

Aus dem Zentrum für Psychosoziale Medizin des Universitätsklinikums Heidelberg
(Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. med. Sabine C. Herpertz)
Klinik für Allgemeine Psychiatrie
(Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. Sabine C. Herpertz)

Response einer Therapie mit Olanzapin bei schizophrenen Psychosen in Abhängigkeit von vorangegangenem Cannabiskonsum und dessen Impact auf das endogene Cannabinoidsystem

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der
Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

David Meyrath

aus

Luxemburg (Luxembourg)

2017

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Herzog

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Knut Schnell

Co-Betreuung: Frau PD Dr. med. Dagmar Koethe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	- 5 -
1 Einleitung.....	- 7 -
1.1. Die Krankheitsbilder der „Schizophrenie“: Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis	- 7 -
1.1.1 Allgemeine Einführung	- 7 -
1.1.2 Epidemiologie	- 8 -
1.1.3 Pathophysiologie und Therapie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis	- 10 -
1.2 <i>Cannabis sativa</i>	- 13 -
1.2.1 Begriffserklärungen	- 13 -
1.2.2 Verbreitung des Konsummusters von „Cannabis“	- 14 -
1.2.3 Cannabiskonsum als Risikofaktor für Psychosen	- 16 -
1.3. Das endogene Cannabinoidsystem.....	- 18 -
1.3.1 Von <i>Cannabis sativa</i> zur Entdeckung der Endocannabinoide	- 18 -
1.3.2 Die Komponenten des endogenen Cannabinoidsystems (ECS)	- 19 -
1.3.3 Die Funktion des ECS	- 22 -
1.3.4 Die Bedeutung des ECS für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis	- 23 -
1.3.5 Cannabis als Störfaktor für das ECS.....	- 27 -
1.4 Zielsetzung	- 29 -
2 Methodik	- 30 -
2.1 Patientendaten	- 30 -
2.2 Ermittlung des Cannabiskonsums	- 33 -
2.3. Klinisches Ansprechen der Patienten.....	- 34 -
2.4. Messung der endogenen Cannabinoidspiegel	- 35 -
2.4.1 Aufarbeitung (Lipidextraktion)	- 36 -
2.4.2 Messung	- 37 -
2.4.3 Auswertung	- 38 -
2.5. Messung der Olanzapin-Spiegel.....	- 39 -
2.6. Statistische Auswertung	- 39 -
3. Ergebnisse	- 41 -
3.1 Demografische Patientendaten	- 41 -
3.2 Cannabiskonsum	- 42 -
3.3 Einfluss von Cannabiskonsum auf das klinische Ansprechen	- 43 -

3.4 Klinisches Ansprechen und endogene Cannabinoidspiegel.....	- 46 -
3.4.1 Korrelation zwischen PANSS-Score und EC Plasma-Spiegeln an Visite 1	- 46 -
3.4.2 Korrelation zwischen Veränderung des PANSS-Scores und EC-Spiegeln an V1.....	- 48 -
3.4.3 Korrelation zwischen Verbesserung des PANSS-Scores und Veränderung der EC-Plasmaspiegel über den 7-wöchigen Verlauf.....	- 52 -
3.5 Cannabiskonsum und endogene Cannabinoidspiegel	- 55 -
3.6 Einfluss von Cannabiskonsum und endogenen Cannabinoidspiegeln auf Olanzapinspiegel.....	- 59 -
4. Diskussion.....	- 67 -
4.1 Zusammenhang zwischen kumulativem Cannabiskonsum und klinischem Ansprechen auf eine neuroleptische Akuttherapie	- 72 -
4.2 Endogene Cannabinoidspiegel und klinisches Ansprechen auf eine neuroleptische Akuttherapie	- 74 -
4.3 Cannabiskonsum und endogene Cannabinoidspiegel	- 79 -
4.4 Olanzapinspiegel	- 81 -
4.5 Schlussfolgerung	- 84 -
5. Zusammenfassung	- 87 -
6. Literaturverzeichnis	- 89 -
7. Eigene Veröffentlichungen	- 101 -
8. Anhang	- 102 -
9. Lebenslauf.....	- 113 -
10. Danksagung	- 114 -

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonylglycerol
Abb.	Abbildung
AEA	Arachidonylethanolamid, Anandamid
ANOVA	<i>analysis of variance</i> , Varianzanalyse
AUC	<i>area under the curve</i> , Fläche unter der Kurve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
CBD	Cannabidiol
CB-R	Cannabinoidrezeptor
COX	Cyclooxygenase
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i> , liquor cerebrospinalis
CSG	<i>Cochrane Schizophrenia Group</i>
CUD	<i>Cannabis use disorders</i> , Cannabisbezogene Störungen
d	Tag
D	Dopamin
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EC	endogene Cannabinoide, Endocannabinoide
ECS	endogenes Cannabinoidsystem
EPMS	Extrapyramidal-motorische Symptome
ESI	Elektrospray-Ionisation
EU	Europäische Union
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase
FGA	<i>First Generation Antipsychotics</i> , Antipsychotika der ersten Generation
GC	Gaschromatographie
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>

ITT	<i>Intention to treat</i>
LKP	Leiter der klinischen Prüfung
MGL	Monoacylglycerol-Lipase
min	Minute
Mio	Millionen
MS	Massenspektrometrie
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OEA	Oleylethanolamin
OR	<i>odds ratio</i> , Risikoverhältnis
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PJ	Personenjahre
PP	<i>per Protocol</i>
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PRS	<i>Psychopathology Rating Schedule</i>
rpm	<i>revolutions per minute</i> , Umdrehungen pro Minute
RR	Relatives Risiko
SGA	<i>Second Generation Antipsychotics</i> , Antipsychotika der zweiten Generation
SWN	<i>subjective well-being under neuroleptic treatment</i> , Subjektives Wohlbefinden unter Neuroleptika
THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
TRPV1	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid 1</i>
V	Visite
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1. Die Krankheitsbilder der „Schizophrenie“: Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis

1.1.1 Allgemeine Einführung

Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis gehören sicherlich nach wie vor zu den rätselhaftesten und schwerwiegendsten psychiatrischen Störungen. Seit der ersten Benutzung des Begriffes „Schizophrenie“ durch Eugen Bleuler 1908 (Bleuler, 1908), der damit die bis dahin durch Emil Kraepelin verwendete Bezeichnung der Dementia praecox verdrängte, unterlag das Konzept der Schizophrenie einem steten Wandel, mit sich verändernden Definitionen und mal enger mal weiter gefassten Abgrenzungen (Tandon und Bruijnzeel, 2014). Die Diagnose der Krankheit basierte dabei jeweils auf verschiedenen positiven, negativen, affektiven und kognitiven Symptomen, von denen allerdings keines pathognomonischen Charakter hat.

Der Heterogenität der Erkrankung versuchte man lange Zeit durch Einteilung in unterschiedliche Subtypen gerecht zu werden (Tandon *et al.*, 2009). Eine Unterteilung in Unterformen, wie es z.B. noch in der vierten Version des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2000) mit den Typen paranoid, kataton, desorganisiert, undifferenziert und residual vorgenommen wurde, fundiert dabei auf der Annahme, dass sich trotz unterschiedlichster klinischer Ausprägungen hinter dem Konstrukt der Schizophrenie letztlich ein ätiologisch wie pathophysiologisch einheitliches Krankheitsbild verbirgt (Tandon *et al.*, 2009). Derartige klassische Subtypen können die Heterogenität der Schizophrenie aber nur unbefriedigend wiedergeben, was auch daran erkennbar ist, dass sich eine solche Kategorisierung weder in der Forschung

(Braff *et al.*, 2013) noch in der Klinik (Korver-Nieberg *et al.*, 2011) (Helves und Landmark, 2003) bewährt hat. Führende Vertreter des Fachbereichs legen vielmehr einen Paradigmenwechsel dahingehend nahe, die Schizophrenie eher als ein „Konglomerat phänotypisch ähnlicher Krankheiten und Syndrome“ (Tandon *et al.*, 2009) zu verstehen. Dieser Wandel in der Auffassung findet sich auch in der kürzlich erschienenen fünften Fassung des DSM, in dem erstmals auf eine klassische Kategorisierung der Erkrankung verzichtet wird (American Psychiatric Association, 2013). Gleiches gilt für das voraussichtlich im kommenden Jahr erscheinende ICD-11 (Gaebel *et al.*, 2013). Vielmehr soll durch eine dimensionale Erfassung der Erkrankung anhand der Einführung eines Ratings der Schwere der wichtigsten Symptome der inter- und intraindividuellen Variabilität des Krankheitsverlaufs gerecht werden (Barch *et al.*, 2013; Rittmannsberger, 2012; Tandon und Bruijnzeel, 2014).

Auf eine Einteilung in Unterformen der Schizophrenie wird deshalb auch in dieser Arbeit verzichtet.

1.1.2 Epidemiologie

Erste valide Aussagen bezüglich der weltweiten Inzidenz von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis basierten auf den Ergebnissen der groß angelegten internationalen Untersuchung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der WHO 10-Länder Studie (Jablensky *et al.*, 1992). Hierbei zeigte sich eine bemerkenswert geringe Variabilität der Inzidenz der schizophrenen Psychosen in unterschiedlichen Regionen der Welt. Nach eng angelegten Diagnosekriterien schwankten die Inzidenzraten weltweit von 7 bis 14 pro 100.000 Patientenjahren. In einer vorausgehenden Veröffentlichung der WHO-Studie schlussfolgerten die Autoren, dass die Erkrankung mit ähnlicher Häufigkeit in unterschiedlichen Bevölkerungen

auftritt (Sartorius *et al.*, 1986). Vergleichbare Aussagen bezüglich der Variabilität trafen auch auf Studien zur Prävalenz zu (Jablensky, 1995). Tatsächlich scheinen die Inzidenz- und Prävalenzraten der Schizophrenie global gesehen nur geringen Schwankungen zu unterliegen und es sind keine Bevölkerungsgruppen und/ oder Gesellschaftsschichten bekannt, in denen die Erkrankung nicht auftritt. Basierend auf der genannten WHO-Studie werden allerdings fälschlicherweise oft unkritisch undifferenzierte Aussagen getroffen, z.B. dass „rund 1% der Bevölkerung, unabhängig von Kultur, sozialem Status oder Geschlecht, im Laufe des Lebens zumindest einmal an Schizophrenie erkrankt“ (Widschwendter und Fleischhacker, 2005) oder die „Inzidenz der Schizophrenie im Gegensatz zu anderen Erkrankungen unabhängig von der Lebensumwelt sei“ (Crow, 2000). Solche Aussagen stellen die epidemiologische Situation vereinfacht und oberflächlich dar und ignorieren die Ergebnisse modernerer und detaillierterer Untersuchungen, welche belegen, dass die Schizophrenie keine „egalitäre Erkrankung“ darstellt (McGrath, 2005).

Neuere Übersichtsartikel beschreiben eine Inzidenz von etwa 15 pro 100.000 PJ und Lebenszeitprävalenzraten von durchschnittlich etwa 1%, mit höheren Raten beispielsweise bei Migranten oder in höheren Breitengraden (McGrath *et al.*, 2008). Auch das Aufwachsen in einer urbanen Umgebung, vor allem während der ersten 15 Lebensjahre gilt als sozialer Stressor und bedeutender Risikofaktor (Lederbogen und Meyer-Lindenberg, 2015), eine entsprechende genetische Prädisposition jeweils vorausgesetzt (van Os *et al.*, 2008).

Von besonderem Interesse sind Arbeiten, welche die Inzidenzraten über einen längeren Zeitraum verfolgen. So konnte etwa in Zürich zwar eine allgemeine Abnahme der Inzidenz seit den 1970ern über sämtliche Altersgruppen beobachtet werden, bei jungen Männern (<20 Jahre) wurde allerdings seit den 1990er Jahren eine Umkehr

des Trends festgestellt (Ajdacic-Gross *et al.*, 2007). Die Autoren vermuten, dass dieser Anstieg der Erkrankungen den gleichzeitig gestiegenen Cannabiskonsum in der Altersgruppe der 15- bis 16-Jährigen von 15% im Jahr 1990 auf 41% im Jahr 1998 widerspiegelt. Eine analoge Beziehung wurde von Boydell *et al.* im Südosten von London festgestellt (Boydell *et al.*, 2006), wobei solche epidemiologischen Trendbeobachtungen natürlich keinen kausalen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie belegen können.

1.1.3 Pathophysiologie und Therapie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis

Auch wenn mittlerweile bekannt ist, dass die Pathogenese von schizophrenen Psychosen multifaktoriell bedingt ist, und sich hinter dem Begriff der „Schizophrenie“ eher eine Entität von Krankheitsbildern verbirgt die sich klinisch ähnlich manifestieren, spielt die klassische Dopamin-Hypothese, nach welcher ein Ungleichgewicht in der dopaminergen Neurotransmission als ursächlicher Faktor für psychotisches Erleben gilt, nach wie vor eine zentrale Rolle. Demnach ist die Positivsymptomatik (wie Halluzinationen) auf eine erhöhte Aktivität von Dopamin D₂-Rezeptoren in subcortikalen Strukturen zurückzuführen, während die negativen Symptome durch eine verminderte Aktivität an D₁-Rezeptoren im präfrontalen Cortex hervorgerufen werden (Brisch *et al.*, 2014). Neben dem Nachweis dieser typischen Veränderungen durch Neuroimaging-Verfahren (Shen *et al.*, 2012), spricht vor allem das pharmakodynamische Profil der modernen Antipsychotika, mit Chlorpromazin als erstem Vertreter für die Schlüsselfunktion von Dopamin in der Pathophysiologie von schizophrenen Psychosen (Kapur *et al.*, 2006). In der Tat zeichnen sich sämtliche Antipsychotika der ersten Generation (FGA) durch eine ausgeprägte Blockade an D₂-

Rezeptoren aus und zeigen vor allem Wirksamkeit gegen die Positivsymptomatik. Antipsychotika der zweiten Generation (SGA) hingegen bilden unter sich keine einheitliche Gruppe, sondern unterscheiden sich vor allem deutlich in ihren Nebenwirkungen (Leucht *et al.*, 2013).

Dem Vollbild der Erkrankung geht meist ein mehrjähriges Vorstadium, die Prodromalphase voraus, gekennzeichnet durch uncharakteristische Störungen im Bereich von Kognition, Affekt und sozialem Verhalten (DGPPN, 2005). Dass psychotische Patienten generell von einer pharmakologischen Therapie profitieren scheint unumstritten, denn nach Krankheitsbeginn kommt es unter Behandlung meist rasch zum Abklingen der ersten psychotischen Episode (DGPPN, 2005). Weniger eindeutig ist hingegen, in welcher Art und Dauer diese im Einzelfall zu erfolgen hat. Auch aufgrund der mangelnden Kenntnisse über die detaillierten pathophysiologischen Ursachen von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis ist die Ansprechrate auf eine medikamentöse Behandlung im Allgemeinen eher niedrig, wobei der Verlauf zwischen Symptombfreiheit einerseits bis hin zu einem erheblichen Maß kognitiver und sozialer Behinderung andererseits variiert (DGPPN, 2005). Legt man die Remissionskriterien, die 2005 von der „Schizophrenia Working Group“ (Andreasen *et al.*, 2005) entwickelt wurden zugrunde, so werden in Studien Remissionsraten von durchschnittlich etwa 30% berichtet (AlAqeel und Margoless, 2012; Mosolov *et al.*, 2012), während ein weiteres Drittel der Patienten zumindest teilweise auf eine Behandlung anspricht. Der restliche Anteil zählt zu den Non-Respondern (Meltzer, 1997) und erfährt somit möglicherweise keinen oder nur geringen Nutzen durch eine antipsychotische Behandlung.

Sowohl die nationale S3-Leitlinie der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2005) (derzeit in Überarbeitung) als auch

internationale Leitlinien wie die des NICE (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014) empfehlen als pharmakologische Behandlung eine antipsychotische Monotherapie, wobei bei fehlender Wirksamkeit eine Umstellung nach etwa 4-6 Wochen erfolgen soll. Allerdings geben die Leitlinien keine Priorisierung für eine bestimmte Substanz, sondern empfehlen bei der Auswahl eine Orientierung am jeweiligen Nebenwirkungsprofil der Arzneistoffe. Bedingt durch die unterschiedlichen pharmakodynamischen Profile der SGA gegenüber den FGA sind die kognitiven, vor allem aber die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen (EPMS), welche bei letzteren oft den therapielimitierenden Faktor darstellen, bei SGA deutlich geringer ausgeprägt (Meltzer, 2000). Aus diesem Grund werden heutzutage in der Praxis überwiegend SGA eingesetzt. Seit den zwei groß angelegten klinischen Studien CATIE in den Vereinigten Staaten (Lieberman *et al.*, 2005) und CUTLASS in England (Jones *et al.*, 2006) gilt allerdings auch die oft postulierte allgemeine Überlegenheit der SGA gegenüber den FGA als zumindest überdenkenswert.

Auch über die optimale Behandlungsdauer bei psychotischen Patienten gibt es bisher wenig gesichertes Wissen. So konnte 2013 in einer randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden, dass erstmanifeste psychotische Patienten, welche die Dosis reduzierten, beziehungsweise die antipsychotische Medikation nach 6-monatiger Behandlung komplett absetzten, einhergehend mit einer höheren Funktionalität eine doppelt so hohe Langzeit-Remissionsrate (40% vs. 18%) erfuhren wie die Patienten der Kontrollgruppe, welche eine 18-monatige Erhaltungstherapie erhielten (Wunderink *et al.*, 2013). Diese Ergebnisse könnten möglicherweise einen Paradigmenwechsel einläuten, lag der Fokus doch bislang eher auf symptomatischen Kurzzeit-Remissionen, wofür eine mindestens 12-monatige Erhaltungsphase als optimal galt

(Wunderink *et al.*, 2007) (Leucht *et al.*, 2012) (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014).

Die Notwendigkeit einer Entwicklung einer Behandlungsstrategie von Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, die aktuelle Methoden der personalisierten Medizin berücksichtigt, ist zweifelsfrei gegeben. So kommen auch die Autoren einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit, welche sich mit dem aktuellen Stand der Wirksamkeit und Sicherheit einer antipsychotischen Therapie bei Psychosepatienten befasst, zu der ernüchternden Schlussfolgerung, dass das derzeitige Behandlungskonzept der Schizophrenie nach wie vor auf einer Versuchs-und-Irrtums-Methode („trial and error“) basiert (Lally und MacCabe, 2015), denn prognostische Biomarker, welche zuverlässige Aussagen über die Erfolgswahrscheinlichkeit eines einzelnen Patienten auf eine Behandlung mit einem bestimmten antipsychotisch wirksamen Arzneimittel erlauben würden, sind derzeit nicht bekannt (Carbon und Correll, 2014) (Prata *et al.*, 2014).

1.2 *Cannabis sativa*

1.2.1 Begriffserklärungen

Bei *Cannabis sativa* L. handelt es sich um eine einjährige, bis zu vier Meter hohe krautige, zweihäusige Pflanze mit gefingerten, gesägten Blättern und unscheinbaren Blüten aus der Familie der Hanfgewächse (Cannabaceae) (Wink *et al.*, 2008). Bisher wurden circa 500 Inhaltsstoffe aus Pflanzen der Gattung *Cannabis* beschrieben, darunter unter anderem Mono- und Sesquiterpene, Kohlenhydrate, Steroide, Flavonoide und Aminosäuren (Elsohly und Slade, 2005). Am bedeutsamsten sind sicherlich die zahlreichen einzigartigen phenolischen terpenoiden Inhaltsstoffe, die sogenannten Cannabinoide, die bisher in keiner anderen Gattung nachgewiesen

wurden. Von herausragendem Interesse ist das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), das für die psychoaktive Wirkung von Cannabis verantwortlich ist. Besonders hoch ist der THC-Gehalt in den weiblichen Blüten und Triebspitzen sowie in dem von den weiblichen Pflanzen sezernierten Harz (Clarke und Watson, 2007).

Als Cannabis bezeichnet man umgangssprachlich meist generell Zubereitungen aus dem Kraut der weiblichen Form der Pflanze *Cannabis sativa* L. und ihren Varianten, meistens frische oder getrocknete Blätter und Knospen, ohne Stängel, Wurzeln oder Samen (Slade *et al.*, 2012). Diese werden getrocknet und je nach Region, Ausgangsmaterial und Zubereitung als *Marihuana*, *Sinsemilla*, *Skunk* oder *Nederwiet* bezeichnet. Das Harz, das von den Drüsen der weiblichen Pflanzen rund um die Triebspitzen sezerniert wird, wird gepresst und als *Haschisch* oder *Hasch* bezeichnet. Um Cannabis als Rauschmittel zu verwenden, werden meistens die getrockneten Blüten der weiblichen Pflanze geraucht oder das Harz entweder in verschiedene Speisen eingearbeitet oder mit anderen Kräutern vermischt in Rauchmischungen geraucht (Rätsch, 2013). Daneben befinden sich auch eine Reihe von Kräutermischungen auf dem Markt, die synthetische Cannabinoide verwenden und eine psychoaktive Wirkung aufweisen.

Im Folgenden werden der Einfachheit halber sämtliche Zubereitungen aus *Cannabis sativa* als „Cannabis“ bezeichnet, ohne weitere Differenzierung der Zubereitungsart. Cannabiskonsum bezeichnet somit jegliche Form, egal ob inhalativ oder oral.

1.2.2 Verbreitung des Konsummusters von „Cannabis“

Cannabis ist die am häufigsten konsumierte illegale Substanz weltweit, mit einer durchschnittlichen Ein-Jahres-Prävalenz von 3,9%. In den verschiedenen Teilen der Erde beträgt die 12-Monats-Prävalenz in der Gruppe der 15-64-Jährigen etwa 11,6%

in Nordamerika, 5,7% in Europa, 1,9% in Asien, 10,7% in Australien und 7,5% in Afrika, mit generell ansteigenden Tendenzen (United Nations Office on Drugs and Crime, 2015). Deutlich höher ist der Anteil der Konsumenten in der jüngeren Bevölkerung. So beträgt der Anteil der 15-24-jährigen Europäer, die in den vergangenen 12 Monaten Cannabis konsumierten 15,2% (8,8 Mio). Es wird davon ausgegangen, dass etwa jeder Vierte EU-Bürger (75,1 Mio) bereits mindestens einmal im Leben Cannabis konsumiert hat, während fast 1% der Erwachsenen in Europa Cannabis täglich oder fast täglich (an mehr als 20 Tagen im Monat) konsumiert (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA), 2015).

Auch in Deutschland ist Cannabis die dominierende illegale Droge. Mit einer 12-Monats-Prävalenz von 15,8% in der Altersgruppe von 18-25 Jahren und einer Lebenszeitprävalenz von 23,2% in der Gruppe der Erwachsenen liegen die Werte in Deutschland auf EU-Durchschnittsniveau, wobei vor allem in der jüngeren Bevölkerung in den vergangenen Jahren offenbar ein Rückgang zu verzeichnen ist (Pfeiffer-Gerschel *et al.*, 2014). Nichtsdestotrotz hat bereits jeder dreizehnte Jugendliche im Alter von 12-17 Jahren bereits mindestens einmal Cannabis ausprobiert, 1,3% der Jugendlichen dieser Altersgruppen konsumieren regelmäßig Cannabis (über zehnmal im Monat) (Pfeiffer-Gerschel *et al.*, 2014).

Dies ist insofern von besonderer Relevanz, da in den vergangenen Jahren gerade die Pubertät und mittlere Adoleszenz als besonders kritische Zeitspannen bezüglich potentieller negativer gesundheitlicher Auswirkungen von Cannabismissbrauch identifiziert wurde. Als Ursache hierfür wird eine Störung von neurobiologischen Reifeprozessen, die während der Pubertät stattfinden, angenommen. Insbesondere die Entwicklung des endogenen Cannabinoidsystems (s. Abschnitt 1.3.) zeigt in dieser

kritischen Phase eine besonders hohe Vulnerabilität und scheint durch die exogene Zufuhr von Cannabinoiden tiefgreifend beeinflusst zu werden (Schneider, 2008).

Bezüglich der Vielfalt an möglichen gesundheitlichen Schäden, die Cannabiskonsum vor allem bei entsprechender Vulnerabilität zur Folge haben kann, wie etwa kardiovaskuläre und respiratorische Erkrankungen, Mutagenität, kognitive Störungen, Abhängigkeit und affektive Störungen sei hier lediglich auf einen von zahlreichen Übersichtsartikeln verwiesen (Hall, 2015; Hall und Degenhardt, 2014; Kalant, 2004; Reece, 2009). Im Folgenden soll sich auf die Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und der Erkrankungshäufigkeit von (schizophrenen) Psychosen beschränkt werden.

1.2.3 Cannabiskonsum als Risikofaktor für Psychosen

Es ist bereits seit längerem bekannt, dass die Prävalenz von Cannabiskonsum und damit einhergehende diagnostizierte Cannabis-bezogene Störungen („Cannabis use disorders“, CUD) mit beschriebenen Lebenszeitprävalenzen von ca. 40% (Mueser *et al.*, 1990) (Dixon *et al.*, 1991) (Koskinen *et al.*, 2010) bei Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis deutlich höher ist als bei der durchschnittlichen Bevölkerung (s. Abschnitt 1.2.2). Cannabiskonsum erhöht das Erkrankungsrisiko und beschleunigt das Auftreten insbesondere sogenannter negativer Symptome einer schizophrenen Psychose (Veen *et al.*, 2004). Mehrere groß angelegte globale epidemiologische Längsschnittstudien zeigten, dass Cannabiskonsum als etablierter unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer psychotischen Erkrankung angesehen werden muss und das Risiko der Erkrankung mindestens verdoppelt (Andreasson *et al.*, 1987) (Arseneault *et al.*, 2002) (Degenhardt *et al.*, 2003) (Henquet *et al.*, 2005) (van Os *et al.*, 2002) (Zammit *et al.*, 2002). Natürlich ist der Konsum von

Cannabis in der Jugend keineswegs eine notwendige Bedingung für die spätere Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung, denn nicht jeder erwachsene Schizophreniepatient weist einen früheren Cannabiskonsum auf. Auch ist Konsum von Cannabis keine hinreichende Bedingung, denn nicht jeder Jugendliche der Cannabis konsumiert entwickelt später eine Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (Arseneault *et al.*, 2004). Unter Berücksichtigung von verschiedenen Störfaktoren (confounders) zeigen Cannabiskonsumern im Vergleich zur nichtkonsumierenden Bevölkerung ein relatives Risiko (RR) von 2-3 für die Entwicklung einer psychotischen Störung auf, wobei das Risiko mit einem früheren Einstiegsalter und einer höheren kumulativen Gesamtmenge an konsumiertem Cannabis korreliert.

Personen, welche sich in einem prodromalen Stadium einer Psychose befinden, weisen bei gleichzeitiger Diagnose eines Cannabismissbrauchs ein höheres Risiko für die Entwicklung einer manifesten psychotischen Störung auf, nicht hingegen bei Alkohol- oder Kokainmissbrauch (Kristensen und Cadenhead, 2007). Das Risiko für die Entwicklung einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis beträgt bei Personen, welche sich auf Grund einer cannabis-induzierten Psychose in Behandlung befanden ungefähr 50%, unabhängig von einer eventuellen familiären Prädisposition (Arendt *et al.*, 2008) (Niemi-Pynttari *et al.*, 2013).

Bei sogenannten „Modellpsychosen“ wird neben anderen Substanzen auch THC in der psychiatrischen Forschung genutzt, um transiente psychotische Zustände bei gesunden, freiwilligen Probanden zu erzeugen (D'Souza *et al.*, 2004). Die Wahrscheinlichkeit, nach intravenöser Verabreichung von THC transiente positive, negative und kognitive Symptome zu erleiden ist bei psychotischen Patienten höher

als bei gesunden Freiwilligen, zusätzlich sind die Effekte ausgeprägter bezüglich Schweregrad und Dauer (D'Souza *et al.*, 2005).

Insgesamt gibt es trotz einiger widersprüchlicher Befunde deutliche Hinweise dafür, dass Cannabisgebrauch bei schizophrenen Patienten mit einer reduzierten psychosozialen Funktion einhergeht, und Patienten mit einer positiven Cannabishistorie eine höhere Anzahl an Krankenhausaufenthalten aufweisen und diese im Vergleich zu Patienten ohne Cannabiskonsum im Durchschnitt länger dauern. Damit einher geht auch eine geringere Adhärenzrate als sie bereits allgemein für schizophrene Patienten bekannt ist (Coldham *et al.*, 2002). Somit scheint Cannabis insgesamt mit einer schlechteren Prognose für Patienten, die an einer Psychose leiden, verbunden zu sein (Barrowclough *et al.*, 2013) (Foti *et al.*, 2010) (Grech *et al.*, 2005) (Manrique-Garcia *et al.*, 2014) (Zammit *et al.*, 2008). Insbesondere scheint der Konsum von Cannabis ein Triggerfaktor für die Erkrankung zu sein und geht mit einer deutlich früheren Manifestation von vor allem negativen Symptomen einher (Veen *et al.*, 2004).

1.3. Das endogene Cannabinoidsystem

1.3.1 Von *Cannabis sativa* zur Entdeckung der Endocannabinoide

Obwohl *Cannabis sativa* bereits seit etwa fünftausend Jahren unter anderem zu medizinischen Zwecken genutzt wurde (Pain, 2015) und die Wirkungen auf den Menschen bestens beschrieben sind, begann die Aufklärung des Wirkprinzips erst mit der Entdeckung (Adams, 1940), Isolierung und Strukturaufklärung des psychoaktiven Hauptinhaltsstoffes, dem lipophilen Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) 1964 (Gaoni und Mechoulam, 1964) sowie durch erste Beschreibungen der Effekte von reinem THC im Menschen einige Jahre später (Isbell *et al.*, 1967). Daneben wurde der Einfluss von

weiteren Inhaltsstoffen auf die pharmakologische Wirkung der Droge beschrieben (Carlini *et al.*, 1970). Von herausragendem Interesse gilt hier das Cannabidiol (CBD), welches in ähnlichen Konzentrationen vorliegt (Potter *et al.*, 2008) und die Effekte von THC zumindest teilweise antagonisiert (Zuardi *et al.*, 1982). Darüber hinaus zeigt CBD eine klinisch relevante antipsychotische Wirkung (Zuardi *et al.*, 2006), deren Mechanismus lange Zeit unklar war, bis neuere Untersuchungen nahelegten, dass das endogene Cannabinoidsystem (ECS) hier vermutlich in entscheidender Funktion beteiligt ist (Leweke *et al.*, 2012).

1.3.2 Die Komponenten des endogenen Cannabinoidsystems (ECS)

Die Grundlage der Aufklärung des endogenen Cannabinoidsystems bildete weitere zwanzig Jahre später, 1988, die Entdeckung des ersten Cannabinoidrezeptors (CB₁-Rezeptor) (Devane *et al.*, 1988), dem Rezeptor, an den auch THC bindet. Durch diesen Rezeptor wird ein Großteil der zentralen, aber auch peripheren Wirkungen von Cannabis vermittelt: das „psychische high“, gekennzeichnet durch Benommenheit, Veränderungen der Kognition und der Gedächtnisleistung und Verminderung der psychomotorischen Fähigkeiten sowie auch nicht psychotrope Effekte, wie Appetitsteigerung und Analgesie (Costa, 2007). Während sich im Verlauf zeigte, dass der membranständige CB₁-R einer der häufigsten Rezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS) überhaupt ist, wurde einige Jahre später der Cannabinoidrezeptor CB₂-R (Munro *et al.*, 1993) entdeckt, der hauptsächlich peripher, aber auch im ZNS auf den Zellen des Immunsystems anzutreffen ist. Man geht heute davon aus, dass es daneben noch weitere Cannabinoidrezeptoren gibt, am ehesten werden die Rezeptoren GPR 119 und GPR 55 zu dieser Gruppe gehören (Console-Bram *et al.*, 2012).

Beide CB-Rezeptoren gehören zu den G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR), deren Aktivierung über die Familie der $G_{i/o}$ -Proteine zur Signaltransduktion führt und somit unter anderem eine Inhibition der Adenylatzyklase zur Folge hat (Howlett, 2002). Beide Rezeptoren kommen vorwiegend präsynaptisch vor und ihre Aktivierung wirkt modulierend auf die Freisetzung einer Vielzahl von exzitatorisch wie inhibitorisch wirkenden Neurotransmitter, so zum Beispiel Acetylcholin, Dopamin, Serotonin, Noradrenalin, Glutamat und Glycin (Pertwee und Ross, 2002). Während der CB_1 -R vor allem im zentralen Nervensystem vorkommt, und hier vorwiegend auf der Großhirnrinde, dem Hippocampus, den Basalganglien und dem Kleinhirn, wird der CB_2 -R peripher in immunologischen Kompartimenten exprimiert, unter anderem in der Milz, dem Thymus, den Tonsillen sowie auf Makrophagen und Mastzellen (Howlett, 2002).

Analog zur Entdeckung der körpereigenen Liganden der Opioidrezeptoren, den Endorphinen, ausgehend von der Entdeckung des Zielrezeptors von Morphin, wurden kurze Zeit nach der Erstbeschreibung des CB_1 -R erste endogene Liganden dieses Rezeptors beschrieben. Die Analogie zu den Endorphinen spiegelt sich ebenfalls in der Benennung dieser endogenen Substanzen wieder, den „Endocannabinoiden“ (EC).

