

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

Effekte und Interaktion von delta-9-Tetrahydrocannabinol und  
Cannabidiol auf behaviorale Leistungsparameter und neuronale  
Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion, impliziter Emotionsverarbeitung  
und der Antizipation von Belohnung beim Menschen – Eine doppel-  
blinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Studie

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

vorgelegt von  
Anne Rebecca Reuter

aus  
Bad Hersfeld  
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Franz-Markus Leweke

*Für meine Eltern.*

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
1.1 Cannabis sativa Linné und enthaltene Phytocannabinoide .....	3
1.2 Der $\Delta^9$ -THC-Gehalt der Cannabis sativa L. Pflanze und seine Bedeutung...	4
1.3 Cannabiskonsum – Folgen der zunehmenden Legalisierung.....	5
1.3.1 Medizinisches Cannabis und evidenzbasierte Indikationen.....	7
1.4 Die exogenen Cannabinoide $\Delta^9$ -THC und CBD.....	8
1.4.1 Pharmakokinetik und Metabolismus .....	8
1.4.2 Die Wirkung von Cannabis – $\Delta^9$ -THC und CBD.....	10
1.4.3 Die Modellpsychose unter $\Delta^9$ -THC Administration.....	11
1.4.4 Cannabinoidwirkung in Neurobildgebungsstudien.....	12
1.5 Das endogene Cannabinoid-System.....	14
1.5.1 Das eCB-System und exogene Cannabinoide .....	16
1.6 Psychische Erkrankungen: Psychosen und Schizophrenie .....	17
1.7 Verhaltensgenetik und die Ätiologie psychischer Erkrankungen .....	19
1.7.1 Genotyp-Umwelt-Interaktionen bei psychischen Erkrankungen .....	19
1.8 Catechol-O-Methyltransferase.....	20
1.8.1 Der COMT Val <sup>158</sup> Met-Einzelnukleotid-Polymorphismus .....	20
1.9 Cannabiskonsum, COMT und Psychosen.....	21
1.10 Pharmakotherapie von Psychosen .....	23
1.10.1 CBD – ein neues Antipsychotikum? .....	24
1.11 Fragestellung und Ziel der Studie .....	26
1.12 Anteilserklärung .....	28
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>29</b>
2.1 Studiendesign und experimenteller Ablauf .....	29
2.1.1 Probandenrekrutierung und -aufklärung .....	30
2.1.2 Einschlusskriterien, Screening (V0) und Ausschlusskriterien .....	32

2.1.3	Die Baselineuntersuchung (V1) .....	33
2.1.4	Der Hauptinterventionstag (V2) .....	33
2.1.5	Verblindung und Entblindung.....	36
2.1.6	Die Nachuntersuchung .....	37
2.1.7	Methoden zur Verringerung systematischer Verzerrungen.....	38
2.1.8	Ethik.....	38
2.1.9	Finanzielle Unterstützung .....	39
2.2	Details der Interventionen des Hauptinterventionstages (V2).....	39
2.2.1	Blutentnahmen und deren Verarbeitung zu Aliquots .....	39
2.2.2	Der Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test.....	40
2.2.3	Induzierte Psychopathologie.....	40
2.2.4	Quantifizierung der endogenen und exogenen Cannabinoide .....	41
2.3	Die Magnetresonanztomographie .....	41
2.3.1	Die funktionelle Magnetresonanztomographie.....	41
2.3.2	Technische Ausstattung .....	42
2.3.3	Vorbereitung der Probanden und Lagerung innerhalb des MRT .....	42
2.3.4	Darbietung der Stimuli .....	42
2.3.5	Prüfmedikationsgabe in Referenz zu der MRT-Akquisition.....	43
2.3.6	Serumabnahme in Referenz zu der MRT-Akquisition.....	43
2.3.7	MRT Datenakquisition .....	43
2.3.8	Die fMRT-Paradigmen .....	44
2.4	Statistische Analysen .....	48
2.4.1	Charakteristika der Parallelgruppen der Studienpopulation.....	48
2.4.2	Studienvariablen allgemein.....	48
2.4.3	fMRT-Parameter .....	50
2.5	Explorative Analysen.....	58
2.5.1	COMT Val <sup>158</sup> Met SNP.....	58
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>60</b>
3.1	Randomisierte Probanden.....	61
3.2	Charakteristika der Stichprobe .....	61
3.3	Gabe der Prüfmedikation .....	63
3.4	Gabe der Prüfmedikation in Referenz zu der MRT-Akquisition .....	63
3.5	Studienvariablen allgemein .....	65
3.5.1	Exogene Cannabinoid-Spiegel .....	65

3.5.2	Induktion der Modellpsychose: Psychopathologie .....	68
3.5.3	Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test .....	69
3.6	Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen .....	69
3.6.1	N-Back-Paradigma .....	69
3.6.2	Faces-Paradigma .....	75
3.6.3	SID und MID-Paradigmen.....	77
3.7	Qualität der Bildgebungsdaten .....	86
3.7.1	Qualität der akquirierten strukturellen und funktionellen Volumes ...	86
3.7.2	Bewegungsmaße.....	87
3.8	Parametrische Analyse der fMRT-Daten auf Gruppenebene .....	88
3.8.1	Haupteffekt der Aufgabe.....	88
3.8.2	Haupteffekt der Behandlungsgruppe .....	89
3.8.3	Sensitivitätsanalyse .....	89
3.9	Non-parametrische ROI Analyse.....	90
3.9.1	N-Back-Paradigma .....	90
3.9.2	Faces-Paradigma .....	94
3.9.3	SID und MID-Paradigmen.....	96
3.10	Explorative Analysen .....	100
3.10.1	COMT Val <sup>158</sup> Met SNP.....	100
4	DISKUSSION .....	103
4.1	Allgemeine Aspekte.....	104
4.2	Die fMRT-Untersuchung.....	106
4.2.1	Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen .....	107
4.2.2	Die neuronalen Korrelate von Aktivierung der fMRT-Daten.....	115
4.3	Zusätzliche, explorative Analysen .....	121
4.4	Limitationen.....	122
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	125
5	ANHANG .....	128
5.1	Zusätzliches Material.....	128
5.1.1	Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test .....	128
5.1.2	Bewertung der induzierten psychotomimetischen Symptome .....	128
5.1.3	Standardisierte Probandeninstruktion der fMRT-Paradigmen .....	130

5.1.4	SPM Designmatrix auf Einzelprobandenebene .....	131
5.2	Zusätzliche Ergebnisse .....	133
5.2.1	Zeitdifferenzen: $\Delta^9$ -THC-Verum Gaben .....	133
5.2.2	Zeitdifferenzen: Serumabnahmen und Substanzkonzentrationen .	133
5.2.3	Psychopathologie .....	134
5.2.4	Parameter der Datenqualität der fMRT-Akquisitionen .....	137
5.2.5	Haupteffekte der Aufgaben.....	139
5.2.6	Haupteffekt der Behandlungsgruppe .....	149
5.2.7	COMT und hirnfunktionelle Parameter .....	150
6	ZUSAMMENFASSUNG .....	151
7	LITERATURVERZEICHNIS .....	153
8	TABELLENVERZEICHNIS .....	169
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	170
10	PUBLIKATIONEN .....	172
11	DANKSAGUNG .....	173

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AEA	Anandamid
ALM	allgemeines lineares Modell
APZ	Fragebogen zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
Cannabis sativa L.	Cannabis sativa Linné
CBD	Cannabidiol
CB <sub>1</sub> -Rezeptor	Cannabinoid Rezeptor Typ 1
CB <sub>2</sub> -Rezeptor	Cannabinoid Rezeptor Typ 2
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
eCB	endogene Cannabinoide
eCB-System	endogens Cannabinoid-System
EPI	Echo-Planar Imaging
FAAH	Fettsäureamid-Hydrolase
FABP	Fettsäure-bindende Proteine
FD	framewise displacement
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
IQ	Intelligenzquotient
i.v.	intravenös
Met	Methionin
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase
MID	monetäres Belohnungsparadigma (englisch: monetary incentive delay task)
MNI	Montreal Neurological Institute
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Multiple-Choice Vocabulary Intelligence Test
NMRT	nach Beginn der Magnetresonanztomographie
NP	nicht temporär psychotisch
OEA	N-Oleylethanolamid
OR	Odds Ratio
PANSS	Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala
PEA	N-Palmitoylethanolamid
QC-Maße	Qualitätskontroll-Maße (englisch: quality control)
ROI	englisch: region of interest
SID	soziales Belohnungsparadigma (englisch: social incentive delay task)
SFNR	Signal-to-Fluctuation-Noise Ratio



SGR	Signal-to-Ghost Ratio
SNP	Einzelnukleotid-Polymorphismus (englisch: single nucleotide polymorphism)
SNR	Signal-to-Noise Ratio
TP	temporär psychotisch
Val	Valin
V0	Screening-Visite
V1	Baselineuntersuchung
V2	Hauptinterventionstag
V3	Follow-Up/Nachuntersuchung
VMRT	vor Beginn der Magnetresonanztomographie
ZNS	zentrales Nervensystem
$\Delta^9$ -THC	delta-9-Tetrahydrocannabinol

# 1 EINLEITUNG

„Was wir wissen, ist ein Tropfen; was wir nicht wissen, ein Ozean.“

Isaac Newton

Die Wirkungen von pflanzlichen Cannabinoiden sind in den vergangenen Jahren in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses gelangt, da sowohl die medizinische Anwendung als auch der Freizeitgebrauch in den vergangenen Jahren in einigen Ländern zunehmend ermöglicht worden sind. Diese Arbeit widmet sich daher diesem Themenkreis und versucht zum öffentlichen Diskurs einen wissenschaftlich fundierten Beitrag zu leisten.

## 1.1 Cannabis sativa Linné und enthaltene Phytocannabinoide

Die Hanfpflanze, deren lateinischer Name und botanische Bezeichnung *Cannabis sativa Linné (Cannabis sativa L.)* lautet, gehört zur Familie der Cannabaceae (Hanfgewächse). Die chemische Zusammensetzung von *Cannabis sativa L.* ist hoch komplex, sodass sie, metaphorisch als die Pflanze der „1000 und ein Moleküle“ bezeichnet wurde (Andre, Hausman, & Guerriero, 2016). Unter diese, über die Jahrzehnte stetig zunehmenden und je nach Quelle zahlenmäßig beträchtlich variierenden Angaben fallen weit über 500 identifizierten Moleküle wie Terpene, Terpenoide, Flavonoide, Stickstoffverbindungen und darunter mittlerweile auch weit über 100 beschriebene Phytocannabinoide (ElSohly, Radwan, Gul, Chandra, & Galal, 2017; Hanuš, Meyer, Muñoz, Tagliabate-Scafati, & Appendino, 2016). Die *Cannabis sativa L.* Pflanze enthält zahlreiche Phytocannabinoide, die in den männlichen und weiblichen Pflanzen sowie den einzelnen Pflanzenteilen in unterschiedlicher Quantität vorhanden sind. In den 1940er Jahren wurden zwei dieser Phytocannabinoide, Cannabidiol (CBD) und Tetrahydrocannabinol (THC) erstmals chemisch identifiziert und synthetisiert (Adams, 1942; Adams, Hunt, & Clark, 1940). Erstmals in reiner Form aus Haschisch isoliert wurden Cannabidiol (CBD) 1963 (Mechoulam & Shvo, 1963) und 1964 das delta-9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) (Gaoni & Mechoulam, 1964). Die zugehörigen chemischen Strukturformeln sind Abbildung 1 zu entnehmen (und wurden heruntergeladen am 14.11.2020 von <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronabinol> und <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>). Angesichts der psychotropen Wirkung von  $\Delta^9$ -THC handelt es sich um das, vornehmlich in der weiblichen Pflanze vorkommende, wohl bekannteste Phytocannabinoid. Die  $\Delta^9$ -THC-ärmeren Hanfgewächse, die dann ggf. auch anderen Spezies der Art angehören (wie z.B. *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis*), werden vor allem als Nutzpflanzen, zur Hanfsamen-, Faser- und Ölgewinnung verwendet. Die  $\Delta^9$ -THC-reicheren, weiblichen Gewächse werden aufgrund der entspannenden, berausenden und bewusstseinsverändernden Wirkung, seit jeher und in zahlreichen Kulturen, als Genussdroge und für religiöse Zwecke sowie als Heil- und Arzneipflanze eingesetzt (Schneider et al., 2019). Es existieren unterschiedlichen Darreichungsformen wie z.B. Haschisch (Harz) und Marihuana (getrocknete Blüten und kleine Blätter). Im allgemeinen Sprachgebrauch ist zumeist von Cannabis die Rede. In der Hanfpflanze liegt  $\Delta^9$ -THC, in Form von zwei THC-Säuren vor, die erst durch Decarboxylierung zu dem psychoaktiven  $\Delta^9$ -THC werden. Die Decarboxylierung gelingt durch das Erhitzen der interessierenden Pflanzenteile. In der GEI-TCP II Studie wurden die beiden Can-

nabinoide CBD und  $\Delta^9$ -THC als Prüfpräparate verwendet und sind somit zentral für die vorliegende Arbeit.

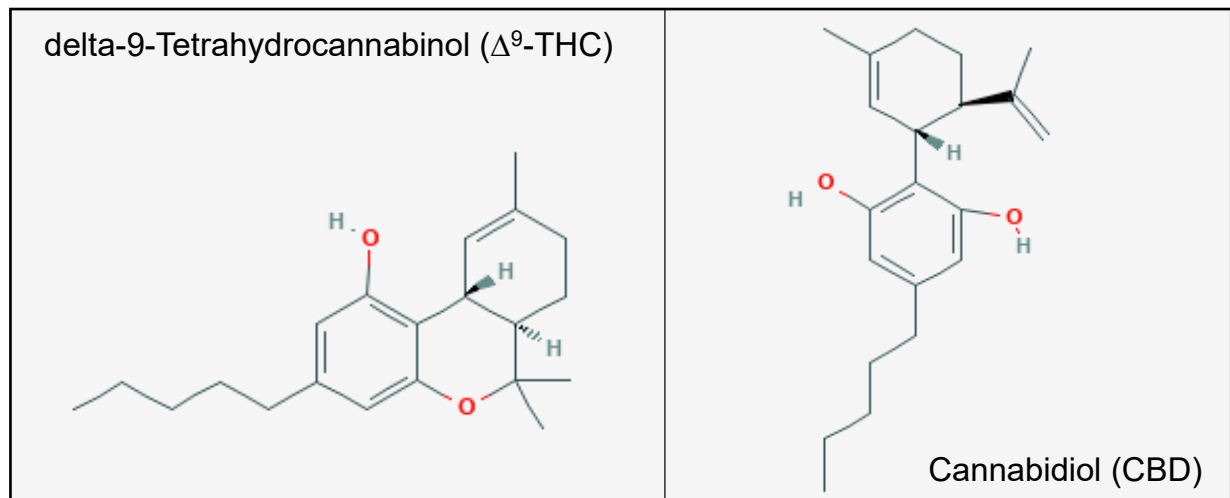


Abbildung 1. Chemische Strukturformeln der Phytocannabinoide delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol.

