

Aus dem Charité Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

unter Leitung von

Frau Professor Dr. Isabella Heuser

HABILITATIONSSCHRIFT

Untersuchungen zur Pathogenese, der Behandlung und dem Verlauf schizophrener Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses von Neurotrophinen und Cannabiskonsum

zur Erlangung der venia legendi für das Fach
Psychiatrie und Psychotherapie

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Maria-Christiane Jockers-Scherübl

geboren: 05.02.1961 in Landau/Pfalz

eingereicht: April 2007

Dekan: Herr Professor Dr. Martin Paul

Gutachter 1:.....

Gutachter 2:.....

**Für
Hans und Miriam**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	5
1. Einleitung	7
Schizophrenie und Cannabiskonsum	
1.1. Epidemiologie und Klinik	7
1.2. Neurotrophine bei schizophrenen Erkrankungen und bei Cannabiskonsum	8
1.3. Endogenes Cannabinoidsystem und seine mögliche Verbindung zur Schizophrenie	10
2. Methodenbeschreibung	11
2.1. Epidemiologische und klinische Auswahl der Studienpatienten	11
2.2. Messung der NGF- und BDNF-Spiegel im Serum	13
2.3. Neuropsychologische Testung	13
2.4. Bestimmung des P50 sensory gating	14
3. Ergebnisse - Eigene Arbeiten	15
3.1.1. NGF- und BDNF-Serumkonzentrationen bei ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabis- und anderem Substanzkonsum im Krankheits- und Behandlungsverlaufverlauf:	15-16
1. Jockers-Scherübl MC, Matthies U, Danker-Hopfe H, Lang UE, Mahlberg R, Hellweg R (2003): Chronic cannabis abuse raises Nerve growth factor serum concentrations in drug-naïve schizophrenic patients. <i>J Psychopharmacology</i> 17: 439-445.	
2. Jockers-Scherübl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R, Selig F, Rentzsch J, Schürer F, Lang UE, Hellweg R (2004): BDNF serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. <i>Neuroscience Letters</i> 371: 79-83.	
3. Jockers-Scherübl MC, Rentzsch J, Danker-Hopfe H, Radzei N, Schürer F, Bahri S, Hellweg R. (2006): Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse. <i>Neuroscience Letters</i> , 400: 262-266,	
3.1.2 NGF-Serumkonzentrationen bei verschiedenen Stadien der Alkoholerkrankung:	17-18
Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Kuhn S, Reischies F, Danker-Hopfe H, Schmidt LG, Rentzsch J, Hellweg R. (2007): Nerve growth factor in serum is a marker of the stage of alcohol disease. <i>Neuroscience Letters</i> , Epub ahead of print.	
3.2. Epidemiologische Studie zu ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum:	19-20
Jockers-Scherübl MC. (2006): Schizophrenie und Cannabiskonsum: Epidemiologie und Klinik. <i>Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie</i> , 55: 533-543.	

3.3. Neuropsychologische Untersuchungen bei Schizophrenie mit und ohne Cannabiskonsum:	21-22
<p>Jockers-Scherübl, MC., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez Carillo de Castro, A., Kühl, H.-P., (2007): Cannabis induces differential cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry, in press.</p>	
3.4. Die Wirkung von Cannabis auf das P50 Sensory Gating (als Korrelat der Filterstörung) bei Schizophreniepatienten und Gesunden	23
<p>Rentzsch, J., Penzhorn, A., Kernbichler, K., Plöckl, D., Gómez-Carrillo de Castro, A., Gallinat, J., Jockers-Scherübl, MC., (2007): Differential impact of heavy cannabis use on sensory gating in schizophrenic patients and otherwise-healthy controls. Experimental Neurology, 205: 241-249.</p>	
3.5. Negativsymptome der Schizophrenie und ihre Behandlung durch den selektiven Serotoninrücknahmehemmer Paroxetin:	24-25
<p>1. Jockers-Scherübl, M.C., Godemann, F., Pietzcker, A (2001): Negative symptoms of schizophrenia are improved by paroxetine added to neuroleptics: A pilot study. J Clin Psychiatry 62: 573.</p> <p>2. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. (2005): Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacology 20: 27-31.</p>	
4. Diskussion	26-28
5. Abkürzungsverzeichnis	29
6. Literaturverzeichnis	30-37
7. Danksagung	38-40
8. Eidstattliche Erklärung	41

Zusammenfassung

Immer mehr junge Menschen konsumieren Cannabis in manchmal hohen Dosierungen, wenn ihr Gehirn noch nicht voll entwickelt ist und besonders empfindlich auf äußere Einflüsse reagiert. Cannabis kann psychotische Zustände auslösen und verstärken, schizophrene Erkrankungen begünstigen und bereits an Schizophrenie Erkrankte exazerbieren häufiger wieder akut bei Cannabiskonsum. In einer prospektiven Studie wurden insgesamt 157 erkrankte, bisher unbehandelte schizophrene Patienten zunächst klinisch untersucht und in Abhängigkeit von früherem Cannabis- oder zusätzlichem Substanzkonsum in Gruppen unterteilt. „Signifikanter Cannabiskonsum“ wurde definiert als durchschnittlicher täglicher Konsum von mindestens 0.5 Gramm Cannabis über mindestens zwei Jahre, „kein Cannabiskonsum“ als weniger als fünf Ereignisse insgesamt. Hierbei zeigten die Patienten mit vorherigem regelmäßigem Cannabiskonsum ein signifikant jüngeres Ersterkrankungsalter (ungünstig für die Erkrankungsprognose), waren meistens männlich und zeigten häufiger das Bild einer paranoiden Schizophrenie (mit günstigerer Prognose) als diejenigen ohne Substanzkonsum. Neben den klinischen Parametern wurden die Neurotrophine (Nervenwachstumsfaktoren) Nerve growth factor (NGF) und Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) im Serum bestimmt, zwei Proteine, die für die Entwicklung, Reifung und Funktionsaufrechterhaltung des ZNS essentiell sind. Diese Neurotrophine können, zumindest unter experimentellen Bedingungen, die Bluthirnschranke passieren und somit könnte die Serumkonzentration potentiell die zentrale Neurotrophinkonzentration repräsentieren, die bei schizophrenen Erkrankungen gemäß der Entwicklungshypothese der Schizophrenie, verändert sein kann. Da chronischer Cannabiskonsum neurotoxisch wirken kann, postulierten wir eine zusätzliche Veränderung bei schizophrenen Patienten mit früherem Cannabiskonsum. In dieser Untersuchung zu NGF zeigte sich eine signifikante Erhöhung des NGF-Serumwertes bei Schizophrenen mit vorangegangenem Cannabismissbrauch (12.5fach) und noch weitere signifikante Erhöhung bei Konsum von mindestens zwei zusätzlichen Drogen (>100fach), die bei Schizophrenie ohne Cannabis, gesunden Kontrollen und Cannabiskontrollen ohne Schizophrenie nicht zu finden war. Es mussten also vulnerable Gehirne im Hinblick auf die Schizophrenie und der Substanzkonsum zusammentreffen, um diese NGF-Erhöhung zu bewirken.

Für BDNF zeigte sich ein ähnliches Bild. Waren die Patienten behandelt und weitgehend remittiert, gab es keine Gruppenunterschiede mehr. Die Ergebnisse bestätigten sich in einer prospektiven Untersuchung im Behandlungsverlauf, sodass wir die Hochregulation von NGF bzw. BDNF bei den Doppeldiagnosepatienten als endogenen „Reparaturmechanismus“ interpretierten. Diese Interpretation wurde unterstützt durch Ergebnisse einer unabhängigen Untersuchung alkoholkranker (nicht schizophrener) Patienten, die solange keine kognitiven Einbußen vorhanden waren, signifikant erhöhte NGF-Serumwerte zeigten, die bei irreparabel geschädigten Korsakoff-Patienten nicht mehr nachweisbar waren.

In einer folgenden vergleichenden Untersuchung der kognitiven Funktionen der schizophrenen Patienten mit und ohne chronischen Cannabiskonsum vor Krankheitsausbruch, die jetzt behandelt und weitgehend remittiert waren, schnitt die Gruppe Schizophrenie plus Cannabiskonsum zumindest nie schlechter ab als die Gruppe schizophrener Patienten ohne Cannabiskonsum. In einigen Tests zeigten erstere sogar signifikant bessere Ergebnisse, bei jedoch insgesamt kleiner Stichprobe. In einer Untersuchung des P50 Sensory Gating als möglichem Korrelat der bei Schizophrenie potentiell auftretenden Filterstörung zeigten die ansonsten gesunden chronischen Cannabiskonsumenten Veränderungen wie sie für unbehandelte Schizophrene typisch sind. Zwischen den behandelten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum sowie den gesunden Kontrollen zeigten sich jedoch keine Unterschiede.

Insgesamt ist damit der Effekt von Cannabis auf das für Schizophrenie vulnerable Gehirn, zumindest vor dem klinisch erkennbaren Krankheitsbeginn, bisher noch nicht abschließend zu bewerten. Neben den zweifellos ungünstigen Wirkungen wie früherem Ersterkrankungsalter der Schizophrenie, Reexazerbation der bereits behandelten Erkrankung bei erneutem Cannabiskonsum gibt es möglicherweise auch protektive Faktoren, die z. B. zur besseren Erhaltung der langfristigen kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen.

