

Aus dem  
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Der Einfluss von Dronabinol auf die schlafassoziierte  
Regulation metabolischer Funktionen**

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

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

**vorgelegt von  
Afshar, Somaya**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid  
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Hage

Tag der Disputation: 22.12.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Cannabinoide .....	1
1.2 Cannabinoid-Rezeptoren .....	4
1.2.1 Lokalisation der Cannabinoid-(CB)-Rezeptoren .....	4
1.2.2 Aufbau der Cannabinoid-Rezeptoren .....	6
1.3 Endocannabinoid-System – retrograde Transmitter-Wirkung.....	6
1.4 Cannabinoide – Rauschgift und Arzneimittel.....	10
1.5 Metabolische Effekte der Endocannabinoide .....	12
1.5.1 Regulation der Nahrungsaufnahme .....	12
1.5.2 Komponenten des Belohnungssystems .....	14
1.6 Zirkadiane Rhythmik, Schlaf und die Interaktion mit dem ECS .....	16
1.7 Fragestellung.....	18
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1 Studiendesign.....	19
2.2 Probanden.....	20
2.3 Dronabinol .....	22
2.4 Eingewöhnungsnacht .....	24
2.5 Experimentalnächte und Messmethoden .....	28
2.5.1 Blutentnahmen .....	31
2.5.2 Visuelle Analogskalen (VAS) .....	33
2.5.3 Testfrühstück .....	34
2.5.4 Snacktest.....	36

2.6	Kardiovaskuläre Kontrollvariablen .....	37
2.7	Subjektive Behandlungseinschätzung durch die Probanden.....	37
2.8	Datenaufbereitung und statistische Auswertung .....	38
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
3.1	Probandencharakteristika.....	39
3.2	Blutwerte .....	39
3.2.1	Insulin.....	40
3.2.2	Glukose.....	41
3.2.3	Cortisol.....	42
3.3	Nahrungsaufnahme und Hungerregulation .....	43
3.3.1	Subjektive Appetitempfindung – Auswertung der VAS .....	43
3.3.2	Nahrungsaufnahme – Auswertung des Testfrühstücks .....	44
3.4	Blutdruck und Herzrate.....	52
3.5	Behandlungseinschätzung und Nebenwirkungen.....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
4.1	Allgemeine Diskussion .....	55
4.2	Exogene Cannabinoide und ihr Einfluss auf die metabolische Signalübertragung im ESC .....	56
4.3	Dronabinol und hedonische Nahrungsaufnahme .....	58
4.4	Effekt von exogenen Cannabinoiden auf endokrine Parameter .....	61
4.4.1	Effekt von Dronabinol auf die Insulin-Konzentration .....	62
4.4.2	Effekt von Dronabinol auf die Glukose-Konzentration .....	63
4.4.3	Effekt von Dronabinol auf die Cortisol-Konzentration .....	65
4.5	Effekt von Dronabinol auf kardiovaskuläre Kontrollvariablen .....	67
4.6	Methodische Aspekte und Limitationen.....	69
4.7	Schlussfolgerung und Ausblick.....	71
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>73</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>75</b>

<b>7 Anhang.....</b>	<b>90</b>
7.1 Verbrauchsmaterialien und Geräte.....	90
7.2 Telefonscreeningprotokoll .....	92
7.3 Testbuffet Protokoll .....	93
7.4 Snacktest – Fragebogen (Seite 1–2).....	94
7.5 Snacktest – Nachbefragungsbogen (Seite 1–2).....	96
<b>Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....</b>	<b>98</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>99</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hanfpflanze – <i>Cannabis sativa</i> .....	2
Abbildung 2: Strukturformel von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) .....	2
Abbildung 3: Strukturformeln zweier endogener Cannabinoide .....	3
Abbildung 4: Lokalisation der Cannabinoid-Rezeptoren.....	5
Abbildung 5: Skizze eines G-Protein-gekoppelten Cannabinoid-Rezeptors .....	6
Abbildung 6: Mechanismen der Signaltransduktion in neuronalen Synapsen am Beispiel von Anandamid (AEA) .....	9
Abbildung 7: Effekte der Cannabinoid-(CB)-1-Rezeptor-Aktivierung im präsynaptischen Axonende .....	10
Abbildung 8: Schätzung des Cannabis-Konsums in Europa.....	11
Abbildung 9: Negative Rückkopplung bei der Nahrungsaufnahme am Beispiel von Insulin .....	13
Abbildung 10: Dronabinol bei Raumtemperatur .....	22
Abbildung 11: Wirkeigenschaften von Dronabinol .....	23
Abbildung 12: Lokalisation der Elektroden.....	25
Abbildung 13: Bilder der Nachtsichtkameras in den Schlafräumen der Probanden..	26
Abbildung 14: Grafische Darstellung einer Experimentalsitzung .....	28
Abbildung 15: Sortierte und vorbereitete Monovetten (A) und Eppendorf-Gefäße (B) für einen Probanden in einer Experimentalnacht .....	32
Abbildung 16: Beispiel einer linearen Visuellen Analogskala (VAS) .....	34
Abbildung 17: Nahrungsmittel im Snacktest .....	36
Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Insulin-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	40
Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Glukose-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	41
Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Cortisol-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	42

Abbildung 21: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Makronährstoffe beim Testfrühstück – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	45
Abbildung 22: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Geschmacks Kategorien beim Testfrühstück – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	46
Abbildung 23: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Snacks beim Snacktest – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	48
Abbildung 24: Bewertung der TUC-Kekse durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	49
Abbildung 25: Bewertung der Reiswaffeln durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	50
Abbildung 26: Bewertung der Schokoladenkekse durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	51
Abbildung 27: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Nährstoffe beim Snacktest – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Cannabinoid-1-(CB1)- und CB2-Rezeptoren im Vergleich.....	4
Tabelle 2: Schematische Gliederung der Studie.....	19
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
Tabelle 4: Akute und chronische Nebenwirkungen von Cannabis.....	24
Tabelle 5: Versuchsablauf in der Adaptationsnacht.....	26
Tabelle 6: Versuchsablauf in der Experimentalnacht.....	29
Tabelle 7: Blutparameterbestimmung.....	33
Tabelle 8: Testfrühstück .....	35
Tabelle 9: Snacktest .....	37
Tabelle 10: Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer .....	39
Tabelle 11: Hungergefühl nach Placebo- und Dronabinol-Gabe – Auswertung der Visuelle Analogskalen (VAS).....	44
Tabelle 12: Energiegehalt aller beim Testfrühstück konsumierten Lebensmitteln – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	47
Tabelle 13: Herzrate und Blutdruck – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang .....	53
Tabelle 14: Behandlungseinschätzung der Probanden im Placebo- und Dronabinol-Durchgang.....	54
Tabelle 15: Subjektive Sicherheit der Einschätzung – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang.....	54



## Abkürzungsverzeichnis

ACTH.....	Adrenocorticotropes Hormon
2-AG .....	2-Arachidonoylglycerol
AEA .....	Anandamid
AUC.....	Area Under Curve
CB1-Rezeptor.....	Cannabinoid-Rezeptor 1
CB2-Rezeptor.....	Cannabinoid-Rezeptor 2
CRH.....	Cortisol-Releasing-Hormon
ECS.....	Endocannabinoid-System
EDTA.....	Ethylendiamintetraacetat
EKG .....	Elektrokardiografie
EMG .....	Elektromyografie
EOG.....	Elektrookulografie
HPA-Achse .....	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
THC .....	Tetrahydrocannabinol
VAS .....	Visuelle Analogskala
VTA.....	ventrales tegmentales Areal
ZNS .....	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

Das Endocannabinoid-System (ECS) des Zentralnervensystems (ZNS), bestehend aus Endocannabinoiden, Cannabinoid-(CB)-Rezeptoren und den an der Synthese und am Abbau beteiligten Enzymen, beeinflusst zahlreiche Stoffwechselprozesse des menschlichen Körpers (Di Marzo et al., 1998; Piomelli, 2003). 2010 beschrieben Bermudez-Silva et al. den appetitstimulierenden Effekt des Phytocannabinoids Tetrahydrocannabinol (THC). Auch wenn die Mechanismen bis heute nicht vollständig verstanden sind, beeinflussen Cannabinoide die Nahrungsaufnahme vermutlich über die Aktivierung des Cannabinoid-Rezeptors 1 (CB1-Rezeptor) (Berry und Mechoulam, 2002). Experimente, in denen Schlafentzug die zirkadiane Amplitude des Endocannabinoids 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) steigert, belegen, dass der Nachtschlaf mit der Konzentration von Endocannabinoiden assoziiert ist (Hanlon et al., 2016). Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Studie schlafbezogene Prozesse der metabolischen Regulation durch ECS-Stimulation mit einem Phytocannabinoid (Dronabinol) untersucht.

In der Einleitung werden zunächst (Endo-)Cannabinoide und CB-Rezeptoren als Hauptakteure des ECS charakterisiert. Es folgt eine Darstellung der retrograden Transmitter-Wirkung des ECS im ZNS, der Bedeutung der Cannabinoide als Rauschgift und Arzneimittel und der metabolischen Effekte von Endocannabinoiden. Das theoretische Kapitel schließt mit der Beschreibung der Interaktion des ECS mit der zirkadianen Rhythmik und dem Schlaf ab.

## 1.1 Cannabinoide

Hanf gehört zu den ältesten Kulturpflanzen der Menschheit; das Wissen über seine Heilwirkung ist Jahrhunderte alt. Nachweislich wurde Cannabis bereits um 2700 vor Christus in China zu medizinischen Zwecken verwendet. Um 1000 nach Christus waren in der arabischen Welt die medizinischen und psychotropen Effekte von Cannabis-Bestandteilen bekannt (Childers und Breivogel, 1998).

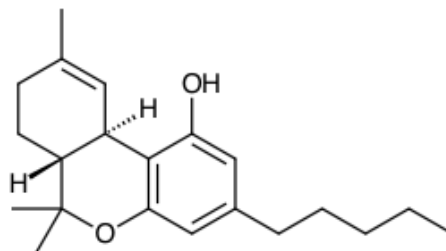
Zu den circa 420 Inhaltsstoffen von *Cannabis sativa* (s. Abb. 1) zählen mehr als 70 Cannabinoide (Elsohly und Slade, 2005). Der Hauptwirkstoff THC besitzt psychotrope, sedative und analgetische Eigenschaften. Seit Jahren wird THC aufgrund seiner appetitanregenden und antiemetischen Wirkung in der Tumor- und

AIDS-Therapie eingesetzt (Cota et al., 2003b). Weitere in *Cannabis sativa* (s. Abb. 1) vorkommende Cannabinoide sind Cannabichromen (CBC), Cannabidiol (CBD) und Cannabinol (CBN) (Mechoulam et al., 1976).



**Abbildung 1: Hanfpflanze – *Cannabis sativa***  
(PharmaWiki 2021a)

Mit der Identifizierung des psychoaktiven Hauptwirkstoffes THC rückten die Cannabinoide verstärkt in den Fokus der medizinischen und wissenschaftlichen Aufmerksamkeit (Mechoulam und Gaoni, 1965). Abbildung 2 zeigt die chemische Strukturformel von THC.

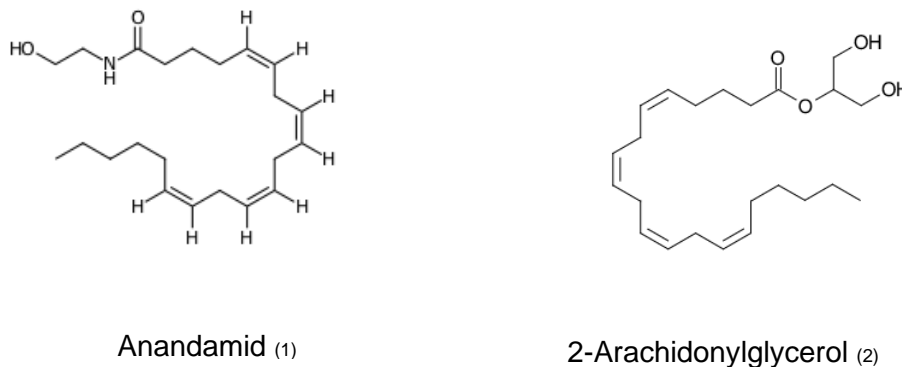


**Abbildung 2: Strukturformel von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)**  
(PharmaWiki 2021a)

Die vom Körper selbst synthetisierten Cannabinoide werden als Endocannabinoide (von griechisch endo, „innen“) bezeichnet. 1992 isolierten Devane et al. Anandamid (AEA) als erstes Endocannabinoid aus Schweinehirn. Das Fettsäure-Ethanolamid AEA zählt zu den Eicosanoiden, die eine moderate Affinität zum CB1-Rezeptor besitzen (Pertwee, 2000).

Endogene Cannabinoid-(CB)-Rezeptor-Liganden werden nicht nur vom Menschen, sondern auch von anderen Säugetieren und einigen primitiven Tieren synthetisiert (Schmid und Berdyshev, 2002). Die Wirkzeit pflanzlicher Cannabinoide ist im Vergleich zu der von Endocannabinoiden deutlich länger; während der Effekt der Endocannabinoiden nur einige Minuten andauert, ist das pflanzlich synthetisierte THC über mehrere Stunden aktiv, obwohl beide Stoffe an die gleichen CB-Rezeptoren binden (De Petrocellis et al., 2011).

Abbildung 3 zeigt zwei Repräsentanten der langkettigen Fettsäure-Ethanolamide.



**Abbildung 3: Strukturformeln zweier endogener Cannabinoide**

(1) (PharmaWiki, 2016), (2) (Wikipedia, 2021)

2-AG gehört als einziger endogener Ligand nicht zu den Eicosanoiden, sondern ist ein Ester aus Arachidonsäure und Glycerol (Mechoulam et al., 1995). 2-AG besitzt im Vergleich zu AEA eine geringere Affinität zum CB1-Rezeptor. Das in großen Mengen im Gehirn vorkommende 2-AG (Childers und Breivogel, 1998) ist an der Signalübermittlung verschiedener Stoffwechselprozesse beteiligt (Piomelli, 2003).

Sowohl Endocannabinoiden als auch pflanzliche Cannabinoide binden nicht ausschließlich an CB-Rezeptoren, sondern zeigen auch Affinitäten zu anderen Rezeptoren (z. B. G-Protein-gekoppelter Rezeptor 55, 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptor) (Pertwee, 2008), wodurch unerwünschte Nebenwirkungen möglich werden. Fettsäure-Ethanolamide wie Palmitoyl-Ethanolamid (PEA) oder Oleoyl-Ethanolamid (OEA) zeigen nur eine geringe CB1-Rezeptor-Affinität (Schmid et al., 1996) und werden daher von manchen Autoren nicht zu den Endocannabinoiden gezählt (Schmid und Berdyshev, 2002).

## 1.2 Cannabinoid-Rezeptoren

Mit Hilfe einer Radioligand-Bindungsstudie mit einem synthetischen Cannabinoid wiesen Devane et al. (1988) erstmals die Präsenz einer spezifischen Bindungsstelle für Cannabinoide im Gehirn der Ratte nach. Die Klonierung des CB1-Rezeptors durch Matsuda et al. (1990) bildete die Basis für das neurobiologische Verständnis von Cannabinoid-Effekten im ZNS. Einige Jahre später wiesen Munro et al. (1993) die Existenz des peripheren CB2-Rezeptors nach. Der CB2-Rezeptor wird vorwiegend von Zellen des Immunsystems (z. B. Monozyten, B-Lymphozyten) exprimiert. CB1- und CB2-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). Im ZNS werden CB-Rezeptoren bevorzugt von Zellen im Hippocampus, in der Substantia nigra reticulata und im Kleinhirn exprimiert (Herkenham et al., 1991). Die psychotrope Wirkung von Cannabis beruht ausschließlich auf der CB1-Rezeptor-vermittelten Inaktivierung der Neurotransmitter-Sekretion (z. B. Dopamin, Serotonin, Acetylcholin, Histamin, gamma-Aminobuttersäure [GABA], Glutamat). Tabelle 1 stellt die Charakteristika der CB1- und CB2-Rezeptoren gegenüber.

**Tabelle 1: Cannabinoid-1-(CB1)- und CB2-Rezeptoren im Vergleich**

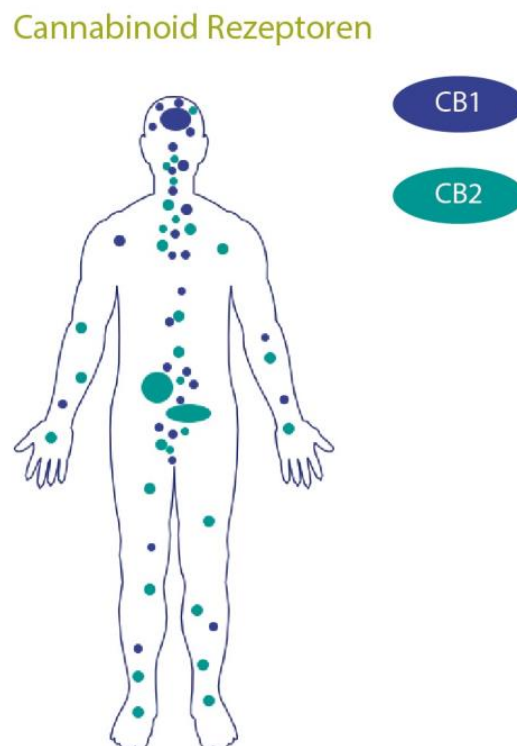
	CB1	CB2
<b>Molekülmasse</b>	53 kDa	40 kDa
<b>Primärstruktur</b>	472 Aminosäuren	360 Aminosäuren
<b>Topografie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zentralnervensystem</li> <li>• peripheres Nervensystem</li> <li>• Adipozyten (Fettzellen)</li> <li>• Hepatozyten (Leberzellen)</li> <li>• Vaskuläres System / Herz</li> <li>• Zellen des Immunsystems (Lymphsystem, Milz, Thymus, B- / T-Zellen)</li> <li>• Hoden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zellen des Immunsystems (Lymphsystem, Milz, Thymus, B- / T-Zellen)</li> <li>• Teilweise ZNS</li> <li>• Keratozyten (Hautzellen)</li> </ul>

### 1.2.1 Lokalisation der Cannabinoid-(CB)-Rezeptoren

CB1-Rezeptoren sind die häufigsten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im ZNS. Sie kommen in großer Zahl im Kleinhirn, in den Basalganglien (Substantia nigra, Entopeduncular Nucleus, Globus pallidus) sowie in der Molekularschicht des

Cerebellums vor (Howlett et al., 2004). Eine hohe CB1-Dichte liegt auch im Hippocampus und im Cortex vor. Geringere Konzentrationen finden sich in der Amygdala, im Nucleus accumbens und im Thalamus (Herkenham et al., 1991; Thomas et al., 1992; Tsou et al., 1998). Die physiologische Wirkungsspektrum der CB1-Rezeptor-Liganden in den Sektoren Kognition und Erinnerung, motorische Überwachung und Analgesie korreliert mit der inhomogenen Rezeptor-Dichte im ZNS (Pertwee, 2008). Die stärkste CB2-Rezeptor-Dichte zeigen der äußere Rand der Milz, die Tonsillen sowie Monozyten, T- und B-Lymphozyten (Galiègue et al., 1995; Schatz et al., 1997). Van Sickle et al. (2005) und Ashton et al. (2006) wiesen CB2-Rezeptoren auch im Cerebellum, Hirnstamm, Cortex und in der Myelinscheide des ZNS nach und widerlegten die Hypothese einer rein peripheren Lokalisation. Die Verteilung der CB2-Rezeptoren auf Immunzellen zeigt Unterschiede. B-Lymphozyten besitzen deutlich mehr CB2-Rezeptoren als T-Lymphozyten und Monozyten (Derocq et al., 1995).

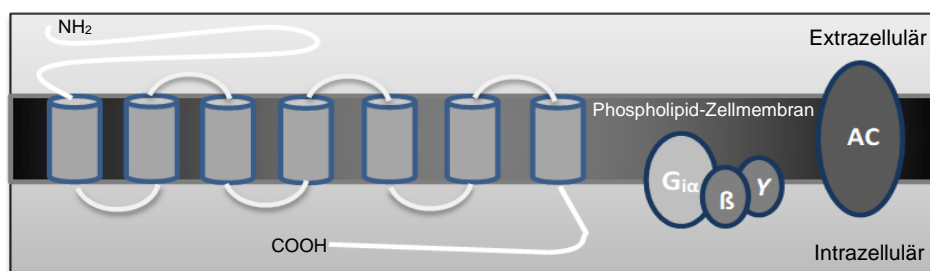
Abbildung 4 veranschaulicht die unterschiedliche Lokalisation beider Rezeptoren.



**Abbildung 4: Lokalisation der Cannabinoid-Rezeptoren**  
(Deutsches Apothekenportal, o. J.)

## 1.2.2 Aufbau der Cannabinoid-Rezeptoren

CB1- und CB2-Rezeptoren bestehen aus einer einzigen Peptidkette, die als alpha-Helix siebenmal die Phospholipid-Zellmembran durchspannt (s. Abb. 5). Im Vergleich zum CB2-Rezeptor besitzt der CB1-Rezeptor am N-terminalen Ende 72, am C-terminalen Ende 13 und in der dritten extrazellulären Domäne 15 zusätzliche Aminosäurereste (Childers und Breivogel, 1998). Die Aminosäuresequenz-Homologie zwischen dem CB1- und CB2-Rezeptor beträgt insgesamt etwa 44 % und in den Transmembrandomänen 68 % (Felder und Glass, 1998).



**Abbildung 5: Skizze eines G-Protein-gekoppelten Cannabinoid-Rezeptors**

Über die Adenylatcyclase vermittelt der G-Protein-gekoppelte Cannabinoid-Rezeptor seine intrinsische Wirkung. AC: Adenylatcyclase;  $G_{\alpha}$ ,  $G_{\beta}$ ,  $G_{\gamma}$ : G-Protein-Untereinheiten;  $G_{\alpha\beta\gamma}$ : G-Proteinkomplex (eigene Darstellung).

## 1.3 Endocannabinoid-System – retrograde Transmitter-Wirkung

Konventionelle Aminosäure-, Amid- oder Peptid-Neurotransmitter werden im Zytosol des Neurons hergestellt, in synaptischen Vesikeln gelagert und bei Bedarf durch Exozytose in den präsynaptischen Spalt ausgeschüttet (Di Marzo et al., 1994; Di Tomaso et al., 1997). Da Endocannabinoide nicht vesikulär gespeichert werden, sind sie keine klassischen Neurotransmitter, sondern werden als Lipid-Neurotransmitter bezeichnet. Sie werden bei Bedarf in der Plasmamembran aus Lipiden wie Arachidonsäure gebildet (Axelrod und Felder, 1998). Nach Aktivierung der CB-Rezeptoren am präsynaptischen Axon gelangen die Endocannabinoide in die postsynaptische Zelle und werden durch enzymatische Spaltung inaktiviert (Glaser et al., 2003). Die Fettsäure-Amidhydrolase (FAAH, s. Abb. 6) ist für den Abbau von AEA (McKinney und Cravatt, 2005) und die Monoacylglycerin-Lipase (MGL) für den Abbau von 2-AG zuständig (Dinh et al., 2002). Der Transportmechanismus der

Endocannabinoide in die Zelle ist nicht vollständig geklärt (Glaser et al., 2003; Nicolussi und Gertsch, 2015). Man geht von einem Transportprotein aus, das Endocannabinoide durch die Zellmembran in beide Richtungen transportiert (De Petrocellis et al., 2004). Die aktiven Abbauprodukte, Arachidonsäure aus 2-AG und Prostaglandin E2 aus AEA, wirken als pro-inflammatorische Mediatoren (Chang et al., 2001).

Durch die retrograde Transmitter-Wirkung der Endocannabinoide im ZNS (Kreitzer und Regehr, 2001; Ohno-Shosaku et al., 2001; Wilson und Nicoll, 2001) konnte das Phänomen der *Depolarisation-induced suppression of inhibition / Depolarisation-induced suppression of excitation* (DSI/DSE) erklärt werden, dass eine kurzzeitige Deaktivierung der Postsynapse nach der Depolarisation des präsynaptischen Neurons beschreibt.

Bei der anterograden Signalübertragung werden Neurone durch den Natrium-Einstrom aktiviert, die für das Auslösen eines Aktionspotentials zuständig sind. Dieses Aktionspotential führt zu einem Calcium-Einstrom, der die Exozytose der Transmitter aus den Vesikeln hervorruft. Dieser chemische Botenstoff gelangt über den extrazellulären synaptischen Spalt zum postsynaptischen Axonende und bindet dort an spezifische Rezeptoren. Die Neurotransmitter können sowohl inhibierende als auch aktivierende Funktionen haben.

Bei der retrograden Signalübertragung werden Endocannabinoide in der postsynaptischen Zelle gebildet und in den synaptischen Spalt ausgeschüttet (Alger, 2002). Sie binden dann retrograd an präsynaptische CB1-Rezeptoren (Piomelli, 2003). Diese Hypothese wird durch die primär postsynaptische Lokalisation des AEA-spaltenden Enzyms Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) gestützt (Elphick und Egertová, 2001).

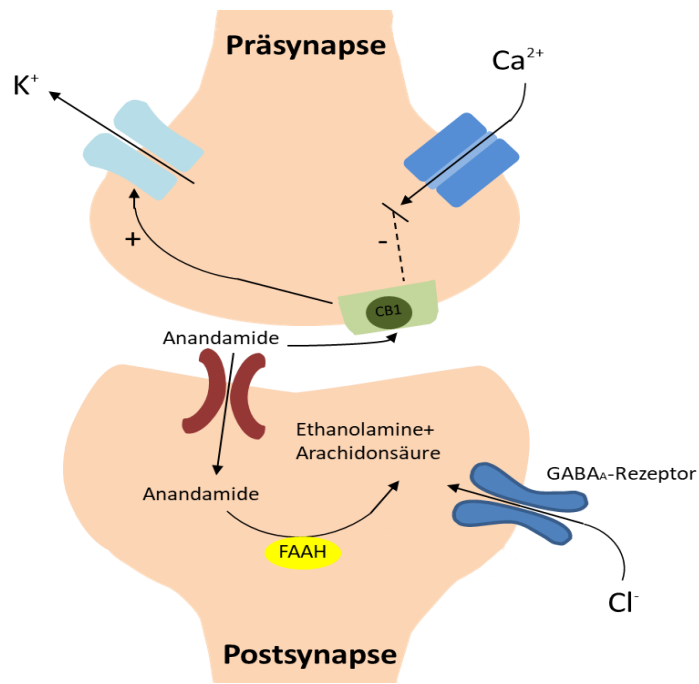
Die Stimulation von CB1- / CB2-Rezeptoren kann nach Anregung des *G<sub>iα</sub>*-Proteins ein oder mehrere nachfolgende intrazellulären Signale auslösen:

- Inhibierung spannungsabhängiger Calcium-Kanäle vom N- (Caulfield und Braun, 1992; Mackie et al., 1993), P- und Q-Typ (Ameri, 1999), wodurch es zur Reduzierung der intrazellulären Calcium-Konzentration und gleichzeitig zu einer verminderten Freisetzung der vesikulären Neurotransmitter in den synaptischen Spalt kommt, was wiederum eine reduzierte postsynaptische Rezeptoraktivität (z. B. von Glutamat- oder GABA-Rezeptoren) hervorruft (nur beim CB2-Rezeptor).



- Inhibierung der Adenylatzyklase (Ameri, 1999; Howlett, 1984), wodurch es zur Reduzierung des intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphat-(cAMP)-Spiegels und Hemmung der Proteinkinase A kommt (beim CB1- / CB2-Rezeptor).
- Aktivierung spannungsabhängiger Kalium-Kanäle vom A-Typ (Deadwyler et al., 1993) und spannungsunabhängiger G-Protein-regulierter Kalium-Kanäle (Guo und Ikeda, 2004), was zur Abnahme des intrazellulären Kalium-Spiegels und zur Verkürzung des präsynaptischen Aktionspotentials und letztlich zu einer verminderten Transmitter-Ausschüttung führt (nur beim CB1-Rezeptor).
- Aktivierung der Phospholipase C durch die  $G\beta\gamma$ -Untereinheit (Guzmán et al., 2002) (nur beim CB1-Rezeptor)
- Aktivierung der Mitogen-activated-protein-(MAP)-Kinase (Bouaboula et al., 1996; Rinaldi-Carmona et al., 1994; Ameri, 1999), die für die morphologische Differenzierung von Neuronen essentiell wichtig ist.

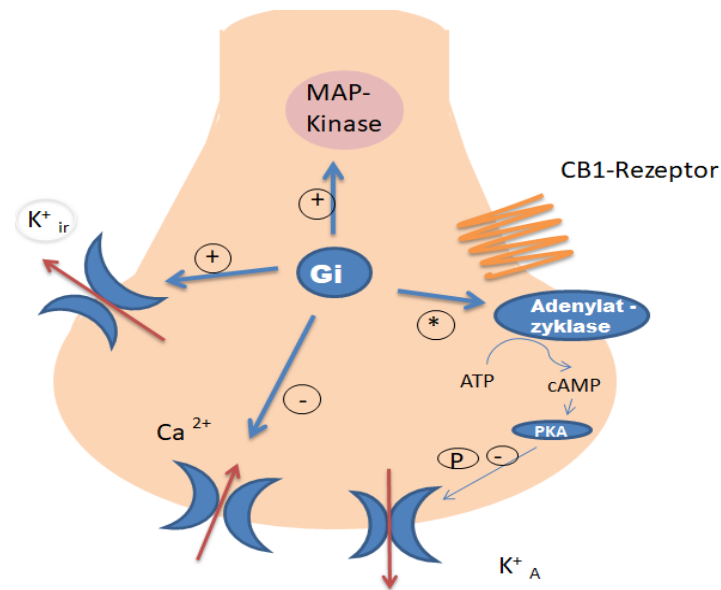
Weiter beeinflussen Cannabinoide unabhängig von der Calcium-Zufuhr die Transmitter-Freisetzung direkt und inhibieren so die synaptische Transmission auf verschiedenen Wegen (Vaughan et al., 2000). Abbildung 6 zeigt die Signalübertragung in neuronalen Synapsen am Beispiel von AEA.