## 1.2 Der $\Delta^9$ -THC-Gehalt der Cannabis sativa L. Pflanze und seine Bedeutung

Eine aktuelle, umfangreiche Untersuchung analysierte in den Vereinigten Staaten von Amerika die in den vielfältigen Darreichungsformen von Cannabis enthaltenen Phytocannabinoide (Chandra et al., 2019). Für das letzte Jahrzehnt offenbarte diese Studie beinahe eine Verdopplung des enthaltenen mittleren  $\Delta^9$ -THC-Anteils von 8.9% im Jahr 2008 auf 17.1% im Jahr 2017. Zudem stieg das für das Jahr 2008 ermittelte mittlere  $\Delta^9$ -THC zu CBD Verhältnis, von 23 zu Eins auf 104 zu Eins, bis in das Jahr 2017, wesentlich an. Vergleichbare Wirkstoffgehaltstrends sind in Europa ebenfalls zu beobachten (Chandra et al., 2019) und scheinen für den legalen Handel als auch den illegalen Verkauf gleichermaßen Gültigkeit zu besitzen (Englund, Freeman, Murray, & McGuire, 2017).

Die soeben beschriebenen Trends der zunehmenden  $\Delta^9$ -THC-Konzentration der verfügbaren Cannabis-Produkte werden jedoch kritisch beobachtet. Aufgrund der Synthesewege in der Pflanze sind  $\Delta^9$ -THC- und CBD-Gehalt miteinander verbunden bzw. können Pflanzen entweder die eine oder die andere Substanz oder ein 50:50-Verhältnis generieren. Ein hoher  $\Delta^9$ -THC-Gehalt ist somit mit einem geringen CBD-Gehalt gepaart und scheint sich besonders nachteilig auf die psychische Gesundheit auszuwirken (Englund et al., 2013). Allgemein wird der Konsum von Cannabis mit einem hohen  $\Delta^9$ -THC Anteil – insbesondere in der Adoleszenz und wenn sich die Frequenz über die Zeit von gelegentlich, vereinzelt, auf regelmäßig, häufig erhöht – inzwischen mit einer Vielzahl von nachteiligen Auswirkungen in Verbindung gebracht. Insbesondere scheint ein Zusammenhang zwischen den konsumierten Mengen von Cannabis mit einem hohen  $\Delta^9$ -THC Anteil und dem Risiko des Auftretens psychotischer Symptome bis hin zu der Entwicklung von Psychosen zu bestehen (Di Forti et al., 2019; Hasan et al., 2020; Marconi, Di Forti, Lewis, Murray, & Vassos, 2016). Außerdem wird  $\Delta^9$ -THC nachgesagt, die Entwicklung des Gehirns zu beeinflussen. Zu-

dem kann Cannabis als Einstiegsdroge dienen und die Entwicklung einer Abhängigkeitserkrankung ist möglich (Curran et al., 2016; Hanna, Perez, & Ghose, 2017). Durch  $\Delta^9$ -THC hervorgerufene kognitive Beeinträchtigungen und somit schlechtere schulische Leistungen sowie Einfluss auf die berufliche Entwicklung, Verkehrsunfälle werden angenommen (Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014).

Umgekehrt scheint ein höherer CBD-Gehalt, wie von Englund et al. (2017) zusammengefasst, das Risiko nachteiliger Konsequenzen des Cannabis-Konsums zu reduzieren, ohne dabei die erwünschten – moderat euphorisierenden und entspannenden – Effekte des psychoaktiven  $\Delta^9$ -THC zu schmälern. Dies ist entscheidend, da andernfalls etwaige, auf wissenschaftlicher Evidenz basierende Empfehlungen für den „Freizeit-Cannabiskonsum“, mutmaßlich nutzlos wären. Wie von den Autoren in ihrem Review gefordert, ist es wünschenswert und im Hinblick auf die gesundheitlichen Folgen unbedingt notwendig, den Grad der Schädlichkeit der vielfältigen, unterschiedlichen, verfügbaren Cannabisprodukte besser zu verstehen. Die bisher veröffentlichten Studien weisen diesbezüglich Einschränkungen auf. Nur durch die verlässliche Quantifizierung der Potenz von Cannabis oder die kontrollierte und hinsichtlich der Darreichungsform äquivalente Gabe, sei es perspektivisch möglich, evidenzbasierte Empfehlungen bezüglich eines Verhältnisses von CBD und  $\Delta^9$ -THC abzugeben und damit bestenfalls das Risiko für nachteiligen Auswirkungen minimieren zu können. Englund et al. (2017) schließen, dass die relative Dosis CBD, die zuverlässig die beeinträchtigenden Effekte einer spezifischen Menge  $\Delta^9$ -THC reduziert, bisher experimentell nicht bestimmt wurde. Freeman et al. (2019) betonten kürzlich auf der Basis ihres systematischen Reviews und unter Erwähnung der oben bereits aufgeführten Kritikpunkte, dass die bisherigen Befunde gemischte Evidenz aufweisen. CBD beeinflusst demnach die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC nicht konsistent und bezüglich aller Effekte, während CBD und  $\Delta^9$ -THC jedoch in einigen Bereichen funktional zu interagieren scheinen (Freeman et al., 2019). Weitere diesbezügliche Details werden in den folgenden Absätzen beschrieben. Neben der Betrachtung der isolierten Auswirkungen der Prüfpräparate ist es Ziel der GEI-TCP II Studie, die Interaktion der kontrollierten, einmaligen oralen Verabreichung, einer Dosis von 800 mg CBD und 20 mg  $\Delta^9$ -THC zu evaluieren.

### 1.3 Cannabiskonsum – Folgen der zunehmenden Legalisierung

In Deutschland unterliegt Cannabis den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes. Der Drogen- und Suchtbericht der Drogenbeauftragten der Bundesregierung offenbart, dass Cannabis bei Jugendlichen als auch Erwachsenen, unter den illegalen Drogen in Deutschland im Jahr 2019 weiterhin die bedeutendste Rolle einnahm (Drogen- und Suchtbericht; Bundesministerium für Gesundheit, 2019). Weltweit ist dies, mit für das Jahr 2018 geschätzten 192 Millionen Konsumenten, ebenfalls der Fall (World Drug Report; United Nations Office on Drugs and Crime, 2020). Dafür ursächlich scheinen die moderat berauschenden und auch entspannenden Eigenschaften des in der *Cannabis sativa L.* Pflanze enthaltenen exogenen Phytocannabinoids  $\Delta^9$ -THC zu sein. Zusätzlich wurde Cannabis viele Jahre nicht als „richtige“ Droge betrachtet, die vielfältige Beeinträchtigungen hervorruft (Lafaye, Karila, Blecha, & Benyamina, 2017). Inzwischen existiert dafür jedoch wissenschaftliche Evidenz und Cannabis wird – wie bereits beschrieben – oft als Einstiegsdroge bezeichnet. Insbesondere ein andauernder Cannabiskonsum kann zu Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklungen sowie Entzugserscheinungen führen (Hanna et al., 2017; Wilkinson, Radhakrishnan, & D’Souza, 2016). Der weltweit stark angestiegene  $\Delta^9$ -THC-Gehalt

in Cannabisprodukten scheint dabei – wie zuvor kurz beschrieben – maßgeblich zu den negativen Auswirkungen und unerwünschten Folgen beizutragen. Auch der Konsum synthetischer Cannabinoide hat in den letzten Jahren stetig zugenommen (Lafaye et al., 2017). Hierunter werden synthetisch gewonnene Substanzen zusammengefasst, die am endogenen Cannabinoidsystem (eCB-System) ihre Wirkung entfalten. Der gestiegene Konsum trifft vor allem Cannabiskonsumenten, die ohnehin bereits häufiger bis gewohnheitsmäßig Cannabis konsumieren. Synthetische Cannabinoide weisen aus Sicht der Konsumenten vergleichbare psychotrope Effekte auf. Die Zusammensetzung der synthetischen Cannabinoide und die daraus resultierenden pharmakologischen Eigenschaften können jedoch eine Gefahr für den Konsument darstellen (Lafaye et al., 2017; van Amsterdam, Brunt, & van den Brink, 2015). Dennoch sind weltweit Trends hinsichtlich der Legalisierung von Cannabis beobachtbar. Die Auswirkungen der zunehmenden Legalisierung gepaart mit der deutlichen Zunahme der Potenz der verfügbaren Produkte, sind aktuell viel diskutiert, erste Erkenntnisse publiziert und werden weiterhin, begleitend untersucht. Wenngleich die nachteiligen Konsequenzen des Konsums von Cannabis bisher nur unzureichend evaluiert erscheinen, wurde ein legaler Cannabis-Konsum zu Freizeitzwecken beispielsweise in diversen US-Bundesstaaten und Uruguay als auch Kanada angestrebt und inzwischen auch realisiert (Englund et al., 2017). Im Jahre 2012 wurde Cannabis in den amerikanischen Bundesstaaten Washington und Colorado legalisiert. Die Auswirkungen auf Jugendliche wurden mittels der Auswertung der Daten einer Studie mit über 250000 Teilnehmern evaluiert (Cerdá et al., 2017). Von Interesse waren insbesondere ein vermuteter Zusammenhang der Legalisierung mit der Konsumententwicklung und der subjektiv empfundenen Schädlichkeit seitens der Jugendlichen. Betrachtet wurden drei unterschiedlichen Schuljahrgangsstufen (Acht-, Zehnt- und Zwölft-Klässler) und die Vergleichsgruppe umfasste Jugendliche aus 45 amerikanischen Bundesstaaten in denen in diesem Zeitraum eine Legalisierung von Cannabis weder angestrebt noch realisiert wurde. Nicht Teil der Vergleichsgruppe waren die Bundesstaaten Alaska, Oregon und Washington, DC. Innerhalb des Bundesstaates Washington führte die Legalisierung den Autoren zufolge bei Acht- und Zehntklässlern zu einer Erhöhung des Konsums gepaart mit einer abgeschwächten Wahrnehmung der möglichen nachteiligen Effekte. Im Gegensatz dazu waren bei den Studienteilnehmern aus Colorado keinerlei vergleichbare Entwicklungen erkennbar (Cerdá et al., 2017).

Ein jüngst publizierter Review fasst die Forschung des amerikanischen Sprachraumes bezüglich der Auswirkungen der Legalisierung von Cannabis auf Cannabiskonsum und wahrgenommene Schädlichkeit bei Jugendlichen und auch Erwachsenen zusammen. Die Autoren bewertet die bisherigen Folgen insgesamt als moderat schlagen jedoch zahlreiche, ergänzende Parameter vor, die in künftigen Evaluationen mitbetrachtet werden sollten (Hall & Lynskey, 2020). Zusammengefasst wurden, gemäß den Autoren – bis dato – folgende Effekte ermittelt: Cannabis wurde nach der Legalisierung in einzelnen Bundesstaaten, der Vereinigten Staaten von Amerika, preislich günstiger. Die Potenz von Cannabis, d.h. die enthaltene  $\Delta^9$ -THC Menge, sowie die Verfügbarkeit für Erwachsene und deren Konsumhäufigkeit nahmen zu. Für Jugendliche zeichnet sich, den Autoren zu Folge, bisher kein nennenswerter Anstieg der Konsumhäufigkeit ab. Zudem erscheinen die Inanspruchnahme von ärztlichen Notdiensten als auch die Anzahl von Krankenhausaufenthalten wegen, mit Cannabiskonsum in Zusammenhang stehender Beschwerden, in den Vereinigten Staaten von Amerika angestiegen zu sein (Hall & Lynskey, 2020). Obwohl diese Informationen inzwischen evident und verfügbar sind, scheint – weltweit betrachtet – weiterhin ein Trend hinsichtlich der Legalisierung von Cannabis, als auch der Ver-

harmlosung der potentiellen Schädlichkeit, existent zu sein (Leung, Chan, Hides, & Hall, 2020). Zudem war es erklärtes Ziel dieses kürzlich veröffentlichten systematischen Review von Leung et al. (2020), die Prävalenz und auch das Risiko als Cannabiskonsument eine Cannabisabhängigkeit zu entwickeln, näherungsweise zu bestimmen. Die anschließende meta-analytische Betrachtung der 21 geeigneten Primärstudien führte zu der Erkenntnis, dass statistisch betrachtet ein Cannabiskonsument von fünf eine Cannabisabhängigkeit entwickelt und das Risiko größer ist, je früher der Cannabiskonsum beginnt und je hochfrequenter dieser fortgesetzt wird (Leung et al., 2020).

Die Auswirkungen der zunehmenden Legalisierung von Cannabis bezüglich der beschriebenen vielfältigen negativen Aspekte von Cannabiskonsum sind noch nicht absehbar. Vor dem Hintergrund der beschriebenen Evidenz ist die zunehmende Legalisierung jedoch kritisch zu bewerten. Dennoch sind paradoxerweise auch die Rufe nach „medizinischem Marihuana“ omnipräsent.

### 1.3.1 Medizinisches Cannabis und evidenzbasierte Indikationen

Im Kontext der weltweiten Legalisierungstrends von Cannabis ist „medizinisches Cannabis“, die individuelle Cannabinoid-Administration zu medizinischen Zwecken, inzwischen viel diskutiert. Dabei sind bisher wenige – auf tatsächlich qualitativ hochwertigen, wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende – klinische Indikationen von Cannabisprodukten existent (Hoch, Preuss, & Pogarell, 2020; Wilkinson et al., 2016). In Deutschland ist es Ärzten seit 2017 – trotz seinerzeit unzureichender Datenlage und konträr zu den Empfehlungen der Bundesärztekammer – gesetzlich möglich, ihren Patienten cannabisbasierte Rezeptur- und Fertigarzneimittel sowie Cannabisblüten zu verschreiben (Häuser et al., 2019). Die Wirkung variiert in Abhängigkeit der Zusammensetzung und der Administrationsform der Produkte – pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten liegen bisher kaum vor (Lucas, Galettis, & Schneider, 2018).