1. Einleitung

Schizophrenie und Cannabiskonsum:

1.1. Epidemiologie und Klinik

Wechselwirkungen zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie

Der Prozentsatz schizophrener Patienten, die zusätzlich Drogen oder Alkohol konsumieren, variiert in Studien zwischen 10 und 70% (Mueser et al. 1990). In der größten diesbezüglichen Studie, der epidemiologischen „Catchment area study“ in USA (Regier et al. 1990) erfüllten 47 % der schizophren erkrankten Patienten die Kriterien für Substanzmissbrauch- oder gar Abhängigkeit. 33.7 % litten an einer zusätzlichen Alkoholerkrankung, 27.5% an Drogenmissbrauch- oder abhängigkeit. Die häufigste von schizophrenen Patienten verwendete Droge ist hierbei Cannabis (Bühler et al. 2001, Cleghorn et al. 1991) und ihr allgemeines Risiko, Substanzen zu missbrauchen, liegt 4.7-fach höher als das in der Allgemeinbevölkerung (Regier et al. 1990).

Die Rolle des Cannabiskonsums in Bezug auf Schizophrenie ist nach wie vor nicht ganz eindeutig. In Schweden wurden junge Rekruten beim Eintritt in die Armee hinsichtlich ihres Cannabiskonsums befragt und im Verlauf von 15 Jahren entwickelten die damaligen Konsumenten ca. 4mal häufiger eine Schizophrenie als ihre abstinenten Kameraden (Andreasson et al. 1989, Zammit et al. 2002). Bereits an Schizophrenie Erkrankte exazerbierten früher und häufiger, wenn sie Cannabis konsumierten als die Nicht-Konsumenten (Linszen et al. 1994). Es gibt keine eindeutigen Beweise, dass Cannabis eine Schizophrenie auslösen kann, aber es gibt viele Belege dafür, dass es Krankheitssymptome triggern und verstärken kann (Hall und Degenhardt 2000, Linszen et al. 1994). In der sogenannten NEMESIS-Studie in Holland wurden 4104 junge Probanden über 3 Jahre untersucht und bei häufigem Cannabisgebrauch wurde eine um das ca. 2.76-fach erhöhte Rate an Schizophrenie Erkrankten festgestellt (Van Os et al. 2002). Auch eine Kohorte von jungen Menschen aus Bayern, die über 4 Jahre prospektiv untersucht wurde, zeigte eine erhöhte Schizophrenierate (1.5 bis 2.6-fach) bei Cannabiskonsum, je nach Cannabismenge und auch Prädisposition (Hanquet et al. 2005). Ersterkrankte schizophrene Patienten mit längerfristigem vorherigem Cannabiskonsum waren signifikant jünger bei Krankheitsbeginn als Ersterkrankte ohne (oder mit wenig) Substanzmissbrauch (Jockers-Scherübl et al. 2003 und 2004, Green et al. 2004,

Veen et al. 2004), was zumindest auf einen krankheitsbeschleunigenden Effekt der Droge bei vulnerablen Individuen hinweist. Das Fazit aus zwei Metaanalysen der epidemiologischen Studien (Smit 2004, Arseneault 2004) geht von einem 2-3 fach erhöhten Risiko einer späteren psychotischen Störung bei Cannabisgebrauch in der Adoleszenz aus. Cannabis allein soll dabei kein notwendiger oder ausreichender Faktor für die Entstehung einer Schizophrenie sein, aber die Entstehung begünstigen. Es wird von 8% weniger Schizophreniekranken ausgegangen, wenn es keinen Cannabiskonsum gäbe (Smit 2004, Arseneault 2004). Neben den Positiv- und Negativsymptomen des Schizophrenie sind die kognitiven Symptome wichtig, die selbst bei Ersterkrankten deutlich sind und im Laufe der chronischen Erkrankung zunehmen können (Addington und Addington 2002, Joyce et al. 2001, Eberhard et al. 2003). Cannabis kann die kognitiven Defizite noch verstärken (Solowij et al. 2002, Carey et al. 2003). Generell ist es unstrittig, dass Substanzmissbrauch zu einer Verschlechterung der Genesungsrate schizophrener Patienten führt (Carey et al. 2003, Roth et al. 2005). Die Behandlungs-Compliance dieser Patienten ist schlechter, sie haben häufigere Krankheitsrückfälle mit schlechterem Behandlungsergebnis (Owen et al. 1996, Bobbink und Spohr 2002, Green et al. 2004).

Eine neurobiologische Hypothese geht von einem Defekt des Dopamin-vermittelten mesocorticolimbischen Belohnungskreislaufs als Ursache des erhöhten Substanzkonsums schizophrener Patienten aus. Die Dysregulation der mesocorticolimbischen dopaminergen Bahnen bedingt wahrscheinlich sowohl die Positiv- und Negativsymptome der Schizophrenie und das Belohnungsdefizit (Chambers et al. 2001, Green 2005). Cannabis und andere Substanzen können dieses Defizit wahrscheinlich kurzfristig ausgleichen, auch wenn der langfristige Krankheitsverlauf hierdurch verschlechtert werden kann.

1.2. Neurotrophine bei schizophrenen Erkrankungen und bei Cannabiskonsum

Die Entwicklungshypothese der Schizophrenie (= neurodevelopmental hypothesis) ist die anerkannteste Theorie zur Entstehung dieser Erkrankungen. Diskrete Veränderungen in der frühen Hirnentwicklung, deren volle Konsequenzen nicht vor der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter sichtbar werden, führen zur späteren schizophrenen Erkrankung (Definition von Murray and Lewis 1987 und von

Weinberger 1987, ähnlich schon Clouston 1891, Kraepelin 1896). Post-mortem Untersuchungen zeigten spezifische Veränderungen in der neuronalen Cytoarchitektur, die besonders ausgeprägt waren im Hippocampus und im frontalen Cortex (Marenco und Weinberger 2000; Weinberger 1999). In diesen Bereichen werden gleichzeitig die höchsten Proteinkonzentrationen der Neurotrophine (Nervenwachstumsfaktoren) Nerve growth factor (NGF) und Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) im zentralen Nervensystem (ZNS) gefunden. Beide Neurotrophine sind wichtig für neuronales Wachstum, die neuronale Entwicklung und die neuronale Plastizität (Lu et al. 2005; Shoval und Weizmann 2005; Lang et al. 2004, Aloe et al. 2000, Lewin und Barde 1996). Daher ist eine Verbindung zwischen Neurotrophinen und schizophrenen Erkrankungen durchaus plausibel (Lang et al. 2004).

Der zentrale Cannabinoidrezeptor CB1 zeigt seine höchste Expression ebenfalls im Hippocampus und im frontalen Cortex (Iversen 2003), sodass eine Verbindung dieser drei Faktoren möglich ist. Cannabis könnte nicht nur toxische, sondern auch neuroprotektive Effekte im ZNS haben, (Sarne und Mechoulam 2005). Vor kurzem wurde sogar eine Verbesserung der hippocampalen Neuroneogenese in Zellkulturen gefunden, wenn diese mit Cannabinoiden behandelt wurden (Jiang et al. 2005, Sarne und Mechoulam 2005).

Ausgehend von der Entwicklungshypothese der Schizophrenie, die von einem Entwicklungsdefizit des Gehirns bereits während der Embryonalzeit ausgeht (Marenco und Weinberger 2000, Raedler et al 1998), ist es plausibel, eine Verminderung der Neurotrophine bei schizophrenen Patienten zu erwarten, wie dies auch in einer kleinen Stichprobe von Bersani et al. (1999) beschrieben wurde. Hierbei kann der Neurotrophin-Serumspiegel wegen der zumindest experimentell gezeigten Überwindung der Blut-Hirnschranke durch diese Moleküle potentiell den zentralnervösen Neurotrophingehalt widerspiegeln (Karege et al. 2005, Lang et al. 2004 und 2007).

1.3. Das Endocannabinoidsystem

In den 90er Jahren wurde ein neues biochemisches und physiologisches System bioaktiver Lipide, jetzt bekannt als Endocannabinoidsystem, entdeckt (Kogan und Mechoulam 2006). Zwei Rezeptoren, der Cannabinoidrezeptor Typ1 (CB1 Rezeptor), der vorwiegend im ZNS zu finden ist und der Cannabinoidrezeptor Typ 2 (CB2 Rezeptor), vorwiegend an Immunzellen anzutreffen, wurden genauestens charakterisiert. Weitere Cannabinoidrezeptoren befinden sich in unterschiedlichen Stadien der Charakterisierung. Die wichtigsten derzeit bekannten endogenen Liganden sind das Anandamid und das 2-Arachidonoyl Glycerol (2-AG) (Kogan und Mechoulam 2006). Das Endocannabinoidsystem hat vielfältige Aufgaben und interagiert mit den meisten bekannten Neurotransmittersystemen, insbesondere auch dem dopaminergen System. Der wichtigste Reifungsprozess findet in der Adoleszenz bis zum 17. Lebensjahr statt (Sundram 2006). In der Cannabispflanze finden sich als wichtigste exogen zufühbare Cannabinoide das Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), dem eher propsychotische Wirkung zugeschrieben wird und das Cannabidiol, das eher sedierend und antipsychotisch wirken soll (Sarne und Mechoulam 2005). Cannabinoide haben insgesamt sowohl neuroprotektive als auch neurotoxische Wirkungen, die je nach Substanz unterschiedlich sein können (Ramirez et al. 2005, Sarne und Mechoulam 2005). Über Aktivierung des zerebralen CB1-Rezeptors, der im gesamten ZNS vorkommt, aber besonders konzentriert im Hippokampus (Iversen 2003), wirken die Endocannabinoide u.a. auf die Emotionen und kognitiven Funktionen (Forget et al. 2006, Sundram 2006). Bei schizophrenen Patienten wurden im Akutstadium der Erkrankung im Liquor signifikant erhöhte Endocannabinoidkonzentrationen (Anandamid und Palmithylethanolamid) gefunden (Leweke et al. 1999), deren Konzentration negativ korreliert war zur Schwere der Positivsymptome bei paranoider Schizophrenie (Giuffrida et al. 2004). Nach erfolgter antipsychotischer Behandlung mit antidopaminerg wirkenden typischen Antipsychotika war keine Erhöhung mehr nachweisbar (Giuffrida et al. 2004). Es könnte sich somit um einen endogenen Adaptationsmechanismus an die Erkrankung handeln. Es ist somit denkbar, dass zwischen Dysfunktionen des Endocannabinoidsystems und schizophrenen Erkrankungen ein Zusammenhang besteht, dass ferner exogener Cannabikonsum die Balance dieses Systems weiter beeinträchtigt oder aber eine besondere Form des „Kompensationsversuchs“ darstellt.