Ogleich die Entdeckung des ersten Liganden Anandamid bis zum Jahr 1992 (Devane *et al.*, 1992) dauerte, rückte das System der endogenen Cannabinoide während der beiden letzten Jahrzehnte umso schneller in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Es handelt sich dabei nach heutigen Kenntnissen um ein Lipid-Neurotransmitter-System bestehend aus den o.g. mindestens zwei unterschiedlichen Rezeptoren (CB_1 - und CB_2 -Rezeptor) (Devane *et al.*, 1988) (Munro *et al.*, 1993) und den an diesen Rezeptoren bindenden Liganden, diversen Fettsäurederivaten, welche

als Signalmoleküle dienen sowie den Proteinen für deren Synthese und Inaktivierung. Bei den EC handelt es sich um lipophile Substanzen mit einem meist mehrfach ungesättigten Fettsäurerest und einer polaren Kopfgruppe. Am bekanntesten sind die beiden Arachidonsäurederivate Anandamid (Arachidonylethanolamid, AEA), benannt nach der Sanskritbezeichnung für Glückseligkeit (Devane *et al.*, 1992) und Arachidonylglycerol (2-AG). Weitere bekannte Substanzen sind γ -Linolenylethanolamid und Docosatetraenylethanolamid, 2-Arachidonylglycerylether („Noladinäther“) und das O-Arachidonylethanolamid (Virodhamin).

Im Gegensatz zu anderen Neurotransmittern werden die EC nicht in Vesikeln präsynaptischer Neuronen gespeichert, sondern in einem Ca^{2+} -abhängigen Prozess „on-demand“ in postsynaptischen Neuronen produziert und aus diesen freigesetzt (Di Marzo und Deutsch, 1998). Nach Bindung an ihr Target im synaptischen Spalt werden die EC rasch über einen bisher noch nicht vollständig geklärten Mechanismus über die Zellmembran intrazellulär aufgenommen. Dort erfolgt der enzymvermittelte Abbau der Substanzen durch Hydrolyse oder Oxidation, etwa durch die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) für Anandamid und die Monoacylglycerol-Lipase (MGL) für 2-AG (Cascio und Pertwee, 2012). Über eine Inhibition dieser Enzyme kann eine Erhöhung der endogenen Cannabinoide erreicht werden, deren Effekte Gegenstand zahlreicher aktueller Studien sind. Neben den beiden CB-Rezeptoren, binden die EC häufig noch an weitere Rezeptoren, so etwa PPARs (Du *et al.*, 2011) oder den TRPV₁ (Movahed *et al.*, 2005), was interessante Rückschlüsse auf deren Funktion aber auch auf die Komplexität eines breit interagierenden Systems ziehen lässt.

Neben den direkten endogenen Liganden der beiden CB Rezeptoren können auch noch weitere strukturverwandte Substanzen als Bestandteile des ECS angesehen werden, wie etwa Oleylethanolamin (OEA) und Palmitylethanolamin (PEA), die

Ethanolamine der Öl- bzw. der Palmitinsäure. Obwohl diese Substanzen nicht oder nur mit geringer Affinität an die CB-Rezeptoren binden, sondern in erster Linie agonistisch am PPAR- α und TRPV1 (Ahern, 2003) (OEA) wirken, potenzieren sie die Effekte der Liganden am CB-R und haben synergistische Effekte, beispielsweise bezüglich deren antinozizeptiven Wirkung (Calignano *et al.*, 2001) oder neuroprotektiver Eigenschaften (Sun *et al.*, 2007). Der genaue Mechanismus, über welchen diese strukturverwandten Substanzen wirken, ist noch nicht geklärt. Möglicherweise kommt die Wirkung über eine Herunterregulierung der abbauenden Enzyme wie FAAH (Di Marzo *et al.*, 2001), durch allosterische Modulation (Ho *et al.*, 2008) oder über bislang noch nicht näher charakterisierte Rezeptoren (De Petrocellis und Di Marzo, 2010) zustande. Dazu wird eine Beteiligung dieser „EC-ähnlichen“ Substanzen bei zahlreichen Störungen des Gehirns diskutiert (Hansen, 2010; Koethe *et al.*, 2009b).

Neben den Effekten teilen sie gleiche Biosynthese- und Abbauewege mit den klassischen Endocannabinoiden. Deswegen werden in dieser Arbeit auch diese Substanzen zu den endogenen Cannabinoiden gezählt, auch wenn sie keine Liganden an den bisher bekannten CB₁ und CB₂ Rezeptoren sind.

1.3.3 Die Funktion des ECS

Die physiologische Bedeutung des ECS ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen. Da der CB₁-R einer der häufigsten exprimierten Rezeptoren überhaupt im ZNS ist und aufgrund der neuromodulatorischen Effekte und der hierdurch bedingten Quervernetzung des ECS mit anderen Neurotransmittersystemen ist es nicht weiter verwunderlich, dass zahlreiche zentrale Störungen und Erkrankungen mit dem ECS in Verbindung gebracht werden, so zum Beispiel Multiple

Sklerose, Schmerz, Parkinson, Adipositas, Angst und Depression, worauf hier allerdings nicht näher eingegangen werden soll (Cascio und Pertwee, 2012).

Daneben gibt es Hinweise auf eine relevante Rolle des ECS im Immunsystem, Gastrointestinaltrakt, kardiovaskulären System, dem Fortpflanzungssystem sowie dem endokrinen System (Pertwee, 2005).

Im Hinblick auf die Bedeutung des ECS bei der Entstehung und Behandlung von schizophrenen Erkrankungen soll sich im Weiteren auf die hierfür relevanten Zusammenhänge beschränkt werden. Für die Rolle des ECS in der Peripherie sei etwa auf die ausführliche Übersichtsarbeit von Maccarrone *et al.* verwiesen (Maccarrone *et al.*, 2015).

1.3.4 Die Bedeutung des ECS für Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis

Bis in die 1970er und 80er Jahre galt die Dopamin-Hypothese als etabliert, nach welcher ein Ungleichgewicht in der dopaminergen Neurotransmission als ursächlichen Faktor für psychotisches Erleben postuliert wurde (Crow, 1980). Obwohl die Dopamin-Hypothese nach wie vor als zentral zu bewerten ist, hat sich der Schwerpunkt der Forschung hin zu den Interaktionen von verschiedenen Neurotransmittersystemen untereinander verschoben. So scheinen auch Störungen anderer Neurotransmitter wie Serotonin und Glutamat eine Schlüsselrolle in der Entwicklung der Erkrankung zu spielen mit jeweils spezifischen Veränderungen (Lyne *et al.*, 2004).

Wenige Jahre nach der ersten Beschreibung des ECS, mehrten sich die Hinweise, dass auch dieses Neurotransmittersystem in charakteristischer Weise an den pathophysiologischen Vorgängen bei Psychosen beteiligt sein könnte (Emrich *et al.*,

1997). Einige Studien deuten darauf hin, dass die Funktion des ECS in schizophrenen Patienten verändert ist, gekennzeichnet durch eine Erhöhung der endogenen Cannabinoidspiegel im Vergleich zur gesunden Bevölkerung entweder im Liquor cerebrospinalis (Leweke *et al.*, 1999) oder im Plasma (De Marchi *et al.*, 2003) (Yao *et al.*, 2002). Auch wurden Veränderungen der CB₁-Rezeptor-Exprimierung in diesem Patientenkontext gezeigt, beispielsweise mittels Radioliganden in post-mortem Untersuchungen (Dean *et al.*, 2001). Im Vergleich zu gesunden Probanden wurde besonders in einer Gruppe von erstmanifesten schizophrenen Patienten eine signifikant erhöhte Verfügbarkeit an CB₁-Rezeptoren im Nucleus accumbens, an der Insula, im Gyrus cinguli, Gyrus frontalis inferior, Parietallappen und medialem Temporallappen nachgewiesen. Auch in der Gruppe der behandelten Patienten war diese Veränderung zu beobachten, allerdings war der Effekt weniger stark ausgeprägt, was am ehesten auf die Medikation zurückzuführen sein dürfte, vielleicht aber auch auf das Stadium der Erkrankung (Ceccarini *et al.*, 2013).

Tierstudien haben gezeigt, dass eine Aktivierung von Dopamin-D₂-Rezeptoren mit einer Initiierung der Anandamid-Synthese in limbischen und motorischen Arealen im Gehirn von Ratten einhergeht und deuten somit auf eine funktionelle Wechselwirkung zwischen dem Dopaminsystem und dem ECS hin. Möglicherweise führt die Freisetzung von Anandamid im ZNS über einen negativen Rückkopplungsmechanismus zu einer Inhibierung der Dopaminaktivität in bestimmten Arealen (Beltramo *et al.*, 2000) (Giuffrida *et al.*, 1999). Die Arbeitsgruppe um Leweke konnte zeigen dass antipsychotika-naive Patienten mit einer akuten Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis deutlich höhere Anandamid-Liquorspiegel aufweisen als eine alters- und geschlechtsentsprechende gesunde Kontrollgruppe und die Spiegel dabei invers mit dem Schweregrad der Symptome korrelierten

(Giuffrida *et al.*, 2004). Auch bei Patienten im prodromalen Stadium der Erkrankung wurde eine Erhöhung der Anandamid-Spiegel im Liquor gezeigt (Koethe *et al.*, 2009a).

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese konnte ferner gezeigt werden, dass Anandamid-Konzentrationen im Liquor nach Behandlung mit typischen Antipsychotika, welche antagonistisch am D₂-Rezeptor wirken, reduziert wurden (Giuffrida *et al.*, 2004). Dabei wurden niedrigere Konzentrationen von Anandamid bei den Patienten gemessen, die bereits mit Antipsychotika behandelt waren, insbesondere bei denen, die mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt worden waren (FGA). Basierend auf diesen Beobachtungen wurde ein Dopamin/ECS-Interaktions-Model bei akuter Schizophrenie vorgeschlagen, in dem eine Aktivierung von Dopamin D₂-Rezeptoren eine erhöhte Freisetzung von Anandamid induziert, was eine Abmilderung der dopaminbedingten psychotischen Symptome durch Stärkung eines endogenen Rückkopplungsmechanismus zur Folge hat (s. Abbildung 1).

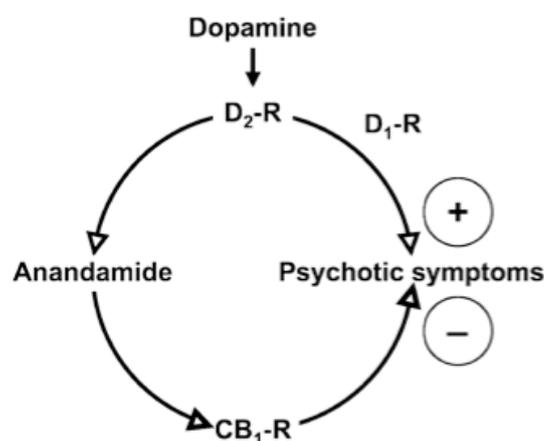


Abbildung 1: postulierter Mechanismus einer Dopamin-Endocannabinoid-Interaktion (nach Koethe, 2013)

Bestätigend zeigte De Marchi *et al.* in einer sehr kleinen Gruppe von Patienten mit einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (n=5, ohne Substanzmissbrauch), dass nach einer Behandlung mit dem atypischen antipsychotischen Wirkstoff Olanzapin eine Senkung von Anandamid-Blutspiegeln

nachweisbar war (De Marchi *et al.*, 2003). Für Patienten, die mit der Substanz Quetiapin behandelt worden waren konnte das nicht gezeigt werden, wobei stark limitierend allerdings bei allen in dieser Studie untersuchten Patienten ein Drogenmissbrauch diagnostiziert worden war (Potvin *et al.*, 2008b).

In einigen klinischen Untersuchungen wurde eine antipsychotische Wirkung für Cannabidiol, ein Phytocannabinoid ohne Affinität an CB-Rezeptoren (s. Abschnitt 1.3.2) gezeigt (Leweke *et al.*, 2012; Zuardi *et al.*, 2012). Als Mechanismus wird hierbei eine Hemmung der FAAH, dem abbauenden Enzym der EC, durch Cannabidiol angenommen. In der Studie von Leweke *et al.* kommt es nach Cannabidiolgabe zu einer Erhöhung der EC-Spiegel, was peripher im Serum auch messbar war. Dieser Mechanismus wurde diskutiert als Grundlage für die Abmilderung der psychotischen Symptome. Dies steht ebenfalls im Einklang mit der Beobachtung, dass der Schweregrad der psychotischen Symptome nach dem Konsum von Cannabis mit hoher Cannabidiol-Konzentration geringer ist als bei niedrigerem CBD-Gehalt (Schubart *et al.*, 2011).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es deutliche Hinweise auf eine Beteiligung des ECS bei der Entstehung und dem Verlauf von schizophrenen Erkrankungen gibt. Auch wenn die meisten Untersuchungen nur an geringen Patientenzahlen durchgeführt wurden, verdichteten sich in den letzten Jahren die Anzeichen einer kompensatorischen Funktion der endogenen Cannabinoide im CSF und Serum von schizophrenen Patienten. Dabei führt eine reflektorische Erhöhung der EC-Spiegel zu einer Abmilderung der psychotischen Symptome, und eine erfolgreiche antipsychotische Therapie scheint mit einer Absenkung der EC-Spiegel einherzugehen, zumindest bei einigen der eingesetzten Substanzen.

1.3.5 Cannabis als Störfaktor für das ECS

Bei den meisten Konsumenten beginnt der Gebrauch von Cannabis während der Adoleszenz. Wie weiter oben bereits beschrieben, ist das adoleszente Gehirn, bedingt durch die zahlreichen neurobiologischen Anpassungen, besonders anfällig bezüglich Cannabis-induzierter Schäden (Schneider, 2008). Das ECS spielt eine maßgebende Rolle in dieser Übergangsphase in dem es die Freisetzung anderer Neurotransmitter reguliert und fundamentale Entwicklungsprozesse wie neuronale Zellproliferation, -differenzierung, -migration und Synaptogenese beeinflusst (Harkany *et al.*, 2008). Die exogene Zufuhr von Cannabinoiden und insbesondere Δ 9-THC stellt einen Eingriff in diese Prozesse dar, der zu anhaltenden neurobiologischen Perturbationen führen kann welche die Funktion des erwachsenen Gehirns beeinflussen (Realini *et al.*, 2009).

Präklinische Studien an Ratten deuteten an, dass eine wiederholte Verabreichung von Δ 9-THC, dem psychoaktiven Hauptinhaltsstoff von Cannabis sativa und Agonist an CB₁-Rezeptoren, zu einer Herunterregulierung der endogenen Cannabinoidsignalübertragung führt: unter anderem wurde eine Abnahme der AEA und 2-AG-Spiegel im Striatum gezeigt (Di Marzo *et al.*, 2000). Außerdem hatte die Verabreichung von THC an Ratten während der Pubertät eine persistierende Abnahme der Dichte an CB₁-Rezeptoren im Nucleus accumbens, der Amygdala und der Area tegmentalis ventralis zur Folge (Schneider, 2012).

Die beobachteten Effekte aus den Tierstudien konnten mittlerweile auch am Menschen gezeigt werden. Leweke *et al.* analysierten den Einfluss von Cannabiskonsum auf die Anandamidspiegel von gesunden Probanden und schizophrenen Patienten (Leweke *et al.*, 2007). Dabei konnte gezeigt werden, dass

Patienten mit geringem Cannabiskonsum 10-fach höhere Anandamid-Liquorspiegel aufwiesen als gesunde nieder- und hochfrequente Cannabiskonsumern, genauso wie schizophrene hochfrequente Konsumierer, was zu der Vermutung führte, dass Cannabiskonsum zu einer Herunterregulierung einer überaktiven Anandamid-Signalwirkung führt. Als plausible Erklärung für diese Beobachtung wird angenommen, dass Cannabiskonsum, zumindest wenn er einen gewissen Schwellenwert überschreitet, also eine Dämpfung der Anandamid-Signalübertragung im ZNS bewirkt, und dadurch dem postulierten kompensatorischen und protektiven Mechanismus einer erhöhten Freisetzung von Anandamid bei einer akuten Psychose (s. Abschnitt 1.3.4) entgegenwirken kann. Eine rezentere Arbeit bestätigte den Einfluss von Cannabis auf Endocannabinoid-Liquorspiegel, allerdings mit gegenteiligen Beobachtungen bezüglich Endocannabinoid-Serumspiegeln: diese waren höher bei starken Cannabiskonsumern als bei den Kontrollpersonen (Morgan *et al.*, 2013).

Zusammenfassend wird somit festgehalten, dass die beschriebenen Beobachtungen und Phänomene aus den diversen Studien allesamt Indikatoren sind, die eine besondere Anfälligkeit von Patienten mit Symptomen einer sowohl manifesten als auch prodromalen Psychose gegenüber der Wirkung von THC nahelegen, wenn auch das genaue Ausmaß und die Bedeutung für den therapeutischen Verlauf weitestgehend ungewiss sind. Auf dieser Annahme beruht auch das Forschungsvorhaben dieser Arbeit, mit besonderer Fokussierung auf die Beziehung zwischen Cannabiskonsum, Endocannabinoiden und Erfolg einer antipsychotischen Therapie bei Schizophrenie.

1.4 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Hat die Gesamtmenge an vorhergehendem Cannabiskonsum einen Einfluss auf das klinische Ansprechen von akut erkrankten schizophrenen Patienten, welche mit Olanzapin behandelt werden?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen klinischem Ansprechen und endogenen Cannabinoid-Serumspiegeln?
3. Hängen diese EC-Spiegel vom vorherigen Cannabiskonsum ab?
4. Hat der Konsum von Cannabis oder die endogenen Cannabinoidspiegel einen Einfluss auf die Olanzapinspiegel der Patienten?

Hierfür wurde eine 7-wöchige klinische Studie genutzt, in welcher sämtliche Patienten mit Olanzapin behandelt wurden, um die klinische Psychopathologie zu evaluieren und die Olanzapinspiegel und die Endocannabinoide Anandamid, 2-AG, PEA und OEA im peripheren Blutplasma von schizophrenen Patienten zu bestimmen.

2 Methodik

2.1 Patientendaten

Die Patientendaten stammen aus der klinischen Phase-IIIb Studie „Oxcarbazepine as an adjunct of antipsychotic therapy in acute schizophrenia: a double-blind, randomised controlled trial“ (Oxcarbazepin als Adjuvans zur antipsychotischen Therapie bei akuten Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis: eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie), welche unter Leitung von Prof. Dr. M. Leweke als LKP von Juli 2003 bis März 2007 durchgeführt wurde (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00637234) (OXC-Studie). Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (World Medical Association, 2013) in der damals gültigen Fassung durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch die zuständige Ethikkommission (Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zustimmend bewertet. Alle teilnehmenden Patienten gaben nach vollständiger Aufklärung eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme und Datenauswertung ab.

Das primäre Ziel dieser bizenrischen Studie war es herauszufinden, ob die Gabe von Oxcarbazepin zusätzlich zu einer Standardbehandlung mit Olanzapin den Bedarf an Olanzapin reduzieren kann. In der Studie wurden männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahre eingeschlossen, welche an einer schizophrenen oder schizophreniformen Psychose nach DSM-IV Kriterien litten (295.10, 295.20, 295.30). Zusätzlich mussten die Patienten einen minimalen Ausgangsscore auf der Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham, 1962) von 36 Punkten und eine minimale Intensität von 4 auf der BPRS 7-Punkt Skala für mindestens zwei von vier

Items im BPRS Psychose Cluster sowie einen minimalen Summenscore in diesem Cluster von 12 aufweisen.

Patienten die an der OXC-Studie teilnahmen erhielten in einem randomisierten, doppelblinden Studiendesign entweder Oxcarbazepin in ansteigender Dosierung bis 1800 mg/Tag oder Placebo über 7 Wochen mit wöchentlichen Visiten. Ab Woche 2 erhielt jeder Patient Olanzapin in einer fixen Standarddosis von 5 mg/d. Je nach erhobenem BPRS wurde die Olanzapin Dosis beibehalten oder innerhalb von 5 Wochen bis zu einer maximalen Tagesdosis von 15 mg/d in 2,5 mg Schritten wöchentlich angepasst (s. Abbildung 2). Eine Erhöhung der Tagesdosierung der Medikation mit Olanzapin in der betreffenden Woche erfolgte, wenn der Score der BPRS sich nicht jeweils um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Wert der Vorwoche gebessert hatte, es sei denn, der BPRS-Score betrug bereits 20 oder weniger Punkte. Im anderen Fall (also Reduktion des BPRS-Scores >2 oder $\text{BPRS} \leq 20$) erfolgte keine Erhöhung der Olanzapin-Dosierung. Als Bedarfsmedikation waren Lorazepam (bis zu 7,5 mg/Tag) und Biperiden (bis zu 8 mg/Tag) zugelassen. Bei vorbestehender neuroleptischer oder anderer psychopharmakologisch wirksamer Therapie war eine Auswaschphase der psychopharmakologisch aktiven Substanzen von mindestens drei Tagen vorgesehen. Während dieser Zeit war eine Behandlung mit 7,5 mg Lorazepam pro Tag möglich.

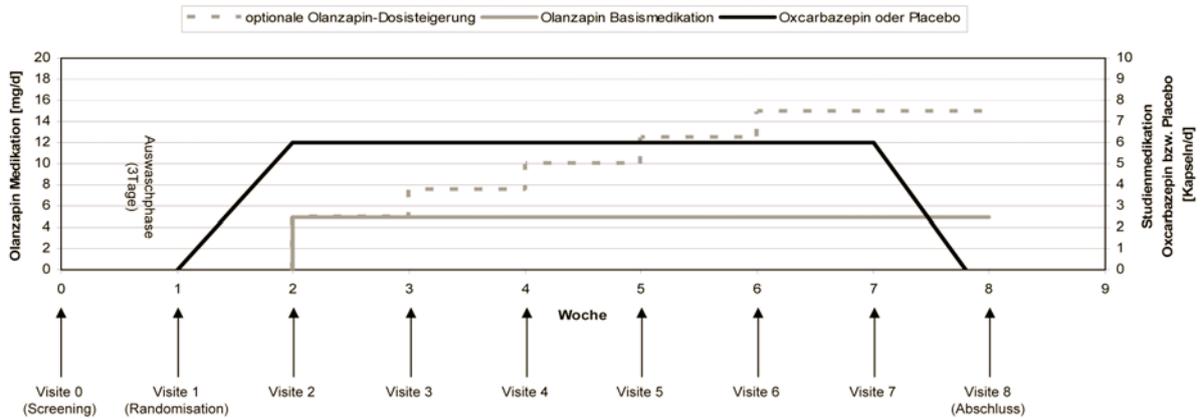


Abbildung 2: Ablaufdiagramm der klinischen Prüfung

Der primäre Endpunkt der klinischen Phase III Studie war die kumulative Gesamtmenge an Olanzapin von Visite 2 bis Visite 7 in den beiden Behandlungsarmen. In der ursprünglichen Studie wurden von Juli 2003 bis März 2007 insgesamt 53 Patienten randomisiert. 43 Patienten bildeten die Intention to treat (ITT) Kohorte, von denen 37 Patienten die Studie vollständig durchliefen und die per Protocol (PP) Kohorte bildeten. Es konnten damals keine signifikanten Effekte durch zusätzliche Gabe von Oxcarbazepin auf den Krankheitsverlauf der Patienten festgestellt werden (gemessen mittels BPRS) und auch die durchschnittliche Olanzapin-Dosis konnte dadurch nicht verringert werden.

Es sollen im Folgenden nur die Elemente betrachtet werden, die für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind. Dabei werden nur die Daten der 37 Patienten berücksichtigt, welche die Behandlung mit Olanzapin wie geplant über den gesamten Studienzeitraum erhielten. Auch die zusätzliche Behandlung mit Oxcarbazepin in einem der beiden Studienarme wird hierbei außer Acht gelassen. Für eine vollständige Beschreibung und Auswertung der ursprünglichen OXC-Studie sei auf die Originalveröffentlichung verwiesen. Für die vorliegende Arbeit wurde auf die Daten bezüglich Cannabiskonsum und PANSS, die im Rahmen der Studie von 2003 bis 2007

bereits ermittelt wurden zurückgegriffen. Die Blutproben, die damals entnommen wurden, wurden bei -80°C gelagert und im Rahmen der hier durchgeführten Auswertung aufgearbeitet und gemessen.

2.2 Ermittlung des Cannabiskonsums

Die Ermittlung der Gesamtmenge an vorangegangenem Cannabiskonsum wurde durch Selbstauskunft der Studienteilnehmer erhoben. In einer Meta-Analyse von Large *et al.* (Large *et al.*, 2012) wurde gezeigt, dass die Befragung von Cannabiskonsumenten nach ihrem Konsumverhalten im Allgemeinen zu validen Aussagen führt. Zusätzlich zu der Befragung erfolgte vor Studieneinschluss ein Drogenscreening im Urin der Teilnehmer. Da die lebenslängliche kumulative Gesamtmenge an konsumiertem Cannabis letztendlich jedoch nicht genau zu bestimmen ist, wurde eine vereinfachte Kategorisierung des Konsumverhaltens vorgenommen, wie sie in ähnlicher Form z.B. auch von Leweke *et al.* (Leweke *et al.*, 2007) durchgeführt wurde. Die Einteilung basiert dabei vor allem auf den Erkenntnissen von Andreasson *et al.* (Andreasson *et al.*, 1987), dass ab einem 50-maligen Cannabiskonsum das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie bereits auf das sechsfache ansteigt. Unter 5-maligem Konsum konnte kein erhöhtes Erkrankungsrisiko festgestellt werden.

Deswegen wurden Patienten in Anlehnung an Andreasson *et al.* wie folgt nach ihrem Cannabiskonsum eingeteilt: bisher ohne Cannabiskonsum (0), kumulativer Cannabiskonsum von 1 - <50 (moderater Konsum), ein Cannabiskonsum ≥ 50 (hoher Konsum).

2.3. Klinisches Ansprechen der Patienten

Während das klinische Ansprechen in der OXC-Studie anhand der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall und Gorham, 1962) verfolgt wurde, wurde das Ansprechen der Patienten unter der antipsychotischen Therapie für die vorliegende Arbeit durch wöchentliche Erhebungen des PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)-Scores (Kay *et al.*, 1987) (s. Anhang) während der ersten drei Wochen und anschließende Erhebungen in 2-wöchigen Abständen beurteilt. Die PANSS ist ein Fremdbeurteilungs-Instrument und entstand aus dem Zusammenführen der 18 Items der BPRS und der 12 Items der Psychopathology Rating Schedule (PRS) (Singh und Kay, 1975). Je 7 der insgesamt 30 Items der PANSS ermöglichen dabei die Erhebung positiver und negativer Symptome, die restlichen 16 bewerten allgemeine psychopathologische Symptome. Jedes Item wird jeweils auf einer 7-stufigen Skala bewertet (1-7), wobei ein höherer Score für einen höheren Schweregrad des jeweiligen Merkmals steht. Für jedes Item wird dabei eine Definition zu Grunde gelegt sowie exakte Kriterien angegeben, welche für eine entsprechende Bewertung erfüllt sein müssen. Der Gesamtscore ergibt sich durch Addition der einzelnen Bewertungen und liegt somit zwischen 30 und 210 Punkten.

Die PANSS zeichnet sich im Vergleich zur BPRS durch eine höhere Interrater-Reliabilität aus (Bell *et al.*, 1992), weshalb sie für diese Untersuchung genutzt wurde. Diese hohe Inter-Reliabilität konnte zudem auch für die deutsche Version der PANSS gezeigt werden und wurde selbst bei unerfahrenen Ratern bereits nach drei Trainingssitzungen erreicht (Muller *et al.*, 2000).

Ab welcher Reduktion des PANSS – Scores man von einer klinisch relevanten Verbesserung spricht, ist nicht einheitlich definiert, in Studien werden oftmals 25%ige

Reduktionen des Scores als geringe Verbesserung und 50%ige Verringerungen als erhebliche Verbesserung des klinischen Zustandes als Grenzwerte verwendet (Leucht *et al.*, 2005). Diese Einteilung soll auch für diese Arbeit gelten. Um die prozentualen Veränderungen der PANSS zu berechnen, muss dabei berücksichtigt werden, dass der minimale Score für vollkommen gesunde Menschen 30 beträgt und nicht 0. Dieser minimale Score muss deshalb von jedem Wert subtrahiert werden, ansonsten würde die Veränderung unterschätzt (Leucht, 2014).

Neben der globalen Änderung des PANSS-Scores soll das klinische Ansprechen außerdem noch anhand der bereits erwähnten Remissionskriterien nach Andreasen *et al.* bewertet werden (Andreasen *et al.*, 2005). Die „Remission in Schizophrenia Working Group“ beschreibt die Remission durch eine gleichzeitige Abwesenheit verschiedener Schlüsselsymptome, definiert durch einen Score ≤ 3 in den entsprechenden Items der PANSS über einen Zeitraum von sechs Monaten. Es handelt sich dabei um die Items P1 (Wahnideen), P2 (Formale Denkstörung), P3 (Halluzinationen), N1 (Affektverflachung), N4 (Soziale Passivität und Apathie), N6 (Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache), G5 (Manierismen und unnatürliche Körperhaltung) und G9 (Ungewöhnliche Denkinhalte). Anhand dieser Kriterien soll vor allem die funktionelle Wiederherstellung der Patienten in den Fokus gerückt werden. Da der Beobachtungszeitraum der Studie lediglich 7 Wochen umfasste, muss die zeitliche Anforderung der Symptomabwesenheit über mindestens sechs Monate unberücksichtigt bleiben.

2.4. Messung der endogenen Cannabinoidspiegel

Für die Bestimmung der endogenen Cannabinoidspiegel wurden wöchentlich jeweils am Morgen Blutproben entnommen. Die Aufarbeitung und Messung der endogenen

Cannabinoide aus dem Plasma der Patienten erfolgte nach der von Giuffrida *et al.* (Giuffrida *et al.*, 2000) entwickelten und von Schreiber *et al.* (Schreiber *et al.*, 2007) optimierten HPLC-MS/MS-Methode. Die Blutproben wurden nach Entnahme in Sarstedt-Monovetten® 5 min bei 4000 rpm zentrifugiert und bis zur weiteren Verarbeitung in 2 ml Glasvials bei -80°C gelagert.

2.4.1 Aufarbeitung (Lipidextraktion)

Da die zu erwartenden Serumkonzentrationen an endogenen Cannabinoiden äußerst gering sind (Größenordnung pmol/ml), wurde jeder Probe vor Aufbereitung eine bekannte Konzentration der zu bestimmenden Analyten als isotopenmarkierter interner Standard zugegeben. Zur Konzentrationsmessung der Analyten wird am Ende nur das Isotopenverhältnis bestimmt. Da die deuterierten Substanzen die gleichen chemischen Eigenschaften aufweisen wie die undeuterierten, wird ein etwaiger Verlust während der Aufarbeitung gleich groß sein, und die Quantifizierung der Analyten wird somit nicht durch Verluste beeinträchtigt. Das Massenspektrometer hingegen kann leicht zwischen beiden unterscheiden. Unsicherheiten durch Verluste könnten, gerade bei den geringen Mengen an vorliegenden Analyten, eine unbestimmte Fehlerquelle bilden, diese wird somit durch Verwendung eines internen Standards vermieden (Skoog *et al.*, 2013). Als interner Standard dienten folgende deuteriummarkierte Verbindungen: [²H₄]-AEA, [²H₈]-AG, [²H₂]-OEA, [²H₄]-PEA.

Zur Aufarbeitung wurde jeweils eine frische interne Standardlösung in kaltem Aceton (-20°C) hergestellt. Die Konzentration der Standardlösung betrug dabei 2,5 pmol/ml AEA, je 10 pmol/ml OEA und PEA sowie 500 pmol/ml 2-AG, jeweils in deuterierter Form wie oben angegeben. Die Plasmaproben wurden aufgetaut und jeweils 1 ml Plasma mit 1 ml deuteriertem Standard versetzt. Die Fällung der Plasmaproteine

erfolgte durch anschließendes einminütiges Vortexen und 10-minütiges Zentrifugieren bei 3200 rpm und 4°C. Der Überstand wurde in neue Vials überführt und das Aceton dann unter N₂-Begasung vollständig verdampft. Der Rückstand wurde mit 2 ml Chloroform (4°C) versetzt und 2 min auf dem Vortex-Mischer gemischt. Danach wurde den Proben je 1 ml Methanol (4°C) zugegeben und diese wiederum 2 min gevortext. Diese Schritte, sowie das anschließende Zentrifugieren bei 3200 rpm während 10 min dienten dazu, die Lipide zu extrahieren. Die untere Chloroform-Phase wurde mit einer Pasteurpipette in ein neues Glasvial überführt. Zur vollständigen Reinigung wurden diese Vials mindestens 30 min bei -80°C gelagert und anschließend erneut während 5 min bei 3200 rpm zentrifugiert. Die Chloroform-Phase wurde wieder in ein neues Glasvial überführt und unter N₂-Begasung vollständig verdampft. 80 µl einer Chloroform/Methanol 1:3 Mischung wurden zugegeben und die Lipide durch Rollen der Vials in Lösung gebracht. Die Proben wurden anschließend in GC-Vials mit Microinsert für die LC-MS/MS überführt und bis zur Messung bei -80°C gelagert.

2.4.2 Messung

Die aufgearbeiteten Blutproben wurden im Zentrum für Pharmakologie des Universitätsklinikums Köln gemessen, nach einer zuvor dort etablierten und validierten Methode (Schäfer, 2015).

Die chromatographische Auftrennung der Proben erfolgte mittels einer HPLC (High Performance Liquid Chromatography) Agilent 1200, die Detektion über ein Tandemmassenspektrometer (MS/MS) API 5000TM der Firma AB Sciex. Die Steuerung des Systems sowie die Auswertung der Messergebnisse erfolgten mit der integrierten Analyt®-Software (Version 1.6.2).