Das therapeutische Potential von Cannabinoiden für die Behandlung von Erkrankungen wird gegenwärtig auch wissenschaftlich viel diskutiert. Mittlerweile findet sich anhand der aktuellen Studienlage Evidenz für die Wirksamkeit von  $\Delta^9$ -THC für die folgenden Indikationen: neuropathische und chronische Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen im Kontext chemotherapeutischer Behandlungen, Epilepsie, Spasmen bei Schlaganfällen und multipler Sklerose (Banister, Arnold, Connor, Glass, & McGregor, 2019). Auch Angsterkrankungen, affektive Störungen und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises werden diskutiert (Sarris, Sinclair, Karamacoska, Davidson, & Firth, 2020; Scherma et al., 2018). Insbesondere im Hinblick auf psychische Erkrankungen existiert jedoch bis dato wegen der unzureichenden Studienlage kaum Klarheit bezüglich Indikation, Dosierung, Dauer und unerwünschten Wirkungen (Hoch et al., 2020). Zunehmend werden neben  $\Delta^9$ -THC weitere exogene Cannabinoide auch isoliert hinsichtlich ihres medizinischen Nutzens betrachtet. Beispielsweise CBD zeigte neben anxiolytischen, antiinflammatorischen auch erste vielversprechende antipsychotische Effekte (weitere Details sind dem Review von White, 2019 zu entnehmen). Die bisherige Studienlage zu der antipsychotischen Wirkung von CBD wird in einem späteren Abschnitt dieser Arbeit erneut aufgegriffen und weiter ausgeführt.

Um künftig zuverlässige Anwendungsempfehlungen auszusprechen, sind gemäß Hoch et al. (2019) größere, randomisierte, kontrollierte Untersuchungen nötig. Die Autoren fordern für qualitativ hochwertige Daten die stärkere Berücksichtigung der folgenden Aspekte ein: Follow-Up Erhebungen, die Wahl konsistenterer, abhängiger

Variablen und auch Vergleichsgruppen, die nicht nur Placebo erhalten. Doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Studien die Sicherheit und Wirksamkeit systematisch untersuchen, sind entscheidend um grundlegende und ergänzende Erkenntnisse hinsichtlich des klinisch-relevanten, therapeutischen Nutzen von Cannabinoiden bzw. Cannabis-basierten Medikamenten zu gewinnen (Hoch et al., 2020). Als klinische Studie der Phase I leistet die, in dieser Arbeit in Auszügen dargestellte, ausgewertete und diskutierte, umfangreichere GEI-TCP II Studie bestenfalls einen Beitrag dazu.

#### 1.4 Die exogenen Cannabinoide $\Delta^9$ -THC und CBD

Im Folgenden wird die Pharmakokinetik und der hepatische Metabolismus von  $\Delta^9$ -THC und CBD in Humanstudien kurz umrissen, bevor die Wirkungen der beiden Cannabinoide – ergänzend zu den aktuell viel diskutierten und in dem vorherigen Absatz bereits kurz beschriebenen medizinischen Indikationen – umfassender beschrieben werden. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die interindividuelle Variation bezüglich der Verstoffwechslungsprozesse der Substanzen groß ist und insbesondere bezüglich der Pharmakokinetik von  $\Delta^9$ -THC und CBD noch eine Vielzahl offener Fragen bestehen. Insgesamt ist der molekulare Wirkmechanismus der exogenen Cannabinoide bisher noch wenig verstanden und weitere diesbezügliche Details sind ebenfalls den folgenden Absätzen zu entnehmen. Die in vergangenen naturalistischen Studien beschriebenen Effekte von Cannabis sind zumeist auf das enthaltene  $\Delta^9$ -THC zurückzuführen und der enthaltene Anteil dieses psychotropen Cannabinoids sowie weiterer Cannabinoide wurden oder konnten meist nur indirekt bestimmt werden. Die kurz- und langfristige Wirkung von Cannabis scheint jedoch abhängig von der Menge und Zusammensetzung der enthaltenen exogenen Cannabinoide zu sein. Experimentelle Laborstudien sind demnach besser geeignet um die exakten Wirkungen der einzelnen Cannabinoide, der enthaltenen Substanzmengen, der Darreichungsformen, Mengenverhältnisse und spezifischer Interaktionen der betreffenden Cannabinoide zu bestimmen.

##### 1.4.1 Pharmakokinetik und Metabolismus

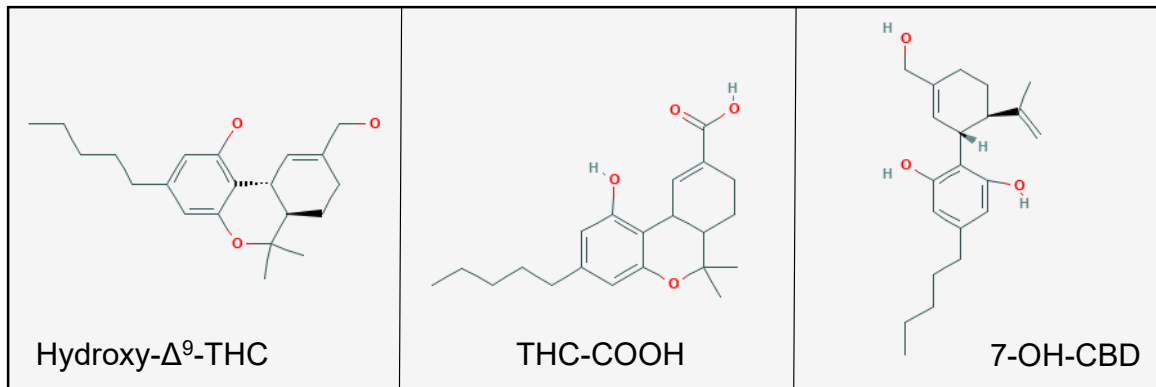
Die Pharmakokinetik von  $\Delta^9$ -THC variiert deutlich in Abhängigkeit der Art der Verabreichung der Substanz (weitere Details sind Grotenhermen, 2003; Huestis, 2005, 2007; Lucas et al., 2018; Pertwee, 2006 zu entnehmen). Phytocannabinoide können geraucht, vaporisiert inhaliert, oral, intravenös sowie auf weitere denkbare Arten (z.B. als Spray über die Mundhöhle, transkutan oder rektal) aufgenommen werden. Unmittelbar erfassbare Peak-Konzentrationen von  $\Delta^9$ -THC sind beispielsweise nach oraler Administration deutlich geringer als nach der Inhalation der Substanz (Huestis, 2005, 2007). Je nach Darreichungsform tritt die Wirkung zeitlich verzögert auf bzw. klingt je nach Applikationsform auch verzögert ab. Bei Inhalation oder intravenöser Applikation von  $\Delta^9$ -THC zeigen sich bereits kurz nach der Administration psychotrope Effekte, die bei der oralen Gabe hingegen erst mit etwas Zeitversatz erkennbar sind (Pertwee, 2006). Der Review von Poyatos et al. (2020) fasste bezüglich oraler  $\Delta^9$ -THC Administrationen jüngst eine bisher kaum vorhersagbare, hohe Variabilität der  $\Delta^9$ -THC Absorption und verglichen mit anderen Darreichungsformen, spätere Peak-Plasma Konzentrationen systematisch zusammen. Das bessere Verständnis der Pharmakokinetik der oralen Applikationsform ist entscheidend für die zukünftige Nutzung von Cannabinoiden für medizinisch-therapeutische Zwecke in dieser anwenderfreundlichen Darreichungsform (Poyatos et al., 2020).

Damit das oral verabreichte  $\Delta^9$ -THC wirken kann, muss es in den systemischen Blutkreislauf gelangen. Die Verstoffwechslung von  $\Delta^9$ -THC wird bei dem Menschen hauptsächlich in der Leber vollzogen (Pertwee, 2006). Der ausgeprägte hepatische First-Pass-Effekt reduziert die orale Bioverfügbarkeit von  $\Delta^9$ -THC, da hier bereits ein hoher Anteil der Substanz verstoffwechselt wird (Huestis, 2007). Dabei wird  $\Delta^9$ -THC im Wesentlichen zu 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -THC oxidiert und danach weiter zu 11-Nor-9-Carboxy-THC, der THC-Carbonsäure (THC-COOH) metabolisiert. In Abbildung 2 sind die chemischen Strukturformeln der zwei beschriebenen Metaboliten von  $\Delta^9$ -THC dargestellt (Bilder heruntergeladen am 14.11.2020 von <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/162225402> und <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11-Nor-9-carboxy-thc>). 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -THC gilt dabei als psychoaktiv, während THC-COOH inaktiv ist. Der aktive Metabolit 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -THC ist ein Stoffwechselprodukt der Leber und um ein Vielfaches höher als THC-COOH, jedoch nur transient erfassbar (Grotenhermen, 2003). Der starke hepatische First-Pass-Effekt ist maßgeblich mitverantwortlich für die ausgeprägten intra- und interindividuellen Unterschiede in der oralen Wirkung von  $\Delta^9$ -THC. Da das exogene Cannabinoid  $\Delta^9$ -THC lipophil ist, reichert es sich insbesondere in Geweben an und ist meist nur in geringen Konzentrationen in Körperflüssigkeiten nachzuweisen (Huestis, 2005).

Bisher existieren nur wenige pharmakokinetische Daten von CBD. Aktuell verfügbar sind Daten zu Epidyolex® (Elliott & Chan, 2018). Das CBD Arzneimittel ist seit 2019 in Europa zur Behandlung von seltenen Epilepsieformen bei Kindern (Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom) zugelassen. CBD wird bei dem Menschen ebenfalls vornehmlich in der Leber metabolisiert, weist eine geringe Bioverfügbarkeit auf und verfügt über kein aktives Stoffwechselprodukt. Millar, Stone, Yates, and O'Sullivan (2018) haben die wenigen verfügbaren Humanstudien, die ausschließlich die Pharmakokinetik von CBD betrachtet haben, zusammengefasst. Anhand der acht von den Autoren berücksichtigten Studien zeigte sich, dass bisher nur wenige Daten zur Bioverfügbarkeit existieren. In demselben Jahr wurde die Ergebnisse einer weiteren doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase I Studie veröffentlicht, die bestehende Daten bezüglich Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von CBD ergänzte (Taylor, Gidal, Blakey, Tayo, & Morrison, 2018). Bis zu 6000 mg CBD waren oral verabreicht gut verträglich und die Bioverfügbarkeit war zusammen mit fettreichem Essen am höchsten (Taylor et al., 2018). Der Hauptmetabolit von CBD ist 7-Hydroxy-Cannabidiol (7-OH-CBD), der sodann weiter zu 7-COOH-CBD verstoffwechselt wird. In Abbildung 2 ist außerdem die chemische Strukturformel von 7-OH-CBD dargestellt (Bild heruntergeladen am 14.11.2020 von <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7-Hydroxycannabidiol>).

Neben den zahlreichen in diesem Themenfeld noch zu beantwortenden Fragen bezüglich der isolierten Cannabinoide, ist zudem noch unklar, wie sich die mutmaßlich komplexe pharmakodynamische und ggf. auch -kinetische Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf molekularer Ebene gestaltet (Boggs, Nguyen, Morgenson, Taffe, & Ranganathan, 2018a; Lucas et al., 2018).





**Abbildung 2.** Chemische Strukturformeln der Metaboliten der Phytocannabinoide delta-9-Tetrahydrocannabinol, Hydroxy- $\Delta^9$ -THC und 11-Nor-9-Carboxy-THC (auch: 11-COOH-THC, THC-COOH;) sowie von CBD, 7-Hydroxy-Cannabidiol (auch: 7-OH-CBD).

#### 1.4.2 Die Wirkung von Cannabis – $\Delta^9$ -THC und CBD

Das exogene Cannabinoid  $\Delta^9$ -THC, hat eine Vielzahl von Wirkungen beim Menschen. Dabei werden z.T. positive, erwünschte und negative, weniger erwünschte sowie akute und längerfristige Wirkungen beschrieben (z.B. Ashton, 2001; Boggs et al., 2018a; Cohen, Weizman, & Weinstein, 2019; Ranganathan & D'Souza, 2006; Weinstein, Livny, & Weizman, 2016). Einige dieser Aspekte wurden in den bisherigen Absätzen bereits am Rande thematisiert.

Die hauptsächlich durch das enthaltene psychotrope  $\Delta^9$ -THC hervorgerufenen temporären Veränderungen unter Cannabis werden meist mittels zweier englischsprachiger Adjektive und umgangssprachlich als „high“ und „stoned“ beschrieben. Diese von Cannabiskonsumenten erwünschten und charakteristischen, zumeist angenehmen Gefühle werden weiterhin beschrieben als ein Geisteszustand der mit einer moderaten bis euphorischen Stimmungsaufhellung („high“), sowie wohligen Entspannungsgefühlen („stoned“) einhergeht. Letzteres ist Resultat der beruhigenden, anxiolytischen und analgetischen Eigenschaften, die  $\Delta^9$ -THC ebenfalls zugeschrieben werden (Green, Kavanagh, & Young, 2003; Pertwee, 2006). Zusätzlich ist eine zeitweilig deutlich veränderte, intensiviertere Wahrnehmung kennzeichnend (D'Souza et al., 2004; Leweke, Schneider, Thies, Münte, & Emrich, 1999). Dem gegenüber stehen mannigfaltig beschriebene negative Effekte wie psychomotorische und kognitive Einschränkungen und gegebenenfalls auch Paranoia und Angst (Broyd, van Hell, Beale, Yucel, & Solowij, 2016; D'Souza et al., 2004; Freeman et al., 2015). Angst und Paranoia sind zumeist das Resultat einer hohen oder gar  $\Delta^9$ -THC Überdosierung. Die temporären Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen wie der Arbeitsgedächtnisleitung und Aufmerksamkeitskapazität stellen hingegen eine inzwischen unter Experten allgemein akzeptierte Auswirkung von  $\Delta^9$ -THC dar (Boggs et al., 2018a; Broyd et al., 2016; Colizzi & Bhattacharyya, 2017; Ranganathan & D'Souza, 2006; Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Volkow et al., 2016). Auf somatisch-physiologischer Ebene werden weiterhin Effekte von  $\Delta^9$ -THC auf Herzfrequenz und Blutdruck beschrieben (Grotenhermen, 2003; Haney et al., 2016; Martin-Santos et al., 2012).

Bemerkenswert an den selbstberichteten Effekten von Cannabis während naturalisti-

scher und Laborstudien war insbesondere die deutliche interindividuelle Variation der Wirkung, sowie Abweichungen der Effekte während der Wirkdauer und zwischen einzelnen und wiederholten Administrationen (Green et al., 2003).

Bezüglich des für diese Studie ebenfalls zentralen Cannabinoids CBD liegen bisher keine Veröffentlichungen vor, die von einer mit  $\Delta^9$ -THC vergleichbaren, berauschen- den Wirkung berichten. Das – nicht psychotomimetische – CBD scheint hingegen eine Vielzahl vorteilhafter Effekte aufzuweisen, sowie wenige unerwünschte Nebenwirkungen und keine Toleranzeffekte hervorzurufen (Iffland & Grotenhermen, 2017). Insbesondere die anxiolytischen, antiinflammatorische und antipsychotischen Eigenschaften von CBD sind derzeit viel diskutiert, bedürfen jedoch – wie bereits beschrieben – unbedingt weiterer wissenschaftlicher Evidenz (White, 2019).