1.4. Epidemiologische Studie und neurobiologische Untersuchungen zu ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum

Um den Zusammenhang zwischen schizophrenen Erkrankungen und Cannabismißbrauch-/abhängigkeit sowie dem Gebrauch anderer Substanzen näher zu untersuchen, führten wir in unserer Klinik eine mehrjährige prospektive Studie durch. Insbesondere sollte das Alter bei der Ersterkrankung mit dem Substanzkonsum korreliert werden, um zu überprüfen, ob Cannabis konsumierende Psychoseerkrankte früher erkranken als diejenigen ohne Cannabiskonsum. Weiterhin sollte untersucht werden, ob hierbei ein Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht. Der Prozentsatz der substanzkonsumierenden schizophrenen Ersterkrankten wurde mit dem schon länger und mehrfach Erkrankter verglichen. Zusätzlich wurde die Psychopathologie, bzw. Unterform der Schizophrenie mit dem Substanzkonsum in Beziehung gesetzt, um die Hypothese zu überprüfen, ob drogenkonsumierende Schizophrene Patienten häufiger als andere an einer paranoiden Schizophrenie leiden. Potentiell haben Schizophrenieformen mit ausgeprägten Positivsymptomen eine bessere Prognose als andere Unterformen. Neben Erhebung der klinischen Daten war das Ziel der vorliegenden Studien, neurobiologische Korrelate und potentielle Zusammenhänge zwischen schizophrenen Erkrankungen und Cannabiskonsum zu untersuchen. Hierzu wurden die Neurotrophine NGF und BDNF im Serum bestimmt, neuropsychologische Testungen durchgeführt und das P50 sensory gating, ein potentielles Korrelat für die bei Schizophrenen oft vorhandene Filterstörung, gemessen.

2. Methodenbeschreibung :

2.1. Epidemiologische und klinische Auswahl der Studienpatienten

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission wurden in einer prospektiven Untersuchung alle ersterkrankten Patienten, die sich wegen psychotischer Symptome in der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie vorstellten, ausführlich bezüglich ihrer Symptome, deren Beginn, und des Krankheitsverlaufs befragt. Ebenso wurden sie nach Drogeneinnahme, insbesondere die letzten zwei Jahre betreffend (aber auch Lebenszeiteinnahme) befragt. Wo es möglich war, wurden auch die Familienangehörigen oder Freunde interviewt, um die

Angaben zu verifizieren. Neben der klinischen Diagnostik mittels klinischem Interview (APA 1994) wurden ein Urintest auf Drogen (Immunochromatographietest; Mahsan-Kombi-DOA4-Test, Hamburg-Reinbek, Germany 2005) durchgeführt. Zusätzlich wurden 5 ml Blut entnommen, um die Konzentration der Neurotrophine NGF und BDNF im Serum zu messen, die ebenfalls korreliert werden sollten.

Die Gruppen der erkrankten schizophrenen Patienten wurden hierbei unterteilt in diejenigen, die vor Ausbruch der Erkrankung mindestens zwei Jahre lang im Durchschnitt regelmäßig mindestens ein halbes Gramm Cannabis pro Tag konsumiert hatten (Gruppe 2), diejenigen, die zusätzlich wenigstens zwei weitere Substanzen konsumiert hatten (LSD, Ecstasy, Kokain, andere Amphetamine etc.) (Gruppe 3) und diejenigen, die keine Substanzen eingenommen hatten (Gruppe 1). Sporadische Einnahme von Cannabis (sehr seltenes Probieren, < 5 Mal) wurde gewertet wie kein Substanzkonsum. Diese Unterteilung wurde gewählt, da sich die Konsummuster der Studiengruppen klar abgrenzen sollten, um eventuelle Cannabiseffekte darstellen zu können und ausserdem in der von Ehrenreich (1999) durchgeführten Studie etwa ab dieser chronischen Konsummenge neurobiologische Veränderungen messbar waren. Alle Patienten mit positivem Drogenurin oder akuten Intoxikationszeichen wurden von diesen Studien ausgeschlossen, ebenso diejenigen mit zusätzlichem Alkoholmissbrauch oder anderen psychischen oder körperlichen Erkrankungen. Im Verlauf wurden alle Teilnehmer aus der Auswertung herausgenommen, die nach relativ kurzer Zeit remittierten und eher die Diagnose „Drogeninduzierte Psychose“ als „Schizophrenie“ erhielten. In die Auswertungen gingen alle diejenigen ein, die nach klinischem Interview und Verlauf eine klare Schizophreniediagnose nach DSM IV (APA 1994) hatten. Hier wurde zusätzlich die Unterform der Schizophrenie bestimmt und die Häufigkeit der Unterformen, wie z. B. paranoide Schizophrenie und mit der Gruppenzugehörigkeit hinsichtlich des Substanzkonsums korreliert unter der Hypothese, dass bei Doppeldiagnose Schizophrenie plus Drogenkonsum bestimmte Subtypen der Schizophrenie häufiger auftreten.

In einem zweiten Schritt wurde retrospektiv die Häufigkeit des Substanzkonsums bei bereits länger erkrankten schizophrenen Patienten, die 1999-2001 in dieser Klinik behandelt wurden, erfasst und mit der Doppeldiagnosehäufigkeit bei erkrankten schizophrenen Patienten verglichen.

2.2. Messung der NGF- und BDNF-Spiegel im Serum

Den Patienten und Probanden wurde jeweils 5 ml Blut in einer ruhigen und stressfreien Umgebung abgenommen, das anschliessend bei 3.500 rpm über 15 Minuten bei Raumtemperatur zentrifugiert wurde. Das Serum wurde danach bei -20 °C aufbewahrt bis zur Messung der Neurotrophinkonzentrationen. Die NGF- und BDNF- Konzentrationen wurden im wieder aufgetauten Serum mittels hoch-sensitiver und spezifischer fluorometrischer ELISA's gemessen mit einer Nachweisgrenze von 0.25 pg/ml für NGF (Hellweg et al. 1989, Lang et al. 2003) bzw. 1pg/ml für BDNF (Hellweg et al. 2003, Ziegenhorn et al. 2006). Die gemessenen Serumwerte wurden jeweils als Mittelwerte mit Standardabweichung und Median angegeben. Auf eine neuerliche detaillierte Darstellung der Messverfahren wurde hier verzichtet, da sowohl die NGF- als auch BDNF-Messverfahren schon mehrfach von der Arbeitsgruppe von Prof. Hellweg publiziert wurden.

2.3. Neuropsychologische Testungen

Die Patienten und Probanden wurden mittels anerkannter und reliabler neuropsychologischer Testverfahren untersucht, die auch oft für schizophrene Patienten oder solche mit Cannabisgebrauch verwendet werden. Im einzelnen wurden die intellektuellen Fähigkeiten, verbales und non-verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit (geteilt und anhaltend), visuoperceptive Funktionen, visuomotorische Funktionen und die Exekutivfunktionen getestet. Die prämorbid Intelligenz wurde mittels des Mehrfachwahlwortschatztestes (MWTB) (Lehrl 1991) aus der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS, 1981) getestet, ebenso wurden die Konzentration, die psychomotorische Geschwindigkeit, die Abstraktionsfähigkeit und das Arbeitsgedächtnis untersucht (WAIS-R). Zu diesem Testblock gehört auch der Zahlensymboltest (Digit Symbol Substitution Test, DSST), der ein integrativer Test ist und besonders empfindlich auf kleine Veränderungen in verschiedenen Funktionsebenen reagiert, die neurokognitive Funktionen integrieren müssen. Das verbale Gedächtnis wurde mittels der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1987) getestet, hierfür wurden insbesondere das logische Gedächtnis I und die verbalen Paarassoziationen (=assoziatives Lernen) verwendet. Das visuelle Gedächtnis aus der Wechsler Memory Scale (Wechsler 1987) wurde mittels figuralem Gedächtnis, visuellen Assoziationen I und visueller Reproduktionsfähigkeit

getestet. Aufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit wurden mittels Trail-Making Test A (TMT-A) und Trail-Making-Test B (TMT-B) ((Reitan und Wolfson 1985) untersucht, die Daueraufmerksamkeit mittels Continuous Performance Test- Identical Pairs (CPT-IP) (Cornblatt et al. 1988). Die Exekutivfunktionen wurden mit dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al. 1993) untersucht.