Die Proben wurden in den Agilent 1260 High Performance Autosampler mit temperaturkontrollierter Probenlagerung bei 4°C eingebracht. Das Injektionsvolumen betrug jeweils 20 µl. Die Trennung folgte mittels Gradientenelution. Als Laufmittel A diente 0,1 % Ameisensäure in Wasser, bei Laufmittel B handelte es sich um reines Methanol. Folgender Laufmittelgradient wurde verwendet:

Zeit (min)	Flussrate (µl/min)	Laufmittel A (%)	Laufmittel B (%)
0	500	25	75
1	500	20	80
4	500	10	90
6	500	5	95
8	500	25	75

Als analytische Trennsäule diente eine Synergi C18 Hydro-Umkehrphasensäule (Reversed Phase) (Phenomenex) (Maße 2,0 x 150 mm, Partikelgröße 4 µm). Die Temperatur des Säulenofens betrug 40°C, die Flussrate 500 µl/min und die Laufzeit 11 min.

Die Ionisation erfolgte mittels ESI (Elektrospray-Ionisation) und die Ionentrennung anhand des Triple-Quadrupol-Massenspektrometers. Als Detektor wurde ein Elektronen-Multiplier verwendet.

2.4.3 Auswertung

Die Auswertung der Messungen der endogenen Cannabinoide erfolgte mittels der Software AB Sciex Analyst® 1.6.2. Hierfür wurde von allen LC-MS/MS-Peaks die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) bestimmt. Die Peaks und die Integration wurden visuell überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert.

Die Quantifizierung der Analyten erfolgte anhand von Kalibriergeraden mittels linearer Regression. Die Kalibriergeraden wurden aus je zwei Sätzen von Kalibrierproben

erstellt. Aufgetragen wurde der Quotient der Peakflächen von Analyt und internem deuteriertem Standard gegen die Konzentration des Analyten.

2.5. Messung der Olanzapin-Spiegel

Für die Messung der Olanzapin-Spiegel wurden den Patienten ebenfalls in wöchentlichen Abständen Blutproben entnommen. Die Blutproben wurden nach Entnahme 10 min bei 3200 rpm zentrifugiert und bis zur weiteren Verarbeitung bei -80°C gelagert. Die Bestimmung der Olanzapin-Spiegel erfolgte vollständig durch das Analytiklabor des Universitätsklinikums Heidelberg nach der dort etablierten HPLC-MS-Methode.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie die Erstellung der Diagramme wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 24 durchgeführt.

Jeweils ein fehlender PANSS-Wert und eine fehlende ECS-Messung bei Visite 7 wurde durch die letzte Messung fortgesetzt („last observation carried forward“) und so in die Auswertung mit einbezogen.

Um das für die Fragestellungen notwendige klinische Ansprechen zu evaluieren, soll zum einen die absolute Veränderung des PANSS-Scores (sowohl gesamt als auch in den einzelnen Symptomgruppen) betrachtet werden, zum anderen der Anteil an Patienten, welcher eine mindestens 50%ige Verbesserung der klinischen Zustands erfährt sowie der Anteil an Patienten, welche die Remissionskriterien nach Andreasen erfüllt. Der Vergleich der PANSS-Werte wurde mittels einer einfachen Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor „Cannabiskonsum“ durchgeführt. Hierzu wurde vorher mittels Shapiro-Wilk Test sowie visueller Inspektion der Histogramme auf

Normalverteilung überprüft. Die Patientenanteile, welche jeweils eine klinische Verbesserung erfuhren, wurden mittels Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat-Test verglichen.

Der Zusammenhang zwischen klinischem Ansprechen und endogenen Cannabinoid-Serumspiegeln wurde durch die Untersuchung einer Korrelation nach Pearson zwischen den anfänglichen Serumspiegeln und den Werten der Gesamt-PANSS-Scores zu Beginn der Studie, den anfänglichen Serumspiegeln und der Verbesserung der PANSS-Scores nach 7 Wochen sowie den Veränderungen der Serumspiegel und der Verbesserung des PANSS-Scores nach jeweils 7 Wochen bestimmt.

Der Einfluss vom Cannabiskonsum auf die EC-Spiegel wurde mittels einfacher Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor „Cannabiskonsum“ untersucht. Hierzu wurden die Daten der EC-Konzentrationen vorher logarithmiert, um die Schiefe der Verteilung auszugleichen. Anschließend wurde mit Shapiro-Wilk Test sowie visueller Inspektion der Histogramme auf Normalverteilung überprüft. Die paarweisen Vergleiche wurden mittels Scheffé-Test durchgeführt.

Zum Vergleich der Olanzapinspiegel unterhalb der Patientengruppen wurde zuerst der Quotient zwischen mittleren Plasmaspiegeln und mittlerer Dosis über den Studienzeitraum für jeden Patienten berechnet. Dieser Vergleichswert wurde mittels Kruskal-Wallis H-Test und paarweise mittels Mann-Whitney U-Test unterhalb den Patientengruppen untersucht. Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen endogenen Cannabinoidspiegeln und Olanzapin-Spiegeln wurde wiederum der Quotient zwischen gemessener Konzentration und Dosis als Vergleichswert herangezogen. Anschließend wurde auf Korrelation nach Pearson geprüft, sowie auf partielle Korrelation unter Berücksichtigung des Cannabiskonsums als Kontrollfaktor.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische Patientendaten

Allgemeine Daten der 37 Patienten, die in die Auswertung einbezogen wurden sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: allgemeine Patientendaten

	Kriterium	N	%
Geschlecht	männlich	23	62,2
	weiblich	14	37,8
Alter bei Einschluss (Jahre)	<20	3	8,1
	20 - <30	17	45,9
	30 - <40	11	29,7
	40 - <50	4	10,8
	50 - <60	2	5,4
	Mittelwert	30,5 Jahre	
	Median	28 Jahre	
Gewicht	< 60 kg	8	21,6
	60 - <70 kg	13	35,1
	70 - <80 kg	12	32,4
	≥ 80 kg	3	8,1
	unbekannt	1	2,7
	Mittelwert	67,8 kg	
	Median	66,9 kg	
BMI (kg/m²)	< 18,5 (Untergewicht)	3	8,1
	18,5 – 25 (Normalgewicht)	28	75,7
	>25 - <30 (Übergewicht)	5	13,5
	unbekannt	1	2,7
Raucher	ja	22	59,5
	nein	15	40,5
Erstmanifest	ja	18	48,6
	nein	19	51,4

3.2 Cannabiskonsum

Der vorangegangene Cannabiskonsum der Probanden ist in Tabelle 2 angegeben. 13 Patienten gaben an, noch nie in ihrem Leben Cannabis konsumiert zu haben, bei 6 Patienten wurde ein Cannabiskonsum von unter 50 ermittelt, 16 Patienten konsumierten bereits 50 Mal oder mehr. Bei 2 Patienten konnten keine Angaben zum Cannabiskonsum ermittelt werden.

Tabelle 2: Einteilung der Patienten nach ihrem vorangegangenen Cannabiskonsum

Cannabiskonsum							
	unbekannt	0	1 - 19	20 - 49	50 - 99	100 - 999	≥ 1000
Anzahl (%)	2 (5,4%)	13 (35,1%)	4 (10,8%)	2 (5,4%)	4 (10,8%)	7 (18,9%)	5 (13,5%)
				<u>moderat</u>	<u>hoch</u>		
Anzahl (%)				6 (16,2%)	16 (43,2%)		

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Basisdaten getrennt für Patienten ohne, mit moderatem und hohem Cannabiskonsum.

Tabelle 3: Verteilung der Basisdaten für die drei Untergruppen. Die Angaben sind in der Form absolute (prozentuale) Häufigkeit für qualitative Daten und Mittelwert (Standardabweichung) für quantitative Daten

Cannabiskonsum				
	0	moderat (1 – 49)	hoch (≥ 50)	n. bek.
Anzahl Patienten	n = 13	n = 6	n = 16	n = 2
Geschlecht männlich	6 (46,2%)	3 (50,0%)	13 (81,3%)	1 (50%)
Alter bei Einschluss (in Jahren)	32,0 (10,8)	31,7 (10,8)	27,2 (4,1)	43 (10,6)
BMI (kg/m²)	21,8 (2,4)	21,5 (3,6)	22,1 (2,9)	25,0 (1,8)
Raucher #	7 (53,8%)	4 (66,7%)	11 (68,8%)	0

3.3 Einfluss von Cannabiskonsum auf das klinische Ansprechen

Es sollte untersucht werden, ob die Gesamtmenge an vorangegangenem Cannabiskonsum einen Einfluss auf das klinische Ansprechen der Patienten hat, welche mit Olanzapin behandelt wurden. Tabelle 4 zeigt die Ausgangswerte der PANSS sowie die absoluten Veränderungen zwischen Visite 1 (V1) und Visite 7 (V7). Die Ausgangs- ($F(2, 32) = 0,26, p = 0,77$), Endwerte ($F(2, 32) = 0,12, p = 0,89$) sowie Verbesserung des PANSS-Scores ($F(2, 32) = 0,58, p = 0,57$) unterscheiden sich jeweils nicht signifikant zwischen den drei Patientengruppen, wie mittels einfaktorieller ANOVA getestet wurde. In Abbildung 3 ist der Verlauf der Mittelwerte für die positiven (pPANSS), negativen (nPANSS) und generellen (gPANSS) Symptome sowie der Gesamtscores (tPANSS) für die drei Gruppen dargestellt. An keiner Visite unterscheiden sich die drei Gruppen signifikant hinsichtlich der einzelnen Scores (p, n, g und t) (einzelne Testwerte nicht angegeben).

Tabelle 4: PANSS-Scores an V1 und V7 sowie die absolute Differenz zwischen den beiden Visiten

	PANSS (Mittelwert (±SD))		
	V1	V7	Differenz
Alle Patienten (n=37)	94,0 (± 21,4)	68,6 (± 23,0)	25,4 (± 23,0)
Cannabiskonsum			
kein (0) (n=13)	90,6 (± 24,8)	70,2 (± 28,4)	20,5 (± 22,1)
moderat (1 – 49) (n=6)	96,5 (± 15,9)	64,8 (± 15,2)	31,7 (± 12,5)
hoch (≥ 50) (n=16)	96,0 (± 21,2)	69,8 (± 21,5)	26,3 (± 24,4)

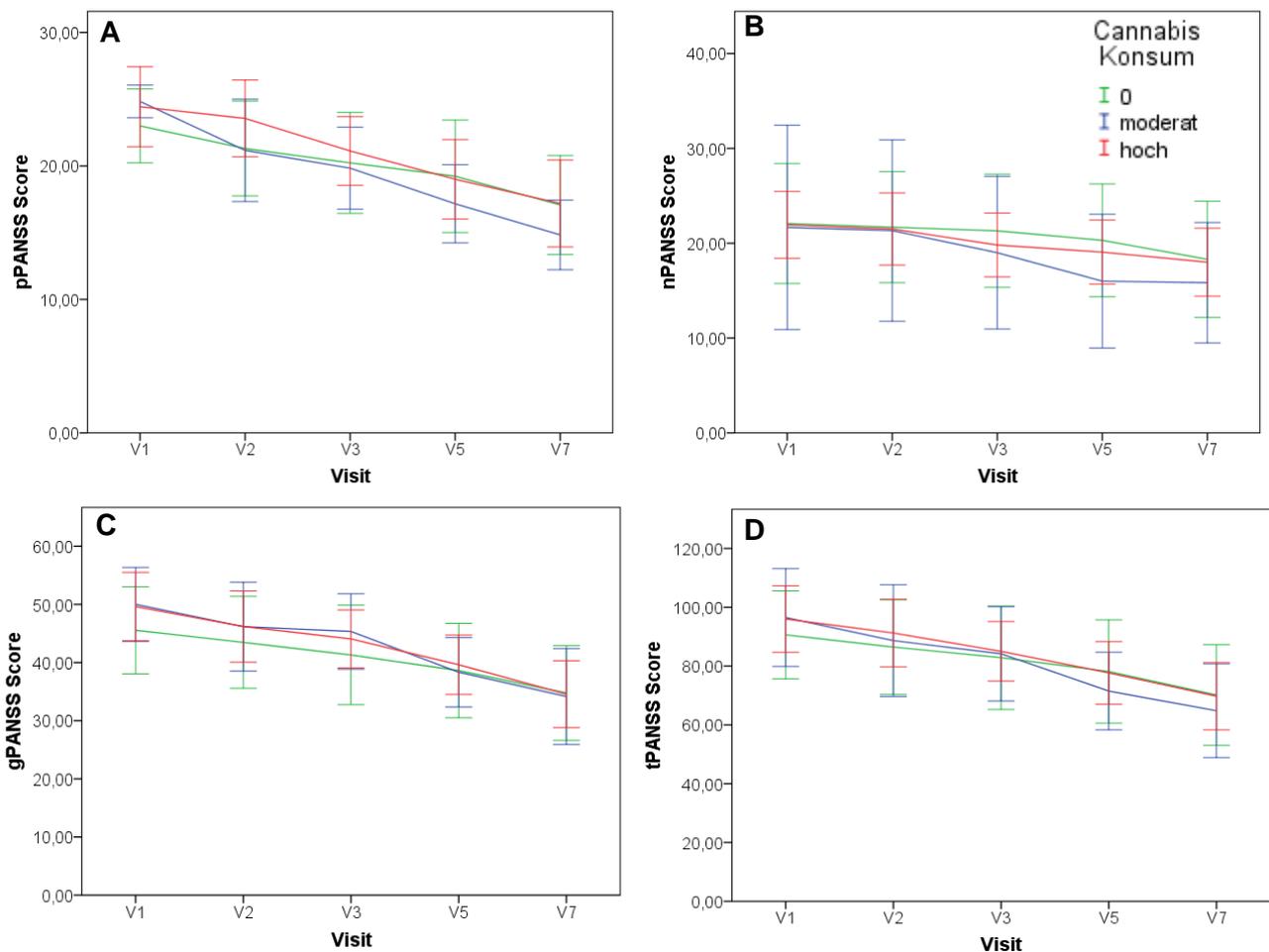


Abbildung 3: Mittelwerte der positiven (p) (A), negativen (n) (B), generellen (g) (C) sowie gesamten (t) (D) PANSS-Scores über den Beobachtungszeitraum für Patienten ohne, mit moderatem und hohem Cannabiskonsum. An keiner Visite konnten signifikante Unterschiede bei den drei Gruppen festgestellt werden. Fehlerbalken: 95%-KI

In Tabelle 5 ist die Kontingenztafel zur Auswirkung des Cannabiskonsums auf die Anzahl der Patienten, welche eine erhebliche klinische Verbesserung (definiert durch eine mindestens 50%ige Reduktion des ursprünglichen PANSS-Scores) erfahren, dargestellt.

Tabelle 5: Kontingenztafel zur Auswirkung des Cannabiskonsums auf die Anzahl der Patienten, welche eine erhebliche klinische Verbesserung erfahren

	kein Cannabiskonsum	moderater Cannabiskonsum	hoher Cannabiskonsum
> 50%ige PANSS Verbesserung	7 (53,8%)	4 (66,7%)	6 (37,5%)
< 50%ige PANSS Verbesserung	6 (46,2%)	2 (33,3%)	10 (62,5%)

Der Anteil der Patienten, welche eine erhebliche klinische Verbesserung erfuhren, gemessen anhand einer mindestens 50%igen Reduktion des Ausgangs-PANSS-Scores, ist höher in den Gruppen der cannabisabstinenten Patienten sowie der moderaten Cannabiskonsumern, verglichen mit den hohen Cannabiskonsumern (53,8% bzw 66,7% vs. 37,5%). Es zeigt sich also bereits in der kleinen Gruppe ein Unterschied, ohne allerdings statistische Signifikanz zu erreichen ($X^2(2) = 1,74, p = 0,42$).

Legt man die Remissionskriterien nach Andreasen *et al.* zugrunde, zeigt sich ein ähnliches Ergebnis, wobei die Unterschiede in den Gruppen noch geringer ausfallen (s. Tabelle 6). Zu Beginn der Studie wiesen sämtliche Patienten in mindestens einem der acht hierbei beachteten Items der PANSS einen Score von ≥ 4 auf. Nach Abschluss der Studie können in der Gruppe der Patienten ohne Cannabiskonsum 35,7%, in der Gruppe der Patienten mit moderatem Konsum 50% und in der Gruppe der Patienten mit hohem Konsum 37,5% als remittiert angesehen werden. Die Remissionskriterien nach Andreasen *et al.* sehen allerdings vor, dass der eigentliche Zeitrahmen mindestens sechs Monate betragen sollte, hier aufgrund des Studiendesigns vernachlässigt bleiben muss. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen auch hierbei nicht.

Tabelle 6: Kontingenztafel zur Auswirkung des Cannabiskonsums auf die Anzahl der Patienten, welche die Remissionskriterien nach Andreasen *et al.* erfüllen

	kein Cannabiskonsum	moderater Cannabiskonsum	hoher Cannabiskonsum
Remissionskriterien erfüllt	5 (38,5%)	3 (50,0%)	6 (37,5%)
Remissionskriterien nicht erfüllt	8 (61,5%)	3 (50,0%)	10 (62,5%)

3.4 Klinisches Ansprechen und endogene Cannabinoidspiegel

Zunächst sollte geprüft werden, dass die zusätzliche Einnahme von Oxcarbazepin keinen Einfluss auf die endogenen Cannabinoidspiegel hatte. Hierfür wurden die logarithmierten Konzentrationen der endogenen Cannabinoide an V7 mittels ungepaartem t-Test miteinander verglichen. Hierbei zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,35$ für AEA, $p = 0,80$ für 2-AG, $p = 0,43$ für OEA, $p = 0,90$ für PEA), weshalb bei den folgenden Auswertungen nicht zwischen der Placebo-Gruppe und der Oxcarbazepin-Gruppe unterschieden wird.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen und den endogenen Cannabinoidspiegeln zu zeigen, soll zum einen eine Korrelation zwischen dem Ausgangsscore der PANSS und den anfänglichen EC-Spiegeln geprüft werden, zum anderen zwischen der Verbesserung des PANSS-Scores und den anfänglichen EC-Spiegeln, beziehungsweise der Veränderung der EC-Spiegel über den 7-wöchigen Beobachtungszeitraum.

3.4.1 Korrelation zwischen PANSS-Score und EC Plasma-Spiegeln an Visite 1

In Tabelle 7 sind für jeden Patienten der anfängliche tPANSS-Score sowie die Plasmakonzentration von AEA, 2-AG, OEA und PEA angegeben. Der gemessene 2-AG Spiegel von Patient 37 an V1 von 272,86 pmol/ml ist 5,7 Standardabweichungen vom Mittelwert der 2-AG Spiegel aller Patienten entfernt und wird deshalb als Ausreißer betrachtet. In die statistischen Berechnungen wurde er nicht mit einbezogen. In Abbildung 4 sind die Korrelationen zwischen den EC-Spiegeln von AEA, 2-AG, OEA und PEA im Plasma und psychotischen Symptomen, gemessen anhand des Gesamt-PANSS-Scores an V1 grafisch dargestellt. Dabei bestehen keine

statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den jeweiligen beiden Messgrößen, weder für die gesamte Studienpopulation, noch für eine der drei Untergruppen.

Tabelle 7: tPANSS-Werte und EC-Spiegel an V1 der 37 Patienten. Ein Ausreißer ist mit ** markiert.

Cannabiskonsum	Patient	tPANSS an V1	AEA an V1 (pmol/ml)	2-AG an V1 (pmol/ml)	OEA an V1 (pmol/ml)	PEA an V1 (pmol/ml)
0	1	71	2,04	9,3	3,44	12,7
	2	74	0,87	4,64	1,55	6,81
	3	59	1,43	3,49	2,28	11,8
	4	65	0,96	11,6	3,02	12,4
	5	79	2,17	8,64	5,05	16,1
	6	78	2,11	5,57	3,79	15
	7	76	1,72	16,4	5,82	16,3
	8	134	1,63	12,4	5,37	13
	9	97	1,99	12,1	6,82	29,4
	10	120	2,32	9,18	4,77	26,5
	11	121	1,25	4,71	4,17	14,3
	12	119	1,95	6,1	5,62	21,8
	13	85	2,84	15,25	8,26	25,5
moderat	14	78	0,66	4,35	2,24	10,9
	15	88	1,14	4,63	2,27	10,3
	16	118	0,5	8,65	2,17	9,29
	17	109	0,72	6,9	1,91	7,96
	18	103	1,26	3,5	3,91	17,8
	19	83	1,16	12,5	3,37	10,3
hoch	20	75	2,74	12,1	5,77	22
	21	112	2,48	15	7,48	22,9
	22	87	2,08	4,3	7,06	28
	23	85	1,08	2,49	3,98	14,3
	24	101	1,65	15,6	6,82	24,5
	25	74	1,31	23,2	2,68	10
	26	117	6,02	63,6	12,9	37,6
	27	83	4,02	42,4	10,9	30
	28	143	0,63	5,56	3,54	10,3
	29	131	4,76	7,91	16,5	65,7
	30	69	2,01	7,4	6,19	19,3
	31	90	1,42	6,57	3,43	9,73
	32	79	3,4	2,88	8,74	28,8
	33	84	1,74	6,78	3,07	13,4
	34	102	2,16	27,3	5,41	17,6
35	104	0,66	9,92	3	8,71	
unbekannt	36	87	3,33	26,49	6,76	21,13
	37	112	3,89	272,86**	9,16	23,29

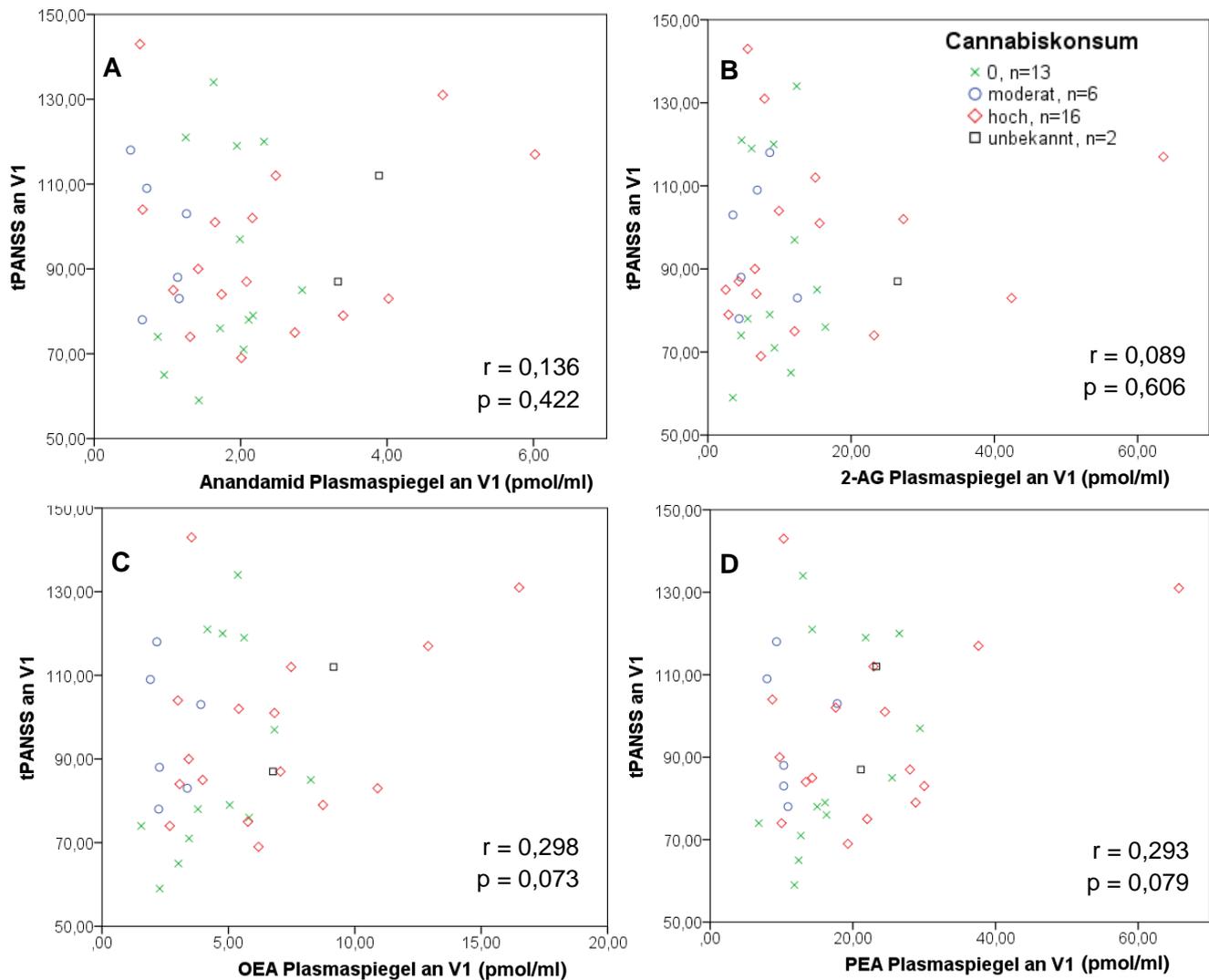


Abbildung 4: Korrelationen zwischen den endogenen Cannabinoidspiegeln von AEA (A), 2-AG (B), OEA (C) und PEA (D) im Plasma und psychotischen Symptomen, dargestellt anhand des Gesamt-PANSS-Scores an V1. Ein Ausreißer-Wert ist nicht dargestellt. Angegeben ist jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die gesamte Studienpopulation. Es können keinerlei signifikante Korrelationen, weder für die gesamte Studienpopulation noch für die drei Untergruppen ‚kein‘, ‚moderater‘ und ‚hoher‘ Cannabiskonsum (Korrelationskoeffizienten nicht angegeben) festgestellt werden.

3.4.2 Korrelation zwischen Veränderung des PANSS-Scores und EC-Spiegeln an V1

In Tabelle 8 sind die Veränderungen des tPANSS-Scores zwischen V1 und V7 und die EC-Plasmaspiegel an V1 angegeben. Eine positive Veränderung des PANSS-Scores bedeutet dabei eine Reduktion und somit eine klinische Verbesserung, eine

negative Veränderung bedeutet eine Erhöhung des Scores und somit eine klinische Verschlechterung.

In Abbildung 5 sind die Korrelationen zwischen den Verbesserungen des Gesamt-PANSS-Scores und den anfänglich gemessenen Plasmakonzentrationen der endogenen Cannabinoide grafisch dargestellt. Dabei zeigt sich eine statistisch signifikante positive Korrelation nach Pearson zwischen den OEA-Plasmaspiegeln an V1 und der klinischen Verbesserung über den Studienzeitraum, sowohl für die gesamte Studienpopulation ($r(35) = 0,355, p = 0,031$) als auch für die Subgruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum ($r(14) = 0,518, p = 0,040$). In dieser Untergruppe sind die Korrelationen auch für die AEA-, 2-AG- und PEA-Spiegel jeweils stärker, ohne hier allerdings statistisch signifikant zu sein. Die Endocannabinoid-Spiegel der Patienten ohne Cannabiskonsum sind schwach positiv mit einer klinischen Verbesserung korreliert. Für Patienten mit moderatem Cannabiskonsum ist die Korrelation im Fall von Anandamid ($r(4) = -0,175, p = 0,740$), 2-AG ($r(4) = -0,421, p = 0,405$) und OEA ($r(4) = -0,117, p = 0,826$) nicht-signifikant negativ.

Da OEA unter anderem auch eine Rolle als Sättigungsfaktor spielt, sollte außerdem überprüft werden, ob die OEA-Spiegel möglicherweise mit dem BMI oder den Gewichtsveränderungen der Patienten zusammenhängen. Dies ist jedoch nicht der Fall, es bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen OEA-Spiegeln an V1 und Ausgangs-BMI ($r(34) = 0,017, p = 0,922$) sowie zwischen OEA-Spiegeln an V1 und BMI-Veränderungen über den Studienzeitraum ($r(34) = -0,183, p = 0,285$)

Tabelle 8: absolute Veränderung des tPANSS-Scores an V7 gegenüber V1 sowie die EC-Plasmaspiegel an V1 der 37 Probanden. Eine positive Veränderung des PANSS-Scores bedeutet eine klinische Verbesserung, eine negative eine Verschlechterung. Ein Ausreißer ist mit ** markiert

Cannabis-konsum	Patient	Veränderung tPANSS von V1 zu V7	AEA an V1 (pmol/ml)	2-AG an V1 (pmol/ml)	OEA an V1 (pmol/ml)	PEA an V1 (pmol/ml)
0	1	27	2,04	9,3	3,44	12,7
	2	13	0,87	4,64	1,55	6,81
	3	17	1,43	3,49	2,28	11,8
	4	22	0,96	11,6	3,02	12,4
	5	35	2,17	8,64	5,05	16,1
	6	-25	2,11	5,57	3,79	15
	7	28	1,72	16,4	5,82	16,3
	8	40	1,63	12,4	5,37	13
	9	37	1,99	12,1	6,82	29,4
	10	28	2,32	9,18	4,77	26,5
	11	-9	1,25	4,71	4,17	14,3
	12	56	1,95	6,1	5,62	21,8
	13	-3	2,84	15,25	8,26	25,5
moderat	14	28	0,66	4,35	2,24	10,9
	15	41	1,14	4,63	2,27	10,3
	16	48	0,5	8,65	2,17	9,29
	17	20	0,72	6,9	1,91	7,96
	18	37	1,26	3,5	3,91	17,8
	19	16	1,16	12,5	3,37	10,3
hoch	20	26	2,74	12,1	5,77	22
	21	26	2,48	15	7,48	22,9
	22	-5	2,08	4,3	7,06	28
	23	14	1,08	2,49	3,98	14,3
	24	10	1,65	15,6	6,82	24,5
	25	1	1,31	23,2	2,68	10
	26	64	6,02	63,6	12,9	37,6
	27	37	4,02	42,4	10,9	30
	28	55	0,63	5,56	3,54	10,3
	29	70	4,76	7,91	16,5	65,7
	30	28	2,01	7,4	6,19	19,3
	31	56	1,42	6,57	3,43	9,73
	32	16	3,4	2,88	8,74	28,8
	33	7	1,74	6,78	3,07	13,4
	34	-9	2,16	27,3	5,41	17,6
	35	24	0,66	9,92	3	8,71
unbekannt	36	3	3,33	26,49	6,76	21,13
	37	74	3,89	272,86**	9,16	23,29

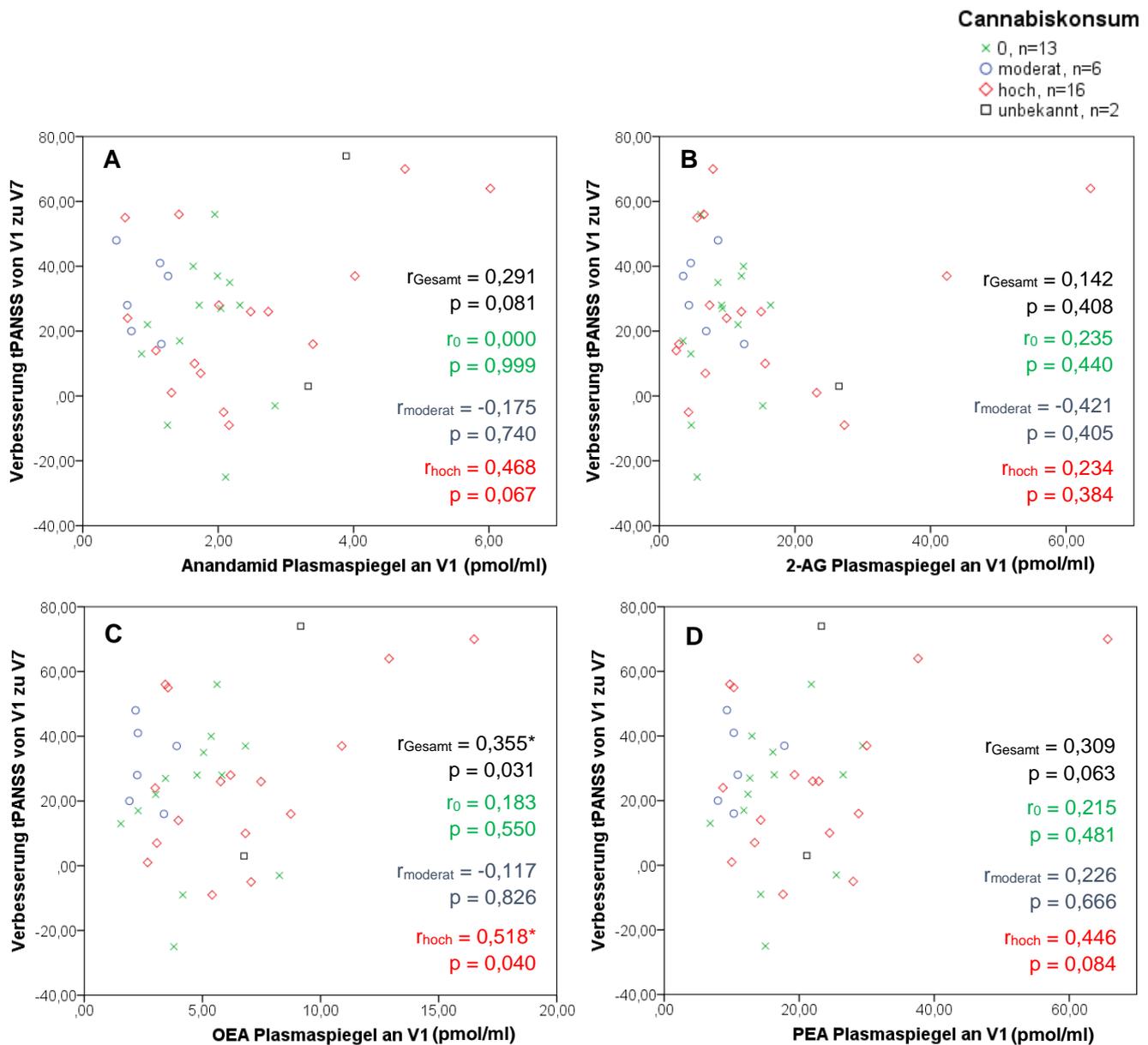


Abbildung 5: Korrelationen zwischen den endogenen Cannabinoidspiegeln von AEA (A), 2-AG (B), OEA (C) und PEA (D) im Plasma und der Verbesserung der psychotischen Symptomen, dargestellt anhand der Differenz des Gesamt-PANSS-Scores von V1 zu V7. Ein Ausreißer ist nicht dargestellt. Statistisch signifikante Korrelationen sind mit * markiert. Angegeben ist jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson. Für die Untergruppe der hohen Cannabiskonsumanten sind die Korrelationen im Allgemeinen stärker ausgeprägt.