Außerdem liegen erste Hinweise vor, dass ein höherer CBD Gehalt in Cannabis temporäre, unerwünschte Wirkungen des enthaltenen  $\Delta^9$ -THC abschwächen könnte (Colizzi & Bhattacharyya, 2017; Englund et al., 2017; Morgan et al., 2012). Interessant ist dabei, dass CBD protektiv zu wirken scheint, ohne die von Cannabiskonsumern erwünschten Wirkungen des  $\Delta^9$ -THC zu nivellieren. Sofern für diese Feststellung weitere Evidenz generiert wird, ist dies – vor allem auch – für offizielle Empfehlungen hinsichtlich legal zu erwerbender Cannabisprodukte von Relevanz.

Auch die in Laborstudien durch  $\Delta^9$ -THC induzierten psychotomimetischen Veränderungen und kognitiven Beeinträchtigungen konnten durch die Gabe von CBD reduziert werden, wenngleich die Befunde teils inkonsistent sind (weitere Details sind den Reviews von Iseger & Bossong, 2015; Niesink & van Laar, 2013; Osborne, Solowij, & Weston-Green, 2017; Sherif, Radhakrishnan, D'Souza, & Ranganathan, 2016 zu entnehmen). Die Interaktion der tatsächlichen, mengenmäßig kontrollierten, kombinierten Verabreichung der beiden Cannabinoide wurde bisher mit wenigen und im Hinblick auf wissenschaftlichen Kriterien ungenügenden Studien und zumeist vergleichend untersucht (Boggs et al., 2018a). Dies ändert sich sukzessive während die Heterogenität der Studien im Hinblick auf die möglichen Darreichungsformen und -mengen der Cannabinoide weiterhin fortbesteht. Jüngst folgerten Freeman et al. (2019) auf der Grundlage ihres systematischen Reviews, dass die bisherigen Befunde darauf hindeuten, dass die Gabe von CBD die Effekte von  $\Delta^9$ -THC modelliert, weiterhin jedoch Inkonsistenzen bestehen. Die in den zusammengefassten Primärstudien betrachteten Effekte wiesen zwar in eine vergleichbare, protektive Richtung, waren jedoch häufig statistisch knapp nicht signifikant (Freeman et al., 2019).

#### 1.4.3 Die Modellpsychose unter $\Delta^9$ -THC Administration

Ein Modell ist die zumeist verkleinerte und vereinfachte Nachbildung einer Wirklichkeit. Als Psychosen werden Syndrome mit klinischer Relevanz bezeichnet, die trotz ihrer jahrelangen Bekanntheit, zumeist unscharf definiert sind. Psychotische Symptome lassen sich diversen psychischen Erkrankungen zuordnen und charakteristisch sind Halluzinationen, Wahnvorstellungen sowie Denkstörungen (Gaebel & Zielasek, 2015).

Wird die Wirkung des psychoaktiven Cannabinoids  $\Delta^9$ -THC experimentell eingesetzt, um psychomimetische Symptome bei gesunden Normalprobanden hervorzurufen, ist zumeist von einer Modellpsychose die Rede. Dabei treten dosisabhängig temporäre Halluzinationen, Bewusstseinsveränderungen, kognitive Beeinträchtigungen und psychophysiologischen Veränderungen auf (in ihren Reviews zusammengefasst dargestellt von Radhakrishnan, Wilkinson, & D'Souza, 2014; Sherif et al., 2016). Zudem wurden experimentell auch Ketamin, Amphetamine und Salvinorin A angewandt um psychotomimetische Symptome zu induzieren (Sherif et al., 2016). Die durch  $\Delta^9$ -

THC induzierten, veränderten Bewusstseinszustände stellen einen bereits viele Jahre existierenden und nach wie vor gültigen Ansatz dar, um diverse Aspekte schizophrener Psychosen besser zu verstehen (Koethe, Hoyer, & Leweke, 2009). Es ist möglich, ein breites Spektrum an, qualitativ schizophrenen und sonstigen psychotischen Erlebniswelten ähnlichen Symptomen und damit Funktionsstörungen psychoneurobiologisch definierter Systeme hervorzurufen, zu beobachten, zu erfassen und zu evaluieren (Hermle & Geppert, 2014; Hermle & Kraehenmann, 2016).

Das Konzept der Modellpsychose geht auf Beringer (1932) zurück, der mit seinen Meskalin und Cannabis Versuchen, beginnend in den 1920er Jahren und an gesunden Normalprobanden, seinerzeit zum Verständnis drogeninduzierter Psychosen beigetragen hat. Im Rahmen derartiger Laboruntersuchungen ist es möglich über nosologische Entitäten (wie z.B. die Schizophrenie) hinaus, die symptomorientierte Betrachtung psychischer Erkrankungen zu forcieren (Hermle & Geppert, 2014; Hermle & Kraehenmann, 2016). Sherif et al. (2016) erwähnen jedoch auch, dass es sich neben einigen zuverlässig induzierbaren Beeinträchtigungen um ein Modell handelt, das nicht alle Aspekte psychotischer Symptome und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises abbilden kann. Die in der Realität zumeist komplexen und heterogenen psychotischen Erlebniswelten und Symptome verändern sich über die Zeit und es kommt zu Störungen der Entwicklung des Zentralnervensystems sowie zu neurodegenerativen Prozessen. Hilfreich sind derartige standardisierte Laboruntersuchungen jedoch um epidemiologische Studien zu komplementieren und möglicherweise Abhilfe hinsichtlich einiger der korrespondierenden und von Sherif et al. (2016) ausführlich beschriebenen Limitationen zu schaffen.

Zusammengefasst können mit Hilfe von experimentell-induzierten Psychosen Dosis-Wirkungsbeziehungen betrachtet, bisher bekannte Einflussfaktoren kontrolliert und vor allem die Wirkung der interessierenden, unterschiedlichen Cannabinoide kontrolliert, isoliert sowie kombiniert durch Eigen- und Fremdeinschätzungen, als auch Laborwerte charakterisiert werden (Sherif et al., 2016).

Ergänzend sind auch auf Ebene der neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung eine Vielzahl von, durch die Verabreichung des exogenen Phytocannabinoids  $\Delta^9$ -THC akut induzierten Veränderungen beschrieben, die auch bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis auftreten (Bossong, Jansma, Bhattacharyya, & Ramsey, 2014b).

#### 1.4.4 Cannabinoidwirkung in Neurobildgebungsstudien

Die in den vorherigen Absätzen zunächst beschriebenen, durch  $\Delta^9$ -THC hervorgerufenen Effekte auf Denken, Fühlen, Erleben und Verhalten von Menschen wurden dabei über die Zeit ergänzt mit der Erfassung der Auswirkungen auf neuronaler Ebene. Die akuten Effekte von Cannabis oder der isolierten Administration exogener Cannabinoide wurden dabei in den letzten Jahren zunehmend auch mittels bildgebender Verfahren untersucht (Batalla et al., 2014; Bloomfield et al., 2019; Bossong, Jager, Bhattacharyya, & Allen, 2014a; Oomen, van Hell, & Bossong, 2018; Sherif et al., 2016). Von Interesse waren in den bisherigen Studien zumeist die Auswirkungen der exogenen Cannabinoide auf die neuronalen Korrelate höhere kognitive Prozesse und damit Unter Aspekte der exekutiven Funktionen. Als exekutive Funktionen werden kognitive Prozesse bezeichnet, die die zielgerichtete Aufnahme, Organisation, Kontrolle und Modulation im Sinne der Aufrechterhaltung von Verhalten ermöglichen (Seiferth & Thienel, 2013). Wie von Diamond (2013) zusammengefasst sind Inhibition, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, Monitoring, Planen und Entscheiden zentrale exekutive Funktionen des Menschen. Auch unter dem akuten Einfluss von

$\Delta^9$ -THC treten bisweilen temporäre Beeinträchtigungen dieser höheren kognitiven Funktionen auf und auch, die für diese Arbeit besonders relevanten Veränderungen auf der neuronalen Ebene (Bloomfield et al., 2019; Cohen & Weinstein, 2018; Oomen et al., 2018).

Die isolierten Effekte von  $\Delta^9$ -THC oder CBD auf die neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Hirnaktivierung wurden bereits häufiger mittels Neurobildgebungsverfahren evaluiert und die Ergebnisse dieser Studien auch bereits zusammengefasst (weitere Details sind dem Review von Bhattacharyya, Atakan, Martin-Santos, Crippa, & McGuire, 2012a zu entnehmen).

Dabei untersuchten einige Studien doppelblind, bei jeweils 15 gesunden männlichen Normalprobanden und mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), wiederholt die Veränderungen auf hirnfunktioneller Ebene unter dem pseudorandomisierten pharmakologischen Einfluss von a) 600 mg CBD und b) 10 mg  $\Delta^9$ -THC und c) Placebo per os (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009). Die Prüfpräparate wurden eine Stunde vor der fMRT-Akquisition verabreicht. Zwischen den Studienvisiten lag jeweils ein Monat zeitlicher Abstand. Demnach wurden die Auswirkungen der kontrollierten, isolierten Gabe der beiden Cannabinoide auf die neuronalen Korrelate von Aktivierung vergleichend und relativ zu der Akquisition unter Placebo-Gabe betrachtet. Die Autoren identifizierten dabei allesamt vielversprechende und im Vergleich zu Placebo, gegenteilige Effekte von CBD und  $\Delta^9$ -THC im Hinblick auf neuronale Korrelate der Hirnfunktionen bei verschiedenen kognitiven Prozessen (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009).

Während einer Inhibitionsaufgabe zeigte sich nach der Gabe von 10 mg  $\Delta^9$ -THC relativ zu Placebo eine verstärkte Aktivierung in inferior frontalen Regionen (rechtsseitig) und dem anterioren Gyrus cinguli (Borgwardt et al., 2008). Die verabreichten 600 mg CBD hingegen reduzierten die BOLD-Antwort des temporalen Kortex (linksseitig) und der Insula verglichen mit der fMRT-Messung unter Placebo (Borgwardt et al., 2008). Unter dem pharmakologischen Einfluss von CBD verringerte sich während der Darbietung ängstlicher Gesichter das Aktivierungslevel der Amygdala, als auch der anterioren und posterioren Anteile des cingulären Kortex (Fusar-Poli et al., 2009). Im Gegensatz dazu schien  $\Delta^9$ -THC das BOLD-Signal vor allem in frontalen und parietalen Arealen zu beeinflussen (Fusar-Poli et al., 2009).

Außerdem betrafen die gegenteiligen Effekte von CBD und  $\Delta^9$ -THC relativ zu der Placebo Gabe das Striatum, den anterioren cingulären bzw. medialen präfrontalen Kortex und den lateral präfrontalen Kortex während einer „verbal recall“-Aufgabe und erneut die Amygdala während der Betrachtung ängstlicher Gesichter (Bhattacharyya et al., 2010). Die striatale Aktivierung wurde durch  $\Delta^9$ -THC verringert und CBD führte zu einer Zunahme in dieser Region, wohingegen die Amygdala-Aktivierung durch  $\Delta^9$ -THC sowie Placebo anstieg und durch CBD reduziert wurde. Zudem wurden der Hippocampus bzw. Gyrus parahippocampalis während eines Inhibitions-Paradigmas, der superiore Temporalkortex während des Hörens von gesprochenen Inhalten sowie der Okzipitalkortex während visueller Verarbeitungsprozesse, im Vergleich zu Placebo unterschiedlich durch die isoliert verabreichten Cannabinoide beeinflusst. Die parahippocampale Aktivierung wurde durch  $\Delta^9$ -THC verringert und CBD führte zu einem Anstieg des BOLD-Signals, wohingegen die Aktivierung des Temporalkortex (rechtsseitig), als auch des Okzipitalkortex, verglichen mit Placebo durch  $\Delta^9$ -THC reduziert wurde und durch CBD zunahm (Bhattacharyya et al., 2010).

Zusätzlich verringerte  $\Delta^9$ -THC relativ zu Placebo die neuronalen Korrelate der Bearbeitung eines visuellen „Oddball“-Paradigmas in dem rechten, vorderen Nucleus Caudatus und erhöhte die des rechten präfrontalen Kortex (Bhattacharyya et al.,

2012b). Im Gegensatz dazu verstärkte CBD in dieser Untersuchung relativ zu Placebo die neuronalen Korrelate der aufgabenspezifischen Aktivierung in dem linken Nucleus Caudatus und hippocampalen Bereichen, während eine Reduktion der Kontrastparameter innerhalb des rechten präfrontalen Kortex zu beobachten war (Bhattacharyya et al., 2012b).

Auch Winton-Brown et al. (2011) verabreichten gesunden männlichen Normalprobanden an drei separaten Studien-Zeitpunkten pseudorandomisiert, oral a) 600 mg CBD und b) 10 mg  $\Delta^9$ -THC und c) Placebo jeweils eine Stunde vor der fMRT-Akquisition. In dieser Studie komplettierten 14 Probanden die drei Messungen unter dem pharmakologischen Einfluss der Prüfpräparate und mit jeweils einem Monat Abstand zwischen den Studienvisiten. In dem von den Probanden zu absolvierenden Paradigma wurden visuelle und auditive Stimuli präsentiert und es galt diese passiv zu verarbeiten. Im Vergleich zu Placebo reduzierte die Gabe von  $\Delta^9$ -THC bilateral die neuronalen Korrelate der auditiven Verarbeitung in dem Temporalkortex. CBD führte in dieser Aufgabe zu einer erhöhten Aktivierung des rechten Temporalkortex. Während der Verarbeitung visueller Stimuli beeinflusste  $\Delta^9$ -THC die BOLD-Antwort des Okzipitalkortex (Winton-Brown et al., 2011).

Im Folgenden wurde beispielsweise erörtert, dass die postulierte antipsychotische Wirkung von CBD durch die identifizierten gegenteiligen Wirkungen der beiden isoliert verabreichten Cannabinoide auf neuronale Aktivierung, insbesondere in auch für die Pathophysiologie der Schizophrenie zentralen Hirnregionen (wie Striatum, Hippocampus und präfrontaler Kortex) vermittelt wird (Iseger & Bossong, 2015). Bei Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises wurden die Auswirkungen von CBD auf die bisweilen veränderte aufgabenspezifische neuronale Aktivierung bisher nicht untersucht.

Die Effekte der kombinierten, experimentell-kontrollierten oralen Gabe und damit der tatsächlichen Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf die neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung sind mittels fMRT bislang nicht oder allenfalls unzureichend untersucht worden. Im Rahmen der GEI-TCP II Studie wurde dies erstmals realisiert.