**Abbildung 6: Mechanismen der Signaltransduktion in neuronalen Synapsen am Beispiel von Anandamid (AEA)**

Das Endocannabinoid AEA wird in postsynaptischen Zellen synthetisiert und in den synaptischen Spalt abgegeben, wo es an Cannabinoid-1-(CB1)-Rezeptoren auf präsynaptischen Zellen bindet und präsynaptische Prozesse inhibiert (Inhibierung der spannungsabhängigen Calcium-( $Ca^{2+}$ )-Kanäle, Stimulation der Kalium-( $K^+$ )-Kanäle, direkter Effekt auf die Transmitter-Freisetzung aus präsynaptischen Vesikeln). CB1-Rezeptoren können sowohl durch endogene als auch durch exogene Cannabinoide stimuliert werden. Die Inaktivierung von AEA erfolgt durch die Aufnahme in die Postsynapse, wo es durch die Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) zu Ethanolamin und Arachidonsäure hydrolysiert wird. Die Synthese der Endocannabinoiden wird über die depolarisationsinduzierte Chlorid-( $Cl^-$ )-Zufuhr durch die Stimulierung von gamma-Aminobuttersäure-(GABA)-Rezeptoren ausgelöst (eigene Darstellung).

Abbildung 7 veranschaulicht die Effekte der Aktivierung des CB1-Rezeptors am Beispiel einer präsynaptischen Endigung.



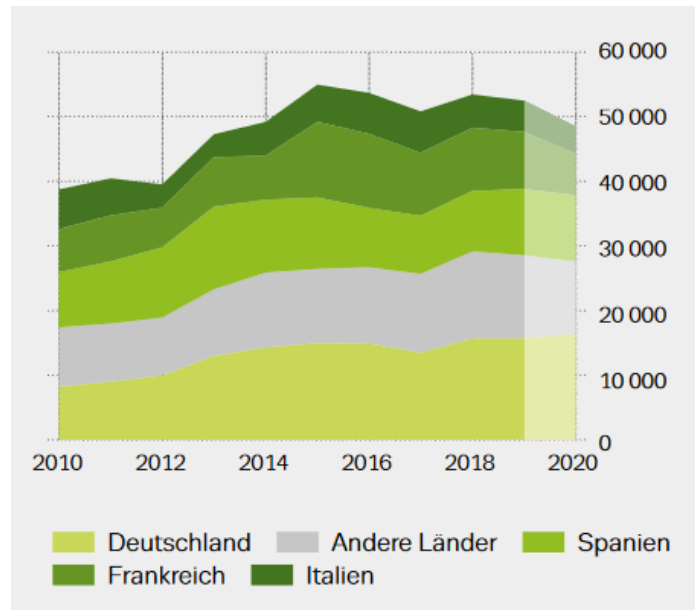
### Abbildung 7: Effekte der Cannabinoid-1-(CB1)-Rezeptor-Aktivierung im präsynaptischen Axonende

Nach der CB1-Rezeptor-Aktivierung kommt es zu einer direkten G-Protein-vermittelten Inhibition von spannungsabhängigen Calcium-(Ca<sup>2+</sup>)-Kanälen und Stimulation der Mitogen-aktivierten-Protein-(MAP)-Kinase. Durch die Inhibition der membranständigen Adenylatzyklase wird weniger Adenosinatriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) umgesetzt, wodurch die Stimulation der Proteinkinase A (PKA) reduziert und die Phosphorylierung von Kalium-(K<sup>+</sup>)-Kanälen des A-Typs gehemmt wird (eigene Darstellung).

## 1.4 Cannabinoide – Rauschgift und Arzneimittel

Haschisch oder Haschisch-Öl wird aus dem extrahierten Harz der weiblichen Hanfpflanze durch Dränieren an der Luft hergestellt. Marihuana (Cannabis / „Gras“) wird aus den getrockneten und zerkleinerten blütennahen Blättern und Blütentrauben der weiblichen Pflanze gewonnen und beinhaltet weniger psychoaktives THC.

Laut dem Europäischen Drogenbericht von 2022 ist Cannabis nach wie vor die am weitesten verbreitete und meist konsumierte illegale Droge in Europa (s. Abb. 8). Die Prävalenz liegt um einen Faktor fünf höher als die anderer illegaler Substanzen. Laut Schätzungen haben rund 15,4 % der Europäer im Alter von 15–34 Jahren im vergangenen Jahr regelmäßig Cannabis konsumiert.



**Abbildung 8: Schätzung des Cannabis-Konsums in Europa**

x-Achse: Jahr; y-Achse: Anzahl der Cannabis-Erstkonsumenten (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA 2022)

Der Import und die Weiterverbreitung von Haschisch und Marihuana unterliegen in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz und werden seit 1920 strafrechtlich verfolgt. Für die Arzneimittelherstellung und für die Forschung bestehen Ausnahmeregelungen. Im Wesentlichen wurde und wird Cannabis aufgrund seiner sedativen, analgetischen, muskelrelaxierenden, antikonvulsiven und antiemetischen Eigenschaften als Pharmazeutikum eingesetzt.

Neben Marinol®, das synthetisches (-)-trans-delta-9-THC enthält (*International nonproprietary name* [INN] Dronabinol), ist auf dem Markt Cesamet® mit dem Wirkstoff Hexahydrocannabinol (INN Nabilone) erhältlich. Beide Fertigpharmazeutika werden als starke Antiemetika bei Erbrechen und Übelkeit im Rahmen einer Chemo- oder Radiotherapie eingesetzt (Mechoulam und Hanus, 2001; Pertwee, 2000), sofern konventionelle Arzneimittel (z. B. Dexamethason, Dopamin, D<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten) nicht mehr wirksam sind. Weiter wird Dronabinol als Appetitstimulanz bei AIDS-Patienten mit Wasting-Syndrom verwendet (Mechoulam und Hanus, 2001).

In Deutschland können Patienten mit einem ärztlichen Betäubungsmittel-Rezept Cannabinoid-haltige Fertigpharmazeutika (z. B. Marinol®, Cesamet®) in der Apotheke erwerben. Seit 2011 wird ein Cannabis-Sublingualspray (Sativex®, Bayern Health Care) mit den Wirkstoffen THC und Cannabidiol (CBD) in den Apotheken vertrieben. Aufgrund seiner anti-spastischen und psychotropen Wirkung wird es vor allem bei

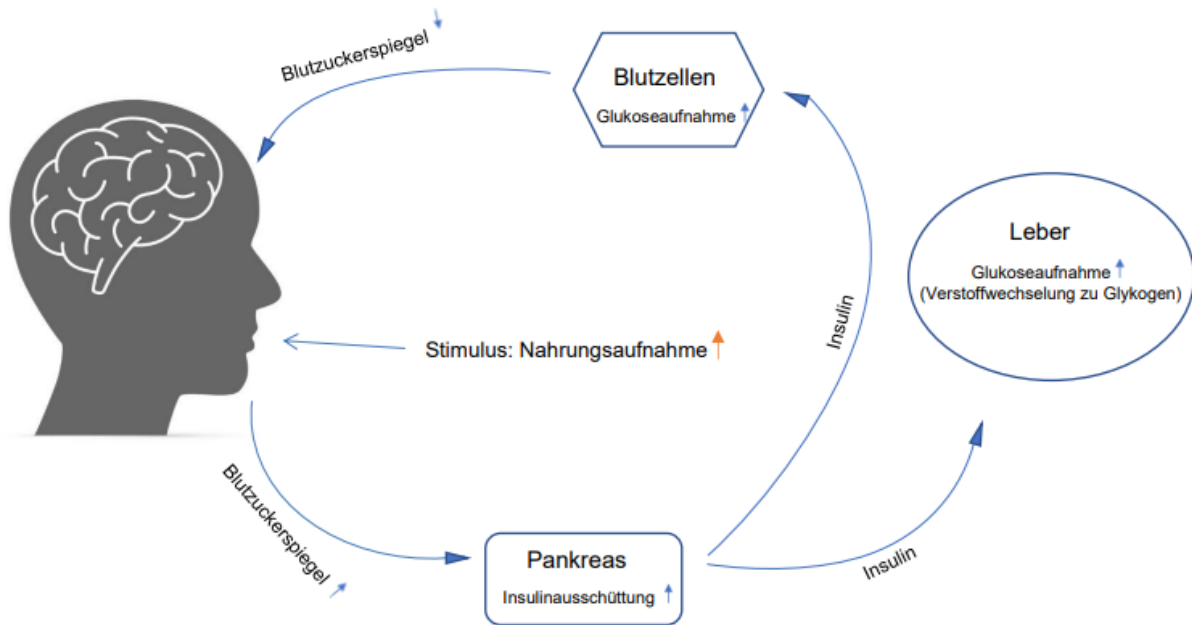
Multiple Sklerose Patienten mit mittelschwerer bis schwere Spastik eingesetzt (Barnes, 2006).

Neben den genannten Indikationsbereichen wird Cannabis zur Reduzierung des Augeninnendrucks bei Glaukomen oder aufgrund seiner anti-inflammatorischen Eigenschaften zur Behandlung chronischer Darmentzündungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) verwendet (Pertwee, 1999). Bei Chorea Huntington lindert Cannabis die Symptomatik und reduziert die Progredienz.

## 1.5 Metabolische Effekte der Endocannabinoide

### 1.5.1 Regulation der Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme und der Energiestoffwechsel unterliegen einer komplexen Steuerung (Morton et al., 2006). 1953 beschrieb Kennedy erstmals das Konzept der lipostatischen Energiehomöostase, bei der das Gehirn durch afferente, primär blutgetragene Signale über den Energiespeicher-Status informiert wird und daraufhin die Nahrungsaufnahme anpasst, um die Fettreserven zu sichern. Die negative Rückkopplung durch Fettgewebssignale (Kennedy, 1953) zeigt folgende Charakteristika: (1) Die Signale zirkulieren proportional zum Körperfett und passieren auch die Blut-Hirn-Schranke. (2) Die Blockade ihrer neuronalen Wirkung führt zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und damit zur Gewichtszunahme. (3) Die entsprechenden neuronalen Schaltkreise stimulieren einen Gewichtsverlust (Morton et al., 2006). Verschiedene Botenstoffe (z. B. Glukose), Zytokine (z. B. Interleukin-6) und Hormone (z. B. Glukokortikoide) erfüllen einige dieser Kriterien, aber nur für Leptin und Insulin treffen sämtliche Punkte zu (Figlewicz et al., 2004). Abbildung 9 veranschaulicht das Modell der negativen Rückkopplung am Beispiel von Insulin.



### Abbildung 9: Negative Rückkopplung bei der Nahrungsaufnahme am Beispiel von Insulin

Das Peptidhormon Insulin wird von den Langerhans-Zellen des Pankreas gebildet und reguliert die Aufnahme von Glukose in die Körperzellen. Die Nahrungsbelohnung und das Sättigungsgefühl werden durch direkte / indirekte Wirkungen von Insulin gesteuert (eigene Darstellung).

Neben homöostatischen Faktoren spielen bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts sogenannte hedonische, das Belohnungssystem betreffende Mechanismen eine wichtige Rolle (Morales und Berridge, 2020), auf die Endocannabinoide ebenfalls Einfluss ausüben (s. nächster Abschnitt). Die appetitanregende Wirkung von Cannabis ist seit Jahrhunderten bekannt (Abel, 1975). In Tiermodellen kam es nach Verabreichung von Cannabinoiden zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme (Williams et al., 1998; Koch, 2001). Für die orexigene Wirkung der Endocannabinoide sind vor allem der Hypothalamus und das limbische System verantwortlich, die maßgeblich an der homöostatischen und belohnungsabhängigen Regulation von Hunger und Sättigung beteiligt sind (Torelli et al., 2000). Laut verschiedener Erhebungen erhöht sowohl die zentrale als auch periphere Verabreichung von AEA die Nahrungsmittelzufuhr deutlich (Jamshidi und Taylor, 2001; Williams und Kirkham, 1999). Im Hypothalamus stimuliert AEA durch Aktivierung der CB1-Rezeptoren die Nahrungsaufnahme (Jamshidi und Taylor, 2001). 2003 wurde erstmals der Zusammenhang zwischen der Aktivierung des CB2-Rezeptors über Endocannabinoide und der Regulation des Energiehaushalts bei Mäusen beschrieben (Cota et al., 2003b).

Die Wirkung von Cannabis auf die Nahrungsaufnahme (Bermudez-Silva et al., 2010) wird vor allem bei Patienten mit Appetitlosigkeit oder reduziertem Nahrungsmittelkonsum genutzt. In der Studie von Martin (2002) führte AEA durch die Aktivierung des CB1-Rezeptors zu einer deutlichen Appetitsteigerung. Laut Di Marzo et al. (2001) kommt es auch in Mäusen nach einer Verabreichung von Endocannabinoiden zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme.

Kirkham et al. (2002) untersuchten die AEA- und 2-AG-Konzentration im Gehirn von Kleintieren während des Fastens, im Zustand der Nahrungsaufnahme und unter Sättigungsbedingungen. Bei Nahrungsaufnahme erhöhten sich im limbischen System die AEA- und 2-AG-Konzentrationen; unter Fastenbedingungen sanken die Konzentrationen sofort ab. Bei Injektion von 2-AG in den Nucleus accumbens kam es dosisabhängig zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme (Kirkham et al., 2002). Verantwortlich dafür ist die starke Expression von CB1-Rezeptoren auf GABAergen präsynaptischen Axonen in der Hülle des Nucleus accumbens (Matyas et al., 2006). Dabei sind CB1-Rezeptoren häufig mit  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren auf denselben Zellen und an denselben Synapsen im Striatum kolokalisiert (Schoffelmeer et al., 2006) und interagieren miteinander (Cota et al., 2006).

### 1.5.2 Komponenten des Belohnungssystems

In den vergangenen Jahren ist es durch die erfolgreiche Übertragung von Tiermodellen auf Verhaltenstests beim Menschen gelungen, Teilkomponenten der Belohnungsverarbeitung (Verarbeitung hedonischer Reize) genauer zu untersuchen (Thomsen, 2015). Dabei wird Belohnung im Alltagsverständnis mit einem die subjektive Befindlichkeit positiv beeinflussenden, Freude erregenden Vorgang identifiziert. Aus neurobiologischer und psychologischer Perspektive ist Belohnung ein vielschichtiger Prozess, der die koordinierte Aktivität unterschiedlicher Gehirnregionen beinhaltet (Berridge und Kringelbach 2008). Laut Kringelbach und Berridge (2009) kann zwischen einem affektiven Zustand, der objektiv durch neuronale und physiologische Prozesse messbar ist, und der individuellen Empfindung von Belohnung, ermittelt anhand von Selbstauskünften, differenziert werden. Dabei lässt sich das Streben nach einer Belohnung insbesondere mit Bezug auf die Nahrungsaufnahme in zwei Komponenten aufteilen: das *Liking* („Mögen“, d. h. die affektive Komponente, die

bei erwünschten Belohnungen mit einem Gefühl der antizipierten Freude und der Erwartung von Genuss einhergeht) und das *Wanting* („Wollen“, d. h. die appetitive Anreizkomponente, die unmittelbare Motivation, eine Belohnung zu erlangen). Diesen Komponenten liegen bewusste und unbewusste Prozesse zugrunde (Kringelbach und Berridge, 2009). Reaktionen auf Belohnung weisen Ähnlichkeiten zwischen Tier- und Menschenstudien auf. Beispielsweise zeigen Säuglinge, Menschenaffen und Ratten einen vergleichbaren Gesichtsausdruck bei dem Geschmack einer süßen Zuckerlösung (Berridge und Robinson, 2003). Der süße Geschmack führt zu einem rhythmischen Ablecken der Lippen, wohingegen der bittere Geschmack mit einem Verziehen der Lippen und Gesichtsmuskulatur einhergeht (Thomsen, 2015). Mittels bildgebender Verfahren ließ sich zudem aufzeigen, dass verschiedene Reize (intravenöse Gabe von Kokain, süßer Geschmack, Geldgewinn) unterschiedliche Gehirnareale (ventrales tegmentales Areal [VTA], orbitofrontaler Kortex, Nucleus Accumbens, Amygdala) aktivieren (Berridge, 2009).

Bei der Belohnungsverarbeitung spielen das ECS, der Neurotransmitter Dopamin und die  $\mu$ -Opioid-Signale wichtige Rollen. In den Vordergrund tritt für die hedonische Komponente dabei das  $\mu$ -Opioid-System im neuronalen Netzwerk von Pons, Hirnstamm, Amygdala, präfrontaler Kortex und Nucleus accumbens (Berridge und Robinson, 2003). Das ESC ist vor allem in der medialen Schalenregion des Nucleus accumbens für die Verstärkung der hedonischen Wirkung von lohnenden Anreizen von Bedeutung (DiPatrizio und Simansky, 2008). Der Nucleus accumbens ist ein Teil des ventralen Striatums und gehört zum mesolimbischen Motivations- und Belohnungssystem, das vom VTA innerviert wird (Wise, 2005). Durch die Aktivierung der CB-Rezeptoren des Nucleus accumbens werden Neurotransmitter generiert, die hedonische Effekte (*Liking*) auslösen (Berridge und Robinson, 2003). In einem dort lokalisierten, 1 mm<sup>3</sup> großen „hedonischen Hotspot“ verdreifachte sich durch die gezielte Aktivierung der  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren über eine Mikroinjektion des synthetischen Opioid-Peptides DAMGO die Nahrungsaufnahme von süßen Nahrungsmitteln bei Ratten (Pecinã und Berridge, 2005). Mahler et al. (2007) bestätigten den Zusammenhang zwischen dem hedonischen *Liking*-Effekt für süße Nahrungsmittel bzw. dem Essverhalten und der Aktivierung der endogenen CB-Rezeptoren im „hedonischen Hotspot“ der medialen Schale des Nucleus accumbens. In ihrer Studie trat die hedonische Verstärkung bereits 15 min nach der AEA-Mikroinjektion auf und blieb für etwa 45 min bestehen. Die Aktivierung von



Kontrollzentren (z. B. dorsales Striatum, ventrales Pallidum, prälimbischer Kortex) führte hingegen nicht zu einer Veränderung der hedonischen Eigenschaften.

Als Neurotransmitter des Belohnungssystems spielt Dopamin ebenfalls eine wichtige Rolle (Hernandez und Hoebel, 1998). Es umfasst neuronale Projektionen vom VTA zum präfrontalen Kortex, zur Amygdala und zum Hypothalamus, sowie Verbindungen vom VTA und von der Medulla oblongata zum Nucleus accumbens (Berridge, 2007). Am *Wanting* sind insbesondere Dopamin-Signalwege beteiligt, die nur begrenzt in die Regulation des *Liking* eingreifen (Zhang et al., 1998). Anhand von Tierversuchen wurde deutlich, dass eine Blockade des Neurotransmitters Dopamin keine Bedeutung für den affektiven Wert eines Stimulus zu haben scheint (Berridge, 2007; Dichter, 2010).

## 1.6 Zirkadiane Rhythmik, Schlaf und die Interaktion mit dem ECS

Der zirkadiane Rhythmus beschreibt die Regulation physiologischer Abläufe mit einer Periodenlänge von ca. 24 Stunden. Durch die zirkadiane Rhythmik werden der Blutdruck, der Schlaf-Wach-Rhythmus, die Herzfrequenz, die Hormonspiegel (z. B. Insulin, Cortison, Ghrelin), die Körpertemperatur sowie die Konzentration von Immunzellen im Blut und deren Migration in andere Gewebestrukturen gesteuert (Schreiermann et al., 2013). Weitere durch die zirkadiane Uhr kontrollierte Prozesse sind die Fettresorption im Darm, die Glukoneogenese, kognitive Leistungen und weitere Stoffwechselfunktionen (Krishnan und Lyons, 2015). Die innere Uhr ist bei Säugetieren im Nucleus suprachiasmaticus lokalisiert und umfasst eine Gruppe von Zellen des Hypothalamus oberhalb des Chiasma opticum. Die primäre zirkadiane Uhr wird durch Umwelteinflüsse (z. B. Licht, Temperatur, Verfügbarkeit von Lebensmitteln) und soziale Interaktionen beeinflusst (Roenneberg und Merrow, 2007). Eine Zerstörung des Nucleus suprachiasmaticus führt zur kompletten Destruktion des Schlaf-Wach-Rhythmus (Weaver, 1998).

Auch die Aktivität des ECS wird von der zirkadianen Rhythmik moduliert, so dass die Nahrungsaufnahme während des Schlafs unterdrückt und das Maximum in den frühen Morgenstunden bis zum Nachmittag erreicht wird (Hanlon et al., 2015). Obwohl bekannt ist, dass der zirkadiane Rhythmus für die Energiebilanz eine große Rolle spielt

(Asher und Schibler, 2011; Bass und Takahashi, 2010), sind derzeit Informationen zur Interaktion zwischen der zirkadianen Rhythmik und dem ECS limitiert.

Valenti et al. (2004) wiesen in einer Studie an Nagetieren eine drastische Veränderung der Konzentration der beiden Haupt-Endocannabinoide (AEA, 2-AG) im präfrontalen Kortex, Nucleus accumbens, Hippocampus und Striatum im Tages- und Nachtverlauf nach. In allen vier Gehirnbereichen erhöhte sich der 2-AG-Spiegel in den hellen Phasen signifikant; dagegen kam es in den dunklen Phasen zu einer Steigerung der AEA-Konzentration. Hinweise deuten an, dass die CB1-Rezeptor-Dichte sowie die Proteinexpression in einigen Gehirnbereichen (z. B. Hippocampus, Striatum) vom zirkadianen Rhythmus beeinflusst werden (Rueda-Orozco et al., 2008).

Die Wechselwirkungen zwischen den zirkadianen Zyklen, dem Schlaf-Wach-Verhalten und dem ECS war bereits Gegenstand einiger Studien. Laut epidemiologischer und experimenteller Untersuchungen regt kurzer sowie schlechter Schlaf die Nahrungsaufnahme an und steigert langfristig das Körpergewicht (Schmid et al., 2015). Neben dem normalisierenden Einfluss des Schlafs auf endokrine Signale (z. B. Leptin, Ghrelin) (Spiegel et al., 2004) spielt vermutlich auch das ECS als Mediator der Interaktion zwischen Schlaf und Essverhalten eine Rolle. Die schlafförderlichen Effekte von Endocannabinoiden sind gut untersucht: AEA wirkt über die Adenosin-Ausschüttung im basalen Vorderhirn schlafinduzierend (Mechoulam und Parker 2013; Murillo-Rodriguez et al., 2003). Der endogene Ligand des CB1-Rezeptors, 2-AG, zeigt einen zirkadianen Verlauf mit niedrigen Konzentrationen während des Schlafs und einem Maximum am frühen Nachmittag (Hanlon et al., 2015). Eine Schlafverkürzung verschiebt und erhöht dieses Maximum (Hanlon et al., 2016). Sowohl Endocannabinoide als auch ihre Rezeptoren und die an ihrem Abbau und ihrer Synthese beteiligten Enzyme weisen tageszeitliche und gewebespezifische Konzentrationsschwankungen auf (Vaughn et al., 2010). Die Tatsache, dass endogene und exogene Cannabinoide physiologische, dem zirkadianen Rhythmus unterliegende Prozesse (z. B. Nahrungsaufnahme, Gedächtnisaktivität, Schlaf-Wach-Rhythmus, Körpertemperatur) modulieren (Valenti et al., 2004), könnte auf eine Steuerfunktion des ECS für zirkadiane und schlafassoziierte Prozesse hindeuten (Valenti et al., 2004; Murillo-Rodriguez et al., 2006). Vor dem Hintergrund der schlafassoziierten Regulation wichtiger metabolischer Regelkreise durch das ECS werden in der vorliegenden Studie schlafbezogene Prozesse der metabolischen

Regulation durch die ECS-Stimulation mit einem Phytocannabinoid (Dronabinol) untersucht.

## 1.7 Fragestellung

Das ECS ist an der Steuerung der Nahrungsaufnahme beteiligt, auf die wiederum die Schlaf-Wach-Rhythmik Einfluss ausübt. In Tierexperimenten steigerten Endocannabinoide und exogene Cannabinoide wie Dronabinol über die Stimulation von CB1-Rezeptoren den Verzehr kalorienreicher, nahrhafter und süßer Nahrungsmittel (Bellocchio et al., 2010; Bermudez-Silva et al., 2010). Auch beim Menschen hat die Stimulation des ECS einen appetitanregenden Effekt und steigert den Belohnungswert süßer, fettreicher Nahrung (Cooper, 2004; Mahler et al., 2007). Darüber hinaus besteht eine Wechselwirkung zwischen zirkadianen Rhythmen, dem Schlaf-Wach-Verhalten und dem ECS. Vor diesem Hintergrund beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Effekt der Stimulation des ECS durch die orale Gabe von Dronabinol (teil-synthetisches THC) vor dem Schlaf auf schlafbezogene Prozesse der metabolischen Regulation. Dabei wurden folgende Hypothesen überprüft:

- 1.) Eine abendliche Dronabinol-Gabe führt zu einem Anstieg des morgendlichen Appetits auf kalorienreiche Nahrung und vergrößert die bei einem Testfrühstück verzehrte Kalorienmenge.
- 2.) Die abendliche Dronabinol-Gabe führt zu einer vermehrten Aufnahme wohlschmeckender, kalorienreicher Snacks am Morgen, auch wenn der Kalorienbedarf vorher bereits (über das Frühstück) ausreichend gedeckt wurde.
- 3.) Die abendliche Dronabinol-Gabe führt zu einer verminderten Glukose-Toleranz und Insulin-Sensitivität während der Schlafnacht und am Morgen danach.

Die Studie wurde in einem doppelblinden Messwiederholungsdesign an 20 gesunden männlichen Probanden durchgeführt, die vor den Experimentalnächten oral entweder Dronabinol oder ein Placebo-Präparat erhielten. Blutentnahmen während der Schlafphase und in den frühen Morgenstunden nach dem Aufstehen ermöglichten die Bestimmung verschiedener Stress- und Stoffwechsel-Hormone (Insulin, Glukose und Cortisol). Das Essverhalten wurde am Morgen mit Hilfe eines ad-libitum-Testbuffets, eines Snacktests und verschiedener Papier-Bleistift-Tests untersucht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein doppelblindes und Placebo-kontrolliertes Experiment im balancierten Crossover-Design mit gesunden männlichen Probanden. Die Studie wurde der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt, die dazu keine Bedenken äußerte (Votum 648/2014BO1 vom 03.06.2015). Dem Studienarzt wurde vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abteilung Bundesopiumstelle, eine Erlaubnis nach § 3 des Betäubungsmittelgesetzes erteilt, das Präparat einzusetzen (BtM-Nummer: 4638685).

Die Studie umfasste drei Nächte im Schlaflabor, bestehend aus einer Eingewöhnungsnacht und zwei Experimentalnächten (Dronabinol- und Placebo-Durchgang). Zwischen der Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor unter Laborbedingungen und der ersten Experimentalnacht lag eine Stabilisierungsphase von mindestens 24 Stunden. Zwischen den beiden Experimentalnächten betrug der Abstand mindestens acht Wochen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über den Ablauf der Studie.

**Tabelle 2: Schematische Gliederung der Studie**

Versuchsabschnitte	Maßnahme / Vorgang
<b>1. Telefonscreening</b>	Telefonscreening
<b>2. Voruntersuchung</b>	Einverständniserklärung zur Studienteilnahme Erhebungsbogen (Case Report Form)
<i>min. 1 Tag Karenz</i>	<i>– Abwarten der Laborbefunde –</i>
<b>3. Adaptationsnacht</b>	Probandenblatt (Probenacht) Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R)
<i>min. 1 Tag Karenz</i>	<i>– Stabilisierungsphase –</i>
<b>4. Experimentalnacht 1</b>	Versuchsprotokoll (Sitzung 1)
<i>min. 8 Wochen Karenz</i>	<i>vollständige Ausscheidung von Dronabinol (falls bereits in der 1. Experimentalnacht verabreicht)</i>
<b>5. Experimentalnacht 2</b>	Versuchsprotokoll (Sitzung 2) Nachbefragungsbogen

Nach Abschluss der ersten Experimentalnacht wurde den Teilnehmern ein Probandenausweis ausgehändigt, der den Probandennamen, den Titel und die Nummer der registrierten Studie, Hinweise zum verabreichten Arzneimittel, das Datum der Studienteilnahme sowie die Kontaktdaten des Forschungsinstituts und der Studienleitung enthielt.

## 2.2 Probanden

An der Studie nahmen 20 männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren teil. Frauen waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen, um einen möglichen Einfluss zyklusabhängiger Schwankungen auf den Hormonhaushalt und damit auf die erhobenen Parameter auszuschließen. Die Probandenrekrutierung erfolgte ausschließlich über eine klinikinterne Rundmail der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Nach einem ersten umfassenden Aufklärungsgespräch im Rahmen eines Telefonscreenings erhielten die Studieninteressenten eine schriftliche Probandeninformation über die geplante Studie per E-Mail. Bei einem weiter bestehenden Interesse an der Studienteilnahme erfolgte die Voruntersuchung am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Otfried-Müller-Straße 25 in Tübingen (6. OG).

