

Zusammenfassend zeigten sich für THC und Cannabis in Abhängigkeit vom subjektiven Rauschzustand ein positiver und ein negativer Einfluss auf die Frequenz beim Fingertappingtest. Ein leichter und ein moderater Rausch war bei Männern mit einer Frequenzsteigerung des alternierenden Tapping verbunden. Bei Frauen war eine Zunahme des subjektiven Rauschzustandes mit einer Frequenzabnahme des alternierenden Tappings verbunden. Der Geschlechtsunterschied kann dadurch erklärt werden, dass bei Frauen höhere THC-Konzentrationsmaxima gemessen wurden, die zu einer stärkeren Wirkintensität der Prüfmedikationen und zum Überwiegen der negativen Einflüsse führte. Die beobachteten Einflüsse von THC und Cannabis auf die Frequenz beim Fingertapping stehen im Einklang mit der von Sanudo-Pena et al. (2000) im Tierexperiment beschriebenen konzentrations-abhängigen Wirkung von Δ^9 -THC auf die Motorik.

Schizophreniepatienten zeigen im Vergleich zu Normalprobanden eine geringere Geschwindigkeit bereits beim einfachen unimanuellen Fingertapping. Eine Erklärung dafür können die chronischen Veränderungen der motorischen Leistungen im Rahmen eines Psychomotorischen Syndroms (PMS) sein. Die in dieser Studie untersuchten gesunden Probanden zeigten erst beim komplexen bimanuellen Tapping mit steigendem Rauschgefühl eine Frequenzabnahme. Diese Beobachtung kann als akuter, kurzzeitiger und reversibler Einfluss von Δ^9 -THC auf das Endocannabinoidsystem bei Normalprobanden angesehen werden.

Geschlechtsunterschiede (Männer zeigen als Ausdruck einer stärkeren motorischen Lateralisierung eine höhere Tappingfrequenz als Frauen) werden beim Fingertapping von Schizophreniepatienten beobachtet und blieben unter dem Einfluss von THC und Cannabis bei Normalprobanden erhalten. Die höheren Tappingfrequenzen von gesunden und schizophrenen Männern können aufgrund von sexualhormon-abhängigen Effekten auf die Größe von schnell leitenden Muskelfasern erklärt werden (Schmidt et al. 2000).

4.3. Einfluss der Prüfmedikation auf die manuelle Asymmetrie

Wie erwartet nahm die manuelle Asymmetrie unter dem Einfluss von Δ^9 -THC ab, was für Männer im leichten und moderaten Rausch und im THC-Konzentrationsbereich von 2,31ng/ml nachgewiesen werden konnte. In der Betrachtung der Punktwerte der unimanuellen Tappingfrequenzen fällt auf, dass die Abnahme der manuellen Asymmetrie im leichten und moderaten Rausch bei Männern durch eine Abnahme der Frequenz für die rechte Hand und eine Zunahme der Frequenz für die linke Hand zustande kam. Für diese Beobachtung wird keine Signifikanz erreicht. Jedoch müssen bei einer sicher nachgewiesenen Asymmetrieabnahme Veränderungen der unimanuellen Frequenzen dafür verantwortlich sein, damit die Rechts-Links-Differenz einer Änderung unterliegt. Diese Beobachtung kann als Vorteil der nichtdominanten Hand und als Nachteil der dominanten Hand zugunsten einer verringerten manuellen Asymmetrie interpretiert werden.

Bei Frauen konnte eine Abnahme der Asymmetrie nicht beobachtet werden. Unter dem Einfluss von Δ^9 -THC zeigte sich eine Zunahme der manuellen Asymmetrie im starken Rausch und im höchsten mittleren Konzentrationsbereich von 2,31ng/ml, wobei die Leistungen der nichtdominanten linken Hand stärker abnahmen, als die der dominanten rechten Hand. Obwohl die Punktwerte der Asymmetrie bei Männern im starken Rauschzustand ebenfalls zunahm, ist die Aussagekraft aufgrund der niedrigen Fallzahl sehr eingeschränkt. Im Ergebnis kann in Abhängigkeit vom Rauschzustand eine Änderung der manuellen Asymmetrie angenommen werden

(leichter Rausch - Abnahme der Asymmetrie und starker Rausch - Zunahme der Asymmetrie). Der beobachtete Geschlechtsunterschied kann neben unterschiedlichen Verteilungsvolumen auch durch das unerwartet unterschiedliche Ausgangsniveau für die manuelle Asymmetrie von Frauen und Männern bedingt sein:

Frauen zeigten in dieser Studie eine tendenziell ($p=0,081$) größere manuelle Asymmetrie als Männer (um 4 Prozentpunkte) und waren damit funktionell stärker lateralisiert als Männer. Diese Beobachtung ist interessant, weil es Hinweise gibt, dass Männer stärker lateralisiert sind als Frauen (McGlone 1978; Voyer 1996) was im Kontrast zu dem Ergebnis dieser Arbeit steht. Darüber hinaus wird für Frauen eine Überlegenheit bei der Ausführung feiner motorischer Aufgaben beschrieben (Kimura 1999), was ebenfalls im Kontrast zu den Beobachtungen dieser Studie steht und durch die stärkere THC-Wirkung bei Frauen erklärt werden kann.

Beim Vergleich der Ergebnisse von Gorynia und Übelhack (1992) mit den Ergebnissen dieser Studie werden Gemeinsamkeiten deutlich. Nach der Einnahme von Δ^9 -THC nahm die manuelle Asymmetrie ab, so wie es für Schizophreniepatienten mit Positivsymptomatik beschrieben wird. Die Asymmetrieabnahme kam vermutlich durch einen Vorteil der nichtdominanten Hand und einen Nachteil der dominanten Hand zustande. Der Vorteil der nichtdominanten Hand führte bei Gorynia und Übelhack in 46,4% der untersuchten Schizophreniepatienten sogar zu einem Wechsel der Hemisphärendominanz beim Tappingtest. Das bedeutet, dass 46,4% der Probanden mit der linken Hand eine höhere Tappingfrequenz als mit der rechten Hand zeigten. Dieses Phänomen konnte in dieser Studie unter Δ^9 -THC nicht so eindrucksvoll, aber dennoch beobachtet werden. Männer zeigten die höchsten Werte für die linke Hand im moderaten Rausch. Wie es zu einer rechtshemisphäriellen Dominanz und somit zu einer höheren Tappingfrequenz links kam, wurde durch die o.g. Autoren mit einem „Enhanced activation level“ für die rechte Hemisphäre erklärt und ist mit dem unter Δ^9 -THC beobachteten Effekt vergleichbar. Der Nachteil der dominanten Hand unter dem Einfluss von Δ^9 -THC kann in Analogie als linkshemisphärielle Verlangsamung angesehen werden kann.