2.4. Bestimmung des P50 Sensory Gating

EEG-Datenaquirierung

Das EEG wurde standardisiert während der Präsentation von 100 identischen Doppelklicks (Rechtecksignale, 1ms Dauer pro Klick, 90dB SPL, 500ms Interstimulusintervall, 8-10s Interpair-Intervall) an der Cz-Elektrode in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum abgeleitet (EEG-Verstärker: ‚Neuroscan SynAmps Modell 5083‘; Abtastrate 500Hz; Referenz: Ohr-Elektroden). Die Messung von Augenbewegungen erfolgte durch eine EOG-Elektrode 1cm vom linken Augenrand entfernt.

Bestimmung des P50-Potentials und des P50 Sensory Gating

Die Bestimmung des akustisch evozierten P50 Potentials erfolgte ohne Wissen über die Gruppenzugehörigkeit des jeweiligen Probanden off-line nach Segmentierung (-350ms bis 800ms), Artefaktkontrolle (Artefaktkriterium Cz und EOG: 80µV), digitaler Filterung (20-90Hz; Notch-Filter: 50Hz) und Mittelung der artefaktfreien Einzelsegmente. Das P50 Potential wurde definiert als das positivste Potential im Bereich 40-80ms nach Stimulus. Die P50 Amplitudenbestimmung erfolgte in Relation zu dem vorhergehenden negativen N40-Potential (Dolu et al. 2001; Kathmann und Engel 1990). Das P50 Sensory Gating wurde berechnet als Quotient: $P50 \text{ Amplitude Stimulus-2} / P50 \text{ Amplitude Stimulus-1} \times 100$.

3. Eigene Arbeiten

3.1.1 NGF- und BDNF-Serumkonzentrationen bei ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabis- und anderen Substanzkonsum im Krankheitsverlauf- und Behandlungsverlauf

1. Jockers-Scherübl MC, Matthies U, Danker-Hopfe H, Lang UE, Mahlberg R, Hellweg R (2003): Chronic cannabis abuse raises Nerve growth factor serum concentrations in drug-naïve schizophrenic patients. *J Psychopharmacology* 17: 439-445.
2. Jockers-Scherübl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R, Selig F, Rentzsch J, Schürer F, Lang UE, Hellweg R (2004): BDNF serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neuroscience Letters* 371: 79-83.
3. Jockers-Scherübl MC, Rentzsch J, Danker-Hopfe H, Radzei N, Schürer F, Bahri S, Hellweg R. (2006): Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse. *Neuroscience Letters*, 400: 262-266,

Aufgrund der vermuteten toxischen Wirkung von Cannabis auf das ohnehin vulnerable Gehirn zur Schizophrenie prädisponierter Menschen gingen wir von Unterschieden in den Neurotrophinserumspiegeln bei ersterkrankten schizophrenen Patienten in Abhängigkeit von der Menge des vorherigen Cannabiskonsums aus. In unserer eigenen Untersuchung wurden deshalb bei ersterkrankten noch nie medikamentös behandelten schizophrenen Patienten (n=157) die NGF- und BDNF-Spiegel im Serum gemessen. Die NGF- und BDNF-Serumkonzentrationen entsprachen bei Schizophrenie ohne Cannabis-oder anderem Substanzkonsum den Werten der gesunden Kontrollen bzw. denen der Cannabiskontrollen ohne Schizophrenie. Bei der Kombination von langjährigem Cannabiskonsum und nachfolgender schizophrener Ersterkrankung (oder multipltem Substanzkonsum und

nachfolgender Schizophrenie) zeigten sich jedoch signifikant erhöhte Neurotrophinkonzentrationen im Serum. Dies betraf sowohl NGF als auch BDNF (Jockers-Scherübl et al. 2003, 2004, 2006). Wir interpretierten dies als möglichen Ausdruck der neuronalen Schädigung durch die Drogen bei vorbestehender Vulnerabilität des Gehirns oder alternativ als „Reparaturmarker“, der die Regenerationsfähigkeit (und Neuroplastizität) anzeigt. In einer weiteren Untersuchung mit **behandelten** schizophrenen Patienten mit und ohne Substanzkonsum zeigten sich diese Unterschiede nicht mehr (Jockers-Scherübl et al. 2006), sodass wir eine prospektive Studie anschlossen. Dieselben Patientengruppen zeigten in der prospektiven Untersuchung im erkrankten unbehandelten Zustand die zuvor gefundenen NGF-Erhöhungen bei Cannabis-konsumierenden Schizophrenen. Im Krankheitsverlauf bei Remission und nach mindestens vier Wochen antipsychotischer Behandlung waren keine Unterschiede in den gemessenen Neurotrophin-Serumspiegeln zwischen den Gruppen mehr nachweisbar (Jockers-Scherübl et al. 2006). Es ist somit von einer „Normalisierung“ der NGF-Werte bei Krankheitsremission mittels neuroplastischer Prozesse auszugehen, zumal NGF als ein Neuroplastizitätsmarker bekannt ist. NGF könnte also sowohl ein Schädigungsmarker als auch ein Reparaturmarker sein, zumal mittlerweile bekannt ist, dass Cannabis auch neuroprotektiv wirken kann (Sarne und Mechoulam, 2005).

3.1.2 NGF-Serumkonzentrationen bei verschiedenen Stadien der Alkoholkrankung

Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Kuhn S, Reischies F, Danker-Hopfe H, Schmidt LG, Rentzsch J, Hellweg R. (2007): Nerve growth factor in serum is a marker of the stage of alcohol disease. Neuroscience Letters, Epub ahead of print.

Untermuert wurde unsere Hypothese des „Regenerationsmarkers“ NGF noch durch zwei weitere Studien: 57 alkoholabhängige Patienten mit einer minimalen Abhängigkeitsdauer von zwei Jahren wurde neben der klinischen Untersuchung, einem qualifizierten Entzug und einer neuropsychologischen Testung nach Entzug auch Blut abgenommen zur Bestimmung des Serum-NGF's. Unter der Vorstellung, dass ein Entzug mit Stress verbunden ist, der sich in einer Erhöhung vom Serum-NGF zeigt, wurde in der Pilotstudie Blut am 1. und am 8. Tag des Entzuges, sowie nach 3 und 6 Monaten Abstinenz abgenommen. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen des Serum-NGF im Verlauf und da die Werte am 8. Tag nach Beginn des Entzuges die stabilsten waren und am wenigsten Streuung zeigten, wurden in der Folge alle Werte an Tag 8 bestimmt. Hierbei zeigten sich schon signifikant erhöhte Werte bei den 48 Alkoholabhängigen ohne früheres Delir im Vergleich zu den Kontrollen ((401.5 pg/ml (SD 932.6) vs. 42.1 pg/ml (SD 68.0); $p=0.0474$, Kruskal-Wallis-Test)). Hatten die Probanden jedoch in der Vergangenheit ein schweres Delir gehabt ($n=9$), so zeigten sie noch weit höhere NGF-Serumwerte (3292.5 pg/ml (SD4879.6) vs. 42.1 pg/ml; $p=0.0003$). Die neuropsychologischen Testergebnisse waren jedoch bei allen alkoholabhängigen Patienten regelrecht. Da chronischer Alkoholkonsum neurotoxisch wirken kann und somit bei langjähriger Alkoholabhängigkeit von einer gewissen zerebralen Schädigung ausgegangen werden kann, auch schwere Delirien zu Neuronenuntergängen führen können, interpretierten wir dieses Ergebnis als Ausdruck der potentiellen zerebralen Regenerationsfähigkeit der Probanden. Den erhöhten NGF-Wert im Serum interpretierten wir als Ausdruck der Schädigung, aber auch des

Regenerationspotentials, denn bei einer Folgeuntersuchung mit Korsakoff-Patienten, die schwere irreversible kognitive Defizite hatten, war die NGF-Serumkonzentration wieder niedrig und unterschied sich nicht von der der Kontrollen (15.6 pg/ml (SD24.8) vs. 42.1 pg/ml, $p>0.05$). Wo keine kognitive Regeneration mehr zu erwarten ist, sind demnach auch die NGF-Werte wieder „normalisiert“.

2.2. Epidemiologische Studie zu ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Cannabiskonsum

Jockers-Scherübl MC. (2006): Schizophrenie und Cannabiskonsum: Epidemiologie und Klinik. Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie, 55: 533-543.

Um diese Hypothesen weiter zu überprüfen und insbesondere **klinische** Parameter mit den neurobiologischen Befunden zu vergleichen, untersuchten wir in einer mehrjährigen prospektiven Studie die ersterkrankten schizophrenen Patienten mit und ohne Drogenkonsum hinsichtlich ihrer epidemiologischen Parameter und der klinischen Ausprägung ihrer Symptomatik. Ihre klinischen Befunde verglichen wir mit denen einer grösseren Gruppe bereits längere Zeit und mehrfach erkrankter schizophrener Patienten.

Insbesondere sollte das Alter bei der Ersterkrankung mit dem Substanzkonsum korreliert werden, um zu überprüfen, ob Cannabis konsumierende Psychosekranken früher erkranken als diejenigen ohne Cannabiskonsum. Weiterhin sollte untersucht werden, ob hierbei ein Unterschied zwischen Männern und Frauen besteht.

Zusätzlich wurde die Psychopathologie, bzw. Unterform der Schizophrenie mit dem Substanzkonsum in Beziehung gesetzt, um die Hypothese zu überprüfen, ob Drogen konsumierende schizophrene Patienten häufiger als andere an einer paranoiden Schizophrenie leiden. Potentiell haben Schizophrenieformen mit ausgeprägten Positivsymptomen eine bessere Prognose als andere Unterformen.