Vor der Voruntersuchung wurde nach einer ausführlichen Beschreibung von Studienziel, Versuchsablauf, Dauer, eventuellen Risiken, Haftung und Datenschutz eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Voruntersuchung umfasste eine allgemeine Anamnese (Erhebungsbogen: Case Report Form) eine körperliche Untersuchung (Blutdruck-, Herzfrequenz-, Body-Mass-Index-(BMI)-Messung) sowie eine Blutentnahme zur Ermittlung der Routine-Laborparameter (Gerinnungswerte, Nüchtern-Blutzucker, Glykohämoglobin (HbA1c), Kreatinin, Gamma-Glutamyltransferase (gamma-GT), Leberenzyme (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase / Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GOT / GPT), Mineralstoffe, Thyreotropin (TSH), Cholesterin). Darüber hinaus wurde der Urin mittels THC-Teststäbchen (Diagnostic Nord ®; Cut-off-Wert: 20 µg/ml) auf einen etwaigen Drogenkonsum in den vergangenen drei Monaten untersucht. Lagen nach Prüfung der Laborparameter und des Erhebungsbogens durch den Studienarzt keine

Ausschlussgründe vor, erhielt der Proband eine Studiennummer, unter der alle Eintragungen im Protokoll und der elektronischen Datenbank erfolgten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien
• Geschlecht: männlich
• Alter: 18–35 Jahre
• Body-Mass-Index: BMI < 26 kg/m <sup>2</sup> und BMI > 19 kg/m <sup>2</sup>
• Regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus (keine Schichtarbeit)
• Mindestens (angestrebte) Fachhochschulreife
• Deutsch auf Muttersprachniveau
• Keine regelmäßige Medikamenteneinnahme
• Kein Drogenkonsum
• Nichtraucher
• Unterzeichnung der Einwilligungserklärung
Ausschlusskriterien
• Aktuelle oder chronische Erkrankungen
• Markante Laborparameter
• Body-Mass-Index: BMI < 17 kg/m <sup>2</sup> und BMI > 26 kg/m <sup>2</sup>
• Physische oder psychische anamnestische Auffälligkeiten
• Bluthochdruck
• Angststörungen
• Unerlaubte Co-Medikation, die nicht ab Tag 0 abgesetzt werden kann
• Schädlicher Abusus von Alkohol oder Drogen
• Raucher
• Leistungssport
• Urlaub mit > 4 Stunden Zeitverschiebung in den vergangenen 6 Wochen
• Besondere psychische oder physische Belastungssituation
• Vegetarier / Veganer oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten
• Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien
• Frühere Teilnahme an anderen Schlafstudien
• Gewichtsveränderungen > 4 kg in den vergangenen drei Monaten
• Positiver Drogentest
• Permanenter Blutspender
• Nacht- / Schichtarbeiter
• Bekannte Schlafstörungen

Im April 2016 wurde der erste Proband in die Studie aufgenommen, im November 2016 der letzte. Die Experimental- und Adaptationsnächte wurden in der Zeit vom 29. April 2016 bis einschließlich 18. Februar 2017 durchgeführt. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Teilnehmer für die Adaptationsnacht 10 € und

für die beiden Experimentalnächte jeweils 30 €. Zusätzlich konnten im Rahmen der Gedächtnistests und Belohnungsaufgaben bis zu 160 € verdient werden. Die Gesamtaufwandsentschädigung betrug somit max. 260 €. Bei einem vorzeitigen Abbruch des Experiments wurde die Aufwandsentschädigung anteilig ausgezahlt.

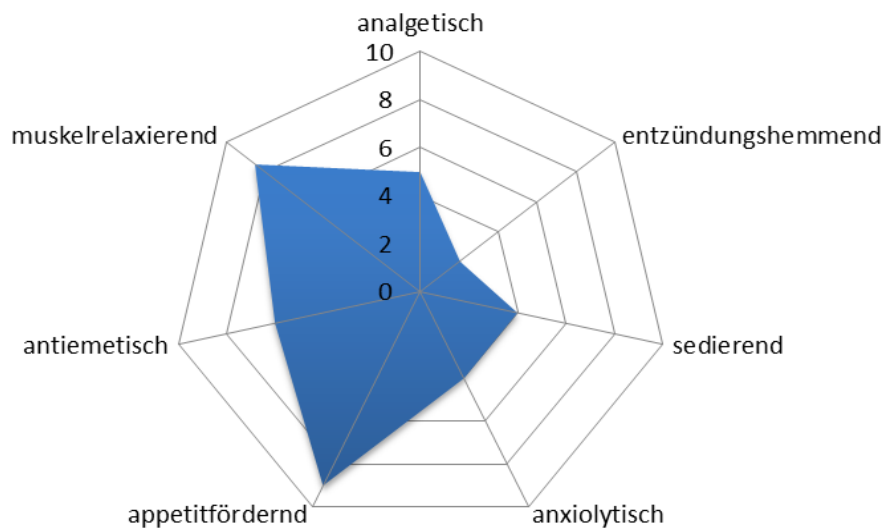
### 2.3 Dronabinol

Aktuell werden in der Medizin und in der Forschung zwei CB-Rezeptor-Agonisten (Dronabinol [Marinol®], Nabilon [Sativex®]) oder nach pharmazeutischen Leitlinien produziertes Cannabis-Kraut verabreicht. Dronabinol ( $C_{21}H_{30}O_2$ ,  $M_{rel}= 314,5$  g/mol) ist ein leicht gelbliches, harziges und klebriges Öl, das bei niedrigen Temperaturen aushärtet (s. Abb. 10). Seine hohe Lipophilie macht es in Wasser unlöslich.



**Abbildung 10: Dronabinol bei Zimmertemperatur**  
(PharmaWiki, 2021b)

In der vorliegenden Studie wurden Dronabinol-Hartkapseln (15 mg) peroral verabreicht. Die Dosis entsprach der mittleren Wirkdosis, die zur Appetitstimulation, Behandlung einer Spastik oder Analgesie bei permanenten, chronischen Schmerzen angewandt wird. Mit ähnlichen Dosierungen haben Narang et al. (2008) und Nicholson et al. (2004) Effekte in Humanstudien erzielt. Das verabreichte Präparat (Medikament und Placebo) stammte von der Firma THC-Pharm und wurde nach der Herstellungsverordnung NRF 22.7 hergestellt. Die Deponierung, Aushändigung, Bescheinigung und Attestierung des Präparats sowie die Entsorgung eventueller Restbestände erfolgten auf Basis der Leitlinien der Bundesopiumstelle. Dronabinol wirkt muskelrelaxierend, appetitanregend, anxiolytisch, antiemetisch, analgetisch, sedierend und antiphlogistisch. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die Wirkeigenschaften von Dronabinol.



**Abbildung 11: Wirkeigenschaften von Dronabinol**

0 = „keine Wirkung“, 10 = „sehr starke Wirkung“ (eigene Darstellung)

Die zentralen sympathomimetischen Eigenschaften von Dronabinol können zu unerwünschten Effekten auf das Herz-Kreislauf-System führen, die bereits nach etwa 30–60 min auftreten. Während der psychotrope Effekt nur 4–6 Stunden andauert, hält der Appetitstimulus bis zu 24 Stunden an (Yesavage et al., 1985). Die  $\alpha$ -Halbwertszeit von THC beträgt 0,5–4 Stunden, die  $\beta$ -Halbwertszeit 25–36 Stunden. Dronabinol ist durch eine niedrige Bioverfügbarkeit (10–20 %) und einen hohen First-Pass-Metabolismus gekennzeichnet.

Die Metabolisierung von Dronabinol erfolgt in der Leber, wo es durch das Cytochrom-Isoenzym P450 (CYP450) zu 11-Hydroxy-Tetrahydrocannabinol (11-OH-Dronabinol) verstoffwechselt wird (Huestis, 2005). Die Metaboliten lagern sich aufgrund ihrer Lipophilie ausschließlich in Adipozyten ein, wo sie sukzessiv weiter abgebaut werden. 80–90 % der THC-Abbauprodukte werden nach fünf Tagen über den Stuhl und den Urin ausgeschieden. Dennoch lassen sich THC-Metabolite auch fünf Wochen nach einer peroralen One-Shot-Gabe in den Exkrementen nachweisen (Chiang und Rapaka, 1987; Nahas et al., 2002).

Die Risiken und Nebenwirkungen von Cannabis sind gut bekannt. Die akute Toxizität ist verschwindend gering. Bis dato wurde noch kein hinreichend belegter Todesfall infolge einer Cannabis-Überdosis dokumentiert. In Tabelle 4 sind die akuten und chronischen Nebenwirkungen durch Cannabis-Konsum aufgelistet (Hall und Solowij, 1998).



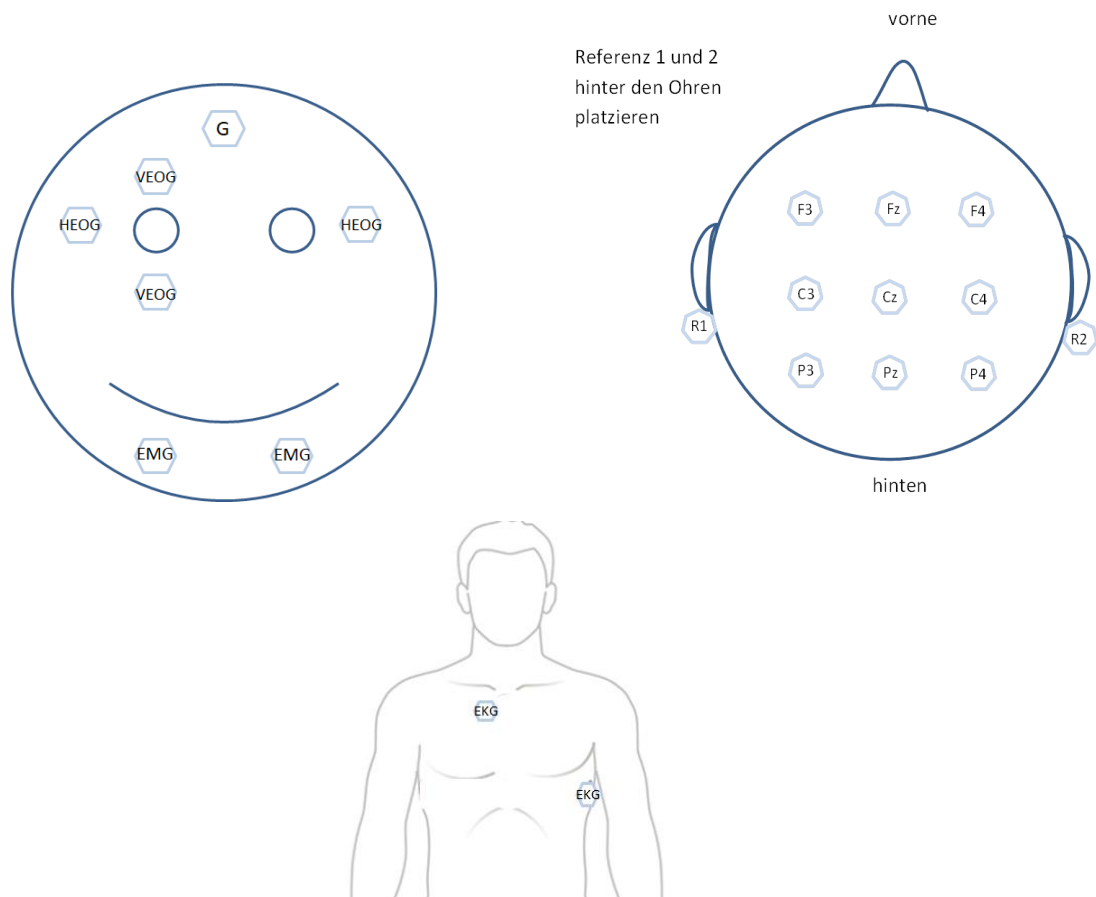
**Tabelle 4: Akute und chronische Nebenwirkungen von Cannabis**

Akute Nebenwirkungen	Chronische Nebenwirkungen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Stimmungslabilität</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chronische Bronchitis</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Amnesie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Abhängigkeitssyndrom</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Emesis und Nausea</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toleranzausbildung</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Paranoia und Halluzination</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Schizophrenie</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Angst und Panikattacken</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronchialkarzinom</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Schwindel</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Denkstörungen</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gleichgewichtsstörungen</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Desorientierung</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Appetitsteigerung</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Xerostomie</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sedierung</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tachykardie</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vasodilatation</li></ul>	

Abhängigkeitssyndrome (Agrypnie [Schlafstörung], Reizbarkeit, Unruhe) treten nur bei hohen Dosen auf. Irreversible Schädigungen der kognitiven Funktionen (z. B. Gedächtnis) sind erst bei langjährigem Konsum nachweisbar (Iversen, 2003). Langzeitkonsumenten zeigen ein erhöhtes Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken (Henquet et al., 2005; Johns, 2001; Smit et al., 2004).

## 2.4 Eingewöhnungsnacht

In den Eingewöhnungsnächten sollten die Probanden das Schlaflabor sowie das Schlafen mit den Elektroden und einer peripheren Venenverweilkanüle kennenlernen. Die Probanden fanden sich um 22:00 Uhr im Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Otfried-Müller-Str. 10, Raum 670 (Gebäude 501, Ebene 4) in 72076 Tübingen ein. Nach erneuter Feststellung der Einwilligung wurden die Probanden gebeten, das Probandenblatt (Selbstauskunft) selbständig auszufüllen. Dann wurde der Drogenschnelltest mittels THC-Teststäbchen wiederholt. Anschließend wurden die Probanden für die Polysomnografie an ein Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrokardiogramm (EKG) angeschlossen. In Abbildung 12 ist die Positionierung der Elektroden skizzenhaft dargestellt.



**Abbildung 12: Lokalisation der Elektroden** (eigene Darstellung)

**Oben links:** Elektroenzephalografie (EEG), Elektrookulografie (EOG) und Elektromyografie (EMG); G= Ground; VEOG= vertikal EOG; HEOG= horizontal EOG (Ansicht Kopf von vorne)

**Oben rechts:** Elektroenzephalografie (EEG) (Ansicht Kopf von oben)

**Unten:** Elektrokardiografie (EKG)

Es wurden insgesamt elf Elektroden auf dem Kopf, sieben Elektroden im Gesicht (Aufzeichnung der Augen- und Muskelaktivität) und zwei Elektroden am Körper (Herzrhythmus) angebracht. Die Platzierung einer peripheren Venenverweilkanüle sollte die Situation in der Experimentalnacht simulieren, wobei keine Blutentnahme erfolgte, sondern lediglich 500 ml NaCl-Lösung über ein Infusionssystem verabreicht wurden. Um 23:00 Uhr wurde das Licht ausgeschaltet und mit der Aufzeichnung des Schlafs begonnen. Zeitgleich erfolgte die Infusionsgabe.

Für den nächtlichen Harndrang stand den Probanden eine Urin-Ente (1 l) für Männer in Reichweite zur Verfügung. Zwei Nachtsichtkameras im Schlafzimmer des Probanden und ein Übertragungsmonitor im Nebenzimmer (Aufenthaltsraum des Doktorand/inn/en-Teams) dienten der nächtlichen Überwachung der Probanden (s. Abb. 13).



**Abbildung 13: Bilder der Nachtsichtkameras in den Schlafräumen der Probanden**  
(eigene Fotografie)

Nach einer etwa achtstündigen Schlaf- und Ruhezeit wurden die Probanden gegen 7:00 Uhr morgens am Folgetag aufgeweckt. Sofort nach dem Aufstehen füllten die Probanden den fünfseitigen Fragebogen zur Schlafqualität (SF-A-R) selbständig aus.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über den Ablauf der Eingewöhnungsnacht.

**Tabelle 5: Versuchsablauf in der Adaptationsnacht**

Zeit (Uhr)	Ereignis	Anmerkung
22:00	Drogentest, Probandenblatt (Selbstauskunft)	Handy aus, Jalousien runter, Licht an
22:10	Platzieren der Venenverweilkanüle	
22:20	Elektroden: 12 x EEG, 2 x EKG, 4 x EOG, 2 x EMG	(s. Abbildung)
22:45	EEG und Infusion starten	ca. 1 Tropfen pro Sekunde
23:00	Licht aus	Zeit als Referenz zum aufwecken verwendet
07:00	Wecken (8 h nach Licht-aus)	
07:05	Fragebogen zur Schlafqualität	(SF-A-R)
07:30	Proband verlässt das Labor	Beschwerdefreiheit durch Studienarzt festgestellt

[EEG = Elektroenzephalografie; EOG = Elektrookulografie; EMG = Elektromyografie; EKG = Elektrokardiografie]

Nach Feststellung des Befindens und der Beschwerdefreiheit durch den Studienarzt wurden die Probanden entlassen. Dabei erhielten sie ein weiteres Informationsblatt mit den Verhaltensregeln für den Tag des Experiments:

Folgender Inhalt wurde vermittelt:

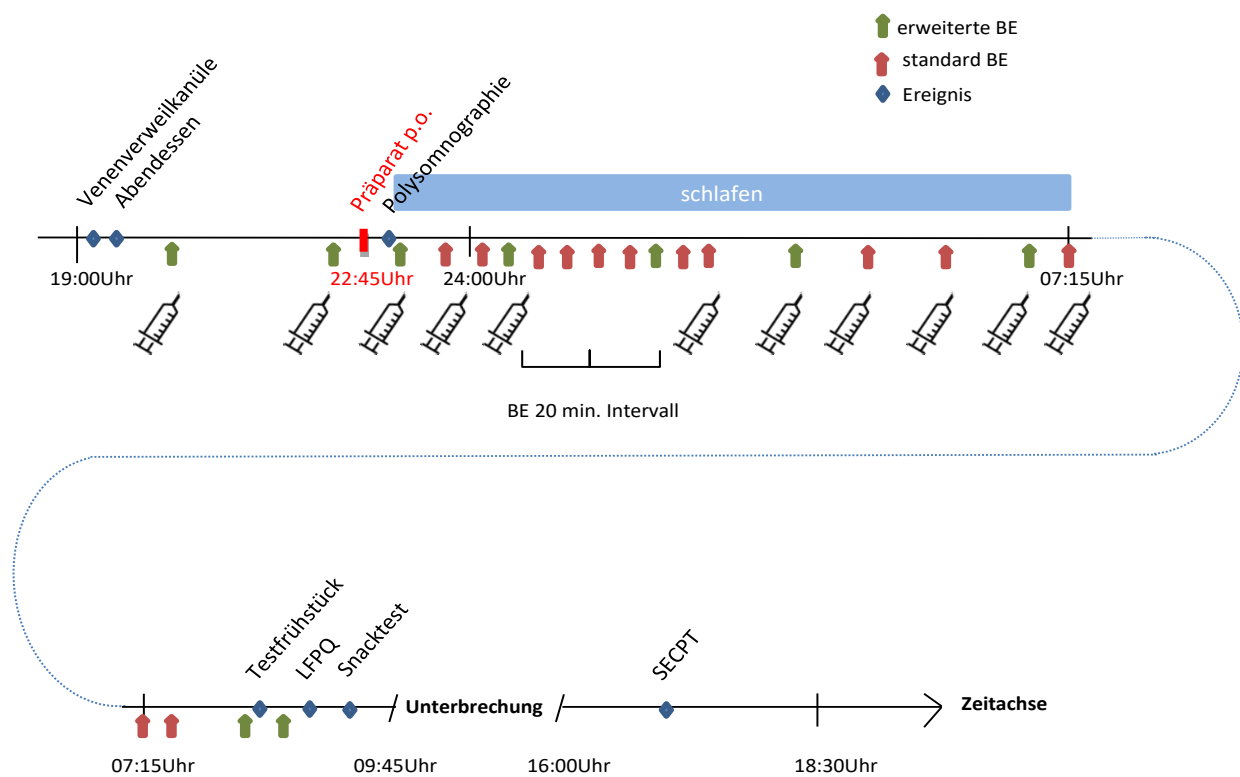
- Achten Sie darauf, regelmäßig zu schlafen (möglichst konstante Zubettgeh- und Aufstehzeiten, möglichst konstante Schlafdauer).
- Verzichten Sie auf zu großen Stress (z. B. keine Prüfungen im Zeitraum von fünf Tagen vor den Experimentalnächten).
- Verzichten Sie auf Leistungssport (z. B. keine extremen Anstrengungen am Tag vor dem Versuch).
- Verzichten Sie wenn möglich auf Medikamente.
- Rauchen Sie nicht.
- Trinken Sie nur mäßig Alkohol.

Für den Versuchstag galten nachfolgende Regeln:

- Achten Sie darauf, tagsüber nicht zu schlafen (kein Mittagsschlaf) und vor 8 Uhr morgens aufzustehen.
- Trinken Sie nach 12:00 Uhr am Experimentaltag bis zum Abschluss der Experimentalsitzung keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, Tee, Cola, Red Bull, usw.).
- Verzichten Sie während des ganzen Tages auf alkoholische Getränke.
- Essen Sie am Abend zuvor leicht (keine stark fetthaltigen Nahrungsmittel).
- Nehmen Sie keine Medikamente zu sich.
- Für die problemlose Platzierung der Elektroden waschen Sie sich die Haare, aber benutzen Sie kein Haargel oder Haarspray.
- Bartträger sollten sich vor Versuchsantritt frisch rasieren, sodass eine bestmögliche Haftung der Elektroden gewährleistet wird.

## 2.5 Experimentalnächte und Messmethoden

An den Experimentaltagen sollten die Probanden zwischen 7:00 und 8:00 Uhr morgens aufstehen, auf einen Mittagsschlaf verzichten und ab 12:00 Uhr keine koffeinhaltigen Getränke mehr konsumieren. Ebenfalls wurden sie instruiert, am Vortag und am Experimentaltag auf alkoholische Getränke zu verzichten. Abbildung 14 gibt einen Überblick über den Ablauf der Experimentalsitzung.



**Abbildung 14: Grafische Darstellung einer Experimentalsitzung**

BE = Blutentnahme; LFPQ = Leeds Food Preference Questionnaire; SECPT = Eiswasserbelastungstest (eigene Darstellung)

Die nachfolgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über den Versuchsablauf.

**Tabelle 6: Versuchsablauf in der Experimentalnacht**

Zeit (Uhr)	Ereignis	Anmerkung
19:00	Drogentest Fragebogen 1	Handy aus, Jalousien schließen, Licht an
19:05	Venenverweilkanüle platziert	
19:15	Standardisiertes Abendessen	
19:30	Elektroden: 12 x EEG, 2 x EKG 4 x EOG, 2 x EMG	(s. Abb. 12)
20:00	1. BE / RR / Puls	Erweiterte BE (s. Kap. 2.5.1)
20:10	Fragebogen 2	
20:20	Psychologische Tests	Reaktionszeitaufgabe sowie Gedächtnistests
22:32	2. BE / RR / Puls	Erweiterte BE
22:45	<b>Präparat mit 1 Glas Wasser</b> (Dronabinol oder Placebo)	Zeit als Referenz für Licht aus und Blutentnahme
22:50	Start der Polysomnografie	
23:00	3. BE / RR / Puls	Erweiterte BE (15 min nach Präparat)
23:10	Infusion angeschlossen	
23:15	Licht aus	(30 min nach Präparat)
23:45	4. BE	(60 min nach Präparat)
00:05	5. BE	(1:20 h nach Präparat)
...	<i>(12 BE in regelmäßigen Abständen über die gesamte Nacht)</i>	
07:15	Weckzeit: 8 h nach Licht aus! 18. BE / RR / Puls	Zeit als Referenz für BE (direkt nach Weckzeit)
07:25	Fragebogen 3	
07:30	19. BE / RR / Puls	(15 min nach Weckzeit)
07:40	Fragebogen 4	
07:45	20. BE / RR / Puls	(30 min nach Weckzeit)
08:00	21. BE / RR / Puls	Erweiterte BE (45 min nach Weckzeit)
08:25	Testfrühstück	(s. Kap. 2.5.3)
08:55	22. BE / RR / Puls	Erweiterte BE (nach dem Frühstück)
09:25	Snacktest	(s. Kap. 2.5.4)

[BE = Blutentnahme; EEG = Elektroenzephalografie; EOG = Elektrookulografie; EMG = Elektromyografie; EKG = Elektrokardiografie; RR = Blutdruckmessung]

Pünktlich um 19:00 Uhr mussten sich die Probanden am Versuchstag im Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Otfried-Müller-Str. 10, Raum 670 (Gebäude 501, Ebene 4) in 72076 Tübingen einfinden. Nach einer erneuten Überprüfung des Einverständnisses zur Teilnahme an dem Forschungsprojekt wurde bei den Probanden eine Venenverweilkanüle (Kanüle Verweil-Vaso Fix 18 g / grün) am dominanten Arm platziert. Dieser periphere

Venenkatheter (PVK) ermöglichte eine stündliche Entnahme von Blutproben zur Blutzucker-, Stress-, und Stoffwechselformonbestimmung.

Das standardisierte leichte Abendessen bestand aus zwei Scheiben Goudakäse, zwei Scheiben Geflügelwurst, zwei Scheiben Weizenmischbrot, einer Tomate und einer Tasse Früchtetee. Direkt im Anschluss an das Abendessen wurden die Elektroden für die Polysomnografie platziert und fixiert. Sie dienten der Aufzeichnung von Gehirn-, Muskel-, Augen-, und Herzaktivitäten während des gesamten Experiments (s. Abb. 12). Um 20:20 Uhr wurden kognitive Tests bzw. Gedächtnistests durchgeführt:

- Reaktionszeitbestimmung: psychomotor vigilance task (PVT)
- Belohnungslernen: motivated learning task (MLT)
- Wortpaarlisten: Paar-Assoziations-Lernen (PAL)
- Motorisches Gedächtnis: finger tapping test (FTT)

Diese Tests und ihre Ergebnisse werden in der Doktorarbeit von Frau Anastasia Grigoriadou beschrieben. Während des Experiments wurden in regelmäßigen Abständen Blutproben zur Bestimmung von Blutparametern (z. B. Glukose, Insulin, Cortisol) entnommen (s. Kap. 2.5.1). Das Blutentnahmevervolumen lag bei ungefähr 200 ml pro Experimentnacht. Zum Vergleich werden bei einer herkömmlichen Blutspende ungefähr 450 ml entnommen. Zum Ausgleich des Blutverlustes und zur Vermeidung einer Thrombosierung in der Entnahmekanüle wurde über ein Infusionssystem eine NaCl-Infusion verabreicht (ca. 3 ml pro min).

Gegen 22:45 Uhr erfolgte durch den Studienarzt die perorale Gabe des Studienmedikaments Dronabinol oder des Placebos. Nur dem Studienarzt war bekannt, ob das Medikament oder das Placebo verabreicht wurde. Das Licht wurde um ca. 23:15 Uhr gelöscht. Die Blutentnahmen erfolgten durch das Doktorand/inn/en-Team im Nebenzimmer, um die Probanden während des Schlafs nicht zu stören. Zur Vermeidung der Einschränkung der Bewegungsfreiheit der Probanden in der Nacht wurde die Venenverweilkanüle mittels einer Mullbinde fixiert. Bis 02:45 Uhr erfolgten die Blutentnahmen in kurzen Abständen, danach im stündlichen Intervall. Nach dem Wecken um 07:15 Uhr (aus dem Schlafstadium 1 oder 2) wurden die Blutentnahmeintervalle für etwa eine Stunde auf einen 15-minütigen Rhythmus verkürzt.

Direkt nach dem Aufwecken füllten die Probanden zunächst den Schlafragebogen (SF-A-R) und etwas später einen Befindlichkeitsfragebogen, die

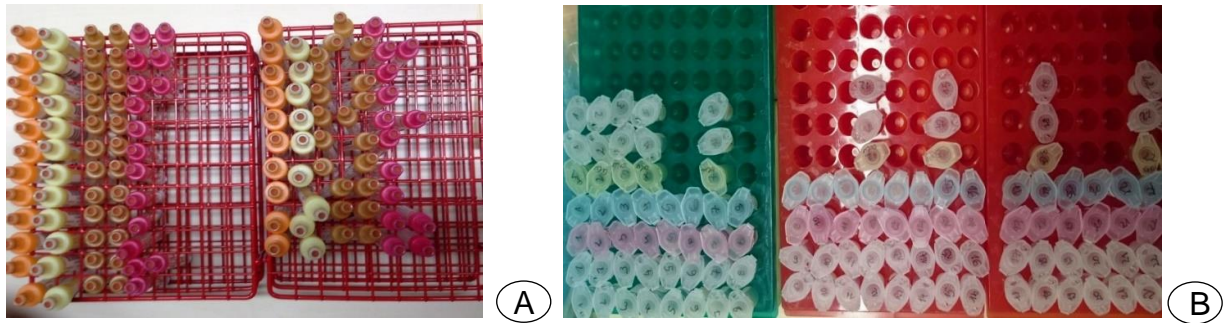
Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS), Visuelle Analogskalen (VAS; s. Kap. 2.5.2) und den Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-Kurzform A) selbständig aus. Anschließend durften die Probanden aufstehen und sich vom Frühstück-Testbuffet bedienen. Nach dem Snacktest (s. Kap. 2.5.4) endete der Vormittagsabschnitt des Experiments. Nach Feststellung der Beschwerdefreiheit und Verkehrsteilnahmefähigkeit durch den Studienarzt durften die Probanden gehen.

Um 16:00 Uhr fanden sich die Probanden zum zweiten Teil des Experiments im Schlaflabor ein. Am Nachmittag wurden die Gedächtnisinhalte vom Vorabend abgerufen und erfasst. Beendet wurde die Nachmittagssitzung durch einen Eiswasser-Belastungstest (SECPT). Dieser Test und seine Ergebnisse werden in der Doktorarbeit von Herrn Patrick Struzik vorgestellt. Abschließend wurden die Probandenausweise ausgehändigt. Frühestens nach etwa 8 Wochen wurden die Probanden zur zweiten Experimentalnacht eingeladen.

### 2.5.1 Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten nach dem oben beschriebenen Zeitschema. Abbildung 15 zeigt die in einer Experimentalnacht verwendeten Monovetten und Eppendorf-Gefäße. Bei jeder Blutentnahme über den Verlängerungsschlauch wurden zunächst ~5 ml Blut aspiriert und verworfen. Die aspirierte Menge entspricht in etwa dem Fassungsvermögen des Schlauchs. Bei der direkten Entnahme über den Dreiwegehahn am Arm wurden lediglich ~2 ml Blut entsorgt. Dieser Vorgang sollte sicherstellen, dass die anschließend entnommene und verarbeitete Blutmenge nicht mit der NaCl-Spüllösung (im Schlauch bzw. an der Entnahmestelle) verdünnt wurde und damit Messparameter verfälscht wurden. Bei der Blutentnahme wurde je nach Anzahl der zu bestimmenden Parameter zwischen einer standardisierten und einer erweiterten Bestimmung unterschieden.





**Abbildung 15: Sortierte und vorbereitete Monovetten (A) und Eppendorf-Gefäße (B) für einen Probanden in einer Experimentalnacht (eigene Fotografie)**

### *Standard-Blutentnahme*

Bei der Standard-Blutentnahme wurden für die Cortisol-Bestimmung ~1,4 ml Blut in einer gekühlten 2,6 ml-Lithium-Heparin-Monovette gesammelt und nach Abnahme sofort im Kühlschrank bei -20 °C gelagert. Die Glukose-Bestimmung erforderte keine vorherige Kühlung der Monovette, lediglich das Blut nach der Abnahme wurde gekühlt. Dazu wurden ~1,3 ml Blut in eine 2,6 ml-Fluorid-Plasma-Monovette überführt. Beide Proben wurden im endokrinologischen Zentrallabor der Eberhard Karls Universität, Hoppe-Seyler-Straße 3 in 72076 Tübingen, ausgewertet.

Für das Serum-Gel wurden ca. ~2,9 ml Blut in einer ungekühlten 4,9 ml-Serum-Gel-Monovette gesammelt. Nach einer Lagerung von 20 min bei Raumtemperatur zur Gerinnung wurde die Monovette bei 3980 UpM (2500 × g bei Radius 141 mm) und 20 °C für 10 min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde im Anschluss sofort in zwei Eppendorf-Gefäße (Serum-Reserve 1 und Serum-Reserve 2) zu jeweils 500 µl abpipettiert. Die Gefäße wurden bei -80 C° bis zur Bestimmung gelagert.