Beim weiteren Vergleich zeigten die untersuchten Schizophreniepatienten eine Zunahme der manuellen Asymmetrie beim Fingertappingtest, wenn diese vorwiegend durch Negativsymptome charakterisiert waren. In dieser Studie wurde eine Zunahme der manuellen Asymmetrie im starken Rauschbereich und bei hohen Δ^9 -THC-Plasmakonzentrationen beobachtet.

Die gemachten Beobachtungen lassen annehmen, dass es beim Fingertapping unter dem Einfluss von Δ^9 -THC zu einem Vorteil der rechten nichtdominanten Hemisphäre (bei Rechtshändern) und zu einem Nachteil der dominanten Hemisphäre kommt. Diese Beobachtung kann als Veränderung der motorischen Lateralisation unter dem Einfluss von Δ^9 -THC angesehen werden, wobei eine rechtshemisphärielle Aktivierung (Frequenzzunahme linke Hand) und eine linkshemisphärielle Deaktivierung (Frequenzabnahme rechte Hand) denkbar ist. Steigt die Konzentration von Δ^9 -THC an (starker Rausch), verschwindet der beobachtete Effekt. An diese Stelle tritt ein negativer Einfluss, der sich beim Tappingtest in einer Zunahme der manuellen Asymmetrie äußert.

Aufgrund der gezeigten Ergebnisse kann die erste Hypothese dieser Arbeit angenommen werden. Es zeigte sich ein Einfluss von THC und Cannabis auf die Rechts-Links-Differenz beim Fingertappingtest von Normalprobanden. Der Einfluss kann als Veränderung der motorischen Lateralisation beschrieben werden und entstand durch die Interaktion von Δ^9 -THC mit dem endogenen Cannabinoidsystem. Die gezeigten Wirkungen von THC und Cannabis auf die manuelle Asymmetrie zeigen Parallelen zu den Untersuchungsergebnissen von Schizophreniepatienten beim Fingertappingtest.

4.3. Einfluss von THC und Cannabis auf die intermanuelle Koordination

In der zweiten Hypothese wurde die Erwartung formuliert, dass sich die intermanuelle Koordination unter dem Einfluss von THC und Cannabis verändert. Dies konnte für Männer im leichten Rauschzustand gezeigt werden. Männer verbesserten die intermanuelle Koordination und korrespondierend dazu nahm die manuelle

Asymmetrie ab. Diese Beobachtung kann als eine schnellere Abstimmung der asynchronen bimanuellen Bewegung beim alternierenden Tapping angesehen werden. Bei Frauen und im starken Rauschzustand zeigte sich dieser positive Effekt nicht. Die intermanuelle Koordination nahm ab. Eine Erklärung für diese Abnahme könnte sein, dass mit Zunahme der manuellen Asymmetrie eine Verbesserung der Koordination von bimanuellen Bewegungen nicht möglich ist. Der Geschlechtsunterschied kommt neben konzentrationsabhängigen Effekten von Δ^9 -THC möglicherweise durch das bessere Ausgangsniveau bei Frauen für die intermanuelle Koordination zustande.

Tabares-Seisdedos et al. (2003) untersuchten 84 rechtshändige Schizophreniepatienten und beobachteten ebenfalls eine verbesserte manuelle Koordination im Vergleich zu Normalprobanden. Sie fanden eine Abnahme der motorischen Asymmetrie beim bimanuellen Tapping im Vergleich zum unimanuellen Tapping, so wie es in dieser Studie bei Normalprobanden unter THC-Einfluss gezeigt werden konnte. Die Abnahme der Asymmetrie erfolgte jedoch aus einer Abnahme der Dominanz für die rechte Hand, sodass beide Hände synchroner arbeiteten. Dieses Ergebnis war unabhängig von Alter, Geschlecht, Erkrankungsbeginn, antipsychotischer Medikation oder Krankheitsprogress.

Der gezeigte Effekt einer verringerten manuellen Asymmetrie und einer verbesserten intermanuellen Koordination unter Δ^9 -THC, zeigte sich auch bei den von Gorynia et al. (2003) untersuchten Schizophreniepatienten. Eine verbesserte intermanuelle Koordination beim Tappingtest fand sich bei Patienten mit paranoider Schizophrenie, substanzinduzierter Psychose und schizoaffektiven Erkrankungen.

Zusammenfassend kann bei den bis hier gezeigten Ergebnissen davon ausgegangen werden, dass THC und Cannabis einen konzentrationsabhängigen Einfluss auf die Motorik beim Fingertapping zeigten. Es konnte eine Änderung der motorischen Lateralisation beobachtet werden, welches sich in einer Änderung der manuellen Asymmetrie und in einer Änderung der intermanuellen Koordination äußerte. Bei geringen Δ^9 -THC-Konzentrationen (leichter bis moderater Rausch) wurde eine Verringerung der Asymmetrie und eine verbesserte intermanuelle

Koordination beobachtet und als positiver aktivierender Einfluss von Δ^9 -THC interpretiert. Im Gegensatz dazu wurde bei einer höheren Konzentration (starker Rausch) eine Zunahme der Asymmetrie und eine verschlechterte intermanuelle Koordination beobachtet und als negativer Einfluss von Δ^9 -THC interpretiert.

Die Ergebnisse lassen vermuten, dass es nach Einnahme von Δ^9 -THC zu Veränderungen bei der Kommunikation der Motorkortizes kommt. Wahrscheinlich kommt es zu veränderten Aktivierungsniveaus der Hemisphären, so dass das endogene Cannabinoidsystem an der Ausprägung von hemisphäriellen Aktivitätszuständen beteiligt zu sein scheint.