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 157 ersterkrankte schizophrene Patienten in die Klinik aufgenommen und behandelt. Von diesen gehörten 102 zur Gruppe 1, Schizophrenie allein (S), 35 zur Gruppe 2, Schizophrenie plus Cannabis (SC) und 20 zur Gruppe 3, Schizophrenie plus multipler Substanzkonsum (SMS). Die Patienten der Gruppe 2 (Schizophrenie plus Cannabis), die vor Ausbruch der Erkrankung über den langen Zeitraum von mindestens zwei Jahren regelmäßig mehr als ein halbes Gramm Cannabis pro Tag konsumiert hatten, erkrankten **5.2 Jahre früher** als diejenigen ohne Cannabiskonsum ($p=0.0111$). Der erwartete Altersunterschied zwischen Männern und Frauen bei der Ersterkrankung blieb auch bei denjenigen mit chronischem Cannabiskonsum erhalten ($p>0.05$). Die Frauen in

der reinen Schizophreniegruppe erkrankten 6.6 Jahre später als die Männer (35.5 versus 29.9 Jahre alt), in der Schizophrenie plus Cannabis-Gruppe erkrankten sie 5.7 Jahre später (32.7 versus 27 Jahre alt).

Bei dieser Gruppe von ersterkrankten schizophrenen Patienten nahmen 65% keine Drogen oder nur sporadisch Cannabis ein; 22 % hatten durchschnittlich mindestens 0.5 Gramm Cannabis über zwei Jahre oder länger konsumiert und 13% zusätzlich zu regelmäßigem Cannabiskonsum noch mindestens zwei weitere Drogen konsumiert. Das heißt, **35 %** der ersterkrankten schizophrenen Patienten hatten vor Erkrankungsausbruch regelmäßig große Mengen an Drogen konsumiert, von diesen waren 73 % (n=40 von insgesamt 55) männlich.

Im Gegensatz zu diesem hohen Prozentsatz von Drogenkonsumenten bei ersterkrankten schizophrenen Patienten zeigte sich bei der retrospektiven Untersuchung, der von 1999 bis 2001 aufgenommenen und behandelten Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, die bereits mehr als einmal erkrankt waren (n=577), nur ein Prozentsatz von **14.7 %** (n=85) mit der Doppeldiagnose Schizophrenie plus Substanzkonsum. Dabei gliederte sich der Substanzkonsum auf nach Alkohol (42.9 %), multiplen Substanzmissbrauch (25 %) und Cannabismissbrauch (21.4 %); ausschliesslicher Cannabismissbrauch kam also erst an dritter Stelle der konsumierten Substanzen, was deutlich im Gegensatz zu den ersterkrankten schizophrenen Patienten steht.

Der prozentuale Anteil der Unterformen der Schizophrenie bei den **Ersterkrankten** änderte sich mit der Zugehörigkeit zu den Gruppen mit oder ohne Substanzkonsum. Je mehr Substanzen konsumiert wurden, desto höher war der Anteil an paranoider Schizophrenie. Bei den schizophrenen Patienten ohne Substanzkonsum (n = 102) litten 75, das entspricht 73.5 %, an einer paranoiden Schizophrenie, bei der Gruppe der Schizophrenen mit vorherigem chronischen Cannabiskonsum (n=35) waren es 30 (85.7 %) und bei der Gruppe mit multiplen Substanzkonsum 18 (90 %) der Patienten. Die paranoide Schizophrenie wird mit sogenannten Positiv-oder Plussymptomen der Schizophrenie assoziiert (APA 1994), die bei Cannabis- und anderem Substanzkonsum verstärkt werden sollen (Margoiese et al. 2004). Gleichzeitig nahm der Prozentsatz der desorganisierten und undifferenzierten Schizophrenie bei zunehmendem Drogenkonsum ab.

3.3. Neuropsychologische Untersuchungen bei Schizophrenie mit und ohne Cannabiskonsum

Jockers-Scherübl, MC., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez Carillo de Castro, A., Kühl, H.-P., (2007): Cannabis induces differential cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry, in press.

Cannabis ist die am weitesten verbreitete Droge bei schizophrenen Patienten und in der Allgemeinbevölkerung und Langzeiteffekte auf die kognitiven Funktionen sind bekannt (Solowij 2002, Ehrenreich 1999). Da 60-80% der schizophrenen Patienten kognitive Defizite aufweisen, stellten wir die Hypothese auf, regelmäßiger Cannabiskonsum könnte diese Defizite noch verstärken. In einem 2x2-faktoriellen Design untersuchten wir schizophrene Patienten mit der Doppeldiagnose Schizophrenie und Cannabisabusus (n=19) und Schizophrene ohne Cannabiskonsum (n=20) und verglichen deren neuropsychologische Testparameter mit zwei Kontrollgruppen. Dies waren ansonsten gesunde Kontrollen mit Cannabisabusus (n=18) und solche ohne Cannabis-oder anderen Drogenabusus (n=21). Die kognitive Leistungsfähigkeiten der Gruppen unterschieden sich vor allem im Hinblick auf die diagnostische Gruppe, also Schizophrenie oder Kontrollgruppe. Chronischer Cannabiskonsum führte nicht zu den erwarteten kognitiven Einbußen bei den schizophrenen Patienten. Sie waren entweder gleich gut wie die nicht-konsumierenden Patienten oder sogar diskret besser in wenigen Tests wie z. B. dem Zahlen-Symbol-Test. Teilte man die Gruppe nach Alter bei Beginn des regelmäßigem Cannabiskonsums auf, zeigte sich sogar der überraschende Effekt, dass ein Konsumbeginn vor dem 17. Lebensjahr bei schizophrenen Patienten mit einer besseren Leistungsfähigkeit in einzelnen Tests verbunden war als ein Substanzkonsumbeginn mit 17 oder später. Bei ansonsten gesunden Cannabiskontrollen war es umgekehrt. Dieser Effekt könnte der potentiell neuroprotektiven Wirkung von Cannabis am sich noch entwickelnden Gehirn geschuldet sein, dessen dopaminerges System und Endocannabinoidsystem sich besonders vor dem 17. Lebensjahr entwickeln (Lambe et al. 2000, Shaw et al. 2006,

Sundram 2006) und wahrscheinlich bei schizophrenen Patienten verändert sind. So unwahrscheinlich sich dies zuerst anhört, gibt es doch immer mehr Hinweise wie in einer Studie von Stirling et al. (2004), dass Cannabiskonsum vor Ausbruch der Schizophrenie mit einer besseren Erhaltung der kognitiven Fähigkeiten im Langzeitverlauf der Erkrankung einhergeht. Dennoch ist Cannabis sicher nicht nur neuroprotektiv, sondern eher janusköpfig und weitere Untersuchungen an größeren Stichproben sind notwendig.

3.4. Die Wirkung von Cannabis auf das P50 Sensory Gating (als Korrelat der Filterstörung) bei Schizophreniepatienten und Gesunden

Rentzsch, J., Penzhorn, A., Kernbichler, K., Plöckl, D., Gómez-Carrillo de Castro, A., Gallinat, J., Jockers-Scherübl, MC., (2007): Differential impact of heavy cannabis use on sensory gating in schizophrenic patients and otherwise-healthy controls. *Experimental Neurology*, 205: 241-249.

Das P50 Sensory gating wird als ein Maß für die intakte Filterfunktion (inhibitorische sensorische Funktion) mehrfacher akustischer Reize gesehen und ist bei schizophrenen Patienten oft gestört. Wir untersuchten, ob chronischer Cannabiskonsum diese Filterfunktion in derselben Weise verändern kann wie es bei der Schizophrenie bekannt ist, um einen weiteren potentiellen neurobiologischen Marker als Hinweis für die schizophreniefördernde Wirkung von Cannabis zu untersuchen. In einem Vier-Gruppen-Design wurden 27 behandelte und weitgehend remittierte schizophrene Patienten mit bzw. ohne chronischen Cannabiskonsum sowie zwei ansonsten gesunde Kontrollgruppen mit (n=11) und ohne (n=18) Cannabiskonsum mit diesem P50 Auditory Gating Paradigma untersucht. Die Schizophreniepatienten und die gesunden Kontrollen unterschieden sich nicht in ihren Werten. Die Cannabiskonsumenden ohne Schizophrenie zeigten jedoch ein verändertes Gating wie man es sonst bei unbehandelten Schizophrenen findet. Diese Filterfunktion korrelierte mit der Dauer und Menge des Cannabiskonsums, sodass dieses Paradigma tatsächlich ein Hinweis auf die Cannabis-induzierte neurobiologische Veränderung in Richtung einer Schizophrenie sein könnte. Die Tatsache, dass die manifest schizophrenen Patienten diese Veränderung nicht zeigten, könnte ein Resultat der bereits erfolgten psychopharmakologischen Behandlung sein.

3.5. Negativsymptome der Schizophrenie und ihre Behandlung durch den selektiven Serotoninrückaufnahmehemmer Paroxetin

1. Jockers-Scherübl, M.C., Godemann, F., Pietzcker, A (2001): Negative symptoms of schizophrenia are improved by paroxetine added to neuroleptics: A pilot study. J Clin Psychiatry 62: 573.

2. Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. (2005): Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacology 20: 27-31.