3.4.3 Korrelation zwischen Verbesserung des PANSS-Scores und Veränderung der EC-Plasmaspiegeln über den 7-wöchigen Verlauf

In Tabelle 9 sind die Veränderungen des tPANSS-Scores zwischen V1 und V7 sowie die Veränderungen der EC-Spiegel zwischen V1 und V7 angegeben. Eine positive Differenz des PANSS-Scores bedeutet dabei eine Reduktion und somit eine klinische Verbesserung, eine negative Veränderung bedeutet eine Erhöhung des Scores und somit eine klinische Verschlechterung. Eine negative Differenz der EC-Konzentrationen steht für eine Reduktion der Spiegel, eine positive Differenz bedeutet eine Erhöhung von V1 zu V7. Die berechnete 2-AG Spiegeländerung von Patient 37 an von -259,16 pmol/ml ist 5,6 Standardabweichungen vom Mittelwert der Konzentrationsveränderungen entfernt und wird deshalb als Ausreißer betrachtet. In die statistischen Berechnungen wurde er nicht mit einbezogen.

In Abbildung 6 sind die Korrelationen zwischen den Verbesserungen des Gesamt-PANSS-Scores und den Veränderungen der Plasmakonzentrationen der endogenen Cannabinoide grafisch dargestellt. Für die Gesamtpopulation bestehen jeweils negative Korrelationen, die im Fall von AEA ($r(35) = -0,412$, $p = 0,011$), OEA ($r(35) = -0,398$, $p = 0,015$) und PEA ($r(35) = -0,360$, $p = 0,028$) statistisch signifikant sind. Auch in den Untergruppen der Patienten ohne und mit hohem Cannabiskonsum sind die Werte jeweils negativ korreliert, statistisch signifikant jedoch nur für die Anandamid-Spiegel bei Patienten mit hohem Cannabiskonsum ($r(14) = -0,497$, $p = 0,050$). Bei Patienten mit moderatem Cannabiskonsum hingegen sind die Veränderungen aller vier gemessenen Endocannabinoide positiv mit einer klinischen Verbesserung korreliert, in keinem Fall allerdings statistisch signifikant.

Tabelle 9: absolute Veränderung des tPANSS-Scores an V7 gegenüber V1 sowie die EC-Plasmaspiegel an V1 der 37 Probanden. Eine positive Veränderung des PANSS-Scores bedeutet eine klinische Verbesserung, eine negative eine Verschlechterung. Eine negative Differenz der EC-Spiegel bedeutet eine Verringerung der Konzentration über den Zeitverlauf, eine positive Differenz eine Erhöhung. Ein Ausreißer ist mit ** markiert.

Cannabis-konsum	Patient	Veränderung tPANSS von V1 zu V7	Differenz AEA V1 zu V7 (pmol/ml)	Differenz 2-AG V1 zu V7 (pmol/ml)	Differenz OEA V1 zu V7 (pmol/ml)	Differenz PEA V1 zu V7 (pmol/ml)
0	1	27	-0,36	-7,97	0,86	6,7
	2	13	1,07	13,26	2,6	7,09
	3	17	0,06	-1,38	0,46	-0,6
	4	22	1,03	10,3	3,27	5,9
	5	35	-0,09	-4,2	0,23	6,6
	6	-25	-0,25	2,32	3,46	5,1
	7	28	0,55	-7,93	0,88	15,7
	8	40	-1,23	-8,57	-2,84	-4,88
	9	37	-0,05	-3,94	2,26	-4
	10	28	-1,3	-1,18	-1,16	-13,8
	11	-9	1,3	7,39	0,89	5
	12	56	0,1	3,9	-1,77	-9,6
	13	-3	-0,58	14,75	-2	-2
moderat	14	28	1,19	-2,27	3,73	12,3
	15	41	-0,14	0,56	1,77	1,9
	16	48	0,52	-5,48	0,62	4,41
	17	20	0,08	-1,43	-0,12	-1,25
	18	37	0,54	-0,86	1,98	10,4
	19	16	-0,63	-9,25	-1,35	-4,56
hoch	20	26	-0,61	10,1	-0,18	-2,7
	21	26	-1,26	-4,7	-4,78	-12,1
	22	-5	-1,28	-0,87	-3,07	-14,7
	23	14	-0,19	-0,55	-0,9	-4
	24	10	0,08	-11,04	-0,92	-1,5
	25	1	-0,4	-17,19	0,39	-0,29
	26	64	-5,16	-54,39	-9,38	-22,2
	27	37	-2,89	-39,19	-7,56	-19,8
	28	55	1,01	-5,21	2,05	7,7
	29	70	-3,51	-5,47	-11,54	-47,3
	30	28	-0,11	13,8	-3,09	-5
	31	56	-0,86	4,03	0,54	2,87
	32	16	-1,19	2,98	-2,83	0,4
	33	7	-0,06	-1,22	1,53	11,5
	34	-9	-0,58	-23,01	-1,58	0,4
35	24	0,78	-3,37	2,57	8,99	
unbekannt	36	3	-0,24	-11,16	0,57	-1,4
	37	74	-2,82	-259,16**	-4,17	-8,69

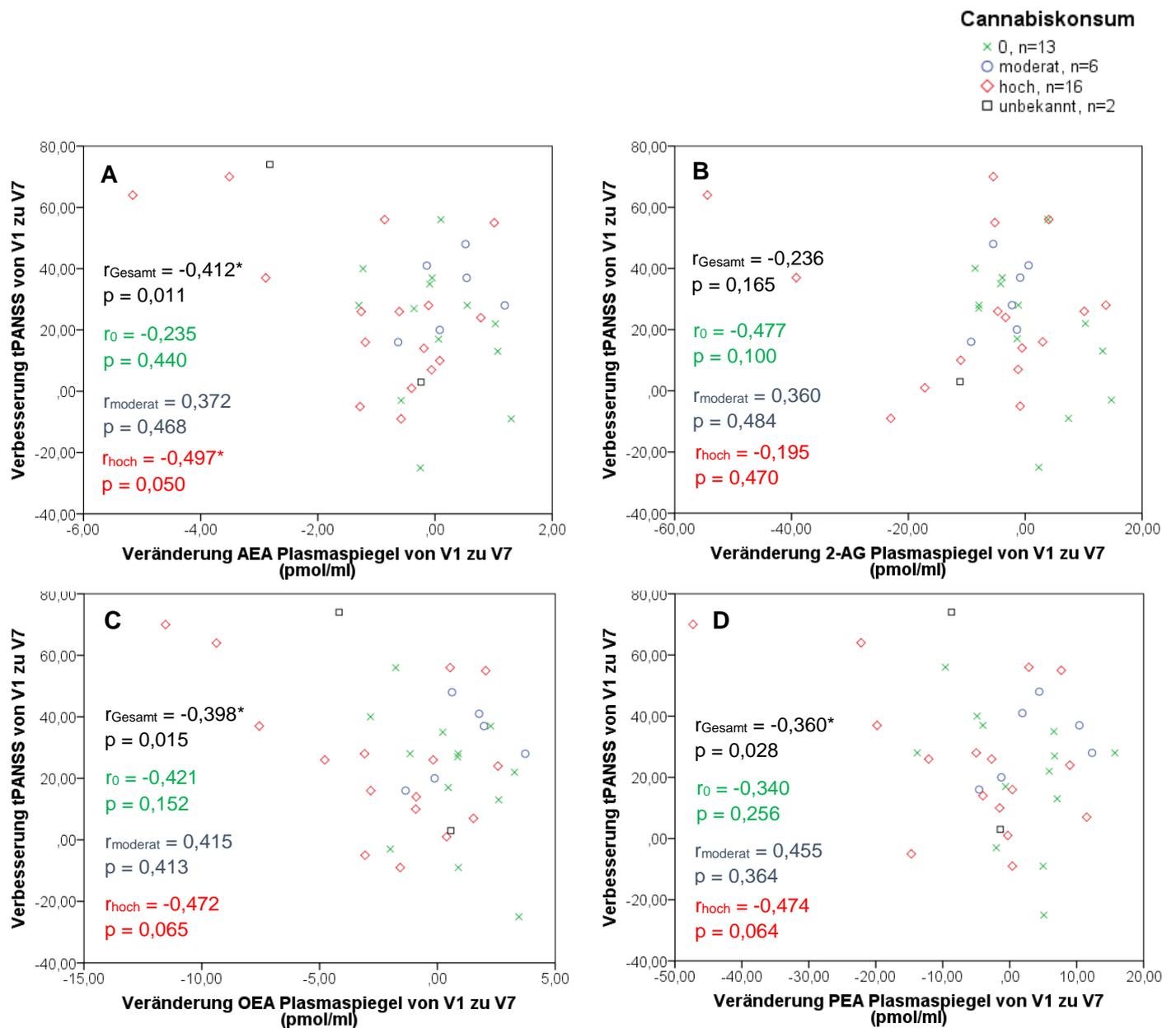


Abbildung 6: Korrelationen zwischen den Veränderungen der endogenen Cannabinoidspiegeln von AEA (A), 2-AG (B), OEA (C) und PEA (D) im Plasma und der Verbesserung der psychotischen Symptome, dargestellt anhand der Differenz des Gesamt-PANSS-Scores von V1 zu V7. Ein Ausreißer ist nicht dargestellt. Statistisch signifikante Korrelationen sind mit * markiert. Angegeben ist jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson. Für die Untergruppe der hohen Cannabiskonsumenten sind die Korrelationen jeweils stärker, mit Ausnahme der 2-AG Serumspiegel. Für die Untergruppe der moderaten Cannabiskonsumenten sind die Korrelation im Gegensatz zur Gesamtpopulation und den anderen Untergruppen positiv.

3.5 Cannabiskonsum und endogene Cannabinoidspiegel

Um die Frage zu beantworten, ob der vorangegangene Cannabiskonsum einen Einfluss auf die endogenen Cannabinoidspiegel der Patienten hat, sollen die Plasmakonzentrationen der drei Gruppen jeweils zum Beginn (V1) und zum Ende (V7) der Studie miteinander verglichen werden. In Tabelle 10 sind die Plasmaspiegel für AEA, 2-AG, OEA und PEA der 35 Patienten mit ermitteltem Cannabiskonsum jeweils an V1 und V7 angegeben.

Um die Plasmaspiegel miteinander zu vergleichen, wurden die Daten logarithmiert, um die Schiefe der Verteilung auszugleichen. Durch eine einfaktorielle Varianzanalyse mit den logarithmierten Daten, konnten signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (kein, moderater, hoher Cannabiskonsum) in Bezug auf die Spiegel von AEA an V1 ($F(2, 32) = 5,99, p = 0,006$), OEA an V1 ($F(2, 32) = 6,48, p = 0,004$) und PEA an V1 ($F(2, 32) = 3,56, p = 0,040$) festgestellt werden, jedoch nicht an V7.

Die Varianzgleichheit wurde mittels Levene-Test für die einzelnen Datenreihen festgestellt (jeweils nicht signifikant). Da die drei Datenreihen nicht balanciert sind, wurden die paarweisen Vergleiche mittels Scheffé-Test durchgeführt. Dadurch konnten folgende signifikante Unterschiede festgestellt werden: die Plasmaspiegel von AEA an V1 der Patienten mit moderatem Cannabiskonsum sind signifikant geringer als die Spiegel der Patienten ohne Cannabiskonsum ($p = 0,036$) und der Patienten mit hohem Cannabiskonsum ($p = 0,007$). Die Plasmaspiegel von OEA an V1 der Patienten mit geringem Cannabiskonsum sind signifikant niedriger als die Spiegel der Patienten mit hohem Cannabiskonsum ($p = 0,005$), genauso wie die Spiegel von PEA an V1 ($p = 0,041$).

Darüber hinaus wurde mittels gepaartem t-Test geprüft, ob es innerhalb der einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede bezüglich der Plasmaspiegel zwischen V1 und V7 gibt. Dies ist der Fall für 2-AG-Spiegel bei Patienten mit moderatem Cannabiskonsum ($t(5) = 2,61, p = 0,047$) sowie bei Patienten mit hohem Cannabiskonsum für AEA ($t(15) = 2,34, p = 0,034$), 2-AG ($t(15) = 2,45, p = 0,027$) und OEA ($t(15) = 2,17, p = 0,046$): hier kam es jeweils zu einer signifikanten Reduktion der Spiegel von V1 zu V7.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 grafisch dargestellt.

Tabelle 10: Plasmaspiegel von AEA, 2-AG, OEA und PEA an V1 und V7 der 35 Patienten, für die der kumulative Cannabiskonsum ermittelt werden konnte.

Cannabis-konsum	Patient	AEA Konzentration V1 (pmol/ml)	AEA Konzentration V7 (pmol/ml)	2-AG Konzentration V1 (pmol/ml)	2-AG Konzentration V7 (pmol/ml)	OEA Konzentration V1 (pmol/ml)	OEA Konzentration V7 (pmol/ml)	PEA Konzentration V1 (pmol/ml)	PEA Konzentration V7 (pmol/ml)
0	1	2,04	1,68	9,30	1,33	3,44	4,30	12,70	19,40
	2	0,87	1,94	4,64	17,90	1,55	4,15	6,81	13,90
	3	1,43	1,49	3,49	2,11	2,28	2,74	11,80	11,20
	4	0,96	1,99	11,60	21,90	3,02	6,29	12,40	18,30
	5	2,17	2,08	8,64	4,44	5,05	5,28	16,10	22,70
	6	2,11	1,86	5,57	7,89	3,79	7,25	15,00	20,10
	7	1,72	2,27	16,40	8,47	5,82	6,70	16,30	32,00
	8	1,63	0,40	12,40	3,83	5,37	2,53	13,00	8,12
	9	1,99	1,94	12,10	8,16	6,82	9,08	29,40	25,40
	10	2,32	1,02	9,18	8,00	4,77	3,61	26,50	12,70
	11	1,25	2,55	4,71	12,10	4,17	5,06	14,30	19,30
	12	1,95	2,05	6,10	10,00	5,62	3,85	21,80	12,20
	13	2,84	2,26	15,25	30,00	8,26	6,26	25,50	23,50
moderat	14	0,66	1,85	4,35	2,08	2,24	5,97	10,90	23,20
	15	1,14	1,00	4,63	5,19	2,27	4,04	10,30	12,20
	16	0,50	1,02	8,65	3,17	2,17	2,79	9,29	13,70
	17	0,72	0,80	6,90	5,47	1,91	1,79	7,96	6,71
	18	1,26	1,80	3,50	2,64	3,91	5,89	17,80	28,20
	19	1,16	0,53	12,50	3,25	3,37	2,02	10,30	5,74
hoch	20	2,74	2,13	12,10	22,20	5,77	5,59	22,00	19,30
	21	2,48	1,22	15,00	10,30	7,48	2,70	22,90	10,80
	22	2,08	0,80	4,30	3,43	7,06	3,99	28,00	13,30
	23	1,08	0,89	2,49	1,94	3,98	3,08	14,30	10,30
	24	1,65	1,73	15,60	4,56	6,82	5,90	24,50	23,00
	25	1,31	0,91	23,20	6,01	2,68	3,07	10,00	9,71
	26	6,02	0,86	63,60	9,21	12,90	3,52	37,60	15,40
	27	4,02	1,13	42,40	3,21	10,90	3,34	30,00	10,20
	28	0,63	1,64	5,56	0,35	3,54	5,59	10,30	18,00
	29	4,76	1,25	7,91	2,44	16,50	4,96	65,70	18,40
	30	2,01	1,90	7,40	21,20	6,19	3,10	19,30	14,30
	31	1,42	0,56	6,57	10,60	3,43	3,97	9,73	12,60
	32	3,40	2,21	2,88	5,86	8,74	5,91	28,80	29,20
	33	1,74	1,68	6,78	5,56	3,07	4,60	13,40	24,90
	34	2,16	1,58	27,30	4,29	5,41	3,83	17,60	18,00
	35	0,66	1,44	9,92	6,55	3,00	5,57	8,71	17,70

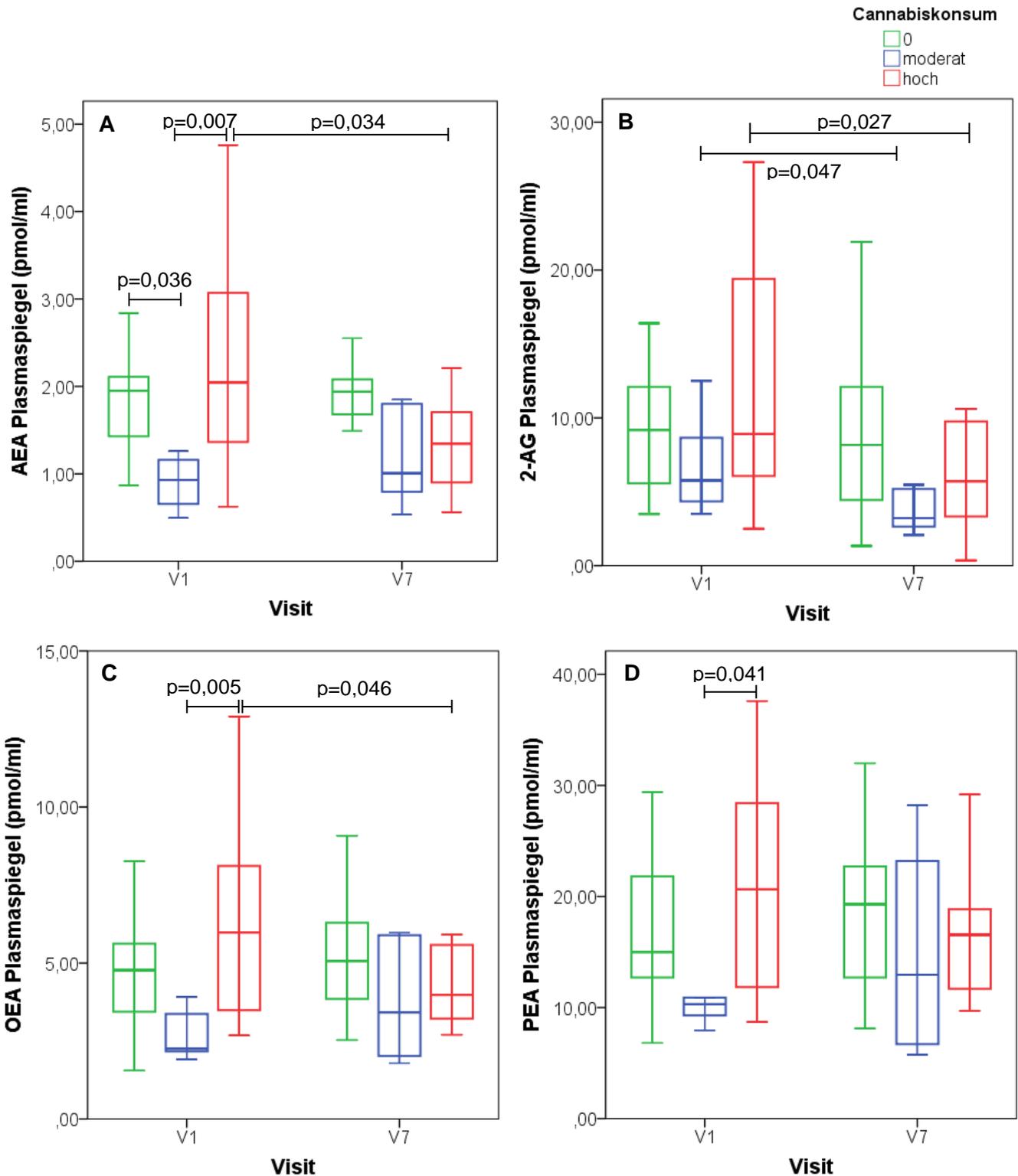


Abbildung 7: Darstellung der Plasmaspiegel von AEA (A), 2-AG (B), OEA (C) und PEA (D) an V1 und V7 als Box-Whisker-Plots von Patienten ohne, mit moderatem und hohem Cannabiskonsum. Die Box wird jeweils durch das untere und obere Quartil der Verteilung begrenzt, der Strich in der Box stellt den Median dar. Die Whisker erstrecken sich vom kleinsten bis zum größten Wert, wobei Ausreißer nicht berücksichtigt sind. Eine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen Gruppen ist mit dem jeweiligen p-Wert gekennzeichnet, genauso wie signifikante Unterschiede innerhalb der gleichen Gruppe zwischen V1 und V7.

3.6 Einfluss von Cannabiskonsum und endogenen Cannabinoidspiegeln auf Olanzapinspiegel

Da die Patienten über den Studienzeitraum je nach aktuellem pathopsychologischem Befund in unterschiedlicher Olanzapin-Dosis behandelt wurden (dabei wurde die Olanzapindosis im wöchentlichen Abstand gesteigert, wenn keine Verbesserung des BPRS-Scores vorlag), wurde als Vergleichswert der Quotient zwischen durchschnittlichem Olanzapin-Spiegel und durchschnittlicher Olanzapin-Dosis zwischen V2 (Beginn der Behandlung mit Olanzapin) und Studienende gebildet. Für jeden Patienten sind in Tabelle 11 die durchschnittlichen Olanzapin-Dosen und Olanzapin-Spiegel angegeben, sowie der hieraus gebildete Quotient Spiegel/Dosis. Da die Olanzapin-Behandlung erst an V2 begann, sind die Olanzapinplasmaspiegel von V3 bis V7 berücksichtigt. Außerdem soll geprüft werden, ob die Olanzapin-Spiegel und –Dosierungen mit der klinischen Verbesserung der Patienten korrelieren, gemessen anhand der Reduktion des PANSS-Scores.

Da die Schiefe der Verteilung der Quotienten Olanzapin-Konzentration/Dosis auch durch Logarithmieren nicht einer Normalverteilung anzugleichen ist, wurden für die Vergleiche ausschließlich nicht-parametrische Tests angewendet.

Da bekannt ist, dass Raucher allgemein niedrigere Olanzapin-Spiegel haben als Nichtraucher, ist der Raucherstatus der Patienten in Tabelle 11 ebenfalls angegeben. Der Anteil der Raucher unterscheidet sich nicht signifikant innerhalb der drei Gruppen von Cannabiskonsumern ($X^2(2) = 0,722, p = 0,697$). Die Olanzapin-Konzentration/Dosis-Werte sind für die Raucher im Durchschnitt um 19,3% geringer als für Nichtraucher (6,09 vs. 7,55 ng/ml pro mg), der Median um 37,3% (1,67 vs. 2,67). Mittels Mann-Whitney U-Test zeigt sich der Unterschied zwischen Rauchern

und Nichtrauchern bezüglich des Olanzapin-Konzentration/Dosis Verhältnis allerdings als nicht signifikant ($z = -1,67$, $p = 0,098$).

Darüber hinaus sind die Olanzapin-Konzentration/Dosis Verhältnisse für die Raucher nicht mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag korreliert ($r(19) = -0,018$, $p = 0,937$).

Die Olanzapin-Konzentration/Dosis Ratio ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

Tabelle 11: durchschnittliche Olanzapin-Spiegel und –Dosis der 37 Patienten über den Studienverlauf, sowie der hieraus gebildete Quotient als Vergleichswert.

Cannabis-konsum	Patient	durchschnittliche Olanzapin-Dosis (mg/Tag)	durchschnittliche Olanzapin-Spiegel (ng/ml)	Durchschnittswert Spiegel/Dosis ((ng/ml)/mg)	Raucher (Zigaretten pro Tag)	Reduktion des PANSS-Scores von V1 zu V7
0	1	7,92	7,16	0,90	36	27
	2	8,33	297,60	35,71	0	13
	3	6,67	221,88	33,28	0	17
	4	5,00	48,40	9,68	25	22
	5	6,25	113,78	18,20	20	35
	6	9,17	123,87	13,51	40	-25
	7	5,83	138,90	23,81	10	28
	8	9,50	14,12	1,49	0	40
	9	9,17	27,07	2,95	0	37
	10	10,83	19,07	1,76	0	28
	11	10,00	13,59	1,36	30	-9
	12	7,08	16,59	2,34	0	56
	13	10,83	9,13	0,84	30	-3
moderat	14	6,25	13,56	2,17	8	28
	15	5,00	85,57	17,11	0	41
	16	6,67	8,63	1,29	0	48
	17	5,00	8,13	1,63	20	20
	18	6,67	209,05	31,36	20	37
	19	7,92	13,60	1,72	3	16
hoch	20	5,00	5,86	1,17	20	26
	21	9,58	12,55	1,31	25	26
	22	10,83	21,17	1,95	0	-5
	23	8,75	5,13	0,59	20	14
	24	10,00	7,49	0,75	20	10
	25	8,33	5,49	0,66	20	1
	26	6,67	11,75	1,76	30	64
	27	7,08	22,55	3,18	8	37
	28	7,50	6,35	0,85	9	55
	29	6,25	17,77	2,84	0	70
	30	5,42	9,86	1,82	20	28
	31	7,08	4,85	0,68	18	56
	32	10,83	33,59	3,10	0	16
	33	6,67	106,38	15,96	n. bek.	7
	34	9,17	24,44	2,67	0	-9
35	8,33	13,55	1,63	0	24	
unbekannt	36	5,83	20,98	3,60	0	3
	37	5,00	7,31	1,46	0	74

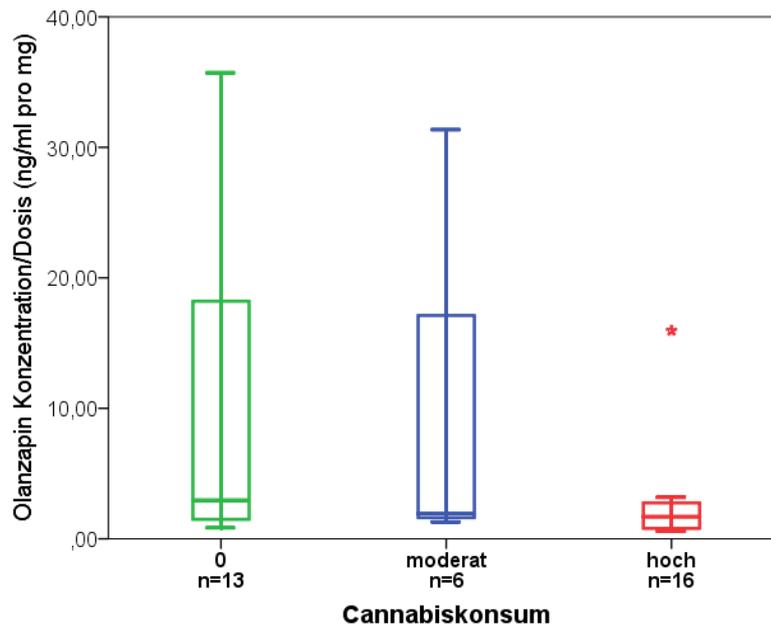


Abbildung 8: Darstellung des mittleren Olanzapin Konzentration/Dosis Verhältnisses als Box-Whisker-Plots von Patienten ohne, mit moderatem und mit hohem Cannabiskonsum. Die Box wird jeweils durch das untere und obere Quartil der Verteilung begrenzt, der Strich in der Box stellt den Median dar. Die Whisker erstrecken sich vom kleinsten bis zum größten Wert, wobei Ausreißer als * markiert sind.

Mittels Kruskal-Wallis H Test kann kein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren Rängen der drei Gruppen festgestellt werden ($X^2(2) = 4,202, p = 0,122$). Ein paarweiser Vergleich zwischen den drei Gruppen anhand des Mann-Whitney U-Test zeigt hingegen gerade eben noch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten ohne Cannabiskonsum und den Patienten mit hohem Cannabiskonsum ($z = -1,973, p = 0,050$). Tendenziell geringere Konzentration/Dosis-Verhältnisse in der Gruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum sind auch aus Abbildung 8 ersichtlich.

Um den Einfluss der endogenen Cannabinoidspiegel auf die Olanzapin-Spiegel zu untersuchen, wird auf Korrelation zwischen dem Verhältnis von Olanzapin-Konzentration/Dosis und den EC-Spiegeln an V1 sowie den Veränderungen der EC-Spiegeln von V1 zu V7 geprüft.

Hierbei bestehen jeweils statistisch signifikante Korrelationen nach Pearson zwischen Konzentration/Dosis und der Änderung der OEA-Spiegel ($r(35) = 0,340$, $p = 0,046$) sowie der PEA-Spiegel ($r(35) = 0,362$, $p = 0,033$), was bedeutet, dass eine Senkung dieser Substanzen über den Zeitverlauf mit niedrigeren Olanzapin Konzentration/Dosis Werten assoziiert ist. Da allerdings bereits gezeigt werden konnte, dass der Cannabiskonsum einen Einfluss sowohl auf die EC-Spiegel als auch auf die Olanzapin-Spiegel hat, soll mittels partieller Korrelation der Einfluss des Cannabiskonsums mitberücksichtigt werden.

Nach Durchführung der partiellen Korrelation mit Cannabiskonsum als Kontrollfaktor sind keine signifikanten Korrelationen mehr zwischen Olanzapin Spiegel/Dosis und endogenen Cannabinoidspiegeln mehr festzustellen, weder für die Veränderung der OEA-Spiegel ($r(35) = 0,214$, $p = 0,225$), noch für die PEA-Spiegel ($r(35) = 0,279$, $p = 0,110$) oder sonstige EC-Spiegel.

Betrachtet man die Relation zwischen den durchschnittlich verabreichten Olanzapin-Dosierungen und der Veränderung des PANSS-Scores über den Studienverlauf, so lässt sich hier eine hochsignifikante negative Korrelation feststellen ($r(35) = -0,476$, $p < 0,01$), was bedeutet, dass höhere Olanzapin-Dosen mit einem schlechteren klinischen Verlauf zusammenhängen. Die Korrelationen zwischen den PANSS-Score Veränderungen und den durchschnittlichen Olanzapinspiegeln ($r(35) = -0,160$, $p = 0,343$) beziehungsweise den durchschnittlichen Olanzapin-Spiegel/Dosis Quotienten ($r(35) = -0,100$, $p = 0,556$) sind ebenfalls negativ, allerdings nicht signifikant, was bedeutet, dass höhere Olanzapinspiegel nicht mit einer klinischen Verbesserung korreliert sind.

In den Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11 ist die Verbesserung der tPANSS-Scores der Patienten gegenüber den durchschnittlichen Olanzapindosen, Olanzapinspiegel beziehungsweise Olanzapin-Spiegel/Dosis-Werten aufgetragen.

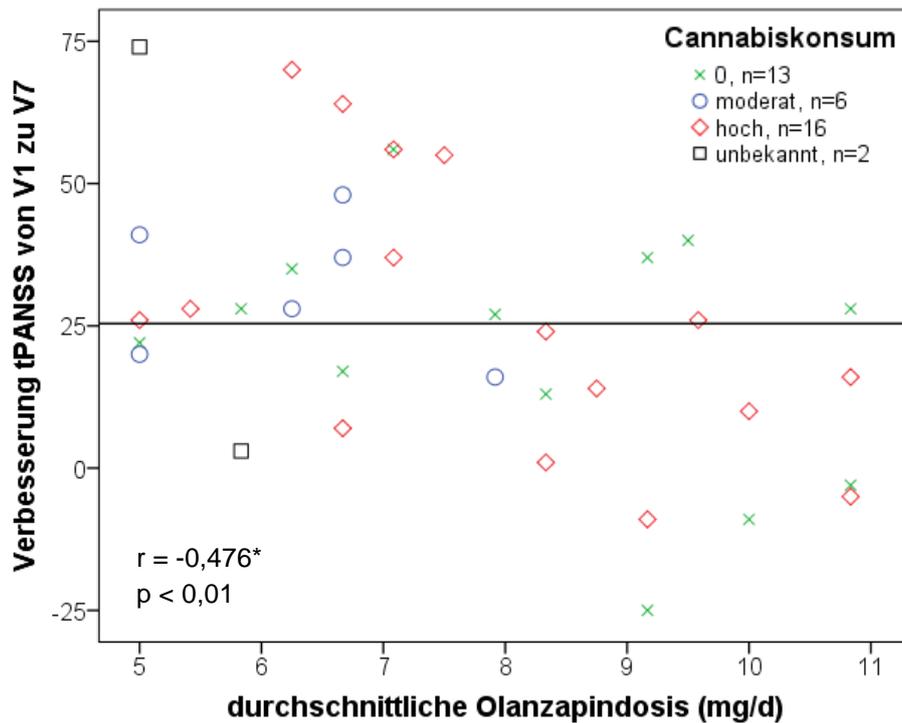


Abbildung 9 : Verbesserung des Gesamt-PANSS-Scores von V1 zu V7 in Abhängigkeit der durchschnittlichen Olanzapin-Tagesdosis zwischen V2 und V7 der 37 Patienten. Die horizontale Linie kennzeichnet die durchschnittliche Verbesserung des PANSS-Scores aller Patienten von 25,4.