Die gezeigten Ergebnisse beim Fingertapping von Normalprobanden nach Einnahme von Δ^9 -THC sind mit den Untersuchungsbefunden von Schizophreniepatienten vergleichbar. Vorstellungen einer verringerten motorischen Lateralisation, wie von Crow et. al. (1996, 2000) beschrieben, eine veränderte Rechts-Links-Asymmetrie von Motoneuronaktivitäten, wie von Goode und Manning (1988) beschrieben und eine verringerte manuelle Asymmetrie verbunden mit einer verbesserten intermanuellen Koordination, wie von Gorynia et al. (2003) beschrieben, fügen sich in die Ergebnisse und Interpretationen dieser Arbeit ein. Als Schlussfolgerung darf davon ausgegangen werden, dass die postulierte Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems an der Ausprägung hemisphärieller Aktivität bei der Schizophrenie verändert sein muss.

4.4. Einfluss von THC und Cannabis auf den interhemisphäriellen Transfer

In dieser Arbeit konnte unter dem konzentrationsabhängigen Einfluss von Δ^9 -THC eine Veränderung der Kommunikation der motorischen Kortizes bei Normalprobanden beobachtet werden, was in einer veränderten intermanuellen Koordination Ausdruck fand. Eine der Grundlagen dieser Arbeit ist die Annahme, dass die intermanuelle Koordination mit einem interhemisphäriellen Transfer in Beziehung steht. Es kann demzufolge ein Einfluss des endogenen Cannabinoidsystems auf den interhemisphäriellen Transfer angenommen werden.

Es gibt Untersuchungen, die die Aussage stützen, dass THC den interhemisphäriellen Transfer beeinflusst. Stillman (1977) verglich auf Grundlage der Bedingungen im Poffenberger-Paradigma die Reaktionszeiten von 24 rechtshändigen männlichen Normalprobanden mit denen von chronischen Marihuanakonsumenten. Die Testdosis bestand aus 15mg gerauchtem THC. In der Betrachtung der Informationsverarbeitung der optischen Reize bis zur manuellen Reaktion wurden die Leistungen der rechten und linken Hemisphäre miteinander verglichen. Die Reaktionszeiten nahmen unter THC zwar insgesamt ab. Die Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz in der rechten Hemisphäre (Antwort: linke Hand) war jedoch signifikant kleiner als für die linke Hemisphäre (Antwort: rechte Hand). Eine schnellere Antwort mit der linken Hand wurde unter dem Einfluss von THC als rechtshemisphärielle Überlegenheit bzw. linkshemisphärielle Verlangsamung in diesem Aufgabensetting interpretiert. Diese Vorstellung reiht sich in die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit ein.

Einen weiteren Hinweis für einen Einfluss von THC auf die interhemisphärielle Kommunikation gab Struve et al. Sie wiesen als Folge von THC eine Erhöhung der interhemisphäriellen EEG-Kohärenzen des Theta- und des Delta-Bandes über dem frontalen Kortex nach. Die Ergebnisse konnten für psychiatrischen Patienten im Vergleich zu chronischen THC Konsumenten (Struve et al. 1989; Struve et al. 1994) und für chronische THC Konsumenten im Vergleich zu Normalprobanden (Struve et al. 1999) repliziert werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Einfluss von Δ^9 -THC auf die interhemisphärische Kommunikation konzentrationsabhängig ist. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Konzentrationshöhe der endogenen Cannabinoide eine entscheidende Rolle für den interhemisphäriellen Transfer spielt. Möglicherweise liegt hier auch ein Hinweis auf die von Leweke et al. (1999) beschriebene veränderte Signalfunktion des Endocannabinoidsystems von Schizophreniepatienten.

Ob es zu einem verstärkten Transfer bei niedrigen Konzentrationen mit rechtshemisphärieller Aktivierung und linkshemisphärieller Verlangsamung kommt, oder zu einem verringerten Transfer bei hohen Konzentrationen, muss Gegenstand

weiterer Untersuchungen bleiben. Die Ergebnisse dieser Studie lassen keine sichere Aussage darüber zu.

Weiterhin war der in dieser Studie gezeigte Effekt von Δ^9 -THC auf die Motorik ein akuter und reversibler Effekt, der an Normalprobanden beobachtet wurde. Bei Normalprobanden kann von einer intakten Regulation zu einer ausgeglichenen endogenen „Cannabinoid-Hömostase“ ausgegangen werden. Als Konsequenz kann für die Schizophrenie als chronische Erkrankung eine gestörte Regulation des endogenen Cannabinoidsystems mit entsprechend verändertem interhemisphäriellen Transfer angenommen werden.

Die Theorie eines gestörten interhemisphäriellen Transfers als Problem der Schizophrenie wird auch von Coger und Serafetinides (1990), Basinska (1994) und David (1994) vertreten. In der Arbeit von v. Richthofen et al. (2003) wurde für unmedizierte Schizophreniepatienten ein veränderter interhemisphärieller Transfer durch eine verminderte transkallosale Inhibition zwischen den Motorkortizes mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation beschrieben.

Die Bedeutung eines veränderten interhemisphäriellen Transfers wird u.a. bei den untersuchten psychiatrischen Patienten von Gorynia et al. (2003) deutlich. Diese zeigten eine bessere intermanuelle Koordination, wenn sie durch Positivsymptome und eine verringerte intermanuellen Koordination, wenn sie durch Negativsymptome charakterisiert waren. Bereits 1986 vermutete Nasrallah et al., dass den Positivsymptomen der Schizophrenie eine abnormale Kommunikation zwischen beiden Hemisphären zugrunde liegen könnte. Auf Grund der Erkenntnisse dieser Arbeit kann in diesem Zusammenhang das Auftreten von Positivsymptomen als Epiphänomen eines veränderten interhemisphäriellen Transfers bei einem dysregulierten endogenen Cannabinoidhaushalt angenommen werden, was bei der Schizophrenieerkrankung besonders deutlich zum Ausdruck kommt.

