

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Der Einfluss von THC auf die schlaf- und
stressassoziierte Aktivität der Hypothalamus-
Hypophysen-Nebennierenrindenachse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Struzik, Patrick**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Koos

Tag der Disputation: 09.02.2022

Meinen Eltern gewidmet

I Inhaltsverzeichnis

II	Abkürzungsverzeichnis	III
III	Tabellenverzeichnis	VI
IV	Abbildungsverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Physiologische Stressantwort.....	3
1.1.1	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	5
1.1.2	Die basale Stressachsenaktivität	7
1.1.3	Regulation der HHN-Achse	8
1.2	Das Endocannabinoid-System	10
1.2.1	Cannabinoid-Rezeptoren und die retrograde Signalübertragung	11
1.2.2	Die Bedeutung des Endocannabinoidsystems für die Hypothalamus-Hypophysen-Achsenaktivität	14
1.2.2.1	Cannabinoide und ihr Einfluss auf die basale/akute Hypothalamus-Hypophysen-Achsenaktivität.....	14
1.2.2.2	Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch das Endocannabinoidsystem	16
1.3	Fragestellung.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Probanden.....	19
2.2	Versuchsablauf und Studiendesign	20
2.2.1	Ablauf der Experimentalnacht	21
2.2.2	Ablauf des Nachmittagsabschnitts der Experimentalsitzung	23
2.3	Interventions- und Untersuchungsmethoden	26
2.3.1	Dronabinol.....	26
2.3.2	Socially Evaluated Cold Pressure Test.....	27
2.3.3	Blutanalysen.....	29
2.3.4	Speichelanalysen	30
2.3.5	Befindlichkeit.....	31

2.4	Statistische Methoden	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Stresstest (SECPT)	33
3.1.1	Cortisol	33
3.1.2	Puls und Blutdruck	36
3.2	Schlafassoziierte Cortisolwerte	38
3.3	Befindlichkeit (MDBF).....	41
4	Diskussion.....	43
4.1	Überblick	43
4.2	Der Einfluss von THC auf einen verzögert dargebotenen Stressor	44
4.2.1	Die Stressantwort beim Socially Evaluated Cold Pressure Test.....	46
4.2.1.1	Der Einfluss von THC auf die Stressreaktion in der ersten Versuchssitzung	47
4.2.1.2	Der Einfluss der Chronologie der THC-Einnahme auf die Ergebnisse der Stressreaktion	49
4.3	Der Einfluss von THC auf die schlafassoziierte Stressachsenaktivität	51
4.4	Befindlichkeit (MDBF).....	53
4.5	Limitationen	54
4.6	Fazit und Ausblick.....	55
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Erklärung zum Eigenanteil	70
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf.....	72

II Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonylglycerol
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AEA	Arachidonylethanolamid; Anandamid
AS	Arachidonsäure
ATP	Adenosintri-phosphat
AUC	Area Under the Curve; Fläche unter der Kurve
AVP	Vasopression
AZ	Adenylatzyklase
BE	Blutentnahme
BLA	Basolateraler Komplex der Amygdala
BMI	Body-Mass-Index
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CB1/2	Cannabinoid-Rezeptor 1/2
CBD	Cannabidiol
CPT	Cold Pressure Test
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
DAG	Diacylglycerin
DSE	Depolarisation-induced Suppression of Excitation
DSI	Depolarisation-induced Suppression of Inhibition
ECS	Endocannabinoidsystem
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolyse

GABA	γ -Aminobuttersäure
GLU	Glutamat
Gly	Glycerin
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
HCL[<i>aq</i>]	Salzsäure
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse
MAGL	Monoacylglycerinlipase
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
mGluR	Glutamatrezeptor
MLT	Motivated Learning Task
MR	Mineralkortikoid-Rezeptor
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NAPE	N-Acylphosphatidylethanolamid
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
PAL	Paar-Assoziations-Lernen
PFC	Präfrontaler Cortex
PomC	Proopiomelanocortin
PVN	Nucleus paraventricularis
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
RR	Arterieller Blutdruck
SECPT	Socially Evaluated Cold Pressure Test
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SF-A/R	Schlaffragebogen A/R
SSS	Stanford-Schläfrigkeits-Skala

THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
TSST	Trier Social Stress Test
VAS	Visuelle Analogskala
WFT	Wortflüssigkeitstest
ZNS	Zentrales Nervensystem

III Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Zuordnung der Items des MDBF	31
Tab. 2	Fläche unter der Kurve des Cortisolverlaufs für die erste und zweite Nachthälfte	40
Tab. 3	Cortisolwerte aus den Blutanalysen für den Tiefpunkt (Nadir), Maximalwert (Max) und nach dem Frühstück (Postprandial)	41
Tab. 4	Auswertung des MDBF in den Rubriken Gut/Schlecht, Wach/Müde und Ruhe/Unruhe jeweils abends, morgens und nachmittags	42

IV **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Übersicht der physiologischen Effekte der Stressantwort	5
Abb. 2	Funktionaler Aufbau der HHN-Achse	7
Abb. 3	Verlauf der physiologischen basalen Cortisolausschüttung	8
Abb. 4	Retrograde Signalübertragung im Fall von Glutamat und 2-AG	13
Abb. 5	Schematischer Ablauf dieser Studie	21
Abb. 6	Cortisolverlauf beider SECPT-Sessions im Gesamten	34
Abb. 7	Cortisolverlauf der SECPT-Sessions in getrennter Betrachtung; 1: Versuchssitzung 1 und 2: Versuchssitzung 2	35
Abb. 8	Pulsverlauf beider SECPT-Sessions im Gesamten	36
Abb. 9	Blutdruck systolisch beider SECPT-Sessions im Gesamten	37
Abb. 10	Blutdruck diastolisch beider SECPT-Sessions im Gesamten	38
Abb. 11	Basaler Cortisolverlauf beider Versuchssitzungen im Gesamten	39

1 Einleitung

Stress bezeichnet die Anpassung eines Lebewesens an einen externen Reiz, der eine potentiell erhöhte Leistungsfähigkeit erfordert. Der Mensch ist seit Urzeiten unterschiedlichsten Stressoren und dem Umgang mit ihnen ausgesetzt. Während früher eine Adaptation an gewisse Situationen überlebensnotwendig sein konnte, spricht man heutzutage von Stress beispielsweise im Zusammenhang mit einem vollen Terminkalender oder bei anspruchsvollen Arbeitsanforderungen. Nach Bewältigung der Stresssituation bedarf es einer Regenerationsphase, in der unser Körper seine Ressourcen wieder auffüllt und nach Homöostase strebt (De Kloet et al., 2005). Dabei ist das Ausmaß psychischer Stressstimuli für jeden Menschen individuell zu bewerten, da es sich nach der eigenen Erfahrung und Erwartungshaltung richtet (Ursin und Eriksen, 2004). Ein bestimmtes Maß an Stress kann Person A zu Höchstleistungen antreiben und sich positiv auswirken (*Eustress*), während der Umgang mit derselben Situation für Person B zu einer großen Belastung wird (*Distress*). Weiterhin kann ein dauerhaft hohes Stressniveau die Lebensqualität stark beeinflussen, sodass der Körper nicht mehr in der Lage ist, den Anforderungen gerecht zu werden (*allostatic load*) (McEwen, 2003).

Die Adaptation des Körpers an anhaltenden Stress wurde bereits in den fünfziger Jahren von Hans Selye in seinem Modell des allgemeinen Anpassungssyndroms untersucht. In diesem Zusammenhang beschreibt er die drei Stadien „Alarmreaktion,“ „Widerstandsstadium“ und „Erschöpfungsstadium“. Die „Alarmreaktion“ ist die akute Reaktion auf einen Stressor. Bei der physiologischen Verarbeitung von Stresssituationen steht die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HHN-Achse) im Vordergrund. Sie aktiviert eine Signalkaskade aus Neurotransmittern und Hormonen, um den Körper auf das entsprechende Leistungsniveau zu bringen. Das „Widerstandsstadium“ entspricht der Phase, in der ein physiologisches Gleichgewicht angestrebt wird und das Stresslevel sich wieder normalisiert. Das „Erschöpfungsstadium“ beschreibt die Langzeitfolgen eines andauernden

Stresspotentials auf den Organismus und die Psyche (Selye, 1952). Dabei steht eine Dysregulation der HHN-Achse in enger Korrelation mit psychischen Erkrankungen wie Depressionen und Psychosen (Misiak et al., 2020; Yang et al., 2015).

Da eine mangelnde Anpassung an starken Stress mit verheerenden Folgen für den Alltag und das eigene Wohlbefinden verbunden sein kann, ist die Erforschung der HHN-Achse und die Möglichkeit ihrer biochemischen Modulation von großem Interesse. In den letzten Jahren haben sich viele Anhaltspunkte darauf ergeben, dass das Endocannabinoidsystem (ECS), dessen Rezeptoren (insbesondere der Cannabinoidrezeptor CB1) eine vorwiegend zentralnervöse Verteilung aufweisen, die Stressachsenaktivität beeinflusst (Hill und Tasker, 2012; Hillard et al., 2017). Der bekannteste Vertreter der exogenen Cannabinoide ist das erstmals in den sechziger Jahren identifizierte delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (Gaoni und Mechoulam, 1964), dem vor allem der psychoaktive Anteil der Pflanze *cannabis sativa* zugesprochen wird (Pertwee, 2008). Obwohl die berauschende Wirkung vom Cannabiskonsum bis in die vorchristliche Zeit zurückdatiert werden kann (Jiang et al., 2006), wurde erst in den letzten Dekaden durch die Entdeckung der Endocannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993) und deren endogener Liganden Anandamid (N-Arachidonylethanolamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995) die medizinische Forschung des ECS in Gang gesetzt. Als Freizeitdroge wird Cannabis vor allem wegen seiner stimmungsaufhellenden und stressabbauenden Effekte konsumiert (Murray et al., 2007).

Es gibt zunehmend Belege, die dafür sprechen, dass eine Dysregulation des ECSs an der Pathophysiologie bei Schmerzen, metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen sowie Stress- und Schlafstörungen beteiligt ist (Kesner und Lovinger, 2020; Luongo et al., 2014; Micale und Drago, 2018; Micale et al., 2007; Silvestri und Di Marzo, 2013). Zudem zeichnet sich ein Einstellungswandel in der Gesellschaft in Bezug auf den Cannabiskonsum ab. Dieser reicht von Lockerungen der Rauschmittelgesetze bis zur Legalisierung

von medizinisch verschriebenem Cannabis in vielen Ländern wie den USA (Carliner et al., 2017). So wurde einerseits – und wird bis heute immer noch – versucht, durch die Untersuchung negativer Effekte und langfristiger Nebenwirkungen des Cannabiskonsums ein realistisches Risikoprofil zu erstellen. Andererseits liegt der Fokus zusätzlich auf dem medizinischen Potential und dem möglichen Einsatz der Cannabinoide als Arzneimittel (Izzo et al., 2009). Hierbei ist die Wirkungsweise jedoch noch nicht vollständig geklärt und benötigt weitere wissenschaftliche Evidenz, bevor Cannabinoide Teil des medizinischen Alltags werden können.

1.1 Physiologische Stressantwort

In der klassischen Stresslehre nach Selye werden empfundene Reize, die den Organismus zu einer Anpassung zwingen, als *Stressoren* bezeichnet. Diese können physiologischer oder psychologischer Natur sein (Selye, 1952). Neben Dauer, Art und Intensität des Stressors ist die physiologische Antwort von der Bewertung im limbischen System (insbesondere der Amygdala und des Hippocampus) abhängig (Herman et al., 2005). Über afferente Nervenbahnen erhält der Hypothalamus Impulse aus anliegenden Hirnanteilen wie dem limbischen System und dem präfrontalen Cortex, wodurch eine unmittelbare Stressantwort des Organismus eingeleitet wird. Dabei wird im Wesentlichen eine *Kurzantwort* von einer *Spätantwort* unterschieden.

Einerseits wird in Sekundenschnelle über sympathische Nervenimpulse im Nebennierenmark die Produktion von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin angeregt. Durch die erhöhte Ausschüttung von Katecholaminen wird der Körper im Rahmen einer sogenannten *fight-or-flight response* (Kampf-oder-Flucht Reaktion) auf ein entsprechend erhöhtes Leistungsniveau gebracht. Der Begriff *fight-or-flight response* wurde erstmalig 1915 von Walter Cannon als Ausdruck der körperlichen Reaktion eines Lebewesens auf eine unmittelbar bevorstehende Gefahrensituation beschrieben (Cannon, 1915). Dabei steigen sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck an, die Lungenperfusion wird angeregt,

es wird vermehrt Glukose bereitgestellt (Blutzucker steigt), es kommt zur Pupillendilatation sowie einer Vasokonstriktion in peripheren Blutgefäßen. Vegetative Prozesse im Verdauungstrakt wie die Darmmotilität werden nahezu stillgelegt. Es entsteht ein Zustand erhöhter Bereitschaft und Aufmerksamkeit.

Andererseits wird in der Spätantwort das hormonelle System der HHN-Achse aktiviert. Das Ziel ist vor allem eine gesteigerte Biosynthese von Mineral- und Glukokortikoiden wie Aldosteron und Cortisol in der Nebennierenrinde und deren Ausschüttung in den Blutkreislauf. Cortisol zählt neben den Katecholaminen zu den wichtigsten Stresshormonen. Zum einen hat ein erhöhter Cortisolspiegel einen katabolen Effekt auf verschiedene Stoffwechselprozesse wie die Förderung von Proteo- und Lipolyse und einer Steigerung des Glukagonabbaus zu Glukose. Zum anderen hat Cortisol immunsuppressive und antiinflammatorische Eigenschaften. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass das schnelle sympathische Hypothalamus-Nebennierenmark-System und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse für die physiologische Stressreaktion verantwortlich sind (De Kloet et al., 2005; O'Connor et al., 2000).

Abbildung 1 gibt einen Überblick auf die wesentlichen vegetativen und metabolischen Komponenten einer *kurzfristigen* und *langfristigen* Stressantwort.

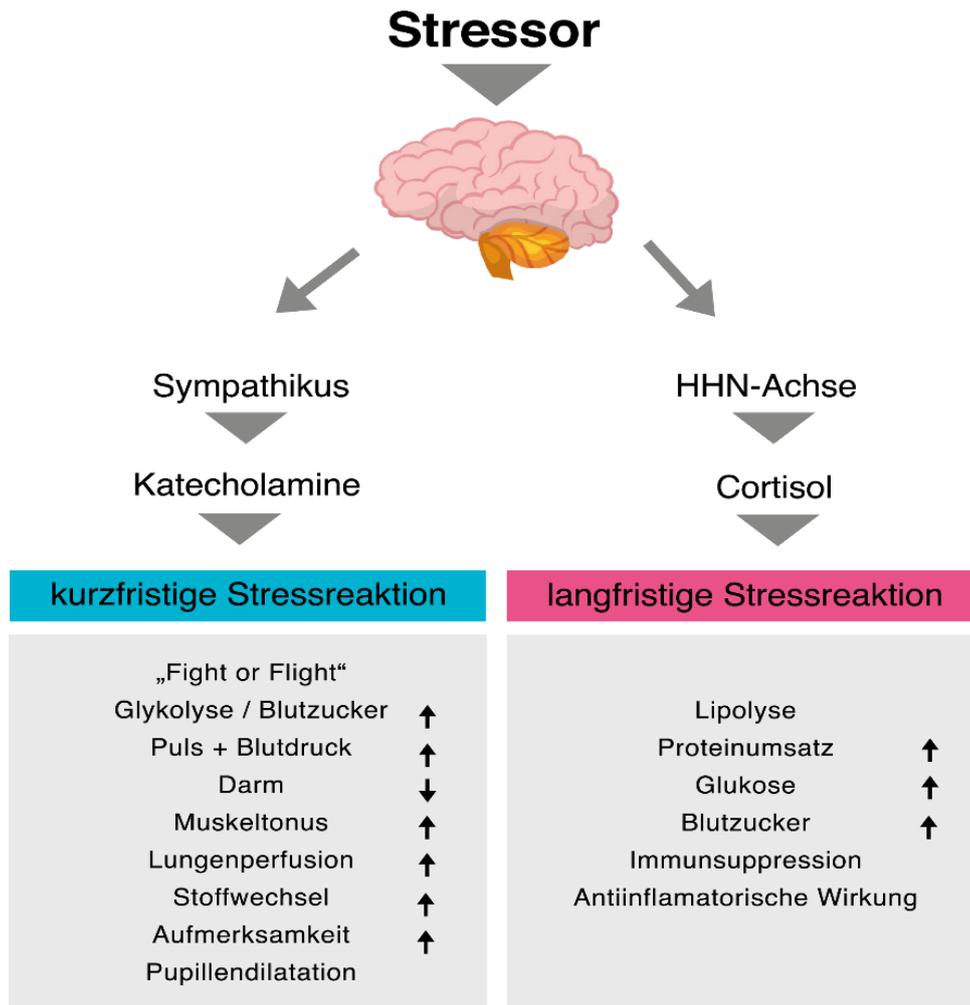


Abbildung 1: Übersicht der physiologischen Komponenten der Stressantwort

1.1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Im Folgenden wird die endokrine Signalkaskade der HHN-Achse beschrieben. Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, ist die zentralnervöse Verarbeitung intrinsischer und extrinsischer Belastungen ausschlaggebend für eine adäquate Stressreaktion und folgt strengen, komplexen Regelkreisen. Vereinfacht betrachtet lässt sich die Hierarchie der HHN-Achse in drei Teile mit ihren zugehörigen Hormonen gliedern. Dazu gehört der Hypothalamus mit dem Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH), die Hypophyse mit dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH, auch als

Adrenokortikotropin bekannt) und die Nebennierenrinde mit Cortisol (De Kloet et al., 2005).

Dabei übt der Hypothalamus die Aufgabe einer Schaltzentrale aus und steuert über *Liberine* und *Statine* (entsprechend der Funktion einer Freisetzung bzw. Hemmung) die Ausschüttung verschiedener Hormone aus der Hypophyse. Im ventromedialen Bereich des Hypothalamus liegt das *Infundibulum*, dessen Vorderseite (*eminentia mediana*) in die Adeno- und dessen Rückseite in die Neurohypophyse projiziert. Bei Aktivierung der HHN-Achse werden im *Nucleus paraventricularis* (PVN) des Hypothalamus das Liberin *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) und das Effekthormon *Vasopressin* (AVP) produziert, die aus Axonterminalen des PVN in die Hypophyse freigesetzt werden. CRH erreicht über die *eminentia mediana* des Infundibulums das Portalgefäßsystem der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen). Dort stimuliert es die Synthese von proopiomelanocortin (PomC), das unter anderem zum adrenocorticotropen Hormon (ACTH) gespalten wird. CRH ist das entscheidende Hormon für die Steuerung der ACTH-Produktion sowohl für den zirkadianen Rhythmus als auch unter stressvollen Bedingungen (Herman et al., 2003; Herman und Tasker, 2016). Vasopressin reguliert vor allem die renale Wasserresorption, spielt aber auch eine wesentliche Rolle bei der Ausschüttung von ACTH und wirkt höchstwahrscheinlich synergistisch zum CRH (Lamberts et al., 1984; Rivier und Vale, 1983). Wenn ACTH aus der Adenohypophyse ausgeschieden wird, erreicht es über den Blutkreislauf die Nebennierenrinde, wo es die Synthese von Steroidhormonen aus Cholesterin anregt. Die Bindung von ACTH an seine spezifischen Rezeptoren scheint zudem vom sympathischen Nervensystem beeinflusst zu werden, indem Katecholamine die Affinität sensibilisieren können (Jasper und Engeland, 1994).

Die Nebennierenrinde wird in drei Schichten (*zona glomerulosa*, *zona fasciculata*, *zona reticularis*) unterteilt, die für die Produktion von verschiedenen Mineralkortikoiden, Glukokortikoiden und Androgenen zuständig sind. In der *zona fasciculata* der Nebennierenrinde stimuliert ACTH die Biosynthese von Cortisol, dem wichtigsten Vertreter der Glukokortikoide. Cortisol dient als Effekthormon der

HHN-Achse und erreicht nach Sezernierung aus der Nebennierenrinde in den Blutkreislauf die peripheren Zielorgane, indem es an spezielle Glukokortikoidrezeptoren bindet (De Kloet et al., 2005; Herman et al., 2003).

Abbildung 2 zeigt einen schematischen Ablauf der HHN-Achse.