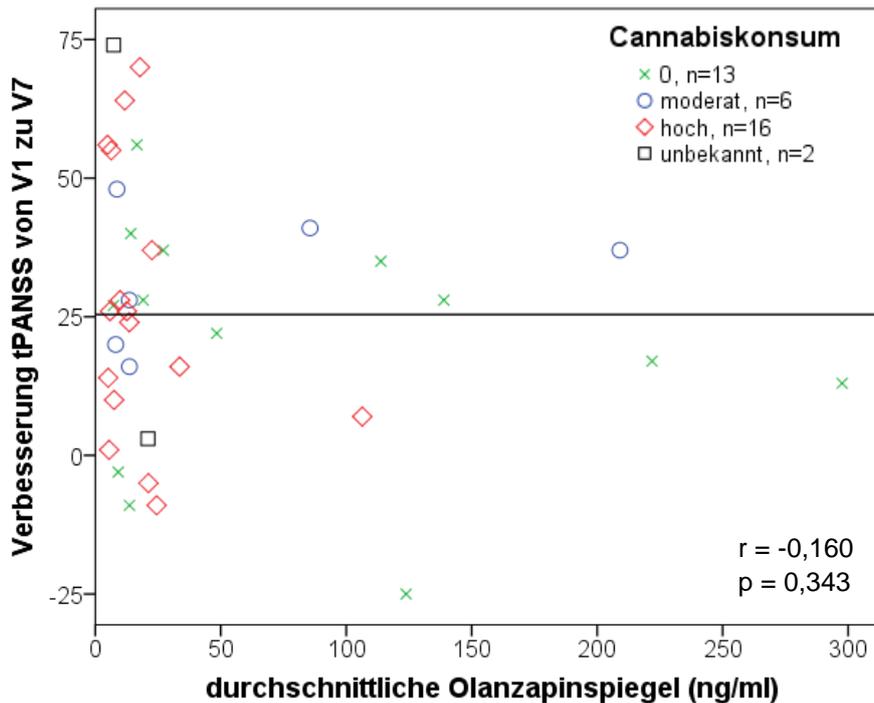


Abbildung 10: Verbesserung des Gesamt-PANSS-Scores von V1 zu V7 in Abhängigkeit der durchschnittlichen gemessenen Olanzapin-Plasmaspiegel zwischen V2 und V7 der 37 Patienten. Die horizontale Linie kennzeichnet die durchschnittliche Verbesserung des PANSS-Scores aller Patienten von 25,4.

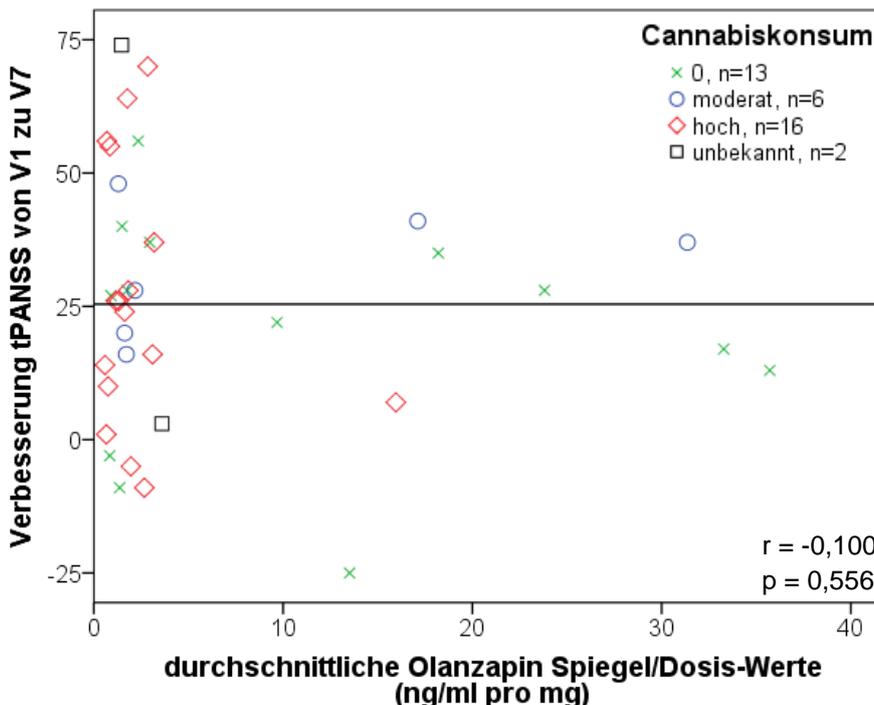


Abbildung 11: Verbesserung des Gesamt-PANSS-Scores von V1 zu V7 in Abhängigkeit der durchschnittlichen gemessenen Olanzapin Spiegel/Dosis-Quotienten zwischen V2 und V7 der 37 Patienten. Die horizontale Linie kennzeichnet die durchschnittliche Verbesserung des PANSS-Scores aller Patienten von 25,4.

In Abbildung 12 ist der zeitliche Verlauf der durchschnittlichen Olanzapin Spiegel/Dosis-Werte der drei Patientengruppen über die Studie dargestellt. Hieraus lässt sich erkennen, dass die Spiegel der Patienten mit hohem Cannabiskonsum auch im Verlauf der Studie nicht weiter ansteigen.

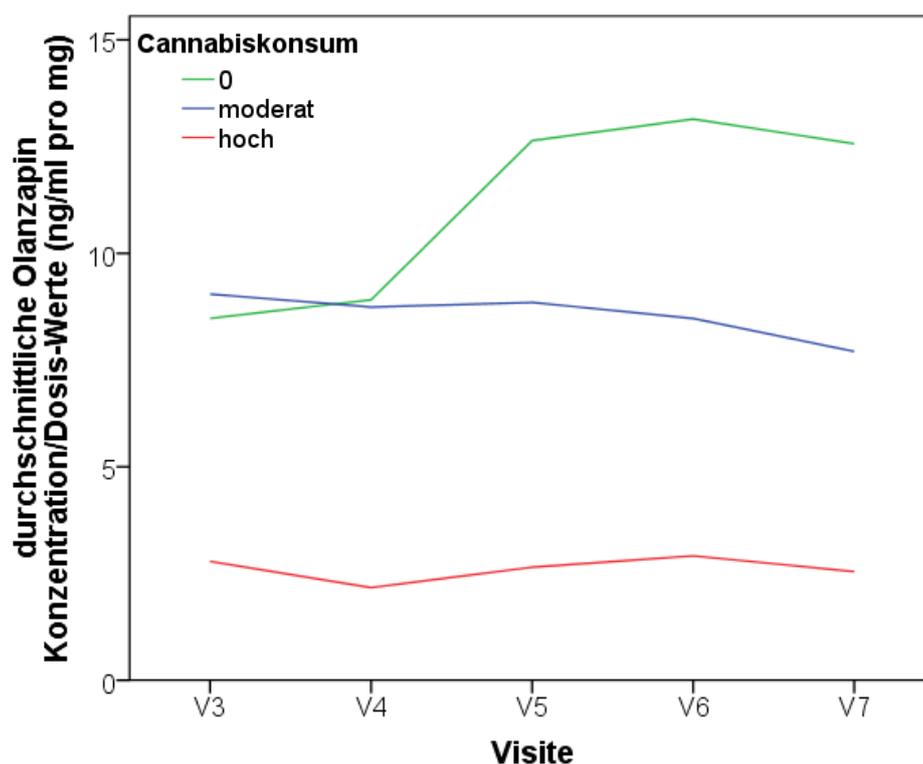


Abbildung 12: Verlauf der durchschnittlichen Olanzapin Spiegel/Dosis-Quotienten von V3 bis V7 für die drei Patientengruppen mit unterschiedlichem Cannabiskonsum.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Gesamtmenge an vorangegangenen Cannabiskonsum einen Einfluss auf das klinische Ansprechen von akut erkrankten schizophrenen Patienten hat, und ob hierbei ein Zusammenhang zwischen klinischem Ansprechen und endogenen Cannabinoid-Serumspiegeln besteht. Außerdem sollte geprüft werden, ob die EC-Spiegel vom vorherigen Cannabiskonsum abhängen und dies Auswirkungen auf die Olanzapinspiegel der Patienten hat.

Um diese Fragen zu beantworten wurden die Patientendaten einer 7-wöchigen klinischen Studie genutzt, in welcher sämtliche Patienten in einem modernen Studiendesign mit Olanzapin behandelt wurden, bei dem eine Aufdosierung von Olanzapin in Abhängigkeit vom psychischen Befund erfolgte. Die klinische Psychopathologie wurde mittels der BPRS (Overall und Gorham, 1962) bzw. PANSS (Kay *et al.*, 1987) evaluiert und die Olanzapinspiegel sowie die Endocannabinoide Anandamid, 2-Arachidonoylglycerol, Palmitoylethanolamid und Oleylethanolamid wurden im peripheren Blutplasma der schizophrenen Patienten bestimmt.

Es handelt sich hierbei also um eine retrospektive Datenauswertung. Die Intention zu Beginn dieses Projekts war es, die benötigten Daten zur Beantwortung der oben genannten Fragen in einer prospektiven Beobachtungsstudie zu gewinnen. Dazu sollten am Universitätsklinikum Heidelberg in der Klinik für Allgemeine Psychiatrie akut erkrankte schizophrene Patienten, welche in Monotherapie mit einem Antipsychotikum behandelt werden für die Studie rekrutiert werden, noch vor der ersten Medikamenteneinnahme. Eventuelle Begleitmedikation wie etwa Benzodiazepine bei Bedarf neben dem Antipsychotikum wären als Covariate

berücksichtigt worden. Abhängig von dem verschriebenen antipsychotisch wirksamen Arzneimittel, sollten die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden. Nach einem qualitativen Drogenscreening, einem Routinelabor sowie einer Erstuntersuchung zu Beginn der Studie, sollten wöchentliche Follow-up-Visiten erfolgen, bei denen jeweils Blutentnahmen zur Bestimmung der endogenen Cannabinoidkonzentrationen und eine Einschätzung der jeweils aktuellen Psychopathologie erfolgten. Der klinische Verlauf der Patienten sollte dabei ebenfalls wöchentlich anhand der PANSS und zusätzlich durch Ausfüllen eines Fragebogens zur subjektiven Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes, der SWN - (Subjective Well-being under Neuroleptic treatment) Selbstbeurteilungsskala (Naber *et al.*, 2001) evaluiert werden. Es wurde angestrebt, die Patienten über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen zu beobachten. Planungsgemäß sollten über einen Zeitraum von 2 Jahren 40 bis 60 Patienten eingeschlossen werden. Das geplante Studiendesign hätte somit - eine ausreichende Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen vorausgesetzt – zusätzlich eine differenzierte Auswertung nach unterschiedlichen Wirkstoffen unter Alltagsbedingungen ermöglicht.

In einer Zwischenevaluation der Rekrutierungsdaten nach anderthalb Jahren musste das Studiendesign jedoch wegen mangelnder Rekrutierung überdacht werden. Bis zu diesem Zeitpunkt konnten lediglich zehn Patienten eingeschlossen werden und somit deutlich weniger als die geplante Anzahl und nicht ausreichend für eine aussagekräftige statistische Auswertung. Als Hauptursachen für die bis dahin geringe Patientenanzahl konnten dabei unterschiedliche Gründe ausgemacht werden.

Eine Rolle spielte zum einem die mangelnde Bereitschaft der Patienten sich über einen mehrwöchigen Zeitraum an einer Beobachtungsstudie zu beteiligen. Schizophrene Patienten stellen ein besonderes Patientenkollektiv dar und es ist

beschrieben, dass Patienten mit überwiegend positiven Symptomen die Teilnahme an Studien häufig aus Misstrauen verweigern, während solche mit vorwiegend negativen Symptomen aus fehlender Motivation heraus die Teilnahme oftmals vorzeitig abbrechen (Lester und Wilson, 1999). Diese Tendenzen waren auch in dieser Studie bei vielen Patienten zu beobachten. Schwierigkeiten bei der Rekrutierung dürften auch ursächlich sein für die allgemein geringe Anzahl an Studienteilnehmern in dieser Patientengruppe. Eine Auswertung des Cochrane Schizophrenia Group (CSG) – Registers von 1998 zeigte, dass über die Hälfte der eingetragenen Studien mit 50 oder weniger Probanden durchgeführt wurde (Thornley und Adams, 1998), zehn Jahre später konnte die Teilnehmerzahl im Median immerhin auf 60 gesteigert werden (Miyar und Adams, 2013).

Eine weitere, allerdings in praxi eklatante Schwierigkeit bei der Rekrutierung geeigneter Studienpatienten stellte die Anforderung nach einer neu angesetzten antipsychotischen **Monotherapie** dar, sowie die erste Blutabnahme noch vor der ersten Medikamenteneinnahme, um die Ausgangsspiegel der endogenen Cannabinoide zu bestimmen. Tatsächlich wurden viele Patienten bereits vor dem Klinikaufenthalt ambulant neuroleptisch vorbehandelt und unmittelbar nach stationärer Aufnahme (also auch nachts oder direkt am Folgetag in der ersten Stationsvisite) umgestellt oder mit einer Kombinationstherapie weiterbehandelt, obgleich die S3-Leitlinien ein anderes Vorgehen empfehlen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2005). Da es das Ziel der Studie war, den unmittelbaren Einfluss eines einzelnen Arzneistoffs auf die endogenen Cannabinoidspiegel zu untersuchen, war eine Teilnahme an der Beobachtungsstudie aufgrund der fehlenden Aussagekraft der erhobenen Daten in solchen Fällen ausgeschlossen. Um diesem Problem entgegenzuwirken wurde der Kontakt zu

niedergelassenen Psychiatern gesucht und über das Forschungsvorhaben informiert. Zudem wurden in den Praxen Flyer mit Patienteninformationen ausgelegt, um den Kreis der potentiellen Studienteilnehmer auch auf ambulante Patienten auszuweiten. Die Psychiater wurden gebeten den Kontakt herzustellen, bzw. Rückmeldung zu geben, sobald ein potentiell geeigneter Patient in die Klinik eingewiesen wurde, das Einverständnis der Patienten vorausgesetzt. Allerdings brachte auch diese Intervention nicht den erhofften Erfolg, Rückmeldungen der angesprochenen Psychiater blieben bis auf vereinzelte Ausnahmen aus und die Rekrutierungsrate konnte nicht gesteigert werden.

Aus diesen Gründen wurde schlussendlich nach Evaluation der Ausgangslage und Identifikation der ursächlichen Probleme entschlossen sich den kontrollierten Rahmen einer klinischen Studie zu Nutze zu machen, mit der Absicht die störenden Einflussfaktoren damit weitestgehend zu eliminieren. Die OXC-Studie schien zu diesem Zweck aus mehreren Gründen besonders gut geeignet zu sein. So entsprach das Studiendesign mit einem Behandlungszeitraum von 7 Wochen und wöchentlichen Visiten zur Erhebung der Pathophysiologie und Entnahme von Blutproben weitestgehend dem ursprünglich geplanten Vorgehen. Dadurch konnte sowohl der Verlauf der endogenen Cannabinoidkonzentrationen verfolgt werden, als auch der Krankheitsverlauf mittels der PANSS, einzig auf die vorgesehene Erfassung des Scores der SWN-Selbstbeurteilungsskala (Naber *et al.*, 2001) musste verzichtet werden.

Da in der OXC-Studie sämtliche Patienten antipsychotisch ausschließlich mit Olanzapin behandelt wurden, konnte nicht wie vorgesehen eine Auswertung für unterschiedliche Wirkstoffe vorgenommen werden, vorteilhaft war es aber ein einheitlich behandeltes Kollektiv untersuchen zu können. Durch die 3-tägige

Auswaschphase vor der Randomisierung und dem Beginn der Behandlung mit Olanzapin erst ab Visite 2 konnte ein störender Einfluss eines eventuell zusätzlichen Neuroleptikums neben Olanzapin jedoch ausgeschlossen werden. Durch die genauen Dosierungsvorgaben im Studienprotokoll in Abhängigkeit des BPRS wurde zudem eine strikte Korrelation zwischen Olanzapindosis und Schwere der Erkrankung gewährleistet.

Nachteilig hätte sich hingegen die zusätzliche Gabe von Oxcarbazepin in einem der beiden Studienarmen auf die Fragestellung auswirken können. Oxcarbazepin ist ein Antiepileptikum mit zusätzlichen stimmungsstabilisierenden Eigenschaften und vorwiegender Wirkung auf spannungsabhängige Natrium-Kanäle (Dietrich *et al.*, 2003). Von den untersuchten 37 Patienten waren 18 im Oxcarbazepin-Arm, 19 erhielten zusätzlich zum Olanzapin Placebo. Es konnten in der damaligen Studie keine signifikanten Effekte durch zusätzliche Gabe von Oxcarbazepin auf den Krankheitsverlauf der Patienten festgestellt werden (gemessen mittels BPRS) und auch die durchschnittliche Olanzapin-Dosis konnte dadurch nicht verringert werden. Es kann somit angenommen werden, dass die Einnahme von Oxcarbazepin keinen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen der schizophrenen Patienten hat. In einer Untersuchung von 2005 konnte zudem gezeigt werden, dass die Olanzapin-Plasmaspiegel von Patienten durch eine gleichzeitige Einnahme von Oxcarbazepin nicht beeinflusst werden und somit keine Wechselwirkung zwischen beiden Arzneistoffen stattfindet (Muscatello *et al.*, 2005). Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit bei auf eine Differenzierung zwischen den beiden Studienarmen verzichtet, es wurde lediglich vor der Auswertung verifiziert, dass die Einnahme von Oxcarbazepin keinen Einfluss auf die endogenen Cannabinoidspiegel hatte.

Insgesamt konnten somit Daten von 37 Patienten, welche die Behandlung mit Olanzapin wie geplant über den gesamten Studienzeitraum erhielten, gesammelt und ausgewertet werden.

4.1 Zusammenhang zwischen kumulativem Cannabiskonsum und klinischem Ansprechen auf eine neuroleptische Akuttherapie

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Gesamtmenge an vorangegangenem Cannabiskonsum und dem Ansprechen von akut erkrankten Patienten auf eine Olanzapin-Therapie, gemessen anhand des PANSS-Scores über einen 7-wöchigen Zeitraum festgestellt werden. Allgemein führte die Olanzapin-Behandlung zu relevanten Verbesserungen der Psychopathologie über den Studienverlauf bei etwa der Hälfte der Patienten, diese unterschieden sich jedoch statistisch nicht innerhalb der drei Gruppen mit im Vorfeld unterschiedlich hohem Cannabiskonsum, weder in Bezug auf den PANSS-Gesamtscore, noch auf die Skalen, welche die Positiv-, Negativsymptomatik bzw. die allgemeine Psychopathologie abbilden. Dies entspricht nicht den klinischen Erfahrungen, entsprechend derer schizophrene Patienten mit Cannabiskonsum im Gegensatz zu abstinenten Patienten eine langfristig tendenziell schlechtere Prognose aufweisen, einhergehend mit einer reduzierten psychosozialen Funktion und einer höheren Anzahl an Krankenhausaufenthalten (Barrowclough *et al.*, 2013) (Foti *et al.*, 2010) (Grech *et al.*, 2005) (Manrique-Garcia *et al.*, 2014) (Zammit *et al.*, 2008). Tatsächlich gibt es auch Hinweise darauf, dass psychotische Patienten mit aktuellem oder ehemaligem Substanzmissbrauch in einigen Punkten Patienten ohne Missbrauch überlegen sind, etwa bezüglich kognitiven Funktionen (McCleery *et al.*, 2006), sozialen Funktionen (Carey *et al.*, 2003) oder Gedächtnisleistungen (Potvin *et al.*,

2005). Hierbei wird allerdings nicht oder nur vereinzelt nach der Art der konsumierten psychoaktiven Substanz unterschieden. In einer Meta-Analyse konnten Potvin *et al.* (Potvin *et al.*, 2008a) signifikante Vorteile bezüglich Problemlösung und visuellem Gedächtnis für Patienten mit Cannabiskonsum gegenüber Patienten ausmachen, welche sonstige psychoaktive Substanzen konsumierten (z.B. Alkohol oder Kokain). Eine Kausalität lässt sich aus den genannten Studien nicht ableiten.

Vermutlich dürfte das Ergebnis aus der vorliegenden Studie, in welcher keine signifikanten Unterschiede zwischen unterschiedlich ausgeprägtem Cannabiskonsum und der durchschnittlichen Reduktion des PANSS-Scores festgestellt werden konnte vor allem dem verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraum geschuldet sein.

Hingegen erreichte ein höherer Anteil an Patienten mit geringem oder keinem Cannabiskonsum eine erhebliche klinische Verbesserung verglichen mit der Gruppe mit hohem Konsum, definiert durch eine mindestens 50%ige Reduktion des PANSS - Scores, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz, was am Ehesten mit der geringen Patientenzahl pro Gruppe zusammenhängen dürfte. Beurteilt man die klinische Verbesserung hingegen anhand der Remissionskriterien nach Andreasen *et al.* (Andreasen *et al.*, 2005), ohne Berücksichtigung des vorgeschriebenen Zeitkriteriums von sechs Monaten, sind ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen, die in der vorliegenden Studie erreichten Remissionsraten von etwa einem Drittel entsprechen dabei den aus der Literatur bekannten Werten (AlAqeel und Margolese, 2012) (Mosolov *et al.*, 2012).

Hides *et al.* beschrieben, dass die Anzahl an Wochentagen an denen remittierte Patienten Cannabis konsumieren mit dem Risiko für einen psychotischen Rückfall innerhalb von 6 Monaten korreliert (Hides *et al.*, 2006). Die höhere Rückfallrate und

der allgemein schwerwiegendere Krankheitsverlauf bei Patienten mit Cannabiskonsum lassen sich vermutlich zum Teil auch auf eine geringere Adhärenz in diesem Patientenkollektiv zurückführen. Coldham *et al.* etwa konnten in ihrer einjährigen Beobachtungsstudie Cannabiskonsum neben anderen Faktoren wie etwa junges Alter und familiäres Umfeld als Prädiktor für eine geringere Adhärenz (OR = 0,46) identifizieren (Coldham *et al.*, 2002). Durch die kontrollierten Bedingungen in der hier durchgeführten klinischen Studie konnte das Problem einer Noncompliance und die möglicherweise damit einhergehenden negativen Effekte auf den Verlauf der Patienten wahrscheinlich weitestgehend umgangen werden. Insofern sind die Ergebnisse nur bedingt auf eine nicht-klinische Alltagssituation übertragbar. Allerdings kann auch hier nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass einige Patienten die Medikation nicht wie vorgesehen eingenommen haben.

Zusammenfassend entsprechen die vorliegenden Daten nicht der ursprünglichen Hypothese, dass ein vorausgegangener Cannabiskonsum mit einer schlechteren Ansprechrate auf eine antipsychotische Behandlung verbunden ist.

4.2 Endogene Cannabinoidspiegel und klinisches Ansprechen auf eine neuroleptische Akuttherapie

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten konnten sehr schwach bis schwach positive Korrelationen zwischen den anfänglich gemessenen Plasmakonzentrationen von Anandamid, 2-AG, OEA und PEA und dem ursprünglichen Schweregrad der psychotischen Symptome ermittelt werden, die jedoch in keinem Fall von statistischer Signifikanz waren. Schwach positive Korrelationen zeigten sich noch für höhere Konzentrationen von OEA und PEA zur Psychopathologie. Für AEA ließ sich in diesem Kollektiv kein Zusammenhang feststellen, entgegen der ursprünglichen

Hypothese einer protektiven Wirkung von Anandamid. Giuffrida *et al.* berichteten, dass Anandamid-Liquor-Spiegel von Antipsychotika-naiven akut erkrankten Patienten negativ mit den PANSS-Scores korrelierten (Giuffrida *et al.*, 2004). Die Theorie einer kompensatorischen Funktion von Anandamid, welches den Effekten einer überaktiven dopaminergen Transmission entgegenwirkt, wird durch die vorliegenden Ergebnisse zunächst nicht klar bestätigt, allerdings zeigt sich auch zumindest in der Gruppe der Patienten mit einem zuvor hohem Cannabiskonsum eine bessere Ansprechrate auf die antipsychotische Therapie je höhere Konzentrationen von AEA gemessen wurden, diese Korrelation zeigte sich jedoch lediglich als Trend.

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass EC-Spiegel im ZNS nicht notwendigerweise mit den Spiegeln im Blut korrelieren (Koethe *et al.*, 2009a) (Morgan *et al.*, 2013) und eine modulierende Funktion von Anandamid auf akute Psychosen möglicherweise nur zentral stattfindet. Dadurch sind beide Studien nur bedingt vergleichbar. Neben dem unterschiedlichen Material aus verschiedenen Kompartimenten das untersucht wurde (Liquor vs. Plasma) unterscheidet sich das Patientenkollektiv zudem erheblich voneinander (antipsychotika-naive Patienten in der Studie von Giuffrida *et al.* (2004) vs. 19 von 37 bereits vorbehandelte Patienten im vorliegenden Kollektiv).

Die Art der Vorbehandlung ist insofern relevant, da zum Beispiel eine unterschiedliche Dopamin-Rezeptor-Sensitivität für chronisch behandelte Patienten im Vergleich zu antipsychotika-naiven Patienten beschrieben wurde (Suhara *et al.*, 2002). In einer weiteren Studie wurde im Vergleich zu behandelten Patienten in einer Gruppe von unbehandelten erstmanifesten schizophrenen Patienten eine signifikant erhöhte Verfügbarkeit an CB₁-Rezeptoren im Nucleus accumbens, an der Insula, im Gyrus cinguli, Gyrus frontalis inferior, Parietallappen und medialem Temporallappen

nachgewiesen (Ceccarini *et al.*, 2013). Möglicherweise übt die Art der medikamentösen Vorbehandlung somit eine nachhaltige Rolle auf die Gehirnphysiologie aus und beeinflusst somit auch längerfristig den weiteren Krankheitsverlauf.

Erstmals zeigten sich in dieser Studie signifikante Korrelationen zwischen ursprünglich gemessenen OEA-Konzentrationen und dem klinischen Ansprechen der Patienten über den Beobachtungszeitraum. Besonders ausgeprägt war dieser Effekt für die OEA-Spiegel in der Untergruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum. Dabei waren die OEA-Konzentrationen unabhängig vom Ausgangs-BMI der Patienten als auch von der Änderung des BMI über die Zeit der Untersuchung unter Olanzapin. Dies ist insofern relevant, da OEA unter anderem als kurzzeitig wirksamen Sättigungsfaktor beschrieben wurde (Fu, 2003) (Igarashi *et al.*, 2015) (Tinoco *et al.*, 2014). So wäre es denkbar gewesen, dass der beobachtete Zusammenhang zwischen klinischer Verbesserung und anfänglichen OEA-Konzentrationen durch die anorektische Wirkung von OEA und die hiermit verbundene geringere Gewichtszunahme, einer typischen Nebenwirkung von Olanzapin bei Patienten mit hohen OEA-Spiegeln erklärt werden könnte. Denkbar wäre in dem Zusammenhang auch, dass die appetitsteigernde Wirkung von THC mit einer Senkung der OEA-Spiegel einhergeht, und bei Einstellung des Cannabiskonsums auch die OEA-Spiegel ansteigen. Hierzu scheint es jedoch keine weiteren Untersuchungen zu geben.

Da die OEA Spiegel nicht mit dem Gewicht korrelierten, spricht das Ergebnis möglicherweise für einen gewissen protektiven Effekt der Endocannabinoide und hier insbesondere OEA bei schizophrenen Patienten, vor allem bei Patienten deren Endocannabinoidsystem durch eine erhöhte exogene Zufuhr an Cannabinoiden in der Vergangenheit beeinflusst wurde.

In der Tat finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf einen solchen neuroprotektiven Effekt. Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* wurden OEA und PEA bereits als Liganden des PPAR α beschrieben (Sun *et al.*, 2007). Neben der Rolle im Lipid-Stoffwechsel, geht eine Aktivierung des PPAR α allgemein mit einer Steigerung von antioxidativen und entzündungshemmenden Prozessen wie etwa einer Herunterregulierung der Cyclooxygenase-2 (COX-2) einher (Deplanque *et al.*, 2003). Persistierende chronische entzündliche Prozesse mit teilweise erhöhten proinflammatorischen Zytokinen im Gehirn werden auch als ätiologischer Faktor einer schizophrenen Erkrankung postuliert (Trepanier *et al.*, 2016) (Watkins und Andrews, 2016). Damit einhergehend wird vor allem in frühen Stadien der Erkrankung auch von positiven Effekten auf den Krankheitsverlauf von schizophrenen Patienten nach Behandlung mit dem COX-2-Hemmer Celecoxib berichtet (Muller, 2013).

Durch Bindung an den PPAR α konnte für OEA sowohl *in vitro* als auch *in vivo* bei Ratten ein dosisabhängiger zytoprotektiver Effekt auf dopaminerge Neurone der Substantia nigra, welche mit der zytotoxischen Substanz 6-Hydroxydopamin bearbeitet wurden, festgestellt werden (Galan-Rodriguez *et al.*, 2009). Auch in einem Schlaganfallmodell in Ratten wurden für OEA und Anandamid verschiedene neuroprotektive Mechanismen beschrieben (Schomacher *et al.*, 2008). Bei gesunden Menschen wurde als Reaktion auf Schlafentzug die Ausschüttung von OEA im ZNS als endogenes neuroprotektives Signal diskutiert (Koethe *et al.*, 2009b).

Zusammenfassend könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass die beschriebenen neuroprotektiven Effekte, vermittelt durch die hochaffine Bindung von OEA und PEA an die PPARs, welche in zahlreichen *in vitro* und *in vivo* Modellen beschrieben sind (Fidaleo *et al.*, 2014) auch eine Rolle bei schizophrenen Psychosen spielen, im Idealfall sogar mit möglicherweise therapeutischem Potential.

Statistisch signifikante Korrelationen konnten auch zwischen den Veränderungen der Plasmaspiegel von AEA, OEA und PEA zwischen Visite 1 und Visite 7 und der Verbesserung des PANSS-Scores gezeigt werden, nicht jedoch für 2-AG. So ging eine Verringerung der EC-Konzentrationen gleichzeitig mit einer Besserung der psychotischen Symptomatik einher. Auch hierbei waren die Zusammenhänge in der Gruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum allgemein stärker ausgeprägt. Für die Gruppe mit dem hohen Cannabiskonsum ist das zunächst ein nachvollziehbares Ergebnis, da man davon ausgehen könnte, dass die zuvor im System ausgelenkten Konzentrationen durch exogenen Einfluss sich im Verlauf normalisieren. Dies unterstützt die Ergebnisse von De Marchi *et al.* (De Marchi *et al.*, 2003), die ebenfalls über eine klinische Verbesserung berichten (gemessen anhand der BPRS), die parallel zu einer *Senkung* von Anandamid-Blutspiegeln unter erfolgreicher Olanzapin-Behandlung bei Schizophreniepatienten zu beobachten ist. Allerdings wurde in dieser Untersuchung ein sehr kleines Kollektiv von lediglich fünf Patienten über unterschiedlich lange Behandlungszeiträume und ohne Berücksichtigung des kumulativen Cannabiskonsums beobachtet.

Ein gegenteiliger Effekt, nämlich eine Erhöhung der Anandamid-Blutspiegel wurde hingegen nach einer Behandlung mit Cannabidiol beschrieben (Leweke *et al.*, 2012), möglicherweise bedingt durch den diskutierten Wirkmechanismus einer FAAH-Hemmung durch diese Substanz. Die Behandlung mit Amisulprid in der Kontrollgruppe dieser Studie führte zwar auch zu einer Reduktion des PANSS-Scores, hatte jedoch keine signifikanten Effekte auf die peripheren AEA-Spiegel (Leweke *et al.*, 2012).

Von größerem Interesse als die absoluten Ausgangswerte der EC scheinen nach den Ergebnissen dieser Arbeit die Veränderungen der Konzentrationen über die Zeit zu sein. Über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen ist bisher

wenig bekannt und kann nur spekuliert werden. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig. Eine Aussage der vorliegenden Studie könnte also sein, dass die Ausgangskonzentrationen der endogenen Cannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol als Indikatoren für das klinische Ansprechen von akut erkrankten psychotischen Patienten auf eine Therapie mit Olanzapin nur von geringer Relevanz zu sein scheinen. Es besteht also möglicherweise ein Unterschied zwischen der Anzeige einer pathophysiologischen Auslenkung der ECB in Bezug auf die Erkrankung und dem Ansprechen auf eine spätere Behandlung mit aktuell verfügbaren Medikamenten. Inwieweit die strukturverwandten Substanzen Oleylethanolamin und Palmitylethanolamin da eine andere Aussagekraft vorweisen könnten muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

4.3 Cannabiskonsum und endogene Cannabinoidspiegel

Generell waren die gemessenen endogenen Cannabinoidspiegel zu Beginn der Behandlung mit Olanzapin bei den Patienten mit hohem Cannabiskonsum höher als in den beiden anderen Gruppen, während die Patienten mit moderatem Cannabiskonsum die niedrigsten Spiegel aufwiesen. Interessanterweise kam es während der Behandlung in der Gruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum zu einer signifikanten Senkung der Blutspiegel von Anandamid, 2-AG und OEA. Nach Abschluss der 7-wöchigen Behandlungsphase bestanden keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den drei Patientengruppen für keine der gemessenen Konzentrationen. Eine denkbare Erklärung für diese Beobachtung könnte ein höherer, und wahrscheinlich bis unmittelbar vor Aufnahme in die Klinik betriebener Cannabiskonsum mit einer damit verbundenen perakuten Erhöhung der endogenen Cannabinoidkonzentrationen sein. Auch in der Studie von 2007 wiesen Patienten mit

akutem Cannabiskonsum (mit positivem Drogenscreening für THC) beispielsweise höhere AEA Spiegel in Liquor auf (Leweke *et al.*, 2007). Dies würde in Folge auch erklären, dass die EC-Spiegel über den Zeitverlauf sinken und dies mit einer klinischen Verbesserung der Patienten einhergeht.