Gorynia et al. beschrieben in ihrer Arbeit von 2003 für Patienten mit substanzinduzierter Psychose eine mögliche Verbindung zwischen Cannabiskonsum, besseren Werten für die intermanuelle Koordination und dem Auftreten von

Positivsymptomen. Als Schlussfolgerung wurde Cannabiskonsum ursächlich mit dem Auftreten von Positivsymptomen auf Grund eines veränderten interhemisphäriellen Transfers in Verbindung gebracht. Dass die beschriebenen Patienten die höchsten Werte für die intermanuelle Koordination in dieser Arbeit erreichten, darf jedoch nicht schlussfolgern lassen, dass Cannabisgebrauch die alleinige Ursache für die Ausprägung von Positivsymptomen ist. Aus der Beschreibung der Patientengruppe geht nämlich nicht hervor, welche Substanzen („...developed their psychotic disorder after using cannabis in combination with other drugs.“; Gorynia et al. 2003) wann eingenommen wurden. Es wurde keine Unterscheidung zwischen Gelegenheitskonsumenten und chronischen THC-Konsumenten vorgenommen. Diese Differenzierung ist jedoch von Bedeutung, da Unterschiede zwischen Gelegenheits- und Langzeitkonsumenten beschrieben werden (Solowij, 1998). Die Charakterisierung der untersuchten Patienten erfolgte nicht mit Hilfe von klinischen Einteilungsskalen, sondern retrospektiv durch Auswertung von Patientenakten. Möglicherweise wurden hier auch Patienten untersucht, die in Folge von Substanzgebrauch auf Grund ihrer Vulnerabilität eine klinische Erstmanifestation einer schizophrenen Erkrankung zeigten.

Die einzige Schlussfolgerung die bei den von Gorynia et al. (2003) beschriebenen Patienten zulässig ist, ist dass eine veränderte intermanuelle Koordination auf einen veränderten interhemisphäriellen Transfer zurückzuführen sein kann. Erst auf Grundlage der Erkenntnisse dieser Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass die Einnahme von Δ^9 -THC zu einer veränderten motorischen Lateralisation führt und sich dies in einer Änderung der intermanuellen Koordination ausdrückt. Es kann geschlussfolgert werden, dass es nach der Einnahme von Δ^9 -THC zu einem veränderten interhemisphäriellen Transfer und wahrscheinlich zu einer Änderung der Aktivitätsniveaus der beiden Hemisphären kommt. Die funktionelle Bedeutung des endogenen Cannabinoidsystems kann mit einer Beteiligung an der Regulation des interhemisphäriellen Transfers beschrieben werden.

Vermutlich war das Endocannabinoidsystem bei den von Gorynia beschriebenen Patienten akut dysreguliert, was sich in dem Auftreten von Positivsymptomen äußerte. Möglicherweise hatte Cannabiskonsum zu dieser Dysregulation

beigetragen, möglicherweise trugen aber auch andere (nicht beschriebene) Substanzen dazu bei, möglicherweise unterlag einem dysregulierten Endocannabinoidsystem ein pathologischer Prozess.

Die in dieser Studie beschriebene Wirkung von Δ^9 -THC auf den interhemisphäriellen Transfer könnte ein Hinweis darauf sein, warum Schizophreniepatienten über einen kurzfristigen subjektiven Vorteil durch Cannabiskonsum berichten. Diese Vermutung stützt die Selbstmedikationshypothese, wobei schizophrene Negativsymptome durch Cannabiskonsum schwächer ausgeprägt sind (Peralta und Cuesta 1992).

Die exakten biologischen Mechanismen, die der Vorstellung einer Regulationsfunktion des Endocannabinoidsystems auf den interhemisphäriellen Transfer zugrunde liegen, sind nicht bekannt. Ein Ziel zukünftiger Untersuchungen könnte die Beschreibung der Interaktionen des endogenen Cannabinoidsystems mit dem dopaminergen, gabaergen, noradrenergen, serotonergen und glutamatergen Transmittersystem und die sich daraus ergebenden funktionellen Änderungen sein. Dies könnte zu einem besseren Verständnis von Psychopathologien, wie sie zBsp. im Rahmen der Schizophrenie beschrieben werden, führen.

5. Zusammenfassung

Die Entdeckung des zentralnervösen Cannabinoidrezeptors CB1 und die Identifizierung von natürlichen Liganden werfen Fragen für die physiologisch-funktionelle Bedeutung eines Endocannabinoidsystems auf. In einer behavioralen Studie zeigte Gorynia et al. (2003) an Patienten mit substanzinduzierter Psychose eine verbesserte intermanuelle Koordination beim Fingertappingtest. Diese Patienten sollen ihre Erkrankung u.a. nach dem Konsum von Cannabis entwickelt haben. Eine verbesserte intermanuelle Koordination wurde von Gorynia und Übelhack (1996) ebenfalls für Schizophreniepatienten mit Positivsymptomatik nachgewiesen. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen einer verbesserten intermanuellen Koordination und dem Auftreten von Positivsymptomen. Diese Beobachtungen sind von Bedeutung, da es in den letzten Jahren Hinweise auf eine Beteiligung des endogenen Cannabinoidsystems an der Pathophysiologie der Schizophrenie gibt (Leweke et al. 1999; D'Souza et al. 2005). Gorynia et al. (2003) formulierten eine mögliche Verbindung zwischen Cannabiskonsum, einer verbesserten intermanuellen Koordination und dem Auftreten von Positivsymptomen. Bisher gibt es jedoch keine Untersuchung, ob Cannabis einen Einfluss auf die intermanuelle Koordination zeigt.

Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, doppelblind-placebokontrollierten Phase-I-Studie mit doppeltem Crossover (drei Einmalgaben mit je einwöchiger Washoutphase) wurde der Einfluss von THC und standardisiertem Cannabisextrakt (Δ^9 -THC und Cannabidiol) auf die manuelle Asymmetrie und die intermanuelle Koordination mit Hilfe des Fingertappingtests an 24 gesunden Normalprobanden untersucht. Die Probanden wurden als Gelegenheitskonsumenten eingestuft. Die Ergebnisse wurden mit denen von Schizophreniepatienten, welche in der Literatur beschrieben wurden, verglichen und auf dem Hintergrund eines veränderten interhemisphäriellen Transfers diskutiert.