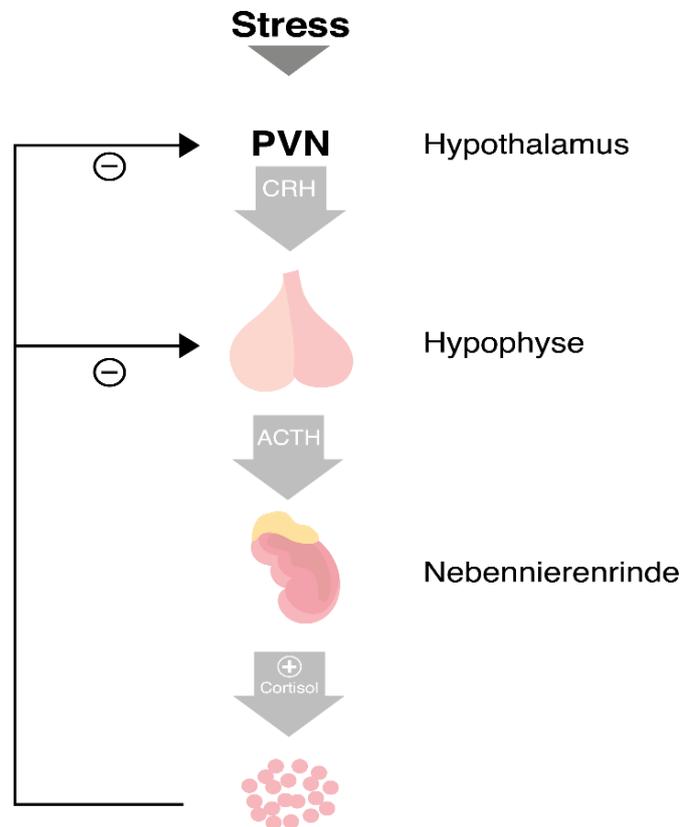


Abbildung 2: Schematischer Ablauf der HHN-Achse

1.1.2 Die basale Stressachsenaktivität

Die physiologische Ausschüttung von Cortisol folgt einem zirkadianen Rhythmus. Eine entsprechende Dysregulation zieht physiologische Prozesse wie Stressreaktion, Metabolismus, Herzkreislauffunktionen, Immunsystem, Schlafregulation sowie Gedächtnis und Lernprozesse in Mitleidenschaft (Oster et al., 2017). Der *Nucleus suprachiasmaticus* (NSC) ist ein Teil des Hypothalamus und Taktgeber für die Verarbeitung zirkadianer Prozesse wie der täglichen Cortisolausschüttung über die HHN-Achse. Diese erfolgt pulsatil über 24 Stunden und hat ihren Höhepunkt beim Aufwachen am Morgen. Über den Tagesverlauf

sinkt der Cortisolspiegel mit dem *Nadir* etwa um Mitternacht und steigt dann wieder langsam in der frühen ersten Nachthälfte (Selmaoui und Touitou, 2003).

Abbildung 3 zeigt den typischen basalen Verlauf der Cortisolausschüttung über 24 Stunden. Dieser kann je nach Alter und Jahreszeit stark variieren.

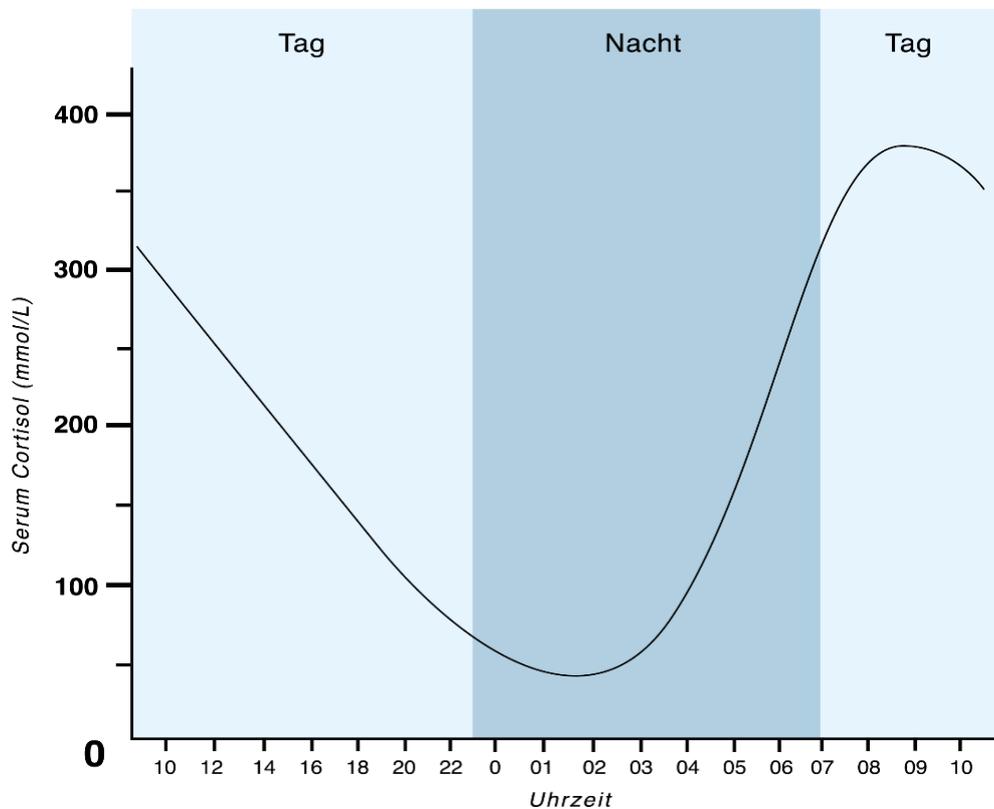


Abbildung 3: Verlauf der physiologischen basalen Cortisolausschüttung

1.1.3 Regulation der HHN-Achse

Cortisol hat einen katabolen Effekt auf den Körper und dient der Bereitstellung von Energieressourcen. Ein dauerhafter Überschuss an Cortisol kann jedoch verheerende Langzeitfolgen für den Körper haben, wenn keine Möglichkeit gegeben ist, diese Speicher wieder aufzuladen (McEwen, 2007). Somit ist die Regulation der HHN-Achse in zentralnervöser Ebene von großer Wichtigkeit, um erstmal eine adäquate Stressantwort und im nächsten Schritt

wieder eine Homöostase zu erreichen. Die HNN-Achsenaktivität unterliegt einer Autoregulation durch negative Rückkoppelung des Cortisols in mehreren Instanzen. Wird die Konzentration des Cortisols im Blutplasma erhöht, greift es einerseits direkt in der Kaskade sowohl auf der Ebene des PVN im Hypothalamus als auch in der Hypophyse ein und hemmt die Ausschüttung von CRH und ACTH (Evanson et al., 2010; Jones et al., 1976; Russell et al., 2010). Eine indirekte Steuerung der PVN-Aktivität wird außerdem über exzitatorische Neurone des Hippocampus und des präfrontalen Cortex weitergeleitet, die eine inhibitorische Wirkung auf den PVN und die Hypophyse haben (Dallman et al., 1987; Hill et al., 2011; Radley und Sawchenko, 2011; Sapolsky et al., 1984).

Die Funktion von Cortisol im zentralen Nervensystem (ZNS) wird über Mineralkortikoidrezeptoren (MR) und Glukokortikoidrezeptoren (GR) übermittelt. Der MR besitzt eine bis zu 10-fach höhere Affinität für Cortisol als der GR, weshalb die Bindung schon bei einem niedrigen Cortisolspiegel stattfindet, wie dem unter basalen Bedingungen (De Kloet et al., 2005; Reul und De Kloet, 1985). Der GR hingegen wird erst bei einem Anstieg der Konzentration besetzt und spielt eine Rolle bei einem temporären Stressreiz oder den Hochphasen der Cortisolausschüttung unter Basalbedingungen am Morgen. Das Zusammenspiel beider Rezeptoren ist nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Affinität sehr komplex, sondern auch abhängig von dem Verhältnis ihrer Verteilung in den entsprechenden Gehirnarealen. Im Wesentlichen lässt sich sagen, dass sich die beiden Rezeptoren gegenseitig ergänzen. Der MR ist vor allem für den Anstieg und die Aufrechterhaltung der Stressachsenaktivität zuständig. Der GR dient der Terminierung der Stressreaktion nach einem Überschuss an Cortisol und ist folglich für das Erreichen der Homöostase von Bedeutung. Weiterhin unterstützt der GR die Speicherung der Informationen im Gedächtnis, um eine adäquate Anpassung an zukünftige Stressreize sicherzustellen (De Kloet et al., 2005).

In weiteren Studien wird der schnelle Feedback-Mechanismus von Glukokortikoiden auf der Ebene des PVN beschrieben. Es konnte festgestellt werden, dass die Aktivierung der postsynaptischen GR an Neuronen des PVN eine Hemmung der präsynaptischen Glutamatproduktion bewirkt. Dies geschieht

mithilfe eines retrograden Messengers, der nach Bindung von Glukokortikoiden an den GR den postsynaptischen Spalt verlässt und an einen G-Protein gekoppelten Rezeptor am präsynaptischen Axonterminal andockt. Durch die Hemmung der Glutamatausschüttung und somit der exzitatorischen Weiterleitung zum PVN wird die Hormonausschüttung durch die HHN-Achse heruntergeregelt (Di et al., 2003; Herman und Tasker, 2016).

1.2 Das Endocannabinoid-System

Nach aktuellem Wissensstand beinhaltet das ECS im Wesentlichen zwei spezifische Rezeptoren, die eine große Verteilung im ZNS, aber auch in der Peripherie aufweisen sowie ihre körpereigenen Liganden, die Endocannabinoide (Mechoulam und Parker, 2013). Der erstmals im Jahr 1990 geklonte Cannabinoidrezeptor CB1 (Matsuda et al., 1990) und der Cannabinoidrezeptor CB2 (Munro et al., 1993) gehören beide der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren an und unterscheiden sich nicht nur in ihrer Verteilung im Körper, sondern auch in ihrer Funktion und Affinität zu spezifischen Agonisten und Antagonisten (Pertwee, 2006). Zu den wichtigsten Vertretern der endogenen Cannabinoide zählen das erstmals im Jahr 1992 isolierte Arachidonylethanolamid (Anandamid; AEA) und das 1995 identifizierte 2-Arachidonyl-glycerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995). Während es Hinweise gibt, dass unterschiedliche Peptide und Derivate der Arachidonsäure als Liganden für den CB1-Rezeptor dienen können, gehören 2-AG und AEA zu den relevantesten Endocannabinoiden in der aktuellen Forschung (Di Marzo und De Petrocellis, 2012). Als Cannabinoide bezeichnet man sowohl endogene (z.B. Anandamid und 2-AG), als auch exogene Liganden, die auf die Endocannabinoidrezeptoren ansprechen, wie Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Sie werden aus der Hanfpflanze (*cannabis sativa*), die für die Namensgebung des ECS verantwortlich ist, gewonnen (Howlett et al., 2002; Micale und Drago, 2018). Weiterhin können halbsynthetisch hergestellte Cannabinoide wie Dronabinol, einem Stereoisomer des THC, verwendet werden, um das ECS zu stimulieren.

Während die Wirkungsspektren der Endocannabinoide Anandamid und 2-AG einander sehr ähneln, weisen sie doch Unterschiede in Bezug auf ihre Pharmokodynamik auf. Beide werden bei Bedarf produziert, wenn die intrazelluläre Kalziumkonzentration ansteigt (Kano et al., 2009). 2-AG wirkt voll agonistisch auf CB1 und CB2, mit einer moderaten Affinität. AEA hingegen weist eine hohe Affinität zum CB1 Rezeptor mit partiell agonistischer Wirkung auf, jedoch mit geringerer Affinität zu CB2 (Hillard, 2000; Hillard et al., 2017). THC verhält sich ähnlich wie AEA und gilt als partieller Agonist für CB1 und CB2, hat jedoch im Vergleich eine höhere Affinität zum CB2-Rezeptor als Anandamid (Pertwee, 2010). Da AEA und THC als partielle Agonisten gelten und vor allem am CB1-Rezeptor einen schwachen Wirkungsgrad zeigen, können sie sich wie Antagonisten verhalten, wenn hochwirksame Cannabinoide (wie z.B. 2-AG) dadurch geblockt werden (Pertwee, 2008). Es gibt zunehmend Anhaltspunkte dafür, dass AEA auch als Ligand für andere Rezeptoren als CB1 und CB2 - wie den Vanilloidrezeptoren - dient und es einen spezifischen „Anandamid-rezeptor“ gibt, an dem AEA vollagonistisch wirkt. Die vollagonistische, spezifische Wirkung von 2-AG zu CB1 und CB2 und die bis zu 800 Mal höhere Konzentration als AEA im ZNS lässt möglicherweise darauf schließen, dass 2-AG der dominierende und hauptverantwortliche Ligand bei ECB-abhängigen physiologischen Prozessen ist (Sugiura et al., 2006). Außerdem wird angenommen, dass die Endocannabinoide in einem tonischen und phasischen Modus agieren und somit die Synapsenplastizität unterschiedlich steuern. AEA ist durch tonische Signale verantwortlich für die Aufrechterhaltung einer gewissen Grundaktivität, während 2-AG eine phasische, schnell adaptierende Reaktion auf die Zelldepolarisation bewirkt (Ahn et al., 2008; Katona und Freund, 2012).

1.2.1 Cannabinoid-Rezeptoren und die retrograde Signalübertragung

Der CB1-Rezeptor weist eine vorwiegend zentralnervöse Verteilung auf und gehört zu den am häufigsten vorkommenden G-Protein gekoppelten Rezeptoren des Gehirns (Zou und Kumar, 2018). Studien zeigen, dass CB1 im

zentralen Nervensystem vor allem im zerebralen Cortex, im Hippocampus, den Basalganglien sowie im Cerebellum in hohen Konzentrationen exprimiert wird. Etwas geringere Mengen wurden außerdem im Hypothalamus, in der Amygdala, im Hirnstamm und Rückenmark entdeckt (Mackie, 2005). CB1 ist auch in peripheren Organen und Zellen vertreten, jedoch in einer wesentlich geringeren Dichte (Herkenham et al., 1990; Steiner und Wotjak, 2008). Der CB2-Rezeptor wurde bis *dato* weniger erforscht. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass CB2 in erster Linie an Zellen aufzufinden ist, die im Zusammenhang mit dem Immunsystem stehen (Howlett et al., 2002). Es gibt vermehrt Nachweise, dass Endocannabinoide sowohl die Kurz- als auch Langzeitplastizität von zentralnervösen Synapsen beeinflussen und die Transmitterfunktion von Glutamat und GABA hemmen (Carlson et al., 2002; Kano et al., 2009; Zhu und Lovinger, 2007). Diese gehören zu den bedeutendsten exzitatorischen (Glutamat) bzw. inhibitorischen (GABA) Neurotransmittern im zentralen Nervensystem.

Die wesentliche Wirkungsweise der Cannabinoide im Zusammenspiel mit dem CB1-Rezeptor im Gehirn beruht auf einer retrograden Signalübertragung am präsynaptischen Axonterminal. Wird ein Neurotransmitter über den synaptischen Spalt entlassen, dockt er an Rezeptoren in der Membran des postsynaptischen Axons an, was dort zu einer Konformationsänderung und Öffnung der Kalziumkanäle führt. Die gesteigerte Kalziumkonzentration führt zur Depolarisation der Zelle und regt die Biosynthese von Cannabinoiden wie 2-AG aus Diacylglycerin (DAG) bzw. Anandamid aus N-Acylphosphatidylethanolamid (NAPE) an, die wieder in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden. So können die Endocannabinoide an den CB1-Rezeptor auf der Membran des präsynaptischen Axons binden und ihn aktivieren. Die Aktivierung des CB1-Rezeptors bewirkt eine Herabsetzung der präsynaptischen Kalziumkonzentration und eine Hemmung der Adenylatzyklase (AZ), wodurch die ATP-abhängige cAMP-Produktion reduziert wird. Dies führt zu einer Inhibition der Glutamatausschüttung (Freund et al., 2003; Kano et al., 2009; Turu und Hunyady, 2010; Zou und Kumar, 2018). Der Abbau von 2-AG erfolgt im Wesentlichen durch Monoacylglycerinlipase (MAGL), welches 2-AG in Arachidonsäure und Glycerol

spaltet (Dinh et al., 2002). Anandamid wird durch die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) zu Arachidonsäure und Ethanolamin gespalten (Cravatt et al., 1996). Je nach Funktion der Synapse spricht man von „depolarisation-induced suppression of excitation (DSE)“ im Fall von Glutamat oder „depolarisation-induced suppression of inhibition (DSI)“ im Fall von GABA bei kurzzeitiger Veränderung der Kalziumkanäle (Kano et al., 2009).

Weiterhin gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass das ECB nicht nur an der Hemmung von GABA und Glutamat beteiligt ist, sondern auch die Ausschüttung von Acetylcholin, Serotonin und Noradrenalin beeinflusst (Freund et al., 2003; Schlicker und Kathmann, 2001).

Abbildung 4 zeigt die retrograde Signalübertragung des ECS am Beispiel von Glutamat und 2-AG.

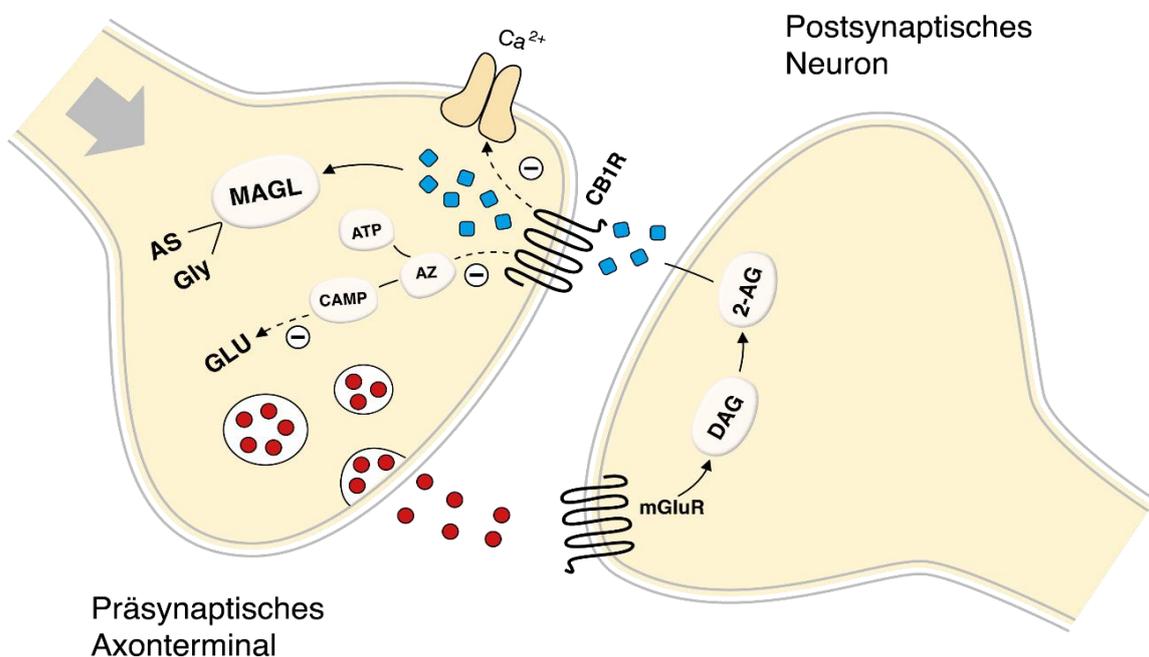


Abbildung 4: retrograde Signalübertragung im Fall von Glutamat und 2-AG; Glutamat verlässt das präsynaptische Terminal und bindet an einen Glutamatrezeptor am postsynaptischen Neuron. Dies initiiert die Produktion von 2-AG aus DAG. 2-AG bindet an den am präsynaptischen Axonterminal lokalisierten CB1-Rezeptor. Durch die Hemmung der Kalziumkanäle entsteht eine kurzzeitige Inhibition (DSI), während die Hemmung der cAMP-Produktion eine langfristige Inhibition der Glutamausschüttung bewirkt (in Anlehnung an Hill und Patel (2013))

1.2.2 Die Bedeutung des Endocannabinoidsystems für die Hypothalamus-Hypophysen-Achsenaktivität

Die weite Verteilung des CB1-Rezeptors entlang der Stressachse ist ein zentraler Indikator für die Beteiligung an der Regulation ihrer Aktivität (Hill und McEwen, 2010). Der CB1-Rezeptor nimmt Anteil an vielen Prozessen, die dem Hypothalamus zugeschrieben werden, und wurde sowohl auf Glutamat- als auch GABAergen Axonterminalen identifiziert. Dabei ist die Dichte im *Nucleus paraventricularis* (PVN) am höchsten im Vergleich zu anderen Strukturen des Hypothalamus. Weiterhin wurden geringere Mengen des CB1-Rezeptors in der Hypophyse gemessen, vor allem im Vorderlappen, wo ACTH synthetisiert wird und im Zwischenlappen. Zuletzt gibt es auch Nachweise von CB1-mRNA in den Nebennieren des Menschen, was zeigt, dass das ECS über alle drei Instanzen der HHN-Achse verteilt ist (Gorzalka et al., 2008; Hill und McEwen, 2010; Hillard et al., 2017). Die Verteilung des CB1-Rezeptors an höheren Gehirnstrukturen, die dem Hypothalamus vorausgeschaltet sind - wie der Amygdala, dem präfrontalen Cortex und Hippocampus (Herkenham et al., 1990; Howlett et al., 2002) - deuten auch auf eine Einflussnahme des ECSs in diesen Instanzen hin.