Trotz der Verfügbarkeit gut wirksamer atypischer Antipsychotika bleibt die Behandlung der Negativsymptome der Schizophrenie eine Herausforderung. Mehrere Studien mit Addition von Antidepressiva, insbesondere selektiven Serotoninrückaufnahmehemmern (SSRI's) erbrachten entweder keinen Effekt im Bezug auf Negativsymptome oder keinen Effekt mehr wenn sie doppelblind getestet wurden (Siris et al 1991, Silver und Nassar 1992, Goff et al. 1995, Buchanan et al. 1996, Silver und Shmugliakov 1998, Silver et al. 2000). Nach vielversprechenden klinischen Beobachtungen testeten wir das Antidepressivum Paroxetin, ebenfalls ein SSRI, als Additivum zur bestehenden antipsychotischen Medikation bei überwiegender Negativsymptomatik bei Patienten und fast vollständigem Fehlen depressiver Symptome, um Überschneidungen zu vermeiden. In einer ersten Pilotstudie wurden acht Patienten mit mehr als 20 Punkten auf der negativen Subskala der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) über anfangs 12 Wochen mit Paroxetin in einer Dosierung von 30 mg behandelt und zeigten eine signifikante Verbesserung dieser einschränkenden Symptome. Diese Verbesserung mit teilweise Reintegration ins Berufs- und Arbeitsleben war auch in

der Langzeitbeobachtung nach 30 Monaten noch nachweisbar (Jockers-Scherübl et al. 2001).

Die nachfolgende doppelblinde placebokontrollierte Studie wurde zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt. Es konnten 29 Patienten mit ausgeprägter schizophrener Negativsymptomatik eingeschlossen werden; es gab 4 Drop-outs, sodass 25 Patienten in die Endauswertung (Intention-to-treat Analyse) gingen. Elf Studienteilnehmer waren in der Paroxetingruppe und 14 in der Placebogruppe und es zeigte sich auch hier eine signifikante Verbesserung der Negativsymptome in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe ((Verringerung von 32.27 (SD 4.40) auf 23.09 (SD 5.47) Punkte im Mittel in der Verumgruppe (Analysis of covariance, baseline score and treatment, $p=0.049$) und von 29.64 (SD 4.30) auf 25.36 (SD 6.86) in der Placebogruppe ($n=14$)). Die deutlichsten Effekte waren bei der Verbesserung der Affektverflachung ($p=0.009$), des abstrakten Denkens ($p=0.026$) und der Spontanität und spontanen Sprache ($p=0.018$) zu verzeichnen, also bei den Symptomen, die zur stärksten sozialen Einschränkung bei schizophrenen Patienten beitragen. Nebenwirkungen traten kaum auf. Es konnte also gezeigt werden, dass Paroxetin als Additivum zur antipsychotischen Medikation bei schizophrenen Patienten mit Residualsymptomen gut vertragen wird und zur Remission und sozialen Reintegration beitragen kann (Jockers-Scherübl et al. 2005).

4. Diskussion

Schizophrene Patienten, die über mindestens zwei Jahre regelmäßig Cannabis konsumiert hatten, erkrankten signifikant früher (mehr als 5 Jahre) in unserer Untersuchung als diejenigen ohne vorherigen regelmäßigen Cannabiskonsum. Die meisten von ihnen waren männlich. Da in der Regel ein früherer Krankheitsbeginn mit einer schlechteren langfristigen Prognose einhergeht, was schon mehrfach für Cannabiskonsumierende Schizophrene belegt wurde (Carey et al. 2003, Roth et al. 2005), ist die Tatsache, dass immer mehr Jugendliche vor dem 16. Lebensjahr regelmäßig Cannabis konsumieren, beunruhigend (BzGA 2004 und 2006). Zu diesem Zeitpunkt ist die Hirnreifung noch nicht weitgehend abgeschlossen und Cannabis hat ein viel höheres Potential, langfristig wirksame Veränderungen herbeizuführen, die teilweise erst im Erwachsenenalter sichtbar werden (Ehrenreich et al. 1999, Schneider u. Koch 2003, Schneider und Koch 2005, Shaw et al. 2006, Sundram 2006). Zusätzlich ist bekannt, dass männliche schizophrene Patienten generell eher eine schlechtere Prognose haben und früher erkranken als weibliche, auch schon ohne Drogenkonsum. Der grössere Teil der Cannabiskonsumenten ist männlich, somit kann der noch frühere Erkrankungsbeginn bei Cannabiskonsumenten die Prognose möglicherweise nochmals verschlechtern. Einschränkend muss angemerkt werden, dass wir den Zeitpunkt der Ersterkrankung als den der ersten klinischen Behandlung – auch ambulant- definierten, um einen möglichst nachvollziehbaren und messbaren Ausgangspunkt zu haben. Erste Negativsymptome oder kognitive und unspezifische Symptome können aber schon lange vor diesem Zeitpunkt auftreten, allerdings ist die Zuordnung dann schwierig und oft nicht eindeutig (Freedman 2003). Manche befürchten eine zu häufig berichtete Drogenkomorbidität bei ersterkrankten schizophrenen Patienten im Vergleich zu länger Erkrankten. Um diesem Einwand zuvorzukommen und einem Studieneinschluss von Patienten vorzubeugen, die eher an einer drogeninduzierten Psychose denn einer Schizophrenie litten, wurden diejenigen, bei denen im Verlauf die Diagnose nicht klar abzugrenzen war, nicht in die Auswertung der hier dargestellten Untersuchungen eingeschlossen. Allerdings gibt es nicht nur ungünstige Faktoren bei Cannabiskonsum und Psychosen. So fanden wir bei unserer Untersuchung einen zunehmenden Anteil an

paranoider Schizophrenie mit zunehmendem Drogenkonsum und diese, wenn auch häufigste Form der Schizophrenie, ist doch insgesamt mit einem besseren Krankheitsverlauf assoziiert als etwa die desorganisierte oder die undifferenzierte Schizophrenie (APA 1994, Freedman 2003). Zusätzlich fanden sich bei den Untersuchungen zu den Neurotrophinen im Blut ersterkrankter schizophrener Patienten durchweg signifikant höhere NGF- und BDNF-Werte im Serum der Cannabis konsumierenden Schizophrenen im Vergleich zu den nicht-Cannabis-konsumierenden Patienten, den gesunden Kontrollen und den nicht schizophrenen Cannabiskontrollen (Jockers-Scherübl et al. 2003, 2004). Es mussten also sowohl ein „für Schizophrenie vulnerables Hirn“ und Cannabis zusammenkommen, um diesen Effekt zu erzeugen. Einer der Faktoren allein bewirkte keine Veränderung der Neurotrophinserumkonzentration. Nach Behandlung und klinischer Remission waren diese Unterschiede nicht mehr nachweisbar (Jockers-Scherübl et al. 2006). Es ist somit bisher ungeklärt, ob die Unterschiede im Bezug auf die Neurotrophinkonzentrationen und auch auf die Klinik nicht trotz aller Annahmen auch positive, vielleicht neuroprotektive, Aspekte haben.

Bei einer großen Gruppe bereits mehrfach erkrankter schizophrener Patienten in unserer Klinik war der Prozentsatz derjenigen mit Doppeldiagnosen (Schizophrenie plus Missbrauchs- oder Abhängigkeitserkrankung) mit 14.7 % sehr viel geringer als der Prozentsatz bei den Ersterkrankten. Dies kann allerdings vielfältige Gründe haben, es muß nicht für einen günstigeren Krankheitsverlauf der Patienten mit der Doppeldiagnose sprechen.

Da schizophrene Erkrankungen häufig mit kognitiven Einbußen einhergehen (Addington und Addington 2002, Joyce et al. 2001, Eberhard et al. 2003) und auch langfristiger Cannabiskonsum zu kognitiven Einbußen führen kann (Solowij et al. 2002), führten wir hierzu eine Untersuchung hierzu durch. Die kognitive Remission bestimmt ja sehr stark die soziale Remission und Reintegration bei der Schizophrenie. Langjähriger Cannabismissbrauch vor Ausbruch der Schizophrenie führte in dieser Untersuchung zu ähnlichen kognitiven Leistungen wie bei Schizophrenen ohne prämorbidem Cannabiskonsum. Nie führte er zu schlechteren Ergebnissen, manche waren sogar signifikant besser. Dieser Effekt war überraschenderweise umso deutlicher, je früher der Cannabiskonsum bei den später schizophrenen Patienten begann (Jockers-Scherübl et al. 2007). Bei gesunden

Kontrollprobanden mit Cannabiskonsum zeigte sich ein umgekehrtes Ergebnis. Hierzu würde auch eine Untersuchung von Stirling et al. (2005) passen, der nach 10-jähriger Erkrankung bei den Schizophrenen mit Cannabiskonsum vor Krankheitsausbruch eine besser erhaltene kognitive Leistungsfähigkeit fand als bei denjenigen ohne vorherigen Cannabiskonsum. Ungeklärt ist hierbei, ob es sich bei den Patienten mit Cannabismißbrauch oder –abhängigkeit und späterem Beginn einer schizophrenen Erkrankung nicht um eine Subgruppe schizophrener Patienten handelt, die sich auch hinsichtlich neurobiologischer Parameter von den Schizophrenen ohne Cannabiskonsum unterscheidet. Gegen diese Annahme spricht allerdings, dass Ujike und Morita (2004) in einer Analyse der Daten von Andreasson et al. (1987) aus der Swedish conscript study zeigen konnten, dass das Risiko, an einer späteren Schizophrenie zu erkranken mit der Häufigkeit des Cannabiskonsums vor dem 18. Lebensjahr dramatisch zunimmt. Natürlich wissen wir nichts über den potentiellen Krankheits- oder Nicht-Krankheitsverlauf der Probanden, hätten sie nicht Cannabis konsumiert. Unsere Untersuchung zum P50 Sensory Gating zeigte jedenfalls bei mindestens einjährigem Cannabiskonsum ansonsten gesunder Probanden eine Veränderung des Gating (Filterstörung) wie sie von unbehandelten Schizophrenen bekannt ist (Rentzsch et al. 2007). Es ist außerdem bekannt, dass das Endocannabinoidsystem schizophrener Patienten schon im Vorfeld der Erkrankung verändert ist und im Liquor erhöhte endogene Cannabinoide gefunden werden im Vergleich zu Gesunden (Leweke et al. 1999, Giuffrida et al. 2004), was als endogene Adaptation auf die Erkrankung gewertet wurde. Es wäre denkbar, dass die Zuführung von Cannabis von außen, zumindest bei einigen Probanden, der Versuch einer Kompensation des gestörten Endocannabinoidsystems ist. Es gibt somit insgesamt viele Gründe, einen nicht nur klinischen, sondern auch neurobiologischen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie zu vermuten.