## 1.5 Das endogene Cannabinoid-System

Neben den bereits beschriebenen exogenen Cannabinoiden und ihrem bisher identifizierten breiten Wirkspektrum, existiert ein körpereigenes (endogenes) Cannabinoidsystem (eCB-System). Das eCB-System ist ein Neurotransmittersystem, dem im Vergleich zu anderen Neurotransmittersystemen erst jüngst zunehmende Beachtung geschenkt wurde. Das eCB-System fungiert als wichtiges neuromodulatorisches System, das in eine Vielzahl physiologischer und pathophysiologischer Prozesse involviert ist (Lu & Mackie, 2016). Wie Schneider et al. (2019) diesbezüglich zusammenfassend beschreiben ist das eCB-System in der Lage, mit anderen Neurotransmittersystemen zu interagieren und auf deren Aktivität Einfluss zu nehmen. Das eCB-System dient beispielsweise durch die Hemmung der Freisetzung anderer Neurotransmitter, dem Erhalt der Homöostase des Zentralnervensystems. Spezifischer ist das eCB-System beispielsweise in gastrointestinale und kardiovaskuläre Funktionen, Stoffwechselprozesse, Reproduktionsprozesse, das Immunsystem, die Thermoregulation, den Schlaf-Wach-Rhythmus (Maccarrone et al., 2015), die Nozizeption (Cravatt & Lichtman, 2004; Woodhams, Chapman, Finn, Hohmann, & Neugebauer, 2017), den Appetit (Cota et al., 2003), die Adaptation der Stressantwort (Appiah-Kusi et al., 2016; Hill et al., 2010; Lutz, Marsicano, Maldonado, & Hillard, 2015), die Psychomotorik (de Fonseca, Del Arco, Martín-Calderón, Gorriti, & Navarro, 1998),

sowie Gedächtnisleistung und Emotionen (Marsicano et al., 2002; Morena et al., 2014) involviert. Die Beteiligung des eCB-Systems an dieser Vielzahl von unterschiedlichen Prozessen verdeutlicht dessen Bedeutsamkeit und zugleich Komplexität.

Der Aufbau des eCB-Systems, die zugehörigen Strukturen, deren Lokalisierung und Funktion wurden in den letzten Jahren von einigen Autoren detailliert zusammengefasst (Details sind Lu & Mackie, 2016; Lutz et al., 2015; Schneider et al., 2019 zu entnehmen).

Das eCB-System ist ein Neurotransmittersystem, zu dem Cannabinoid-Rezeptoren, sowie die zugehörigen, körpereigenen Liganden – Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) – und einer Vielzahl, für deren Entstehung oder Aufspaltung relevanter, synthetisierender als auch degradierender Enzyme zählen. Eine erweiterte Definition des eCB-Systems umfasst eine Vielzahl weiterer Moleküle (Iannotti, Di Marzo, & Petrosino, 2016) zu denen zwei, mit AEA in Beziehung stehende Fettsäureamide, N-Oleoylethanolamid (OEA) und N-Palmitoylethanolamid (PEA), zählen.

Bisher wurden zwei Cannabinoid-Rezeptoren (CB<sub>1</sub>-Rezeptor und CB<sub>2</sub>-Rezeptor) entdeckt. Die CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren zählen zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen. Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor wurde, lange nach der Entdeckung seines partiellen Agonisten Δ<sup>9</sup>-THC, in den späten achtziger Jahren zunächst bei Ratten (Devane, Dysarz, Johnson, Melvin, & Howlett, 1988), zu Beginn der neunziger Jahre dann beim Menschen identifiziert (Matsuda, Lolait, Brownstein, Young, & Bonner, 1990). Darauf folgten zeitnah die Entdeckungen des CB<sub>2</sub>-Rezeptor (Munro, Thomas, & Abu-Shaar, 1993) sowie der körpereigenen, endogenen Liganden der Cannabinoid-Rezeptoren AEA (Devane et al., 1992) und 2-AG (Mechoulam et al., 1995).

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren werden vor allem in dem Zentralnervensystem exprimiert, während CB<sub>2</sub>-Rezeptoren – wie man heute weiß – in vergleichsweise geringerer Anzahl, ebenfalls im ZNS zu finden sind. CB<sub>2</sub>-Rezeptoren sind in der Peripherie, insbesondere in immunkompetenten Zellen stärker lokalisiert, was in reduzierter Anzahl ebenfalls für die CB<sub>1</sub>-Rezeptoren zutrifft (Lu & Mackie, 2016).

Die CB<sub>1</sub>-Rezeptoren werden vor allem im Kortex, da insbesondere in frontalen und limbischen Strukturen, dem Hippocampus, der Amygdala, dem Thalamus, den Basalganglien und dem Cerebellum exprimiert (weitere Details sind Glass, Faull, & Dragunow, 1997; Wong et al., 2010 zu entnehmen). Dabei handelt es sich um Strukturen des Gehirns, die funktionell beteiligt sind an höheren kognitiven Funktionen und der Bewegungskontrolle, sowie emotionalen und belohnungsbezogenen neuronalen Verarbeitungsprozessen.

Die endogenen Cannabinoide (eCB) AEA und 2-AG sind aus Lipiden synthetisierte Neurotransmitter. AEA beispielsweise ist ein Metabolit und damit Stoffwechselprodukt der Arachidonsäure. Die chemischen Strukturformeln von AEA und 2-AG sind Abbildung 3 zu entnehmen (Bilder heruntergeladen am 14.11.2020 von <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anandamide> und <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Arachidonoylglycerol>). Den beiden benannten eCB werden physiologisch als auch pathophysiologisch sehr unterschiedliche Bedeutungen zugeschrieben, was auch durch die unterschiedlichen synthetisierenden und degradierenden Enzyme der eCB bedingt ist (Lu & Mackie, 2016). Wegen der lipophilen Eigenschaften der eCB können diese nicht in Vesikeln gespeichert werden. Neben zahlreichen weiteren postulierten Möglichkeiten ihrer Synthese werden die eCB bei Bedarf, in der Zellmembran der postsynaptischen Neurone, durch den Anstieg intrazellulärer Kalziumspiegel synthetisiert (Di Marzo & Piscitelli, 2015;

Katona & Freund, 2012). Nach der Synthese der eCB kommt deren neuromodulatorische Funktion zum Tragen: AEA kann beispielsweise durch retrograde Signale an die präsynaptischen Cannabinoid-Rezeptoren, die Freisetzung einiger inhibitorischer und exzitatorischer Botenstoffe hemmen (z.B. Katona & Freund, 2012). Danach werden eCB zumeist schnell metabolisiert, was maßgeblich auf die hydrolytische Wirkung zweier Enzyme – der Fettsäureamid-Hydrolase (englisch: fatty acid amide hydrolase; FAAH) und der Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) – zurückzuführen ist. FAAH ist hauptsächlich für den Abbau von AEA zuständig, kann aber auch 2-AG abbauen, wohingegen MAGL den Hauptanteil von 2-AG metabolisiert (Di Marzo & Maccarrone, 2008). OEA und PEA werden durch die selben Enzyme wie AEA synthetisiert, weisen jedoch eine geringere Affinität zu den CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren auf (Iannotti et al., 2016). Da es bezüglich der Eigenschaften dieser beiden Fettsäureamide noch Klärungsbedarf gibt, sind AEA und 2-AG als die primären Mediatoren der eCB-Signaltransduktion zu betrachten.

Das eCB-System und Konzentrationen der eCBs scheinen auch in pathophysiologische Prozesse psychischer Erkrankungen involviert zu sein (Parolaro, Realini, Vigano, Guidali, & Rubino, 2010). Darunter sind Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis (Leweke et al., 2005; Leweke et al., 2018a; Leweke & Rohleder, 2017) für diese Arbeit von besonderer Relevanz.

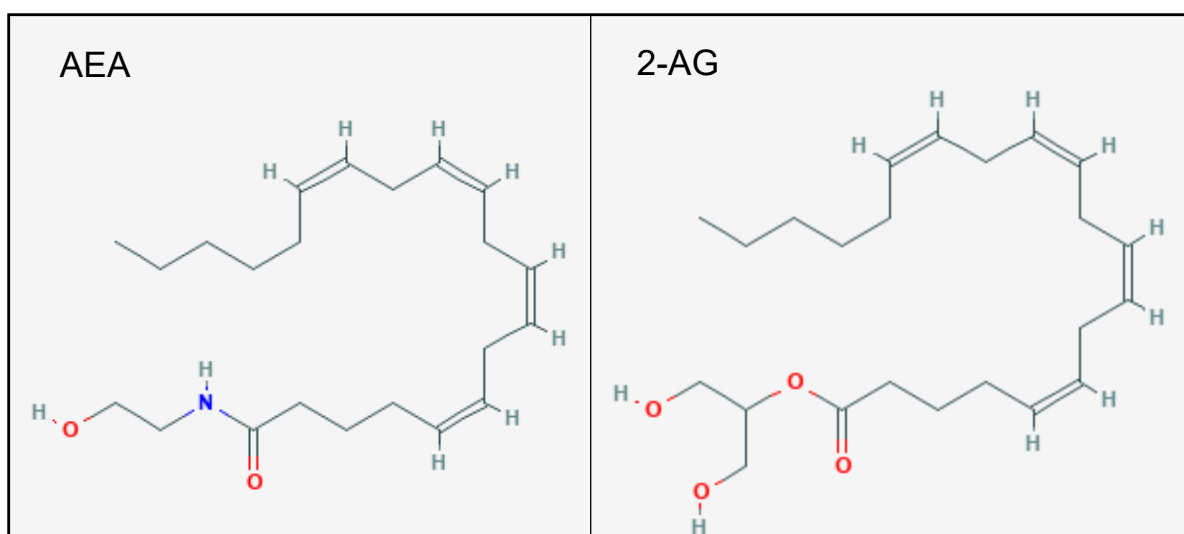


Abbildung 3. Chemische Strukturformeln der endogenen Cannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG).

### 1.5.1 Das eCB-System und exogene Cannabinoide

Das exogene Cannabinoid  $\Delta^9$ -THC bindet als partieller Agonist sowohl an die CB<sub>1</sub>- als auch die CB<sub>2</sub>-Rezeptoren des eCB-Systems (Di Marzo & Piscitelli, 2015). Die Aktivierung der präsynaptischen CB<sub>1</sub>-Rezeptoren reduziert die Neurotransmitterausschüttung und beeinflusst vor allem die GABAerge und glutamaterge Neurotransmission (Bossong et al., 2015). Infolge der reduzierten GABAergen Neurotransmission ist zudem eine verstärkte striatale Dopaminausschüttung zu erkennen (Bossong et al., 2015). Erstaunlich ist, dass unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC akut mehr Dopamin freigesetzt wird, während chronischer  $\Delta^9$ -THC-Konsum die Aktivität des Dopaminsys-

tems zu dämpfen scheint (Bloomfield, Ashok, Volkow, & Howes, 2016; Renard et al., 2017). Zudem sei erwähnt, dass  $\Delta^9$ -THC verglichen mit weiteren in Deutschland illegalen Substanzen (z.B. Amphetaminen und Kokain), insgesamt zu einer eher moderaten und damit geringeren striatalen Dopaminfreisetzung führt (Bossong et al., 2015; Nutt, Lingford-Hughes, Erritzoe, & Stokes, 2015).

Der Einfluss der endogenen Cannabinoide auf die Wirkung exogener Cannabinoide und umgekehrt, ist zudem bis dato ungenügend aufgeklärt. Die Studie von Walter et al. (2013) hat bei 30 gesunden Normalprobanden zwei bis drei Stunden nach einer einmaligen oralen Dosis von 20 mg  $\Delta^9$ -THC, höhere Plasma-Spiegel von AEA, 2-AG und auch PEA und OEA detektiert. Auch intravenöse, auf das Körpergewicht der Probanden angepasste Dosen  $\Delta^9$ -THC, führten zu einem Anstieg der AEA und 2-AG Plasmakonzentrationen, während der zu Grunde liegende Mechanismus unklar ist (Thieme et al., 2014).

Die Wirkmechanismen des für diese Studie ebenfalls relevanten Cannabinoids CBD sind ebenso vielfältig wie die bisher identifizierten therapeutischen Wirkungen der Substanz und nach wie vor nicht umfassend aufgeklärt (White, 2019). Vor allem die antipsychotische Wirkung von CBD ist für diese Arbeit zentral und scheint auf molekularer Ebene zumeist durch ein direktes oder indirektes Zusammenspiel mit dem eCB-System vermittelt zu werden. Leweke et al. (2018a) haben die für CBD postulierten antipsychotischen Wirkmechanismen umfassend und auch schematisch zusammengefasst sowie ausführlich diskutiert. Es existiert Evidenz, dass CBD die Wirkung von  $CB_1$ -Rezeptor Agonisten über eine negative allosterische Modulation dieses Cannabinoid-Rezeptors antagonisieren kann (Laprairie, Bagher, Kelly, & Donovan, 2015; Tham et al., 2019). Außerdem wurde berichtet, dass CBD als partieller Agonist des  $CB_2$ -Rezeptor wirke (Tham et al., 2019). Zudem wurde postuliert, dass CBD und das eCB-System auch unabhängig von den Cannabinoid-Rezeptoren zusammenwirken. Angenommen wird, dass CBD den Metabolismus und die präsynaptische Aufnahme von AEA beeinflusst (Leweke et al., 2012b). Spezifischer wurde postuliert, dass die Wirkung von CBD über eine Moderation oder gar Blockade des eCB degradierenden Enzyms FAAH vermittelt wird (Leweke et al., 2012b). Neuere Studien weisen darauf hin, dass CBD und AEA um die Bindung an Fettsäurebindende Proteine (englisch: fatty acid-binding proteins, FABPs) konkurrieren (Elmes et al., 2015). Bei FABPs handelt es sich um intrazelluläre Transportproteine, die endogene und exogene Cannabinoide wie CBD und AEA, zu ihrem korrespondierenden degradierenden Enzym FAAH befördern. Beim Menschen scheint CBD durch den beschriebenen Mechanismus die AEA-Konzentrationen zu erhöhen (Elmes et al., 2015).

## 1.6 Psychische Erkrankungen: Psychosen und Schizophrenie

Während eines Kalenderjahres erfüllt jeder vierte Erwachsene in Deutschland die Kriterien einer voll ausgeprägten psychischen Erkrankung (Jacobi, 2012). Zudem entwickelt jeder zweite bis dritte Deutsche einmal in seinem Leben eine psychische Erkrankung (Schneider, Wien, & Weber-Papen, 2017). Der Versuch der Quantifizierung der, mit einer psychischen Erkrankung einhergehenden, zumeist erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, wird beispielsweise mit den „Disability Adjusted Life Years (DALY)“ unternommen. Die Prognosen bezüglich dieses Index – für Industrienationen mit hohem Einkommen und für das Jahr 2030 – deuten auf drei psychische Erkrankungen unter den zehn führenden Ursachen von Einschränkungen der Lebensqualität hin: unipolare Depressionen, gefolgt von Demenzen und alkoholbezogenen Suchterkrankungen (Schneider et al., 2017).