1.2.2.1 Cannabinoide und ihr Einfluss auf die basale/akute Hypothalamus-Hypophysen-Achsenaktivität

Obwohl das ECS sowohl an exzitatorischen als auch inhibitorischen Transmitterweiterleitungsprozessen entlang der HHN-Achse beteiligt ist, soll es im Wesentlichen dafür sorgen, die Aktivierung der HHN-Achse einzuschränken (Hill et al., 2010). Tonische AEA-Signale im basolateralen Komplex der Amygdala (BLA) beeinflussen indirekt die neuronale Aktivität des PVN unter stressfreien, basalen Bedingungen (Hill und Tasker, 2012). Dort ist der Effekt der Suppression glutamaterger Synapsen höher als der auf GABAerge Synapsen (Azad et al., 2003), wodurch eine hohe ECB-Aktivität einer Mäßigung der HHN-Aktivität entspricht. In Versuchen wurde gezeigt, dass durch die Gabe von CB1

Antagonisten der Cortisol- und ACTH-Spiegel im Blutkreislauf steigt, was bedeutet, dass eine Unterbrechung des ECS die basale HHN-Achsenaktivität erhöht (Atkinson et al., 2010). Umgekehrt wird bei akuten Stresssituationen eine geringere Dichte an AEA in der Amygdala gemessen (Gray et al., 2015; Rademacher et al., 2008). Die lokale Gabe von FAAH Inhibitoren zum BLA erhöht die HHN-Aktivität, wohingegen die lokale Gabe von CB1-Rezeptoren die HHN-Aktivität auf einen vorangegangenen Stressreiz reduziert (Hill et al., 2009). Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass ein hoher ECB-Tonus die HHN-Aktivität unter Basalbedingungen über AEA im BLA im Zaum hält. Weiterhin ruft eine Unterbrechung des ECB im BLA unter akutem Stress eine stärkere Reaktion hervor, die mit einer erhöhten Cortisolausschüttung einhergeht (Hill und Tasker, 2012).

Im Gegensatz zu AEA zeigen Studien, dass es bei Aktivierung der HHN-Achse zu einer erhöhten Ausschüttung von 2-AG in mehreren Gehirnarealen wie dem präfrontalen Cortex (Hill et al., 2011), Hippocampus (Wang et al., 2012) und Hypothalamus (Evanson et al., 2010) kommt. Interessanterweise entsteht die Veränderung nicht so schnell wie bei AEA, sondern mit einer Verzögerung von bis zu 60 Minuten (Hill et al., 2011). Dies korreliert mit der Zeit, die Cortisol braucht, um im Gehirn anzusteigen (Bouchez et al., 2012). In Anbetracht der aktuellen Datenlage gibt es vermehrt Nachweise, dass ein hoher Cortisolspiegel für den Anstieg von 2-AG im Gehirn verantwortlich ist, und 2-AG eine übergeordnete Rolle bei der Abschwächung und Terminierung der Stressreaktion spielt (Hill und McEwen, 2010; Morena et al., 2016).

Die Einnahme von THC scheint die basale Cortisolausschüttung jedoch zu erhöhen. Es wird angenommen, dass es durch seine schwache Wirkung als partieller Agonist zu einer Blockade der CB1-Rezeptoren und somit zur Unterbindung des sonst endogen getriebenen ECB-Tonus kommt. Somit wäre die Wirkung als antagonistisch zu bewerten, da THC die endogenen Cannabinoide daran hindert, die HHN-Achsenaktivität zu unterdrücken (Hillard et al., 2017; Pertwee, 2008). Weiterhin wirkt sich THC biphasisch auf einen akuten psychologischen Stressor aus, was auf eine Dosisabhängigkeit schließen lässt.

Die Einnahme einer kleinen Dosis (7,5 mg) reduziert den empfundenen akuten Stress, während die Einnahme einer höheren Dosis (12,5 mg) mit negativen Folgen einhergeht (Childs et al., 2017).

1.2.2.2 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch das Endocannabinoidsystem

Wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, unterliegt die HHN-Achse einer Autoregulation durch das Cortisol, indem es die Stressachsenaktivität in zentralnervösen Ebenen herabsenkt. Es gibt vermehrt Nachweise, dass der CB1-Rezeptor für diesen schnellen Feedback-Mechanismus essentiell ist. Glukokortikoide, die an den postsynaptischen GR binden, erhöhen die Konzentration von 2-AG. Über den präsynaptischen CB1 wird die Glutamatausschüttung aus dem PVN reduziert, wodurch die Aktivität von CRH-Neuronen (und somit der HHN-Achse) heruntergeregelt wird (Di et al., 2003). Weiterhin verstärkt Cortisol durch langsame genomische Mechanismen die ECB-Aktivität über 2-AG auf der Ebene des PFC und Hippocampus, was in einer Verminderung der neuronalen Aktivität im PVN resultiert (Hill und Tasker, 2012). Unter chronischem, homotypischem Stress wird die Ausschüttung von 2-AG im Gehirn verstärkt, was eine wichtige Rolle bei der Langzeitadaptation der HHN-Achse auf Stress spielt (Carlson et al., 2002; Hill et al., 2010; Morena et al., 2016; Zhu und Lovinger, 2007).

Zusammenfassend gibt die aktuelle Forschung wieder, dass AEA und 2-AG unterschiedliche Rollen einnehmen, die für die HHN-Achsenaktivität von Bedeutung sind. Dabei ergibt sich folgendes vereinfachtes Modell:

Durch die Senkung der AEA-Konzentration (vorrangig im BLA) wird der ECB-Tonus, der die HHN-Achse eindämmt unterbrochen und es kommt zu einer erhöhten Cortisolausschüttung aus den Nebennierenrinden. Das Cortisol unterliegt einer Autoregulation, die nach Ausschüttung an spezifische GR/MR-Rezeptoren im Gehirn die Homöostase wiederherstellen soll. Der Anstieg der 2-AG-Konzentration durch Cortisol bestimmt den negativen Rückkopplungsmechanismus, indem

2-AG als retrograder Messenger dient, um Glutamat zu hemmen. Dies führt zu einer Hemmung der Neurone im PVN und somit auch Abschwächung der HHN-Achsenaktivität. Somit scheinen das ECS und die HHN-Achse reziproken Wechselwirkungen zu unterliegen. Weiterhin nimmt das ECS Einfluss auf die Langzeitplastizität von Synapsen höherer limbischen Strukturen, was sich auf die Adaptation an Stress auswirkt.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, inwieweit sich die Stressantwort beim Menschen durch eine Stimulation des ECS und somit auch der HHN-Achsenaktivität beeinflussen lässt. Ein sinnvoller Ansatzpunkt zur Untersuchung dieser Fragestellung ist ein Eingriff mittels exogener Liganden, wie dem in dieser Arbeit verwendeten THC-Präparat, dessen Interaktion mit dem CB1-Rezeptor die physiologische Aktivität des ECS verändern soll.

1.3 Fragestellung

Die aktuelle Datenlage spricht dafür, dass das ECS einen entscheidenden Beitrag zur Regulierung der physiologischen Stressantwort sowie zur Adaptation an chronischen Stress leistet. Obwohl der Einfluss der Endocannabinoide AEA und 2-AG auf die HHN-Achse umfangreich erforscht wurde, sind die Effekte von exogenen Cannabinoiden wie THC bislang nur unzureichend charakterisiert worden. Während THC ähnliche CB1-Rezeptor-Wechselwirkungen aufweist wie Anandamid, ist nicht davon auszugehen, dass eine Gabe von THC dieselbe physiologische Wirkung auf die HHN-Achse hat. Aus den in der Einleitung zusammengefassten bisherigen experimentellen Beobachtungen lässt sich die Hypothese ableiten, dass nach Gabe von THC eine Steigerung der basalen Cortisolausschüttung zu erwarten ist und die physiologische HHN-Achsenaktivität dysreguliert wird. Die vorliegende Arbeit setzte sich deshalb zum Ziel, das Ausmaß der vermuteten THC-induzierten Dysregulation der HHN-Achse während des Nachtschlafs und die Folgen für die Stressantwort am nächsten Tag systematisch zu untersuchen.

Folgende Hypothesen sollten im hier beschriebenen Experiment getestet werden:

Die Einnahme von THC (Dronabinol) am Abend unterbricht den natürlichen ECB-Tonus, sodass sich eine veränderte nächtliche Cortisolausschüttung im Blutserum nachweisen lässt.

Die Einnahme von THC (Dronabinol) am Abend wirkt sich auf die Reaktion auf thermische und psychologische Stressoren am nachfolgenden Nachmittag aus und beeinflusst die HHN-Achsenaktivität während und nach einem Stresstest.

Diese Hypothesen wurden gemäß einem balancierten, doppelblinden Versuchswiederholungsdesign an einer Stichprobe junger, gesunder Männer untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

In das Probandenkollektiv wurden 20 normalgewichtige (Body Mass Index (BMI) zwischen 21,37 und 24,27 kg/m²; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (MW \pm SEM): 23,44 \pm 1,21 kg/m²) männliche Versuchspersonen im Alter von 19 bis 29 Jahren (MW \pm SEM: 23,25 \pm 3,16 Jahre) aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Zigarettenkonsum, vegetarische Ernährung, Allergien, Medikamenteneinnahme, Schicht-/ bzw. Nachtarbeit weniger als vier Wochen vor Versuchsbeginn, eine vorherige Teilnahme an einem Versuch mit selbigen Gedächtnisaufgaben, die Teilnahme an einem Versuch mit Medikamenteneinnahme und/oder Blutentnahmen kürzer als vier Wochen vor Versuchsbeginn, eine andere Muttersprache als Deutsch sowie Cannabiskonsum innerhalb der letzten acht Wochen. Eine weitere Voraussetzung war ein regelmäßiger Schlafrhythmus und kein übermäßig großer Stress in der Versuchszeit. Frauen wurden aufgrund einer durch den Menstruationszyklus bedingten hormonellen Varianz von der Studie ausgeschlossen, um einer Verfälschung der Blutwerte vorzubeugen. Außerdem wäre bei ihnen der nächtliche Toilettengang bei angeschlossenen Elektroden und gelegter Venenverweilkanüle im Vergleich zu männlichen Probanden erschwert.

Zur Überprüfung der Einschlussfähigkeit wurden mit jedem Probanden ein Telefonscreening durchgeführt sowie ein Untersuchungstermin vereinbart. Dabei wurde eine vollständige medizinische Anamnese erhoben und eine Blutuntersuchung durchgeführt mit folgenden Parametern: kleines Blutbild, Kreatinin, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Glucose, HbA1c, Bilirubin, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, C-reaktives Protein. Jede schwerwiegende chronische Allgemeinerkrankung sowie Abweichungen der genannten Blutparameter von der Norm führten zum Ausschluss. Darüber hinaus sollte der Drogentest auf THC im Urin negativ ausfallen (Cut-off-Wert: 25 ng/ml). Den

Probanden war es untersagt, am Vortag Alkohol zu trinken und sie wurden instruiert, am Versuchstag zwischen 07:00 und 08:00 Uhr aufzustehen. Weiterhin sollten sie nach 14:00 Uhr keine koffeinhaltigen Getränke oder Speisen zu sich zu nehmen und auch keinen Mittagsschlaf halten, um das Schlafverhalten nicht zu stören.

Zusätzlich wurde vor Versuchsbeginn mit jedem Probanden jeweils eine Adaptationsnacht durchgeführt, bei der ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet und eine Infusion mit 0,9 prozentiger NaCl-Lösung (Natriumchlorid-Lösung) angeschlossen wurde. Die Probanden sollten um 23:15 Uhr schlafen und wurden um 07:15 Uhr geweckt, um sich an die Umstände im Schlaflabor zu gewöhnen und eine Verfälschung der Werte in der ersten Experimentalnacht zu vermeiden. Die Adaptationsnacht diente weiterhin der Kontrolle des Schlafverhaltens im Schlaflabor.

Gegen die Durchführung der Studie wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen keine Bedenken geäußert (648/2014BO1, Bescheid vom 3.6.2015).

2.2 Versuchsablauf und Studiendesign

Die Studie verlief doppelblind und balanciert, sodass weder die Probanden noch die Studienleiter wussten, welches Präparat eingenommen wurde. In einem within-subject Design stellte jeder Proband auch seine eigene Kontrolle dar. Die Experimentalnächte wurden mit einem Mindestabstand von acht Wochen durchgeführt, um sicherzustellen, dass das Medikament keinen Einfluss auf die Werte der zweiten Experimentalnacht hat. Zusätzlich wurde zur Kontrolle des THC-Konsums sowohl vor den Adaptations- als auch den Experimentalnächten ein Urintest gemacht. Die Probanden nahmen am Abend entweder eine Tablette 15 mg Dronabinol oder ein Placebo-Präparat in gleicher Form und Größe ein, mit einem Glas Wasser zum Nachspülen. Es wurde darauf geachtet, dass die Versuchsteilnehmer um 23:15 Uhr im Bett waren und nach 8 Stunden Schlaf um 07:15 Uhr geweckt wurden. Der erste Versuchsteil endete um 09:55 Uhr.

Nachmittags um 16:00 Uhr wurde der Versuchstag fortgesetzt und endete um 18:20 Uhr.

Abbildung 5 zeigt den schematischen Ablauf dieser Studie.



Abbildung 5: Schematischer Ablauf dieser Studie

Das Experiment war Teil eines größeren Studienvorhabens, das den Beitrag des ECS zur schlafabhängigen Gedächtnisbildung, zur Regulation der Nahrungsaufnahme und zur Steuerung der Stressachsenaktivität untersuchte. Im Folgenden wird mithin ein vollständiger Überblick über die Experimentalnächte gegeben und ihr Ablauf kurz beschrieben. In den darauffolgenden Kapiteln wird ausschließlich auf die Tests und Untersuchungen eingegangen, die für die in der vorliegenden Arbeit thematisierte Stressachsenaktivität relevant sind. Die Untersuchungen der Gedächtnisbildung und der Nahrungsaufnahme sowie die entsprechenden Ergebnisse werden in den Dissertationen von Frau Anastasia Grigoriadou und Frau Somaya Afshar dargestellt.

2.2.1 Ablauf der Experimentalnacht

19:00 Uhr Beginn, Eingangs-/Essensfragebogen

19:05 Uhr Legen der Venenverweilkanüle

19:15 Uhr Standardisiertes Abendessen

19:30 Uhr EEG wird angebracht

20:00 Uhr 1. Blutentnahme (BE) + Puls/RR

20:10 Uhr *Befindlichkeitsbogen, SSS, VAS, MDBF*

20:20 Uhr *PVT Lernen*

20:27 Uhr *MLT Lernen*

21:05 Uhr *MLT Immediate Recall*

21:35 Uhr *PAL Lernen*

22:17 Uhr *Fingertapping Lernen*

22:32 Uhr 2. BE + Puls/RR

22:45 Uhr Präparat wird mit Wasser verabreicht

22:51 Uhr EEG Aufzeichnung startet

23:00 Uhr 3. BE + Puls/RR

23:15 Uhr Licht aus

ab 23:45 Uhr BE alle 20 min

ab 02:45 Uhr BE alle 60 min bis Probanden geweckt werden

07:15 Uhr Proband wird geweckt; 18. BE + Puls/RR

07:25 Uhr *Schlaffragebogen A/R (SF-A/R)*

07:30 Uhr 19. BE + Puls/RR

07:40 Uhr *Befindlichkeitsbogen, SSS, VAS, MDBF*

07:45 Uhr 20. BE + Puls/RR

08:00 Uhr 21. BE + Puls/RR

08:25 Uhr Frühstück

08:55 Uhr 22. BE + Puls/RR

09:05 Uhr *Wanting & Linking Test*

09:25 Uhr *Cookietest*

09:55 Uhr Proband verlässt das Schlaflabor

2.2.2 Ablauf des Nachmittagsabschnitts der Experimentalsitzung

16:00 Uhr Beginn

16:05 Uhr *Eingangs-/Essens-/Befindlichkeitsbogen, SSS, VAS, MDBF*

16:15 Uhr *PVT Abruf*

16:20 Uhr *WFT*

16:27 Uhr *Fingertapping Abruf*

16:32 Uhr *Fingertapping Kontrolle*

16:36 Uhr *PAL Abruf*

16:47 Uhr *MLT Delayed Recall*

17:08 Uhr SECPT

18:14 Uhr Nachbefragungsbogen

18:20 Uhr Proband verlässt das Schlaflabor

Die tatsächlichen Zeiten wurden protokolliert und größere Verspätungen mit einer Bemerkung versehen. Falls es zu Abweichungen zum Zeitpunkt der Einnahme des Präparats kam, wurden die nächtlichen Blutentnahmen darauf zeitlich abgestimmt, um die Abstände beizubehalten. Dasselbe galt für

Abweichungen beim Beginn des Schlafs, wobei der Zeitpunkt des Weckens entsprechend hochgerechnet wurde, um eine Schlafdauer von acht Stunden zu gewährleisten.

Zu Beginn der Versuche wurden alle Handys eingesammelt und die Jalousien heruntergelassen, damit die Versuchsteilnehmer nicht abgelenkt wurden. Es wurde eine Venenverweilkanüle mit einem Dreiwegehahn am dominanten Arm gelegt. Nach einem standardisierten Abendessen und dem Bekleben der Elektroden wurde die erste Blutentnahme durchgeführt und zusätzlich Puls- und Blutdruckwert elektronisch am Messgerät erhoben. Sämtliche Entnahmen galten der Bestimmung von Cortisol, Glukose, ACTH und teilweise Insulin und Ghrelin zur direkten Auswertung im Zentrallabor der medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen sowie zur Speicherung in Form von Plasma- und Serumreserven (weiteres siehe Kap. 2.5). Bei jedem Versuchsabschnitt (sowohl abends um 20:10 Uhr, als auch morgens um 07:40 Uhr und am Folgetag um 16:05 Uhr) füllten die Probanden Fragebögen aus, um unter anderem ihre Befindlichkeit subjektiv zu bewerten und Angaben zum Ess- sowie Schlafverhalten zu machen. Nach Durchführung der Gedächtnistests (Motivated Learning Task (MLT), Paar Assoziations-Lernen (PAL), Fingertapping) und des psychomotorischen Vigilanztests (PVT), erfolgte die zweite Blutentnahme und eine erneute Messung der Puls- und Blutdruckwerte.

Im Anschluss wurde entweder Dronabinol oder ein Placebo verabreicht und die Aufzeichnung des EEG gestartet. Der Zeitpunkt des Verabreichens des Präparates war maßgebend für die nachfolgenden Blutentnahmen und das Ausschalten des Lichts, wobei die nächste Blutentnahme genau 15 Minuten und die Schlafenszeit genau 30 Minuten später beginnen sollte. Um möglichst störfreie Blutentnahmen in der Schlafphase zu ermöglichen, wurde in der Zwischenzeit eine Heidelberger Verlängerung an die Venenverweilkanüle angeschlossen und durch eine mit Schaumstoff abgedeckte Öffnung in den Kontrollraum geführt. Eine Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9%) wurde über einen Dreiwegehahn angelegt und auf eine Fließgeschwindigkeit von ca. einem Tropfen pro Sekunde eingestellt.

Den Probanden wurde zusätzlich eine Mullbinde um den angeschlossenen Arm gelegt und festgeklebt, damit der Schlauch während nächtlicher Bewegungen nicht umknickte und die Blutentnahmen erschwerte. Zuletzt wurden den Probanden Instruktionen gegeben, den Arm möglichst gestreckt zu halten und das Licht wurde ausgeschaltet.