Dass eine Zufuhr an THC einen akuten Einfluss auf die endogenen Cannabinoidspiegel im Plasma hat konnte auch an 25 gesunden, freiwilligen Probanden gezeigt werden (Thieme *et al.*, 2014). Nach intravenöser Verabreichung von 0,10 mg/kg THC stiegen die Anandamid-Spiegel parallel zu den 2-AG Konzentrationen innerhalb von 30 min auf ein Maximum an, um nach 300 Minuten auf ein Minimum unterhalb des Ausgangswertes abzusinken. Innerhalb von 48h waren die gemessenen Konzentrationen wieder auf dem Ausgangsniveau (Thieme *et al.*, 2014).

Gegenteilige Ergebnisse wurden auch hier für gemessene Anandamidkonzentrationen im Liquor berichtet. So hatten in der Arbeit von Leweke *et al.* (Leweke *et al.*, 2007) schizophrene Patienten mit hohem chronischem Cannabiskonsum (mit einem negativen Drogenscreening zum Zeitpunkt der Untersuchung) niedrigere Anandamid-Konzentrationen im ZNS als Patienten mit geringem Cannabiskonsum, und beide Patientengruppen höhere Werte als gesunde Kontrollpersonen, unabhängig von deren Cannabiskonsum. Interessanterweise wiesen die Patienten mit einem akuten Cannabiskonsum, nachgewiesen über ein positives Drogenscreening für THC die höchsten AEA-Konzentrationen im Liquor auf. In der genannten Arbeit konnten Unterschiede nur im Liquor cerebrospinalis, nicht aber im Plasma festgestellt werden, weder zwischen gesunden und erkrankten Probanden, noch zwischen Personen mit geringem und hohem Cannabiskonsum

(Leweke *et al.*, 2007). Auch das könnte eine Erklärung für die Befunde in der vorliegenden Studie darstellen.

In einer ähnlichen Arbeit wurden Anandamid und 2-AG Plasmaspiegel von nicht akut erkrankten schizophrenen Patienten mit gleichzeitig diagnostizierter Substanzabhängigkeit mit gesunden Kontrollpersonen verglichen (Potvin *et al.*, 2008b). Die Anandamid-, PEA und OEA-Spiegel der komorbiden Patienten waren hier zu Beginn höher als in der Kontrollgruppe, nicht jedoch die 2-AG-Spiegel. Diese Unterschiede bestanden auch noch nach einer 12-wöchigen Behandlung mit dem atypischen Neuroleptikum Quetiapin, was noch einmal darauf hinweist, dass das ECS bei erkrankten Personen im Sinne einer allgemeinen Gegenregulation ausgelenkt ist und über die Zeit auch bleibt, was bei gesunden Probanden nicht der Fall ist. Interessanterweise wurde widersprüchlich hierzu in einer Folgestudie, welche gesunde Probanden ohne Cannabiskonsum sowohl mit cannabisabhängigen Probanden ohne diagnostizierte psychotische Erkrankung als auch mit schizophrenen Patienten ohne Cannabiskonsum verglich, in den beiden letztgenannten Gruppen erniedrigte Anandamid und OEA Plasmaspiegel gemessen, sowohl vor als auch nach einer 12-wöchigen Quetiapin-Behandlung (Desfossés *et al.*, 2012). Dies deutet sicherlich ebenfalls nochmals auf den besonderen Einfluss, den Cannabiskonsum insbesondere bei schizophrenen Patienten auf das Endocannabinoidsystem zu haben scheint hin.

4.4 Olanzapinspiegel

Auch wenn der Median der Olanzapinspiegel sich nur geringfügig zwischen den drei Patientengruppen unterscheidet, so ist doch die vergleichsweise enge Verteilung der Konzentration/Dosis-Verhältnisse in der Gruppe der Patienten mit hohem

Cannabiskonsum auffallend. Bis auf einen Ausreißer liegen die Quotienten alle zwischen 0,66 und 3,18 ng/ml pro mg und damit in einem viel schmaleren Bereich als in den beiden anderen Gruppen. Für Zigarettenrauch ist ein CYP1A2-induzierender Effekt und daraus folgend niedrigere Olanzapinspiegel allgemein bekannt. Niedrigere Olanzapin Konzentration/Dosis Werte bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern konnten auch in dieser Studie gemessen werden, wobei die Unterschiede mit durchschnittlich 19% etwas geringer ausgeprägt waren als die üblicherweise berichteten Spiegelsenkungen von etwa 30-60% (Haslemo *et al.*, 2012) (Patel *et al.*, 2011) (Wu *et al.*, 2008). Der Effekt war in der vorliegenden Studie unabhängig von der Anzahl täglich gerauchter Zigaretten pro Patient. Auch dies ist konsistent mit Literaturdaten, die darauf schließen lassen, dass der CYP1A2 induzierende Effekt von Tabakrauch ab einer täglichen Zigarettenzahl von 5-12 bereits maximal ausgeprägt sein dürfte (Haslemo *et al.*, 2006) (Wu *et al.*, 2008).

Die Wirkung von Cannabis auf die Arzneimittel-metabolisierenden Enzyme ist hingegen weit weniger gut untersucht, vor allem in vivo (Stout und Cimino, 2014). Möglicherweise haben die Zufuhr von Tabakrauch und exogenen Cannabinoiden synergistische Effekte auf die CYP1A2-Induktion wie bereits in den Untersuchungen von Anderson und Chan, 2016) und Zullino *et al.*, 2002 dargestellt werden konnte (Anderson und Chan, 2016) (Zullino *et al.*, 2002), was auch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie erklären könnte. Allerdings ist davon auszugehen dass die Probanden in dieser Studie ihren Cannabiskonsum nach Aufnahme in die Klinik eingestellt haben, wodurch im Verlauf auch die Expression von CYP1A2 wieder herunterreguliert werden sollte. Da bei den Patienten mit hohem Cannabiskonsum allerdings auch während des Studienzeitraums kein Anstieg der Spiegel beobachtet werden kann und nicht bekannt ist, zu welchem Zeitpunkt die Patienten ihren

Cannabiskonsum einstellen, kann über den zeitlichen Verlauf dieses Effekts aktuell nur spekuliert werden. Möglicherweise hat Cannabiskonsum im Vergleich zu Tabakrauch über einen unbekanntem Mechanismus zusätzlich chronische zu den beschriebenen akuten Effekte auf die Olanzapinspiegel, hier besteht auf jeden Fall weiterer Forschungsbedarf.

Keinen unmittelbaren Einfluss auf die Olanzapinspiegel hatten hingegen die gemessenen endogenen Cannabinoidkonzentrationen bei Studienbeginn. Zwar korrelierten die Veränderungen der OEA- und PEA-Spiegel von V1 zu V7 signifikant mit den gemessenen Olanzapin-Konzentration/Dosis-Werten, jedoch könnte dieser Zusammenhang auf den Einfluss des Cannabiskonsums zurückzuführen sein. Da ein hoher Cannabiskonsum zu einem mit hohen EC-Ausgangswerten sowie einer starken Senkung der EC-Spiegel über den Verlauf und zum anderen mit konstant niedrigeren Olanzapin-Spiegeln einhergeht, gibt es in der Folge auch zwischen EC-Spiegel-Veränderungen und Olanzapin-Konzentration/Dosis-Verhältnissen eine Korrelation. Über die kausalen Beziehungen dieser Zusammenhänge lässt sich aus den vorliegenden Daten jedoch keine klare Aussage treffen.

Dass Olanzapin-Plasmaspiegel nicht unbedingt linear mit einer klinischen Verbesserung korrelieren und hohe interindividuelle Schwankungen aufweisen ist durchaus bekannt (Mauri *et al.*, 2005). Alleine durch das Studiendesign konnte in dieser Studie ein gegenteiliger Zusammenhang zwischen den durchschnittlichen verabreichten Olanzapin-Dosierungen und dem klinischen Verlauf der Patienten über den Studienzeitraum beobachtet werden, was bedeutet, dass eine höhere Olanzapin-Dosis signifikant mit einem schlechteren Ansprechen korreliert. Da das Studiendesign eine flexible Dosis vorsah, welche in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs gesteigert wurde, spricht dieses Ergebnis für das bereits teilweise praktizierte Vorgehen,

Patienten welche nicht bereits auf eine niedrige antipsychotische Dosis ansprechen nicht in höheren Dosierungen weiter zu behandeln, da diese auch von einer Dosiserhöhung möglicherweise keinen weiteren Nutzen erfahren, sondern unter Umständen lediglich verstärkte Nebenwirkungen. Ein Experten-Konsens von 2003 etwa empfiehlt, Patienten welche nicht innerhalb von 3 – 6 Wochen auf ein Antipsychotikum ansprechen, frühzeitig auf ein anderes Arzneimittel umzustellen (Kane *et al.*, 2003). Aktuelle Überlegungen im Rahmen der derzeit durchgeführten SWITCH-Studie sprechen für eine Umstellung der Medikation nach bereits zwei Wochen erfolgloser Behandlung (Heres *et al.*, 2016). Für eine solche Behandlungsstrategie plädieren auch die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie, auch wenn hierfür idealerweise ein Vergleich mit einer Placebo-Kontrollgruppe durchgeführt werden sollte.

Nicht signifikant waren hingegen die Korrelationen zwischen klinischer Verbesserung und Olanzapinspiegeln sowie den Olanzapin-Spiegel/Dosis-Verhältnissen. Dass ein therapeutisches Drug Monitoring für Olanzapin nur in Ausnahmefällen sinnvoll erscheint wird auch etwa durch die Metaanalyse von Bishara *et al.* unterstützt (Bishara *et al.*, 2013). Dieser empfiehlt eine Überwachung der Spiegel nur bei Verdacht auf Nonadhärenz, bei potentiellen Arzneimittel-Wechselwirkungen sowie bei Patienten welche eine höhere Dosis als 15 mg/d einnehmen. Darüber hinaus ergeben sich aus der genannten Arbeit im Allgemeinen keine Vorteile für eine höhere Dosierung als 10 mg/d.

4.5 Schlussfolgerung

Insgesamt ergeben sich aus den erhobenen Daten erste Hinweise auf einen Einfluss des endogenen Cannabinoidsystems (gemessen anhand der Konzentrationen von

AEA, 2-AG, OEA und PEA im Plasma) von akut psychotischen Patienten auf deren Krankheitsverlauf, sowie auf einen möglicherweise längerfristigen Einfluss von Cannabiskonsum auf Olanzapinplasmakonzentrationen. Dabei gilt es zunächst noch einige Einschränkungen zu berücksichtigen, insbesondere ist das Kollektiv von 37 Patienten natürlich zu klein um bereits allgemeingültige Schlussfolgerungen zu ziehen.

Eine Einschränkung stellt sicherlich die Art der Erhebung des Cannabiskonsums dar. So wurde zwar die kumulative Gesamtmenge an konsumiertem Cannabis erhoben, nicht jedoch zum Beispiel der Zeitraum, über welchen dieser Konsum stattfand oder etwa das Einstiegsalter. Auch kann nicht ausgeschlossen werden, dass der eine oder andere Patient möglicherweise der falschen Gruppe zugeordnet wurde, etwa durch Verschweigen des tatsächlichen Konsumverhaltens, sodass ein Patient der als moderater Cannabiskonsumist eingeteilt wurde, in Wahrheit nach der vorliegenden Einteilung einen hohen Cannabiskonsum aufwies. Jedoch dürften solche Fehleinteilungen eher die Ausnahme sein und keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse haben.

Zudem ist es unbefriedigend, dass in Studien Patienten allgemein nur nach Häufigkeit des Cannabiskonsums eingeteilt werden, sinnvoller wäre es zweifellos zum einen nach der Art des zugeführten Cannabispräparates, zum anderen aber auch nach dessen THC-Gehalt zu differenzieren. In der Tat bestehen große Unterschiede in der Potenz von verschiedenen Cannabisproben unterschiedlicher Herkunft (Slade *et al.*, 2012). Im Gegensatz zu etwa Zigaretten oder alkoholischen Getränken, bei denen der Gehalt an Nikotin bzw. Ethanol standardisiert und bekannt ist, lässt sich für Cannabiskonsumisten die tatsächlich zugeführte Menge an THC nur sehr grob schätzen (Radhakrishnan *et al.*, 2014), was nicht zuletzt auch an dem

betäubungsmittelrechtlichen Status von Cannabis und den damit verbundenen praktischen Schwierigkeiten für die Forschung liegen dürfte.

Aus sämtlichen beschriebenen Zusammenhängen kann natürlich nicht auf eine Kausalität geschlossen werden. So ist es durchaus vorstellbar, dass weitere unberücksichtigte wie unbekannte Faktoren ursächlich für die beobachteten Unterschiede der endogenen Cannabinoidkonzentrationen verantwortlich sind. Beispielsweise wurde etwa über natürliche zirkadiane Schwankungen von 2-AG im Plasma berichtet, mit Spitzen um die Nachmittagszeit und Tiefen in den Morgenstunden (Hanlon *et al.*, 2015) oder erhöhte Anandamid Plasmaspiegel nach körperlicher Anstrengung (Sparling *et al.*, 2003), was in der vorliegenden Studie durch die zeitlich festgelegten Blutabnahmen am frühen Morgen jedoch keine größere Rolle spielen dürfte. Um solche Einflussfaktoren zu berücksichtigen ist vor allem weitere Grundlagenforschung bezüglich Funktion und Metabolismus der endogenen Cannabinoide notwendig, vor allem auch um bisher widersprüchliche Ergebnisse miteinander in Einklang zu bringen, etwa was die Wechselwirkung zwischen endogenen Cannabinoiden im ZNS und in der Peripherie betrifft, die Interaktion der einzelnen Endocannabinoide und endocannabinoidähnlichen Substanzen untereinander oder der Einfluss von unterschiedlichen Neuroleptika auf das endogene Cannabinoidsystem.

Unter Berücksichtigung der genannten Einschränkungen lassen sich dennoch einige vielversprechende Ansätze aus der vorliegenden Arbeit ableiten, welche es vor allem an einem größeren Probandenkollektiv zu bestätigen gilt.

5. Zusammenfassung

Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis stellen eine heterogene Gruppe von schwerwiegenden psychischen Störungen dar. Die pathophysiologischen Ursachen der Erkrankungen sind noch immer weitgehend unklar und die Ansprechraten auf eine medikamentöse Therapie unbefriedigend. Auch fehlen valide Biomarker, sowohl für die Erkrankungen selbst als auch solche zu prognostischen Aussagen über den individuellen Behandlungserfolg.

Seit der Entdeckung des Endocannabinoidsystems (ECS) mehren sich die Hinweise, dass dieses Neurotransmittersystem eine charakteristische Rolle in der Pathophysiologie und Behandlung schizophrener Psychosen spielt. Da auch vermehrter Cannabiskonsum zu einer Modulation des ECS führt, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, in welchem Ausmaß vorangegangener Cannabiskonsum einen Einfluss auf das ECS hat und ob das klinische Ansprechen von akut psychotischen Patienten mit solchen Veränderungen verknüpft sein könnte.

In der retrospektiv durchgeführten 7-wöchigen Studie wurden akut psychotische Patienten untersucht, die mit Olanzapin behandelt wurden, dosisabhängig entsprechend ihres psychischen Befundes. Für die Fragestellung wurden die Endocannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) sowie die strukturverwandten Substanzen Palmitylethanolamid (PEA) und Oleylethanolamid (OEA) und die Olanzapinspiegel im peripheren Blutplasma wöchentlich evaluiert. Der vorangegangene Cannabiskonsum wurde durch Selbstauskunft der Studienteilnehmer ermittelt und in drei Kategorien eingeteilt, die EC-Spiegel wurden per HPLC-MS/MS gemessen, die Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patienten

erfolgte anhand klinischer Skalen wie der PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale).

Insgesamt wurden von 37 Patienten Blutproben aufgearbeitet und gemessen, von denen 13 keinen Cannabiskonsum, 6 einen moderaten (≤ 50 Mal) und 16 einen hohen Cannabiskonsum (> 50 Mal) in der Vergangenheit aufwiesen. Die drei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Ansprechens auf Olanzapin über den Studienzeitraum. Höhere Ausgangsspiegel von OEA waren mit einem besseren klinischen Ansprechen korreliert, was als Hinweis für einen neuroprotektiven Effekt von OEA interpretiert werden könnte. Eine klinische Verbesserung ging mit einer signifikanten Senkung von insbesondere OEA, aber auch PEA und AEA, nicht jedoch 2-AG einher. Dieser Effekt war in der Gruppe der Patienten mit hohem Cannabiskonsum am stärksten ausgeprägt.

Diese Gruppe mit hohem Cannabiskonsum wies zudem zu Beginn der Studie tendenziell höhere Plasmakonzentrationen der gemessenen Substanzen sowie niedrigere Olanzapinspiegel auf. Während die EC-Spiegel der drei Patientengruppen sich im Laufe der Studie angleichen, blieben die Olanzapinspiegel in der Gruppe auf einem niedrigeren Level, so dass Cannabiskonsum sich möglicherweise langfristig negativ auf Olanzapin-Plasmakonzentrationen auswirken könnte.

Insgesamt ergeben sich trotz einiger Einschränkungen aus den erhobenen Daten weitere Hinweise auf eine bedeutsame Rolle des Endocannabinoidsystems für die zugrundeliegende Pathologie als auch für die Behandlung akuter Psychosen. Die Ergebnisse und nachfolgenden Implikationen gilt es zunächst an größeren Patientenkollektiven zu verifizieren.

6. Literaturverzeichnis

- Adams, R. (1940). Marihuana. *Science* 92, 115-119.
- Ahern, G.P. (2003). Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoylethanolamide. *J Biol Chem* 278, 30429-30434.
- Ajdacic-Gross, V., Lauber, C., Warnke, I., Haker, H., Murray, R.M., and Rossler, W. (2007). Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophrenia research* 95, 9-18.
- AlAqeel, B., and Margolese, H.C. (2012). Remission in schizophrenia: critical and systematic review. *Harv Rev Psychiatry* 20, 281-297.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, revised edn (Washington DC: American psychiatric Association).
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed (DSM-5) edn (Washington DC: American psychiatric Association).
- Anderson, G.D., and Chan, L.N. (2016). Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. *Clinical pharmacokinetics*.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., and Weinberger, D.R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162, 441-449.
- Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., and Rydberg, U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 2, 1483-1486.
- Arendt, M., Mortensen, P.B., Rosenberg, R., Pedersen, C.B., and Waltoft, B.L. (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 65, 1269-1274.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., and Moffitt, T.E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212-1213.
- Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., and Murray, R.M. (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 184, 110-117.
- Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., Owen, M.J., Schultz, S., Tandon, R., Tsuang, M., *et al.* (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophrenia research* 150, 15-20.
- Barrowclough, C., Emsley, R., Eisner, E., Beardmore, R., and Wykes, T. (2013). Does change in cannabis use in established psychosis affect clinical outcome? *Schizophrenia bulletin* 39, 339-348.
- Bell, M., Milstein, R., Beam-Goulet, J., Lysaker, P., and Cicchetti, D. (1992). The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. *The Journal of nervous and mental disease* 180, 723-728.

- Beltramo, M., de Fonseca, F.R., Navarro, M., Calignano, A., Gorriti, M.A., Grammatikopoulos, G., Sadile, A.G., Giuffrida, A., and Piomelli, D. (2000). Reversal of dopamine D(2) receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci* 20, 3401-3407.
- Bishara, D., Olofinjana, O., Sparshatt, A., Kapur, S., Taylor, D., and Patel, M.X. (2013). Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 33, 329-335.
- Bleuler, E. (1908). Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allg Zschr Psychiat* 65, 436-464.
- Boydell, J., van Os, J., Caspi, A., Kennedy, N., Giouroukou, E., Fearon, P., Farrell, M., and Murray, R.M. (2006). Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med* 36, 1441-1446.
- Braff, D.L., Ryan, J., Rissling, A.J., and Carpenter, W.T. (2013). Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophrenia bulletin* 39, 751-753.
- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., *et al.* (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Frontiers in psychiatry* 5, 47.
- Calignano, A., La Rana, G., and Piomelli, D. (2001). Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol* 419, 191-198.
- Carbon, M., and Correll, C.U. (2014). Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience* 16, 505-524.
- Carey, K.B., Carey, M.P., and Simons, J.S. (2003). Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *The Journal of nervous and mental disease* 191, 300-308.
- Carlini, E.A., Santos, M., Claussen, U., Bieniek, D., and Korte, F. (1970). Structure activity relationship of four tetrahydrocannabinols and the pharmacological activity of five semi-purified extracts of *Cannabis sativa*. *Psychopharmacologia* 18, 82-93.
- Cascio, M.G., and Pertwee, R.G. (2012). The function of the endocannabinoid system. In *Marijuana and madness*, D. Castle, R.M. Murray, and D.C. D'Souza, eds. (Cambridge [u.a.]: Cambridge University Press), pp. 23-34.
- Ceccarini, J., De Hert, M., Van Winkel, R., Peuskens, J., Bormans, G., Kranaster, L., Enning, F., Koethe, D., Leweke, F.M., and Van Laere, K. (2013). Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. *Neuroimage* 79, 304-312.
- Clarke, R.C., and Watson, D.P. (2007). *Cannabis and Natural Cannabis Medicines*. In *Marijuana and the Cannabinoids*, M.A. ElSohly, ed. (Totowa, NJ: Humana Press Inc), pp. 1-16.
- Coldham, E.L., Addington, J., and Addington, D. (2002). Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 106, 286-290.
- Console-Bram, L., Marcu, J., and Abood, M.E. (2012). Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 38, 4-15.

Costa, B. (2007). On the pharmacological properties of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC). *Chemistry & biodiversity* 4, 1664-1677.

Crow, T. (2000). Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews* 31, 118-129.

Crow, T.J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 280, 66-68.

D'Souza, D.C., Abi-Saab, W.M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T.B., and Krystal, J.H. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological psychiatry* 57, 594-608.

D'Souza, D.C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y.T., Braley, G., Gueorguieva, R., and Krystal, J.H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29, 1558-1572.

De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F., and Di Marzo, V. (2003). Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids in health and disease* 2, 5.

De Petrocellis, L., and Di Marzo, V. (2010). Non-CB1, non-CB2 receptors for endocannabinoids, plant cannabinoids, and synthetic cannabimimetics: focus on G-protein-coupled receptors and transient receptor potential channels. *J Neuroimmune Pharmacol* 5, 103-121.

Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., and Copolov, D. (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, 9-15.

Degenhardt, L., Hall, W., and Lynskey, L. (2003). Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence* 71, 37-48.

Deplanque, D., Gele, P., Petrault, O., Six, I., Furman, C., Bouly, M., Nion, S., Dupuis, B., Leys, D., Fruchart, J.C., *et al.* (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. *J Neurosci* 23, 6264-6271.

Desfossés, J., Stip, E., Bentaleb, L.A., Lipp, O., Chiasson, J.-P., Furtos, A., Venne, K., Kouassi, E., and Potvin, S. (2012). Plasma Endocannabinoid Alterations in Individuals with Substance Use Disorder are Dependent on the "Mirror Effect" of Schizophrenia. *Frontiers in psychiatry* 3.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2005). Band 1 - Behandlungsleitlinie Schizophrenie (Darmstadt: Steinkopff-Verlag).

Devane, W.A., Dysarz, F.A., 3rd, Johnson, M.R., Melvin, L.S., and Howlett, A.C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology* 34, 605-613.

Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., and Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258, 1946-1949.

Dietrich, D.E., Kropp, S., and Emrich, H.M. (2003). [Oxcarbazepine in the treatment of affective and schizoaffective disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 71, 255-264.

Di Marzo, V., Berrendero, F., Bisogno, T., Gonzalez, S., Cavaliere, P., Romero, J., Cebeira, M., Ramos, J.A., and Fernandez-Ruiz, J.J. (2000). Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 74, 1627-1635.

Di Marzo, V., and Deutsch, D.G. (1998). Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. *Neurobiology of disease* 5, 386-404.

Di Marzo, V., Melck, D., Orlando, P., Bisogno, T., Zagoory, O., Bifulco, M., Vogel, Z., and de Petrocellis, L. (2001). Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells. *Biochemical Journal* 358, 249-255.

Dixon, L., Haas, G., Weiden, P.J., Sweeney, J., and Frances, A.J. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 148, 224-230.

Du, H., Chen, X., Zhang, J., and Chen, C. (2011). Inhibition of COX-2 expression by endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol is mediated via PPAR-gamma. *British journal of pharmacology* 163, 1533-1549.

Elsohly, M.A., and Slade, D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life sciences* 78, 539-548.

Emrich, H.M., Leweke, F.M., and Schneider, U. (1997). Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 56, 803-807.

Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) (2015). *Europäischer Drogenbericht - Trends und Entwicklungen* (Luxembourg, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union), pp. 82.

Fidaleo, M., Fanelli, F., Ceru, M., and Moreno, S. (2014). Neuroprotective Properties of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha (PPAR α) and its Lipid Ligands. *Current Medicinal Chemistry* 21, 2803-2821.

Foti, D.J., Kotov, R., Guey, L.T., and Bromet, E.J. (2010). Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry* 167, 987-993.

Fu, J. (2003). Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor. *nature*.

Gaebel, W., Zielasek, J., and Cleveland, H.R. (2013). Psychotic disorders in ICD-11. *Asian journal of psychiatry* 6, 263-265.

Galan-Rodriguez, B., Suarez, J., Gonzalez-Aparicio, R., Bermudez-Silva, F.J., Maldonado, R., Robledo, P., Rodriguez de Fonseca, F., and Fernandez-Espejo, E. (2009). Oleylethanolamide exerts partial and dose-dependent neuroprotection of substantia nigra dopamine neurons. *Neuropharmacology* 56, 653-664.

Gaoni, Y., and Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society* 86, 1646-1647.

Giuffrida, A., Leweke, F.M., Gerth, C.W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., Klosterkotter, J., and Piomelli, D. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 29, 2108-2114.

Giuffrida, A., Parsons, L.H., Kerr, T.M., Rodriguez de Fonseca, F., Navarro, M., and Piomelli, D. (1999). Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature neuroscience* 2, 358-363.

Giuffrida, A., Rodriguez de Fonseca, F., and Piomelli, D. (2000). Quantification of bioactive acylethanolamides in rat plasma by electrospray mass spectrometry. *Analytical biochemistry* 280, 87-93.

Grech, A., Van Os, J., Jones, P.B., Lewis, S.W., and Murray, R.M. (2005). Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 20, 349-353.

Hall, W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 110, 19-35.

Hall, W., and Degenhardt, L. (2014). The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug testing and analysis* 6, 39-45.

Hanlon, E.C., Tasali, E., Leproult, R., Stuhr, K.L., Doncheck, E., de Wit, H., Hillard, C.J., and Van Cauter, E. (2015). Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 100, 220-226.

Hansen, H.S. (2010). Palmitoylethanolamide and other anandamide congeners. Proposed role in the diseased brain. *Exp Neurol* 224, 48-55.

Harkany, T., Keimpema, E., Barabas, K., and Mulder, J. (2008). Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol* 286, S84-90.

Haslemo, T., Eikeseth, P.H., Tanum, L., Molden, E., and Refsum, H. (2006). The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 62, 1049-1053.

Haslemo, T., Olsen, K., Lunde, H., and Molden, E. (2012). Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit* 34, 512-517.

Helmes, E., and Landmark, J. (2003). Subtypes of schizophrenia: a cluster analytic approach. *Can J Psychiatry* 48, 702-708.

Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.U., and van Os, J. (2005). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 330, 11.

Heres, S., Cirjaliu, D.M., Dehelean, L., Matei, V.P., Podea, D.M., Sima, D., Stecher, L., and Leucht, S. (2016). The SWITCH study: rationale and design of the trial. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 266, 513-521.

- Hides, L., Dawe, S., Kavanagh, D.J., and Young, R.M. (2006). Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 189, 137-143.
- Ho, W.S., Barrett, D.A., and Randall, M.D. (2008). 'Entourage' effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *British journal of pharmacology* 155, 837-846.
- Howlett, A.C. (2002). The cannabinoid receptors. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* 68-69, 619-631.
- Igarashi, M., DiPatrizio, N.V., Narayanaswami, V., and Piomelli, D. (2015). Feeding-induced oleoylethanolamide mobilization is disrupted in the gut of diet-induced obese rodents. *Biochim Biophys Acta* 1851, 1218-1226.
- Isbell, H., Gorodetzky, C.W., Jasinski, D., Claussen, U., von Spulak, F., and Korte, F. (1967). Effects of (–)-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol in man. *Psychopharmacologia* 11, 184-188.
- Jablensky, A. (1995). Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiologic reviews* 17, 10-20.
- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J.E., Day, R., and Bertelsen, A. (1992). Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20, 1-97.
- Jones, P.B., Barnes, T.R., Davies, L., Dunn, G., Lloyd, H., Hayhurst, K.P., Murray, R.M., Markwick, A., and Lewis, S.W. (2006). Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Archives of general psychiatry* 63, 1079-1087.
- Kalant, H. (2004). Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 28, 849-863.
- Kane, J.M., Leucht, S., Carpenter, D., Docherty, J.P., and Expert Consensus Panel for Optimizing Pharmacologic Treatment of Psychotic, D. (2003). The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 12, 5-19.
- Kapur, S., Agid, O., Mizrahi, R., and Li, M. (2006). How antipsychotics work-from receptors to reality. *NeuroRx* 3, 10-21.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., and Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 13, 261-276.
- Koethe, D. (2013). Adaptive and protective aspects of the endogenous cannabinoid system in schizophrenic psychosis. *Med Habilitationsschrift, Universität Heidelberg*.
- Koethe, D., Giuffrida, A., Schreiber, D., Hellmich, M., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Piomelli, D., and Leweke, F.M. (2009a). Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 194, 371-372.
- Koethe, D., Schreiber, D., Giuffrida, A., Mauss, C., Faulhaber, J., Heydenreich, B., Hellmich, M., Graf, R., Klosterkötter, J., Piomelli, D., et al. (2009b). Sleep deprivation increases oleoylethanolamide in human cerebrospinal fluid. *J Neural Transm (Vienna)* 116, 301-305.

Korver-Nieberg, N., Quee, P.J., Boos, H.B., Simons, C.J., and Group (2011). The validity of the DSM-IV diagnostic classification system of non-affective psychoses. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 45, 1061-1068.

Koskinen, J., Lohonen, J., Koponen, H., Isohanni, M., and Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia bulletin* 36, 1115-1130.

Kristensen, K., and Cadenhead, K.S. (2007). Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry research* 151, 151-154.

Lally, J., and MacCabe, J.H. (2015). Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 114, 169-179.

Large, M.M., Smith, G., Sara, G., Paton, M.B., Kedzior, K.K., and Nielssen, O.B. (2012). Meta-analysis of self-reported substance use compared with laboratory substance assay in general adult mental health settings. *Int J Methods Psychiatr Res* 21, 134-148.

Lederbogen, F., and Meyer-Lindenberg, A. (2015). [Is city living detrimental to your health?]. *MMW Fortschr Med* 157, 70, 72-73.

Lester, H., and Wilson, S. (1999). Practical problems in recruiting patients with schizophrenia into randomised controlled trials. *Bmj* 318, 1075-1075.

Leucht, S. (2014). Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry* 75 Suppl 1, 8-14.

Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R.R., Geddes, J.R., *et al.* (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 382, 951-962.

Leucht, S., Kane, J.M., Kissling, W., Hamann, J., Etschel, E., and Engel, R.R. (2005). What does the PANSS mean? *Schizophrenia research* 79, 231-238.

Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., and Davis, J.M. (2012). Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD008016.

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Koethe, D., Schreiber, D., Nolden, B.M., Kranaster, L., Neatby, M.A., Schneider, M., Gerth, C.W., Hellmich, M., *et al.* (2007). Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophrenia research* 94, 29-36.

Leweke, F.M., Giuffrida, A., Wurster, U., Emrich, H.M., and Piomelli, D. (1999). Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 10, 1665-1669.

Leweke, F.M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C.W., Hoyer, C., Klosterkotter, J., Hellmich, M., and Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry* 2, e94.

Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., *et al.* (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353, 1209-1223.

Lyne, J., Kelly, B.D., and O'Connor, W.T. (2004). Schizophrenia: a review of neuropharmacology. *Ir J Med Sci* 173, 155-159.

Maccarrone, M., Bab, I., Biro, T., Cabral, G.A., Dey, S.K., Di Marzo, V., Konje, J.C., Kunos, G., Mechoulam, R., Pacher, P., *et al.* (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in pharmacological sciences* 36, 277-296.

Manrique-Garcia, E., Zammit, S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Andreasson, S., and Allebeck, P. (2014). Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med* 44, 2513-2521.