Der subjektive Rauschzustand war das entscheidende Kriterium, worunter signifikante Ergebnisse in dieser Studie zu beobachten waren. Die Ergebnisse

konnten nur zum Teil durch die Betrachtung der Δ^9 -THC-Blutplasmakonzentrationen bestätigt werden, weil auf Grund der Passage durch die Blut-Hirnschranke nicht von der Δ^9 -THC-Plasmakonzentration auf die Konzentrationshöhe der Prüfmedikationen im Gehirn geschlossen werden konnte. Der subjektive Rauschzustand war demzufolge der Ausdruck der Konzentrationshöhe der Prüfmedikation am zentralen Wirkort. Geschlechtsunterschiede wurden als Folge unterschiedlicher Verteilungsvolumen und unterschiedlicher Lateralisierungsphänomene angesehen.

Beim Fingertapping von Normalprobanden war die Einnahme von Cannabisextrakt und THC konzentrationsabhängig mit positiven und negativen Einflüssen auf die manuelle Asymmetrie und die intermanuelle Koordination verbunden. Im leichten Rausch zeigte sich eine Abnahme der manuellen Asymmetrie korrespondierend zu einer Zunahme der intermanuellen Koordination. Ein starker Rauschzustand und eine hohe Δ^9 -THC-Plasmakonzentration hatten einen signifikant negativen Einfluss auf die manuelle Asymmetrie und zeigten korrespondierend dazu eine Abnahme der intermanuellen Koordination.

Als Interpretation der Ergebnisse kann ein konzentrationsabhängiger Einfluss von Δ^9 -THC auf die Ausprägung der motorischen Lateralisation beschrieben werden, was zu einer veränderten Kommunikation der Motorkortizes vermutlich auf Grund veränderter Aktivierungsniveaus der beiden Hemisphären führte. Ob es beim Tappingtest jedoch zu einem linkshemisphäriellen Nachteil (langsamere rechte Hand) oder einem rechtshemisphäriellen Vorteil (schnellere linke Hand) kam, ließ sich anhand der erhobenen Daten nicht sicher darstellen. Da die intermanuelle Koordination mit einem interhemisphäriellen Transfer in Verbindung steht, kann geschlussfolgert werden, dass es einen Zusammenhang zwischen THC-Einnahme und einem veränderten interhemisphäriellen Transfer gibt. Das endogene Cannabinoidsystem scheint an der Regulation des interhemisphäriellen Transfers beteiligt zu sein. Bei den untersuchten Normalprobanden und den gezeigten Einflüssen von Δ^9 -THC kann von einer intakten Regulation des Endocannabinoidsystems ausgegangen werden, was sich in einer ausgeglichenen endogenen „Cannabinoid-Hömostase“ ausdrückt.

Die gezeigten akuten, reversiblen und konzentrationsabhängigen Einflüsse von Δ^9 -THC auf die Psychomotorik sind vergleichbar mit den Beobachtungen, die für Schizophreniepatienten mit Positiv- und Negativsymptomen beim Fingertappingtest beschrieben werden.

Wenn das Endocannabinoidsystem bei der Schizophrenieerkrankung eine Rolle spielt, dann kann auf Grundlage der Erkenntnisse dieser Arbeit, eine gestörte Regulationsfunktion für das endogene Cannabinoidsystem angenommen werden. Erscheint die endogene „Cannabinoid-Hömostase“ chronisch verändert, so können Veränderungen im Aktivitätsniveau der Hemisphären und ein veränderter interhemisphärieller Transfer angenommen werden, gerade so, wie es für die Schizophrenie diskutiert wird.

Die weitere Erforschung der Funktionen des endogenen Cannabinoidsystems sollte sich mit den Interaktionen des dopaminergen, glutamatergen, gabaergen, noradrenergen und serotonergen Transmittersystems beschäftigen. Das Wissen um die Interaktionen mit diesen Neurotransmittersystemen und die funktionellen Auswirkungen könnten zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologien von psychiatrischen Erkrankungen führen und neue therapeutische Konsequenzen aufzeigen.

6. Anhang

Tafel 1: Analog Intoxication Scale (AIRScale)

Phase-I-Studie zu PK und Neurophysiologie mit
Cannabis / THC bei gesunden Probanden
Studien-Nr. 21-06 Version: 22.10.2002

Untersuchungsdatum: / /

Randomisationscode:

Beginn (Uhrzeit): :

Ende (Uhrzeit): :

Tragen Sie bitte die *momentane* Uhrzeit in die oben stehenden Felder („**Beginn**“) ein.

Bitte beurteilen Sie dann, ob Sie sich zum **jetzigen** Zeitpunkt berauscht fühlen und ordnen Sie das Ausmaß dieses Zustands auf der unten stehenden Skala zwischen 0 („nicht berauscht“) und 10 („extrem berauscht“) ein. Machen Sie bitten ein **Kreuz** auf einem der **Querstriche**.

Tragen Sie oben nun wieder die *momentane* Uhrzeit („**Ende**“) ein. Herzlichen Dank.

Extrem berauscht



Nicht berauscht

Datum / Unterschrift des Prüfarztes: _____

SDV

Tafel 2: Händigkeitsfragebogen

Tätigkeit	Rechts	Links
1. Schreiben	++	
2. Zeichnen	++	
3. Werfen	+	+
4. Schere	++	
5. Zahnbürste	++	
6. Messer(ohne Gabel)	+	+
7. Löffel	+	+
8. Besen(Welche Hand am oberen Ende?)	++	
9. Streichholz anzünden		++
10. Öffnen einer Schachtel	++	
11. Faden in Nadel einfädeln	++	
12. Karten austeilen	++	
13. Koffer tragen	++	
Gesamtpunktzahl:	21	5

Gibt es irgendetwas, was Sie mit links bevorzugen? Ein Punkt, welche Hand bevorzugt wird. Wenn die Bevorzugung so stark ist, dass niemals die andere Hand bevorzugt wird, dann zwei Punkte. Im Falle der Indifferenz je ein Punkt in beide Spalten. Beispiel zur Ermittlung des Lateralitätsindex:

$$\frac{\text{Anzahl rechte Punkte} - \text{Anzahl linke Punkte}}{\text{Anzahl rechte Punkte} + \text{Anzahl linke Punkte}} \times 100 = \text{Lateralitätsindex}$$