Eine halbe Stunde nach Beginn der Schlafenszeit wurden die Blutentnahmen fortgesetzt und erfolgten alle 20 Minuten bis 02:45 Uhr. Danach führten die Studienleiter die Entnahmen bis 06:45 Uhr im Stundentakt durch. Zur Sicherheit der Versuchsteilnehmer fand ein Monitoring per Infrarotkamera im Kontrollzimmer statt, um bei einem möglichen Notfall reagieren zu können. Die Probanden hatten in der Nacht die Möglichkeit, in eine am Bett befestigte Ente zu urinieren, damit die Aufzeichnung des EEGs sowie die Blutentnahmen nicht unterbrochen werden mussten.

Nach acht Stunden Schlaf fand die erste Blutentnahme sowie die Puls- und Blutdruckmessung sofort nach dem Wecken der Probanden statt. Dies wurde bis um 8 Uhr im Viertelstundentakt fortgesetzt, wobei die Versuchsteilnehmer in der Zwischenzeit Fragebögen bezüglich des Befindens und Schlafverhaltens ausfüllten. Daraufhin wurde das EEG abgeschaltet und die Probanden hatten Zeit für das standardisierte Frühstück. Ohne das Wissen der Versuchsteilnehmer wurde jedes Item vorher und nachher abgewogen und in einer Liste festgehalten. Nach dem Frühstück fand die letzte Blutentnahme statt und die Venenverweilkanüle wurde sorgfältig entfernt. Die Probanden führten zwei weitere Versuche bezüglich ihres Essverhaltens durch (Wanting&Liking, Cookietest) und wurden nach einer Untersuchung des Studienarztes entlassen.

Um 16 Uhr kehrten die Probanden zum letzten Versuchsteil zurück. Erneut wurden die Mobiltelefone eingesammelt, Jalousien heruntergelassen und die Probanden füllten die Fragebögen aus (Eingangs-/Essens-/Befindlichkeitsbogen, Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS), Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF), Visuelle Analogskala (VAS)). Den Versuchsteilnehmern wurde die Nahrungs- sowie Flüssigkeitsaufnahme bis zum Abschluss des Socially Evaluated Cold Pressure Tests (SECPT) untersagt.

Die Zeit von 16:15 Uhr bis 17:08 Uhr diente dem Abruf der am Abend zuvor erlernten Gedächtnistests (Fingertapping, PAL, MLT), sowie dem PVT und Wortflüssigkeitstest (WFT). In der Zwischenzeit wurde der SECPT vorbereitet, der im Anschluss beginnen sollte. Dabei wurde ein Blumenkasten mit Eis und kaltem Wasser in einem Verhältnis von 1:2 aufgefüllt und ein Thermometer angebracht, um die gewollte Versuchstemperatur von 0-2 °C kontrollieren zu können. Außerdem wurden für jeden Probanden vier Speichelsammelröhrchen beschriftet und zur Probeentnahme bereitgestellt.

Nach Beendigung des Tests bekamen die Versuchsteilnehmer einen letzten Nachbefragungsbogen bezüglich ihrer Befindlichkeit und durften das Schlaflabor verlassen (weiteres zum SECPT siehe Kap. 2.3). Dieser Versuchsablauf wurde für jeden Probanden zweimal durchgeführt in einem Mindestabstand von acht Wochen mit jeweils der Gabe des Medikaments oder Placebos.

2.3 Interventions- und Untersuchungsmethoden

2.3.1 Dronabinol

Dronabinol ist international das gängige, teil-synthetisch hergestellte delta-9-tertahydrocannabinol-Präparat. In den USA und Kanada wird es unter dem Handelsnamen *Marinol*® von der Firma *Banner Pharmacaps Inc.* als Fertigarzneimittel in Kapselform vertrieben. In Deutschland wird Dronabinol von den Firmen *Bionorica Ethics* oder *THC Pharm GmbH* hergestellt. Das Verfahren zur Herstellung beinhaltet die Isolierung von Cannabidiol und/oder Cannabidiolsäure aus weniger potentem Faserhanf, welches in THC umgewandelt und für genau dosierbare Rezepturen bereitgestellt wird. Für diese Studie wurde Dronabinol in Kapselform von der Firma THC-Pharm GmbH in einer Dosis von 15 mg verwendet. Die Einnahme erfolgte peroral mit einem Glas Wasser. Laut THC-Pharm-Information „Therapie mit Cannabinoiden“ (3. Auflage) wird die Dosis von 15 mg als typische Tagesdosis für die Behandlung von Schmerzen, Multipler Sklerose und Spastiken empfohlen. Dort wird eine primäre

Halbwertszeit von vier Stunden und eine terminale Halbwertszeit von 25-36 Stunden angegeben.

Die Verabreichung von 15 mg Dronabinol entspricht einer mittleren Wirkungs-dosis. Ähnliche Dosierungen bewirkten deutlich messbare Effekte in anderen Humanstudien (Narang et al., 2008; Nicholson et al., 2004). Aufgrund der lipophilen Eigenschaften der THC-Abbauprodukte bleiben diese relativ lange im Fettgewebe, wobei nach fünf Tagen ca. 80-90% der Metaboliten ausgeschieden sind. Trotzdem konnten Metaboliten noch bis zu fünf Wochen nach einmaliger peroraler Gabe im Urin nachgewiesen werden (Nahas et al., 2002), weshalb eine Mindestzeit von acht Wochen zwischen den beiden Versuchstagen festgelegt wurde, um einer Beeinflussung der Ergebnisse vorzubeugen.

2.3.2 Socially Evaluated Cold Pressure Test

Vor Beginn des SECPT wurden die Probanden gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen, die darauf hinweist, dass der Versuch mit einer Videokamera gefilmt wird. Der Studienleiter führte drei Puls-/Blutdruckmessungen durch, die als Baseline dienten und wies die Probanden an, sämtlichen Schmuck von den Armen abzulegen. Die Messungen erfolgten 3:30 Minuten, 2:15 Minuten und 1 Minuten vor Durchführung des SECPT mit jeweils mindestens 45 Sekunden Abstand. Zusätzlich wurde die erste von insgesamt vier Speichelproben genommen. Eine detailliertere Beschreibung der Durchführung der Speichelproben folgt in Abschnitt 2.5.

Zum Start des Versuchs kam ein zweiter Versuchsleiter zum Einsatz, der mit dem Eiswasser auf einem Rollwagen und der Videokamera hereingebeten wurde. Dieser hatte während des bisherigen Teils des Versuchstages möglichst keinen Kontakt mit den Probanden gehabt und sollte sich sehr autoritär und streng verhalten. Zusätzlich sollte der zweite Versuchsleiter, mit einem Kittel bekleidet, während des Ablaufs des Cold Pressure Tests die Probanden motivieren und auffordern durchzuhalten.

Nachdem das Equipment aufgebaut war, wurden die Versuchsteilnehmer aufgefordert den nichtdominanten Arm für 3 Minuten vollständig bis zum Ellbogen in das Eiswasser zu versenken und die Finger auszustrecken. Das elektronische Blutdruckmessgerät am dominanten Arm angelegt. Sobald die gewünschte Wassertemperatur von 0-2 °C kontrolliert war und die Probanden den Arm eingetaucht hatten, wurde die Zeit gestoppt.

Die Studienleitung notierte den Puls sowie den Blutdruck 5 Sekunden, 1:15 Minuten, und 2:30 Minuten nach Eintauchen des Arms mit mindestens 45 Sekunden Abstand, während der Stressor die Videoaufnahme simulierte und die Versuchsteilnehmer instruierte durchzuhalten. Es wurde die Möglichkeit gegeben den Arm auf das Eiswasser zu legen, falls es zu schmerzhaft werden sollte. Es wurde darauf geachtet, dass die gemessenen Werte für Puls, Blutdruck, Wassertemperatur und abgelaufene Zeit nur für die Studienleitung sichtbar waren.

Nach genau 3 Minuten zogen die Probanden ihren Arm aus dem Kasten und wurden mit einem Handtuch abgetrocknet. Der Stressor verabschiedete sich und verließ mit dem Equipment auf dem Rollwagen den Raum. Die Blutdruckmanschette blieb weiterhin am dominanten Arm der Versuchsteilnehmer und wurde erst nach Beendigung der letzten Messungen abgenommen. Die Studienleitung führte 5 Minuten nach dem Eintauchen des Arms erneut drei Puls-/Blutdruckmessungen durch mit 45 Sekunden Abstand und notierte diese im Versuchsprotokoll. Weiterhin wurde die zweite Speichelprobe entnommen. Zu dem Zeitpunkt wurde aus einer Liste entweder eine Dokumentation über die Tierwelt oder den Globus ausgewählt und für die Versuchsteilnehmer zum Anschauen auf den Monitor übertragen. Die Probanden hatten nun Zeit ungestört zu entspannen, wobei die Flüssigkeitsaufnahme weiterhin untersagt war, um eine Vergleichbarkeit der Speichelproben sicherzustellen.

Jeweils drei weitere Puls- und Blutdruckmessungen sowie die dritte und vierte Speichelentnahme wurden 25 Minuten und 60 Minuten nach Beginn des Stresstests durchgeführt. Nach der letzten Speichelentnahme wurde die Natur-

/Tierdokumentation abgeschaltet, die Blutdruckmanschette abgelegt und die Speichelentnahmeröhrchen zum Zentrifugieren bereitgestellt.

2.3.3 Blutanalysen

Insgesamt wurden in einer Experimentalnacht pro Proband 22 Blutentnahmen durchgeführt, wobei streng darauf geachtet wurde, dass nicht mehr als 250 ml Blut je Session entnommen wurde. Die Blutentnahmen unterteilten sich in "Standard" und "Extended". Standard diente zur Bestimmung von Cortisol, Glucose, ACTH sowie zur Speicherung von Plasma- und Serumreserven, wobei Extended zusätzlich die Bestimmung von Insulin und Ghrelin beinhaltete (Extended BE: 1, 2, 3, 6, 14, 11, 17, 21, 22). Als Blutentnahmeröhrchen dienten Monovetten® der Firma Sarstedt. Für die Entnahmen wurden gelbe 2,7 ml Monovetten® (Natriumfluorid + Oxalat) zur Bestimmung von Glucose, orangene 2,7 ml Monovetten® (Lithium-Heparin) zur Bestimmung von Cortisol und Insulin, rote 1,6 ml (bzw. 1x1,6 ml und 1x2,7 ml bei Extended) Monovetten® (Ethyldiamintetraessigsäure (EDTA)) zur Bestimmung von ACTH, Ghrelin und Speicherung von Blutplasmareserven und 2x1,1 ml braune Monovetten® (Serum) zur Speicherung von Blutserumreserven verwendet. Die orangenen und roten Monovetten® wurden in einer Eisbox bis zur Entnahme gekühlt, die gelben und braunen lagerten bei Zimmertemperatur.

Zunächst wurde mit einer 5 ml Spritze über den Dreiwegehahn das überschüssige NaCl entzogen, bis dunkles Venenblut erkennbar war und davon ca. 0,5 ml entnommen und verworfen. Im Anschluss füllte man die Monovetten® der Reihe nach von gelb, orange, rot bis braun direkt über einen Multiadapter. Danach wurde wieder 10 ml NaCl mit einer Spritze über den Dreiwegehahn eingebracht, um Agglutination und dem Kollabieren der Vene vorzubeugen und die Infusion lief weiter. Die orangenen und gelben Monovetten® wurden im Kühlschrank bei 4-8 °C gelagert und nach der letzten Blutentnahme am Morgen in das Zentrallabor der Medizinischen Klinik Tübingen zur Bestimmung gebracht. Die roten Monovetten® wurden sofort nach der Abnahme zentrifugiert (4 °C,

10 min, 3530 rpm, 2000 × g bei Radius 144 mm). Bei jeder Standardabnahme pipettierte man 250 µl in ein 1,5 ml Eppendorf Tube zur Bestimmung von ACTH und 500 µl zur Lagerung als Plasma-Reserve. Bei Extended-Abnahmen wurden zusätzlich jeweils 500 µl zur Bestimmung von Ghrelin *aktiv* und Ghrelin abpipettiert und im Anschluss jeweils 50 µl HCl[*aq*] (Salzsäure) zum Plasma hinzugegeben. Die braunen Monovetten® wurden zunächst für mindestens 20 Minuten bei Zimmertemperatur gelagert, bis sie zentrifugiert wurden (20 °C, 10 min, 3980 rpm, 2500 × g bei Radius 141 mm). Danach wurde jeweils 2x 500 µl zur Speicherung der Serum-Reserve abpipettiert. Alle Samples wurden bis zum Versuchsende in Kryoboxen bei -20 °C im Gefrierfach gelagert und anschließend in die Kühlschränke im Centre for Integrative Neuroscience (CIN) zur längerfristigen Lagerung bei -80 °C überführt.

2.3.4 Speichelanalysen

Zur Untersuchung der Speichelproben wurden Salivetten® der Firma Sarstedt verwendet. Dabei wurde der Deckel der Salivette® abgenommen und den Probanden der Wattekern gereicht. Die Versuchsteilnehmer wurden nun aufgefordert, mindestens eine Minute leicht auf dem Wattekern zu kauen und ihn anschließend wieder in die Salivette® zu spucken.

Es wurden pro Experimentaltermin vier Speichelproben entnommen, welche jeweils 3 Minuten vor, sowie 5 Minuten, 25 Minuten und 60 Minuten nach dem Starten der Stoppuhr beim SECPT erfolgten. Die Salivetten® wurden zentrifugiert (25 °C, 2 min, 2520 rpm, 1000 × g bei Radius 141 mm), um den Speichel aus dem Wattekern am Boden der Salivetten® zu sammeln. Im Anschluss pipettierte man jeweils 100 µl in zwei 1,5 ml Eppendorf Tubes zur Bestimmung von Cortisol und Amylase im Labor. In ein drittes Eppendorf Tube wurde der Rest der Salivette® gefüllt, sodass man pro Proband nach jedem SECPT 12 Samples fertiggestellt hatte, die zur temporären Lagerung in Kryoboxen im Gefrierfach bei -20 °C einsortiert wurden. Nach Versuchsende wurden diese in die Kühlschränke

im Centre for Integrative Neuroscience (CIN) zur längerfristigen Lagerung bei -80 °C überführt.

Ausgewertet wurden die Parameter für den Cortisolanteil der Speichelproben im Gemeinschaftslabor der Kognitionspsychologie/Genetic Psychology an der Ruhr-Universität Bochum.

2.3.5 Befindlichkeit

Die Befindlichkeit der Probanden wurde in beiden Versuchstagen zu jeweils drei Zeitpunkten kontrolliert (20:10 Uhr; 07:40 Uhr; 16:05 Uhr).

Dazu wurde der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen verwendet (Steyer et al., 1997), der die aktuelle Gemütslage einer Person widerspiegeln soll. Dieser besteht aus zwölf Items, die sich in drei bipolare Skalen gliedern lassen: der Stimmung (*Gute/Schlechte; GS*), der Wachheit (*Wachheit/Müdigkeit; WM*) und der Ruhe (*Ruhe/Unruhe; RU*). Jeder Proband bewertete die 12 Adjektive je nach entsprechender psychischer Befindlichkeit von 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr). Für die Experimentalnächte wurde die Kurzform A des MDBF verwendet.

Tabelle 1 zeigt die zwölf unterschiedlichen Adjektive und ihre Zuordnung in die drei entgegengesetzten Skalen.

Skala	Pos. Item	Neg. Item
Gute-Schlechte Stimmung	<i>zufrieden</i> <i>gut</i>	<i>schlecht</i> <i>unwohl</i>
Wachheit-Müdigkeit	<i>ausgeruht</i> <i>munter</i>	<i>schlapp</i> <i>müde</i>
Ruhe-Unruhe	<i>gelassen</i> <i>entspannt</i>	<i>ruhelos</i> <i>unruhig</i>

Tabelle 1: Zuordnung der Items des MDBF

2.4 Statistische Methoden

Die Analysen der Datensätze wurden mit dem Programm R 3.4.2 durchgeführt. Der Vergleich des basalen nächtlichen Cortisolverlaufs zwischen der THC- und der Placebobedingung basierte auf Varianzanalysen (ANOVA) mit den Faktoren Bedingung und Zeitpunkt. Bei Verletzung der Sphärizität wurden Korrekturen nach Greenhouse-Geisser durchgeführt. Zur Analyse der Werte zu Einzelzeitpunkten kamen t-Tests für gepaarte Stichproben zum Einsatz. Zur Auswertung des Nadirs und der Höchstwerte wurde ebenfalls der abhängige t-Test durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde errechnet, um die Cortisolkonzentrationen in der ersten Nachthälfte (23:15 Uhr – 02:45 Uhr) und der zweiten Nachthälfte (02:45 Uhr - 06:45 Uhr) zu untersuchen.

Zur Auswertung der Cortisolwerte des SECPT wurden Verum- und Placebobedingung im Gesamten, in Abhängigkeit der Versuchssitzung und für beide Versuchssitzungen getrennt miteinander verglichen. Hierzu wurden multifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit den entsprechenden Faktoren Zeitpunkt, Bedingung (THC und Placebo), und Sitzung (Versuchssitzung 1 und 2) durchgeführt. Der MDBF wurde mittels t-Test analysiert.

Das Signifikanzniveau wurde als $p \leq 0.05$ festgelegt. Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm Standardfehler (MW \pm SEM) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Stresstest (SECPT)

Die beim SECPT erfassten Daten beinhalten die Cortisolwerte der vier Speichelproben pro Versuchssitzung. Weiterhin mit inbegriffen sind Blutdruck und Pulsmessungen während des SECPT. Bei allen Probanden begann der SECPT um 17:08 Uhr und endete um 18:04 Uhr mit der Vergabe des Nachbefragungsbogens. Keiner der Probanden nahm den Arm frühzeitig aus dem Eiswasser oder beendete den Versuchsteil frühzeitig. Die Rolle des psychologischen Stressors wurde sowohl in der ersten, als auch in der zweiten Sitzung von derselben Person eingenommen. Von den 20 Probanden konnte die Speichelprobe eines Probanden während einer Versuchssitzung im Labor nicht korrekt ausgewertet werden, weswegen dieser vollständig von der Analyse ausgeschlossen wurde. Damit ergeben sich 19 vollständige Datensätze für diesen Versuchsteil.

3.1.1 Cortisol

Zunächst wurden die Cortisolwerte der Speichelproben der THC-Bedingung mit der Placebo-Bedingung im Gesamten verglichen. Für beide Bedingungen war im Verlauf (0:00 min - 60:00 min) eine Veränderung der Cortisolwerte gegenüber der Grundlinie (-3:30 min - 0:00 min) feststellbar, mit einem Anstiegshöhepunkt bei 25:00 Minuten und einer annähernden Normalisierung nach 60:00 Minuten (Zeitpunkt: $F(3,54) = 19.24$, $p < 0.001$). Der Verlauf der Cortisolwerte unter THC- und Placebobedingungen ergab keinen signifikanten Unterschied (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(3,54) = 0.063$, $p = 0.60$). Abbildung 6 stellt den Verlauf des Cortisols über die Zeit dar, mit der ersten Entnahme zur Grundlinie bei -3:30 Minuten, dem Zeitpunkt der Intervention bei 0:00 Minuten, sowie weiteren Entnahmen bei 5:00 Minuten, 25:00 Minuten und 60:00 Minuten.

Abbildung 6 zeigt im Gesamten den Cortisolverlauf für die THC-Bedingung (blau) und die Kontrollbedingung (rot), wenn beide Sitzungen in die Analyse eingehen.