Zur Bestimmung des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) wurden weitere ~1,6 ml Blut in einer gekühlten 2,6 ml-Ethylendiamintetraacetat-(EDTA)-Plasma-Monovette gesammelt, sofort nach der Entnahme bei 3530 UpM (2000 × g bei Radius 144 mm) und 4 °C für 10 min zentrifugiert und anschließend auf zwei Eppendorf-Gefäße (ACTH und Plasma-Reserve) aufgeteilt. Zum Schluss wurde das Schlauchsystem mit 5 ml NaCl-Lösung durchgespült.

### *Erweiterte Blutentnahme*

Die erweiterte Blutentnahme verlief nach dem oben beschriebenen Schema, unterschied sich aber durch die Anzahl der bestimmten Parameter. Neben Cortisol wurde aus der Lithium-Heparin-Monovette auch Insulin bestimmt. Für die Erfassung des gastrointestinalen Peptidhormons Ghrelin erfolgte eine weitere Blutentnahme.

Dazu wurden ~2,6 ml Blut in eine zweite gekühlte 2,6 ml-EDTA-Plasma-Monovette überführt. Die Monovette wurde bei 3530 UpM (2000 x g bei Radius 144 mm) und 4 °C für 10 min zentrifugiert. Der Überstand (je 500 µl) wurde auf zwei Eppendorf-Gefäße (Ghrelin aktiv und Ghrelin total) verteilt. Die Gefäße wurden vorher mit 50 µl Chlorwasserstoffsäure präpariert. Die Lagerung der Gefäße erfolgte bei -80 °C. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Blutentnahmen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Blutparameter Insulin, Glukose und Cortisol (s. Kap. 3.2) ausgewertet.

**Tabelle 7: Blutparameterbestimmung**

Standard-Blutentnahme		Erweiterte Blutentnahme	
<i>Parameter (Blutmenge)</i>	<i>S-Monovetten</i>	<i>Parameter (Blutmenge)</i>	<i>S-Monovetten</i>
Cortisol (~1,4 ml)	Lithium-Heparin-Monovette	Cortisol (~1,4 ml)	Lithium-Heparin-Monovette
Glukose (~1,3 ml)	Fluorid-Plasma Monovette	Glukose (~1,3 ml)	Fluorid-Plasma Monovette
Serum (~2,9 ml)	Serum-Gel-Monovette	Serum (~2,9 ml)	Serum-Gel-Monovette
ACTH (~1,6 ml)	EDTA-Plasma-Monovette	ACTH (~1,6 ml)	EDTA-Plasma-Monovette
		Insulin (~1,4 ml)	Lithium-Heparin-Monovette
		Ghrelin aktiv / total (~2,6 ml)	EDTA-Plasma-Monovette

[ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; EDTA = Ethylendiamintetraacetat]

### 2.5.2 Visuelle Analogskalen (VAS)

Die subjektive Messung des Hunger- und Sättigungsgefühls erfolgte über VAS. Dabei handelt es sich um eine 100 mm lange Linie, deren Endpunkte extreme Befindlichkeiten erfassen, beispielsweise von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“. Die Probanden kennzeichneten durch ein Kreuz auf der Linie ihre subjektive Einschätzung. Die von den Probanden markierten Daten wurden mittels einer Skala von 0–10 quantifiziert und ausgewertet. Laut Huskisson (1974) ist dieses Testverfahren sensitiv, zuverlässig und effektiv. Inzwischen hat sich die VAS als Goldstandard zur Quantifizierung von Schmerzen und Empfindungen etabliert (Bijur et al., 2001).

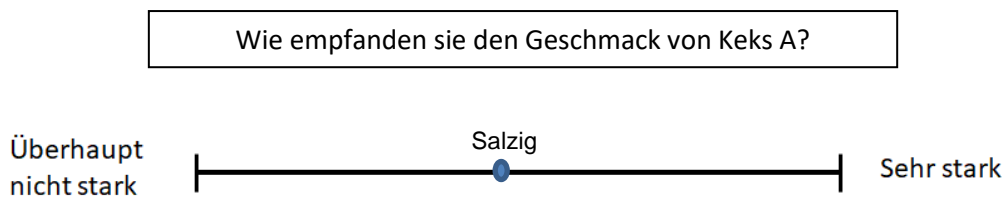
In dem vorliegenden Studiendesign wurde die lineare VAS-Variante zur Quantifizierung individueller Appetitempfindungen verwendet. Dabei wurden folgende Fragen formuliert:

- Wie stark ist Ihr momentanes Bedürfnis nach Essen?
  - ...generell
  - ...nach Süßem
  - ...nach Herzhaftem

Für die drei Kekssorten wurden folgende Fragen konzipiert:

- Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keksen A/ B/ C?
- Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie den Keksen A/ B/ C wählen?
- Wie empfanden Sie den Geschmack von Keksen A/ B/ C?
  - salzig
  - süß
  - sauer

Abbildung 16 zeigt beispielhaft eine VAS.



**Abbildung 16: Beispiel einer linearen Visuellen Analogskala (VAS)**

### 2.5.3 Testfrühstück

Zur Quantifizierung der Nahrungsaufnahme wurde dem Probanden am Morgen nach der Experimentalnacht ein Testfrühstück offeriert, von dem er sich ad libitum bedienen durfte. Durch Subtraktion des Restgewichts vom Ausgangsgewicht konnte die konsumierte Nahrungsmittel- und damit die Kalorienmenge ermittelt werden. Diese Bestimmung erfolgte im Nebenzimmer, da die Probanden nicht wissen sollten, dass ihre Nahrungsaufnahme gemessen und mithin ihr Essverhalten untersucht wurde. Die Bestandteile des Testbuffets sind in Tabelle 8 aufgelistet.

**Tabelle 8: Testfrühstück**

Kategorie	Portion	Lebensmittel	Menge (g)	kcal
<b>Getränke</b>	1 l	Milch 3,5 %	1032	660
	250 ml	Erdbeermilch	257	178
	250 ml	Orangensaft	257	113
	1 x Tasse	Früchtetea	~ 250	~ 2,5
<b>Obst</b>	1	Apfel	~ 150	~ 81
	1	Banane	~ 150	~ 137
	1	Orange	~ 200	~ 84
	1	Mandarine	~ 70	~ 30
	1	Birne	~ 120	~ 66
<b>Brote</b>	2 x Scheiben	Vollkornbrot	~ 165	~ 310
	1 x Scheibe	Weißbrot	~ 30	~ 70
	5 x	Brötchen	~ 200	~ 526
<b>Aufstriche</b>	12 Päckchen à 10 g	Butter	120	881
	2 Päckchen à 25 g	Konfitüre	50	137
	2 Päckchen à 20 g	Nutella	40	190
	2 Päckchen à 20 g	Honig	40	122
	2 Päckchen à 16 g	Philadelphia	32	74
	2 Päckchen a 20 g	Kräuterfischkäse	40	134
<b>Aufschnitte</b>	2 Scheiben à 20 g	Geflügelwurst	40	70
	2 Scheiben à 17 g	Cervelatwurst	34	126
	5 Scheiben à 20 g	Schnittkäse 45 % Fett i. Tr.	100	365
<b>Sonstige</b>	1 Becher à 125 g	Fruchtquark	125	148
	1 Becher à 125 g	Vanillepudding	125	478
	6 Päckchen à 4 g	Zucker	24	97

Das Testfrühstück wurde über die Catering-Firma der Eberhard Karls Universität U.D.O. (Universitätsklinikum Dienstleistungsorganisation GmbH), Alte Landstraße 54, 72072 Tübingen, am Vortag des Experiments per Fax geordert und am Experimentaltag um 07:00 Uhr an das Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Otfried-Müller-Str. 10, Raum 670 (Gebäude 501, Ebene 4) in 72076 Tübingen geliefert.

#### 2.5.4 Snacktest

Abgeschlossen wurde der Vormittagsabschnitt des Experiments mit einem Snacktest, um den Effekt von Dronabinol auf die hedonisch akzentuierte, d. h. auf die primär belohnungsabhängige Nahrungsaufnahme zu ermitteln (Ott et al., 2013). Die Messung der Snackaufnahme wurde entsprechend der Versuche von Rogers und Hill (1989), sowie Higgs et al. (2008) durchgeführt. Die Probanden wurden angehalten, drei verschiedene Snacks geschmacklich zu bewerten. Dabei wussten sie nicht, dass ihr Snackverzehr durch die Bestimmung des Ausgangs- und Restgewichts quantifiziert wurde. Ihnen wurde mitgeteilt, dass sie von den Snacks so viel essen könnten, wie sie möchten, da Überreste entsorgt würden.

Dazu wurden drei Pappteller mit 15 salzigen TUC classic Crackern (De Beukelaer®), vier Reiswaffeln mit Meersalz (Hig Hagemann®) und fünf Double Chocolate Cookies (EDEKA®; s. Tab. 9 für den Energiegehalt) vorbereitet. Die Snacks wurden zuvor geviertelt (s. Abb. 17), um den Probanden die Abschätzung, welche Mengen sie von den unterschiedlichen Snacksorten konsumierten, zu erschweren.



**Abbildung 17: Nahrungsmittel im Snacktest** (eigene Darstellung)

Zeitgleich wurde den Probanden ein Bewertungsbogen (s. Anhang) ausgehändigt. Auf einer VAS konnten die Probanden die Snacks durch ein Kreuz von 0 (überhaupt nicht) bis 100 (extrem) hinsichtlich Geschmack, Präferenz, Salzigkeit, Süße und Säure bewerten. Insgesamt hatten die Probanden 15 min Zeit den Fragebogen auszufüllen.

**Tabelle 9: Snacktest**

Portion	Snacks	Menge (g)	kcal
5 Stück	Double Chocolate Cookies (EDEKA®)	20	100
4 Stück	Reiswaffeln mit Meersalz (Hig Hagemann®)	16	62
15 Stück	TUC classic (De Beukelaer®)	60	278

## 2.6 Kardiovaskuläre Kontrollvariablen

Die kardiovaskulären Kontrollvariablen Blutdruck und Puls wurden nach dem in der Tabelle 4 beschriebenen zeitlichen Schema erhoben. Studien belegen, dass akute kardiovaskuläre Reaktionen auf eine THC-Gabe von einem geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks mit erhöhtem Sauerstoffbedarf bis hin zu einer reversiblen und dosisabhängigen Tachykardie reichen können (Tashkin et al., 1977). Im Extremfall kann der Konsum zu Panikattacken und Angstzuständen führen (Hall und Solowij, 1998). Bei einem Langzeitgebrauch ist aufgrund der Toleranzwirkung auch eine Bradykardie möglich (Jones, 2002).

Zur Veranschaulichung etwaiger kardiovaskulärer Abweichungen wurden die beiden Vitalparameter (Blutdruck, Puls) sowohl bei der Voruntersuchung (s. Tabelle 5) als auch in den beiden Experimentalnächten ermittelt. Die Daten wurde im Sitzen, mit einem digitalisierten Blutdruckmessgerät mit Manschette am konträren Oberarm zur Venenverweilkanüle erhoben (s. Tabelle 13). Die Probanden hatten zu keinem Zeitpunkt Einsicht auf die erfassten Messwerte.

## 2.7 Subjektive Behandlungseinschätzung durch die Probanden

Bei der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie wurde ein doppelblindes Studiendesign gewählt. Somit wurde sichergestellt, dass weder die Doktorandinnen noch die Studienteilnehmer Kenntnisse über den aktuellen Durchgang (Placebo- oder Dronabinol-Durchgang) hatten. Durch dieses Vorgehen sollten durch die Versuchsleiter (*“Rosenthal-Effekt“* [Rosenthal und Jacobson, 1971]) oder durch die Probanden (*“Hawthorne-Effekt“* [Roethlisberger et al., 1939]) verursachte Verzerrungseffekte verhindert werden. Zur Überprüfung der subjektiven

Behandlungseinschätzung der Probanden wurden folgende Fragen im Nachbefragungsbogen gestellt:

1. Glauben Sie, dass Sie letzte Nacht das Placebo oder das Medikament erhalten haben?

Medikament

Placebo

2. Wie sicher sind Sie sich, dass Sie in Ihrer obigen Einschätzung richtig liegen?

	Gar nicht		Mittel		Sehr
Sicher	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 2.8 Datenaufbereitung und statistische Auswertung

Im Rahmen der Studie wurden 20 gesunde Männer untersucht. Das Ziel war es, mindestens 15 vollständige Datensätze zu erhalten. Sämtliche Fragebögen und Protokolle wurden in eigens angelegten Probandenakten pseudonymisiert gesammelt und später zwecks Datenauswertung in Excel-Tabellen übertragen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Excel sowie SPSS, die grafische Darstellung mit dem Excel-Programm. Die statistische Auswertung beruhte auf Varianzanalysen (ANOVA) mit den messwiederholten Faktoren *Bedingung* (Dronabinol oder Placebo) und *Zeit* (je nach Parameter) sowie ggf. mit weiteren parameterspezifischen Faktoren wie *Makronährstoffe*. Die Werte zu den einzelnen Zeitpunkten wurden mit Hilfe abhängiger t-Tests auf signifikante Unterschiede überprüft. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert  $< 0,05$ . Alle Ergebnisse werden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben.

Zur Beurteilung der Blutparameter Insulin, Glukose und Cortisol im zeitlichen Verlauf (erste und zweite Nachthälfte) wurde zusätzlich die Fläche unter der Kurve (AUC [*Area Under Curve*]) mittels Trapezmethode berechnet und mittels t-Test verglichen.

Zur Behandlungseinschätzung und zur Beurteilung der eigenen subjektiven Sicherheit dieser Einschätzung wurde der exakte McNemar-Test herangezogen. Dabei handelt es sich um einen statistischen Test für verbundene Stichproben, bei dem ein dichotomes Merkmal (in dem Fall die subjektive Behandlungseinschätzung) genauer betrachtet wird (McNemar, 1947).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probandencharakteristika

Von den 33 Interessenten, die an der Voruntersuchung teilnahmen, wurden 20 Probanden in die Studie eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer erfüllten alle Einschlusskriterien und absolvierten alle Studienabschnitte erfolgreich. Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum vom 29.04.2016 bis 13.04.2017. Tabelle 10 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten der Studienteilnehmer.

**Tabelle 10: Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer**

Variable	Minimum	Maximum	Mittelwert $\pm$ SEM	Varianz
Alter (Jahre)	18,00	29,00	23,15 $\pm$ 0,70	3,12
Größe (m)	1,75	2,03	1,85 $\pm$ 0,01	0,06
Gewicht (kg)	70,00	100,00	79,90 $\pm$ 1,44	6,43
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,37	25,59	23,44 $\pm$ 0,28	1,24

[BMI = Body-Mass-Index; SEM = Standardfehler des Mittelwertes]

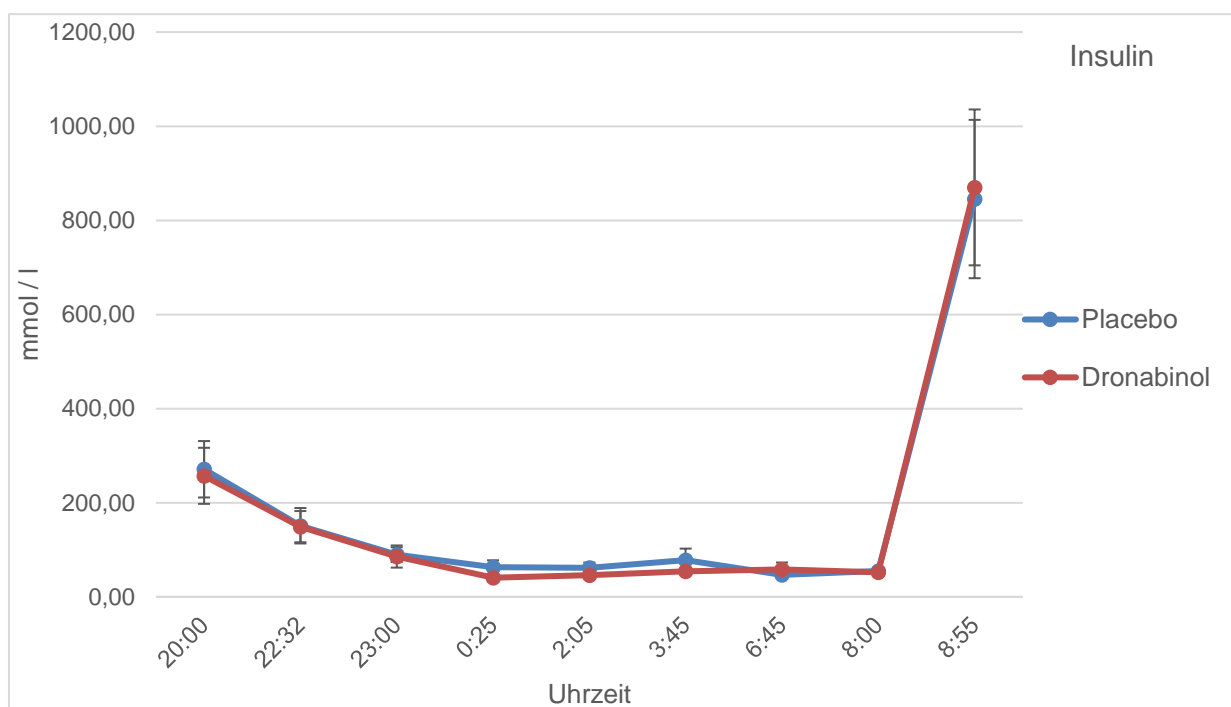
#### 3.2 Blutwerte

Die Blutentnahmen erfolgten nach dem Zeitschema in Tabelle 6 (s. Kap. 2.5). Trotz großer Sorgfalt und verschiedener Vorkehrungen (z. B. Fixierung des Schlauches mittels Mullbinde am Arm des Probanden, Anwärmen des Infusionsbeutels, langsame Entnahme über den gelegten Dreiwegehahn, sofortiges Nachspülen mit NaCl-Lösung) gestalteten sich die Blutentnahmen schwierig. In die folgenden Auswertungen gingen – falls nicht ausdrücklich anders vermerkt – nur Daten von Probanden mit vollständigen Datensätzen ein.



### 3.2.1 Insulin

Abbildung 18 zeigt die Auswertung der Insulin-Konzentrationen (erweitertes Blutentnahme-Schema) von elf Probanden nach Dronabinol- und Placebo-Gabe. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Verläufen der Insulin-Konzentrationen im Untersuchungszeitraum zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang ( $n = 11$ ;  $F [1,10] = 0,045$ ;  $p = 0,83$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*;  $F [2,15] = 0,060$ ;  $p = 0,90$  für die Wechselwirkung *Bedingung*  $\times$  *Zeit*).



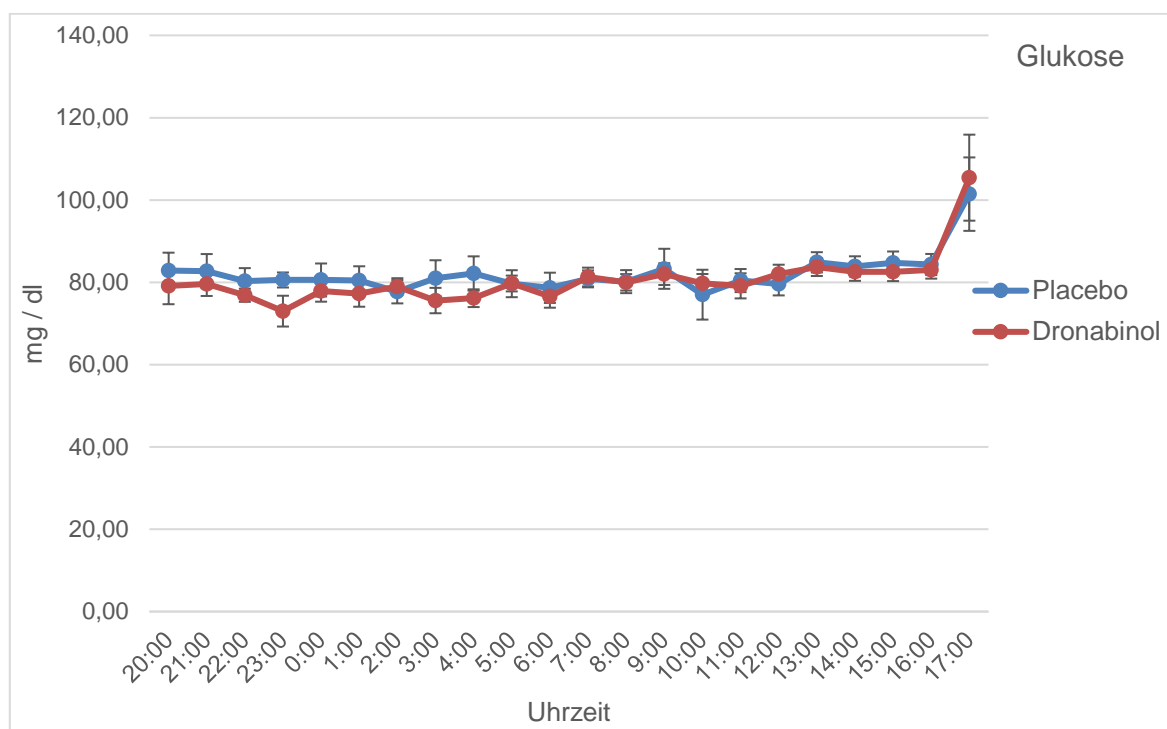
**Abbildung 18: Zeitlicher Verlauf der Insulin-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Auch der am Morgen um 8.55 Uhr postprandial gemessene Insulin-Wert wies in der kompletten Studiengruppe ( $n = 20$ ) keinen Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen auf ( $p = 0,76$ ; t-Test für gepaarte Stichproben). Die AUC-Analysen für die Insulin-Konzentrationen in der ersten Nachthälfte (1. NH: 23:00–02:05 Uhr;  $n = 11$ ;  $p > 0,25$ ; t-Test für gepaarte Stichproben) und in der zweiten Nachthälfte (2. NH: 02:05–06:45 Uhr;  $n = 11$ ;  $p > 0,38$ ; t-Test für gepaarte Stichproben) ergaben im Einklang mit den anderen Ergebnissen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang.

### 3.2.2 Glukose

Bei der engmaschigeren Glukose-Bestimmung nach dem Standard-Blutentnahme-Schema konnte der vollständige Datensatz von sieben Probanden für beide Experimentalnächte herangezogen werden. In Abbildung 19 wird der Verlauf des Glukose-Spiegels in beiden Durchgängen verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen ( $n = 7$ ;  $F [1,6] = 0,371$ ;  $p = 0,57$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*;  $F [3,16] = 0,411$ ;  $p = 0,73$  für die Wechselwirkung *Bedingung*  $\times$  *Zeit*).



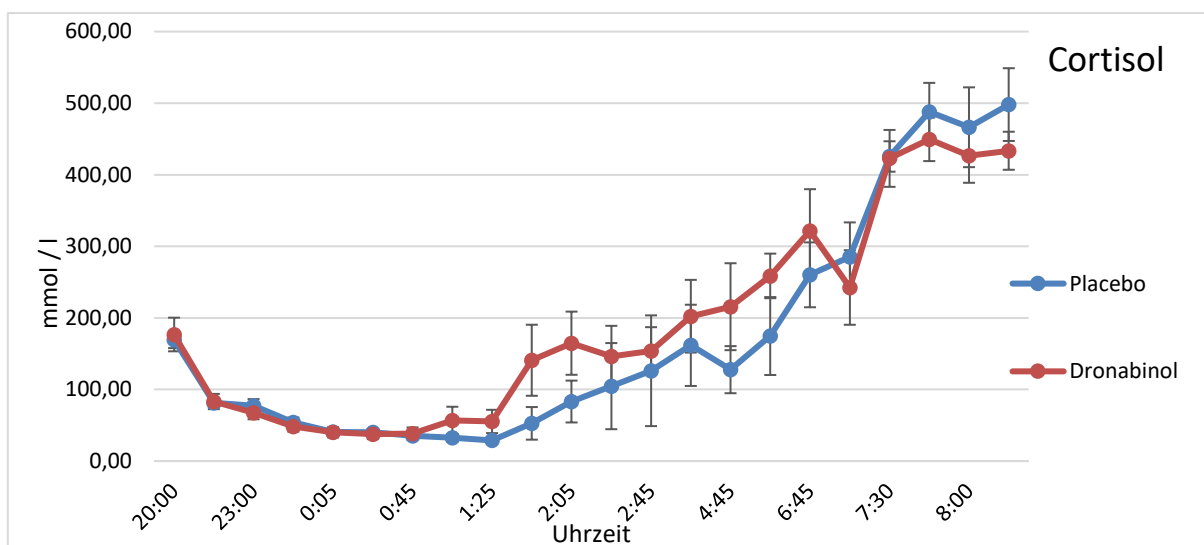
**Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Glukose-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Auch der am Morgen um 08:55 Uhr bei allen Studienteilnehmern ( $n = 20$ ) postprandial gemessene Glukose-Wert wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen auf ( $p = 0,97$ ; t-Test für gepaarte Stichproben). Die AUC-Analysen der Glukose-Konzentrationen in der ersten Nachthälfte (1. NH: 23:00–02:05 Uhr;  $n = 8$ ;  $p > 0,43$ ; t-Test für gepaarte Stichproben) und in der zweiten Nachthälfte (2. NH: 02:05–06:45 Uhr;  $n = 9$ ;  $p > 0,59$ ; t-Test für gepaarte Stichproben) ergaben im Einklang mit den anderen Befunden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

### 3.2.3 Cortisol

Abbildung 20 vergleicht den Verlauf des Cortisol-Spiegels nach Dronabinol- oder Placebo-Gabe ( $n = 6$ ). Der Anstieg des Cortisol-Spiegels in den frühen Morgenstunden entsprach dem physiologischen Nachtprofil ( $n = 6$ ;  $F [3,17] = 36,596$ ;  $p < 0,001$  für den ANOVA-Faktor *Zeit*). Der Ausgangswert von 150–200 mmol/l sank in den ersten vier Stunden nach Schlafbeginn ab, um danach bis zu den frühen Morgenstunden stetig anzusteigen. Über alle Zeitpunkte hinweg unterschied sich der Verlauf der Cortisol-Werte im Überwachungszeitraum nicht signifikant zwischen dem Placebo- und Dronabinol-Durchgang ( $n = 6$ ;  $F [1,5] = 2,738$ ;  $p > 0,15$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*;  $F [4,18] = 1,161$ ;  $p = 0,36$  für die Wechselwirkung *Bedingung*  $\times$  *Zeit*); allerdings ergab der Vergleich der Flächen unter der Kurve in der zweiten Nachthälfte (02:05–06:45 Uhr;  $n = 8$ ) ein höheres Niveau der Cortisol-Werte im Dronabinol- im Vergleich zum Placebo-Durchgang ( $60484 \pm 6996$  vs.  $39506 \pm 7184$  mmol\*min/l;  $p < 0,01$ ; t-Test für gepaarte Stichproben).



**Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Cortisol-Konzentrationen – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Die am Morgen um 08:55 Uhr postprandial gemessenen Cortisol-Werte des gesamten Studienkollektivs ( $n = 20$ ) wiesen keinen Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen auf ( $p = 0,88$ ; t-Test für gepaarte Stichproben). Die AUC-Analyse der Cortisol-Konzentrationen ergab für die erste Nachthälfte (1. NH: 23:00–

02:05 Uhr;  $n = 7$ ;  $p > 0,12$ ; t-Test für gepaarte Stichproben) keinen Unterschied zwischen den Durchgängen.

### 3.3 Nahrungsaufnahme und Hungerregulation

Das Essverhalten und die subjektive Appetitempfindung wurden am Morgen mit Hilfe der Buffet-Methode und verschiedener Tests nach dem Zeitschema in Tabelle 6 (s. Kap. 2.5) untersucht. Nachfolgend werden alle Ergebnisse der in Kapitel 2.5.2–2.5.4 erläuterten Tests vorgestellt.

#### 3.3.1 Subjektive Appetitempfindung – Auswertung der VAS

Die Quantifizierung der subjektiven Appetitempfindung erfolgte mittels VAS. Tabelle 11 gibt einen Überblick über das individuelle Hunger- und Durstgefühl aller Studienteilnehmer nach Dronabinol- und Placebo-Gabe zu drei Zeitpunkten:

- Zeitpunkt 1: 20:10 Uhr – Beginn des Experiments
- Zeitpunkt 2: 07:40 Uhr – direkt nach dem Aufwecken
- Zeitpunkt 3: 16:05 Uhr – Beginn der Nachmittagssitzung

Dabei zeichnete sich ein Unterschied bei der Bewertung des Hungergefühls, d. h. des Bedürfnisses nach Essen-generell, zwischen dem Dronabinol- und dem Placebo-Durchgang zum Zeitpunkt 2 (07:40 Uhr) ab. Das Hungerempfinden der Probanden lag zu diesem Zeitpunkt nach Dronabinol-Gabe signifikant höher ( $n = 20$ ;  $p > 0,049$ ; t-Test für gepaarte Stichproben). Zu den anderen Zeitpunkten bestand kein Unterschied beim Bedürfnis nach Essen-generell zwischen den beiden Versuchsdurchgängen. Das Bedürfnis nach Süßem oder Herzhaftem unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Versuchsdurchgängen. Das Durstgefühl war lediglich zum Zeitpunkt 3 (16:05 Uhr) verschieden und lag nach Dronabinol-Gabe deutlich höher ( $n = 20$ ;  $p > 0,009$ ; t-Test für gepaarte Stichproben).