Beispielrechnung: $(21-5)/(21+5) \times 100 = \underline{61,54}$

7. Literaturnachweis

- Aboitiz, F. and J. Montiel (2003). "One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum." Braz J Med Biol Res **36**(4): 409-20.
- Adams, I. B. and B. R. Martin (1996). "Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans." Addiction **91**(11): 1585-614.
- Ameri, A. (1999). "The effects of cannabinoids on the brain." Prog Neurobiol **58**(4): 315-48.
- Andreasson, S., P. Allebeck, et al. (1987). "Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts." Lancet **2**(8574): 1483-6.
- Andreasson, S., P. Allebeck, et al. (1988). "Cannabis and schizophrenia." Lancet **1**(8592): 1000-1.
- Arseneault, L., M. Cannon, et al. (2002). "Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study." Bmj **325**(7374): 1212-3.
- Barnett, K. J., I. J. Kirk, et al. (2005). "Right hemispheric dysfunction in schizophrenia." Laterality **10**(1): 29-35.
- Bisiacchi, P., C. A. Marzi, et al. (1994). "Left-right asymmetry of callosal transfer in normal human subjects." Behav Brain Res **64**(1-2): 173-8.
- Bloom, J. S. and G. W. Hynd (2005). "The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition?" Neuropsychol Rev **15**(2): 59-71.
- Bornstein, R. A. (1986). "Normative data on intermanual differences on three tests of motor performance." J Clin Exp Neuropsychol **8**(1): 12-20.
- Breivogel, C. S. and S. R. Childers (1998). "The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors." Neurobiol Dis **5**(6 Pt B): 417-31.
- Brinkman, J. and H. G. Kuypers (1973). "Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey." Brain **96**(4): 653-74.
- Bryden, P. (2000). Lateral preference, skilled behavior and task complexity: Hand and foot. Side Bias: a Neuropsychological perspective. M. B.-F. a. G. T. MK Mandal. Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, pp.225-248.
- Cardoso de Oliveira, S. (2002). "The neuronal basis of bimanual coordination: recent neurophysiological evidence and functional models." Acta Psychol (Amst) **110**(2-3): 139-59.

- Chait, L. D. and J. Pierri (1992). "Effects of smoked marijuana on human performance: a critical review in Murphy, L & Bartke, A. (Eds) Marijuana/Cannabinoids: Neurobiology and neurophysiology." pp387-423.
- Classen, W. and G. Laux (1991). "[Psychometric studies of performance deficits in acute schizophrenic patients with special reference to gender]." Schweiz Arch Neurol Psychiatr **142**(1): 31-40.
- Coger, R. W. and E. A. Serafetinides (1990). "Schizophrenia, corpus callosum, and interhemispheric communication: a review." Psychiatry Res **34**(2): 163-84.
- Crow, T. J. (2000). "Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species." Brain Res Brain Res Rev **31**(2-3): 118-29.
- Crow, T. J., N. Colter, et al. (1989). "Developmental arrest of cerebral asymmetries in early onset schizophrenia." Psychiatry Res **29**(3): 247-53.
- Crow, T. J., D. J. Done, et al. (1996). "Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia." Schizophr Res **22**(3): 181-5.
- D'Souza, D. C., W. M. Abi-Saab, et al. (2005). "Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction." Biol Psychiatry **57**(6): 594-608.
- Dalton, W. S., R. Martz, et al. (1975). "Effects of marijuana combined with secobarbital." Clin Pharmacol Ther **18**(3): 298-304.
- David, A. S. (1994). "Schizophrenia and the corpus callosum: developmental, structural and functional relationships." Behav Brain Res **64**(1-2): 203-11.
- Dean, B., S. Sundram, et al. (2001). "Studies on [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 **103**(1): 9-15.
- Devane, W. A., L. Hanus, et al. (1992). "Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor." Science **258**(5090): 1946-9.
- Di Marzo, V., Fontana A, Cadas H, et al. (1994). "Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons." Nature **372**: 686-91.
- Donchin, O., A. Gribova, et al. (1998). "Primary motor cortex is involved in bimanual coordination." Nature **395**(6699): 274-8.
- Doty, R. W. (1989). "Schizophrenia: a disease of interhemispheric processes at forebrain and brainstem levels?" Behav Brain Res **34**(1-2): 1-33.

- Elphick, M. R. and M. Egertova (2001). "The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **356**(1407): 381-408.
- Evans, M. A., R. Martz, et al. (1976). "Effects of marihuana-dextroamphetamine combination." Clin Pharmacol Ther **20**(3): 350-8.
- Fagard, J. and D. Corroyer (2003). "Using a continuous index of laterality to determine how laterality is related to interhemispheric transfer and bimanual coordination in children." Dev Psychobiol **43**(1): 44-56.
- Felder, C. C. and M. Glass (1998). "Cannabinoid receptors and their endogenous agonists." Annu Rev Pharmacol Toxicol **38**: 179-200.
- Flyckt, L., O. Sydow, et al. (1999). "Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls." Psychiatry Res **86**(2): 113-29.
- Gazzaniga, M. S. (1970). The bisected brain. New York, Appleton-Century-Crofts.
- Geffen, G. M., D. L. Jones, et al. (1994). "Interhemispheric control of manual motor activity." Behav Brain Res **64**(1-2): 131-40.
- Glass, M., M. Dragunow, et al. (1997). "Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain." Neuroscience **77**(2): 299-318.
- Goode, D. J. and A. A. Manning (1988). "Specific imbalance of right and left sided motor neuron excitability in schizophrenia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(5): 626-9.
- Goode, D. J., A. A. Manning, et al. (1981). "Fine motor performance before and after treatment in schizophrenic and schizoaffective patients." Psychiatry Res **5**(3): 247-55.
- Gorynia, I., V. Campman, et al. (2003). "Intermanual coordination in relation to different clinical subgroups in right-handed patients with schizophrenic and other psychotic disorders." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **253**(1): 53-9.
- Gorynia, I., U. Dudeck, et al. (1994). "Instability in functional motor laterality of children and adolescents with endogenous psychosis and predominantly motor disturbances." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **244**(1): 33-8.
- Gorynia, I. and R. Uebelhack (1992). "Functional motor asymmetries correlated with clinical findings in unmedicated schizophrenic patients." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **242**(1): 39-45.
- Greenberg, H. S., S. A. Werness, et al. (1994). "Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers." Clin Pharmacol Ther **55**(3): 324-8.