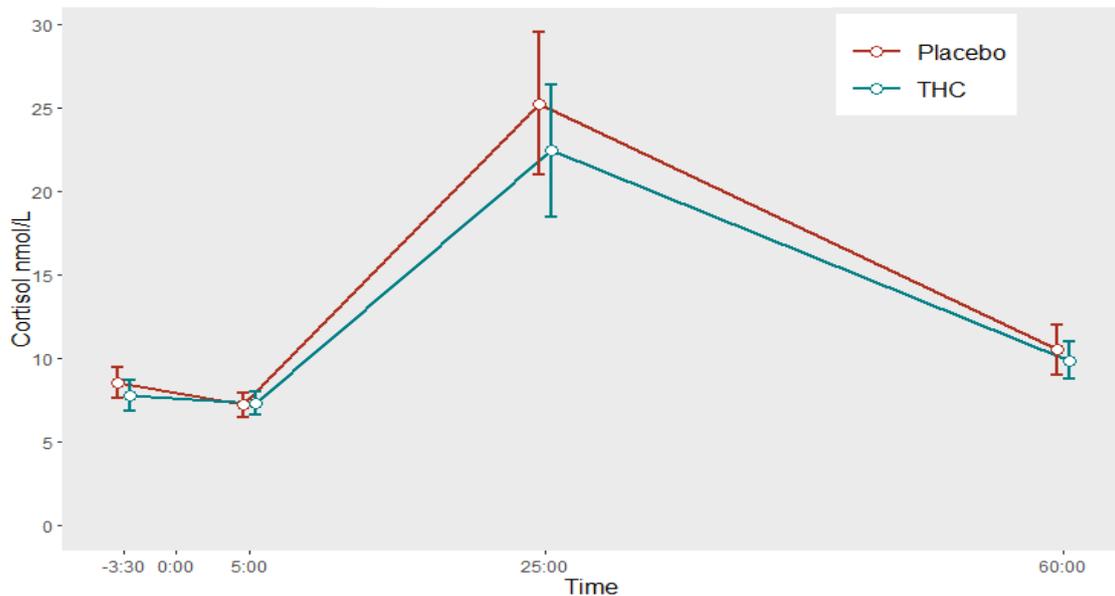


Abbildung 6: Cortisolverlauf beider SECPT-Sessions im Gesamten in nmol/L (MW \pm SEM); THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); n=19

Bei getrennter Betrachtung beider Versuchssitzungen wurde festgestellt, dass sich die Cortisolwerte nach Präsentation des Stressors unabhängig von der Bedingung (d.h. THC und Placebo) zwischen erster und zweiter Sitzung trendweise im Verlauf unterschieden (Sitzung \times Zeitpunkt: $F(3,51) = 0.256$, $p = 0.06$). Der Anstieg des Cortisols in Sitzung 1 war stärker als in Sitzung 2. Ebenfalls in Sitzung 1 wurde bei den Probanden, die in dieser Sitzung THC erhielten, ein geringerer Anstieg des Cortisols im Vergleich zu den Probanden, die Placebo erhielten, festgestellt, der statistisch signifikant ist (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(3,36) = 3.41$, $p = 0.03$). In Sitzung 2 zeigten die entsprechenden Gruppen jedoch keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den Verlauf des Cortisolspiegels (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(3,36) = 0.85$, $p = 0.85$). Der Unterschied im Verlauf der Cortisolwerte zwischen den beiden

Versuchssitzungen in Abhängigkeit von der Gabe von THC oder Placebo zeigte sich ebenfalls in der entsprechenden übergeordneten ANOVA, die einen Gruppenfaktor Sitzung enthielt (Sitzung \times Bedingung \times Zeitpunkt: $F(3,51) = 0.37$, $p = 0.03$).

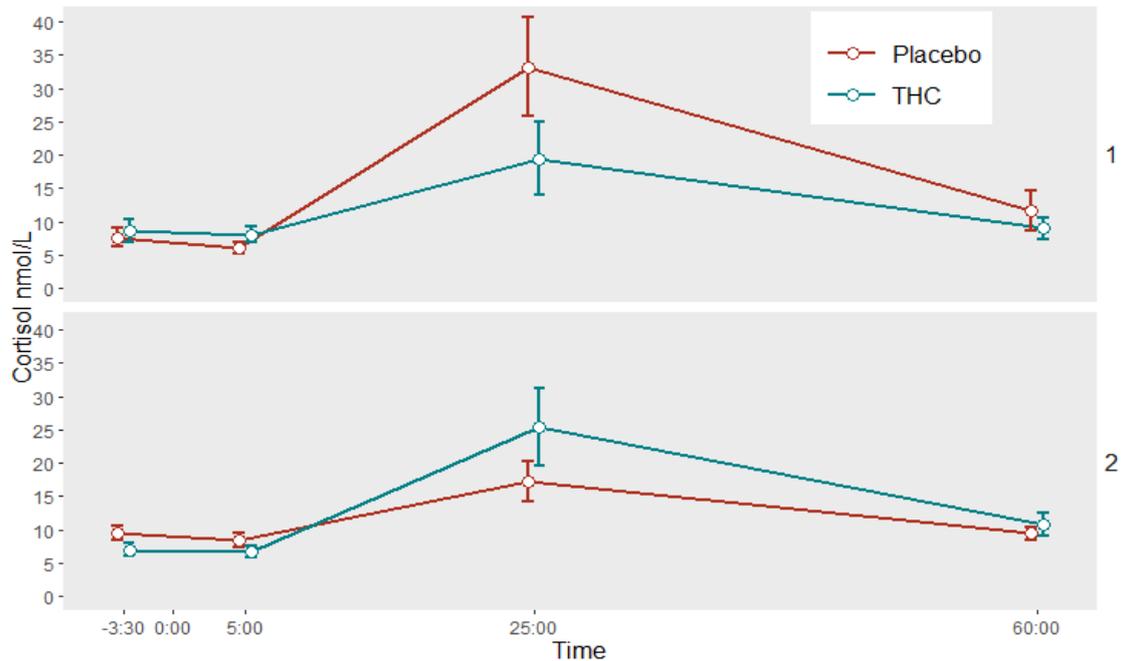


Abbildung 7: Cortisolverlauf der SECPT-Sessions in getrennter Betrachtung in nmol/L (MW \pm SEM); 1: Versuchssitzung 1 und 2: Versuchssitzung 2; THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); $n=9$ bzw. 10

Abbildung 7 stellt den Verlauf des Cortisols über die Zeit getrennt für beide Versuchssitzungen dar. Die Probanden, die in der ersten Sitzung THC (blau) verabreicht bekommen hatten, erhielten in der zweiten Sitzung ein Placebo (rot). Da insgesamt 19 Probanden inkludiert wurden ist hierbei die Stichprobenzahl je nach Reihenfolge der THC- oder Placebo-Einnahme $n=9$ bzw. 10.

3.1.2 Puls und Blutdruck

Bei der Messung der Herzfrequenz (Zeitpunkt: $F(4,76) = 13.77, p < 0.001$) sowie des systolischen (Zeitpunkt: $F(4,76) = 55.29, p < 0.001$) und diastolischen Blutdrucks (Zeitpunkt: $F(4,76) = 49.02, p < 0.001$) über die Zeit konnte bei jedem Probanden an beiden Versuchssitzungen ein Anstieg während des SECPT im Vergleich zur Grundlinie erkannt werden. Die Analyse des Pulsverlaufs zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(4,76) = 0.45, p = 0.77$).

Abbildung 8 stellt den Verlauf der Werte der Pulsmessungen der THC- und Kontrollbedingung über die Zeit dar.

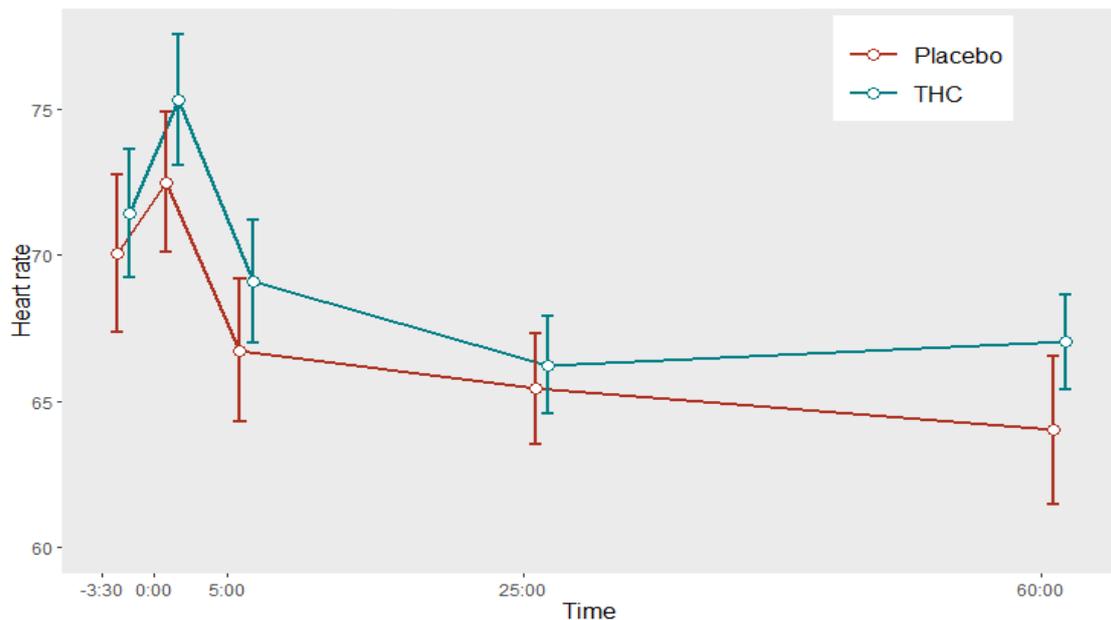


Abbildung 8: Pulsverlauf ($MW \pm SEM$) beider SECPT-Sessions im Gesamten; THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); $n=19$

Abbildung 9 zeigt den Verlauf des systolischen Blutdrucks für beide Bedingungen im Gesamten. Hier ist ebenso zu erkennen, dass THC keinen Einfluss auf die Ergebnisse genommen hat. In der entsprechenden ANOVA konnte kein

signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen THC und Placebo festgestellt werden (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(4,76) = 1.65$, $p = 0.17$).

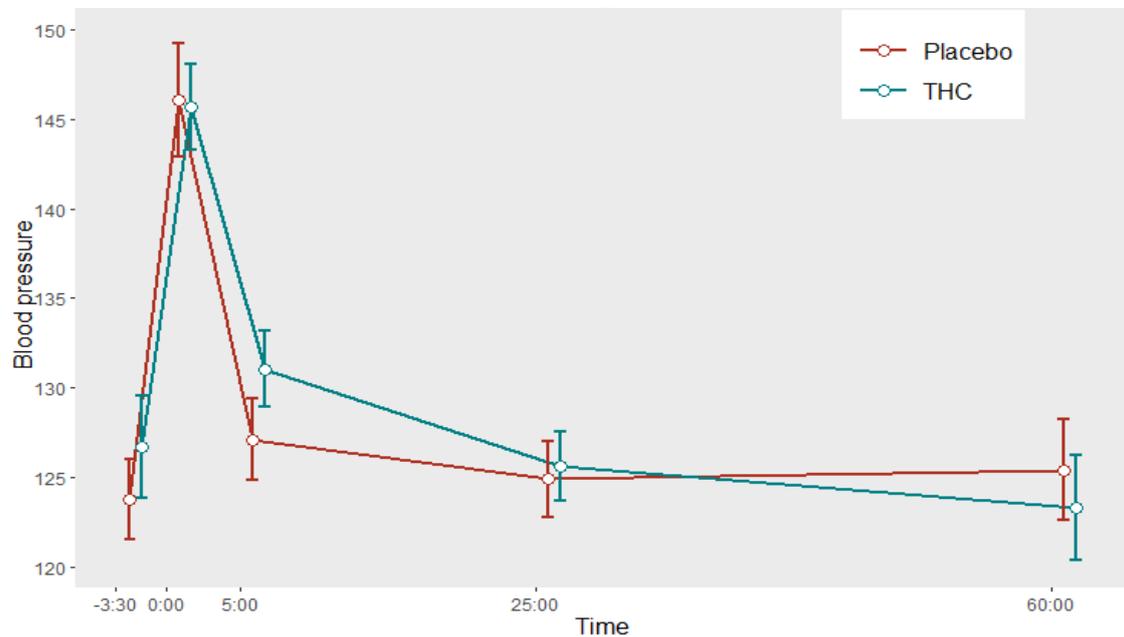


Abbildung 9: Blutdruck systolisch (MW \pm SEM) beider SECPT-Sessions im Gesamten; THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); $n=19$

In Abbildung 10 ist der Verlauf des diastolischen Blutdrucks dargestellt. Auch hier war in der Analyse kein Unterschied feststellbar (Bedingung \times Zeitpunkt: $F(4,76) = 0.86$, $p = 0.49$). Somit hat die THC-Einnahme am Vorabend, wenn man beide Sessions im Gesamten betrachtet, weder einen Einfluss auf den Verlauf der Puls- noch der Blutdruckwerte genommen.

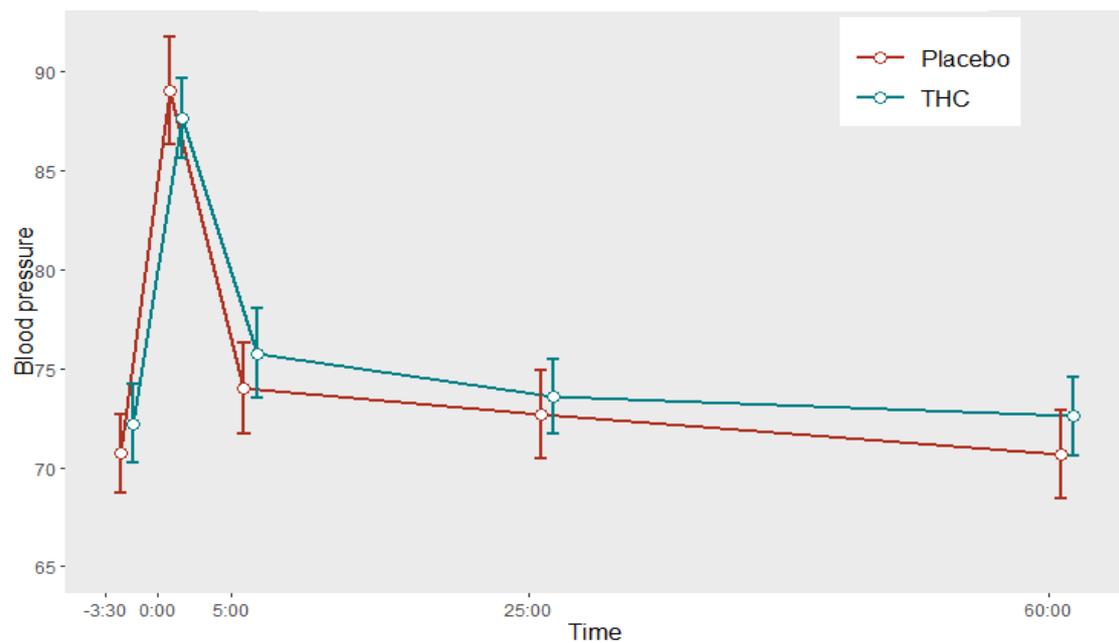


Abbildung 10: Blutdruck diastolisch (MW ± SEM) beider SECPT-Sessions im Gesamten; THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); n=19

3.2 Schlafassoziierte Cortisolwerte

Bei allen Studienteilnehmern wurden pro Versuchsnacht 22 Blutproben (also insgesamt 44 BE) zur Untersuchung des Cortisols im Serum entnommen - beginnend um 20:00 Uhr und endend mit der letzten Blutentnahme um 08:55 Uhr nach dem Frühstück.

Während der Schlafphase (23:15 Uhr – 07:15 Uhr) konnte bei einigen Probanden keine vollständige Bestimmung der Blutwerte stattfinden, weil nicht alle nächtlichen Blutentnahmen durchgeführt werden konnten. Der häufigste Grund war, dass nicht ausreichend Blut über die Heidelberger Verlängerung entnommen werden konnte, um das Blutserum aus der Probe abzupipettieren. Ferner ist zu mehreren Zeitpunkten das Blut zu schnell koaguliert, wodurch es ebenso nicht verwertet werden konnte. Auch wurde teilweise der Schlauch abgeklemmt, weil die Probanden sich während des Schlafes drehten. So konnten lediglich sechs vollständige Datensätze analysiert werden, bei denen alle Blutentnahmen erfolgreich waren. Wenn man die Schlafphase aufteilt, ergeben sich für die erste

Nachthälfte (23:15 Uhr – 02:45 Uhr) sieben Datensätze, während die zweite Nachthälfte (02:45 Uhr – 06:45 Uhr) acht Datensätze für beide Versuchsnächte beinhaltet. Die BE um 08:55 Uhr war bei allen Probanden in beiden Versuchstagen erfolgreich.

Zuerst wird der Verlauf des Cortisolspiegels der THC-Bedingung und der Placebobedingung für die sechs vollständigen Datensätze miteinander verglichen. Des Weiteren werden beide Nachthälften getrennt voneinander untersucht. Zuletzt werden die postprandialen Werte (nach dem Frühstück) und die Minimal-/Maximalwerte aller Probanden betrachtet.

Wenn man den Cortisolverlauf über die Zeit beider Bedingungen im Gesamten miteinander vergleicht, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (Bedingung \times Zeitpunkt: $F = 1,161$, $p = 0,358$).

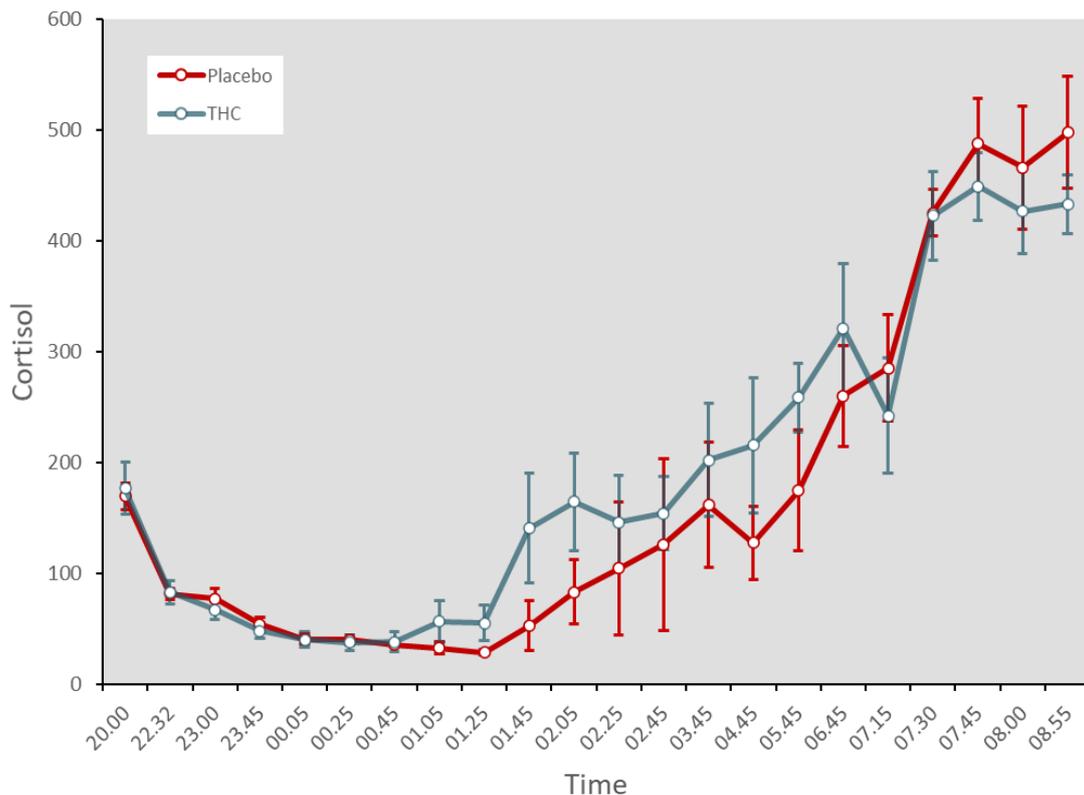


Abbildung 11: Basaler Cortisolverlauf beider Versuchssitzungen im Gesamten in nmol/L (MW \pm SEM); THC-Bedingung (blau) und Placebobedingung (rot); $n=6$

In Abbildung 11 ist der Cortisolverlauf über die Zeit dargestellt. Hier ist ein tendenziell höherer Anstieg in der zweiten Nachthälfte unter THC-Bedingungen erkennbar.

Um die erste Nachthälfte mit der zweiten zu vergleichen, wurde die Fläche unter der Kurve (AUC 1&2) untersucht. Tabelle 2 zeigt dafür die Werte der ersten (n=7) und zweiten (n=8) Nachthälfte beider Bedingungen.

	AUC 1. NH	AUC 2. NH
PLACEBO	12968,57	39506,25
	± 2733,11	± 7184,09
THC	19845,00	60483,75
	± 34122,03	± 6995,72
P-WERT	0,206	0,006

Tabelle 2: Fläche unter der Kurve des Cortisolverlaufs (MW ± SEM) für die erste (AUC 1) und zweite Nachthälfte (AUC 2); für AUC 1 n=7, für AUC 2 n=8

In der ersten Nachthälfte ist der Cortisolspiegel bis auf kleine Abweichungen unter beiden Bedingungen vergleichbar verlaufen. In der zweiten Nachthälfte ist der Cortisolanstieg der THC-Bedingung höher als die der Kontrollbedingung. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0,006$).