Mauri, M.C., Steinhilber, C.P., Marino, R., Invernizzi, E., Fiorentini, A., Cerveri, G., Baldi, M.L., and Barale, F. (2005). Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 20, 55-60.

McCleery, A., Addington, J., and Addington, D. (2006). Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophrenia research* 88, 187-191.

McGrath, J., Saha, S., Chant, D., and Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic reviews* 30, 67-76.

McGrath, J.J. (2005). Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004. *Acta psychiatrica Scandinavica* 111, 4-11.

Meltzer, H.Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 14, 1-20.

Meltzer, H.Y. (2000). An atypical compound by any other name is still a. *Psychopharmacology* 148, 16-19.

Miyar, J., and Adams, C.E. (2013). Content and quality of 10,000 controlled trials in schizophrenia over 60 years. *Schizophrenia bulletin* 39, 226-229.

Morgan, C.J., Page, E., Schaefer, C., Chatten, K., Manocha, A., Gulati, S., Curran, H.V., Brandner, B., and Leweke, F.M. (2013). Cerebrospinal fluid anandamide levels, cannabis use and psychotic-like symptoms. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 202, 381-382.

Mosolov, S.N., Potapov, A.V., and Ushakov, U.V. (2012). Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. *Ann Gen Psychiatry* 11, 1.

Movahed, P., Jonsson, B.A., Birnir, B., Wingstrand, J.A., Jorgensen, T.D., Ermund, A., Sterner, O., Zygmunt, P.M., and Hogestatt, E.D. (2005). Endogenous unsaturated C18 N-acylethanolamines are vanilloid receptor (TRPV1) agonists. *J Biol Chem* 280, 38496-38504.

Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Levinson, D.F., Singh, H., Bellack, A.S., Kee, K., Morrison, R.L., and Yadalam, K.G. (1990). Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophrenia bulletin* 16, 31-56.

Muller, M.J., Rossbach, W., Davids, E., Wetzel, H., and Benkert, O. (2000). [Evaluation of standardized training for the "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS)]. *Der Nervenarzt* 71, 195-204.

Muller, N. (2013). The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 25, 292-298.

Munro, S., Thomas, K.L., and Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.

- Muscatello, M.R., Pacetti, M., Cacciola, M., La Torre, D., Zoccali, R., D'Arrigo, C., Migliardi, G., and Spina, E. (2005). Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 46, 771-774.
- Naber, D., Moritz, S., Lambert, M., Pajonk, F.G., Holzbach, R., Mass, R., and Andresen, B. (2001). Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia research* 50, 79-88.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014). Psychosis and Schizophrenia in adults: prevention and management.
- Niemi-Pynttari, J.A., Sund, R., Putkonen, H., Vormaa, H., Wahlbeck, K., and Pirkola, S.P. (2013). Substance-induced psychoses converting into schizophrenia: a register-based study of 18,478 Finnish inpatient cases. *J Clin Psychiatry* 74, e94-99.
- Overall, J.E., and Gorham, D.R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10, 799-812.
- Pain, S. (2015). A potted history. *Nature* 525, S10-11.
- Patel, M.X., Bowskill, S., Couchman, L., Lay, V., Taylor, D., Spencer, E.P., and Flanagan, R.J. (2011). Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. *J Clin Psychopharmacol* 31, 411-417.
- Pertwee, R.G. (2005). The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J* 7, E625-654.
- Pertwee, R.G., and Ross, R.A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66, 101-121.
- Pfeiffer-Gerschel, T., Jakob, L., Stumpf, D., Budde, A., Rummel, C., and Casati, A. (2014). Bericht 2014 des nationalen REITOX-Knotenpunkts an die EBDD - Neue Entwicklungen und Trends - Deutschland (München: Deutsche Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (DBDD)), pp. 228.
- Potter, D.J., Clark, P., and Brown, M.B. (2008). Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology. *Journal of forensic sciences* 53, 90-94.
- Potvin, S., Briand, C., Prouteau, A., Bouchard, R.H., Lipp, O., Lalonde, P., Nicole, L., Lesage, A., and Stip, E. (2005). CANTAB explicit memory is less impaired in addicted schizophrenia patients. *Brain Cogn* 59, 38-42.
- Potvin, S., Joyal, C.C., Pelletier, J., and Stip, E. (2008a). Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research* 100, 242-251.
- Potvin, S., Kouassi, E., Lipp, O., Bouchard, R.H., Roy, M.A., Demers, M.F., Gendron, A., Astarita, G., Piomelli, D., and Stip, E. (2008b). Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol* 22, 262-269.
- Prata, D., Mechelli, A., and Kapur, S. (2014). Clinically meaningful biomarkers for psychosis: a systematic and quantitative review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, 134-141.
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S.T., and D'Souza, D.C. (2014). Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in psychiatry* 5, 54.

Rätsch, C. (2013). *Cannabis indica* Lamarck. In Enzyklopädie der psychoaktiven Pflanzen : Botanik, Ethnopharmakologie und Anwendung, C. Rätsch, ed. (Aarau: AT-Verl.), pp. 126-141.

Realini, N., Rubino, T., and Parolaro, D. (2009). Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society* 60, 132-138.

Reece, A.S. (2009). Chronic toxicology of cannabis. *Clinical toxicology* 47, 517-524.

Rittmannsberger, H. (2012). [The diagnosis "schizophrenia": past, present and future]. *Psychiatr Danub* 24, 408-414.

Sartorius, N., Jablensky, A., Korten, A., Ernberg, G., Anker, M., Cooper, J.E., and Day, R. (1986). Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16, 909-928.

Schäfer, C. (2015). Exploration der Endocannabinoide und verwandter Fettsäureethanolamide im Serum von Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung und/oder Posttraumatischen Belastungsstörung: Validierung einer LC-MS/MS-Methode. *Med Dissertation, Universität Köln*.

Schneider, M. (2008). Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addiction biology* 13, 253-263.

Schneider, M. (2012). The impact of pubertal exposure to cannabis on brain: a focus on animal studies. In *Marijuana and madness*, D. Castle, R.M. Murray, and D.C. D'Souza, eds. (Cambridge [u.a.]: Cambridge University Press), pp. 82-90.

Schomacher, M., Muller, H.D., Sommer, C., Schwab, S., and Schabitz, W.R. (2008). Endocannabinoids mediate neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1240, 213-220.

Schreiber, D., Harlfinger, S., Nolden, B.M., Gerth, C.W., Jaehde, U., Schomig, E., Klosterkotter, J., Giuffrida, A., Astarita, G., Piomelli, D., *et al.* (2007). Determination of anandamide and other fatty acyl ethanolamides in human serum by electrospray tandem mass spectrometry. *Analytical biochemistry* 361, 162-168.

Schubart, C.D., Sommer, I.E., van Gastel, W.A., Goetgebuer, R.L., Kahn, R.S., and Boks, M.P. (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophrenia research* 130, 216-221.

Shen, L.H., Liao, M.H., and Tseng, Y.C. (2012). Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders. *J Biomed Biotechnol* 2012, 259349.

Singh, M.M., and Kay, S.R. (1975). A comparative study of haloperidol and chlorpromazine in terms of clinical effects and therapeutic reversal with benztropine in schizophrenia. Theoretical implications for potency differences among neuroleptics. *Psychopharmacologia* 43, 103-113.

Skoog, D.A., Holler, F.J., and Crouch, S.R. (2013). Molekülmassenspektrometrie. In *Instrumentelle Analytik*, D.A. Skoog, F.J. Holler, and S.R. Crouch, eds. (Berlin Heidelberg: Springer-Verlag), pp. 539-574.

Slade, D., Mehmedic, Z., Chandra, S., and Elsohly, M.A. (2012). Is cannabis becoming more potent? In *Marijuana and madness*, D. Castle, R.M. Murray, and D.C. D'Souza, eds. (Cambridge [u.a.]: Cambridge University Press), pp. 35-54.

Sparling, P.B., Giuffrida, A., Piomelli, D., Rosskopf, L., and Dietrich, A. (2003). Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport* 14, 2209-2211.

Stout, S.M., and Cimino, N.M. (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 46, 86-95.

Suhara, T., Okubo, Y., Yasuno, F., Sudo, Y., Inoue, M., Ichimiya, T., Nakashima, Y., Nakayama, K., Tanada, S., Suzuki, K., *et al.* (2002). Decreased Dopamine D2 Receptor Binding in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Archives of general psychiatry* 59, 25.

Sun, Y., Alexander, S.P., Garle, M.J., Gibson, C.L., Hewitt, K., Murphy, S.P., Kendall, D.A., and Bennett, A.J. (2007). Cannabinoid activation of PPAR alpha; a novel neuroprotective mechanism. *British journal of pharmacology* 152, 734-743.

Tandon, R., and Bruijnzeel, D. (2014). The Evolving Nosology of Schizophrenia: Relevance for Treatment. In *Schizophrenia : recent advances in diagnosis and treatment*, P.G. Janciak, S.R. Marder, R. Tandon, and M. Goldman, eds. (New York, NY [u.a.]: Springer), pp. 13-23.

Tandon, R., Nasrallah, H.A., and Keshavan, M.S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research* 110, 1-23.

Thieme, U., Schelling, G., Hauer, D., Greif, R., Dame, T., Laubender, R.P., Bernhard, W., Thieme, D., Campolongo, P., and Theiler, L. (2014). Quantification of anandamide and 2-arachidonoylglycerol plasma levels to examine potential influences of tetrahydrocannabinol application on the endocannabinoid system in humans. *Drug testing and analysis* 6, 17-23.

Thornley, B., and Adams, C. (1998). Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 317, 1181-1184.

Tinoco, A.B., Armirotti, A., Isorna, E., Delgado, M.J., Piomelli, D., and de Pedro, N. (2014). Role of oleoylethanolamide as a feeding regulator in goldfish. *J Exp Biol* 217, 2761-2769.

Trepanier, M.O., Hopperton, K.E., Mizrahi, R., Mechawar, N., and Bazinet, R.P. (2016). Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular psychiatry* 21, 1009-1026.

United Nations Office on Drugs and Crime (2015). *World Drug Report 2015*, U.N. publication, ed. (Wien: UNODC), pp. 118.

van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., and Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 156, 319-327.

van Os, J., Rutten, B.P., and Poulton, R. (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophrenia bulletin* 34, 1066-1082.

Veen, N.D., Selten, J.-P., van der Tweel, I., Feller, W.G., Hoek, H.W., and Kahn, R.S. (2004). Cannabis Use and Age at Onset of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 501-506.

Watkins, C.C., and Andrews, S.R. (2016). Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia research* 176, 14-22.

- Widschwendter, C.G., and Fleischhacker, W.W. (2005). [Pathophysiology of schizophrenia and its impact on pharmacotherapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73 Suppl 1, S32-37.
- Wink, M., van Wyk, B.-E., and Wink, C. (2008). *Cannabis sativa*. In *Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen*, M. Wink, B.-E. van Wyk, and C. Wink, eds. (Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.), p. 77.
- World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191-2194.
- Wu, T.H., Chiu, C.C., Shen, W.W., Lin, F.W., Wang, L.H., Chen, H.Y., and Lu, M.L. (2008). Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1889-1893.
- Wunderink, L., Nieboer, R.M., Wiersma, D., Sytema, S., and Nienhuis, F.J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 70, 913-920.
- Wunderink, L., Nienhuis, F.J., Sytema, S., Slooff, C.J., Knegtering, R., and Wiersma, D. (2007). Guided Discontinuation Versus Maintenance Treatment in Remitted First-Episode Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry* 68, 654-661.
- Yao, J.K., van Kammen, D.P., Reddy, R.D., Keshavan, M.S., Schmid, P.C., Berdyshev, E.V., Krebsbach, R.J., and Schmid, H.H.O. (2002). Elevated endocannabinoids in plasma from patients with schizophrenia. *Biological psychiatry* 51, 64S-65S.
- Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., and Lewis, G. (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 325, 1199.
- Zammit, S., Moore, T.H., Lingford-Hughes, A., Barnes, T.R., Jones, P.B., Burke, M., and Lewis, G. (2008). Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 193, 357-363.
- Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., McGuire, P.K., and Guimaraes, F.S. (2012). A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des* 18, 5131-5140.
- Zuardi, A.W., Crippa, J.A.S., Hallak, J.E.C., Moreira, F.A., and Guimaraes, F.S. (2006). Cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res* 39, 421-429.
- Zuardi, A.W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., and Karniol, I.G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by d9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 76, 245-250.
- Zullino, D.F., Delessert, D., Eap, C.B., Preisig, M., and Baumann, P. (2002). Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *International Clinical Psychopharmacology* 17, 141-143.

7. Eigene Veröffentlichungen

Meyrath D, Köthe D, Hoppe-Tichy T, Schnell K. Impact des Endocannabinoid-Systems und Cannabis-Konsums auf die Ansprechrate einer neuroleptischen Therapie bei Schizophrenie. Kurzvortrag, 5. LAUD-Forschungstagung, Aachen, 28.11.2015. Krankenhauspharmazie 2016;37 (3):101.

Niemann, D., Bertsche, A., Meyrath, D., Koepf, E.D., Traiser, C., Seebald, K., Schmitt, C.P., Hoffmann, G.F., Haefeli, W.E., and Bertsche, T. (2015). A prospective three-step intervention study to prevent medication errors in drug handling in paediatric care. J Clin Nurs 24, 101-114.

Niemann, D., Bertsche, A., Meyrath, D., Oelsner, S., Ewen, A.L., Pickardt, B., Henhapl, T., Hoffmann, G., Meyburg, J., and Bertsche, T. (2014). Drug handling in a paediatric intensive care unit--can errors be prevented by a three-step intervention? Klin Padiatr 226, 62-67.

8. Anhang

Bewertungsbogen PANSS

Positiv- und Negativ-Syndrom Skala (PANSS)

Die Bewertungen basieren auf der Gesamtheit der Informationen der **vergangenen Woche**.
Es ist immer die höchstmögliche zutreffende Bewertungszahl zu vergeben

Positivskala (P)

- p01 Wahneideen:** Überzeugungen, die unbegründet, unrealistisch und eigentümlich sind.
- Grundlage der Bewertung: Beim *Interview* ausgedrückte Denkinhalte und deren Einfluss auf soziale Beziehungen und Verhalten.
- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
 - 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
 - 3 Leicht: Vorhandensein von ein bis zwei Wahneideen, die vage und nicht herauskristallisiert sind und an denen nicht hartnäckig festgehalten wird. Die Wahneideen interferieren nicht mit dem Denken, den sozialen Beziehungen oder dem Verhalten.
 - 4 Mäßig: Vorhandensein entweder eines kaleidoskopischen Musters wenig ausgeformter instabiler Wahneideen oder weniger, wohlausgeformter Wahneideen, die gelegentlich mit dem Denken, den Sozialbeziehungen oder dem Verhalten interferieren.
 - 5 Mäßig schwer: Vorhandensein zahlreicher wohlausgeformter Wahneideen, an denen hartnäckig festgehalten wird und die gelegentlich mit dem Denken, den Sozialbeziehungen oder dem Verhalten interferieren
 - 6 Schwer: Vorhandensein eines stabilen Satzes von Wahneideen, die herauskristallisiert, eventuell systematisiert und verhärtet sind und die offenkundig mit dem Denken, den Sozialbeziehungen oder dem Verhalten interferieren.
 - 7 Extrem: Vorhandensein eines stabilen Satzes von Wahneideen, die entweder in hohem Maße systematisiert oder sehr zahlreich sind und erhebliche Bereiche des Lebens des Patienten dominieren. Dies resultiert häufig in unangemessenem und unverantwortlichem Handeln, welches die Sicherheit des Patienten oder Anderer gefährdet.
- p02 Formale Denkstörung:** Desorganisierter Denkprozess, charakterisiert durch Unterbrechung zielgerichteter Abfolgen, z.B. Umständlichkeit, Vorbeireden, loses Assoziieren, Sprunghaftigkeit, grob unlogisches Denken oder Sperrungen
- Grundlage der Bewertung: Kognitiv-verbale Prozesse, die im Verlauf des Interviews beobachtet werden.
- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
 - 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
 - 3 Leicht: Das Denken ist umständlich, tangential oder scheinlogisch. Es bestehen leichte Schwierigkeiten, das Denken auf ein Ziel zu richten, und unter Druck mag sich eine gewisse Lockerung der Assoziationen zeigen.
 - 4 Mäßig: Kann die Gedankengänge fokussieren, wenn die Zusammenhänge kurz und strukturiert sind, wird aber weitschweifig und belanglos, wenn es sich um komplexere Zusammenhänge handelt oder wenn minimaler Druck besteht.
 - 5 Mäßig schwer: Hat im Allgemeinen Schwierigkeiten im Organisieren der Gedanken, was sich auch ohne Druck in häufigen Belanglosigkeiten, Verlust des Zusammenhangs oder in Lockerung der Assoziationen erweist.
 - 6 Schwer: Das Denken ist ernsthaft entgleist und innerlich inkonsistent, was in groben Entgleisungen und Abrissen im Gedankenablauf resultiert, die nahezu beständig erfolgen.
 - 7 Extrem: Die Gedanken sind derart zerfahren, dass der Patient inkohärent ist. Es besteht eine deutliche Lockerung der Assoziationen, welche die Kommunikation vollständig verunmöglicht, zum Beispiel „Wortsalat“ oder Stummheit.

<p>p03 Halluzinationen:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Aussagen oder Verhalten zeigen Wahrnehmungen an, die nicht durch externe Stimuli erzeugt werden. Diese können im Gehör-, im visuellen oder Geruchsbereich oder im somatischen Bereich erfolgen.</p> <p>Aussagen und körperliche Manifestationen im Verlaufe des Interviews, wie auch Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie über das Verhalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Eine oder zwei klar ausgeformte, aber selten auftretende Halluzinationen oder aber eine Anzahl von vagen abnormen Wahrnehmungen, die nicht zur Verzerrung des Denkens oder Verhaltens führen. 4 Mäßig: Halluzinationen erfolgen häufig, aber nicht andauernd, und das Denken und Verhalten des Patienten sind nur geringfügig beeinträchtigt. 5 Mäßig schwer: Halluzinationen sind häufig, können mehr als eine Sinnesqualität einbeziehen und tendieren zu einer Verzerrung des Denkens und/oder Zerrissenheit des Verhaltens. Der Patient mag diesen Erfahrungen eine wahnhafte Interpretation beimessen und sie gefühlsmäßig und gelegentlich verbal beantworten. 6 Schwer: Halluzinationen sind fast dauernd vorhanden und führen zu erheblicher Zerrüttung des Denkens und Verhaltens. Der Patient behandelt sie wie reale Wahrnehmungen und seine Leistungsfähigkeit wird durch häufiges emotionelles und verbales Antworten auf sie behindert. 7 Extrem: Der Patient ist fast dauernd mit Halluzinationen beschäftigt, die praktisch das Denken und Verhalten dominieren. Sie bekommen eine starre, wahnhafte Interpretation und rufen verbale und Verhaltensantworten hervor, bis hin zum Gehorsam gegenüber Befehlshalluzinationen.
<p>p04 Erregung:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Überaktivierung, die sich in beschleunigtem motorischem Verhalten, erhöhtem Ansprechen auf Reize, Hypervigilanz oder übermäßiger Stimmungs labilität widerspiegelt.</p> <p>Manifestation des Verhaltens im Verlauf des Interviews wie auch Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie über das Verhalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Neigt während des ganzen Interviews zu leichter Agitation, Hypervigilanz oder leichtem Hyperarousal, aber ohne ausgeprägte Episoden von Erregung oder starker Stimmungs labilität. Die Sprechweise kann leicht gezwungen sein. 4 Mäßig: Agitation oder Hyperarousal sind während des ganzen Interviews klar ersichtlich, wobei Sprechweise und allgemeine Mobilität betroffen sind, oder es erfolgen spontane Ausbrüche. 5 Mäßig schwer: Man beobachtet eine merkbare Hyperaktivität oder häufige Ausbrüche motorischer Aktivität, was es für den Patienten schwierig macht, für länger als einige Minuten still zu sitzen. 6 Schwer: Starke Erregung dominiert das Interview, begrenzt die Aufmerksamkeit und beeinträchtigt in einem gewissen Ausmaß persönliche Funktionen wie etwa Essen oder Schlafen. 7 Extrem: Starke Erregung hat ernsthafte Auswirkungen auf das Essen und Schlafen und macht zwischenmenschliche Interaktion praktisch unmöglich. Beschleunigung von Sprechweise und motorischer Aktivität kann zu Inkohärenz und Erschöpfung führen.
<p>p05 Größenideen:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Übertriebene Selbsteinschätzung und unrealistische Überzeugungen von eigener Überlegenheit, mit Wahnideen von außerordentlichen Fähigkeiten, Reichtum, Wissen, Berühmtheit, Macht und moralischer Rechtschaffenheit.</p> <p>Im Interview ausgedrückter Denkinhalt und dessen Einfluss auf das Verhalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Eine gewisse Überschwänglichkeit oder Überheblichkeit ist offenkundig, aber ohne eindeutigen Größenwahn. 4 Mäßig: Fühlt sich ebenso eindeutig wie unrealistische anderen überlegen. Einige, wenig ausgeformte Wahnideen über den eigenen Sonderstatus oder die eigenen Fähigkeiten können vorhanden sein, ohne dass danach gehandelt wird. 5 Mäßig schwer: Eindeutige Wahnideen über bemerkenswerte Fähigkeiten, Stellung oder Macht werden ausgedrückt und beeinflussen die Einstellung, aber nicht das Verhalten. 6 Schwer: Eindeutige Wahnideen von bemerkenswerter Überlegenheit, welche mehr als ein Merkmal umfassen (Reichtum, Wissen, Berühmtheit etc.), beeinflussen die Interaktionen und dienen als Handlungsbasis. 7 Extrem: Denken, Interaktionen und Verhalten werden durch vielfältige Wahnideen über erstaunliche Befähigung, Reichtum, Wissen, Macht und/oder moralische Struktur dominiert, die bizarre Formen annehmen können.

p06 Misstrauen/Verfolgungsideen	Unrealistische oder übertriebene Verfolgungsideen, die sich in Vorsicht, argwöhnischer Haltung, misstrauischem Aufpassen oder der glatten Wahnidee widerspiegeln, dass andere es böse mit einem meinten.
Grundlage der Bewertung:	Im Interview ausgedrückter Denkinhalt und dessen Einfluss auf das Verhalten.
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Zeigt eine vorsichtige oder sogar argwöhnische Haltung, aber Gedanken, Interaktionen und Verhalten sind nur minimal betroffen. 4 Mäßig: Argwohn ist offenkundig und stört das Interview und/oder das Verhalten; es gibt aber keine Anzeichen für Verfolgungswahn. Alternativ können Anzeichen lose ausgeformter wahnhafter Verfolgungsideen bestehen, aber diese scheinen die Einstellung und die zwischenmenschlichen Beziehungen des Patienten nicht zu beeinträchtigen. 5 Mäßig schwer: Der Patient zeigt starken Argwohn, welcher zu erheblicher Zerrüttung der zwischenmenschlichen Beziehung führt. Alternativ bestehen eindeutig wahnhafte Verfolgungsideen, welche aber nur begrenzte Wirkung auf die zwischenmenschlichen Beziehungen und das Verhalten ausüben. 6 Schwer: Eindeutiger, vorherrschender Verfolgungswahn, der systematisiert sein kann und in die zwischenmenschlichen Beziehungen merkbar eingreift. 7 Extrem: Ein Netzwerk systematisierter wahnhafter Verfolgungsideen dominiert das Denken, die sozialen Beziehungen und das Verhalten des Patienten.
p07 Feindseligkeit:	Verbaler und nicht verbaler Ausdruck von Ärger und Groll, mit Sarkasmus, passiv-aggressivem Verhalten, Beschimpfung und Tätlichkeiten.
Grundlage der Bewertung:	Zwischenmenschliches Verhalten während des Interviews und Berichte des Betreuungspersonals und der Familie.
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Indirekte oder gezügelte Übermittlung von Ärger, wie etwa Sarkasmus, Respektlosigkeit, feindselige Äußerungen und gelegentliche Reizbarkeit. 4 Mäßig: Zeigt mit häufiger Reizbarkeit und direktem Ausdruck von Ärger oder Groll eine offen feindselige Haltung. 5 Mäßig schwer: Der Patient ist in hohem Maß reizbar und gelegentlich beleidigend oder drohend. 6 Schwer: Mangel an Zusammenarbeit, Beschimpfungen oder Drohungen beeinflussen das Interview merklich und wirken sich ernsthaft auf die sozialen Beziehungen aus. Der Patient ist eventuell ausfallend und destruktiv, wird aber gegenüber anderen nicht tötlich. 7 Extrem: Starke Wut resultiert in Ablehnung der Zusammenarbeit, was weitere Interaktionen ausschließt oder in Episoden tätlichen Angriffs auf andere ausartet.

Negativskala (N)

n01 Affektverflachung:	Verminderte affektive Antwortbreite, charakterisiert etwa durch eine Abnahme der Mimik, der Modulation von Gefühlen und der sprechenden Gestik.
Grundlage der Bewertung:	Beobachtung der körperlichen Manifestation, des affektiven Tonus und der emotionalen Antwortbreite während des <i>Interviews</i>
	<ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Die Änderungen der Mimik und die wenigen ausdrucksvollen Gesten erscheinen geschraubt, gezwungen und künstlich oder sie entbehren der Modulation. 4 Mäßig: Reduzierte Reichweite der Mimik und wenige ausdrucksvolle Gesten führen zu einem schwerfälligen Erscheinungsbild. 5 Mäßig schwer: Der Affekt ist generell „flach“, mit nur gelegentlichen Änderungen der Mimik und einer geringen Anzahl sprechender Gesten. 6 Schwer: Meist zeigt sich eine starke Verflachung und Armut an Emotionen. Eventuell finden sich unmodulierte, extrem affektive Entladungen, wie Aufregung, Wutanfälle oder unangemessenes, unkontrollierte Gelächter. 7 Extrem: Änderungen der Mimik und ersichtliche sprechende Gestik sind praktisch nicht vorhanden. Der Patient scheint praktisch nicht vorhanden. Der Patient scheint beständig einen leeren oder „hölzernen“ Ausdruck zu zeigen.

<p>n02 Emotionaler Rückzug:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Fehlen von Interesse, Teilhabe und affektiver Bindung an die Lebensumstände.</p> <p>Berichte des <i>Betreuungspersonals</i> und der <i>Familie</i> über die Funktionsfähigkeit und Beobachtung des zwischenmenschlichen Verhaltens im Verlauf des <i>Interviews</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Ist gewöhnlich ohne Initiative, zeigt eventuell mangelhaftes Interesse an den Ereignissen in der Umgebung. 4 Mäßig: Der Patient steht im Allgemeinen in emotionaler Distanz zu seiner Umgebung und ihren Anregungen, kann aber bei Ermutigung daran beteiligt werden. 5 Mäßig schwer: Der Patient ist von Personen und Ereignissen in seinem Milieu klar emotional distanziert und widerstrebt allen Bemühungen, ihn einzubeziehen. Er scheint weit weg, gefügig und ziellos, kann aber zumindest für kurze Zeit ins Gespräch einbezogen werden und neigt zu persönlichen Bedürfnissen, manchmal mit fremder Hilfe. 6 Schwer: Starker Mangel an Interesse und emotionaler Beteiligung resultiert in einer begrenzten Unterhaltung mit anderen und in häufiger Vernachlässigung der Körperpflege, für welche der Patient Aufsicht benötigt. 7 Extrem: Als Resultat eines tiefen Mangels an Interesse und emotionaler Bindung ist der Patient fast völlig entrückt, nicht ansprechbar und nachlässig in den persönlichen Bedürfnissen.
<p>n03 Mangelnder affektiver Rapport:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Fehlen von zwischenmenschlichem Einfühlungsvermögen, Offenheit im Gespräch und Gefühlen der Vertrautheit, des Interesses oder des Einvernehmens mit dem Interviewer. Dies ist aus der Distanzhaltung und der reduzierten verbalen und nicht-verbalen Verständigung ersichtlich.</p> <p>Das Verhalten gegenüber einer anderen Person beim <i>Interview</i>.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Die Unterhaltung ist gekennzeichnet durch einen geschraubten, angestregten oder künstlichen Ton. Sie mag emotionale Tiefe vermissen lassen oder zum Verbleiben auf einer unpersönlichen, intellektuellen Ebene tendieren. 4 Mäßig: Das Verhalten des Patienten ist gekennzeichnet durch ein sich abseits halten, er hält ziemlich offenkundig Distanz zu anderen Personen. Eventuell beantwortet er Fragen mechanisch, spielt den Gelangweilten oder äußert Desinteresse. 5 Mäßig schwer: Mangelndes Einvernehmen ist offensichtlich und behindert die Ergiebigkeit des Interviews deutlich. Der Patient neigt eventuell dazu, Blick- und Gesichtskontakt zu vermeiden. 6 Schwer: Der Patient ist hochgradig indifferent, mit starker Distanz zu anderen Personen. Die Antworten sind flüchtig und es gibt wenig nicht-verbale Anzeichen von Beteiligung. Blick- und Gesichtskontakt werden häufig vermieden. 7 Extrem: Der Interviewer ist dem Patienten völlig egal. Er erscheint vollkommen gleichgültig und vermeidet während des Interviews durchweg Blick- oder Gesichtskontakt und nicht-verbale Interaktionen.
<p>n04 Soziale Passivität und Apathie:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Verminderung von Interesse an und zu sozialen Interaktionen infolge von Passivität, Apathie, Anergie oder Willensschwäche. Dies führt zu verminderter sozialer Einbindung und zur Vernachlässigung der Aktivitäten des Alltagslebens.</p> <p>Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie über das Sozialverhalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Zeigt gelegentliches Interesse an sozialen Aktivitäten, aber wenig Initiative. Lässt sich in der Regel mit anderen nur ein, wenn diese zuerst auf ihn zukommen. 4 Mäßig: Begleitet die meisten sozialen Aktivitäten passiv, aber auf eine desinteressierte und mechanische Weise. Neigt dazu, sich in den Hintergrund zurückzuziehen. 5 Mäßig schwer: Nimmt nur an einer Minderzahl von Aktivitäten passiv teil und zeigt praktisch kein Interesse oder Initiative. Verbringt generell wenig Zeit mit anderen. 6 Schwer: Neigt dazu, apathisch und isoliert zu sein; nimmt sehr selten an sozialen Aktivitäten teil und vernachlässigt gelegentlich persönliche Bedürfnisse. Hat sehr wenig spontane soziale Kontakte. 7 Extrem: Tief apathisch, sozial isoliert und persönlich vernachlässigt.

<p>n05 Schwierigkeiten beim abstrakten Denken:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Beeinträchtigung bei der Anwendung abstrakt-symbolischen Denkens, feststellbar als Schwierigkeiten im Einordnen, im Bilden von Verallgemeinerungen und in der Überschreitung des konkreten oder egozentrischen Denkens in Problemlösungsaufgaben.</p> <p>Antworten auf Fragen nach Ähnlichkeiten und zur Sprichwortinterpretation und Gebrauch des konkreten statt des abstrakten Denkmodus im Verlaufe des Interviews.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Neigt dazu, schwierigeren Sprichwörtern eine wörtliche oder personenbezogene Interpretation zu geben und hat eventuell einige Probleme mit Begriffen, die recht abstrakt sind oder in einem entfernten Zusammenhang stehen. 4 Mäßig: Wendet oft konkretes Denken an. Hat Schwierigkeiten mit den meisten Sprichwörtern und bei einigen Begriffskategorien. Lässt sich durch funktionelle Aspekte und hervorstechende Merkmale ablenken. 5 Mäßig schwer: Denkt primär in konkreten Begriffen, legt Schwierigkeiten bei den meisten Sprichwörtern und bei vielen Begriffskategorien an den Tag. 6 Schwer: Ist unfähig, die abstrakte Bedeutung irgendeines Sprichworts oder eines bildhaften Ausdrucks zu erfassen und kann nur die allereinfachsten Ähnlichkeiten klassifizieren. Das Denken ist entweder nichtssagend oder in funktionelle Aspekte, hervorstechende Merkmale und eigentümliche Interpretationen eingerastet. 7 Extrem: Kann nur in konkreten Begriffen denken. Zeigt keinerlei Verständnis von Sprichwörtern, gebräuchlichen Metaphern oder Gleichnissen und einfachen Kategorien. Sogar hervorstechende Merkmale und funktionelle Attribute dienen nicht als Basis einer Begriffsklassifikation. Diese Bewertung mag auf diejenigen Patienten angewendet werden, die wegen starker kognitiver Behinderung nicht einmal minimal mit dem Untersucher interagieren können.
<p>n06 Mangel an Spontantität und Flüssigkeit der Sprache:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Reduktion des normalen Kommunikationsflusses, verbunden mit Apathie, Willenlosigkeit, Abwehrhaltung oder kognitivem Defizit. Dies wird in der Flüssigkeit und Ergiebigkeit des verbal-interaktiven Prozesses augenscheinlich.</p> <p>Im Verlauf des Interviews beobachtete kognitiv-verbale Prozesse.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Das Gespräch zeigt wenig Initiative seitens des Patienten. Seine Antworten neigen zur Kürze und Schmucklosigkeit und erfordern vom Interviewer direkte führende Fragen. 4 Mäßig: Dem Gespräch fehlt der freie Fluss: es erscheint holperig oder stockend. Häufig sind führende Fragen notwendig, um hinreichende Antworten zu erhalten und mit dem Gespräch fortfahren zu können. 5 Mäßig schwer: Der Patient zeigt einen starken Mangel an Spontantität und Offenheit, weil er die Fragen des Interviewers immer nur mit ein oder zwei kurzen Sätzen beantwortet. 6 Schwer: Die Antworten des Patienten sind hauptsächlich auf ein paar Worte oder kurze Phrasen beschränkt, die darauf abzielen, die Unterhaltung zu vermeiden oder abzukürzen (z.B. „Weiß nicht.“, „Darf ich nicht sagen.“). Als Resultat ist das Gespräch ernstlich beeinträchtigt und das Interview in hohem Maße unproduktiv. 7 Extrem: Die verbale Leistung ist, höchstens, auf eine gelegentliche Äußerung beschränkt, was ein Gespräch verunmöglicht.
<p>n07 Stereotype Gedanken:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Verringerte Flüssigkeit, Spontantität und Flexibilität des Denkens, was sich am rigiden, ständig wiederholten oder dürrtigen Inhalt erweist.</p> <p>Während des Interviews beobachtete kognitiv-verbale Prozesse.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Eine gewisse Rigidität in den Einstellungen oder Anschauungen. Der Patient mag es ablehnen, alternative Positionen in Betracht zu ziehen, oder hat eventuell Schwierigkeiten, von einer Idee zur anderen überzugehen. 4 Mäßig: Das Gespräch kreist um ein ständig wiederkehrendes Thema, mit der Schwierigkeit zu einem neuen Gegenstand überzugehen. 5 Mäßig schwer: Das Denken ist rigide und voller Wiederholungen, bis zu einem Punkt, wo das Gespräch trotz der Bemühungen des Interviewers auf nur zwei bis drei dominierende Themen beschränkt bleibt. 6 Schwer: Unkontrollierte Wiederholung von Forderungen, Feststellungen, Ideen oder Fragen, was das Gespräch stark behindert. 7 Extrem: Denken, Verhalten und Gespräch werden durch ständige Wiederholung fixer Ideen oder beschränkter Phrasen dominiert, was zu grober Rigidität, Unangemessenheit und Beschränktheit der Kommunikation des Patienten führt.