- Grotenhermen, F. (2004). "Pharmacology of cannabinoids." Neuro Endocrinol Lett **25**(1-2): 14-23.
- Gunther, W. and H. Gruber (1983). "[Psychomotor disorders in psychiatric patients as a possible basis for new approaches in differential diagnosis and therapy. I. Results of initial studies in depressed and schizophrenic patients]." Arch Psychiatr Nervenkr **233**(3): 187-209.
- Gunther, W., R. Gunther, et al. (1986). "Psychomotor disturbances in psychiatric patients as a possible basis for new attempts at differential diagnosis and therapy. II. Cross validation study on schizophrenic patients: persistence of a "psychotic motor syndrome" as possible evidence of an independent biological marker syndrome for schizophrenia." Eur Arch Psychiatry Neurol Sci **235**(5): 301-8.
- Gunther, W., R. Gunther, et al. (1988). "Psychomotor disturbances in psychiatric patients as a possible basis for new attempts at differential diagnosis and therapy. III. Cross validation study on depressed patients: the psychotic motor syndrome as a possible state marker for endogenous depression." Eur Arch Psychiatry Neurol Sci **237**(2): 65-73.
- Hart, C. L., W. van Gorp, et al. (2001). "Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance." Neuropsychopharmacology **25**(5): 757-65.
- Harvey, D. J. (1991). "Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids." In R.R. Watson (Ed.) Biochemistry and physiology of substance abuse, vol. III (pp.279-365) Boca Raton, Ann Arbor, Boston: CRC Press.
- Hausmann, M., I. J. Kirk, et al. (2004). "Influence of task complexity on manual asymmetries." Cortex **40**(1): 103-10.
- Heishman, S. J., K. Arasteh, et al. (1997). "Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance." Pharmacol Biochem Behav **58**(1): 93-101.
- Herkenham, M., A. B. Lynn, et al. (1991). "Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat." Brain Res **547**(2): 267-74.
- Herkenham, M., A. B. Lynn, et al. (1990). "Cannabinoid receptor localization in brain." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(5): 1932-6.
- Hokama, H., M. E. Shenton, et al. (1995). "Caudate, putamen, and globus pallidus volume in schizophrenia: a quantitative MRI study." Psychiatry Res **61**(4): 209-29.
- Hollister, L. E. (1986). "Health aspects of cannabis." Pharmacol Rev **38**(1): 1-20.
- Hollister, L. E., H. K. Gillespie, et al. (1981). "Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication?" J Clin Pharmacol **21**(8-9 Suppl): 171S-177S.

- Iversen, L. (2003). "Cannabis and the brain." Brain **126**(Pt 6): 1252-70.
- Jancke, L., M. Peters, et al. (2000). "fMRI study of bimanual coordination." Neuropsychologia **38**(2): 164-74.
- Kimura, D. (1999). Sex and Cognition. Cambridge, MIT Press.
- Knyazeva, M. G., M. E. Kurganskaya, et al. (1994). "Interhemispheric interaction in children of 7-8: analysis of EEG coherence and finger tapping parameters." Behav Brain Res **61**(1): 47-58.
- Levander, S. E., A. Bartfai, et al. (1985). "Regional cortical dysfunction in schizophrenic patients studied by computerized neuropsychological methods." Percept Mot Skills **61**(2): 479-95.
- Leweke, F. M., A. Giuffrida, et al. (1999). "Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia." Neuroreport **10**(8): 1665-9.
- Lutz, K., S. Koeneke, et al. (2005). "Asymmetry of cortical activation during maximum and convenient tapping speed." Neurosci Lett **373**(1): 61-6.
- Manno, J. E., G. F. Kiplinger, et al. (1970). "Comparative effects of smoking marihuana or placebo on human motor and mental performance." Clin Pharmacol Ther **11**(6): 808-15.
- Martinius, J. (1974). "[Hemispheric dominance and laterality (author's transl)]." Klin Wochenschr **52**(8): 353-7.
- Marzi, C. A., P. Bisiacchi, et al. (1991). "Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis." Neuropsychologia **29**(12): 1163-77.
- Mathew, R. J., W. H. Wilson, et al. (1999). "Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration." Acta Psychiatr Scand **100**(1): 67-75.
- Matsuda, L. A., T. I. Bonner, et al. (1993). "Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain." J Comp Neurol **327**(4): 535-50.
- Matsuda, L. A., S. J. Lolait, et al. (1990). "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA." Nature **346**(6284): 561-4.
- McGlone, J. (1978). "Sex differences in functional brain asymmetry." Cortex **14**(1): 122-8.
- McGuire, P. K., P. Jones, et al. (1995). "Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis." Schizophr Res **15**(3): 277-81.
- Mechoulam, R. (1970). "Marihuana chemistry." Science **168**(936): 1159-66.

- Nadulski T, P. F., Weinberg G, Roser P, Schnelle M, Fronk EM, Stadelmann AM. (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled study about the effects of cannabidiol (CBD) on the pharmacokinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) after oral application of THC vs. standardized cannabis extract. IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine, Leiden University, The Netherlands, 9-10 September 2005: 33.
- Nadulski, T., F. Sporkert, et al. (2005). "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 **29**(8): 782-9.
- Nasrallah IA, Andreasen N, Coffmann J, Olson SC. A controlled magnetic resonance imaging study of the corpus callosum thickness in schizophrenia. Biological Psychiatry 1986; **21**,3: 274-282
- Ohlsson, A., J. E. Lindgren, et al. (1980). "Plasma delta-9 tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking." Clin Pharmacol Ther **28**(3): 409-16.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia **9**(1): 97-113.
- Pelletier, J., M. Habib, et al. (1993). "Functional and magnetic resonance imaging correlates of callosal involvement in multiple sclerosis." Arch Neurol **50**(10): 1077-82.
- Peralta, V. and M. J. Cuesta (1992). "Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology." Acta Psychiatr Scand **85**(2): 127-30.
- Peters, M. and B. Durdning (1979). "Left-handers and right-handers compared on a motor task." J Mot Behav **11**(2): 103-11.
- Piomelli, D., M. Beltramo, et al. (1998). "Endogenous cannabinoid signaling." Neurobiol Dis **5**(6 Pt B): 462-73.
- Ploner, C. J., A. Tschirch, et al. (2002). "Oculomotor effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in humans: implications for the functional neuroanatomy of the brain cannabinoid system." Cereb Cortex **12**(10): 1016-23.
- Poffenberger, A. (1912). "Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nerve centres." Archives of Psychology **23**: 1-73.
- Randall, P. L. (1983). "Schizophrenia, abnormal connection, and brain evolution." Med Hypotheses **10**(3): 247-80.
- Rao, S. M., J. R. Binder, et al. (1993). "Functional magnetic resonance imaging of complex human movements." Neurology **43**(11): 2311-8.