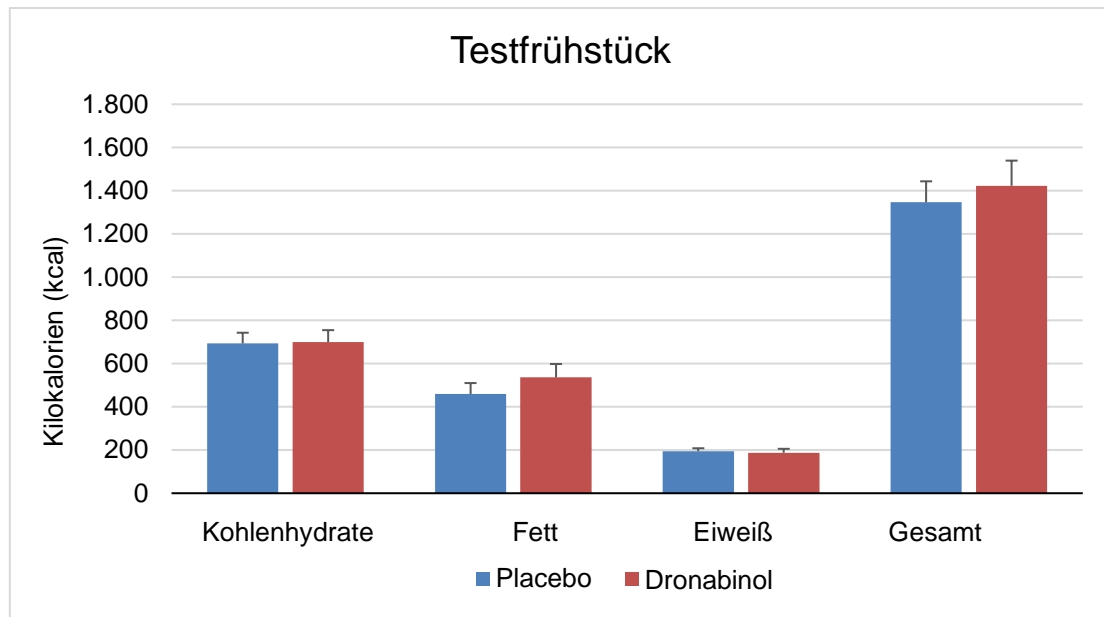
**Tabelle 11: Hungergefühl nach Placebo- und Dronabinol-Gabe – Auswertung der Visuelle Analogskalen (VAS)**

Bedürfnis nach...	Placebo	Dronabinol	t	df	p
	Mittelwert ± SEM	Mittelwert ± SEM			
<b>Zeitpunkt 1 (20:10 Uhr)</b>					
<b>Essen-generell</b>	28,35 ± 6,27	23,85 ± 5,23	0,702	19	0,491
<b>Süßem</b>	20,75 ± 4,31	26,05 ± 6,10	- 0,832	19	0,416
<b>Herzhaftem</b>	29,50 ± 6,89	28,55 ± 6,46	0,136	19	0,893
<b>Durst</b>	37,25 ± 4,25	37,60 ± 4,34	- 0,078	19	0,938
<b>Zeitpunkt 2 (07:40 Uhr)</b>					
<b>Essen-generell</b>	59,80 ± 5,86	45,25 ± 5,09	2,101	19	0,049
<b>Süßem</b>	41,15 ± 5,33	42,05 ± 5,40	- 0,213	19	0,834
<b>Herzhaftem</b>	52,05 ± 6,53	38,75 ± 5,89	1,512	19	0,147
<b>Durst</b>	65,65 ± 4,40	64,15 ± 4,19	0,293	19	0,773
<b>Zeitpunkt 3 (16:05 Uhr)</b>					
<b>Essen-generell</b>	39,65 ± 5,59	38,10 ± 5,68	0,211	19	0,835
<b>Süßem</b>	35,85 ± 6,15	28,75 ± 5,01	1,109	19	0,281
<b>Herzhaftem</b>	35,60 ± 5,83	42,35 ± 6,80	- 0,844	19	0,409
<b>Durst</b>	60,65 ± 3,84	50,80 ± 4,06	2,925	19	0,009

[SEM = Standardfehler des Mittelwertes]

### 3.3.2 Nahrungsaufnahme – Auswertung des Testfrühstücks

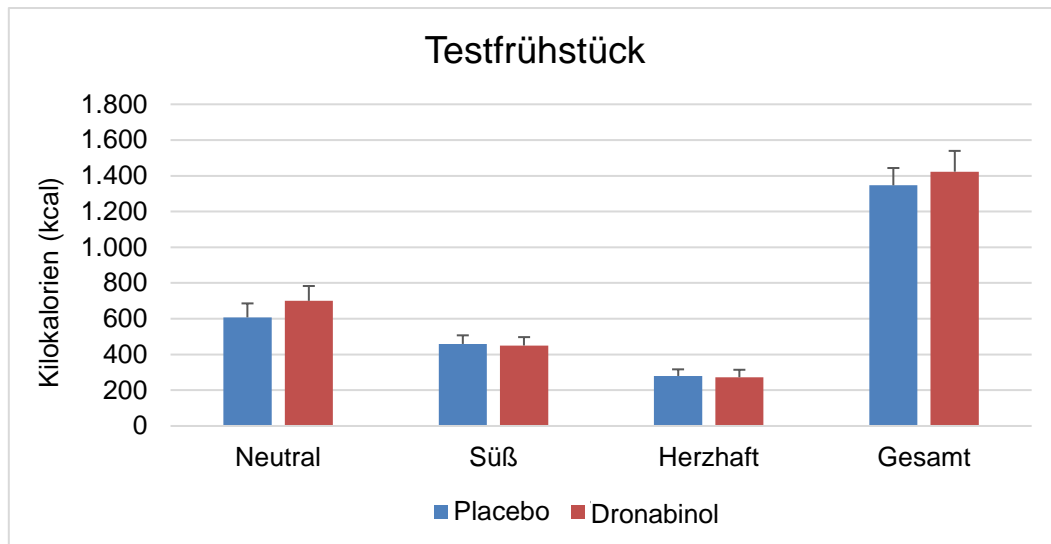
Bei der Auswertung des Testfrühstücks ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsbedingungen Dronabinol und Placebo. Allerdings präferierten in beiden Versuchsbedingungen die Probanden bestimmte Makronährstoffe und Geschmacksrichtungen. Die Kalorienaufnahme, aufgeschlüsselt nach Nährstoffen, ist in Abbildung 21 dargestellt.



**Abbildung 21: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Makronährstoffe beim Testfrühstück – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Sowohl im Dronabinol- als auch im Placebo-Durchgang nahmen die Probanden mehr als 1300 kcal zu sich, ein Unterschied zwischen den Durchgängen bestand nicht ( $F [1,19] = 0,31$ ;  $p = 0,59$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*). Insgesamt wurden signifikant mehr Kohlenhydrate als Fett und Eiweiß sowie mehr Fett als Eiweiß verzehrt ( $F [2,18] = 147,05$ ;  $p < 0,001$  für den ANOVA-Faktor *Makronährstoffe*). Die Aufnahme der Nährstoffgruppen war nach Dronabinol- und Placebo-Gabe vergleichbar ( $F [2,18] = 1,13$ ;  $p = 0,35$  für die Wechselwirkung *Bedingung*  $\times$  *Makronährstoffe*). Abbildung 22 zeigt die in den verschiedenen Geschmacks Kategorien verzehrten Kilokalorien im Dronabinol- und Placebo-Durchgang.



**Abbildung 22: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Geschmackskategorien beim Testfrühstück – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Eine Dronabinol-Gabe am Vorabend beeinflusste, wie schon beschrieben, die Menge der aufgenommenen Kilokalorien nicht (s. oben). In absteigender Reihenfolge wurden signifikant mehr Kalorien über neutrale als süße oder herzhaft Nahrungsmittel aufgenommen (neutral > süß > herzhaft). Am seltensten wurden mit ~ 270 kcal herzhaft Lebensmittel verzehrt ( $F [2,18] = 28,85$ ;  $p < 0,001$  für den ANOVA-Faktor *Geschmackskategorie*). Die Analyse des Interaktionseffekts *Untersuchungsdurchgang / Geschmackskategorie* ergab, dass eine Dronabinol-Gabe die Zusammensetzung der Geschmackskategorien nicht änderte ( $F [2,18] = 0,59$ ;  $p = 0,57$  für die Wechselwirkung *Bedingung  $\times$  Geschmackskategorie*).

Tabelle 12 listet alle im Testfrühstück angebotenen Lebensmittel und die jeweilige verzehrte Kalorienmenge im Dronabinol- und Placebo-Durchgang auf. Es fällt auf, dass im Dronabinol-Durchgang im Vergleich zum Placebo-Durchgang weniger Milch, aber mehr Butter konsumiert wurde.

**Tabelle 12: Energiegehalt aller beim Testfrühstück konsumierten Lebensmitteln – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

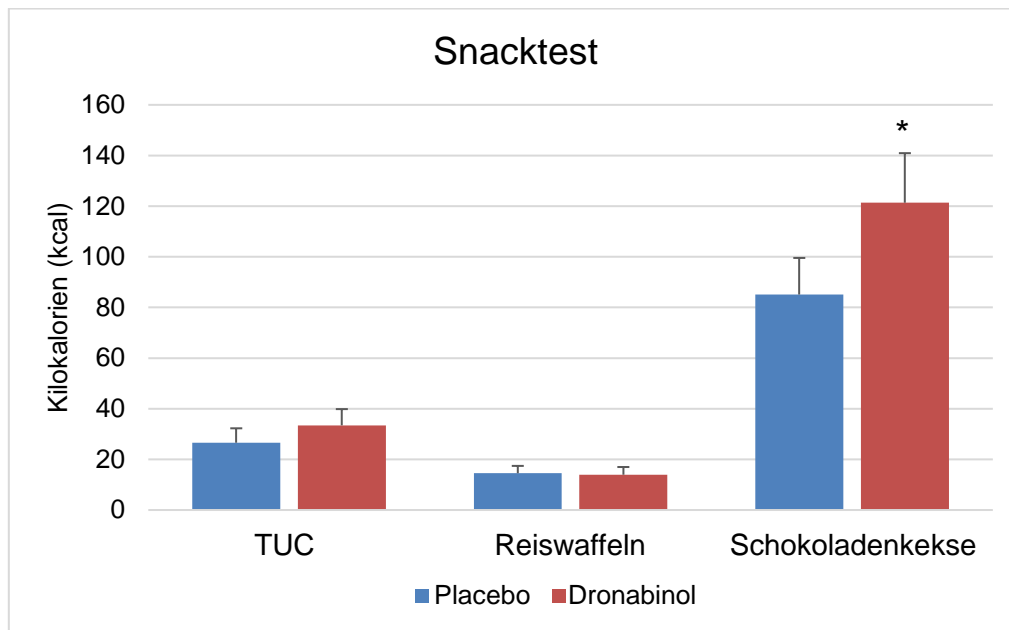
Kilokalorien (kcal)		Placebo	Dronabinol	t	df	p
Variable		Mittelwert ± SEM	Mittelwert ± SEM			
Neutral	Milch	45,36 ± 19,48	13,06 ± 13,06	2,198	19	0,041
	Brötchen	320,48 ± 59,82	376,61 ± 52,08	- 0,708	19	0,487
	Vollkornbrot	81,43 ± 31,10	53,76 ± 24,91	1,028	19	0,317
	Weißbrot	13,54 ± 8,74	8,29 ± 4,93	0,535	19	0,599
	Butter	146,90 ± 30,81	248,56 ± 42,57	- 2,192	19	0,041
Süß	Zucker	2,44 ± 1,43	1,83 ± 1,27	0,498	19	0,625
	Erdbeermilch	57,47 ± 17,16	59,42 ± 14,86	- 0,120	19	0,906
	Konfitüre (Erdbeere / Aprikose)	26,83 ± 8,14	39,13 ± 11,45	- 0,977	19	0,341
	Nutella	72,58 ± 20,04	70,67 ± 16,40	0,097	19	0,924
	Honig	16,01 ± 7,25	26,32 ± 9,11	- 1,406	19	0,176
	Fruchtquark	80,40 ± 13,24	54,59 ± 16,14	1,356	19	0,191
	Vanillepudding	39,48 ± 13,84	42,22 ± 15,00	- 0,187	19	0,854
	Saft	68,85 ± 9,31	74,74 ± 7,64	- 0,602	19	0,554
	Apfel	23,39 ± 11,25	7,20 ± 6,95	1,166	19	0,258
	Banane	35,86 ± 13,05	24,67 ± 9,85	0,706	19	0,489
	Birne	16,08 ± 6,48	17,79 ± 8,38	- 0,153	19	0,880
	Orange	7,05 ± 4,97	12,99 ± 7,31	- 0,770	19	0,451
	Mandarine	12,60 ± 5,16	18,55 ± 5,21	- 0,755	19	0,459
Herzhaft	Geflügelwurst	35,82 ± 5,47	40,63 ± 9,54	- 0,499	19	0,624
	Cervelatwurst	56,79 ± 13,98	64,50 ± 12,19	- 0,420	19	0,679
	Schnittkäse	135,23 ± 20,60	126,15 ± 24,37	0,291	19	0,774
	Philadelphia	38,28 ± 11,86	20,91 ± 8,23	1,223	19	0,236
	Kräuterfrischkäse	13,73 ± 5,88	20,27 ± 6,89	- 1,009	19	0,326

[SEM = Standardfehler des Mittelwertes]



### 3.3.3 Hedonische Nahrungsaufnahme – Auswertung des Snacktests

Die Abbildung 23 veranschaulicht die über die unterschiedlichen Snacks aufgenommenen Kilokalorien in den beiden Versuchsdurchgängen.



**Abbildung 23: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Snacks beim Snacktest – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

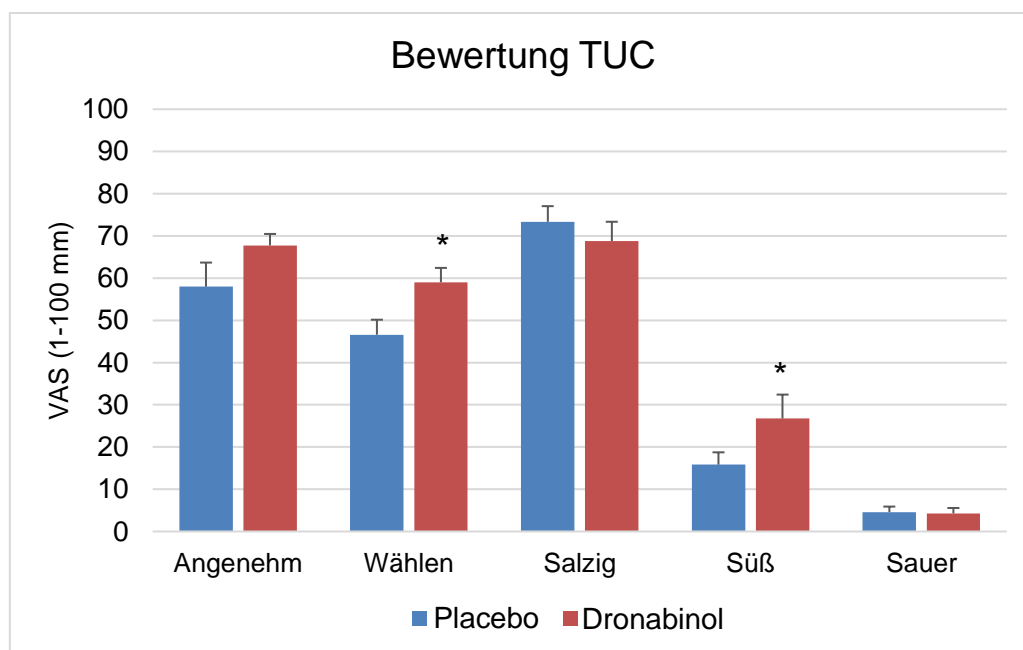
\* (Schokoladenkekse [kcal]:  $85,09 \pm 14,46$  vs.  $121,34 \pm 19,58$ ;  $p = 0,006$ ); alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Wie dargestellt, wurden im Snacktest beim Dronabinol- und Placebo-Durchgang unterschiedliche Mengen an Kilokalorien verzehrt ( $F [1,19] = 8,48$ ;  $p = 0,009$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*). Auch die über die verschiedenen Snacksorten konsumierten Kilokalorien unterschieden sich signifikant ( $F [2,18] = 16,99$ ;  $p < 0,001$  für den ANOVA-Faktor *Snacksorten*). Wie der Interaktionseffekt (*Bedingung / Snacksorten*) zeigt, reagierten die konsumierten Mengen der drei Snacksorten unterschiedlich auf eine Dronabinol-Gabe ( $F [2,18] = 6,20$ ;  $p = 0,009$  für die Wechselwirkung *Bedingung  $\times$  Snacksorten*).

Eine weitere Analyse befasste sich mit dem Verhältnis des Konsums der verschiedenen Snacksorten. Unter Dronabinol-Gabe verschob sich das Verhältnis Reiswaffeln / Schokoladenkekse ( $p = 0,003$ ) und salzige Kekse / Schokoladenkekse ( $p = 0,025$ ) jeweils zugunsten der fetthaltigen Schokoladenkekse. Das Verhältnis der verzehrten salzigen Kekse und Reiswaffeln veränderte sich hingegen nicht ( $p = 0,182$ ).

- TUC vs. Reiswaffeln:  $t(19) = 1,384$ ;  $p = 0,182$  (kein Unterschied)
- TUC vs. Schokoladenkeks:  $t(19) = -2,425$ ;  $p = 0,025$  (Schokoladenkeks > TUC)
- Reiswaffeln vs. Schokoladenkeks:  $t(19) = -3,364$ ;  $p = 0,003$   
(Schokoladenkeks > Reiswaffeln)

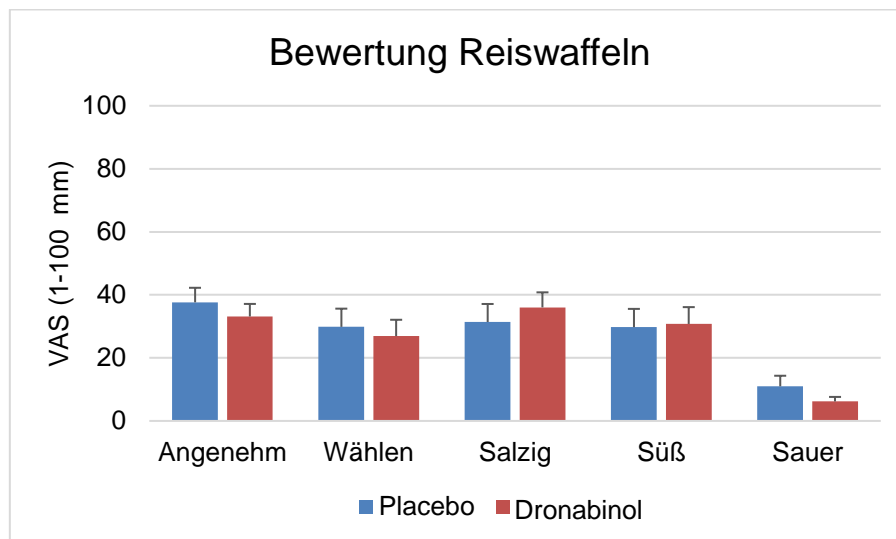
Die Abbildung 24 zeigen die Auswertung der VAS zur Bewertung der Snacks. Die Probanden wurden in beiden Durchgängen befragt, wie angenehm sie den Geschmack der Snacks (Schokoladenkeks, TUC-Keks und Reiswaffeln) empfinden, wie häufig sie die Snacks wählen würden und wie salzig, süß und sauer sie den Geschmack der Snacks beurteilen. Nach Dronabinol-Gabe würden sich die Probanden häufiger für die salzigen Kekse entscheiden (VAS [Wählen]:  $46,60 \pm 3,56$  vs.  $59,02 \pm 3,40$ ;  $p = 0,033$ ). Unter dem Einfluss von Dronabinol empfanden die Probanden die salzigen TUC-Kekse als deutlich süßer (VAS [Süß]:  $15,82 \pm 2,92$  vs.  $26,75 \pm 5,67$ ;  $p = 0,036$ ). Bei der Bewertung der Geschmacksrichtungen „salzig“ und „sauer“ fehlten Unterschiede zwischen den beiden Durchgängen (s. Abb. 24).



**Abbildung 24: Bewertung der TUC-Kekse durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Fragen: Angenehm – Wie angenehm fanden Sie den Geschmack? Wählen – Wie oft würden Sie den Snack wählen? Salzig / Süß / Sauer – Wie empfanden Sie den Geschmack? \* (VAS [Wählen]:  $46,60 \pm 3,56$  vs.  $59,02 \pm 3,40$ ;  $p = 0,033$ ), (VAS [Süß]:  $15,82 \pm 2,92$  vs.  $26,75 \pm 5,67$ ;  $p = 0,036$ ); alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

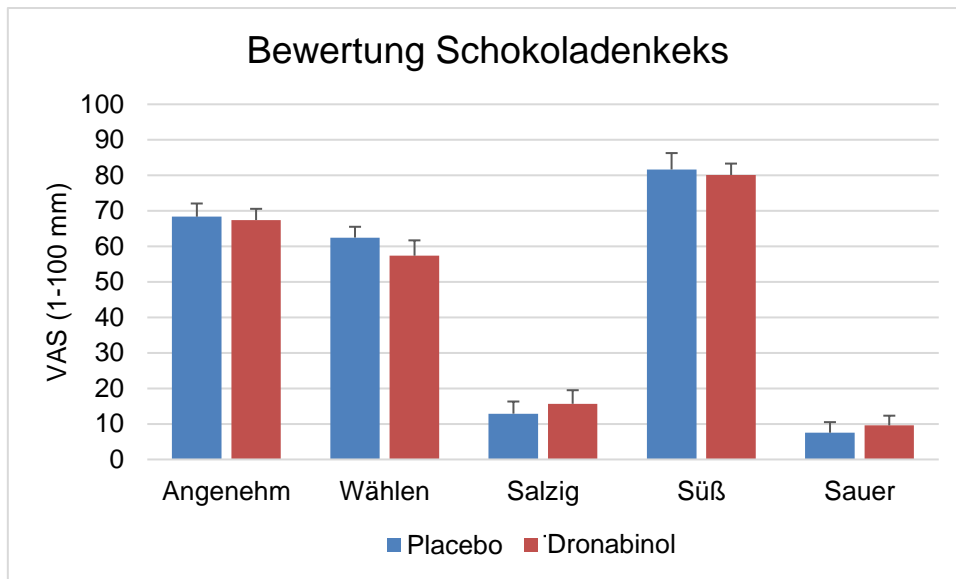
Bei der Bewertung der Reiswaffeln zeigte die Dronabinol-Gabe keinen Effekt. Weder bei den Fragen „Wie angenehm fanden Sie den Geschmack?“ bzw. „Wie oft würden Sie den Snack wählen?“ noch bei der Bewertung der Geschmacksempfindungen süß, salzig und sauer gab es signifikante Abweichungen zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang (s. Abb. 25).



**Abbildung 25: Bewertung der Reiswaffeln durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Fragen: Angenehm – Wie angenehm fanden Sie den Geschmack? Wählen – Wie oft würden Sie den Snack wählen? Salzig / Süß / Sauer – Wie empfanden Sie den Geschmack? Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

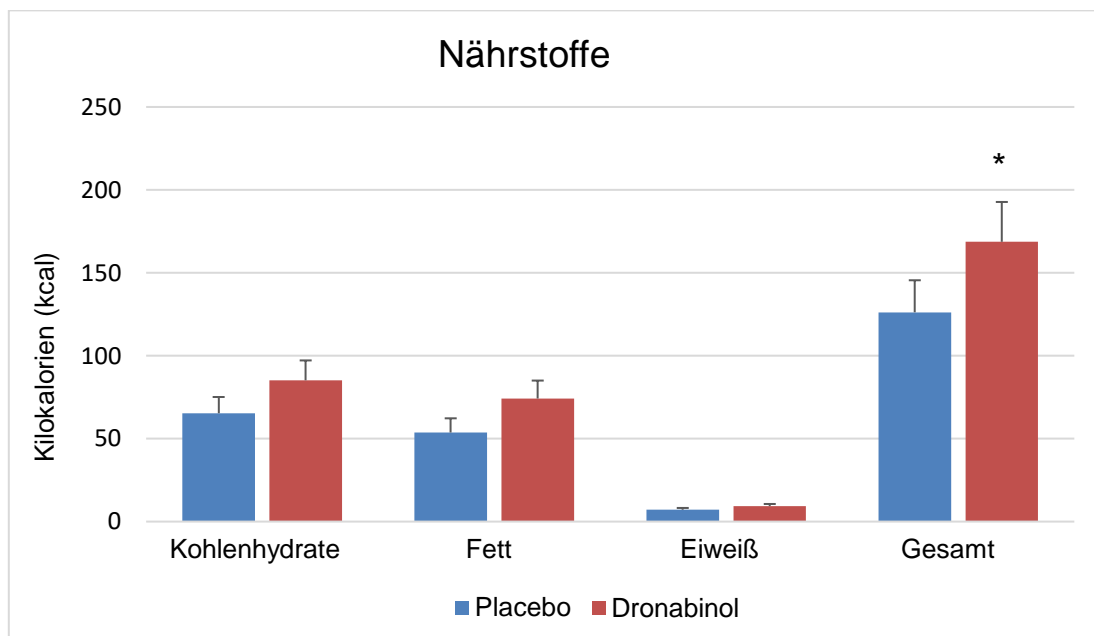
Auch bei der Bewertung der Schokoladenkekse zeichneten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang ab (s. Abb. 26).



**Abbildung 26: Bewertung der Schokoladenkekse durch die Probanden (visuelle Analogskala) – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

Fragen: Angenehm – Wie angenehm fanden Sie den Geschmack? Wählen – Wie oft würden Sie den Snack wählen? Salzig / Süß / Sauer – Wie empfanden Sie den Geschmack? Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Abbildung 27 stellt die im Snacktest verzehrten Kalorienmengen nach Nährstoffen im Dronabinol- und Placebo-Durchgang gegenüber.



**Abbildung 27: Energiegehalt (kcal) der verzehrten Nährstoffe beim Snacktest – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

\* (Gesamtkalorienmenge [kcal]:  $126,18 \pm 19,31$  vs.  $168,69 \pm 24,02$  kcal;  $p = 0,009$ ); alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben.

Beim Snacktest bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich der insgesamt konsumierten Kilokalorien zwischen dem Dronabinol- und dem Placebo-Durchgang ( $F [1,19] = 8,48$ ;  $p = 0,009$  für den ANOVA-Faktor *Bedingung*). Nach der Dronabinol-Gabe nahmen die Probanden beim Snacktest insgesamt 42,51 kcal mehr zu sich (s. Abb. 27). Bei der Analyse der konsumierten Nährstoffgruppen zeichnete sich eine deutliche Dominanz der Kohlenhydrate ab. Insgesamt wurden mehr Kohlenhydrate als Fett und wiederum mehr Fett als Eiweiß verzehrt ( $F [2,18] = 25,78$ ;  $p < 0,001$  für den ANOVA-Faktor *Nährstoffgruppen*). Die Analyse des Interaktionseffekts (*Bedingung / Nährstoffgruppen*) ergab eine signifikante Wechselwirkung ( $F [2,18] = 6,41$ ;  $p = 0,008$  für *Bedingung × Nährstoffgruppen*). Dieser Befund belegt, dass die verzehrten Mengen in den Nährstoffgruppen unterschiedlich auf eine Dronabinol-Gabe reagierten.

Das Verhältnis der Aufnahme von Kohlenhydraten und Fett unterschied sich in den beiden Versuchsdurchgängen nicht ( $p = 0,718$ ). Die Gegenüberstellung von Kohlenhydraten und Eiweiß zeigte einen Dronabinol-Effekt zugunsten der aufgenommenen Kohlenhydrat-Menge ( $p = 0,015$ ). Das Verhältnis der aufgenommenen Fett- und Eiweiß-Menge änderte sich im Dronabinol-Durchgang zugunsten der Fett-Menge ( $p = 0,005$ ).

- Kohlenhydrate vs. Fett:  $t (19) = - 0,37$ ;  $p = 0,718$  (kein Unterschied)
- Kohlenhydrate vs. Eiweiß:  $t (19) = 2,68$ ;  $p = 0,015$  (Kohlehydrate > Eiweiß)
- Fett vs. Eiweiß:  $t (19) = 3,2$ ;  $p = 0,005$  (Fett > Eiweiß)

### 3.4 Blutdruck und Herzrate

Die Messdaten für die Herzrate (Puls) und den systolischen / diastolischen Blutdruck zu den Untersuchungszeitpunkten können der Tabelle 13 entnommen werden. Der Großteil der Daten zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang. Eine Ausnahme bildete der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt 5 (07:30 Uhr), also direkt nach dem Aufwecken der Probanden. Zu diesem Zeitpunkt war der systolische Blutdruck im Dronabinol-Durchgang signifikant geringer ( $p < 0,040$ ; t-Test für gepaarte Stichproben).

**Tabelle 13: Herzrate und Blutdruck – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

	Placebo	THC	t	df	p
Variable	Mittelwert ± SEM	Mittelwert ± SEM			
<b>Zeitpunkt 1 (20:00 Uhr)</b>					
Herzrate	69,74 ± 2,61	69,30 ± 2,99	0,097	18	0,924
Blutdruck systolisch	129,58 ± 2,86	130,05 ± 2,67	0,019	18	0,985
Blutdruck diastolisch	74,37 ± 2,09	75,25 ± 2,16	- 0,658	18	0,519
<b>Zeitpunkt 2 (20:32 Uhr)</b>					
Herzrate	61,05 ± 2,53	62,30 ± 2,91	- 0,516	18	0,612
Blutdruck systolisch	128,68 ± 3,69	124,15 ± 1,93	1,481	18	0,156
Blutdruck diastolisch	77,00 ± 2,76	76,45 ± 2,25	0,181	18	0,858
<b>Zeitpunkt 3 (23:00 Uhr)</b>					
Herzrate	60,79 ± 2,42	58,55 ± 3,65	0,655	18	0,521
Blutdruck systolisch	122,95 ± 2,31	123,30 ± 1,51	0,041	18	0,968
Blutdruck diastolisch	70,58 ± 2,22	71,35 ± 1,82	- 0,499	18	0,624
<b>Zeitpunkt 4 (07:15 Uhr)</b>					
Herzrate	63,74 ± 3,88	62,85 ± 2,11	0,427	18	0,675
Blutdruck systolisch	121,42 ± 2,16	120,75 ± 2,02	0,239	18	0,814
Blutdruck diastolisch	69,58 ± 2,20	68,55 ± 2,17	0,234	18	0,818
<b>Zeitpunkt 5 (07:30 Uhr)</b>					
Herzrate	62,26 ± 2,74	62,85 ± 2,11	0,550	18	0,589
Blutdruck systolisch	124,95 ± 2,04	120,75 ± 2,02	2,218	18	0,040
Blutdruck diastolisch	69,00 ± 1,77	68,55 ± 2,17	- 0,623	18	0,541
<b>Zeitpunkt 6 (07:45 Uhr)</b>					
Herzrate	60,53 ± 2,68	61,70 ± 2,20	- 0,553	18	0,587
Blutdruck systolisch	124,95 ± 1,88	122,65 ± 2,31	1,183	18	0,252
Blutdruck diastolisch	70,89 ± 2,72	67,90 ± 1,72	0,844	18	0,410
<b>Zeitpunkt 7 (08:00 Uhr)</b>					
Herzrate	62,06 ± 2,94	61,65 ± 2,25	- 0,182	17	0,857
Blutdruck systolisch	123,67 ± 1,79	122,00 ± 1,91	1,101	17	0,286
Blutdruck diastolisch	68,78 ± 1,62	69,00 ± 1,76	- 0,263	17	0,796
<b>Zeitpunkt 8 (08:55 Uhr)</b>					
Herzrate	71,05 ± 3,59	67,20 ± 2,27	0,900	18	0,380
Blutdruck systolisch	129,79 ± 2,73	125,10 ± 1,76	1,683	18	0,110
Blutdruck diastolisch	72,26 ± 3,13	70,50 ± 1,57	0,397	18	0,696

[SEM = Standardfehler des Mittelwertes]

### 3.5 Behandlungseinschätzung und Nebenwirkungen

Im Anschluss an die Experimentalnächte wurden die Probanden befragt, ob sie ihrer Meinung nach das Verum oder das Placebo erhalten haben. Die Quoten der korrekten und falschen Einschätzungen sind in Tabelle 14 aufgeführt. Beim Dronabinol-Durchgang schätzten 45 % der Probanden die Behandlung korrekt ein, beim Placebo-Durchgang 35 %.