Skala der allgemeinen Psychopathologie (G)

<p>g01 Sorge um die Gesundheit:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Körperliche Beschwerden oder Vorstellungen von körperlichen Krankheiten oder Funktionsstörungen reichen vom vagen Eindruck krank zu sein bis zu offenkundigen Wahnideen katastrophalen körperlichen Krankseins.</p> <p>Beim Interview geäußelter Denkinhalt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Ausgeprägte Besorgnis über den Gesundheitszustand oder körperliche Probleme, wie aus gelegentlichen Fragen und dem Wunsch nach beruhigenden Versicherungen hervorgeht. 4 Mäßig: Beklagt sich über den schlechten Gesundheitszustand oder Störungen der Körperfunktion, aber es besteht diesbezüglich keine wahnhafte Überzeugung, und die übermäßige Besorgtheit kann durch Beruhigung beschwichtigt werden. 5 Mäßig schwer: Der Patient äußert zahlreiche oder häufige Klagen über körperliche Krankheit oder gestörte Körperfunktionen oder aber er offenbart eine oder zwei offenkundige Wahnideen zu diesen Themen, ist aber nicht ausschließlich damit beschäftigt. 6 Schwer: Der Patient wird durch eine oder wenige offenkundige Wahnideen über eine körperliche Erkrankung oder eine organische Funktionsstörung beunruhigt, aber affektiv ist er nicht völlig in diese Themen versenkt und die Gedanken können vom Interviewer mit einiger Anstrengung abgelenkt werden. 7 Extrem: Zahlreiche und häufig angegebene somatische Wahnideen oder nur wenige somatische Wahnideen von allerdings katastrophaler Natur, welche den Gemütszustand und das Denken des Patienten völlig beherrschen.
<p>g02 Angst:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Subjektive Erfahrung von Nervosität, Besorgnis, Erwartungsangst oder Unruhe, welche von übermäßiger Besorgtheit über Gegenwart und Zukunft bis zu Panik reicht.</p> <p>Aussagen im Verlauf des Interviews und entsprechende körperliche Manifestationen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Drückt einige Sorge, Überbesorgtheit oder subjektive Unruhe aus, aber es werden keine körperlichen oder verhaltensmäßigen Folgen angegeben oder gezeigt. 4 Mäßig: Der Patient gibt ausgeprägte Symptome von Nervosität an, die sich in leichten körperlichen Manifestationen, wie etwa Händezittern oder übermäßigem Schwitzen, niederschlagen. 5 Mäßig schwer: Der Patient gibt ernsthafte Angstprobleme an, die merkbare körperliche oder verhaltensmäßige Folgen wie starke Spannung, schlechtes Konzentrationsvermögen, Herzklopfen oder gestörten Schlaf nach sich ziehen. 6 Schwer: Subjektiver Zustand von fast ständiger Furcht in Verbindung mit Phobien, starker Unruhe oder zahlreichen körperlichen Manifestationen. 7 Extrem: Das Leben des Patienten ist ernsthaft zerrüttet durch Angst, welche fast ständig vorhanden ist und zeitweise das Ausmaß einer Panik erreicht oder sich in echten Panik-Attacken manifestiert.
<p>g03 Schuldgefühle:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Gewissensbisse oder Selbstvorwürfe wegen echter oder vorgestellter Untaten in der Vergangenheit.</p> <p>Aussagen über Schuldgefühle im Verlaufe des Interviews und deren Einfluss auf Anschauungen und Gedanken</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Die Befragung ermittelt ein vages Gefühl der Schuld oder Selbstvorwürfe wegen eines geringfügigen Vorfalls, aber der Patient ist offensichtlich nicht besonders besorgt. 4 Mäßig: Der Patient äußert eine ausgeprägte Besorgnis über seine Verantwortlichkeit für einen wirklichen Vorfall in seinem Leben, ist aber deswegen nicht beunruhigt, und seine Einstellungen und sein Verhalten sind im Grunde genommen nicht beeinträchtigt. 5 Mäßig schwer: Der Patient äußert starkes Schuldgefühl in Verbindung mit Selbstabwertung oder dem Glauben, dass er eine Bestrafung verdiene. Die Schuldgefühle können eine wahnhafte Basis haben, spontan vorgebracht werden, eine Quelle der Beunruhigung und/oder depressiven Verstimmung sein und sind vom Untersucher nicht rasch zu beschwichtigen. 6 Schwer: Starke Schuldgefühle nehmen eine wahnhafte Qualität an und führen zu einer Einstellung der Hoffnungslosigkeit oder Wertlosigkeit. Der Patient glaubt, er müsse für das begangene Unrecht streng bestraft werden und schaut eventuell auch seine gegenwärtige Lebenssituation als solch eine Strafe an. 7 Extrem: Das Leben des Patienten wird durch unerschütterliche wahnhafte Schuldideen beherrscht, für die er seiner Meinung nach drastische Bestrafung verdient, eine lebenslängliche Haft, Folter oder Tod. Es bestehen eventuell suizidale Gedanken oder die Zurückführung der Probleme anderer auf ein eigenes begangenes Unrecht.

<p>g04 Anspannung:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Offenkundige körperliche Manifestationen von Furcht, Angst und Agitiertheit, wie Steifheit, Tremor, reichliches Schwitzen und Unruhe.</p> <p>Aussagen, welche die Angst belegen und dazu der beim Interview beobachtete Schweregrad der körperlichen Manifestationen von Spannung.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Haltung und Bewegungen deuten leichte Erwartungsangst an, etwa geringgradige Rigidität, gelegentliche Unruhe, Wechseln der Stellung oder ein feinschlägiger, schneller Tremor. 4 Mäßig: Eine eindeutige Nervosität zeigt sich in verschiedenen Manifestationen wie etwa zappeligen Verhalten, Handtremor, übermäßigem Schwitzen oder nervösen Manierismen. 5 Mäßig schwer: Ausgesprochene Anspannung geht aus zahlreichen Manifestationen wie etwa nervösem Schütteln, reichlichem Schwitzen und Unruhe hervor, das Betragen beim Interview ist aber nicht merkbar beeinträchtigt. 6 Schwer: Ausgesprochene Anspannung bis zu dem Punkt, wo der zwischenmenschliche Kontakt abbricht. Der Patient kann zum Beispiel ständig herumzappeln, unfähig sein, lange still zu sitzen oder hyperventilieren. 7 Extrem: Starke Anspannung offenbart sich in Anzeichen von Panik oder grobmotorischer Unruhe, wie etwa ruhelosem Hinundherlaufen und die Unfähigkeit, länger als eine Minute still zu sitzen, wodurch ein anhaltendes Gespräch unmöglich wird.
<p>g05 Manierismen und unnatürliche Körperhaltung:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Unnatürliche Bewegungen oder Posen, gekennzeichnet durch ein linkisches geschraubtes, desorganisiertes oder bizarres Erscheinungsbild.</p> <p>Beobachtung der körperlichen Manifestationen im Verlauf des Interviews, wie auch Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Leicht linkische Bewegungen oder geringfügige Rigidität der Körperhaltung. 4 Mäßig: Die Bewegungen sind merklich unbeholfen oder verrenkt, oder es wird eine unnatürliche Haltung für kurze Zeiträume beibehalten. 5 Mäßig schwer: Gelegentlich beobachtet man bizarre Rituale oder eine verzernte Pose; oder eine abnorme Haltung wird für längere Zeiträume aufrechterhalten. 6 Schwer: Häufige Wiederholung von bizarren Ritualen, Manierismen oder stereotype Bewegungen, oder aber eine verrenkte Haltung wird für längere Perioden aufrechterhalten. 7 Extrem: Die Funktionsfähigkeit ist durch praktisch ständige Einbindung in ritualisierte, manierierte oder stereotype Bewegungen oder durch eine längere Zeit beibehaltene, unnatürlich starre Pose ernsthaft beeinträchtigt.
<p>g06 Depression:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Gefühle der Traurigkeit, Entmündung, Hilflosigkeit und des Pessimismus.</p> <p>Aussagen im Verlaufe des Interviews über eine depressive Stimmung und deren beobachteter Einfluss auf Einstellung und Verhalten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Äußert Traurigkeit oder Entmutigung nur auf Befragen; nach der allgemeinen Einstellung und dem Benehmen lässt sich keine Depression erkennen. 4 Mäßig: Ausgeprägte Gefühle der Traurigkeit oder Hoffnungslosigkeit, die spontan preisgegeben werden können; die depressive Verstimmung hat aber keinen erheblichen Einfluss auf das (Sozial-)Verhalten, und der Patient kann gewöhnlich ermuntert werden. 5 Mäßig schwer: Ausgeprägt depressive Verstimmung ist verbunden mit offensichtlicher Traurigkeit und Pessimismus, Verlust des sozialen Interesses, psychomotorischer Retardierung und Störung von Appetit und Schlaf. Der Patient lässt sich nicht leicht ermuntern. 6 Schwer: Stark depressive Stimmung ist verbunden mit anhaltenden Gefühlen des Elends, der Wertlosigkeit, gelegentlichem Weinen und Hoffnungslosigkeit. Zusätzlich besteht eine erhebliche Störung des Appetits und/oder des Schlafs wie auch der normalen motorischen und sozialen Funktionen mit möglichen Anzeichen der Selbstvernachlässigung. 7 Extrem: Die depressiven Gefühle interferieren ernsthaft mit den meisten Hauptfunktionen. Zu den Manifestationen gehören häufiges Weinen, ausgeprägte körperliche Symptome, Konzentrationsstörungen, psychomotorische Verlangsamung, soziales Desinteresse, Selbstvernachlässigung, mögliche depressive oder nihilistische Wahnideen und/oder mögliche suizidale Gedanken oder Handlungen.

<p>g07 Motorische Verlangsamung:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Reduktion der motorischen Aktivität, widerspiegelt in der Verlangsamung und Verringerung von Bewegung und Sprache, dem verringerten Ansprechen auf Reize und im reduzierten körperlichen Tonus.</p> <p>Manifestationen im Verlauf des Interviews wie auch Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Leichte, aber merkbare Verminderung der Geschwindigkeit von Bewegungen und Sprache. Der Patient kann in der Unterhaltung und Gestik etwas zu wenig produktiv sein. 4 Mäßig: Die Bewegungen sind deutlich verlangsamt, und die Sprache ist spärlich und kennzeichnet sich durch Antwortlatenz, ausgedehnte Pausen oder eine allgemeine Verlangsamung. 5 Mäßig schwer: Eine deutliche Reduktion der motorischen Aktivität macht die Kommunikation in hohem Maße unergiebig oder beschränkt die Leistungsfähigkeit in sozialen oder Berufssituationen. Der Patient wird in der Regel im Sitzen oder Liegen angetroffen. 6 Schwer: Die Bewegungen sind extrem langsam, mit dem Resultat eines Minimums an Aktivität oder Sprache. Im Wesentlichen wird der Tag in müßigem Herumsitzen oder –liegen verbracht. 7 Extrem: Der Patient ist nahezu vollständig regungslos und spricht auf äußere Reize praktisch nicht an.
<p>g08 Unkooperatives Verhalten:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Aktive Weigerung, sich dem Willen maßgeblicher anderer Personen zu fügen, einschließlich des Interviewers, des Krankenhauspersonals oder der Familie. Dies kann mit Argwohn, Abwehrhaltung, Sturheit, Negativismus, Ablehnung der Autorität, Feindseligkeit oder Angriffslust verbunden sein.</p> <p>Beim Interview beobachtetes zwischenmenschliches Verhalten wie auch Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Fügt sich mit einer Einstellung von Unmut, Ungeduld oder Sarkasmus. Widersetzt sich eventuell, ohne beleidigend zu werden, einer Exploration sensibler Bereiche des Interviews. 4 Mäßig: Gelegentliche glatte Weigerung, sich normalen sozialen Anforderungen zu fügen, wie etwa sein eigenes Bett zu machen, beim angesetzten Programm mitzumachen, etc. Der Patient nimmt eventuell eine feindselige, abwehrende oder negative Haltung ein, kann aber zur Vernunft gebracht werden. 5 Mäßig schwer: Der Patient hält sich häufig nicht an die Anforderungen seiner Umgebung und wird eventuell von anderen als „Paria“ oder „mit ernsthaften Einstellungsproblemen behaftet“ gekennzeichnet. Mangel an Willen zur Zusammenarbeit widerspiegelt sich in offensichtlicher Abwehrhaltung oder Reizbarkeit gegenüber dem Interviewer und in möglichem Widerwillen, sich vielen Fragen zu widmen. 6 Schwer: Der Patient ist in hohem Maß unkooperativ, negativistisch und möglicherweise auch angriffslustig. Weigert sich, den meisten sozialen Anforderungen zu entsprechen und will eventuell das Interview entweder nicht anfangen oder nicht zu Ende führen. 7 Extrem: Aktiver Widerstand beeinträchtigt nahezu alle wichtigen Funktionsbereiche. Der Patient mag seine Teilnahme an jeglicher sozialen Aktivität verweigern, sich verweigern, auf persönliche Sauberkeit zu achten, sich mit der Familie oder dem Personal zu unterhalten und auch nur kurz an einem Interview teilzunehmen.
<p>g09 Ungewöhnliche Denkinhalte:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Das Denken ist durch befremdliche, phantastische oder bizarre Ideen gekennzeichnet, welche vom Entfernten und Atypischen bis zum Verzerrten, Unlogischen und offenkundig Absurden reichen.</p> <p>Im Verlaufe des Interviews geäußerte Denkinhalte.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Der Denkinhalt ist etwas eigenartig oder eigentümlich, oder vertraute Ideen werden in einen seltsamen Zusammenhang eingefügt. 4 Mäßig: Die Ideen sind häufig verzerrt und erscheinen gelegentlich ziemlich bizarr. 5 Mäßig schwer: Der Patient äußert viele befremdliche und phantastische Gedanken (z.B. der Adoptivsohn eines Königs, ein Ausbrecher aus der Todeszelle zu sein) oder einige, die völlig absurd sind (z.B. Hunderte von Kindern zu haben, über eine Zahnfüllung Strahlenbotschaften aus dem Weltraum zu erhalten). 6 Schwer: Der Patient äußert viele unlogische oder absurde Ideen oder einige von ausgeprägt bizarrer Qualität (z.B. drei Köpfe zu haben, ein Besucher von einem anderen Planeten zu sein). 7 Extrem: Das Denken ist voller absurder, bizarrer oder grotesker Ideen.

g10 Desorientiertheit: Fehlende Bewusstheit der eigenen Beziehung zur Umwelt, namentlich zu Personen, Raum und Zeit, welche Folge sein kann von Verwirrung oder Isolation.

Grundlage der Bewertung: Antworten auf Fragen des Interviewers zur Orientierung.

- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
- 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
- 3 Leicht: Die allgemeine Orientierung ist hinreichend, aber es gibt Schwierigkeiten im Speziellen. Zum Beispiel weiß der Patient seinen Wohnort, jedoch nicht die Wohnadresse; er weiß die Namen der Krankenhausangestellten, jedoch nicht deren Funktion; er weiß den Monat, verwechselt aber den Wochentag mit einem benachbarten Tag oder irrt sich um mehr als zwei Tage im Datum. Eine Einengung der Interessen mag sich in der Vertrautheit mit der unmittelbaren, jedoch nicht mit der erweiterten Umgebung erweisen, etwa in der Fähigkeit, zwar das Pflegepersonal, jedoch nicht die Spitzen der kommunalen, regionalen (Bundesland, Department, Kanton etc.) oder nationalen Regierung zu benennen.
- 4 Mäßig: Mäßige Störung der interpersonalen, räumlichen und zeitlichen Orientierung. Zum Beispiel weiß der Patient, dass er in einem Krankenhaus ist, jedoch nicht dessen Namen, er weiß den Namen des Wohnorts, nicht jedoch des Stadtteils oder Bezirks; er kennt den Namen des Haupttherapeuten, jedoch nicht vieler anderer Pflegepersonen; er weiß Jahr und Jahreszeit, ist aber des laufenden Monats nicht sicher.
- 5 Mäßig schwer: Erhebliche Störung der interpersonalen, räumlichen und zeitlichen Ordnung. Der Patient hat nur eine vage Ahnung, wo er ist und scheint mit den meisten Personen in seiner Umgebung unvertraut. Er mag das Jahr korrekt oder nahezu korrekt identifizieren, nicht aber den laufenden Monat, den Wochentag oder sogar die Jahreszeit.
- 6 Schwer: Schwere Störung der interpersonalen, räumlichen und zeitlichen Ordnung. Zum Beispiel hat der Patient keine Kenntnis seines Aufenthaltsortes; irrt sich im Datum um mehr als ein Jahr; kann nur einen oder zwei Personen aus seinem gegenwärtigen Leben nennen.
- 7 Extrem: Der Patient erscheint völlig desorientiert, was Personen, Raum oder Zeit betrifft. Es herrscht große Verwirrung oder völlige Unwissenheit bezüglich des Aufenthaltsortes, des laufenden Jahres und sogar der vertrautesten Personen, wie etwa Ehepartner, Freunde oder Haupttherapeuten.

g11 Mangelnde Aufmerksamkeit: Versagen im Fokussieren der Aufmerksamkeit, sich äußernd in mangelhafter Konzentration, Ablenkbarkeit durch innere und äußere Reize und in der Schwierigkeit, den Blickpunkt des Interesses einzustellen, festzuhalten oder auf neue Reize hinzuwenden.

Grundlage der Bewertung: Symptome im Verlauf des Interviews.

- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
- 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
- 3 Leicht: Die eingeschränkte Konzentration erweist sich in der gelegentlichen Anfälligkeit auf Ablenkung oder im Stocken der Aufmerksamkeit gegen den Schluss des Interviews.
- 4 Mäßig: Das Gespräch wird beeinträchtigt durch die Tendenz, sich leicht ablenken zu lassen, durch die Schwierigkeit, die Konzentration auf ein bestimmtes Thema lange aufrechtzuerhalten und durch die Probleme bei der Hinwendung der Aufmerksamkeit auf neue Themen.
- 5 Mäßig schwer: Das Gespräch wird durch die mangelhafte Konzentration, die Zerstreutheit und die Schwierigkeit, den Blickpunkt des Interesses richtig einzustellen, ernsthaft behindert.
- 6 Schwer: Die Aufmerksamkeit des Patienten kann infolge der starken Ablenkung durch innere und äußere Reize nur für wenige Augenblicke oder mit großer Anstrengung gefesselt werden.
- 7 Extrem: Die Aufmerksamkeit ist so zerrüttet, dass sogar ein kurzes Gespräch nicht möglich ist.

g12 Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht:

Störung der Bewusstheit oder des Verstehens der eigenen psychischen Verfassung und Lebenssituation. Dies erweist sich im Versagen beim Erkennen früherer oder gegenwärtiger psychiatrischer Erkrankung oder Symptome, dem Ableugnen der Notwendigkeit psychiatrischer Hospitalisierung oder Behandlung, in Entscheidungen mit mangelhafter Voraussicht der Konsequenzen und in unrealistischen kurzfristigen und langfristigen Planen.

Grundlage der Bewertung: Während des Interviews geäußerte Ansichten.

- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
- 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
- 3 Leicht: Der Patient erkennt, dass er eine psychische Störung hat, aber unterschätzt zweifellos ihre Ernsthaftigkeit, ihre Folgen hinsichtlich der Behandlung oder die Wichtigkeit, Maßnahmen zu ergreifen, um einen Rückfall zu vermeiden. Die Notwendigkeit einer Planung der Zukunft wird eventuell kaum begriffen.
- 4 Mäßig: Der Patient zeigt nur eine vage oder oberflächliche Krankheitseinsicht. Eventuell bestehen Fluktuationen in der Krankheitseinsicht oder geringe Bewusstheit erheblicher bestehender Symptome, wie etwa von Wahnideen, desorganisiertem Denken, Misstrauen oder sozialer Angst, Spannung oder Schlaf.
- 5 Mäßig schwer: Der Patient anerkennt frühere, aber nicht die gegenwärtige psychische Erkrankung. Auf Vorhalt mag der Patient das Vorhandensein einiger irrelevanter oder unwichtiger Symptome einräumen, welche er aber durch grobe Fehlinterpretation oder wahnhaftes Denken weg zu erklären neigt. Die Notwendigkeit einer psychiatrischen Behandlung wird auf ähnliche Weise verkannt.
- 6 Schwer: Der Patient bestreitet, je eine psychische Störung gehabt zu haben. Er leugnet das Vorhandensein jeglicher psychiatrischer Symptome in der Vergangenheit oder Gegenwart und bestreitet die Notwendigkeit von Behandlung und Hospitalisierung, ohne sich allerdings dagegen aufzulehnen.
- 7 Extrem: Nachdrückliches Leugnen früheren oder gegenwärtigen psychiatrischen Krankseins. Der laufenden Hospitalisierung und Behandlung wird eine wahnhafte Interpretation gegeben (z.B. einer Bestrafung für frühere Missetaten, einer Verfolgung durch Quälgeister etc.) und der Patient mag sich deswegen weigern, mit dem Therapeuten, in der Medikation oder in anderen Aspekten der Behandlung mitzuwirken.

g13 Willensschwäche:

Störung der willentlichen Initiierung, Erhaltung und Steuerung der eigenen Gedanken, des Verhaltens, der Bewegungen und der Sprache.

Grundlage der Bewertung: Im Verlauf des Interviews offenbarte Denkinhalte und Verhaltensweisen.

- 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu.
- 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen.
- 3 Leicht: Es gibt Anhaltspunkte für eine gewisse Unschlüssigkeit im Gespräch und im Denken, was die verbalen und kognitiven Prozesse in geringem Ausmaß behindern kann.
- 4 Mäßig: Der Patient ist oft ambivalent und zeigt deutliche Schwierigkeiten bei der Entscheidungsfindung. Die Unterhaltung kann durch Hin-und-her-schwanken des Denkens beeinträchtigt werden, mit der Konsequenz einer deutlichen Störung der verbalen und kognitiven Leistungsfähigkeit.
- 5 Mäßig schwer: Die Willensschwäche greift in das Denken wie auch in das Verhalten ein. Der Patient zeigt eine ausgesprochene Unentschlossenheit, welche die Initiierung und Fortsetzung sozialer Aktivitäten behindert und sich auch in einer stockenden Sprechweise manifestiert.
- 6 Schwer: Die Willensschwäche greift in die Ausführung einfacher motorischer Automatismen wie etwa das Ankleiden und die Körperpflege ein und beeinträchtigt die Sprache stark.
- 7 Extrem: Fast vollständiges Versagen des Willens manifestiert sich in grober Behinderung von Bewegung und Sprache, mit dem Resultat der Bewegungslosigkeit und Stummheit.

<p>g14 Mangelnde Impulskontrolle:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Gestörte Regulierung und Kontrolle innerer Antriebskräfte, mit dem Resultat der unmodulierten, launenhaften und fehlgerichteten Entladung von Spannung und Emotionen ohne Rücksicht auf die Konsequenzen.</p> <p>Verhalten im Verlauf des Interviews und in den Berichten des Betreuungspersonals und der Familie.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Der Pat. lässt sich leicht ärgern und frustrieren, wenn ihm Stresssituationen begegnen oder Genugtuung verweigert wird, aber er handelt selten impulsiv. 4 Mäßig: Der Pat. wird bei der kleinsten Provokation ärgerlich und beleidigend. er kann gelegentlich drohen oder destruktiv sein oder es kommt zu ein bis zwei Episoden mit physischer Konfrontation oder einer kleinen Rauferei. 5 Mäßig schwer: Der Pat. legt wiederholte Episoden impulsiven Verhaltens mit Beleidigungen, Zerstörung von Eigentum oder physischen Drohungen an den Tag. Eventuell kommt es zu ein bis zwei Episoden mit ernsthaften Tätlichkeiten, wegen welcher der Pat. Absonderung, mechanischer Fixierung oder bedarfsweise Sedierung erfordert. 6 Schwer: Der Pat. ist unvermittelt aggressiv, drohend, fordernd und destruktiv, ohne jegliche ersichtliche Berücksichtigung der Konsequenzen. er wird handgreiflich – eventuell auch sexuell – und reagiert möglicherweise in seinem Verhalten auf halluzinatorische Befehle. 7 Extrem: Der Pat. legt Angriffe mit Tötungsabsicht, sexuelle Belästigungen, wiederholte Brutalität oder selbstzerstörerisches Verhalten an den Tag. Er erfordert wegen seiner Unfähigkeit, gefährliche Impulse zu kontrollieren, ständige direkte Überwachung oder mechanische Fixierung.
<p>g15 Selbstbezogenheit:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Vertieftsein in innerlich erzeugte Gedanken und Gefühle und in autistische Erlebnisse, zum Schaden der Realitätsorientierung und des angepassten Verhaltens</p> <p>Im Verlaufe des Interviews beobachtetes Verhalten gegenüber anderen Personen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Übermäßige Beschäftigung mit persönlichen Bedürfnissen und Problemen, so dass das Gespräch immer wieder auf egozentrische Ideen abdreht und wenig Rücksicht auf Mitmenschen an den Tag gelegt wird. 4 Mäßig: Der Patient erscheint gelegentlich wie tagträumerisch in sich selbst vertieft oder mit innerlichen Erlebnissen beschäftigt. Die Verständigung wird hierdurch geringfügig beeinträchtigt. 5 Mäßig schwer: Der Patient scheint oft in autistische Erlebnisse eingesponnen, wie in Verhaltensweisen erkenntlich ist, die merklich mit den sozialen und kommunikativen Funktionen interferieren, wie etwa das Vorhandensein eines leeren Blicks, das Murmeln oder Sprechen mit sich selber oder die Vertiefung in stereotype Bewegungsmuster. 6 Schwer: Starke Beschäftigung mit autistischen Erlebnissen, die eine ernsthafte Einschränkung der Konzentration, der Gesprächsfähigkeit und der Orientierung in der eigenen Umwelt darstellt. Der Patient kann oft lächelnd, lachend und in sich selber grummelnd, sprechend oder schreiend beobachtet werden 7 Extrem: Tiefes Versunkensein in autistische Erlebnisse, welches alle wichtigen Verhaltensweisen schwerwiegend beeinträchtigt. Der Patient antwortet eventuell ständig in Wort und Verhalten auf Halluzinationen und zeigt sich nur wenig seiner Mitmenschen oder der äußeren Umgebung bewusst.
<p>g16 Aktives soziales Vermeidungsverhalten:</p> <p>Grundlage der Bewertung:</p>	<p>Verringerte soziale Einbindung verbunden mit ungerechtfertigter Furcht, Feindseligkeit oder Misstrauen.</p> <p>Berichte des Betreuungspersonals oder der Familie zum sozialen Funktionieren.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Nicht vorhanden: Die Definition trifft nicht zu. 2 Vorhanden: Fraglich pathologisch; eventuell an der oberen Grenze des Normalen. 3 Leicht: Der Patient scheint sich in der Gegenwart anderer unbehaglich zu fühlen und verbringt seine Zeit bevorzugt allein, obwohl er, wenn erforderlich, an sozialen Anlässen teilnimmt. 4 Mäßig: Der Patient besucht widerwillig alle oder die meisten sozialen Aktivitäten, muss aber eventuell dazu überredet werden, oder er entfernt sich vorzeitig aus Angst, Misstrauen oder Feindseligkeit. 5 Mäßig schwer: Aus Furchtsamkeit oder Ärger hält sich der Patient von vielen sozialen Aktivitäten fern, trotz der Bemühungen anderer, ihn einzubeziehen. Gibt es kein Programm, so verbringt er die Zeit gewöhnlich alleine. 6 Schwer: Der Patient nimmt aus Furcht, Feindseligkeit oder Argwohn an sehr wenigen sozialen Aktivitäten teil. Wenn man sich ihm nähert, neigt er stark dazu, die Interaktion abzubrechen und im allgemeinen scheint er sich von anderen abzusondern. 7 Extrem: Der Patient lässt sich wegen ausgeprägter Ängste, Feindseligkeit oder Verfolgungswahn nicht in soziale Aktivitäten einbeziehen. Er vermeidet so weit als möglich alle Interaktionen und bleibt von anderen isoliert.

9. Lebenslauf

Personalien

Name und Vorname: David Meyrath
Geburtsdatum: 27.05.1987
Geburtsort: Luxemburg
Geburtsland: Luxembourg
Staatsangehörigkeit: luxemburgisch
Familienstand: ledig
Vater: Roger Meyrath
Mutter: Marie-Jeanne Spielmann

Schulischer Werdegang

1993-1999 Grundschule in Luxemburg Stadt
1999-2006 Gymnasium 'Athénée de Luxembourg', Luxemburg
30.06.2006 Abschluss 'Diplôme de fin d'études secondaires'

Universitärer Werdegang

2006-2007 Mathematik, Universität Heidelberg, mit Erfolg
2007-2009 Grundstudium Pharmazie, Universität Heidelberg
2009 Abschluss Grundstudium Pharmazie, Universität Heidelberg, 1. Staatsexamen
2009 – 2011 Hauptstudium Pharmazie, Universität Heidelberg
4.10.2011 Abschluss Hauptstudium Pharmazie, Universität Heidelberg, 2. Staatsexamen
November 2011 – Oktober 2012 Praktisches Jahr für Pharmazeuten
14.12.2012 Approbation als Apotheker, Gesamtnote 1,77

Beruflicher Werdegang

Seit 1.1.2013 Universitätsklinikum Heidelberg
Apotheker, Abteilung Klinische Studien
2013 - 2017 Weiterbildung zum Fachapotheker für Klinische Pharmazie
1.2.2013 – 28.2.2017 ATOS-Apotheke Heidelberg,
Nebentätigkeit

10. Danksagung

Danken möchte ich an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Knut Schnell für die Überlassung des Themas, die Übernahme der Betreuung und die Erstellung des Erstgutachtens.

Besonderer Dank gilt darüber hinaus meiner Co-Betreuerin Frau PD Dr. Dagmar Köthe für die hervorragende Unterstützung, ihre stets motivierende und aufbauende Art, ihre allgemein mitreißende Begeisterung für die Psychiatrie und nicht zuletzt die mehrfache kritische Durchsicht der vorliegenden Arbeit. Die zahlreichen Gespräche haben mich nicht nur in wissenschaftlicher und intellektueller Art gefördert, sondern auch auf einer persönlichen Ebene.

Für die Kooperation und Unterstützung des Projekts und den hiermit verbundenen Mehraufwand danke ich Frau Brigitte Seib, den Ärztinnen und Ärzten sowie den Pflegekräften der Klinik für Allgemeine Psychiatrie des Universitätsklinikums. Vor allem gehört mein Dank aber auch allen Patientinnen und Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten.

Herrn Prof. Markus Leweke und Frau Dr. Cathrin Rohleder gilt mein Dank für das Bereitstellen der Daten und Proben der OXC-Studie. Frau Dr. Carola Schäfer, Frau Dr. Franziska Pahlisch, und Herrn Tobias Bender für ihr labortechnisches und analytisches Fachwissen und ihre außerordentlich tatkräftige Unterstützung. Genauso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Zorn und Herrn Dr. Zimmer vom Zentrallabor des Uniklinikums für das Messen der Olanzapin Spiegel.

Danken möchte ich zudem den Kolleginnen und Kollegen der Klinikapotheke für die angenehmen Arbeitsbedingungen und die hiermit verbundene moralische Unterstützung, allen voran Herrn Dr. Torsten Hoppe-Tichy für den Arbeitsvertrag und die hiermit ermöglichte Finanzierung der Arbeit sowie Frau Dr. Lenka Taylor für die flexiblen Gestaltungsmöglichkeiten im Hinblick auf die zeitlichen Anforderungen an die Promotion.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium und damit den Grundstein für die Dissertation überhaupt erst ermöglichten und mich auf meinem Weg stets begleitet und unterstützt haben.