Bereits jetzt werden psychische Erkrankungen als Volkskrankheiten bezeichnet und ihrer Bedeutung nimmt prognostisch stetig zu.

Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sind neuropsychiatrische Erkrankungen, mit einem komplexen und heterogenen Spektrum von Symptomen (McCutcheon, Marques, & Howes, 2020). Die zahlreichen, ätiologischen Faktoren, die zu der Genese dieser Erkrankungen beitragen, sind weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Nach aktueller Studienlage ist davon auszugehen, dass das Zusammenspiel der genetischen Faktoren und Einflüsse der Umwelt als auch biographische Faktoren zu der Entstehung der Erkrankung beitragen und ihren Verlauf beeinflussen (McCutcheon et al., 2020; Uher, 2014; Uher & Zwicker, 2017).

Auf molekularer Ebene gibt es eine Vielzahl von Neurotransmittersystemen, die mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis in Verbindung gebracht wurden. Darunter in den letzten Jahren – nach wie vor und vor allem – das Dopamin- und Glutamat-Neurotransmittersystem (Howes, McCutcheon, & Stone, 2015) als auch das eCB-System (Leweke et al., 2018a; Parolaro et al., 2010). Inzwischen geht man davon aus, dass das eCB-System zu zentralen, neurobiologischen Aspekten der Pathophysiologie der Schizophrenie beiträgt und dass AEA protektive Effekte hat (Leweke et al., 2018a; Leweke & Rohleder, 2017).

Für die Diagnose von Psychosen und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises sind gemäß des Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM-5; American Psychiatric Association, 2014) das Auftreten und Fortbestehen von positiven – Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprache und Verhalten – und negativen Symptomen erforderlich. Das normale Funktionsniveau hinsichtlich Wahrnehmung, Kognition, Sprache, Selbstwahrnehmung, Affekt und motorischen Funktionen ist im Falle des Bestehens dieser Erkrankung beeinträchtigt. Dadurch sind Denken, Fühlen und Handeln der Patienten zumeist gravierend beeinflusst.

Epidemiologische Prävalenzschätzungen für diese Erkrankungen variieren enorm (Simeone, Ward, Rotella, Collins, & Windisch, 2015), während die im Erkrankungsfall resultierenden Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden der Betroffenen als auch auf deren Umfeld zumeist erheblich sind. Der zumeist frühe Beginn von Symptomen der Erkrankung in der Adoleszenz sowie die im Folgenden zahlreichen, sich abwechselnden Phasen von Remission und Rezidiven führen zu mannigfaltigen, persistierenden Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Betroffenen und deren sozialen Umfelds (Millier et al., 2014). In einer Meta-Analyse wurden kognitive Beeinträchtigungen von schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Normalprobanden, in den folgenden fünf Bereichen identifiziert: IQ, Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005). Dabei treten Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisfunktion, wie bereits kurz beschrieben, verstärkt bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreises auf (Forbes, Carrick, McIntosh, & Lawrie, 2009; Orellana & Slachevsky, 2013). Diese gehen auf neuronaler Ebene mit Veränderungen der hirnfunktionellen Aktivierungskorrelate, insbesondere des medialen und dorsolateralen präfrontalen Kortex einher, die wiederum mit den Veränderungen der Neurotransmittersysteme in diesen Regionen assoziiert sein können (Van Snellenberg et al., 2016).

Universelle, kurative Behandlungsoptionen von Psychosen und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises sind – bis dato – nicht existent. Die derzeit verfügbaren pharmakologischen Behandlungsoptionen, die vielfältige Einschränkungen im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweisen, werden im Folgenden noch ausführlicher beschrieben.

## 1.7 Verhaltensgenetik und die Ätiologie psychischer Erkrankungen

Faller (2003) zufolge ist die – inzwischen existierende – breite Evidenz für die Bedeutsamkeit genetischer Einflussfaktoren bezüglich der Entwicklung von Persönlichkeit als auch der Entstehung psychischer Erkrankungen der Verdienst der Verhaltensgenetik. Dazu zählen quantitativ-verhaltensgenetischen Ansätze, die die additive Bedeutung von Gen- und Umweltfaktoren für individuelle Unterschiede in Merkmalen untersuchen. Molekulargenetische Ansätze streben die Identifikation von Genen an, die Verhaltensunterschiede beeinflussen. In der Vergangenheit ließen sich Effekte der Umwelt methodisch nur schlecht von Effekten der Erbanlagen trennen. Quantitative-verhaltensgenetische Studien – die Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien umfassen – ermöglichten dies teilweise und lieferten diesbezüglich grundlegende Forschungsergebnisse (Plomin, 1999). Dabei wurden im Rahmen von Zwillingsstudien die Ähnlichkeit von eineiigen Zwillingen und zweieiigen Zwillingen verglichen. Sie verfügen prozentual über eine unterschiedliche Menge identischer genetischer Merkmale (100% versus 50%). Die resultierende Varianz, der in diesen Studien interessierenden, erfassten Merkmale, wurde dann theoretisch weiter aufgespalten. Daraus resultierten genetische Effekte sowie Auswirkungen der geteilten und nicht geteilten Umwelt. Adoptionsstudien sind durch ein vergleichbares Vorgehen gekennzeichnet. Adoptivgeschwister, die keine genetischen Merkmale miteinander teilen, werden mit biologischen Geschwistern verglichen, die über 50% identische Gene verfügen. Dies ermöglicht, die durch Umweltfaktoren aufgeklärte Varianz eines Merkmals zu bestimmen. Kritisch zu betrachten ist, dass bei diesem Vorgehen nicht bestimmt werden kann, welche spezifischen Umweltaspekte den Zusammenhang hervorriefen. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien waren beispielsweise zu Beginn der Intelligenzforschung von Bedeutung. In der Folge galt ein Großteil der quantitativ-verhaltensgenetischen Forschung der Ätiologie psychischer Erkrankungen.

Hinsichtlich der Ätiologie psychischer Erkrankungen gibt es heutzutage eine Vielzahl empirischer Studien die nahe legen, dass sowohl genetische als auch Umweltfaktoren von Bedeutung sind (Details sind dem Review von Assary, Vincent, Keers, & Pluess, 2018 zu entnehmen). Das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell stellt ein integratives Konzept psychischer Erkrankungen dar, dass die vielfältigen, biopsychosozialen Einflussfaktoren zusammenfasst. Eine klinisch-relevante, psychische Beeinträchtigung ist demnach das Resultat einer bestehenden Vulnerabilität und zusätzlich auftretenden Stressoren. Diese Kombination kann wiederum nicht durch die individuell zur Verfügung stehenden Bewältigungskompetenzen aufgefangen werden, sodass eine psychische Erkrankung resultiert (Schneider et al., 2017).

### 1.7.1 Genotyp-Umwelt-Interaktionen bei psychischen Erkrankungen

Die Entstehung psychischer Erkrankungen ist, wie bereits beschrieben, zumeist multifaktoriell determiniert (Assary et al., 2018). Neben affektiven Erkrankungen scheinen – der heute existierenden Evidenz zufolge – insbesondere Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreises genetisch mitbeeinflusst zu sein. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit dem Grad der genetischen Verwandtschaft zu einer Person, die bereits an dieser Erkrankung leidet, stark zu (Rujescu, 2017). Das Konzept der Genotyp-Umwelt-Interaktion (auch Anlage-Umwelt-Interaktion) resultierte seinerzeit aus der Feststellung, dass die Erkrankungsursachen weder allein durch genetische Gegebenheiten noch Umwelteinflüsse oder deren additives Verhalten begründet sein konnten. Es schloss sich die Folgerung an, dass individuelle, genetische

Anlagen zu differentiellen Reaktionen auf Umweltreize führen können. Es existiert inzwischen eine Vielzahl an Evidenz, dass sich bisher indentifizierte Einflussfaktoren psychischer Erkrankungen nicht ausschließlich additiv verhalten, sondern bisweilen interagieren. Im Falle von Genotyp-Umwelt-Interaktionen bei psychische Erkrankung wird eine erhöhte Vulnerabilität durch eine spezifische, dispositionelle Ausprägungen eines Gens vermittelt. Die Erkrankung manifestiert sich insbesondere unter dem zusätzlichen Vorherrschen der, für die jeweilige psychische Erkrankung, nachteiligen Umgebungsbedingungen (Maier, Giegling, & Rujescu, 2017). Da Beeinträchtigungen des dopaminergen Systems als Teil der Pathophysiologie von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreises, identifiziert wurden (Howes et al., 2015), standen viele Jahre auch genetische Varianten, die in regulatorische Prozesse des Dopaminsystems involviert sind im Fokus der Wissenschaft (weitere Details sind dem Review von Maria Pelayo-Teran, Suarez-Pinilla, Chadi, & Crespo-Facorro, 2012 zu entnehmen). Inzwischen wurden eine Vielzahl weiterer relevanter Gene identifiziert (weitere Details sind dem Review von Tripathi, Kar, & Shukla, 2018 zu entnehmen). Mit ihrer longitudinalen Erhebung generierten Caspi et al. (2005) bedeutsame Evidenz für eine der ersten Gen-Umwelt-Interaktionen der Psychiatrie. Im Fokus stand dabei das Zusammenspiel der individuellen Ausprägungen des genetischen Val<sup>158</sup>Met Polymorphismus des Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mit Cannabiskonsum in der Adoleszenz, im Hinblick auf das Auftreten psychotischer Symptome und die Entwicklung einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis. In den darauffolgenden Jahren wurde der COMT Val<sup>158</sup>Met Polymorphismus diesbezüglich weiterhin und vielfältig inspiziert.

## 1.8 Catechol-O-Methyltransferase

Das COMT Enzym ist für den Metabolismus der Katecholamine zentral (Axelrod & Tomchick, 1958). Dabei handelt es sich vonehmlich um den Neurotransmitter Dopamin, sowie dessen Derivate Noradrenalin und Adrenalin. Insbesondere in den Nebennieren, dem Hypothalamus sowie der Substantia Nigra wird – durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase, die inital notwendige Aminosäure Tyrosin zu Levodopa umgewandelt und schließlich aus Dopa mit Hilfe der Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase – Dopamin synthetisiert. Nach der Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt, gibt es mehrere Möglichkeiten: eine Wiederaufnahme von Dopamin in das präsynaptische Endknöpfchen oder aber die Inaktivierung von Dopamin, vermittelt durch die Monoaminoxidase und COMT. Die Metabolisierung der Katecholamine durch das COMT Enzym erfolgt vor allem durch O-Methylierung. S-Adenosyl-L-Methionin stellt die dafür notwendige, zu übertragende Methylgruppe bereit. Auf dem langen Arm des Chromosom 22q11 wurde dabei das für das COMT Enzym kodierende Gen (rs4680) lokalisiert.

### 1.8.1 Der COMT Val<sup>158</sup>Met-Einzelnukleotid-Polymorphismus

Das Enzym COMT kommt in verschiedenen genetischen Varianten vor. Dieser sog. COMT Val<sup>158</sup>Met-Einzelnukleotid-Polymorphismus (englisch: single nucleotid polymorphism, SNP) basiert auf dem Austausch der Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) im Codon 158 des COMT-Gens. Die resultierenden möglichen genetischen Ausprägungen lauten: Val/Val, Val/Met, Met/Met. Das COMT Enzym weist – je nachdem welche Allele vorhanden sind – eine unterschiedlich ausgeprägte Aktivität hinsichtlich des Katecholamin-Metabolismus auf (Chen et al.,

2004). Das Val Allel weist dabei gegenüber dem Met Allel eine bis zu vierfach höhere Enzymaktivität auf. Die verstärkte Metabolisierung von Dopamin durch O-Methylierung bei Val Allelträgern führt somit zu einer geringeren Verfügbarkeit des Neurotransmitters und seiner Derivate. Bei Met Allelträgern wird Dopamin langsamer abgebaut, sodass die Neurotransmitter-Konzentrationen höher sind und verstärkt wirken können (Chen et al., 2004).

Die beschriebenen genetischen Varianten des COMT Enzym sind insbesondere auch in dem präfrontalen Kortex von Relevanz (Hong, Shu-Leong, Tao, & Lap-Ping, 1998; Seamans & Yang, 2004). Der präfrontale Kortex ist auf neuronaler Ebene zentral für höhere Informationsverarbeitungsprozesse, insbesondere exekutive Funktionen (Funahashi & Andreau, 2013). Dazu zählen die kognitiven Funktionen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnisleistungen und Entscheidungsfindung, die funktionell dem präfrontalen Kortex zugeschrieben werden (Carlén, 2017). Eine Theorie ist, dass die durch den COMT Val<sup>158</sup>Met SNP beeinflussten Dopaminkonzentrationen den Umfang der, beispielsweise bei Arbeitsgedächtnisleistungen in dem präfrontalen Netzwerk zu haltenden Informationen erweitern oder verringern (Seamans & Yang, 2004). Der COMT Val<sup>158</sup>Met SNP wurde mit unterschiedlichen kognitiven Phänotypen, psychischen Erkrankungen (z.B. Psychosen) und Veränderungen hinsichtlich neuronaler Korrelate von Funktionen des Gehirns sowie dessen Strukturen in Verbindung gebracht (Witte & Flöel, 2012). Dazu zählen die Salienz von und Ansprechbarkeit für belohnende Reize sowie Prozesse der inhibitorische Kontrolle (Nutt et al., 2015).

Für diese Arbeit sind zudem die aktuelleren COMT Val<sup>158</sup>Met SNP Befunde bezüglich des Zusammenhangs zwischen Cannabis und dadurch induzierten, akuten, kognitiven Beeinträchtigungen bei gesunden Normalprobanden von Relevanz. Tunbridge et al. (2015) verabreichten gesunden Normalprobanden intravenös 1,5 mg  $\Delta^9$ -THC (Dronabinol). Das Prüfpräparat beeinflusste in dieser Untersuchung die Arbeitsgedächtnisleistung – erfasst mit einer Aufgabe, bei der Ziffern-Spannen rückwärts wiedergegeben werden sollten – besonders nachteilig bei Val/Val Trägern. Außerdem haben Ranganathan et al. (2019) über die selektive Modulation der unter  $\Delta^9$ -THC auftretenden, kognitiven Beeinträchtigungen (erfasst mit der Cambridge Neuroscience Testbatterie, CANTAB) durch den COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bei gesunden Normalprobanden berichtet. Träger des Val/Val Genotyps waren stärker beeinträchtigt bezüglich der Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung. Die Autoren folgerten erneut, dass präfrontale Dopamin-Konzentrationen und Mechanismen eine Rolle spielen könnten bei den durch  $\Delta^9$ -THC hervorgerufenen kognitiven Beeinträchtigungen und somit auch von Relevanz für neue pharmakologische Behandlungsoptionen von Psychosen sein könnten (Ranganathan et al., 2019).