**Tabelle 14: Behandlungseinschätzung der Probanden im Placebo- und Dronabinol-Durchgang**

Einschätzung	Placebo-Durchgang	Dronabinol-Durchgang
„Präparat erhalten“	65 %	45 %
„Präparat nicht erhalten“	35 %	55 %

Der exakte Test nach McNemar ergab, dass die Probanden nicht überzufällig häufig richtig einschätzen konnten, ob sie Dronabinol oder Placebo erhalten hatten ( $p = 0,77$ ). Wie Tabelle 15 zeigt, unterschied sich die subjektive Sicherheit, mit der die Probanden dieses Urteil abgaben, nicht zwischen den beiden Versuchsdurchgängen ( $p = 0,84$ ; t-Test).

**Tabelle 15: Subjektive Sicherheit der Einschätzung – Vergleich Dronabinol- und Placebo-Durchgang**

	Placebo Mittelwert $\pm$ SEM	Dronabinol Mittelwert $\pm$ SEM	t	df	p
<b>Sicherheit</b>	3,15 $\pm$ 0,29	3,20 $\pm$ 0,30	-0,203	19	0,841

[SEM = Standardfehler des Mittelwertes]

Keiner der Probanden berichtete in den experimentellen Phasen über unerwünschte akute Nebenwirkungen von Dronabinol wie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie, Halluzination oder Desorientiertheit.

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeine Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des oral verabreichten Medikaments Dronabinol auf schlafassoziierte metabolische Prozesse untersucht. An dem Experiment im Crossover-Design nahmen 20 gesunde männliche Probanden teil. Zahlreiche Studien belegen den Einfluss des ECS auf die Steuerung der Nahrungsaufnahme. Schon Bellocchio et al. (2010) zeigten in Tierexperimenten, dass der Verzehr von kalorienreichen und süßen Nahrungsmitteln nach der Gabe von Endocannabinoiden oder exogenen Agonisten deutlich ansteigt.

In der vorliegenden Studie traten keine Unterschiede hinsichtlich der verzehrten Nahrungsmittelmenge beim Testfrühstück beim Dronabinol- und Placebo-Durchgang auf. Beim Snacktest zur Messung der stärker hedonisch akzentuierten Nahrungsaufnahme verzehrten die Probanden im Dronabinol-Durchgang jedoch mehr fettreiche Schokoladenkekse, obwohl ihr Kalorienbedarf durch das Testfrühstück ausreichend gedeckt war. Bei der hedonischen Snackbewertung mittels VAS traten nur bei der Bewertung der salzigen Kekse signifikante Unterschiede auf. Diese wurden unter Dronabinol als süßer empfunden. Zudem hätten sich die Probanden nach Dronabinol-Gabe häufiger für salzige Kekse entschieden.

Weiter unterschied sich das subjektive Hungergefühl, d. h. das Bedürfnis nach Essen am Morgen (07:40 Uhr). Das Hungerempfinden war nach der Dronabinol-Gabe deutlich größer, obwohl gleich viele Kilokalorien in beiden Versuchsdurchgängen konsumiert wurden (s. Tab. 12). Auch bei der Quantifizierung der subjektiven Durstempfindung zeichnete sich um 16:05 Uhr ein gesteigertes Durstgefühl im Dronabinol-Durchgang ab.

Darüber hinaus ließen sich in der zweiten Nachthälfte Anzeichen für eine Erhöhung des Cortisol-Spiegels nach Dronabinol-Gabe erkennen. Die Messung des Insulin- und Glukose-Spiegels ergab dagegen keine unterschiedlichen Verläufe nach Placebo und Dronabinol-Gabe. Die vorliegende Studie deutet auf eine Intensivierung der Signalübertragung im ECS durch die vorabendliche Gabe des Medikaments Dronabinol hin, die vermutlich die morgendliche hedonische Nahrungsaufnahme beeinflusste.



## 4.2 Exogene Cannabinoide und ihr Einfluss auf die metabolische Signalübertragung im ESC

In der vorliegenden Studie zeigte die abendliche Aufnahme von Dronabinol keinen Effekt auf die Nahrungsaufnahme beim Testfrühstück. Im Dronabinol- und Placebo-Durchgang verzehrten die Probanden etwa 1300 Kilokalorien. Ein Großteil der Kalorien wurde über Kohlenhydrate aufgenommen, gefolgt von Fett und Eiweiß. Zudem wurden signifikant mehr Kalorien in Form neutraler als in Form süßer oder herzhafter Nahrungsmittel konsumiert. Am seltensten wurden mit ~ 270 kcal herzhaftes Lebensmittel verzehrt. Die Analyse des Interaktionseffekts *Bedingung* × *Geschmackskategorie* ergab, dass die Dronabinol-Gabe die Zusammensetzung der Geschmackskategorien nicht änderte. Auffällig war jedoch die vermehrte Aufnahme von Butter und der reduzierte Konsum von Milch im Dronabinol-Durchgang im Vergleich zum Placebo-Durchgang.

Die vom Körper synthetisierten Endocannabinoide binden an ubiquitär vorkommende CB-Rezeptoren (CB1- und CB2-Rezeptor). Das ECS umfasst neben den CB-Rezeptoren und den endogenen Liganden auch Enzyme zur Synthese und zum Abbau der Endocannabinoide (Di Marzo et al., 1998). Laut den Experimenten von Cota et al. (2003b) führt ein CB1-Mangel bzw. eine gestörte CB1-Expression bei Mäusen zu einem verringerten Körpergewicht, einer verringerten Fettmasse und zu einer Hypophagie. Jamshidi und Taylor (2001) wiesen in ihrer klinischen Studie den appetitfördernden Effekt von Endocannabinoiden durch eine intrahypothalamische Injektion von AEA nach. Sowohl periphere als auch zentrale Effekte von AEA verursachen eine erhöhte Nahrungsaufnahme bei Nagetieren (Williams und Kirkham, 1999; Jamshidi und Taylor 2001; Hao et al., 2000). Aufgrund des ubiquitären Vorkommens der CB1-Rezeptoren und der Endocannabinoide im Gehirn und ihrer Funktionen bei der Steuerung der Nahrungsaufnahme (Howlett et al., 2002) wurde das ECS als wahrscheinlicher Modulator für das Nahrungsverhalten identifiziert (Cota et al., 2003a; Mechoulam und Pride, 2001). Auch die Bindung endogener Cannabinoide an periphere CB1-Rezeptoren ist an der Steuerung der Energiehomöostase beteiligt (Gómez et al., 2002).

Die Aufnahme eines CB1-Rezeptor-Agonisten (Dronabinol) führte in der vorliegenden klinischen Humanstudie nicht zu einer erhöhten Aufnahme von Kilokalorien, aber laut VAS-Erhebungen teilweise zu einem gesteigerten subjektiven

Hunger- und Durstgefühl. Das allgemeine Bedürfnis nach Essen lag zum Zeitpunkt 2 (07:40 Uhr) im Dronabinol-Durchgang signifikant höher. Zu den anderen Zeitpunkten bestand für diesen Parameter kein Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen. Auch das Bedürfnis nach Süßem oder Herzhaftem unterschied sich zu keinem Zeitpunkt signifikant zwischen den Versuchsdurchgängen. Das Durstgefühl war lediglich zum Zeitpunkt 3 (16:05 Uhr) verschieden und nach Dronabinol-Gabe deutlich höher. Die vorliegenden Befunde aus dem Testfrühstück widersprechen zahlreichen Tierstudien, die einen gesteigerten Verzehr von kalorienreichen und süßen Nahrungsmitteln nach Gabe von Endocannabinoiden oder exogenen Agonisten fanden (Bellocchio et al., 2010; Jamshidi und Taylor, 2001; Williams und Kirkham, 1999).

In diesem Kontext ist die Frage interessant, wie stark der zirkadiane Rhythmus die CB1-Rezeptor-Aktivität und damit den Einfluss des ECS auf das Nahrungsverhalten moduliert. Die Wechselwirkung zwischen den zirkadianen Zyklen, dem Schlaf-Wach-Verhalten und dem ECS ist Gegenstand zahlreicher Studien. Laut epidemiologischer und experimenteller Untersuchungen regt kurzer sowie schlechter Schlaf die Nahrungsaufnahme an und steigert langfristig das Körpergewicht (Schmid et al., 2015). 2015 zeigten Hanlon et al. in einer klinischen Studie, dass die Aktivität des ECS-Systems maßgeblich durch den zirkadianen Rhythmus geprägt wird. Bei den Probanden erreichte die 2-AG-Serumkonzentration im Bereich des Mittelschlafs, der mit dem Mittelpunkt des Nachtfastens übereinstimmt, ihren Tiefpunkt. Die höchsten 2-AG-Konzentrationen traten am frühen bis mittleren Nachmittag auf. Weiter beeinflusst der zirkadiane Rhythmus die CB1-Rezeptor-Dichte in einigen Gehirnarealen (Martinez-Vargaz et al., 2003; Rueda-Orozco et al., 2008). Die Tatsache, dass endogene und exogene Cannabinoide physiologische, dem zirkadianen Rhythmus unterliegende Prozesse (z. B. Nahrungsaufnahme, Gedächtnisaktivität, Schlaf-Wach-Rhythmus, Körpertemperatur) modulieren (Valenti et al., 2004), könnte auf eine Steuerfunktion des ECS bei zirkadianen und schlafassoziierten Prozessen hindeuten (Valenti et al., 2004; Murillo-Rodriguez et al., 2006). Trotz der Erkenntnisse zur Kontrolle des Energiehaushalts durch die zirkadiane Rhythmik (Asher und Schibler, 2011; Bass und Takahashi, 2010) fehlen Informationen zum Zusammenhang zwischen dem ECS und der zirkadianen Rhythmik auf molekularer Ebene.

In diesem Zusammenhang muss auch die Dauer der Cannabinoid-Exposition berücksichtigt werden. Studien belegen, dass ein akuter bzw. chronischer Cannabis-

Konsum unterschiedliche bzw. gegensätzliche physiologische Effekte haben kann (Maykut, 1985). Nach peroraler Applikation setzt die Wirkung von Dronabinol innerhalb von 30–60 min ein; das Wirkmaximum wird nach 2–4 Stunden erreicht. Psychotrope Effekte dauern 4–6 Stunden an, während der appetitstimulierende Effekt bis zu 24 Stunden und länger anhalten kann (Huestis, 2005). Laut des DAC/NRF (2017) wird zur Appetitstimulation eine tägliche Dosis von 2,5 mg Dronabinol bei Erwachsenen empfohlen. Eine Dosisescalation ist bis zu 15 mg/ml pro Einzelgabe möglich.

### 4.3 Dronabinol und hedonische Nahrungsaufnahme

In der vorliegenden Studie sollte mit einem Snacktest im Anschluss an das Testfrühstück der Einfluss von Dronabinol auf die hedonisch motivierte Nahrungsaufnahme untersucht werden. Bei den Probanden führte eine Dronabinol-Gabe zu einem gesteigerten Snackkonsum. Trotz vorheriger Nahrungsaufnahme bei einem ergiebigen Testfrühstück, bei dem sich die Probanden ad libitum bedienen durften, nahmen die Probanden im Dronabinol-Durchgang im Vergleich zum Placebo-Durchgang mehr Schokoladenkekse und damit mehr Fett zu sich (s. Abb. 23). Insgesamt wurden nach der Dronabinol-Gabe 42,51 kcal mehr an Nahrungsmitteln aufgenommen (s. Abb. 27). Bei der Analyse der konsumierten Nährstoffgruppen zeichnete sich eine deutliche Dominanz der Kohlenhydrate ab. Insgesamt wurden mehr Kohlenhydrate als Fett und wiederum mehr Fett als Eiweiß verzehrt. Die Analyse des Interaktionseffekts (*Bedingung × Nährstoffgruppen*) zeigte einen signifikanten Unterschied. Dieser Befund belegt, dass die verzehrten Mengen in den Nährstoffgruppen unterschiedlich auf eine Dronabinol-Gabe reagierten und Dronabinol damit in Abhängigkeit von der Nährstoffgruppe differenziell auf die Nahrungsaufnahme wirkte.

Das Verhältnis der Aufnahme von Kohlenhydraten und Fett war in beiden Versuchsdurchgängen vergleichbar. Beim Verhältnis der aufgenommenen Kohlenhydrat- und Eiweiß-Menge wirkte sich Dronabinol zugunsten der Kohlenhydrate aus und beim Verhältnis der Fett- und Eiweiß-Menge zugunsten der Fette. Auch die über die verschiedenen Snacksorten konsumierten Kilokalorien unterschieden sich signifikant. Wie der Interaktionseffekt (*Behandlungsdurchgang × Snacksorte*) zeigt, reagierten die konsumierten Mengen der drei Snacksorten unterschiedlich auf eine

Dronabinol-Gabe. Daher können die Haupteffekte nur bedingt interpretiert werden. Der paarweise t-Test ermöglichte auch hier eine Analyse des Effekts von Dronabinol auf das Verhältnis des Konsums der verschiedenen Snacksorten. Unter Dronabinol-Gabe verschob sich das Verhältnis Reiswaffeln / Schokoladenkekse und TUC-Kekse / Schokoladenkekse jeweils zugunsten der fetthaltigen Schokoladenkekse. Das Verhältnis der verzehrten TUC-Kekse und Reiswaffeln veränderte sich hingegen nicht.

Vermutlich handelt es sich bei der verstärkten Aufnahme der Schokoladenkekse um eine hedonisch akzentuierte Wahl. Stark appetitanregende und belohnungsassoziierte Nahrungsstimuli können Sättigungssignale in den Hintergrund treten lassen und somit den Nahrungsmittelkonsum drastisch erhöhen (Cornell et al., 1989). Verschiedene Studien belegen, dass bei Adipositas ein dauerhaft erhöhtes Endocannabinoid-Niveau vorliegt (Di Marzo et al., 2001; Di Marzo et al., 2009). Neuronale Verbindungen, die das Essverhalten steuern, stellen die Verbindungsstelle zwischen der hedonisch und homöostatisch motivierten Nahrungszufuhr dar. Die homöostatisch motivierte Nahrungsaufnahme findet aufgrund entleerter Energiespeicher oder aufgrund eines gesteigerten Energiebedarfs statt. In den modernen Industrieländern steigt jedoch der Einfluss der hedonisch akzentuierten Nahrungsaufnahme stetig an (Popkin, 2002). Dabei ist es möglich, dass die hedonisch motivierte Nahrungsaufnahme die physiologische Energieregulation überdeckt (Wang et al., 2009). Da es sich um eine zunächst freiwillige Aufnahme von Nahrungsmitteln handelt, werden der hedonisch motivierten Nahrungsaufnahme suchartige Eigenschaften zugeschrieben (Berthoud, 2011). Hedonische Hotspots sind im limbischen präfrontalen Kortex sowie in orbitofrontalen und Insula Regionen lokalisiert, wo sie beim Menschen die sensorische Freude und Befriedigung regulieren (Kringelbach und Berridge, 2009). Jeder dieser Hotspots ist dazu befähigt, durch neurochemische Stimuli (z. B. Endocannabinoid-Neurotransmitter, exogene Opioide) das hedonische *Liking* zu verstärken und damit das „Süße“ noch genussvoller erscheinen zu lassen (Mahler et al., 2007).

Das neurochemische System des Nucleus accumbens ist an der Verschaltung von motiviertem Verhalten, Belohnungssystem und Lebensmittelanreizen beteiligt (Berridge und Robinson, 1998). Um Belohnung erfahren und anstreben zu können, sind sich gegenseitig beeinflussende Prozesse erforderlich. Belohnende Stimuli müssen zunächst aufgenommen werden und beim Konsumenten ein positives Gefühl hervorrufen (hedonischer Wert, *Liking*). Anschließend muss die verstärkende Wirkung

der Stimuli gelernt werden (*Learning*), um letztlich den Stimuli zu verfolgen (*Wanting*). Im Rahmen des Belohnungsprozesses spielen neben der aktuellen Situation auch das Ergebnis und die Folgen der Handlung in der Zukunft eine Rolle (antizipatorischer Aspekt). Diesen Zusammenhang beschreiben Heckhausen und Rheinberg (1980) in ihrem kognitiven Motivationsmodell als „Ergebnis-Folge-Erwartung“. Der hedonische Wert lässt sich in eine

(1) bewusste (bewusstes Erleben eines Gefühls der Freude)

(2) unbewusste (automatische Reaktion auf neuronaler Ebene)

Komponente aufteilen (Berridge und Kringelbach, 2008). Bis 1989 vertraten die meisten Forscher die Meinung, dass der Neurotransmitter Dopamin im Belohnungssystem (z. B. bei hedonischer Nahrungsaufnahme, beim Konsum von Suchtmitteln) eine zentrale Rolle spielt (Berridge et al., 1989). 2016 konnten Berridge und Robinson im Tiermodell jedoch aufzeigen, dass eine Dopamin-Blockade die mit *Liking* assoziierte Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Selbst eine gezielte Dopamin-Stimulation im hedonischen Hotspot kann das *Liking* nicht verstärken (Berridge und Kringelbach, 2015). Es scheint so, als wäre die Effekt von Dopamin auf das *Wanting* beschränkt (Berridge und Robinson 2016).

Der Befund in der vorliegenden Arbeit verstärkt die Annahme, dass Dronabinol nicht ausschließlich appetitstimulierend wirkt, sondern zusätzlich Regelkreise im Gehirn beeinflusst, die belohnungsassoziierte „hedonische“ Aspekte der Lebensmittelaufnahme kontrollieren. Folglich scheint es denkbar, dass Dronabinol die Aufnahme hedonisch akzentuierter Snacks, die oft einen hohen Fett- und Kohlenhydrat-Gehalt besitzen, erhöhen kann. Weitere Forschungsarbeiten müssen zeigen, wie stark sich der Dronabinol-Effekt auf die hedonische Nahrungsmittelaufnahme auswirkt.

Interessanterweise bewerteten in der vorliegenden Studie die Probanden in den VAS-Analysen lediglich die salzigen Kekse in den Durchgängen signifikant verschieden. Nach Dronabinol-Gabe würden sich die Probanden häufiger für die salzigen Kekse entscheiden. Diese Angabe widerspricht jedoch der vermehrten Aufnahme an fettreichen Schokoladenkekse. Zudem empfanden die Probanden unter Dronabinol-Einfluss die salzigen Kekse als deutlich süßer. Bei der Bewertung der Geschmacksrichtungen „salzig“ und „sauer“ traten keine Unterschiede zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang auf (s. Abb. 24). Zusätzlich bewerteten die

Probanden Reiswaffeln und Schokoladenkekse in beiden Durchgängen nicht signifikant verschieden (s. Abb. 25 und 26).

Auch bei de Bruijn et al. (2017) präferierten Probanden nach inhalativ verabreichtem THC und Cannabidiol herzhaftere anstelle süßer Nahrungsmittel. Weiter führte THC zu einem gesteigerten Hungergefühl. In anderen Studien fehlte dagegen ein Effekt von THC auf die Vorliebe für süße, salzige, saure oder bittere Nahrungsmittel (Mattes et al., 1994).

#### 4.4 Effekt von exogenen Cannabinoiden auf endokrine Parameter

Der Hypothalamus ist die zentrale Kontrollstelle für die Energiehomöostase. Dort werden periphere Signale (z. B. Geschmack, Geruch, Aussehen, Darmmotilität, Blutzucker, Fettspeicher) mit den Signalen anderer Hirnareale verschaltet und synchronisiert. Weiter spielen für die Energiehomöostase periphere Botenstoffe wie Insulin, Leptin und Glukose eine bedeutende Rolle. Das zentrale Element des 1953 von Kennedy entwickelten Modells zur Energiehomöostase ist ein negatives Feedback-Signal auf Energiereserven und Fettdepots, deren Zustand dem ZNS kontinuierlich gemeldet wird (s. Abb. 9). Auf diese Weise passt das Gehirn den Energiehaushalt, die Nahrungsaufnahme und die Fettspeicher ständig an. 2001 wiesen Jamshidi und Taylor eine Stimulierung der Nahrungsaufnahme durch die Aktivierung der CB1-Rezeptoren mittels AEA nach. Kirkham et al. (2002) untersuchten die AEA- und 2-AG-Konzentrationen während des Fastens, bei Nahrungsaufnahme und nach Sättigung und fanden erhöhte Werte unter Nahrungsaufnahme. Neben seiner psychotropen Wirkung besitzt das exogene Cannabinoid THC auch eine gut untersuchte appetitstimulierende Wirkung auf den Organismus (Mechoulam und Hanus, 2001). Um die Wirksamkeit von Dronabinol auf endokrine Parameter zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Studie die Blutzucker-, Insulin-, und Cortisol-Konzentrationen während der Dronabinol- und Placebo-Durchgänge erfasst.

#### 4.4.1 Effekt von Dronabinol auf die Insulin-Konzentration

In der vorliegenden Studie zeigten die Insulin-Konzentrationen nach Dronabinol- und Placebo-Gabe (s. Abb. 18) zu den verschiedenen Messzeitpunkten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Verum- und dem Placebo-Durchgang ( $n = 11$ ,  $p > 0,83$ ). Dieser Befund geht mit einer unveränderten Nahrungsaufnahme beim Testfrühstück in beiden Durchgängen einher. Auch der am Morgen um 8.55 Uhr postprandial gemessene Insulin-Wert war in beiden Versuchsdurchgängen nicht signifikant verschieden. AUC-Analysen der Insulin-Konzentrationen in der ersten (23:00–02:05 Uhr) und zweiten Nachthälfte (02:05–06:45 Uhr) bestätigten das Fehlen signifikanter Unterschiede.

Der postprandial gemessene Anstieg im Dronabinol- und Placebo-Durchgang (s. Abb. 18) spiegelt den zu erwartenden Anstieg der Insulin-Konzentration nach Nahrungsaufnahme (Testfrühstück) wider. Auch Flint et al. (2007) fanden postprandial höhere Insulin-Konzentration, die mit einem verstärkten Sättigungsgefühl und einer reduzierten Nahrungsaufnahme einhergingen. Der fehlende postprandiale Anstieg des Insulins nach dem Abendessen in beiden Durchgängen lässt sich möglicherweise durch die zuvor stark verminderte Nahrungsaufnahme erklären. Die Probanden wurden angehalten am Tag des Experimentes ihre letzte Mahlzeit gegen 12:00 Uhr einzunehmen. Die bei dem standardisierten Abendessen (je zwei Scheiben Goudakäse, Geflügelwurst und Weizenmischbrot, eine Tomate, eine Tasse Früchtetee) aufgenommene Kalorienmenge von etwa 280 kcal war vermutlich für einen gesunden männlich Probanden zu gering, um einen deutlichen Insulin-Anstieg auszulösen. Möglicherweise hätte eine weitere Evaluierung der vor dem Experiment aufgenommenen Nahrungsmittel weitere potentielle Ursachen aufdecken können.

Evolutionär betrachtet gilt Insulin als eines der ältesten Signale zur Regulation der Energiespeicher. Ein Insulin-Überschuss (übermäßige exogene Insulin-Gabe, Insulin-sezernierende Tumoren) oder ein Insulin-Mangel (Typ-1-Diabetes) kann Neuroglukopenien und somatische Schäden durch Energiedefizite verursachen. Neuere Studien belegen, dass Endocannabinoide unabhängig von der Nahrungsaufnahme oder einer zentralen CB1-Rezeptor-Aktivierung nur durch eine periphere CB1-Rezeptor-Aktivierung in Insulin-empfindlichen Geweben (z. B. Fettgewebe, Leber, Muskel) die Insulin-Wirkung beeinflussen (Nogueiras et al., 2009). AEA wirkt auf die Insulin-stimulierte Proteinkinase-B-(AKT)-Phosphorylierung und

vermindert die Glukose-Aufnahme in Skelettmuskelzellen (Eckardt et al., 2009). Entsprechend verbessern CB1-Rezeptor-Antagonisten die Insulin-Empfänglichkeit von Skelettmuskelzellen (Lipina et al., 2010). Laut Kim et al. (2011) hemmen Cannabinoide die Insulin-Rezeptor-Aktivität in pankreatischen  $\beta$ -Zellen. In diesem Kontext sollte beachtet werden, dass die Korrelation zwischen Insulin und Cannabinoiden von verschiedenen Faktoren, wie dem Stoffwechselformzustand sowie der Dauer und der Häufigkeit der Exposition, abhängt. Mehrere Studien untersuchten die spezifische Verteilung und unterschiedlichen Wirkmechanismen von CB1- und CB2-Rezeptoren in Bezug auf endokrine Pankreasfunktionen (Bermudez-Silva et al., 2008; Flores et al., 2003; Juan Picó et al., 2006). Wahrscheinlich können auch Rückkopplungssignale von anderen Cannabis-sensitiven Organen den Effekt von Cannabis auf das von der Bauchspeicheldrüse synthetisierte Insulin modulieren. Auch die Studie von Farokhnia et al. (2020) konnte den modulierenden Effekt von oral verabreichtem THC auf die Insulin-Konzentration aufzeigen.

Bei der Einordnung der Insulin-Befunde der vorliegenden Arbeit sollte berücksichtigt werden, dass etwaige Messfehler bei der Blutentnahme und bei der Auswertung durch das Labor nicht auszuschließen sind. Wie bereits beschrieben, erwies sich die Blutentnahme in dem experimentellen Setting als schwierig. Daher waren nur für circa 50 % der Probanden vollständige Insulin-Datensätze vorhanden, was die Aussagekraft der Daten deutlich einschränkt.

#### 4.4.2 Effekt von Dronabinol auf die Glukose-Konzentration

Die Energiehomöostase unterliegt den Kontrollmechanismen des zirkadianen Rhythmus (Asher und Schibler, 2011) und damit dem ECS (Martinez-Vargaz et al., 2003). Das ECS steuert den Glukose- und Lipid-Stoffwechsel über zentrale und periphere Regelkreise (Jamshidi und Taylor 2001; Williams und Kirkham, 1999). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss von Dronabinol auf die Glukose-Ausschüttung und damit auf schlafassoziierte metabolische Regelkreise untersucht.

Der mittels stündlicher Messungen erhobene Verlauf der Glukose-Spiegel zeigte zwischen den beiden Durchgängen keinen signifikanten Unterschied. Auch der am Morgen um 08:55 Uhr bei allen Studienteilnehmern postprandial gemessene Glukose-



Wert wies keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen auf. Die AUC-Analysen der Glukose-Konzentrationen in der ersten (23:00–02:05 Uhr) und zweiten Nachthälfte (02:05–06:45 Uhr) bestätigten das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den Dronabinol- und Placebo-Durchgängen. Dieser Befund passt zu den vergleichbaren Insulin-Werten und dem gleichbleibenden Nahrungsmittelkonsum beim Testfrühstück in beiden Durchgängen. Vorangegangene Studien konnten bereits eine Korrelation zwischen THC und Glukose aufzeigen.

Kohlenhydrate sind neben Fette und Proteine die Hauptenergieträger der Nahrung. Bei der enzymatischen Verdauung von Kohlenhydraten entsteht u. a. Glukose (Klingenspor, 2013). Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Energieversorgung wird der Blutglukose-Spiegel (Glukose-Homöostase) (Heinrich et al., 2014) über drei simultane Prozesse gesteuert. Dazu gehören die Insulin-Sekretion durch das Pankreas, die Glukose-Aufnahme im peripheren Gewebe (Muskel und Fett) und die Glukose-Speicherung in der Leber (Heinrich et al., 2014). Neben der Gewinnung von Glukose über die Nahrung kann der humane Organismus in Fett- und Muskelgewebe (Glukoneogenese) sowie in der Leber (Glykogenolyse) selber Glukose synthetisieren (Heinrich et al., 2014). Die Hauptregulation der Glukose-Homöostase erfolgt durch das von den  $\beta$ -Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln sezernierte Insulin. Insulin ermöglicht die Aufnahme von Glukose ins Gewebe, induziert die Glykogen-Bildung in der Leber und senkt so den Blutglukose-Spiegel (Heinrich et al., 2014). Der Gegenspieler des Insulins, Glukagon, wird bei einem erniedrigten Blutglukose-Spiegel aus den Langerhans-Inseln ausgeschüttet (Heinrich et al., 2014). Glukagon stimuliert in der Leber den Abbau von Glykogen zu Glukose und stellt so die Glukose-Homöostase wieder her (Heinrich et al., 2014).