Für den Nadir, den Tiefstwert des Cortisols, ergab sich kein Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen ($p = 0,354$). Der maximale Cortisolanstieg wird kurz nach dem Aufwachen am Morgen erwartet, daher wurden die Maximalwerte vor dem Frühstück miteinander verglichen. Hierbei wurden 19 Datensätze für jeweils THC und Placebo ausgewertet und es konnte kein Unterschied zwischen beiden Bedingungen festgestellt werden ($p = 0,499$). Ebenso ergaben die Werte nach dem Frühstück keine großen Abweichungen ($p = 0,882$).

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte für den Tiefpunkt, den Maximalwert (präprandial), sowie den Cortisolspiegel nach dem Frühstück für THC- und Placebobedingung im Vergleich dargestellt.

	NADIR	MAX	POSTPRANDIAL
PLACEBO	31,65	523,58	444,50
	± 3,16	17,67	± 26,69
THC	38,05	503,74	440,45
	± 5,86	± 28,13	± 21,79
P-WERT	0,354	0,499	0,882

Tabelle 3: Cortisolwerte aus den Blutanalysen für den Tiefpunkt (Nadir), Maximalwert (Max), und nach dem Frühstück (Postprandial) (MW ± SEM); für Nadir n=20, für Max n=19, für postprandial n=20

3.3 Befindlichkeit (MDBF)

Die Items des MDBF wurden von den Probanden mit 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten bewertet. Diese Bewertungen wurden den entsprechenden Skalen Gut/Schlecht, Wach/Müde, Ruhe/Unruhe zugeordnet und ausgewertet. Für keinen der Mittelwerte ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsbedingungen feststellen, weder am Abend (20:10 Uhr), noch am Morgen (07:40 Uhr) und Nachmittag (16:10 Uhr). Alle p -Werte liegen über dem Signifikanzniveau von 0,05. Lediglich für die Skalen Ruhe/Unruhe am Abend ($p = 0,057$) und Ruhe/Unruhe am Nachmittag ($p = 0,071$) lässt sich ein leicht positiver Trend für die Versuchssitzungen unter THC-Bedingungen beobachten.

In Tabelle 4 sind die Werte der drei Skalen des MDBF zu allen drei Zeitpunkten für THC- und Placebobedingung im Vergleich dargestellt. Die Mittelwerte wurden durch die Anzahl ihrer Items (jeweils 4) dividiert. Für diese Kontrollparameter wurden analog zum SECPT 19 vollständige Datensätze inkludiert.

KATEGORIE	PLACEBO	THC	P-WERT
<i>20:10 Uhr</i>			
Gut/Schlecht	4,08 ± 0,15	4,30 ± 0,10	0,146
Wach/Müde	3,09 ± 0,15	3,10 ± 0,16	0,959
Ruhe/Unruhe	3,93 ± 0,17	4,25 ± 0,11	0,057
<i>07:40 Uhr</i>			
Gut/Schlecht	3,89 ± 0,20	4,10 ± 0,13	0,360
Wach/Müde	2,81 ± 0,17	3,04 ± 0,13	0,160
Ruhe/Unruhe	4,10 ± 0,13	4,06 ± 0,11	0,812
<i>16:05 Uhr</i>			
Gut/Schlecht	4,10 ± 0,14	4,40 ± 0,10	0,071
Wach/Müde	3,45 ± 0,16	3,56 ± 0,17	0,456
Ruhe/Unruhe	4,14 ± 0,12	4,36 ± 0,11	0,101

Table 4: Auswertung des MDBF (MW ± SEM) in den Rubriken Gut/Schlecht, Wach/Müde und Ruhe/Unruhe jeweils abends (20:10 Uhr), morgens (07:40 Uhr) und nachmittags (16:05 Uhr); alle Mittelwerte dividiert durch die Anzahl ihrer Items (4); n=19

4 Diskussion

4.1 Überblick

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich eine Stimulierung des ECS durch die abendliche, perorale Gabe von 15 mg Dronabinol auf die basalen Verläufe von Cortisol während des Schlafs und die physiologische Stressantwort am Nachmittag des folgenden Tages auswirkt. Der Einfluss des ECS auf die basale und akute HHN-Achsenaktivität ist bis *dato* in zahlreichen Studien nachgewiesen. Naheliegend war die Erhebung der Cortisolausschüttung als primäres Stresshormon (Serum bei Nacht, Speichel am Tag) zu unterschiedlichen Messzeitpunkten. Puls und Blutdruck dienten ferner als Indikatoren der Aktivität des sympathischen Hypothalamus-Nebennierenmarksystems beim Stresstest.

Um eine geeignete Aktivierung der HHN-Achse am Nachmittag auszulösen, wurde eine Modifikation des klassischen „Cold Pressure Tests“ (CPT; (Hines und Brown, 1936)) verwendet, der um einen psychologischen Stressor erweitert wurde, den sogenannten „Socially Evaluated Cold Pressure Test“ (SECPT). Dabei taucht der Proband seinen Arm für drei Minuten in Eiswasser (physischer Reiz), während er gefilmt und instruiert wird durchzuhalten (psychologischer Reiz). Studien zeigen, dass eine erhöhte Cortisolausschüttung durch Stimulation der HHN-Achse stattfindet, wenn eine Aufgabe ausgeführt werden soll, die von anderen Personen negativ bewertet werden könnte (Dickerson und Kemeny, 2004), wie z.B. bei dem „Trier Social Stress Test“ (Kirschbaum et al., 1993). In der Literatur zeigte sich, dass die Cortisolspitzenwerte beim SECPT im Vergleich zum reinen CPT um bis zu 45% erhöht waren, während Puls und Blutdruck gleichermaßen anstiegen (Schwabe et al., 2008). Dies untermauert die Notwendigkeit der Implementierung einer psychologischen Stresskomponente um spezifisch die HHN-Achsenaktivität zu verstärken.

Weiterhin wurde zur Kontrolle der Befindlichkeit der etablierte Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) verwendet (Hinz et al., 2012; Steyer et al.,

1997). Dieser sollte sicherstellen, dass es keine Unterschiede im Gemütszustand der Probanden gab.

Die Ergebnisse des SECPT zeigen, dass die Probanden, die in der ersten Versuchssitzung THC erhielten, in dieser Sitzung eine deutlich schwächere Stressantwort zeigten als diejenigen, die Placebo erhielten. Außerdem lässt sich die Tendenz erkennen, dass der SECPT am zweiten Versuchstag insgesamt etwas stressfreier ausfiel, jedoch war in dieser Sitzung kein signifikanter Unterschied zwischen THC- und Placebobedingung feststellbar. Die Analyse zeigte zudem einen signifikanten Unterschied im Cortisolverlauf zwischen den Versuchssitzungen in Abhängigkeit der THC- und Placebo-Einnahme. Die Verlaufskurven von Puls und Blutdruck wurden während des SECPT weder von Versuchstag noch Versuchsbedingung beeinflusst. Das Probandenkollektiv ermöglichte 19 vollständige Datensätze zur Auswertung, was in dieser doppelblinden balancierten Studie als stichhaltig angesehen werden kann.

Betrachtet man die Cortisolwerte im Blutserum bei Nacht ergibt sich der typische Verlauf des Cortisolspiegels mit dem *Nadir* um Mitternacht, einem Anstieg während der Schlafphase und Höchstwerten am Morgen. Es war im Gesamtverlauf kein Unterschied zwischen Placebo- und THC-Bedingung nachweisbar. Bei getrennter Betrachtung der Nachthälften konnte jedoch eine signifikante Erhöhung der Cortisolwerte der THC-Bedingung in der Zeit zwischen 02:45 Uhr und 06:45 Uhr festgestellt werden. Da bei diesem Versuch nur sechs Datensätze ausgewertet werden konnten, ist die Aussagekraft stark kompromittiert und ein Bezug zum SECPT eher schwierig herzustellen.

4.2 Der Einfluss von THC auf einen verzögert dargebotenen Stressor

Während das Verhalten endogener Cannabinoide bei akuten, chronischen oder basalen Stressprozessen immer besser beschrieben und reproduzierbarer wird, ist der Einfluss von THC auf neurologische Abläufe umso komplexer (Hill

und Tasker, 2012; Hill et al., 2010; Morena et al., 2016; Pertwee, 2008; Sim-selley, 2003).

Wie in Kapitel 1.2 ausführlich erläutert, ist der CB1-Rezeptor im ZNS an der retrograden Inhibition der Transmitterausschüttung beteiligt und spielt sowohl für den kurzfristigen Effekt als auch für die Langzeitplastizität von Synapsen eine Rolle. Dies gilt gleichzeitig für exzitatorische (z.B. Glutamat) und inhibitorische Neurotransmitter (z.B. GABA). So können agonistische Liganden für CB1 je nach Verschaltung der Synapsen eine unterschiedliche bzw. entgegengesetzte Wirkung am Zielort haben trotz des inhibitorischen Effekts der Transmitterausschüttung. Im Fall von THC kommt noch hinzu, dass es ein partieller Agonist für CB1 ist mit einer niedrigeren Effektstärke als beispielsweise 2-AG, gleichzeitig aber hoher Affinität (Pertwee, 2008). Die Wirkungsweise von THC wird somit nicht nur von der Schaltung und Funktion der Synapsen beeinflusst. Sie ist abhängig von der Dosis, der Verteilung und Dichte der Rezeptoren sowie dem kompetitiven Verhalten gegenüber vollagonistischen Cannabinoiden (Hillard et al., 2017). Dies alles in Betracht gezogen, wird es umso schwieriger, im Vorfeld ein vorausschbares Ergebnis für physiologische Prozesse und Verhaltensweisen bei der Gabe von THC zu liefern. Dies sollte beim Interpretieren der hier vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zu vollagonistischen CB1-Liganden konnte nach der Gabe von THC ein Anstieg des Cortisolspiegels und somit eine Erhöhung der basalen HHN-Achsenaktivität beobachtet werden (D'Souza et al., 2004; Hillard et al., 2017; Murphy et al., 1998; Ranganathan et al., 2009). Weiterhin wurde gezeigt, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten eine konstant erhöhte HHN-Achsenaktivität aufweisen, stressvolle Stimuli und negative Emotionen hingegen eine abgestumpfte Reaktion hervorrufen (Somaini et al., 2012). Childs et al. (2017) untersuchten den Einfluss von THC auf einen unmittelbar nach Einnahme folgenden psychologischen Reiz (Trier Social Stress Test). Dabei stellten sie eine Dosisabhängigkeit fest mit einer schwächeren Stressreaktion bei geringen Dosen THC (7,5 mg) und einem entgegengesetzten Effekt bei leicht höheren Dosen (12,5 mg). Im Allgemeinen wird die Wirkung von THC (und des

Cannabiskonsums) auf Stress in den letzten Jahren zwar zunehmend untersucht, jedoch existieren bislang keine Studien, die die Wirkung einer einmaligen Gabe auf anschließend dargebotene Stressreize beschreiben. Ziel dieser Arbeit war es, an die bisherige Cannabinoid-Forschung anzuknüpfen und sie um neue klinische Erkenntnisse in diesem Bereich zu erweitern. In diesem Zusammenhang werden die Ergebnisse des SECPT diskutiert und anhand der aktuellen Datenlage interpretiert.

4.2.1 Die Stressantwort beim Socially Evaluated Cold Pressure Test

Alle Probanden erfuhren sowohl unter THC- als auch Placebobedingungen einen deutlichen Anstieg des Cortisollevels gegenüber der Grundlinie. Die Verlaufskurve zeigte den typischen, verzögerten Anstieg des Cortisols nach 20-40 Minuten und mit einer Regulation zu Normalwerten nach ca. einer Stunde (Dickerson und Kemeny, 2004). Die Verläufe sind auch vergleichbar mit anderen Studien, in denen der SECPT durchgeführt wurde, sodass man davon ausgehen kann, dass eine erfolgreiche Stimulierung der HHN-Achse stattgefunden hat (Minkley et al., 2014; Schwabe et al., 2008).

Insgesamt konnte kein signifikanter Unterschied der Cortisolwerte zwischen den Versuchsbedingungen (Placebo vs. THC) nachgewiesen werden. Betrachtet man aber beide Versuchssitzungen separat, so erkennt man in Sitzung 1 eine signifikante Senkung des Cortisolverlaufs bei den Probanden, die am Vorabend THC verabreicht bekommen haben. In der zweiten Session hat THC aber keinen Effekt auf den Cortisolanstieg im Vergleich zu dem der Placebobedingung. Außerdem ist in der zweiten Versuchssitzung für beide Bedingungen ein tendenziell schwächerer Cortisolanstieg im Vergleich zur ersten Sitzung erkennbar. Interessant ist vor allem der niedrigere Cortisolanstieg unter THC-Bedingungen in der ersten Sitzung sowie die Auswirkung auf die Ergebnisse der zweiten Sitzung in Abhängigkeit der Versuchsbedingungen der ersten

Versuchsdurchführung. Diese Ergebnisse werden ausführlicher in Kapitel 4.2.1.1 und Kapitel 4.2.1.2 diskutiert.

Der SECPT hatte auch einen eindeutigen Effekt auf Puls und Blutdruck. Bei allen Probanden konnte ein signifikanter Anstieg gegenüber der Grundlinie festgestellt werden, sowohl für den Puls als auch für den systolischen und diastolischen Blutdruck. Der Anstieg dieser Parameter erfolgte wie erwartet unmittelbar nach Intervention und sank kurzfristig nach Beendigung wieder auf Normalwerte ab. Der Verlauf entsprach der Aktivierung des sympathikusgetriebenen Hypothalamus-Nebennierensystems, bei dem der Körper mit einer Schnellantwort auf einen Stressor reagiert. Dabei wird der Körper durch Ausschüttung von Katecholaminen in den sogenannten „*fight-or-flight*“-Modus versetzt, was unter anderem den Puls und den Blutdruck ansteigen lässt (Cannon, 1915). Der Verlauf des Anstiegs von Puls und Blutdruck korreliert mit den Verläufen von anderen Studien, in denen der CPT verwendet wurde um thermische Stimuli zu erzeugen (Al’Absi et al., 2002; McRae et al., 2006; Palmer et al., 1978).

4.2.1.1 Der Einfluss von THC auf die Stressreaktion in der ersten Versuchssitzung

Die wichtigste Erkenntnis aus den Ergebnissen der ersten Versuchssitzung ist, dass die Stressreaktion beim SECPT bei den Probanden, die am Vorabend THC verabreicht bekommen haben wesentlich schwächer ausfiel im Vergleich zur Placebobedingung. Dies spricht dafür, dass die Gabe von THC am Vorabend die ECB-Aktivität beeinflusst/dysreguliert hat, so dass es sich auf die HHN-Achsenaktivität am Folgetag auswirkt. Da es bisher keine vergleichbare Studie gibt, lässt sich über die Ursache dieses Effekts nur spekulieren.

Eine naheliegende Erklärung wäre eine Veränderung direkt auf der Ebene des CB1-Rezeptors, vor allem im Hinblick auf seine Expression. Dafür müsste man in erster Linie davon ausgehen, dass die THC-Gabe den ECB-Tonus unterbricht und somit eine temporäre Stressreaktion (einhergehend mit einem erhöhten

Cortisolspiegel) hervorruft (Devuono et al., 2020; Murphy et al., 1998). Es gibt jedoch wenige Studien, die sich mit der Ausbildung von CB1-Rezeptoren nach akuter Stressexposition befassen. Hill et al. (2009) stellten beispielsweise keinen Unterschied bezüglich der Rezeptordichte in der Amygdala fest. Infolge von *chronischem* Stress wird in mehreren Hirnarealen, wie dem Hippocampus, Hypothalamus und *Corpus striatum* sogar eine Herunterregulierung von CB1-Rezeptoren beobachtet, die durch Cortisol herbeigeführt wird (Hill et al., 2008; Lee und Hill, 2013; Morena et al., 2016; Rossi et al., 2010; Wamsteeker Cusulin et al., 2014). Bei chronischen Cannabiskonsumenten manifestierte sich außerdem eine schnelle Toleranzentwicklung infolge von Desensibilisierung und Internalisierung der CB1-Rezeptoren (Hirvonen et al., 2012; Ranganathan et al., 2009; Sim-selley, 2003). Laut aktueller Studienlage wäre es demnach somit eher unwahrscheinlich, dass die einmalige Gabe von THC die CB1-Rekrutierung fördert und der Effekt von THC am Folgetag so erklärt werden kann.

Ein weiterer Grund für den niedrigeren Cortisolspiegel unter THC-Bedingungen könnte eine Auswirkung auf die Aktivität und die Verfügbarkeit der endogenen Cannabinoide AEA und 2-AG sein. So wird in Studien eine Auswirkung von THC auf FAAH und MAGL beschrieben, die für den Abbau von AEA und 2-AG verantwortlich sind (Maia et al., 2020). Außerdem können THC-ähnliche physiologische Veränderungen durch die Gabe von hohen Dosen AEA und 2-AG ausgelöst werden (Wiley et al., 2014). Es wird davon ausgegangen, dass ein hohes Vorkommen von AEA in limbischen Strukturen essentiell ist, um einen konstanten ECB-Tonus aufrechtzuerhalten und somit die HHN-Achsenaktivität einzuschränken (Hill und Tasker, 2012). Gleichzeitig bewirkt die Stressreaktion einen Anstieg an 2-AG, was den glukokortikoidgesteuerten inhibitorischen Feedbackmechanismus fördert und zur Terminierung der HHN-Achsenaktivität beiträgt (Hill und McEwen, 2010). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein hohes Vorkommen an Anandamid den Metabolismus und die physiologischen Effekte von 2-AG einschränkt (Maccarrone et al., 2008). Im Umkehrschluss wäre es diskutabel, ob die Dysregulation des Anandamid-gesteuerten ECB-Tonus in der Nacht ein Überschuss an 2-AG am Nachmittag besteht. Somit würde es den Set-Point für zukünftige Stressreaktionen verändern, sodass ein stärkerer

Stimulus benötigt wird, um einen gewissen Cortisolspiegel zu erreichen. Dies deckt sich teilweise mit Untersuchungen, die beschreiben, dass Cannabiskonsum mit einer Veränderung der zyklischen Cortisolausschüttung und einer Dämpfung der Cortisolpeaks einhergeht (Ranganathan et al., 2009). Außerdem gibt es vermehrt Belege, dass das ECS an der Langzeitplastizität von Synapsen beteiligt ist, indem es die cAMP-abhängige Proteinkinase A reduziert (Turu und Hunyady, 2010). Hier besteht die Möglichkeit, dass THC die endogenen Cannabinoide in dieser Hinsicht imitiert und für eine längerfristige neuronale Veränderung mitverantwortlich ist.

Weiterhin käme in Betracht, dass die basale HPA-Achsenaktivität zwar *nicht* verändert wird, aber ein gewisses Residualvolumen des THC die Ergebnisse des SECPT beeinflusst hatte. Laut der Informationsbroschüre „Therapie mit Cannabinoiden“ (THC-Pharm GmbH; 3. Auflage) liegt die Halbwertszeit bei dem in dieser Studie verwendeten Dronabinolpräparat bei vier Stunden, die terminale Halbwertszeit bei 25-36 Stunden. Zwischen der Einnahme des Präparats und der Durchführung des SECPT sind für jeden Probanden ca. 18 Stunden verstrichen (siehe Kapitel 2.2), was noch unter der terminalen Halbwertszeit liegt. In der Studie von Childs et al. (2017) wurde bei einem äquivalenten Stresstest festgestellt, dass niedrige Dosen THC eine schwächere Stressreaktion auf einen unmittelbaren Reiz auslösen. Es ist jedoch fraglich, ob das nach 18 Stunden vorhandene (höchstwahrscheinlich *sehr* niedrige) Restvolumen zu einem so eindeutigen Effekt beitragen konnte.

4.2.1.2 Der Einfluss der Chronologie der THC-Einnahme auf die Ergebnisse der Stressreaktion

Interessanterweise konnte der Effekt der ersten Versuchssitzung bei einer zweiten Session, die mindestens acht Wochen später stattfand, nicht reproduziert werden. Während kein signifikanter Unterschied des Cortisolanstiegs für beide Bedingungen festgestellt werden konnte, hat der SECPT insgesamt eine trendweise schwächere Stressreaktion hervorgerufen als in der ersten

Versuchssitzung. Sowohl die Versuchsdurchführung als auch die Autoritätsperson waren identisch mit der ersten Session. So bestanden die wesentlichen Unterschiede darin, dass beide Gruppen wussten, was sie erwartete, eine Gruppe jedoch bereits unter THC-Bedingungen untersucht wurde. Folglich muss bei den Ergebnissen der zweiten Versuchssitzung beachtet werden, dass der Effekt von THC auch von anderen Faktoren maskiert worden sein kann.