Zusammenfassend kann bisher nicht eindeutig von einer ausschließlich günstigen oder ausschließlich ungünstigen Wirkung von Cannabis auf das Gehirn eines jungen, an Schizophrenie erkrankten Menschen ausgegangen werden. Zu Beginn oder im Vorfeld der beginnenden Schizophrenie kommen möglicherweise auch protektive Effekte zum Tragen. Ist die Erkrankung allerdings bereits ausgebrochen, führt erneuter Cannabiskonsum zu häufigeren Rückfällen und schlechterer Remission.

5. Abkürzungsverzeichnis

2-AG: 2-Arachidonoyl Glycerol

APA : American Psychiatric Association

BDNF : Brain-derived neurotrophic factor

Bzga: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung

CB1-Rezeptor: Cannabinoidrezeptor Typ1, vorwiegend im ZNS zu finden

CB2-Rezeptor Cannabinoidrezeptor Typ 2

CPT-IP: Continuous Performance Test-Identical Pairs

DSM-IV: Diagnostic and statistic manual of disease

NGF: Nerve growth factor

SSRI: Selektiver Serotonin Rückaufnahme Inhibitor

THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol

TMT-A: Trail-Making Test A

TMT-B: Trail-Making Test B

WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

6. Literatur:

Addington, J., Addington, D. (2002): Cognitive Functioning in first-episode schizophrenia. *Rev. Psychiatr. Neuroscience*, 27: 188-192.

Aloe, L., Iannitelli, A., Angelucci, F., Bersani, G., Fiore, M.(2000): Studies in animal models and humans suggesting a role of nerve growth factor in schizophrenia-like disorders, *Behavioural Pharmacology*, 11: 235-242.

American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Associated Press

Andreasson, S., Allebeck, P., Rydberg, U.(1989): Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 79: 505-510.

Arseneault, L., Cannon, M., Witton, J., Murray, R.M. (2004): Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br. J. Psychiatry* 184: 110-117.

Forget, B., Barthelemy, S., saurini, F., Hamon, M., Thiebot, M.-H. (2006): Differential involvement of the endocannabinoid system in short- and long-term expression of incentive learning supported by nicotine in rats. *Psychopharmacology* 189: 59-69.

Bersani, G., Iannitelli, A., Maselli, P., Pancheri, P., Aloe, L., Angelucci, F., Alleva, E. (1999): Low nerve growth factor plasma levels in schizophrenic patients: a preliminary study . *Schizophr. Res.* 37: 201-203.

Bobbink, A.J., Spohr, B. (2002): Drogenkonsum und psychische Störungen, Erfahrungen aus der ambulanten Therapie mit Cannabis- und Partydrogenmissbrauchern- und abhängigen. In: Peter, K. u. Bader, T. (Hrsg.). *Psychiatrie und Drogensucht*. Pabst Verlag Lengerich, S 175-192.

Bühler, B., Hambrecht, M., Löffler, W., an der Heiden, W., Häfner, H. (2002): Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse – a

retrospective and prospective study of 232 population- based first illness episodes. *Schizophrenia Research*, 54: 243-251.

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA): Sucht- und Drogenberichte 2004 und 2006.

Carey, K.B., Carey, M.P., Simons, J.S. (2003): Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 191: 300-308.

Chambers, R.A., Krystal, J.H., Self, D.W. (2001): A neurobiological basis for substance use comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50: 71-83.

Cleghorn, J.M., Kaplan, R.D., Szechtman, B., Szechtman, H., Brown, G.M., Franco, S. (1991): Substance abuse and schizophrenia: Effect on Symptoms but not on Neurocognitive Function. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52: 26-30.

Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., Erlenmeyer-Kimling, L. (1988): The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 26: 223-238.

Dolu, N., Suer, C., Ozesmi, C. (2001): A comparison of the different interpair intervals in the conditioning-testing P50 paradigms. *Int. J. Psychophysiol.* 41: 265-270.

Eberhard, J., Riley, F., Levander, S. (2003): Premorbid IQ and schizophrenia. *European Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253: 84-88.

Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H.J., Moeller, M.R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., Hoehe, M.R., (1999): Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use: *Psychopharmacology (Berl)*, 142: 295-301.

Freedman, R., (2003): Schizophrenia: *New England Journal of Medicine*, 349: 1738-1749.

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

Green, A.I., Tohen, M.F., Hamer, R.M., Strakowski, S.M., Lieberman, J.A., Glick, I., Clark, W.S., HGDH Research Group. (2004): First episode schizophrenia related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 66: 125-35.

Green, A.I. (2005): Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. *J.Clin. Psychiatry*, 66 Suppl 6: 21-26.

Hall, W., Degenhardt, L. (2000): Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34: 26-34.

Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L. (1993): Wisconsin Card sorting test manual – revised and expanded. Odessa, F.L.: Psychological Assessment Resources.

Hellweg, R., Hock, C., Hartung, H.D. (1989): An improved and highly sensitive enzyme immunoassay for nerve growth factor. *Technique, J. Methods Cell Mol. Biol.* 1: 43-49.

Hellweg, R., von Arnim, C.A.F., Büchner, M, Huber, R., Riepe, M.W. (2003): Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation. *Exp. Neurol.* 183:346-354.

Henquet, C., Krabbendam, L., Spauwen, J., Kaplan, C., Lieb, R., Wittchen, H.-U., van Os, J., (2005): Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *B.M.J.* 330: 11-14.

Iversen, L., (2003): Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270.

Jiang, W., Zhang, Y., Xiao, L., Van Cleemput, J., Ji, S.-P., Bai, G., Zhang, X., (2005): Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J. Clin. Invest.* 115: 3104-3116.

Jockers-Scherübl M.C., Godemann, .F, Pietzcker, A. (2001): Negative symptoms of schizophrenia are improved by paroxetine added to neuroleptics: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 62: 573.

Jockers-Scherübl, M.C., Matthies, U., Danker-Hopfe, H., Lang, U.E., Mahlberg, R., Hellweg, R. (2003): Cannabis raises nerve growth factor serum concentrations in drug-naïve schizophrenic patients. *J. Psychopharmacology* 17: 429-435.

Jockers-Scherübl, M.C., Danker-Hopfe, H., Mahlberg, R., Selig, F., Rentzsch, J., Schürer, F., Lang, U.E., Hellweg, R. (2004): Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neuroscience Letters* 371: 79-83.

Jockers-Scherübl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. (2005): Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacology* 20: 27-31.

Jockers-Scherübl, M.C., Rentzsch, J., Danker-Hopfe, H., Radzei, N., Schürer, F., Bahri, S., Hellweg, R. (2006): Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse. *Neuroscience Letters* 400: 262-266.

Jockers-Scherübl, MC. (2006): Schizophrenie und Cannabiskonsum: Epidemiologie und Klinik. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 55: 533-543.

Jockers-Scherübl, M.C., Bauer, A., Kuhn, S., Reischies, F., Danker-Hopfe, H., Schmidt, L.G., Rentzsch, J., Hellweg, R. (2007): Nerve growth factor in serum is a marker of the stage of alcohol disease. *Neuroscience Letters*, Epub ahead of print.

Jockers-Scherübl, M.C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez Carillo de Castro A, Kühl H-P. (2007): Cannabis induces differential cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuropsychopharmacology Biological Psychiatry*, in press.

Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S., Robbins, T., Barnes, T (2001): Executive dysfunction in first- episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study. *Br. J. Psych. Suppl.*, 43: 38-44.

Karege, F., Bondolfi, G., Gervasoni, N., Schwald, M., Aubry, J.-M. (2005): Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results

from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol. Psychiatry* 57: 1068-1072.

Kathmann, N., Engel, R.R., (1990): Sensory gating in normals and schizophrenics: a failure to find strong P50 Suppression in normals. *Biol. Psychiatry* 27: 1216-1226.

Kogan, N.M., Mechoulam, R. (2006): The chemistry of endocannabinoids. *J. Endocrinol. Invest.* 29 (3 Suppl.): 3-14.

Lambe, E., Krimer, L., Goldman-Rakic, P.S. (2000): Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkeys. *J. Neurosci* 20: 8780-8787.

Lang, U.E., Gallinat, J., Danker-Hopfe, H., Bajbouj, M., Hellweg, R. (2003): Nerve growth factor serum concentrations in healthy human volunteers: physiological variance and stability. *Neurosci. Lett.* 344: 13-16.

Lang, U.E., Jockers-Scherübl, M.C., Hellweg, R. (2004): State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitation. *J. Neural. Transm.* 111. 387-411.

Lang, U.E., Hellweg, R., Seifert, F., Schubert, F., Gallinat, J. (2007): Correlation between serum Brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol. Psychiatry*, in press.

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

Lewin, G.R., Barde, Y.A. (1996) Physiology of the neurotrophins. *Annu. Rev. Neurosci.* 19: 289-317.

Linszen, D.H., Dingemans, P.M., Lenior, M.E. (1994): Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry* 51: 273-279.