Früher gingen Wissenschaftler von einer rein peripheren Steuerung des Glukose-Haushalts aus. Neuere Studien belegen jedoch, dass Insulin über den Blutkreislauf hypothalamische Kernregionen im Gehirn ansteuert, die wiederum die Energie- und Glukose-Homöostase regulieren (Brüning et al., 2000; Niswender et al., 2003; Obici et al., 2002). Der mediobasale Hypothalamus wurde als Regulationszentrum der zentralen Energiehomöostase identifiziert (Schwartz et al., 2000). THC beeinflusst den Glukose-Stoffwechsel in Ratten-Gliomzellen (Sánchez et al., 1997) *in vitro* und in Ratten- (Margulies und Hammer, 1991) und Menschengehirnen (Volkow et al., 1996) *in vivo*. In einer aktuellen Studie zum Einfluss

unterschiedlicher THC-Dosen auf die Glukose-Aufnahme im Rattenhirn waren niedrige THC-Konzentrationen im Blut mit einer erhöhten Glukose-Aufnahme verbunden, wohingegen sich bei hohen THC-Konzentrationen die Glukose-Aufnahme verringerte (Miederer et al., 2017). 2020 fanden Miederer et al. anhand von Tierexperimenten an Ratten bei einer chronischen Simulation der CB1-Rezeptoren mittels intraperitonealer Injektion von THC eine gesteigerte Glukose-Aufnahme ohne Beeinträchtigung der motorischen Koordinationsfähigkeit. Laut Sánchez et al. (1997) steigert THC nicht nur die Oxidation von Glukose zu Kohlenstoffdioxid, sondern auch die Glukose-Verwertung im Rahmen der Phospholipid- und Glykogen-Synthese.

Ein möglicher Grund für die ausbleibende gesteigerte Glukose-Aufnahme in der vorliegenden Studie könnte die orale Gabe des synthetischen THCs sein. Bei der medizinischen Anwendung ist anders als beim Drogenkonsum eine orale Gabe üblich. Eine orale THC-Applikation führt zu einer langsameren Resorption und geringeren THC-Konzentrationen als eine inhalative Aufnahme. Die Dosierung und Formulierung beeinflusst das Ausmaß der THC-Resorption und die Verteilung des Wirkstoffs im Organismus erheblich. Mögliche Ursachen der geringen Bioverfügbarkeit von THC nach oraler Applikation (circa 6 %) sind neben einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber die unvollständige Resorption im Darm und ein möglicher Abbau von THC zu Cannabidiol im Säuremilieu des Magens. Ein Großteil des verabreichten THCs ist im Plasma (90 %) und in den Erythrozyten (10 %) nachweisbar. Zum Zeitpunkt des maximalen psychoaktiven Effekts befinden sich Gehirn < 1 % der gesamten THC-Dosis (Garrett, 1978).

#### 4.4.3 Effekt von Dronabinol auf die Cortisol-Konzentration

Vorangegangene Studien zeigen, dass THC den Cortisol-Spiegel dosisabhängig erhöht (Brown und Dobs, 2002; Dax et al., 1989). Laut klinischen Analysen beeinflussen exogene Cannabinoide die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) und führen zu einer Zunahme von Cortisol-Releasing-Hormon (CRH), ACTH und Cortisol (Pagotto et al., 2006). Man geht davon aus, dass die Aktivierung der HPA-Achse über die Stimulierung der CB1-Rezeptoren im paraventriculären Kern des Hypothalamus und in der Hypophyse erfolgt (Pagotto et al., 2006).

In der vorliegenden Studie folgte der Cortisol-Spiegel während des Placebo-Durchgang dem in der Literatur beschriebenen zirkadianen Muster mit einem Minimum um Mitternacht herum und einem abrupten Anstieg in den frühen Morgenstunden. Der Ausgangswert von 150–200 mmol/l sank zunächst und stieg bis zu den frühen Morgenstunden stetig an. Insgesamt unterschied sich der Verlauf der Cortisol-Werte im Überwachungszeitraum nicht signifikant zwischen dem Placebo- und Dronabinol-Durchgang; allerdings lagen die Cortisol-Spiegel in der zweiten Nachtphase im Dronabinol-Durchgang signifikant über den Spiegel bei Placebo-Durchgang.

Die um 08:55 Uhr postprandial gemessenen Cortisol-Werte wiesen keinen Unterschied zwischen den beiden Versuchsdurchgängen auf. Die AUC-Analyse der Cortisol-Konzentrationen ergab für die erste Nachthälfte (23:00–02:05 Uhr) keinen Unterschied zwischen den Durchgängen. In der zweiten Nachthälfte (02:05–06:45 Uhr) lagen die Cortisol-Werte im Dronabinol-Durchgang signifikant höher. Zudem brach der physiologische abrupte Anstieg am Morgen im Dronabinol-Durchgang früher ab, so dass unter diesen Bedingungen geringere maximale Werte erreicht wurden.

Das Glukokortikoid Cortisol ist an zahlreichen metabolischen, immunologischen und zentralen Regelkreisen beteiligt (De Kloet et al., 1998; Miller et al., 2007; Sapolsky, 2004). Als Stresshormon ermöglicht Cortisol die Bewältigung von Gefahrensituationen durch die sofortige Bereitstellung von Energiereserven und Blockade des Langzeitenergiespeichers. Die Cortisol-Synthese wird über die HPA-Achse reguliert. Die Funktion der HPA-Achse unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, ihre Aktivität wird durch innere und äußere Faktoren moduliert (Sapolsky, 2004). Die HPA-Achse verbindet das ZNS und das Hormonsystem (Sapolsky, 2004). Die Ausschüttung des Cortisols in der Nebennierenrinde unterliegt einer komplexen Regulation (Kirschbaum und Hellhammer, 1999). Das vom Hypothalamus nach Impulsen aus dem Hypothalamus, dem Neocortex und dem limbischen System freigesetzte CRH führt in der Adenohypophyse zur Ausschüttung von ACTH in den Blutkreislauf (Elenkov und Chrousos, 2006; Miller et al., 2007). ACTH induziert dann in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Cortisol (Kirschbaum und Hellhammer, 1999; Miller und O'Callaghan, 2002). CRH, ACTH und Cortisol werden in regelmäßigen, pulsatilen Perioden freigesetzt, die Zeitgebern (z. B. Schlaf-Wach-Zyklus, Licht-Dunkel-Stimulation) unterliegen (Kirschbaum und Hellhammer, 1989). Die zirkadiane Rhythmik der HPA-Achsen-Aktivität ist durch eine erhöhte morgendliche Cortisol-Ausschüttung mit einem Spitzenwert vor Beginn der Aktivitätsphase (07:00–08:00 Uhr) und einem Talwert

gegen Mitternacht gekennzeichnet (Clow et al., 2004; Herman et al., 2003; Kirschbaum und Hellhammer, 1989; Kirschbaum und Hellhammer, 1999; Pruessner et al., 1997; Schmidt-Reinwald et al., 1999).

Als mögliche Einflussgrößen der individuellen Variabilität der Cortisol-Aufwachreaktion wurden psychosoziale Faktoren, pathologische Mechanismen und metabolische Störungen identifiziert. Aber auch messmethodische Aspekte spielen eine Rolle. Vor allem in den frühen Morgenstunden beeinflussen zeitliche Abweichungen die Cortisol-Messwerte stark. Verfrühte oder verspätete Probenentnahmen (> 10–15 min) führten in Studien zu signifikanten Abweichungen der Cortisol-Messwerte (Broderick et al., 2004). Wie erwähnt, gestaltete sich die Blutentnahme in der vorliegenden Studie als schwierig, sodass messmethodische Abweichungen, die potentiell die Ergebnisse in der Dronabinol- und Placebo-Gruppe beeinflusst haben, nicht ausgeschlossen werden können. Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen aber den Befunden vorangegangener Studien, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen THC und einer vermehrten morgendlichen Cortisol-Ausschüttung nachweisen konnten (Zuardi et al., 1993; Dax et al., 1989). So führte in der Studie von Brown und Dobs (2002) die Gabe von THC zu einem dosisabhängigen Anstieg des Cortisol-Spiegels. Exogene Cannabinoide beeinflussen die HPA-Achse und bewirken über einen Anstieg von CRH und ACTH eine gesteigerte Cortisol-Ausschüttung (Pagotto et al., 2006). Die Stimulation der HPA-Achse beruht vermutlich hauptsächlich auf einer CB1-Rezeptor-Aktivierung in den paraventriculären Kernen des Hypothalamus und der Hypophyse (Pagotto et al., 2006). Über die Wirkung von exogenen Cannabinoiden direkt an den Nebennieren ist nur wenig bekannt. Auch die Funktion des morgendlichen Cortisol-Anstiegs ist noch nicht abschließend geklärt; vermutlich soll er den Körper auf die Anforderungen des Tages vorbereiten (Adam et al., 2006; Schlotz et al., 2004).

#### 4.5 Effekt von Dronabinol auf kardiovaskuläre Kontrollvariablen

Zur Analyse der zentralen Wirkung von Cannabinoiden auf die Herz-Kreislauf-Regulation wurden kardiovaskuläre Vitalparameter (Blutdruck und Puls) bei der körperlichen Voruntersuchung und in den beiden Experimentalnächten erhoben (s. Tab. 2). Beim Großteil der erhobenen Daten bestanden keine signifikanten

Unterschiede zwischen dem Dronabinol- und Placebo-Durchgang. Eine Ausnahme bildete der systolische Blutdruck nach dem Aufwecken der Probanden (07:30 Uhr). Zu diesem Zeitpunkt lag der systolische Blutdruck im Dronabinol-Durchgang signifikant niedriger.

Die Wirkung von CB-Rezeptor-Liganden auf die kardiovaskulär-regulatorischen Zentren der Medulla oblongata wurden bisher nur unzureichend beschrieben. Laut den klinischen Daten von Tashkin et al. (1977) reichen die kardiovaskulären Reaktionen auf eine akute THC-Gabe von einem geringen Anstieg des diastolischen Blutdrucks mit erhöhtem Sauerstoffbedarf bis hin zu reversiblen Tachykardien. Huestis et al. (2001) erklärten diese Reaktionen durch eine Herabsetzung des Parasympathikotonus unter Beteiligung von CB1-Rezeptoren. Im Extremfall kann der THC-Konsum zu Panikattacken und Angstzuständen führen (Hall und Solowij, 1998) und bei Langzeitgebrauch aufgrund der Toleranzwirkung zu einer Bradykardie (Jones, 2002). Zahlreiche Tierexperimente belegen, dass die zentrale Wirkung von THC Herzfrequenz- und Blutdruckminderungen zur Folge hat, die vom Sympathikus und Parasympathikus abhängen (Cavero et al., 1973a, 1973b; Vollmer et al., 1974; Niederhoffer und Szabo, 2000). Die Abschwächung der Effekte durch eine Vorbehandlung mit dem CB1-Rezeptor-selektiven Antagonisten SR141716A belegt die Beteiligung der CB1-Rezeptoren. Der genaue Wirkort der Cannabinoide in der Medulla oblongata bleibt unklar. Bei einer Injektion in die Cisterna magna wirken Cannabinoide auf verschiedene kardiovaskulär-modulierende Kerne ein (dorsale motorische Nuclei des Vagus, rostrale ventrolaterale Medulla oblongata, Nucleus ambiguus, Nucleus tractus solitarii, kaudale ventrolaterale Medulla oblongata). Die Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung aus postganglionär-sympathischen Neuronen durch Aktivierung präsynaptischer CB1-Rezeptoren ist aber eine wichtige Komponente der Cannabinoid-Wirkung auf das kardiovaskuläre System (Varga et al., 1996; Niederhoffer und Szabo, 1999; Szabo et al., 2001). Weitere klinische Studien sind erforderlich, um die Cannabinoid-Effekte auf kardiovaskuläre Regulationszentren im Detail aufzuklären.

## 4.6 Methodische Aspekte und Limitationen

Die vorliegende Studie wurde in einem Zeitraum von elf Monaten durchgeführt. Dabei wurden die Daten von 20 gesunden Studienteilnehmern, die die Ein- und Ausschlusskriterien in vollem Umfang erfüllten, eingeschlossen. Zur Elimination eines möglichen Einflusses zyklusbedingter hormoneller Schwankungen nahmen keine Frauen an der Studie teil. Das ursprüngliche Studiendesign sah eine Gesamtteilnehmerzahl von 40 Probanden vor. Aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien (s. Tab. 3) wurden letztlich nur 20 Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen. Dabei muss beachtet werden, dass bei kleinen Studiengruppen die Unterschiede deutlich größer sein müssen, um eine statistische Signifikanz erreichen zu können als bei einer großen Studienpopulation.

Mögliche Einflussgrößen wie Begleitmedikationen, Schlafstörungen oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten wurden ausgeschlossen. Studienabbrüche und schwerwiegende Komplikationen traten über den gesamten Studienverlauf nicht auf, sodass die Zahl der Absolventen bis zum Studienabschluss konstant blieb. Das doppelblinde Studiendesign sollte mögliche Verzerrungseffekte durch die Versuchsleiter (Rosenthal und Jacobson, 1971) bzw. Probanden (Roethlisberger et al., 1939) verhindern. Die subjektive Behandlungseinschätzung der Probanden wurde im Nachbefragungsbogen mittels McNemar-Test überprüft (s. Kap. 3.5). Die Ergebnisse belegen, dass die Probanden nicht korrekt zuordnen konnten, ob sie bei dem aktuellen Durchgang Dronabinol oder Placebo erhalten hatten.

Die lange Gesamtstudiendauer von elf Monaten resultierte aus der benötigten Zeit von 16 Wochen (inkl. Screening- und Karenzphase) pro Probanden. Die Karenzzeit von acht Wochen zwischen der ersten und zweiten Experimentalnacht stellte eine vollständige Dronabinol-Sekretion in den Fällen sicher, in denen das Medikament schon in der erste Versuchsnacht verabreicht wurde. Zur Verhinderung des Studienabbruchs aufgrund der langen Wartezeit bestand ein stetiger Kontakt zwischen den Studienteilnehmern und den Doktoranden mit festen Terminen. Zur Adaptation an die Umgebung im Schlaflabor absolvierten die Probanden zu Beginn der Studie eine Eingewöhnungsnacht unter Experimentalbedingungen. In den 24 Stunden zwischen der Eingewöhnungsnacht und der ersten Experimentalnacht erhielten die Probanden die Möglichkeit, sich in ihrer gewohnten Umgebung zu stabilisieren und einen etwaig auftretenden erhöhten Stresspegel zu reduzieren.

Die *Compliance* und die Motivation der Studienteilnehmer waren möglicherweise die stör anfälligsten Aspekte der Studie. Vor jedem Studienabschnitt wurde ein Drogentest durchgeführt, um Verfälschungen der Messergebnisse durch etwaigen Drogenmissbrauch vorzubeugen. Ein detailliertes Probandeninformationsblatt informierte die Studienteilnehmer über spezielle Verhaltensregeln an den Experimentaltagen (s. Kap. 2.4). Der Drogentest war der einzige objektive Kontrollmechanismus zur Detektion etwaigen Fehlverhaltens. Bei allen anderen Angaben wurde auf die Kooperation der Probanden vertraut.

Im Studienzeitraum traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. Aufgrund seiner oralen Anwendbarkeit und seiner gleichbleibenden pharmazeutischen Qualität gehört Dronabinol neben Nabilon (Sativex®) zu den am häufigsten in der Forschung und Medizin angewandten Cannabinoid-Agonisten. Die perorale Einnahme der Dronabinol- und Placebo-Hartkapseln erwies sich als unproblematisch. Bei Dronabinol handelt es sich um ein gut untersuchtes Arzneimittel (Cota et al., 2003a; Pacher et al., 2006). Mehrere Studien beschreiben metabolische Veränderungen als Hinweis auf die biologische Wirksamkeit von Dronabinol (Wilson et al., 2007; Bermudez-Silva et al., 2010). Die angewandte Dosierung von 15 mg pro Probanden orientierte sich an Vorgängerstudien (Vandrey et al., 2013; Prasad et al., 2013).

In der dreijährigen Vorbereitungszeit, die die Genehmigungsdauer durch den Ethikrat einschloss, wurden die Messparameter ausgewählt und die Versuchsabläufe strukturiert, die die strengen Regularien der Ethikkommission erfüllten. Das Studiendesign erlaubte die Analyse unterschiedlicher Fragestellungen (z. B. Gedächtniskonsolidierung, Stressaktivität), die in verschiedenen Dissertationen beschrieben werden (s. Kap. 2.5). In der vorliegenden Dissertation wurden die Ergebnisse der VAS, des Testfrühstücks, der Snacktests und der Blutparameter zur Analyse des Dronabinol-Effekts auf das Hungergefühl und die Nahrungsaufnahme thematisiert.

Das Telefonscreening-Protokoll, der Probanden-Fragebogen (Case Report Form) und der stetige Drogentest waren wichtige Instrumente zur Sicherung der Validität der Befunde. Die Randomisierung der beiden Durchgänge sollte die Einflussnahme des Versuchsleiters auf die Zuordnung zur Behandlung und damit indirekt auf die Studienergebnisse verhindern. Nicht zuletzt sollte die Zuordnung nach dem Zufallsprinzip eine gleichmäßige Verteilung bekannter und nicht bekannter Einflussfaktoren auf die beiden Durchgänge sicherstellen.

Die Fülle an Tests und Versuche in den Experimentalnächten erforderte trotz guter Strukturierung eine Zeitspanne von 16 Stunden. Dieser lange Zeitraum war für die Probanden und Doktoranden physisch und psychisch herausfordernd. Die größte Herausforderung stellten die nächtlichen Blutentnahmen über die Venenverweilkanüle mit dem zum Nebenraum führenden Verlängerungsschlauch dar. Gelegentlich machten abgeknickte Schläuche und / oder koaguliertes Blut eine ausreichende Blutentnahme in der Nacht unmöglich. Da nur vollständige Datensätze in die Auswertung der Blutparameter aufgenommen wurden, reduzierte sich für diese Parameter das Studienkollektiv teilweise erheblich. Zukünftige Studien sollten Lösungsansätze erarbeiten, um diese Probleme zu umgehen.

#### 4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Aktuell sind die chemischen und strukturellen Eigenschaften der Endocannabinoide, ihrer Rezeptoren und Synthese- und Abbauewege bereits gut erforscht. Experimentelle Tierversuche liefern erste Hinweise für die an der Funktion des ECS beteiligten Signaltransduktionswege. Die molekularen Wirkmechanismen des ECS im humanen System sind bisher aber noch weitgehend unbekannt.

Die im Rahmen des Forschungsprojektes genutzte Analytik zur Bestimmung der Wirkprinzipien von CB-Rezeptor-Agonisten ermöglichte eine parallele Untersuchung kognitiver, metabolischer und psychomotorischer Regelkreise. Die angewandten Tests und Messverfahren sind in der Forschung gut etabliert und gelten teilweise als Goldstandard. Das Studiendesign machte eine simultane Analyse unterschiedlicher Fragestellungen möglich. Dazu zählten die Evaluierung der Dronabinol-Effekte auf die Gedächtniskonsolidierung, Psychomotorik, Stressaktivität sowie auf das Hungergefühl und die (hedonische) Nahrungsaufnahme.

Die in der vorliegenden Dissertation gefundene erhöhte hedonische Nahrungszufuhr nach Gabe eines CB-Rezeptor-Agonisten bestätigt vorangegangene Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem *Liking*-Effekt für süße Nahrungsmittel und der Aktivierung der endogenen CB-Rezeptoren im „hedonischen Hotspot“ der medialen Schale des Nucleus accumbens, nachweisen konnten (Mahler et al., 2007).



Zur genaueren Analyse des Dronabinol-Einflusses auf die schlafassoziierte Regulation metabolischer Funktionen wäre in zukünftigen Studien die zusätzliche Durchführung von Experimentalnächten (Placebo- und Dronabinol-Durchgang), in denen die Probanden nicht schlafen, sinnvoll.

Im Hinblick auf die zunehmende hedonisch-motivierte Nahrungsaufnahme in westlichen Industrieländern (Cordain et al., 2005) und auf die damit einhergehende Zunahme des Anteils übergewichtiger Menschen an der Bevölkerung (World Health Organization, 2021) scheint die Analyse der durch exogene Cannabinoide beeinflussbaren metabolischen Regelkreise sinnvoll. Die gewonnenen Ergebnisse lassen sich möglicherweise auch auf endogene Liganden übertragen. Die Identifizierung der Rolle der Endocannabinoide im Energiehaushalt könnte zur Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Ansätze für Funktionsstörungen im Bereich der Energiehomöostase führen.

## 5 Zusammenfassung

Das Endocannabinoid-System (ECS) umfasst eine Gruppe neuromodulatorischer Lipide (z. B. Anandamid [AEA], 2-Arachidonylglycerol [2-AG]) und spezifischer Rezeptoren (Cannabinoid-(CB)-1- und CB2-Rezeptor), die an zahlreichen physiologischen Prozessen, darunter der Appetitregulation, beteiligt sind. Endocannabinoide und exogene Cannabinoide (Dronabinol) erhöhen bei Tieren die Aufnahme schmackhafter, fettreicher, süßer Nahrungsmittel. Der appetitstimulierende Effekt des Cannabinoids Tetrahydrocannabinol (THC) ist gut dokumentiert. Bereits 2007 konnte die verstärkte hedonische Nahrungsaufnahme durch die Aktivierung der endogenen CB-Rezeptoren im Zentralnervensystem (Nucleus accumbens) nachgewiesen werden. In der vorliegenden Studie wurde der Effekt der Stimulation des ECS durch Dronabinol vor dem Schlaf auf schlafbezogene Prozesse der metabolischen Regulation analysiert.

In der Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie im Crossover-Design verbrachten 20 gesunde männliche Probanden zwei Experimentalnächte im Abstand von mindestens acht Wochen im Schlaflabor. Vor dem Schlafengehen erhielten sie entweder Placebo oder Dronabinol. Während der Nacht wurden die Insulin-, Glukose- und Cortisol-Konzentrationen im Blut durch engmaschige Blutentnahmen erfasst. Zudem wurden der Blutdruck und die Herzrate bestimmt. Zur Bestimmung des Essverhaltens und zur Quantifizierung der Nahrungsaufnahme erhielten die Probanden ein üppiges Testfrühstück gefolgt von Snacks, von denen sie sich ad libitum bedienen durften, um sowohl eher hungergetriebenes als auch stärker belohnungsabhängiges Essverhalten abzubilden. Anschließend wurden die Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel und der Gesamtkaloriengehalt bestimmt. Das individuelle Appetitempfinden und die hedonische Nahrungsbewertung wurde über Visuelle Analogskalen (VAS) erfasst.

Beim Testfrühstück konsumierten die Probanden im Dronabinol- und Placebo-Durchgang jeweils mehr als 1300 kcal ohne signifikante Unterschiede zwischen den Durchgängen. Beim Snacktest nahmen die Probanden nach Dronabinol-Gabe eine erhöhte Menge an fett- und kalorienreichen Nahrungsmitteln zu sich, obwohl sie sich zuvor beim Testfrühstück ad libitum bedient hatten. Dabei verschob sich unter Dronabinol-Gabe das Verhältnis Reiswaffeln vs. Schokoladenkekse und salzige Kekse vs. Schokoladenkekse jeweils zugunsten der fetthaltigen Schokoladenkekse.

In den Dronabinol- und Placebo-Durchgängen zeigten die Probanden keine signifikanten Unterschiede bei den Glukose- und Insulin-Werten. Abweichungen waren aber bei den Cortisol-Messdaten erkennbar. Im Dronabinol-Durchgang waren die Flächen unter der Kurve für den Cortisol-Verlauf in der zweiten Nachthälfte (02:05–06:45 Uhr) im Vergleich zum Placebo-Durchgang signifikant größer.

Bei der Blutdruckbestimmung kam es direkt nach dem Aufwecken der Probanden (7:30 Uhr) im Dronabinol-Durchgang zu einem signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks.

Bei der Analyse der subjektiven Appetitempfindung mittels VAS zeigten die Probanden im Dronabinol-Durchgang um 07:40 Uhr ein erhöhtes allgemeines Bedürfnis nach Essen und um 16:05 Uhr ein gesteigertes Durstempfinden. Bei der hedonischen Nahrungsbewertung mittels VAS waren lediglich bei den salzigen Keksen signifikante Abweichungen zwischen den Durchgängen zu erkennen. Diese wurden unter Dronabinol als süßer empfunden. Weiter waren die Probanden nach Dronabinol-Gabe der Ansicht, dass sie sich häufiger für die salzigen Kekse entscheiden würden.

Die Daten bestätigen die gesteigerte hedonische Kalorienaufnahme nach einer Dronabinol-Gabe und deuten an, dass die Stimulation des ECS durch die Gabe von Dronabinol die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in den frühen Morgenstunden steigert. Die erwartete Abnahme der Glukose-Toleranz und Insulin-Sensitivität während der Schlafnacht und am Morgen danach trat nicht ein.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Steigerung der Aktivität endocannabinoider Signalwege die belohnungsakzentuierte Nahrungsaufnahme auch über ein schlafend verbrachtes Zeitintervall hinweg erhöht und die Aktivität der neuroendokrinen Stressachse beeinflusst. Im Hinblick auf den Beitrag von Störungen der belohnungsabhängig motivierten Nahrungsaufnahme an den hohen Raten von Übergewicht und Adipositas in zahlreichen Ländern und den Belegen für eine entsprechende Rolle schlafassoziierter Mechanismen sollten zukünftige Studien die Wechselwirkung zwischen Schlaf-Wach-Rhythmen, zirkadianen Faktoren und dem ECS detaillierter untersuchen.

## 6 Literaturverzeichnis

Abel EL. Cannabis: effects on hunger and thirst. *Behav Biol.* 1975;15:255-281.

Adam EK, Hawkley LC, Kudielka BM, Cacioppo JT. Day-to-day dynamics of experience-cortisol associations in a population-based sample of older adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:17058-17063.

Alger BE. Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. *Prog Neurobiol.* 2002;68:247-286.

Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999;58:315-348.

Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metab.* 2011;13:125-137.

Ashton JC, Friberg D, Darlington CL, Smith PF. Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. *Neurosci Lett.* 2006;396:113-116.

Axelrod J, Felder CC. Cannabinoid receptors and their endogenous agonist, anandamide. *Neurochem Res.* 1998;23:575-581.

Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:607-615.

Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science.* 2010;330:1349-1354.

Bellocchio L, Lafenêtre P, Cannich A, Cota D, Puente N, Grandes P, Chaouloff F, Piazza PV, Marsicano G. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat Neurosci.* 2010;13:281-283.

Bermudez-Silva FJ, Suárez J, Baixeras E, Cobo N, Bautista D, Cuesta-Muñoz AL, Fuentes E, Juan-Pico P, Castro MJ, Milman G, Mechoulam R, Nadal A, Rodriguez de Fonseca F. Presence of functional cannabinoid receptors in human endocrine pancreas. *Diabetologia.* 2008;51:476-487.

Bermudez-Silva FJ, Viveros MP, McPartland JM, De Fonseca FR. The endocannabinoid system, eating behavior and energy homeostasis: the end or a new beginning? *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;95:375-382.

Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191:391-431.

Berridge KC. Wanting and Liking: Observations from the Neuroscience and Psychology Laboratory. *Inquiry (Oslo).* 2009;52:378.

- Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron*. 2015;86:646-664.
- Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;199:457-480.
- Berridge KC, Robinson TE. Liking, Wanting and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction. *Am Psychol*. 2016;71:670-679.
- Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends Neurosci*. 2003;26:507-513.
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev*. 1998;28:309-369.
- Berridge KC, Venier IL, Robinson TE. Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: Implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behav Neurosci*. 1989;103:36-45.
- Berry EM, Mechoulam R. Tetrahydrocannabinol and endocannabinoids in feeding and appetite. *Pharmacol Ther*. 2002;95:185-190.
- Berthoud, HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21:888-896.
- Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8:1153-1157.
- Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Marchand J, Canat X, Bourrie B, Rinaldi-Carmona M, Calandra B, Le Fur G, Casellas P. Signaling pathway associated with stimulation of CB2 peripheral cannabinoid receptor. Involvement of both mitogen-activated protein kinase and induction of Krox-24 expression. *Eur J Biochem*. 1996;237:704-711.
- Broderick JE, Junghaenel DU, Turk DC. Stability of patient adaption classifications on the multidimensional pain inventory. *Pain*. 2004;109:94-102.
- Brown TT, Dobs AS. Endocrine effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:90S-96S.
- Brüning JC, Gautam D, Burks DJ, Gilette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Müller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000;289:2122-2125.
- Caulfield MP, Braun DA. Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108–15 neuroblastoma cells via a Pertussis toxin-sensitive mechanism. *Br J Pharmacol*. 1992;106:231-232.
- Cavero I, Solomon T, Buckley JP, Jandhyala BS. Studies on the bradycardia induced by (-)-trans-tetrahydrocannabinol in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol*. 1973a;22:263-269.

Cavero I, Solomon T, Buckley JP, Jandhyala BS. Studies on the hypotensive activity of (-)-delta9-trans-tetrahydrocannabinol in anesthetized dogs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1973b;6:527-540.

Chang YH, Lee ST, Lin WW. Effects of cannabinoids on LPS-stimulated inflammatory mediator release from macrophages: involvement of eicosanoids. *J Cell Biochem.* 2001;81:715-723.

Chiang CN, Rapaka RS. Pharmacokinetics and disposition of cannabinoids. *NIDA Res Monogr.* 1987;79:173-188.

Childers SR, Breivogel CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend.* 1998;51:173-187.

Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress.* 2004;7:29-37.

Cooper, SJ. Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. *Eur J Pharmacol.* 2004;500:37-49.

Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:341-354.

Cornell CE, Rodin J, Weingarten H. Stimulus-induced eating when satiated. *Physiol Behav.* 1989;45:695-704.

Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, Pagotto U. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003a;27:289-301.

Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst ACE, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003b;112:423-431.

Cota D, Tschöp MH, Horvath TL, Levine AS. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Brain Res Rev.* 2006;51:85-107.

DAC/NRF. Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.). *DAC/NRF.* 2017;1:1-12.

Dax EM, Pilotte NS, Adler WH, Nagel JE, Lange WR. The effects of 9-ene-tetrahydrocannabinol on hormone release and immune function. *J Steroid Biochem.* 1989;34:263-270.

Deadwyler SA, Hampson RE, Bennett BA, Edwards TA, MU J, Pacheco MA, Ward SJ, Childers SR. Cannabinoids modulate potassium current in cultured hippocampal neurons. *Recept Channels.* 1993;1:121-134.

De Bruijn SEM, De Graaf C, Witkamp RF, Jager G. Explorative Placebo-Controlled Double-Blind Intervention Study with Low Doses of Inhaled A9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Reveals No Effect on Sweet Taste Intensity Perception and Liking in Humans. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2:114-122.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998;19:269-301.

De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol.* 2004;141:765-774.

De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, Stott CG, Di Marzo V. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;163:1479-1494.

Derocq JM, Segui M, Marchand J, Le Fur G, Casellas P. Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations. *FEBS Letters.* 1995;369:177-182.