Aus Studien geht hervor, dass der sogenannte *Antizipationseffekt* einen bedeutenden Einfluss auf die Adaptation bei einer darauffolgenden Stresssituation hat (Schulkin, 2011; Schulkin et al., 1994; Turan, 2015). Es wird davon ausgegangen, dass die Erwartung eines Stressors eine gewisse psychologische Abwehrhaltung auslöst und die Aktivität im PFC anregt (De Raedt und Hooley, 2016). Dadurch wird die HHN-Achsenaktivität indirekt über die Amygdala herunterreguliert (Herman et al., 2005). Vor diesem Hintergrund ließe sich erklären, warum für beide Versuchsbedingungen in Sitzung 2 eine tendenziell geringere Cortisolausschüttung festgestellt wurde. Dies stünde im Einklang zu einer Studie von Pulpulos *et al.* Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Antizipationseffekt bei einem ähnlichen Stresstest (Probanden sollten eine Rede halten, während sie gefilmt wurden) zu einer geringeren Cortisolausschüttung führte (Pulpulos et al., 2018).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die Probanden möglicherweise eine unterschiedliche Erwartungshaltung gegenüber dem Stresstest hatten. Die Probanden, die in der ersten Versuchssitzung THC eingenommen haben erlebten eine abgeschwächte Stressantwort, während die Gruppe die in der zweiten Sitzung erst THC bekommen hat ein stärkeres Stresserlebnis unter Placebobedingungen in der ersten Session erfuhr. Dies könnte bereits Einfluss darauf genommen haben, wie stark der Antizipationseffekt wirkte. In einer Studie wurde untersucht, ob der Antizipationseffekt selbst auch von der subjektiven Bewertung des Stresstests abhängig ist (in dem Fall der TSST). Dabei wurden die Gruppen eingeteilt in Probanden mit einer „niedrigen Erwartung“, sprich Probanden, die denken, sie können mit der Situation schlechter umgehen und

Probanden mit „hohen Erwartungen“. Die Gruppe mit hohen Erwartungen hatte im Vergleich eine niedrigere Cortisolausschüttung und folglich eine bessere psychologische Vorbereitung auf den Stresstest (Pulopulos et al., 2020). Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit lässt sich schließen, dass die Erfahrung der ersten Versuchssitzung die Erwartungshaltung für beide Gruppen unterschiedlich beeinflusste und somit die Stärke des Antizipationseffekts vorgab. Das würde bedeuten, dass sich die weniger stressige Erfahrung der Gruppe, die als erstes unter THC-Bedingungen untersucht wurde auch auf den zweiten Versuchstag auswirkte. Deshalb könnte sich der Verlauf der Cortisolwerte auch unter Placebobedingungen nicht signifikant von dem Verlauf unter THC-Bedingungen in der zweiten Session unterscheiden haben.

In einer weiteren Studie wurde der SECPT an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt und analysiert, ob eine Habituation auf den Test erfolgt. Während der Puls an den Folgetagen signifikant abnahm, konnte nur eine leichte Reduktion der Cortisolausschüttung beobachtet werden (Minkley et al., 2014). Dies würde bedeuten, dass die Habituation beim SECPT unter Normalbedingungen nur in geringem Maße den Cortisolspiegel beeinflusst. Da die zeitlichen Abstände in der hier vorliegenden Arbeit jedoch mehr als acht Wochen betragen, ist fraglich, ob es mit der Habituation innerhalb von drei Tagen vergleichbar ist.

Unter Berücksichtigung aller Faktoren, deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass der Effekt des zweiten Versuchstags vor allem von der Antizipation der Probanden in Abhängigkeit von Verum-/Placebobedingungen der ersten Versuchssitzung beeinflusst wurde.

4.3 Der Einfluss von THC auf die schlafassoziierte Stressachsenaktivität

Die Messung des Serumcortisols ergab keine signifikanten Abweichungen bei den unterschiedlichen Versuchsbedingungen. Die Verlaufskurve des basalen Cortisolspiegels entspricht insgesamt für beide Bedingungen der

physiologischen, zirkadianen Ausschüttung mit dem *Nadir* in etwa bei Mitternacht, einem Anstieg während des Schlafes und dem *Peak* nach dem Aufwachen. Dies ist vergleichbar mit anderen Studien, wo Cortisol aus dem Blutserum bestimmt wurde, um den basalen Verlauf zu untersuchen (Migeon et al., 1956; Selmaoui und Touitou, 2003).

Wenn man die Messzeitpunkte getrennt voneinander betrachtet (23:15 Uhr – 02:45 Uhr und 02:45 Uhr – 06:45 Uhr) ergibt sich eine signifikante Erhöhung des Cortisolanstiegs unter THC-Bedingungen in der zweiten Nachthälfte. Ein Anstieg der basalen Cortisolausschüttung durch die THC-Gabe war zu erwarten (Murphy et al., 1998). Aufgrund der partiell antagonistischen Wirkungsweise von THC entsteht eine Disruption der HHN-Achse durch Blockade tonischer Andandamidsignale im basolateralen Komplex der Amygdala, was sich in einer Erhöhung der Cortisolausschüttung widerspiegelt (Hillard et al., 2017; Pertwee, 2008).

Interessant bei der Betrachtung der Ergebnisse ist die Verzögerung des Effekts, der erst Stunden nach Einnahme eintritt. In einer anderen Studie wurde 70 Minuten nach THC-Gabe eine Erhöhung der basalen Cortisolausschüttung im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt (Ranganathan et al., 2009). Jedoch wurde kein durchgängiges Profil über mehrere Stunden erstellt, sondern lediglich die Entnahme 70 Minuten Post THC-Gabe, sodass man den langfristigen Verlauf nicht vergleichen kann. Entscheidend hierbei könnte der Zeitpunkt der THC-Gabe sein. Das Präparat wurde um 22:45 Uhr verabreicht und somit trat die Wirkung (laut Hersteller THC-Pharm 30-60 Minuten nach Gabe) im Bereich der zu erwartenden Tiefstwerte der basalen Cortisolausschüttung ein. Dementsprechend ist zu dem Zeitpunkt eine sehr hohe Konzentration an aktivem AEA im ZNS anzunehmen (Morena et al., 2016).

Somit wäre eine Theorie, dass THC erst bei der Abnahme der AEA-Konzentration und während der physiologischen Erhöhung der HHN-Achsenaktivität an den CB1-Rezeptor binden kann. Dies würde erklären, warum die Erhöhung der Cortisolausschüttung unter THC-Bedingungen erst in der zweiten Nachthälfte erkennbar ist. In diesem Zusammenhang wäre eine zusätzliche Erhebung der

zirkulierenden AEA-Konzentration sinnvoll, um verlässlichere Aussagen zum Grund des Cortisolanstiegs in der zweiten Nachthälfte treffen zu können.

Weiterhin wurden die morgendlichen Peaks, der Nadir und die Werte nach dem Frühstück unter beiden Versuchsbedingungen gegenübergestellt. Dabei konnte keine signifikante Differenz festgestellt werden.

4.4 Befindlichkeit (MDBF)

Der MDBF wurde von den Probanden an beiden Versuchskomplexen zu drei verschiedenen Zeitpunkten (abends, morgens, nachmittags) beantwortet, um Unterschiede in der Befindlichkeit nachvollziehen zu können. Es konnten insgesamt keine signifikanten Diskrepanzen zwischen THC- und Placebobedingungen festgestellt werden.

Um 20:10 Uhr war ein leicht positiver Trend in den Versuchssitzungen in denen THC verabreicht wurde auf der Skala „Ruhe/Unruhe“ zu erkennen. Da das Präparat erst um 22:45 Uhr eingenommen wurde, ist eine Einflussnahme der Versuchsbedingungen auszuschließen. Weiterhin machte sich dezent ein positiver Trend um 16:05 Uhr unter THC-Bedingungen für die Rubrik „Gut/Schlecht“ vor Durchführung des SECPT bemerkbar. Es käme in Betracht, dass eine gute Grundstimmung in einem gewissen Maße den Antizipationseffekt beeinflusst (Pulopulos et al., 2020). Der beschriebene Trend ließe sich dementsprechend mit den Überlegungen aus Kapitel 4.2.1.2 vereinbaren. Jedoch ist der Unterschied zwischen THC- und Placebobedingung nicht eindeutig genug, um abschließende Rückschlüsse zu ermöglichen.

Ferner weisen die in dieser Studie erhobenen Mittelwerte keine starken Unterschiede zu Referenzwerten des Manuals (für die Kurzform A des MDBF) oder Gesamtmittelwerten für Männer <40 Jahren auf (Hinz et al., 2012).

4.5 Limitationen

In dieser Studie wurden ausschließlich gesunde Männer im Alter von 19 bis 29 Jahren untersucht. Frauen wurden zum einen aufgrund zyklusbedingter hormoneller Schwankungen ausgeschlossen. Zum anderen weist die Regulierung der HHN-Achse durch das ECS geschlechtsspezifische Unterschiede auf (Atkinson et al., 2010). Auch ist die subjektive Stresswahrnehmung bei weiblichen Probanden höher als bei Männern (Minkley et al., 2014). Daher sind die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie nur auf das männliche Geschlecht übertragbar.

Mit 20 Probanden konnten 19 vollständige Datensätze für den SECPT ausgewertet werden, während die nächtlichen Blutentnahmen nur 6 Datensätze (bzw. 8 für die zweite Nachthälfte) für den basalen Cortisolverlauf ermöglichten. Somit konnte der SECPT als alleinstehender Versuchsteil aussagekräftige Ergebnisse liefern, ein direkter Bezug zur basalen Stressachse kann aufgrund der limitierten Datenmenge jedoch nicht hergestellt werden. Da aus diversen Gründen die nächtlichen Blutentnahmen missglückten (siehe Kapitel 3.2), sollte der Einfluss von THC auf die basale Stressachse mit einem größeren Probandenkollektiv bestätigt werden.

Diese Studie ist hauptsächlich für den Einfluss unter Gabe von 15 mg Dronabinol repräsentativ. Im Fall von THC geht man von einer biphasischen dosisabhängigen Beeinflussung der HHN-Achse aus (Childs et al., 2017). Um ein breiteres Wirkungsspektrum definieren zu können, müsste man somit den Effekt dieser Studie mit unterschiedlichen Dosierungen überprüfen und gegenüberstellen.

Weiterhin ist zu beachten, dass der SECPT sowohl physische als auch psychologische Reize beinhaltet, um eine Stressreaktion auszulösen (Schwabe et al., 2008). Da Cannabinoide eine Reihe von zentralnervösen und physiologischen Prozessen beeinflussen können - darunter auch die Schmerzwahrnehmung (Urits et al., 2020) - kann nicht unbestritten von einer selektiven Wirkung ausgegangen werden. Es wäre möglich, dass die subjektive Missempfindung infolge

des Eintauchens des Armes in Eiswasser durch die Einnahme von THC abgeschwächt wurde. Eine Erfassung der Schmerzwahrnehmung mit Hilfe einer Skala würde in diesem Zusammenhang Auskunft über eine mögliche Einflussnahme auf die Stressreaktion geben, da Schmerz und Stress eng miteinander verbunden sind (Abdallah und Geha, 2017). Weiterhin wäre zusätzlich ein Fragebogen zur subjektiven Stresseinschätzung vor Beginn des zweiten SECPTs sinnvoll gewesen, um die Rückschlüsse auf den Antizipationseffekt (Siehe Kapitel 4.2.1.2) zu stärken (Pulopulos et al., 2020). Fraglich bleibt auch, inwiefern sich eine Adaptation einstellt, wenn man den SECPT mehrfach wiederholen würde (Minkley et al., 2014) - oder ob die Ergebnisse bei regelmäßiger THC-Gabe reproduziert werden können.

Zuletzt ist nicht auszuschließen, dass die umfangreichen Gedächtnistests am Abend, das Legen der Verweilkanüle und das Setting im Schlaflabor die basalen Cortisolwerte zu einem gewissen Maße beeinflussten. Zwar wurde eine Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor vor Beginn der Experimentalnächte durchgeführt, jedoch erfolgten keine Blutentnahmen und auch keine Gedächtnisaufgaben.

4.6 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reihen sich in den Konsens der aktuellen Forschung ein und bestätigen die Beteiligung des ECS an der physiologischen Stressantwort. Die basale Cortisolausschüttung stieg für die Probanden unter THC-Bedingungen zwar wie erwartet stärker an, jedoch nur in der zweiten Nachthälfte. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs sind die Ergebnisse der nächtlichen Blutbestimmungen vorläufig und sollten somit in kommenden Forschungsprojekten bestätigt werden. Beim Stresstest der ersten Versuchssitzung manifestierte sich für die THC-Bedingung ein signifikant niedrigerer Anstieg des Cortisolspiegels als für die Placebobedingung. Aus dieser Beobachtung lässt sich ableiten, dass sich eine einmalige THC-Gabe positiv auf eine spätere Stressreaktion beim Menschen auswirken kann. Ferner ließ sich in der zweiten Versuchssitzung eine Abhängigkeit des Stressempfindens von der

Erfahrung in Sitzung 1 feststellen. So zeigte sich beim SECPT kein signifikanter Unterschied im Cortisolverlauf zwischen den Versuchsbedingungen, jedoch fielen die Stressreaktionen unter beiden Bedingungen insgesamt etwas schwächer aus als bei der ersten Versuchsdurchführung. Dies ist auf den Antizipationseffekt zurückzuführen, durch den die Ergebnisse der zweiten Versuchssitzung vom Stresserleben in der ersten Sitzung abhängig sind.

Aufgrund des komplexen Zusammenspiels mit endogenen Cannabinoiden bleiben jedoch weiterhin viele Fragen offen bezüglich des medizinischen Potentials von THC bei Stress. Interessant wären in dem Zusammenhang auch die Vermessung weiterer Parameter wie der Veränderung der Endocannabinoidkonzentration oder der CB1-Rezeptordichte in unterschiedlichen Gehirnarealen vor und während des Stresstests. Bislang fällt die Menge verfügbarer Studien zu diesen Punkten eher spärlich aus und eine Vielzahl der Erkenntnisse über das ECS auf neurobiologischer Ebene stammt aus Tierversuchen.

Durch die breite Verteilung der Cannabinoidrezeptoren im ZNS und ihre vielfältige Einflussnahme auf physiologische Prozesse ist ein Eingriff in das ECS durch exogene Liganden am Menschen jedoch mit größter Vorsicht zu genießen. Besonders THC gilt als psychoaktive Substanz und ein regelmäßiger Missbrauch steht in Korrelation mit multiplen psychischen Leiden, wie z.B. Depressionen, Angststörungen und Schizophrenie (Rabiee et al., 2020). Dies weist Parallelen zu einer Dysregulation des ECBS bzw. der HHN-Achse auf, da sowohl ein hohes Stresslevel als auch ein Ungleichgewicht auf der Ebene der HHN-Achse und des ECS bei der Entstehung der genannten Psychopathien beteiligt ist (Holsboer, 2013; Misiak et al., 2020; Soriano et al., 2020). Thema der zukünftigen Forschung sollte daher die geeignete Dosierung von THC zur Prävention und Behandlung bei stressinduzierten Krankheiten sein. Dabei sollten den Nebenwirkungen eine große Beachtung geschenkt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis abgewägt werden.

Auch exogene Cannabinoide mit einem geringeren Potential für Nebenwirkungen sollten untersucht werden. In diesem Zusammenhang rücken zunehmend

weitere Cannabinoide in den Mittelpunkt der Cannabisforschung, wie beispielsweise das nicht psychoaktive *Cannabidiol* (CBD). Während THC in hohen Dosen z.B. Angstzustände fördern kann, scheint CBD unabhängig von der Dosis anxiolytisch zu wirken (Sharpe et al., 2020). Dementsprechend lässt sich eine Einflussnahme auf Strukturen des limbischen Systems vermuten. Weiterhin wird eine potentielle therapeutische Wirkung von CBD im Zusammenhang mit anderen stressabhängigen Krankheiten beschrieben, wie z.B. Schizophrenie (Manseau und Goff, 2015; Robson et al., 2013). Somit könnte CBD ein weiterer Hoffnungsträger für die Behandlung von ECS- und HHN-Achsengesteuerten Pathologien werden.

Außerdem sollte eine gesonderte Studie mit weiblichen Probanden durchgeführt werden, um einen direkten Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen ziehen zu können. Auch wäre es sinnvoll, die Altersgruppe jenseits von 29 Jahren zu untersuchen und das Versuchsdesign um eine Wach-Studie zu erweitern.

5 Zusammenfassung

Sowohl klinische als auch präklinische Studien belegen die Bedeutung des Endocannabinoidsystems für die gesamtorganismische Stressverarbeitung und die Aufrechterhaltung der Homöostase. Besonders die endogenen Liganden 2-AG und AEA nehmen bei der kurzfristigen und langfristigen Regulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse eine essentielle Rolle ein. Sie fungieren vorwiegend als retrograde Messenger und binden an den CB1-Rezeptor, um die Ausschüttung von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern (z.B. Glutamat und GABA) zu hemmen. So ist der CB1-Rezeptor der Angriffspunkt für exogene Liganden wie das in dieser Studie verwendete THC, die Hauptkomponente der Cannabispflanze. Da eine Reihe von Studien einen Einfluss von THC sowohl auf die basale HHN-Achsenaktivität als auch auf die akute Stressantwort beschreiben, sollte in dieser Studie untersucht werden, ob sich die einmalige Gabe von THC auf die HHN-Achsenaktivität während des Nachtschlafs und die Stressreaktion am nachfolgenden Tag auswirkt.

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurden in einer doppelblind und balanciert durchgeführten Studie im Messwiederholungsdesign 20 gesunde männliche Probanden im Alter von 19-29 Jahren (MW \pm SEM: 23,25 \pm 3,16 Jahre) im Anschluss an eine Eingewöhnungsnacht zu zwei experimentellen Sitzungen eingeladen, die jeweils eine Schlafnacht und einen Stresstest am folgenden Nachmittag beinhalteten. Am Abend wurde den Probanden entweder 15 mg Dronabinol oder ein Placebo verabreicht und die Probanden verbrachten die folgende Nacht schlafend. Um die Auswirkung der THC-Gabe auf die basale Stressachsenaktivität in der Nacht und am Morgen zu untersuchen, wurden pro Proband 22 Blutentnahmen zur Bestimmung des Serumcortisols durchgeführt. Am folgenden Nachmittag wurde ein Stresstest durchgeführt, der *Socially Evaluated Cold Pressure Test (SECPT)*, bei dem die Probanden physischen und psychischen Stimuli ausgesetzt wurden. Dabei tauchte der Versuchsteilnehmer den nicht-dominanten Arm für drei Minuten in Eiswasser, während er vom

Studienleiter gefilmt wurde. Vor, während und nach Intervention des Stressors wurden zu mehreren Zeitpunkten Puls und Blutdruck gemessen sowie Speichelcortisol bestimmt. Dieser Versuchsablauf wurde in der zweiten Sitzung, mindestens acht Wochen später, wiederholt, wobei diesmal statt THC ein Placebo verabreicht wurde und umgekehrt.

Im Stresstest zeigte sich in der primären Auswertung kein Einfluss der THC-Gabe auf die Cortisolkonzentrationen; allerdings fiel ein allgemeiner Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Sitzung auf, insofern es unabhängig von der THC-Gabe in der zweiten im Vergleich zur ersten Versuchssitzung zu einer etwas schwächeren Cortisolausschüttung kam. Deshalb wurden die erste und die zweite Versuchssitzung einzelnen Analysen unterzogen. Dabei zeigte sich in der ersten Versuchssitzung während des SECPT eine signifikant geringere Cortisolausschüttung bei den Probanden, die am Vorabend THC bekommen hatten, im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Probanden. Dieser Effekt war in der zweiten Versuchssitzung nicht zu sehen. Die Analyse von Puls und Blutdruck sowie des mehrdimensionalen Befindlichkeitsbogens ergab keine nennenswerten Wirkungen von THC. Für die schlafassoziierten Cortisolwerte konnte zwischen den Versuchsbedingungen insgesamt kein Unterschied festgestellt werden. Lediglich für die zweite Nachthälfte wurde eine signifikant höhere Cortisolausschüttung nach THC- im Vergleich zu Placebo-Gabe gemessen, wobei in diese Analyse aufgrund technischer Schwierigkeiten nur eine kleine Unterstichprobe einging.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen den Einfluss von THC auf die HHN-Achsenaktivität. Ferner weisen sie darauf hin, dass eine einmalige THC-Einnahme eine schwächere Reaktion in einer Stresssituation am folgenden Tag bedingt und folglich die Langzeitplastizität ECB-abhängiger Prozesse beeinflussen könnte. Während diese Ergebnisse in größeren Stichproben und über längere Zeiträume weiter untersucht werden sollten, deuten sie insgesamt darauf hin, dass sich das ECS aufgrund seiner Relevanz für die Stressreaktion als möglicher Ansatzpunkt entsprechender klinischer Interventionen anbieten könnte.