- Rodriguez de Fonseca, F., I. Del Arco, et al. (1998). "Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity." Neurobiol Dis **5**(6 Pt B): 483-501.
- Ruff, R. M. and S. B. Parker (1993). "Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests." Percept Mot Skills **76**(3 Pt 2): 1219-30.
- Sachdev, P., F. Hume, et al. (1996). "Negative symptoms, cognitive dysfunction, tardive akathisia and tardive dyskinesia." Acta Psychiatr Scand **93**(6): 451-9.
- Sanudo-Pena, M. C., J. Romero, et al. (2000). "Activational role of cannabinoids on movement." Eur J Pharmacol **391**(3): 269-74.
- Sauerwein, H. C. and M. Lassonde (1994). "Cognitive and sensori-motor functioning in the absence of the corpus callosum: neuropsychological studies in callosal agenesis and callosotomized patients." Behav Brain Res **64**(1-2): 229-40.
- Schmidt, S. (1992). "Cannabis. In R. Hänsel, K. Keller, H. Rimpler & G. Schneider (Hrsg.)." Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis **5. Auflage**: S. 640-654.
- Schmidt, S. L., R. M. Oliveira, et al. (2000). "The effects of hand preference and gender on finger tapping performance asymmetry by the use of an infra-red light measurement device." Neuropsychologia **38**(5): 529-34.
- Schwartz, F., A. Carr, et al. (1990). "Voluntary motor performance in psychotic disorders: a replication study." Psychol Rep **66**(3 Pt 2): 1223-34.
- Shakow, D., Huston, P.E. (1936). "Studies of motor function in schizophrenia: I. Speed of tapping." Journal of General Psychology,(15): 63-106.
- Solowij, N. (1998). Cannabis and Cognitive Functioning, Cambridge University Press.
- Stillman, R. C. (1977). "Marijuana: differential effects on right and left hemisphere functions in man." Life Science **21**(12): 1793-1800.
- Struve, F. A., J. J. Straumanis, et al. (1994). "Persistent topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication study and initial discriminant function analysis." Clin Electroencephalogr **25**(2): 63-75.
- Struve, F. A., J. J. Straumanis, et al. (1999). "Topographic quantitative EEG sequelae of chronic marijuana use: a replication using medically and psychiatrically screened normal subjects." Drug Alcohol Depend **56**(3): 167-79.
- Struve, F. A., J. J. Straumanis, et al. (1989). "Topographic mapping of quantitative EEG variables in chronic heavy marijuana users: empirical findings with psychiatric patients." Clin Electroencephalogr **20**(1): 6-23.

- Stucchi, N. and P. Viviani (1993). "Cerebral dominance and asynchrony between bimanual two-dimensional movements." J Exp Psychol Hum Percept Perform **19**(6): 1200-20.
- Tabares-Seisdedos, R., J. Salazar-Fraile, et al. (2003). "Abnormal motor asymmetry only during bimanual movement in schizophrenic patients compared with healthy subjects." Schizophr Res **61**(2-3): 245-53.
- Ujike, H., M. Takaki, et al. (2002). "CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia." Mol Psychiatry **7**(5): 515-8.
- Viviani, P., D. Perani, et al. (1998). "Hemispheric asymmetries and bimanual asynchrony in left- and right-handers." Exp Brain Res **120**(4): 531-6.
- von Richthofen, S., S. Tabrizian, et al. (2003). "[Interhemispheric transfer and its implications for neurology and psychiatry]." Fortschr Neurol Psychiatr **71**(9): 449-57.
- Voyer, D. (1996). "On the magnitude of laterality effects and sex differences in functional lateralities." Laterality **1**(1): 51-83.
- Weckowicz, T. E., O. Fedora, et al. (1975). "Effect of marijuana on divergent and convergent production cognitive tests." J Abnorm Psychol **84**(4): 386-98.
- Zavitsanou, K., T. Garrick, et al. (2004). "Selective antagonist [3H]SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **28**(2): 355-60.
- Zuardi, A. W., J. A. Crippa, et al. (2006). "Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug." Braz J Med Biol Res **39**(4): 421-9.

8. Curriculum vitae

Aus Gründen des Datenschutzes wird in der elektronischen Veröffentlichung dieser Dissertation auf den Lebenslauf verzichtet.

Gordon Weinberg

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat und Prof. Dr. med. Andreas Heinz, die mich maßgeblich unterstützt haben.

Ich danke Dr. rer. nat. Marcus Reif vom Institut für klinische Forschung Berlin für die allgegenwärtige Beratung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.

Meinem Lebenspartner Matthias Worch danke ich für den Rückhalt, den er mir während der Fertigstellung dieser Arbeit gegeben hat.

Meine langjährigen Wegbegleiter

Horst F. U. Ihloff und Prof. Dr. phil. Stephan Buchloh danke ich für die Förderung, die ich durch Sie erfahren durfte.

Frau Dr. med. Inge Gorynia und Dr. med. Andreas M. Stadelmann bin ich für deren Bemühungen bei der Durchführung der Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

10. Erklärung

„Ich, Gordon Weinberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Auswirkungen von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol und standardisiertem Cannabisextrakt auf den interhemisphäriellen Transfer“ 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.“

Berlin, 19. November 2007