Unsere Stichprobe wurde nach den Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP stratifiziert. Dies ermöglicht grundsätzlich die Betrachtung von Gen-Umwelt-Interaktionseffekten des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP mit der Studienmedikation auf die erhobenen Parameter. Ein möglicher Einfluss der, mit den unterschiedlichen genetischen Ausprägungen einhergehenden Variation der Dopamin-Abbauraten (Chen et al., 2004) wurde durch eine COMT Val<sup>158</sup>Met SNP Stratifizierung der GEI-TCP II Stichprobe ebenso berücksichtigt.

## 1.9 Cannabiskonsum, COMT und Psychosen

Nachdem über die Jahre zahlreiche Autoren über einen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten psychotischer Symptome berichtet haben, wurde eine mögliche Kausalität – vor dem Hintergrund der auf Beobachtungen basie-

renden, nicht längsschnittlichen Studiendesigns – immer wieder diskutiert und in Frage gestellt (Gage, Hickman, & Zammit, 2016).

Die inzwischen durch longitudinalen Studien gewonnene, epidemiologische Evidenz scheint die Folgerung zu zulassen, dass der Konsum von Cannabis das Risiko für psychotische Erkrankungen erhöht (Sideli, Quigley, La Cascia, & Murray, 2020). Ergänzend dazu haben Hasan et al. (2020) kürzlich einen Review veröffentlicht, der die bisher veröffentlichten Reviews, hinsichtlich der Auswirkungen von Cannabiskonsum auf das erstmalige Auftreten von Psychosen und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises resümiert. Auch der Krankheitsverlauf von Psychosen unter fortgesetztem Cannabiskonsum wurde in dieser Veröffentlichung mitbetrachtet. Die von den Autoren zusammengefassten Reviews deuten derzeit darauf hin, dass psychotische Erkrankungen bei Konsumenten von Cannabis zahlenmäßig häufiger und bereits früher, das heißt in einem jüngeren Alter auftreten, im Vergleich zu diesbezüglich enthaltsamen Individuen. Außerdem scheint Cannabiskonsum die Auftretenswahrscheinlichkeit einer psychotischen Erkrankung um das 1.4-fache, einer Cannabisabhängigkeit gar um das 3.4-fache zu erhöhen (Hasan et al., 2020). Bezüglich psychotischer Patienten deutet die von den Autoren zusammengefasste Literatur zudem darauf hin, dass sie häufiger Cannabis konsumieren und der Konsum von Cannabis zu mehr Rückfällen, Hospitalisierungen und stärker ausgeprägten Positivsymptomen beiträgt. Diese Aspekte können mit einer Beendigung des Cannabis Konsums – letztlich und alleinig durch die Patienten selbst – entscheidend mitbeeinflusst werden (Hasan et al., 2020).

Ergänzend zu dem oben beschriebenen Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und dem Risiko an einer psychischen Störung zu erkranken, existieren eine Vielzahl an epidemiologischen Studien, die darlegen, dass die genetischen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP den Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und der Entwicklung psychotischer Symptome oder gar Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis beeinflussen. Der Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bezüglich der Assoziation von Cannabis und Psychosen wurde jedoch inzwischen auch häufig diskutiert und es liegen zahlreiche, wenn auch uneindeutige, teils widersprüchliche Befunde vor (González-Castro et al., 2016; Uher, 2014; Vaessen et al., 2018).

Erstmals fundiert wissenschaftlich untersucht wurde der Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bezüglich dieses Zusammenhang mittels einer longitudinalen Erhebung von Caspi et al. (2005). Bei homozygoten COMT Val/Val Allelträgern traten nach Cannabis Konsum in der Adoleszenz im Erwachsenenalter häufiger psychotische Symptome und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis auf, als dies bei homozygoten Met/Met Allelträgern der Fall war. Das Odds Ratio (OR) der Val/Val Allelträger betrug in dieser Studie 10.9. Bei heterozygoten Val/Met Allelträger war das OR mit 2.5 geringer. Homozygote Met/Met Allelträger hatten mit einem OR von 1.1 kein erhöhtes Risiko. Das Val Allele wurde fortan als genetischer Vulnerabilitätsfaktor behandelt. Die Befunde von Caspi et al. (2005) konnten in darauffolgende Studien jedoch nicht repliziert werden (z.B. De Sousa et al., 2013; Zammit, Owen, Evans, Heron, & Lewis, 2011). Weiterhin deuten die Studien von Alemany et al. (2014) und Vinkers et al. (2013) auf einen komplexeren Zusammenhang mit einem weiteren Einflussfaktor hin. Dabei wurde Missbrauch in der Kindheit von den Autoren als ein weiterer Risikofaktor der Umwelt beschrieben.

Die Meta-Analyse von Vaessen et al. (2018), die ebenfalls den interaktionellen Einfluss von Cannabis-Konsum und den genetischen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP hinsichtlich des Auftretens psychotischer Erkrankungen adressiert, zeigte erneut keine ausreichende Evidenz für das erhöhte Risiko der Val/Val-

Ausprägung. Mit einem OR von 1.45 wurde in dieser Analyse die Met/Met-Ausprägung als der genetische Risikofaktor beschrieben (Vaessen et al., 2018).

### 1.10 Pharmakotherapie von Psychosen

Für die leitlinienkonforme psychopharmakotherapeutische Behandlung von Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis stehen behandelnden Medizinern in Deutschland, inzwischen konventionelle, typische Antipsychotika, der ersten Generation, als auch atypische Antipsychotika der zweiten Generation zur Verfügung. Die genauen Wirkmechanismen der beiden Substanzgenerationen werden nach wie vor beforscht und sind vornehmlich in dem Bereich der Dopamin D2/3-Rezeptoren, mit unterschiedlichen Rezeptorbindungsprofilen, zu verorten (Huhn et al., 2019).

In ihrer kürzlich veröffentlichten, umfangreichen Meta-Analyse haben sich Huhn et al. (2019) mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 32 oralen Antipsychotika, bei schizophrenen Patienten mit rezidivierendem Krankheitsverlauf, befasst. Auch in dieser aktuellen Meta-Analyse waren die identifizierten Wirksamkeitsunterschiede eher gradueller Natur, während Unterschiede in den unerwünschten Wirkungen als charakteristisch für die Substanzen bewertet wurden. Die Ergebnisse können behandelnde Ärzten bezüglich des Kosten-Nutzen-Abwägungsprozesses, bei der Wahl des verordneten Neuroleptikums, unterstützen (Huhn et al., 2019).

Die verfügbaren Substanzen reduzieren zumeist insbesondere die Positivsymptome, während andere Symptombereiche nur ungenügend behandelt werden (Green, 2016; Leweke, Odorfer, & Bumb, 2012a). Die kognitiven Defizite von Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis bestehen unter der Pharmakotherapie mit beiden Substanzgenerationen weiter fort (Nielsen et al., 2015). Eine Besserung dieser Einschränkungen wäre wünschenswert, da ein starker Zusammenhang mit langfristigen funktionellen Einschränkungen der Patienten zu bestehen scheint (Bowie & Harvey, 2006; Green, 2016). Die psychopharmakologisch gelingende Behandlung einer erstmanifesten Psychose ist außerdem ein zentraler Prädiktor bezüglich der längerfristigen Prognose der erkrankten Individuen (Fond et al., 2015). Aus diesem Grund ist es zudem problematisch, dass eine Vielzahl der Patienten nicht – in der angestrebten Art und Weise – auf diese Medikamente respondieren.

Bei der Auswahl des jeweiligen Wirkstoffes und der entsprechenden Dosis ist es entscheidend die zu erwartenden, metabolischen, motorischen kardiovaskulären und hormonellen Nebenwirkungen der Substanzen zu berücksichtigen (Gaebel, Hasan, & Falkai, 2019). Das bedeutet zugleich, dass es – für die behandelnden Ärzte und insbesondere für die erkrankten Patienten – eine Vielzahl an ungenügend erfüllten Anforderungen der verfügbaren Antipsychotika hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit gibt, die zugleich die medikamentöse Therapieadhärenz beeinträchtigen (Leweke et al., 2012a). In einer Studie mit 353 Patienten, die alle mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden, berichteten 172 Individuen und damit 54% der Befragten, von unerwünschten Wirkungen der Medikation (Cascade, Kalali, Mehra, & Meyer, 2010). Häufig traten in dieser, mit den neueren, atypischen Antipsychotika behandelten Stichprobe, Gewichtszunahme und vermehrter Hunger als auch Müdigkeit und Lethargie auf, während muskuläre Auswirkungen (z.B. Tremor, Zuckungen) und eine sich verringernde Koordinationsfähigkeit weniger häufig, aber dennoch auftreten. Zahlreiche der befragten Patienten bewertete die erlebten Nebenwirkungen subjektiv als extrem (14%) oder sehr lästig (27%), während einige die erfahrenen, unerwünschten Wirkungen als ein wenig (33%) oder lediglich ein klein wenig störend

(21%) betrachteten. Nur 4% der Patienten hingegen bewerteten die erfahrenen Nebenwirkungen als überhaupt nicht lästig (Cascade et al., 2010). Zusammenfassend sind nebenwirkungsärmere und bezüglich des breiten phänomenologischen Symptomspektrums psychotischer Erkrankungen wirksame, psychopharmakotherapeutische Behandlungsoptionen somit unbedingt wünschenswert.

### 1.10.1 CBD – ein neues Antipsychotikum?

Wie bereits erwähnt, gibt es auf molekularer Ebene Neurotransmittersysteme, die in die Entstehung und Pathophysiologie von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises involviert zu sein scheinen. Die bisher zugelassenen Antipsychotika wirken dabei – nach heutigem Kenntnisstand – vor allem dopaminerg und teils serotonerg. Aufgrund der in dem vorherigen Absatz beschriebenen Einschränkungen und Limitierungen der zugelassenen Antipsychotika waren in jüngster Zeit auch das glutamaterge (Haaf, Leicht, Curic, & Mulert, 2018), nikotinerge (Mueller, Rohleder, & Leweke, 2016) und das eCB-System (Leweke et al., 2018a) im Mittelpunkt aktuellerer Arzneimittelentwicklungen.

Wie zuvor bereits beschrieben wurde das eCB-System als relevant für schizophrene Psychosen und insbesondere die Gabe von CBD, in vorangegangenen Studien als ein vielversprechender, innovativer antipsychotischer Behandlungsansatz präsentiert (Leweke, Mueller, Lange, & Rohleder, 2016; Rohleder, Müller, Lange, & Leweke, 2016). Bisher existiert keine Evidenz, dass CBD ein direkter Antagonist der Dopamin-Rezeptoren ist (Miyamoto, Miyake, Jarskog, Fleischhacker, & Lieberman, 2012). Vor dem Hintergrund der inzwischen verfügbaren Studien ist die Folgerung zulässig, dass ein defizitäres eCB-System zu der Pathophysiologie von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises beiträgt und AEA protektive Effekte aufweist (Leweke et al., 2005; Leweke et al., 2018a; Leweke & Rohleder, 2017).

Zentral für die letztere Folgerung ist insbesondere die doppelblinde, randomisierte klinische Studie, in der CBD – genau wie das wirksame Antipsychotikum Amisulprid – zu einer Besserung der klinischen Symptomatik der Patienten beitrug und darüber hinaus ein überlegenes Nebenwirkungsprofil aufwies (Leweke et al., 2012b). In der CBD-Behandlungsgruppe erhöhten sich begleitend die Serum-Spiegel des eCB AEA. Dies war wiederum mit einer Besserung der Psychopathologie assoziiert. Die Modulation von eCBs stellt demnach einen vielversprechenden, wirksamen und nebenwirkungsärmeren, pharmakologischen Behandlungsansatz für Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises dar (Leweke et al., 2012b).

Zudem haben McGuire et al. (2018) in ihrer multizentrischen, explorativen, doppelblinden Parallelgruppen Studie, schizophrenen Patienten über sechs Wochen 1000 mg CBD pro Tag ergänzend zu der antipsychotischen Medikation verabreicht. CBD war gut verträglich und wirkte sich verglichen mit Placebo vorteilhaft hinsichtlich der Psychopathologie aus. Im Rahmen einer weiteren, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden chronisch an Schizophrenie erkrankte, antipsychotisch eingestellte Patienten, über 6 Wochen zusätzlich mit 600 mg CBD pro Tag behandelt (Boggs et al., 2018b). Die gewählte CBD Dosis führte, in diesem begrenzten Zeitraum, zu keinerlei bedeutsamen Verbesserungen bezüglich der Psychopathologie und den kognitiven Einschränkungen der Patienten.

Ferner wurde eine weitere klinische Arzneimittelprüfung beschrieben, in der die randomisierten, schizophrenen Patienten über 24 Wochen zweimal täglich entweder 400 mg CBD oder korrespondierende Placebos erhalten (Leweke, Rohleder, Müller, Hirjak, & Meyer-Lindenberg, 2018b). Die Veröffentlichung der Ergebnisse steht jedoch noch aus.

Des Weiteren haben Khoury et al. (2019) und Gobbi (2019), den Status Quo hinsichtlich der Bedeutung von CBD für die pharmakologische Behandlung psychiatrischer Erkrankungen insgesamt, kürzlich systematisch zusammengefasst und dargestellt. Die Folgerung von Khoury et al. (2019) weist darauf hin, dass vor dem Hintergrund der ungenügenden Stichprobengröße der bisherigen Untersuchungen, sowie den fehlenden, randomisierten und kontrollierten Studien, bisher kaum Evidenz hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit von CBD bei psychiatrischen Erkrankungen vorhanden ist (Khoury et al., 2019). Gobbi (2019) begründet die – für zuverlässigere Schlussfolgerungen – bisher ungenügende Studienlage mit den folgenden Aspekten: fehlende, präklinische Studien, die die Wirksamkeit von CBD im Tiermodell psychiatrischer Erkrankungen überprüfen, unzureichende statistische Power der bisher durchgeführten Studien und zusätzlich sehr variable Dosen und Darreichungsformen von CBD, gepaart mit mannigfaltigen CBD:THC-Verhältnissen im Falle der kombinierten Administration und eine nach wie vor ungenügend untersuchte Pharmakokinetik von CBD.