6 Literaturverzeichnis

- Abdallah, C. G., & Geha, P. (2017). Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress*, 1.
- Ahn, K., McKinney, M. K., & Cravatt, B. F. (2008). Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system. *Chemical Reviews*, 108(5), 1687–1707.
- Al'Absi, M., Hugdahl, K., & Lovallo, W. R. (2002). Adrenocortical stress responses and altered working memory performance. *Psychophysiology*, 39(1), 95–99.
- Atkinson, H. C., Leggett, J. D., Wood, S. A., Castrique, E. S., Kershaw, Y. M., & Lightman, S. L. (2010). Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis circadian rhythm by endocannabinoids is sexually diergic. *Endocrinology*, 151(8), 3720–3727.
- Azad, S. C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglgänsberger, W., & Rammes, G. (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learning and Memory*, 10(2), 116–128.
- Bouchez, G., Millan, M. J., Rivet, J. M., Billiras, R., Boulanger, R., & Gobert, A. (2012). Quantification of extracellular levels of corticosterone in the basolateral amygdaloid complex of freely-moving rats: A dialysis study of circadian variation and stress-induced modulation. *Brain Research*, 1452, 47–60.
- Cannon, W. B. (1915). *Bodily changes in pain, fear, and rage*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Carliner, H., Brown, Q. L., Sarvet, A. L., & Hasin, D. S. (2017). Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: A review. *Preventive Medicine*, 104, 13–23.
- Carlson, G., Wang, Y., & Alger, B. E. (2002). Endocannabinoids facilitate the induction of LTP in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 5(8), 723–724.
- Childs, E., Lutz, J. A., & de Wit, H. (2017). Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug and Alcohol Dependence*, 177, 136–144.
- Cravatt, B. F., Giang, D. K., Mayfield, S. P., Boger, D. L., Lerner, R. A., & Gilula, N. B. (1996). Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature*, 384(6604), 83–87.

- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. Te, ... Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558–1572.
- Dallman, M. F., Akana, S. F., Cascio, C. S., Darlington, D. N., Jacobson, L., & Levin, N. (1987). Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. In *Recent progress in hormone research* (Vol. 43).
- De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463–475.
- De Raedt, R., & Hooley, J. M. (2016). The role of expectancy and proactive control in stress regulation: A neurocognitive framework for regulation expectation. *Clinical Psychology Review*, 45, 45–55.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., ... Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5090), 1946–1949.
- Devuono, M. V, Caprara, O. La, Sullivan, M. T., Bath, A., Petrie, G. N., Limebeer, C. L., ... Parker, L. A. (2020). Role of the stress response and the endocannabinoid system in $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol (THC)-induced nausea.
- Di Marzo, V., & De Petrocellis, L. (2012). Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3216–3228.
- Di, S., Malcher-Lopes, R., Halmos, K. C., & Tasker, J. G. (2003). Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: A fast feedback mechanism. *Journal of Neuroscience*, 23(12), 4850–4857.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391.
- Dinh, T. P., Carpenter, D., Leslie, F. M., Freund, T. F., Katona, I., Sensi, S. L., ... Piomelli, D. (2002). Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10819–10824.
- Evanson, N. K., Herman, J. P., Sakai, R. R., & Krause, E. G. (2010). Nongenomic actions of adrenal steroids in the central nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, 22(8), 846–861.
- Freund, T. F., Katona, I., & Piomelli, D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiological Reviews*, 83(3), 1017–1066.

- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(8), 1646–1647.
- Gorzalka, B. B., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2008). Regulation of endocannabinoid signaling by stress: Implications for stress-related affective disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*(6), 1152–1160.
- Gray, J. M., Vecchiarelli, H. A., Morena, M., Lee, T. T. Y., Hermanson, D. J., Kim, A. B., ... Hill, M. N. (2015). Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *35*(9), 3879–3892.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., De Costa, B. R., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(5), 1932–1936.
- Herman, J. P., Figueiredo, H., Mueller, N. K., Ulrich-Lai, Y., Ostrander, M. M., Choi, D. C., & Cullinan, W. E. (2003). Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *24*(3), 151–180.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(8), 1201–1213.
- Herman, J. P., & Tasker, J. G. (2016). Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation. *Frontiers in Endocrinology*, *7*(OCT), 1–10.
- Hill, M. N., & Tasker, J. G. (2012). Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience*, *204*, 5–16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.030>
- Hill, M. N., & McEwen, B. S. (2010). Involvement of the endocannabinoid system in the neurobehavioural effects of stress and glucocorticoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(5), 791–797.
- Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Morrish, A. C., Viau, V., Floresco, S. B., Hillard, C. J., & Gorzalka, B. B. (2009). Suppression of amygdalar endocannabinoid signaling by stress contributes to activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychopharmacology*, *34*(13), 2733–2745.

- Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Pan, B., Fitzgerald, M. L., Roberts, C. J., Lee, T. T. Y., ... Hillard, C. J. (2011). Recruitment of prefrontal cortical endocannabinoid signaling by glucocorticoids contributes to termination of the stress response. *Journal of Neuroscience*, *31*(29), 10506–10515.
- Hill, M. N., Patel, S., Campolongo, P., Tasker, J. G., Wotjak, C. T., & Bains, J. S. (2010). Functional interactions between stress and the endocannabinoid system: From synaptic signaling to behavioral output. *Journal of Neuroscience*, *30*(45), 14980–14986.
- Hill, M. N., Carrier, E. J., McLaughlin, R. J., Morrish, A. C., Meier, S. E., Hillard, C. J., & Gorzalka, B. B. (2008). Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *Journal of Neurochemistry*, *106*(6), 2322–2336.
- Hill, M. N., & Patel, S. (2013). Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *3*(1), 19.
- Hillard, C. J. (2000). Biochemistry and pharmacology of the endocannabinoids arachidonylethanolamide and 2-arachidonylglycerol. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, *61*(1–2), 3–18.
- Hillard, C. J., Beatka, M., & Sarvaideo, J. (2017). Endocannabinoid signaling and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Comprehensive Physiology*, *7*(1), 1–15.
- Hines, E. A., & Brown, G. E. (1936). The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*, *11*(1), 1–9.
- Hinz, A., Daig, I., Petrowski, K., & Brähler, E. (2012). Die Stimmung in der deutschen Bevölkerung: Referenzwerte für den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen MDBF. *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, *62*(02), 52–57.
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C.-T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., ... Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, *17*(6), 642–649.
- Holsboer, F. (2013). The Corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Depression: The Science of Mental Health*, *6*(00), 219–244.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., ... Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, *54*(2), 161–202.

- Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V., & Mechoulam, R. (2009). Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Sciences*, *30*(10), 515–527.
- Jasper, M. S., & Engeland, W. C. (1994). Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology*, *59*(2), 97–109.
- Jiang, H. E., Li, X., Zhao, Y. X., Ferguson, D. K., Hueber, F., Bera, S., ... Li, C. Sen. (2006). A new insight into *Cannabis sativa* (Cannabaceae) utilization from 2500-year-old Yanghai Tombs, Xinjiang, China. *Journal of Ethnopharmacology*, *108*(3), 414–422.
- Jones, M. T., Hillhouse, E. W., & Burden, J. L. (1976). DYNAMICS AND MECHANICS OF CORTICOSTEROID (Received. *Journal of Endocrinology*, *73*, 405–417.
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, *89*(1), 309–380.
- Katona, I., & Freund, T. F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, *35*(April), 529–558.
- Kesner, A. J., & Lovinger, D. M. (2020). Cannabinoids, Endocannabinoids and Sleep. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *13*(July), 1–15.
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, *28*, 76–81.
- Lamberts, S. W., Verleun, T., Oosterom, R., de Jong, F., & Hackeng, W. H. (1984). Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *58*(2), 298–303.
- Lee, T. T. Y., & Hill, M. N. (2013). Age of stress exposure modulates the immediate and sustained effects of repeated stress on corticolimbic cannabinoid CB₁ receptor binding in male rats. *Neuroscience*, *249*, 106–114.
- Luongo, L., Maione, S., & Di Marzo, V. (2014). Endocannabinoids and neuropathic pain: focus on neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions. *The European Journal of Neuroscience*, *39*(3), 401–408.
- Maccarrone, M., Rossi, S., Bari, M., De Chiara, V., Fezza, F., Musella, A., ... Centonze, D. (2008). Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. *Nature Neuroscience*, *11*(2), 152–159.

- Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 168, 299–325.
- Maia, J., Fonseca, B. M., Cunha, S. C., Braga, J., & Gonçalves, D. (2020). BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids Impact of tetrahydrocannabinol on the endocannabinoid 2- arachidonoylglycerol metabolism : ABHD6 and ABHD12 as novel players in human placenta. *BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(12), 158807.
- Manseau, M. W., & Goff, D. C. (2015). Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential. *Neurotherapeutics*, 12(4), 816–824.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561–564.
- McEwen, B. S. (2003). Mood disorders and allostatic load. *Biological Psychiatry*, 54(3), 200–207.
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873–904.
- McRae, A. L., Saladin, M. E., Brady, K. T., Upadhyaya, H., Back, S. E., & Timmerman, M. A. (2006). Stress reactivity: Biological and subjective responses to the cold pressor and Trier Social stressors. *Human Psychopharmacology*, 21(6), 377–385.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., ... Vogel, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 83–90.
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 21–47.
- Micale, V., & Drago, F. (2018). Endocannabinoid system, stress and HPA axis. *European Journal of Pharmacology*, 834, 230–239.
- Micale, V., Mazzola, C., & Drago, F. (2007). Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 56(5), 382–392.
- Migeon, C. J., Tyler, F. H., Mahoney, J. P., Florentin, A. A., Castle, H., Bliss, E. L., & Samuels, L. T. (1956). The diurnal variation of plasma levels and urinary excretion on 17-hydroxycorticosteroids in normal subjects, night workers and blind subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 16(5), 622–633.
- Minkley, N., Schröder, T. P., Wolf, O. T., & Kirchner, W. H. (2014). The socially evaluated cold-pressor test (SECPT) for groups: Effects of repeated administration of a combined physiological and psychological stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 45, 119–127.

- Misiak, B., Łoniewski, I., Marlicz, W., Frydecka, D., Szulc, A., Rudzki, L., & Samochowiec, J. (2020). The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *102*, 109951.
- Morena, M., Patel, S., Bains, J. S., & Hill, M. N. (2016). Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 80–102.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, *365*(6441), 61–65.
- Murphy, L. L., Muñoz, R. M., Adrian, B. A., & Villanúa, M. A. (1998). Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiology of Disease*, *5*(6), 432–446.
- Murray, R. M., Morrison, P. D., Henquet, C., & Forti, M. Di. (2007). Cannabis, the mind and society: The hash realities. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(11), 885–895.
- Nahas, G. G., Frick, H. C., Lattimer, J. K., Latour, C., & Harvey, D. (2002). Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Human Psychopharmacology*, *17*(2), 103–113.
- Narang, S., Gibson, D., Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Nedeljkovic, S. S., & Jamison, R. N. (2008). Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy. *Journal of Pain*, *9*(3), 254–264.
- Nicholson, A. N., Turner, C., Stone, B. M., & Robson, P. J. (2004). Effect of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*(3), 305–313.
- O'Connor, T. M., O'Halloran, D. J., & Shanahan, F. (2000). The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: From molecule to melancholia. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, *93*(6), 323–333.
- Oster, H., Challet, E., Ott, V., Arvat, E., de Kloet, E. R., Dijk, D. J., ... Van Cauter, E. (2017). The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocrine Reviews*, *38*(1), 3–45.
- Palmer, G. J., Ziegler, M. G., & Lake, C. R. (1978). Response of norepinephrine and blood pressure to stress increases with age. *Journals of Gerontology*, *33*(4), 482–487.
- Pertwee, R. (2010). Receptors and Channels Targeted by Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists and Antagonists. *Current Medicinal Chemistry*, *17*(14), 1360–1381.

- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, 147(SUPPL. 1).
- Pertwee, R. G. (2008). Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: From THC to anandamide and beyond. *Addiction Biology*, 13(2), 147–159.
- Pulopulos, M. M., Baeken, C., & De Raedt, R. (2020). Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. *Hormones and Behavior*, 117(September 2019), 104587.
- Pulopulos, M. M., Vanderhasselt, M. A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. *Psychoneuroendocrinology*, 94(May), 63–71.
- Rabiee, R., Lundin, A., Agardh, E., Hensing, G., Allebeck, P., & Danielsson, A.-K. (2020). Cannabis use and the risk of anxiety and depression in women: A comparison of three Swedish cohorts. *Drug and Alcohol Dependence*, 216, 108332.
- Rademacher, D. J., Meier, S. E., Shi, L., Vanessa Ho, W. S., Jarrahan, A., & Hillard, C. J. (2008). Effects of acute and repeated restraint stress on endocannabinoid content in the amygdala, ventral striatum, and medial prefrontal cortex in mice. *Neuropharmacology*, 54(1), 108–116.
- Radley, J. J., & Sawchenko, P. E. (2011). A common substrate for prefrontal and hippocampal inhibition of the neuroendocrine stress response. *Journal of Neuroscience*, 31(26), 9683–9695.
- Ranganathan, M., Braley, G., Pittman, B., Cooper, T., Perry, E., Krystal, J., & D'Souza, D. C. (2009). The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology*, 203(4), 737–744.
- Reul, J. M. H. M., & De Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505–2511.
- Rivier, C., & Vale, W. (1983). Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature*, Vol. 305, pp. 325–327.
- Robson, P., Guy, G., & Di Marzo, V. (2013). Cannabinoids and Schizophrenia: Therapeutic Prospects. *Current Pharmaceutical Design*, 20.
- Rossi, S., De Chiara, V., Musella, A., Sacchetti, L., Cantarella, C., Castelli, M., ... Centonze, D. (2010). Preservation of striatal cannabinoid CB1 receptor function correlates with the antianxiety effects of fatty acid amide hydrolase inhibition. *Molecular Pharmacology*, 78(2), 260–268.

- Russell, G. M., Henley, D. E., Leendertz, J., Douthwaite, J. A., Wood, S. A., Stevens, A., ... Lightman, S. L. (2010). Rapid glucocorticoid receptor-mediated inhibition of hypothalamic- pituitary-adrenal ultradian activity in healthy males. *Journal of Neuroscience*, *30*(17), 6106–6115.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1984). Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *81*(19), 6174–6177.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*, *22*(11), 565–572.
- Schulkin, J. (2011). Social allostasis: anticipatory regulation of the internal milieu. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, *2*, 111.
- Schulkin, J., McEwen, B. S., & Gold, P. W. (1994). Allostasis, amygdala, and anticipatory angst. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *18*(3), 385–396.
- Schwabe, L., Haddad, L., & Schachinger, H. (2008). HPA axis activation by a socially evaluated cold-pressor test. *Psychoneuroendocrinology*, *33*(6), 890–895.
- Selmaoui, B., & Touitou, Y. (2003). Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: A study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sciences*, *73*(26), 3339–3349.
- Selye, H. (1952). Allergy and the general adaptation syndrome. *International Archives of Allergy and Immunology*, *3*(4), 267–278.
- Sharpe, L., Sinclair, J., Kramer, A., De Manincor, M., & Sarris, J. (2020). Cannabis, a cause for anxiety? A critical appraisal of the anxiogenic and anxiolytic properties. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 1–21.
- Silvestri, C., & Di Marzo, V. (2013). The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*, *17*(4), 475–490.
- Sim-selley, L. J. (2003). *Regulation of Cannabinoid CB1 Receptors in the Central Nervous System by Chronic Cannabinoids*. *15*(2), 91–119.
- Somaini, L., Manfredini, M., Amore, M., Zaimovic, A., Raggi, M. A., Leonardi, C., ... Gerra, G. (2012). Psychobiological responses to unpleasant emotions in cannabis users. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *262*(1), 47–57.
- Soriano, D., Brusco, A., & Caltana, L. (2020). Further Evidence of Anxiety- and Depression-Like Behavior for Total Genetic Ablation of Cannabinoid Receptor Type 1. *Behavioural Brain Research*, (November), 113007.

- Steiner, M. A., & Wotjak, C. T. (2008). Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Brain Research*, 170(08), 397–432.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., & Eid, M. (1997). *Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)* (1. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Sugiura, T., Kishimoto, S., Oka, S., & Gokoh, M. (2006). Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Progress in Lipid Research*, 45(5), 405–446.
- Turan, B. (2015). Predictors of anticipatory cortisol reactivity to subsequent stressors. *Physiology and Behavior*, 149, 239–246.
- Turu, G., & Hunyady, L. (2010). Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *Journal of Molecular Endocrinology*, 44(2), 75–85.
- Urits, I., Gress, K., Charipova, K., Habib, K., Lee, D., Lee, C., ... Viswanath, O. (2020). Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 34(3), 463–477.
- Ursin, H., & Eriksen, H. R. (2004). The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 29(5), 567–592.
- Wamsteeker Cusulin, J. I., Senst, L., Teskey, G. C., & Bains, J. S. (2014). Experience salience gates endocannabinoid signaling at hypothalamic synapses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(18), 6177–6181.
- Wang, M., Hill, M. N., Zhang, L., Gorzalka, B. B., Hillard, C. J., & Alger, B. E. (2012). Acute restraint stress enhances hippocampal endocannabinoid function via glucocorticoid receptor activation. *Journal of Psychopharmacology*, 26(1), 56–70.
- Wiley, J. L., Walentiny, D. M., Wright, M. J. J., Beardsley, P. M., Burston, J. J., Poklis, J. L., ... Vann, R. E. (2014). Endocannabinoid contribution to Δ^9 -tetrahydrocannabinol discrimination in rodents. *European Journal of Pharmacology*, 737, 97–105.
- Yang, L., Zhao, Y., Wang, Y., Liu, L., Zhang, X., Li, B., & Cui, R. (2015). The Effects of Psychological Stress on Depression. *Current Neuropharmacology*, 13(4), 494–504.
- Zhu, P. J., & Lovinger, D. M. (2007). Persistent synaptic activity produces long-lasting enhancement of endocannabinoid modulation and alters long-term synaptic plasticity. *Journal of Neurophysiology*, 97(6), 4386–4389.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3).

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit fand im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Herrn Dr. Gordon Feld statt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid in Kooperation mit Herrn Dr. Gordon Feld und Herrn Matthias Thienel. Die Probandenrekrutierung und die Voruntersuchung der Probanden wurde von Frau Somaya Afshar und Frau Anastasia Grigoriadou durchgeführt, die im Rahmen dieser Studie die Auswirkung von THC auf Metabolismus und Gedächtnis untersuchten. Die Betreuung der Probanden während der Adaptationsnächte sowie die Durchführung sämtlicher Versuchssitzungen erfolgte vom Autor in Zusammenarbeit mit Frau Somaya Afshar und Frau Anastasia Grigoriadou zu gleichen Teilen. Hierzu übernahm Herr Joao Santiago die Einarbeitung der Doktoranden. Die statistische Auswertung des SECPT und der Befindlichkeit wurde von Herrn Dr. Gordon Feld, die Analyse der nächtlichen Blutwerte von Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid durchgeführt. Ich, Patrick Struzik, versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Bonn, den 22.06.2021

8 Danksagung

Mein vielfacher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hallschmid für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas. Weiterhin möchte ich mich bei ihm und Herrn Dr. Feld für die außerordentliche Betreuung, Geduld und Unterstützung während der Anfertigung der gesamten Arbeit herzlich bedanken.

Ein großer Dank geht auch an Herrn Santiago für die Einarbeitung in die Versuchsabläufe und die Leitung der Experimentaltage.

Bei Frau Afshar und Frau Grigoriadou möchte ich mich für die kollegiale und gut organisierte Zusammenarbeit während der Durchführung der Studie bedanken.

Des Weiteren möchte ich Frau Gisela Herbst für die hilfreiche und konstruktive Kritik beim Korrekturlesen danken.

Nicht zuletzt möchte meiner Familie und meiner Partnerin Katarina von ganzem Herzen für die Unterstützung und Motivation bedanken.

9 Lebenslauf