Deutsches Apothekenportal. Nervenschäden durch Chemotherapie o. J. [https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user\\_upload/wissenscheck/nervenschaeden/DAPs-Fortbildung-Nervenschaeden-durch-Chemotherapie.pdf](https://www.deutschesapothekenportal.de/fileadmin/user_upload/wissenscheck/nervenschaeden/DAPs-Fortbildung-Nervenschaeden-durch-Chemotherapie.pdf). Accessed November 18, 2017.

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

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin Gm Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946-1949.

Dichter GS. Anhedonia in Unipolar Major Depressive Disorder: A Review. *The Open Psychiatry J.* 2010;4:1-9.

Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, Piomelli D. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 1994;372:686-691.

Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001;410:822-825.

Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:18-24.

Di Marzo V. 'Endocannabinoids' and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1392:153-175.

Di Tomaso E, Cadas H, Gaillet S, Beltramo M, Desarnaud F, Venance L, Piomelli D. Endogenous lipids that activate cannabinoid receptors. Formation and inactivation. *Adv Exp Med Biol*. 1997;407:335-340.

Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, Kathuria S, Piomelli D. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:10819-10824.

DiPatrizio NV, Simansky KJ. Activating parabrachial cannabinoid CB1 receptors selectively stimulates feeding of palatable foods in rats. *J Neurosci*. 2008;28:9702-9709.

Eckardt K, Sell H, Taube A, Koenen M, Platzbecker Bm Cramer A, Horrighs A, Lehtonen M, Tennagels N, Eckel J. Cannabinoid type 1 receptors in human skeletal muscle cells participate in the negative crosstalk between fat and muscle. *Diabetologia*. 2009;52:664-674.

Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system – organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13:257-267.

Elphick MR, Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001;356:381-408.

Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005;78:539-548.

EMCDDA. Europäischer Drogenbericht. Trends und Entwicklungen 2022. [https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2022\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2022_en). Accessed Juni 14, 2022.

Farokhnia M, McDiarmid GR, Newmeyer MN, Munjal V, Abulseoud OA, Huestis MA, Leggio L. Effects of oral, smoked, and vaporized cannabis on endocrine pathways related to appetite and metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, human laboratory study. *Transl Psychiatry*. 2020;10:1-11.

Felder CC, Glass M. Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:179-200.

Figlewicz DP, Bennett J, Evans SB, Kaiyala K, Sipols AJ, Benoit SC. Intraventricular insulin and leptin reverse place preference conditioned with high-fat diet in rats. *Behav Neurosci*. 2004;118:479-487.

Flint A, Gregersen NT, Gluud LL, Møller BK, Raben A, Tetens I, Verdich C, Astrup A. Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite



sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr.* 2007;98:17-25.

Flores LE, Alzugaray ME, Cubilla MA, Raschia MA, Del Zotto HH, Roman CL, Suburo AM, Gagliardino JJ. Islet cannabinoid receptors: cellular distribution and biological function. *Pancreas.* 2013(2003);42:1085-1092.

Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995;232:54-61.

Garrett ER. Pharmacokinetics and disposition of delta 9-tetrahydrocannabinol and its metabolites. *Adv Biosci.* 1978;22-23:105-121.

Glaser ST, Abumrad NA, Fatade F, Kaczocha M, Studholme KM, Deutsch DG. Evidence against the presence of an anandamide transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:4269-4274.

Gómez R, Navarro M, Ferrer B, José MT, Bilbao A, Del Arco I, Cippitelli A, Nava F, Piomelli D, De Fonseca FR. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci.* 2002;22:9612-9617.

Guo J, Ikeda SR. Endocannabinoids modulate N-type calcium channels and G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels via CB1 cannabinoid receptors heterologously expressed in mammalian neurons. *Mol Pharmacol.* 2004;65:665-674.

Guzmán M, Sánchez C, Galve-Roperh I. Cannabinoids and cell fate. *Pharmacol Ther.* 2002;95:175-184.

Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998;352:1611-1616.

Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, De Wit H, Hillard CJ, Van Cauter E. Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:220-226.

Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, De Wit H, Hillard CJ, Van Cauter E. Sleep restriction enhances the daily rhythm of circulating levels of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Sleep.* 2016;39:653-664.

Hao S, Avraham Y, Mechoulam R, Berry EM. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice. *Eur J Pharmacol.* 2000;392:147-156.

Heckenhausen H, Rheinberg F. Lernmotivation im Unterricht, erneut betrachtet. *Unterrichtswissenschaft.* 1980;8:7-47.

- Heinrich P, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, Van Os J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ*. 2004;330:11.
- Herkenham M, Lynn AB, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, Rice KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci*. 1991;11:563-583.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol*. 2003;24:151-180.
- Hernandez L, Hoebel BG. Feeding and hypothalamic stimulation increase dopamine turnover in the accumbens. *Physiol Behav*. 1998;44:599-606.
- Higgs S, Williamson AC, Attwood AS. Recall of recent lunch and its effect on subsequent snack intake. *Physiol Behav*. 2008;94:454-462.
- Howlett AC. Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci*. 1984;35:1803-1810.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham H, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. 2002;54:161-202.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47:345-358.
- Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168:657-690.
- Huestis MA, Gorelick DA, Heishman SJ, Preston KL, Nelson RA, Moolchan ET, Frank RA. Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:322-328.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2:1127-1131.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126:1252-1270.
- Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *Br J Pharmacol*. 2001;134:1151-1154.
- Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*. 2001;178:116-122.

Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:58-63.

Juan-Picó P, Fuentes E, Bermúdez-Silva FJ, Diaz-Molina FJ, Ripoll C, De Fonseca FR, Nadal A. Cannabinoid receptors regulate Ca(2+) signals and insulin secretion in pancreatic beta-cell. *Cell Calcium*. 2006;39:155-162.

Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1953;140:578-592.

Kim W, Doyle ME, Liu Z, Lao Q, Shin Y, Carlson OD, Kim HS, Thomas S, Napora JK, Lee EK, Moaddel R, Wang Y, Maudsley S, Martin B, Kulkarni RN, Egan JM. Cannabinoids inhibit insulin receptor signaling in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes*. 2011;60:1198-1209.

Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Marzo VD. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136:550-557.

Kirschbaum C, Hellhammer DH. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse. In: Kirschbaum C, Hellhammer DH, ed. *Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie*. Göttingen: Hogrefe; 1999:79-140.

Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. *Neuropsychobiology*. 1989;22:150-169.

Klingenspor M. Regulation des Energiehaushalts. In: Haller D, Rimbach G, Grune T, ed. *Biofunktionalität der Lebensmittelinhaltsstoffe*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013:109-122.

Koch JE. Delta(9)-THC stimulates food intake in Lewis rats: effects on chow, high-fat and sweet high-fat diets. *Biochem Behav*. 2001;68:539-543.

Kreitzer AC, Regehr WG. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*. 2001;29:717-727.

Kringelbach ML, Berridge KC. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci*. 2009;13:479-487.

Krishnan HC, Lyons LC. Synchrony and desynchrony in circadian clocks: impacts on learning and memory. *Learn Mem*. 2015;22:426-437.

Lipina C, Stretton C, Hastings S, Hundal JS, Mackie K, Irving AJ, Hundal HS. Regulation of MAP kinase-directed mitogenic and protein kinase B-mediated signaling by cannabinoid receptor type 1 in skeletal muscle cells. *Diabetes*. 2010;59:375-385.

- Mackie K, Devane WA, Hille B. Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol*. 1993;44:498-503.
- Mahler SV, Smith KS, Berridge KC. Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances 'liking' of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32:2267-2278.
- Margulies JE, Hammer RP Jr. Delta-9-Tetrahydrocannabinol alters cerebral metabolism in a biphasic, dose-dependent manner in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1991;202:373-378.
- Martin BR. Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approaches. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:790-796.
- Martinez-Vargas M, Murillo-Rodriguez E, Gonzalez-Rivera R, Landa A, Mndez-Daz M, Propro-Garca O, Navarro L. Sleep modulates cannabinoid receptor 1 expression in the pons of rats. *Neuroscience*. 2003;117:197-201.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346:561-564.
- Mattes RD, Shaw LM, Engelman K. Effects of cannabinoids (marijuana) on taste intensity and hedonic ratings and salivary flow of adults. *Chem Senses*. 1994;19:125-140.
- Matyas F, Yanovsky Y, Mackie K, Kelsch W, Misgeld U, Freund TF. Subcellular localization of type 1 cannabinoid receptors in the rat basal ganglia. *Neuroscience*. 2006;137:337-361.
- Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marijuana use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1985;9:209-238.
- McKinney MK, Cravatt BF. Structure and function of fatty acid amide hydrolase. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:411-432.
- McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. *Psychometrika*. 1947;12:153-157.
- Mechoulam R, Hanus L. The cannabinoids: an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection. *Pain Res Manag*. 2001;6:67-73.
- Mechoulam R, Parker L. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:21-47.

Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almong S, Marin BR, Compton DR, Pertwee RG, Griffin G, Bayewitch M, Barg J, Vogel Z. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50:83-90.

Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of DL-delta-1-tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc.* 1965;87:3273-3275.

Mechoulam R, McCallum NK, Burstein S. Recent advances in the chemistry and biochemistry of cannabis. *Chem Rev.* 1976;76:75-112.

Mechoulam R, Pride E. A hunger for cannabinoids. *Nature.* 2001;410:763-765.

Miederer I, Bausbacher N, Mahmoud Z, Buchholz HG, Röhrich J, Uebbing K, Mildenerger P, Lutz B, Schmitt U, Schreckenberger M. Einfluss von THC auf die Glukoseaufnahme im Rattenhirn und das motorische Verhalten. *Nuklearmedizin.* 2020;59:125.

Miederer I, Uebbing K, Röhrich J, Maus S, Bausenbacher N, Krauter K, Urban R. Effects of tetrahydrocannabinol on glucose uptake in the rat brain. *Neuropharmacology.* 2017;117:273-281.

Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002;51:5-10.

Miller G, Chen E, Zhou E. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull.* 2007;133:25-45.

Morales I, Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav.* 2020;227:113-152.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Brash GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443:289-295.

Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993;2;365:61-65.

Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Sanchez C, Daniele P, Shiromani PJ. Anandamide enhances extracellular levels of adenosine and induces sleep: an in vivo microdialysis study. *Sleep.* 2003;26:943-947.

Murillo-Rodriguez E, Desarnaud F, Prospero-Garcia O. Diurnal variation of arachidonylethanolamine, palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide in the brain of the rat. *Life Sci.* 2006;79:30-37.

Nahas GG, Frick HC, Lattimer JK, Latour C, Harvey D. Pharmacokinetics of THC in brain and testis, male gametotoxicity and premature apoptosis of spermatozoa. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17:103-113.

- Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*. 2008;9:254-264.
- Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:305-313.
- Nicolussi S, Gertsch J. Endocannabinoid transport revisited. *Vitam Horm*. 2015;98:441-485.
- Niederhoffer N, Szabo B. Cannabinoids cause central sympathoexcitation and bradycardia in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294:707-713.
- Niederhoffer N, Szabo B. Effect of the cannabinoid receptor agonist WIN55212-2 on sympathetic cardiovascular regulation. *Br J Pharmacol*. 1999;126:457-466.
- Niswender KD, Morrison CD, Clegg DJ, Olson R, Baskin DG, Meyers MG, Seeley RJ, Schwartz MW. Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes*. 2003;52:227-231.
- Nogueiras R, Diaz-Arteaga A, Lockie SH, Velasquez DA, Tschöp J, Lopez M, Cadwekk CC, Dieguez C, Tschöp MH. The endocannabinoid system: role in glucose and energy metabolism. *Pharmacol Res*. 2009;60:93-98.
- Obici S, Zhang BB, Karkanas G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med*. 2002;8:1376-1382.
- Ohno-Shosaku T, Maejima T, Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*. 2001;29:729-738.
- Ott V, Finlayson G, Lehnert H, Hertmann B, Heinrichs M, Born J, Hallschmid M. Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans. *Diabetes*. 2013;62:3418-3425.
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58:389-462.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006;27:73-100.
- Pecinã S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: where do mu-opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*. 2005;25:11777-11786.

Pertwee RG. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6:12-15.

Pertwee RG. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict Biol*. 2008;13:147-159.

Pertwee RG. Cannabinoid receptor ligands: clinical and neuropharmacological considerations, relevant to future drug discovery and development. *Expert Opin Invest Drugs*. 2000;9:1553-1571.

PharmaWiki. Cannabis 2021a.  
<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Cannabis>.  
Accessed August 12, 2021.

PharmaWiki. Dronabinol 2021b.  
<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=dronabinol>.  
Accessed August 12, 2021.

PharmaWiki. Anandamid 2016.  
<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Anandamid>.  
Accessed August 12, 2021.

Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873-884.

Popkin BM. An overview on the nutrition transition and its health implications. *Public Health Nutr*. 2002;5:93-103.

Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of concept trial of dronabinol in obstructive sleep apnea. *Front Psychiatry*. 2013;4:1.

Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*. 1997;61:2539-2549.

Rinaldi-Carmona M, Barth F, Héaulme M, Shire D, Calandra B, Congy C, Matinez S, Maruani J, Neliat G, Caput D, Ferrara P, Soubrie P, Breliere JC, Le Fur G. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett*. 1994;350:240-244.

Roenneberg T, Merrow M. Entrainment of the human circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:293-299.

Roethlisberger FJ, Dickson WJ, White K, Warren R, Wolman L, Clay H, Powderly TV, Carman HJ, David H, Guthrie PN, Snyder C, Mariano JH, Carsel W, Ziskind D, McPherson WG, Gavens H, Cogan G. *Management and the worker: an account of a research program conducted by the Western Electric Company, Hawthorne Works, Chicago*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press;1939.

Rogers PJ, Hill AJ. Breakdown of dietary restraint following mere exposure to food stimuli: interrelationships between restraint, hunger, salivation, and food intake. *Addict Behav.* 1989;14:387-397.

Rosenthal R, Jacobson L. *Pygmalion im Unterricht.* Weinheim: Beltz; 1971.

Rueda-Orozco PE, Soria-Gomez E, Montes-Rodriguez CJ, Soria-Gomez E, Montes-Rodriguez CJ, Martinez-Vargas CJ, Galicia M, Navarri L, Prospero-Garcia O. A potential function of endocannabinoids in the selection of a navigation strategy by rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;198:565-576.

Sánchez C, Velasco G, Guzmán M. Delta-9-Tetrahydrocannabinol stimulates glucose utilization in C6 glioma cells. *Brain Res.* 1997;767:64-71.

Sapolsky RM. *Why zebras don't get ulcers.* 3rd. ed. New York: Henry Holt and Company; 2004.

Schatz AR, Lee M, Condie RB, Pulaski JT, Kaminski NE. Cannabinoid receptors CB1 and CB2: a characterization of expression and adenylate cyclase modulation within the immune system. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;142:278-287.

Schlotz W, Hellhammer J, Schulz P, Stone AA. Perceived work overload and chronic worrying predict weekend-weekday differences in the cortisol awakening response. *Psychosom Med.* 2004;66:207-214.

Schmid HH, Berdyshev EV. Cannabinoid receptor-inactive N-acylethanolamines and other fatty acid amides: metabolism and function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66:363-376.

Schmid HH, Schmid PC, Natarajan V. The N-acylation-phosphodiesterase pathway and cell signalling. *Chem Phys Lipids.* 1996;24;80:133-142.

Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:52-62.

Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schürmeyer TH, Kirschbaum C. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci.* 1999;64:1653-1660.

Schoffelmeer ANM, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries TJ. Interactions between CB1 cannabinoid and mu opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology.* 2006;51:773-781.

Schreiermann C, Kunisaki Y, Frenette PS. Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:190-198.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404:661-671.



- Smit F, Bolier L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. 2004;99:425-430.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Int Med*. 2004;141:846-850.
- Szabo B, Nordheim U, Niederhoffer N. Effects of cannabinoids on sympathetic and parasympathetic neuroeffector transmission in the rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297:819-826.
- Tashkin DP, Levisman JA, Abbasi AS, Shapiro BJ, Ellis NM. Short-term effects of smoked marijuana on left ventricular function in man. *Chest*. 1977;72:20-26.
- Thomas BF, Wei X, Martin BR. Characterization and autoradiographic localization of the cannabinoid binding site in rat brain using [3H]11-OH-delta 9-THC-DMH. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263:1383-1390.
- Thomsen KR. Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward. *Front Psychol*. 2015;6:1409.
- Torelli GF, Meguid MM, Miyata G, Fetissov SO, Carter JL, Kim HJ, Muscaritoli M. VMN hypothalamic dopamine and serotonin in anorectic septic rats. *Shock*. 2000;13:204-208.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998;83:393-411.
- Valenti M, Vigano D, Casico MG, Rubino T, Steardo L, Parolaro D, Di Marzo V. Differential diurnal variations of anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol levels in rat brain. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:945-950.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman Q, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005;310:329-332.
- Vandrey R, Stitzer ML, Mintzer MZ, Huestis MA, Murray JA, Lee D. The dose effects of short-term dronabinol (oral THC) maintenance in daily cannabis users. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128:64-70.
- Varga K, Lake KD, Huangfu D, Guyenet PG, Kunos G. Mechanism of the hypotensive action of anandamide in anesthetized rats. *Hypertension*. 1996;28:682-686.
- Vaughan CW, Connor M, Bagley EE, Christie MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol*. 2000;57:288-295.

Vaughn LK, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm? *Br J Pharmacol*. 2010;160:530-543.

Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res*. 1996;67:29-38.

Vollmer RR, Caverio I, Ertel RJ, Solomon TA, Buckley JP. Role of the central autonomic nervous system in the hypotension and bradycardia induced by (-)-delta 9-trans-tetrahydrocannabinol. *J Pharm Pharmacol*. 1974;26:186-192.

Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Imaging of brain dopamine pathways: implications for understanding obesity. *J Addict Med*. 2009;3:8-18.

Weaver DR. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J Biol Rhythms*. 1998;13:100-112.

Wikipedia. 2-Arachidonylglycerol 2021. <https://de.wikipedia.org/wiki/2-Arachidonylglycerol>. Accessed August 12, 2021.

Williams CM, Kirkham TC. Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology*. 1999;143:315-317.

Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta9-THC. *Physiol Behav*. 1998;65:343-346.

Wilson MG, Philpot C, Morley JE. Anorexia of aging in long term care: is Dronabinol an effective appetite stimulant? - A pilot Study. *J Nutr*. 2007;11:195-198.

Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*. 2001;410:588-592.

Wise, RA. Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol*. 2005;493:115-121.

World Health Organization. Obesity and Overweight 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed December 1, 2021.

Yesavage JA, Leirer VO, Denari M, Hollister LE. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report. *Am J Psychiatry*. 1985;142:1325-1329.

Zhang M, Gosnell BA, Kelly AE. Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285:908-914.

Zuardi AW, Guimarães FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 1993;26:213-217.

## 7 Anhang

### 7.1 Verbrauchsmaterialien und Geräte

#### Etiketten / Papier

Etiketten Herma 38, 21, 2 weiß Injekt,  
Laser und Kopieretiketten  
Etiketten Lauris 40 x 25 mm  
Cryo-Etiketten auf Bögen, weiß  
Acrylatbasis, Länge 33 mm, für 1,5–2 ml  
Eppendorf-Gefäße

*HERMA GMBH*

*ETIMARKT GMBH*

*CARL ROTH GMBH + CO. KG*

#### Blutabnahme / Nadeln / Schläuche

Heidelberger Verlängerung 150 cm  
Combidyn Druckschlauch,  
PE 200 cm, transparent  
Kanülenfixierpflaster Curafix i.V. control  
Spritze 5 ml  
Spritze 10 ml

*ANGIOKARD GMBH*

*BRAUN MELSUNGEN AG*

*SMITH & NEPHEW GMBH*

*BRAUN MELSUNGEN AG*

*BRAUN MELSUNGEN AG*

#### Kanülen / Pflaster

Kanüle Butterfly 21 g  
Kanüle Verweil Vaso Fix 18 g (grün)  
Pflaster Durapore Silk  
Pflaster Hansaplast streifen 1,9 cm  
Pflaster Klebevlies Fixomull

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*BRAUN MELSUNGEN AG*

*3M MEDICA DEUTSCHLAND GMBH*

*BSN MEDICAL GMBH*

*BSN MEDICAL GMBH*

#### Mono-, Multi- und Salivetten

Salivette-Speicheluntersuchung  
S-Monovette Serum-Gel 4,9 ml (braun)  
S-Monovette EDTA 2,6 ml (rot)  
S-Monovette Glukose 2,6 ml (gelb)  
S-Monovette Li/HEP 2,6 ml (orange)

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

#### Pipettenspitzen

Biosphere Filter Tip 100 µl gelb  
Biosphere Filter Tip 1000 µl blau  
Biosphere Filter Tip 10 µl farblos

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT*

## Diverse Artikel

Eppendorf Safe-Lock Reaktionsgefäße,  
1,5 ml, ambra (Lichtschutz)  
Adapter-Multi (BAS) Blutabnahme  
Fixierbinde Raucolast 8 cm  
Desinfektionsmittel Descosept  
Dreiwegehahn blau  
Kryo-box mit Rastereinsatz  
Ohropax twins gelb  
Stopfen (Combination Cup) kombi rot  
Urinflasche-Ente mit Deckel für Männer  
Urinbecher m. Deckel 100 ml PP Steril  
Zellstofftupfer steril  
THC-Teststäbchen

*EPPENDORF AG*

*SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT  
LOHMANN & RAUSCHER GMBH  
DR. SCHUHMACHER GMBH  
BRAUN MELSUNGEN AG  
NEOLAB MIGGE GMBH  
MEDIPHA GMBH  
FRESENIUS SE & CO. KGaA  
MEDIPHA GMBH  
SARSTEDT AG & CO; NÜRMBRECHT  
PAUL HARTMANN AG  
DIAGNOSTIC NORD GMBH*

## Apotheken-Artikel

NaCl 0,9 % 100 ml  
NaCl 0,9 % 500 ml Infusionsbeutel  
Softasept N farblos Sprühflasche  
Sterilium Classic Pure

*FRESENIUS SE & CO. KGaA  
FRESENIUS SE & CO. KGaA  
BRAUN MELSUNGEN AG  
BODE CHEMIE GMBH*

## Geräte

Zentrifuge  
Pipetboy acu 2  
Spannungsmessgerät für Elektroden  
Polysomnograf  
Tiefkühlschränke -20 °C  
Tiefkühlschränke -80 °C.  
  
Digitale Küchenwaage (MAUL ALPHA)  
Kendall 1x Elektroden H99 SG Micropore,  
Durchmesser 55 mm  
Bianostic-AT Elektroden  
Ohrzwingen mit passenden Elektroden C2,  
Kabellänge 200 cm  
Ag/AgCl Cup Elektrode 6 mm,  
100 cm Kabel  
Einmal Elektroden mit Anschlusskabel,  
1,5 mm, Kabellänge 120 cm  
Schaumstoffelektrode mit Carbondruckknopf

*HETTICH UNIVERSAL 320R  
INTEGRA BIOSCIENCES  
TERMEC INSTRUMENTS NL  
BRAIN PRODUCTS GMBH  
SIEMENS & LIEBHERR  
EPPENDORF (NEW BRUNSWICK) &  
THERMO FISHER  
JACOB MAUL GMBH  
CONVIDIEN  
  
DATA INPUT  
EASYCAP  
  
MEDIZINTECHNIK BERGER GMBH  
  
SOMNOMEDICS GMBH  
ASMUTH GMBH*

## 7.2 Telefonscreeningprotokoll

### Telefonscreening

Der Beitrag des Endocannabinoidsystems  
zur Schlafabhängigen Gedächtnisbildung

Datum: \_\_\_\_\_ Doktorantin: \_\_\_\_\_

#### PROBANDENDATEN

Vorname \_\_\_\_\_ Name \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Muttersprache \_\_\_\_\_  
Gewicht (kg) \_\_\_\_\_ Größe (cm) \_\_\_\_\_  
Ausbildungs-grad/Beruf \_\_\_\_\_  
Telefonnummer \_\_\_\_\_ Mail-Adresse \_\_\_\_\_

#### BISHERIGE STUDIENTEILNAHME

Letzte Teilnahme an einer Studie \_\_\_\_\_  
Bei wem? \_\_\_\_\_  
Medikamentengabe? Ja  Nein   
Welche Tests wurden durchgeführt?  
(Memoryspiel? Fingertapping?) \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### AUSSCHLUSSKRITERIEN

	Ja	Nein
Raucher?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vegetarier oder Veganer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes Typ 1 oder Typ 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schilddrüsenunter-/überfunktion bekannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nachtarbeit in den letzten 4 Wochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schichtarbeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Schichtarbeitszeiten	_____	
Leistungssport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Trainingseinheiten/Woche	_____	
Regelmäßige Medikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Welche Medikamenteneinnahme?	_____ _____ _____	
Letzte Blutspende?	_____	
Weitere Erkrankungen?	_____ _____	

Termin für die Voruntersuchung: \_\_\_\_\_ Voruntersuchung Nr.: \_\_\_\_\_

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND VERHALTENSWISSENSCHAFT

## 7.3 Testbuffet Protokoll

### Endocannabinoid-Studie

Datum:

Proband/Sitzung:

### Testbuffet

Lebensmittel	Vorher (g)	Nachher (g)	Differenz (g)
Zucker			
Milch			
Erdbeermilch			
1x Tasse Früchtetee			
Brötchen			
Vollkornbrot			
Weißbrot			
Butter			
Konfitüre			
Nutella			
Honig			
Geflügelwurst			
Cervelatwurst			
Schnittkäse			
Philadelphia			
Kräuterfrischkäse			
Fruchtquark			
Vanillepudding			
Orangen-Saft			
Apfel			
Banane			
Birne			
Orange			
Mandarine			

### Kekstest

Keks	Vorher (g)	Nachher (g)	Differenz (g)
A TUC			
B Reiswaffel			
C Chocolate Cookies			

## 7.4 Snacktest – Fragebogen (Seite 1–2)

Proband ID:	Datum:	Versuch:
<hr/>		
<p>Wir möchten Sie bitten die beiden Kekssorten so genau wie möglich zu beurteilen. Es ist für uns wichtig, dass Sie eine möglichst detaillierte Beurteilung abgeben. Nehmen Sie sich also von den Keksen soviel sie möchten, um eine genaue Einschätzung treffen zu können.</p>		
<b>Keks A</b>		
1) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks A?		
Überhaupt nicht	_____	extrem gut
2) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks A wählen?		
nie	_____	immer
3) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks A?		
Überhaupt nicht	_____ salzig	extrem
Überhaupt nicht	_____ süß	extrem
Überhaupt nicht	_____ sauer	extrem
<b>Keks B</b>		
4) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks B?		
Überhaupt nicht	_____	extrem gut
5) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks B wählen?		
nie	_____	immer
6) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks B?		
Überhaupt nicht	_____ salzig	extrem

Proband ID: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Versuch: \_\_\_\_\_

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ süß \_\_\_\_\_ extrem

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ sauer \_\_\_\_\_ extrem

**Keks C**

1) Wie angenehm fanden Sie den Geschmack von Keks C?

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ extrem gut

2) Wenn Sie die Wahl hätten, wie oft würden Sie Keks C wählen?

nie \_\_\_\_\_ immer

3) Wie XXX empfanden Sie den Geschmack von Keks C?

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ salzig \_\_\_\_\_ extrem

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ süß \_\_\_\_\_ extrem

Überhaupt nicht \_\_\_\_\_ sauer \_\_\_\_\_ extrem

Sonstige Bemerkungen:

**Haben Sie Ihre Einschätzung getroffen? Danke.**

**Sie dürfen sich nun gern von den übrig gebliebenen Keksen bedienen.**



## 7.5 Snacktest – Nachbefragungsbogen (Seite 1–2)

Proband ID:	Datum:	Versuch:
<hr/>		
<b>Frühstück</b>		
<b>Wie beurteilen Sie unser Frühstück?</b>		
Schlecht	Optischer Eindruck	gut
<hr/>		
Schlecht	Geruch	gut
<hr/>		
Schlecht	Geschmack insgesamt	gut
<hr/>		
Schlecht	Schmackhaftigkeit	gut
<hr/>		
<b>Hat Ihnen etwas gefehlt beim Frühstück?</b>		

Proband ID:

Datum:

Versuch:

---

**Kekstest**

**Was waren ihrer Meinung nach der Hintergrund des Kekstests, um was ging es beim Kekstest?**

---

---

---

---

**Was ist Ihrer Meinung nach der Hintergrund dieser Studie, um was ging es in der Studie?**

---

---

---

---

**Danke für Ihre Teilnahme!**

## **Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Studie wurde in der Eberhard Karls Universität am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. Dipl.-Psych. Manfred Hallschmid, Ottfried-Müller-Straße 25 in 72076 Tübingen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Dipl.-Psych. Gordon Feld, Mag. rer. nat. Matthias Thienel-Holzmann und Studienarzt João C. P. Santiago.

Sämtliche Experimente wurden nach Einarbeitung durch Dr. Gordon Feld; Mag. rer. nat. Matthias Thienel-Holzmann und Studienarzt João C.P. Santiago von mir in Zusammenarbeit mit den Doktorand/inn/en Anastasia Grigoriadou und Patrick Struzik durchgeführt, deren Dissertationen sich mit weiteren Aspekten der Dronabinol-Wirkung beschäftigen. Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, Ottfried-Müller-Straße 25, 72076 Tübingen und unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dipl.-Psych. Manfred Hallschmid und Dr. Dipl.-Psych. Gordon Feld.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Frankfurt am Main, den 15.05.2023

---

(M.Sc. Somaya Afshar)

## **Danksagung**

Meinen herzlichsten Dank möchte ich allen aussprechen, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation zur Seite gestanden haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dipl.-Psych. Manfred Hallschmid und Herrn Dr. Dipl.-Psych. Gordon Feld für ihren unermüdlichen Einsatz für eine wissenschaftlich fundierte, qualitativ hochwertige experimentelle Studie. Großer Dank gebührt auch allen Mitgliedern der THC-Arbeitsgruppe, darunter Studienarzt João C. P. Santiago, Mag. rer. nat. Matthias Thienel-Holzmann und Marjan Alizadeh-Asfestani, für ihre tatkräftige Unterstützung.

Mein herzlicher Dank gilt auch meinem Ehemann für seine Unterstützung und seinen großen Beistand. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern (Soraya und Hakim) für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt haben. Ihr seid meine mentale, psychische und physische Stütze.

**DANKE.**