Lu, B., Pang, P.T., Woo, N.H. (2005): The Yin and Yang of neurotrophin action. *Nature Rev. Neurosci.* 6:603-614.

Marenco, S., Weinberger, D.R. (2000): The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave, *Dev. Psychopathol.* 12: 501-527.

Margolese, H.C., Malchy, L., Negrete, J.C., Tempier, R., Gill, K. (2004): Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences, *Schiz. Res.* 67: 157-166.

Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Levinson, H.S., Bellack, A.S., Kee, K., Morrison, R.L., Yadam, K.G. (1990): Prevalence of Substance Abuse in Schizophrenia: Demographic and Clinical Correlates. *Schizophrenia Bulletin* 16: 31-56.

Murray, R.M., Lewis, S. (1987): Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal* 295: 681-682.

Owen, R.R., Fischer, E.P., Booth, B.M. (1996): Medication non-compliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 47: 853-858.

Raedler, T.J., Knable, M.B., Weinberger, D.R. (1998): Schizophrenia as a developmental disorder of the cerebral cortex. *Curr. Opin Neurobiol.* 8: 157-161.

Ramirez, B.G., Blazquez, C., Gomez del Pulgar, T., Guzman, M, de Ceballos M.L. (2005): Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 25: 1904-1913.

Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K. (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264: 2511-2518.

Reitan, R.M., Wolfson, D. (1985): *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery.* Tucson: Neuropsychological Press.

Rentsch, J., Penzhorn, A., Kernbichler, K., Plöckl, D., Gómez-Carrillo de Castro, A., Gallinat, J., Jockers-Scherübl, MC. (2007): Differential impact of heavy cannabis use on sensory gating in schizophrenic patients and otherwise-healthy controls. *Experimental Neurology*, in press.

Roth, R.M., Brunette, M.F., Green, A.I. (2005): Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? *Curr. Psychiatry Rep.* 7:283-291.

Sarne, Y., Mechoulam, R., (2005) Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 4:677-884.

Schneider, M., Koch, M., (2003): Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 28: 1760-1769.

Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N. et al. (2006): Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440: 676-679.

Shoval, G., Weizmann, A. (2005): The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 15: 319-329.

Silver, H., Nassar, A. (1992): Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: an add-on double-blind, placebo-controlled study. *Biol. Psychiatry* 31: 689-704.

Silver, H., Shmugliakov, N. (1998): Augmentation with fluvoxamine but not maprotiline improves negative symptoms in treated schizophrenia: evidence for a specific serotonergic effect from a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 18: 208-211.

Silver, H., Barash, I., Aharon, N., Kaplan, A., Poyurovsky, M. (2000): Fluvoxamine augmentation of antipsychotic improves negative symptoms in psychotic chronic schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 257-261.

Smit, F., Bolier, L., Cuijpers, P. (2004): Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 99: 425-30.

Solowij, N., Stephens, R.S., Roffman, R.A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., Vendetti, J. (2002): Cognitive Functioning of Long- term Heavy Cannabis Users Seeking Treatment. *JAMA* 287: 1123-1131.

Stirling, J., Lewis, S., Hopkins, R., White, C.(2005): Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up, *Schizophrenia Res.* 75: 135-137.

Sundram, S. (2006): Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 21: 245-254.

Ujike, H., Morita, Y. (2004): New Perspectives in the studies on Endocannabinoid Receptors and Schizophrenia. *J. Pharmacol Sci.* 96: 376-381.

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

Veen, N.D., Selten, J-P., van der Tweel, I., Feller, W.G., Hoek, H.W., Kahn, R.S. (2004): Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161: 501-506.

Wechsler, D. (1981): Wechsler Adult Intelligence Scale – revised. New York: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1987): Wechsler Memory Scale – revised. San Antonio, AZ: The Psychological Corporation.

Weinberger, D.R. (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44:660-669.

Weinberger, D. R. (1999): Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 45: 395-402.

Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G (2002): Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 325: 1199.

Ziegenhorn, A., Schulte-Herbrüggen, O., Danker-Hopfe, H., Malbranc, M., Hartung, H.-D., Anders, D., Lang, U.E., Steinhagen-Thiessen, E., Schaub, R., Hellweg, R.,(2006): Serum neurotrophins – a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol. Aging*, Epub ahead of print.

Danksagung

Allen voran möchte ich meiner Familie danken, dass sie ihren anfänglichen Widerstand doch aufgegeben und mich nachhaltig unterstützt hat. Ohne dies wäre nichts möglich gewesen.

Ich danke besonders Herrn Prof. Dr. Rainer Hellweg für die Möglichkeit der Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe, die die Bedeutung der Neurotrophine im Hinblick auf die Pathogenese und den Verlauf psychiatrischer Erkrankungen erforscht. Seine intrinsische Freude an der Forschung und seine Begeisterung, immer wieder neue Aspekte bei der Würdigung von Ergebnissen zu berücksichtigen, haben mich immer beeindruckt und viele der hier präsentierten Studien erst möglich gemacht. Ebenso danke ich ihm für die vielen Diskussionen und Anregungen und seine Freundschaft.

Ich danke Frau Professor Heuser, die mich immer wieder förderte, dass die Weiterführung der begonnenen Projekte und auch neue Projekte möglich waren. Die Umstrukturierung der Klinik in Module, wie etwa das Modul Schizophrenie, haben vieles erleichtert und Strukturen geschaffen, die Forschung möglich machen.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Helmchen, der mich zuerst überzeugte, in der Psychiatrie zu arbeiten und der mir sowohl ein herausragender klinischer Lehrer war als auch die Möglichkeit gab, in seiner Klinik zu forschen.

Ich danke Herrn Dr. Kühl und Herrn Prof. Reischies für ihre Unterstützung und Expertise hinsichtlich der neuropsychologischen Untersuchungen der Patienten und ihre große Geduld, Freundschaft und Unterstützung.

Frau Prof. Danker-Hopfe danke ich ganz besonders für ihre immerwährende Bereitschaft, mir die Statistik zu erklären, ihre Hilfe bei der Auswertung der

Ergebnisse und ihre Freundschaft und moralische Unterstützung. Herrn Dr. Peter Schlattmann danke ich für seine „statistische“ Hilfe bei der Paroxetinstudie.

Ich danke meinen beiden Kollegen Dr. Peter Neu und PD Dr. Michael Dettling für gemeinsames Kämpfen für das Modul Schizophrenie, und für ihre Unterstützung und ihre Freundschaft.

Ich danke meinen Mitstreitern im Kompetenznetz Schizophrenie, insbesondere Herrn Dr. Falk Schürer und Frau Dipl.-Psych. Nicole Radzei.

Ebenso danke ich dem Kompetenznetz Schizophrenie für die Möglichkeit der Nutzung der aufgebauten Strukturen auch für andere, mit dem Thema verbundene Projekte.

Den Mitstreitern der Arbeitsgruppe Schizophrenie und Cannabis danke ich herzlich, allen voran Herrn Dr. Johannes Rentzsch und Frau Dipl.-Psych. Teresa Wolf. Durch ihr Engagement und ihre Begeisterung für das Projekt war es möglich, die Untersuchungen durchzuführen und einen Teil dieser Begeisterung auf die Probanden zu übertragen.

Dem Therapieladen Berlin e. V. und hier insbesondere den Diplom-Psychologen Birgit Spohr und Andreas Gantner danke ich für die Hilfe beim Rekrutieren von Cannabis-Kontrollprobanden, außerdem für die schönen Diskussionen und die gemeinsam mit der Dipl.-Sozialpädagogin Renate Steffen durchgeführten Double Trouble Gruppen.

Darüber hinaus danke ich allen Assistentinnen und Assistenten des Schizophreniemoduls und dem Pflorgeteam der Station 6 mit seinem Leiter Herrn Matthias Leich. Mit engagierter Arbeit, Freude daran, etwas gemeinsam aufzubauen und ihrem kollegialen Miteinander haben sie alle zu einer guten Atmosphäre beigetragen, was nicht zuletzt unsere Patienten bemerkt haben.

Allen Patienten und Probanden danke ich für die Teilnahme an den verschiedenen Untersuchungen.

Herrn Prof. Michael Linden danke ich herzlich dafür, dass er mir als Erster die Verhaltenstherapie und ihre Möglichkeiten erklärt und nahe gebracht hat. Ebenso danke ich ihm und Frau Dr. Doris Zubrägel für die Unterstützung bei der Untersuchung der Neurotrophine bei GAD-Patienten.

Herrn Dr. Armin Bauer danke ich nicht nur für die schöne gemeinsame Zeit auf der Station 4, sondern auch für sein großes Engagement und seine Mitarbeit in der Paroxetinstudie und der Untersuchung der Korsakoff-Patienten.

Frau Dr. Silke Kuhn und Herrn Prof. Lutz Schmidt danke ich herzlich für ihre Hilfe bei der Studie mit alkoholkranken Patienten.

Außerdem danke ich für ihre Freundschaft und Unterstützung und eine schöne gemeinsame Zeit Herrn Dr. Olaf Schulte-Herbrüggen, Herrn Dr. Frank Godemann, Frau Dr. Franziska Selig, Frau PD Dr. Undine Lang, Herrn PD Dr. Jürgen Gallinat, Herrn Eckart Spranger und Frau Brigitte Schnier.

Meinen Freundinnen Valentina und Connie danke ich dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Monika, dass sie mich durch ihre eigene Erkrankung, die sie bewundernswürdig meistert, aus einer anderen Perspektive mit der Schizophrenie vertraut gemacht hat.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,

- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.

- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

19.4.2007

Maria C. Jockers-Scherübl