Ein weiterer, aktueller, systematischer Review sowie eine anschließend durchgeführte Metaanalyse hinsichtlich der Wirksamkeit von CBD-Öl bei der Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis erfasste und resümierte drei randomisierte, klinische Studien. In dem Rahmen dieser Studien wurde den Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises CBD-Öl, Placebo sowie gängige Antipsychotika – als ausschließliche oder zusätzliche Pharmakotherapie – verabreicht (Kopelli et al., 2020). Auch diese Autoren weisen auf eine unzureichende Datenlage hin und fordern weitere klinische Studien – die den allseits geforderten, bekannten Kriterien genügen – um den behandelnden Medizinern verlässliche Informationen hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit von CBD bieten zu können.

Allgemein sind somit auch weitere, experimentell-kontrollierte, klinische Phase I Studien mit CBD als Prüfpräparat wünschenswert. Das Generieren ergänzender Daten hinsichtlich der bereits vorliegenden Evidenz ist unabdingbar um Sicherheit, Verträglichkeit und damit die Unbedenklichkeit weiter zu bekräftigen. Zudem sind weitere klinische Phase II Prüfungen erforderlich um die Wirksamkeit oder gar in ferner Zukunft möglicherweise den Nachweis der, gegenüber anderen pharmakologischen Substanzen, überlegenen Wirksamkeit von CBD darzulegen.

Die im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen, ausgewerteten und diskutierten Daten der klinischen Phase I Studie mit der Bezeichnung GEI-TCP II, trägt zu diesen als gefordert beschriebenen, weiteren Daten bei.



### 1.11 Fragestellung und Ziel der Studie

In bisherigen Studien konnte nach Applikation des psychoaktiven Cannabinoids  $\Delta^9$ -THC eine Vielzahl von akuten und zeitlich begrenzten psychotomimetischen Symptomen, kognitiven Beeinträchtigungen und psychophysiologischen Veränderungen beobachtet und erfasst werden (Sherif et al., 2016). Im Gegensatz zu  $\Delta^9$ -THC zeigt CBD, ein weiterer, zentraler Bestandteil der *Cannabis sativa L.* Pflanze keine psychotomimetische Wirkung. Vielmehr wurden in Humanstudien bereits anxiolytische, antiinflammatorische und antipsychotische Effekte gezeigt (White, 2019). Außerdem deuten erste randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs) darauf hin, dass CBD neben der antipsychotischen Wirkung bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis den gängigen Antipsychotika auch hinsichtlich der auftretenden Nebenwirkungen überlegen ist (Leweke et al., 2012b; McGuire et al., 2018). Insgesamt sind im Sinne der medikamentösen Adhärenz und somit auch der Prognose des Krankheitsverlaufes neue, nebenwirkungsärmere und bezüglich des breiten Symptomspektrums der Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis wirksame, psychopharmakatherapeutische Behandlungsoptionen unbedingt wünschenswert. Klinische Phase I Studien stellen die diesbezüglich erforderliche Grundlage dar.

Des Weiteren existiert experimentelle Evidenz die darauf hindeutet, dass CBD fähig sein könnte, die durch  $\Delta^9$ -THC akut induzierten, psychotomimetischen Symptome und kognitiven Beeinträchtigungen abzumildern (Boggs et al., 2018a; Englund et al., 2017; Freeman et al., 2019). Da die diesbezügliche Evidenz bisher rar und außerdem inkonsistent ist, konnte das optimale CBD zu  $\Delta^9$ -THC Verhältnis – die Reduktion unerwünschter Effekte betreffend – trotz mannigfaltiger Darreichungsformen und Substanzmengen, bislang wegen der wenigen tatsächlich experimentell-kontrollierten Studien nicht identifiziert werden (Boggs et al., 2018a; Englund et al., 2017; Freeman et al., 2019). Besonders kritisch zu bewerten ist dieser ungenügende Kenntnisstand vor dem Hintergrund der in Cannabisprodukten enthaltenen, stark angestiegenen  $\Delta^9$ -THC-Menge (Chandra et al., 2019) gepaart mit den weltweit zunehmenden Legalisierungstendenzen (Englund et al., 2017). Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit der GEI-TCP II Studie, die mit ihrem Design zu einem experimentell-kontrollierten Erkenntnisgewinn beiträgt.

Die isolierten Effekte von  $\Delta^9$ -THC und CBD auf die neuronalen Korrelate verschiedener Hirnfunktionen wurden bereits häufiger mittels der fMRT evaluiert. Dabei haben einige Untersuchungen mit 15 gesunden männlichen Normalprobanden wiederholt die neuronalen Korrelate aufgabenspezifischer Aktivierung unter dem pseudorandomisierten pharmakologischen Einfluss verschiedener Cannabinoide erfasst (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009). In diesen Untersuchungen wurden den Probanden oral a) 600 mg CBD und b) 10 mg  $\Delta^9$ -THC und c) Placebo, eine Stunde vor der fMRT und mit jeweils einem Monat zeitlichen Abstand zwischen den wiederholten Messungen, verabreicht. Demnach wurden die Auswirkungen der kontrollierten, isolierten Gabe der beiden Cannabinoide auf die neuronalen Korrelate von Aktivierung vergleichend und relativ zu der Akquisition unter Placebo-Gabe betrachtet. Dabei konnten verglichen mit der Placebo-Messung, gegenteilige Effekte von CBD und  $\Delta^9$ -THC im Hinblick auf die neuronale Korrelate von differenzieller Hirnaktivierung während diverser kognitiver und Emotionsverarbeitungs-Prozesse identifiziert werden (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009). Die Effekte der tatsächlich kombinierten, experimentell-kontrollierten Gabe und damit der tatsächlichen Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf die neuronalen

Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung mittels fMRT sind jedoch bislang nicht oder allenfalls unzureichend untersucht worden.

Um diese Lücke zu schließen, wurde die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte GEI-TCP II Studie durchgeführt. Auf die orale Verabreichung der Prüfpräparate folgte in dieser klinischen Phase I Studie eine fMRT-Akquisition. Die vier parallelen Behandlungsgruppen umfassten insgesamt 60 gesunde, männliche Normalprobanden, die über ihre Lebensspanne nicht mehr als zehn Mal Cannabis konsumiert haben durften. Ein möglicher Effekt der mit den unterschiedlichen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP einhergehenden, variierenden Dopamin-Abbauraten (Chen et al., 2004) wurde durch Stratifizierung der Parallelgruppen anhand der genetischen Varianten berücksichtigt.

Besonders relevant für diese Arbeit sind die bisherigen Befunde zu Veränderungen auf der Verhaltensebene (behavioral) und zu neuronalen Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen und des Belohnungssystems, sowie komplexe Auswirkungen auf die Verarbeitung von Emotionen durch  $\Delta^9$ -THC in Neurobildgebungsstudien (weitere Details sind dem Review von Bloomfield et al., 2019 zu entnehmen). Entsprechende Beeinträchtigungen sind ebenfalls bei Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis viel diskutiert (Bossong et al., 2014b).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Effekte der Cannabinoide im Hinblick auf die behavioralen Leistungsparameter und neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung zentraler Komponenten der menschlichen Informationsverarbeitung – Kognition, Emotion sowie Belohnungsverarbeitung – untersucht. Die Studienteilnehmer absolvierten einmalig, während des Hauptinterventionstages, die N-Back, Faces, sowie „social incentive delay“ (SID) und „monetary incentive delay“ (MID) Paradigmen. Es handelt sich dabei um vier etablierte und gut für Parallelgruppendesigns geeignete fMRT-Paradigmen, die zuverlässig Strukturen erreichen, die in Arbeitsgedächtnisfunktionen, Emotionsverarbeitung und das Belohnungssystem involviert sind (Plichta et al., 2012).

Diese Arbeit untersucht die Frage, ob das potentiell antipsychotisch wirksame CBD in der Lage ist, die durch das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC zu erwartenden, induzierten und temporären Veränderungen neuronaler Korrelate von etablierter, aufgabenspezifischer Aktivierung zentraler Aspekte der menschlichen Informationsverarbeitung abzumildern.

Ferner wird die Frage untersucht, wie sich die Interaktion und ggf. ein protektiver Einfluss der oral verabreichten 800 mg CBD auf 20 mg  $\Delta^9$ -THC (CBD|THC Behandlungsgruppe) hinsichtlich der Verhaltensparameter der fMRT-Paradigmen abbildet. Die mitbetrachteten Effekte der isolierten oralen Gabe von 800 mg CBD (CBD|PLA) oder 20 mg  $\Delta^9$ -THC (PLA|THC) nebst den jeweils korrespondierenden Placebos und einer ausschließlich Placebo-behandelten Gruppe (PLA|PLA) ergänzen – doppelblind und randomisiert – die bisher existierenden Befunde und stellen die interne Kontrolle dar. Bedeutsam ist dabei insbesondere die CBD|PLA-Behandlungsgruppe, da somit weitere Informationen zu der Wirkung von CBD gewonnen werden können.

## 1.12 Anteilserklärung

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellte und in Auszügen ausgewertete und diskutierte Studie GEI-TCP II (EudraCT Nummer 2012-004427-20) war Teil des Forschungsprojekts „European Network of National Schizophrenia Networks studying Gene-Environment Interactions“ (EU-GEI), das allgemein Einflussfaktoren auf Entwicklung, Schweregrad und Auswirkungen von schizophrenen Psychosen befor-schte.

Für die Durchführung dieser umfangreichen, experimentellen Studie war die interdisziplinäre Zusammenarbeit zahlreicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Translationale Forschung in der Psychiatrie (TRIP) nötig.

Leiter der klinischen Prüfung (Principal Investigator) war Herr Prof. Dr. med. F. Markus Leweke. Frau Dr. med. Juliane K. Müller war die stellvertretende Leiter der klinischen Prüfung (Co-Principal Investigator). Zudem waren Frau PD Dr. med. Dagmar Koethe sowie Frau Dr. med. Bettina Lange mitverantwortliche Prüfärztinnen. Frau Dr. rer. nat. Cathrin Rohleder hatte die koordinierende Funktion inne. Ferner war Herr Prof. Dr. rer. medic. Martin Hellmich als zuständiger Statistiker involviert.

Ich habe eine Vielzahl der MINIs, MWT-Bs und TNO-Stereotests an den Screening-tagen durchgeführt. Während nahezu aller Baseline- und Nachuntersuchungstage der Probanden war ich ebenfalls in die erforderlichen neuropsychologischen Testungen sowie, als geschulter PANSS-Rater, zumeist in das entsprechende Rating, als auch das kummulative Post-hoc Rating involviert.

Ich war durchgängig, während aller Hauptinterventionstage präsent, in die Begleitung der Probanden sowie die Durchführung der neuropsychologischen Testungen involviert und habe alle MRT-Paradigmen-Trainings, Lagerung der Probanden sowie die eigentlichen MRT-Akquisitionen selbst durchgeführt.

Außerdem habe ich die GEI-TCP II Datenbank erstellt und darin die Digitalisierung der Case Report Forms der Probanden aus den Studienordnern, sowie sonstiger, im Folgenden, bestimmter Parameter realisiert.

Die Auswertung der fMRT-Daten habe ich mit Unterstützung von Frau Dr. rer. medic. Carolin Moessnang durchgeführt sowie die Interpretation und Diskussion der Daten zusätzlich im Austausch mit Frau Dr. med. Juliane K. Müller, Dr. rer. nat. Cathrin Rohleder und Prof. Dr. med. F. Markus Leweke vorgenommen.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign und experimenteller Ablauf

Um die Effekte der Cannabinoide CBD und  $\Delta^9$ -THC isoliert, sowie bei kombinierter, aufeinanderfolgender Gabe unter Berücksichtigung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP zu untersuchen, wurde eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, klinische Phase I Studie mit vier Parallelgruppen am Zentralinstitut für seelische Gesundheit in Mannheim durchgeführt.

Genehmigungen der Medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) einschließlich der Bundesopiumstelle lagen vor und die Studie war in dem anerkannten internationalen Register für klinische Studien ClinicalTrials.gov (United States National Library of Medicine) unter der ID: NCT02487381 hinterlegt.

Die interessierten, freiwilligen Probanden wurden ausführlich – mündlich als auch schriftlich – über die GEI-TCP II Studie aufgeklärt (Details siehe 2.1.1). Die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme musste vor Beginn jeglicher, studieninhärenter Interventionen vorliegen. Neben der Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme, konnten die Probanden während des Hauptinterventionstages zusätzlich und in Abhängigkeit ihrer erbrachten Leistung bei dem monetären Belohnungsparadigma der funktionellen Magnetresonanztomographiemessung bis zu 30 Euro verdienen.

Damit die vier Parallelgruppen entsprechend der möglichen Ausprägungen COMT Val<sup>158</sup>Met SNP stratifiziert werden konnten, wurden diese anhand einer venösen Blutprobe der Probanden bestimmt. Die Bestimmung der genetischen Varianten realisierte die Abteilung Genetische Epidemiologie in der Psychiatrie des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Mannheim. Die fünfzehn Probanden innerhalb der vier Parallelgruppen setzten sich dementsprechend aus je fünf Probanden jeder möglichen Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP (Val/Val, Val/Met, Met/Met) zusammen. Nur zwei Mitarbeitern des Studienteams, die nicht in die Untersuchungen oder Testungen der Studienteilnehmer involviert waren, war der Genotyp zwecks Stratifizierung bekannt.

Mit Hilfe einer – von dem zuständigen Statistiker generierten und auf permutierter, hinsichtlich der Blocklänge variabler Block-Randomisierung beruhender – Zufallsfolge wurden die Probanden den Interventionsgruppen zugeteilt. Die notwendigen Randomisierungsdokumente wurden ebenfalls vom Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln erstellt. Die Notfallumschläge, die wiederum die Details der den jeweiligen Probanden verabreichten Prüfmedikation enthielten, wurden von der Apotheke der Universitätsklinik Heidelberg angefertigt.

Insgesamt beinhaltete die Untersuchung GEI-TCP II nach der Rekrutierung der Probanden vier Präsenz-Studienvisiten, die in Abbildung 4 dargestellt sind: eine Screeningvisite (V0), eine Baselineuntersuchung (V1), den eigentlichen Hauptinterventionstag (V2) und eine Nachuntersuchung (V3). Die Details der Studienvisiten sind in den folgenden Absätzen beschrieben. Abgesehen von der Screeningvisite (V0), musste die Teilnahme der Probanden an V1, V2 und V3 zwingend, unmittelbar konsekutiv erfolgen.

Während der gesamten vier Studienvisiten waren Prüfarzte für die Durchführung der medizinischen Prozeduren als auch der medizinischen und psychiatrischen Bewertung verantwortlich.

Da für die Studienteilnehmer, je nach Interventionsgruppe, in den Folgewochen die Möglichkeit positiver Drogentests bestand, erhielten sie einen Probandenausweis.

Aus gesundheitlichen Absicherungsgründen gab es zusätzlich zwei, durch die Prüfärzte durchgeführte, Nachsorge-Telefonate, die einen Monat und drei Monate nach Ende des Hauptinterventionstages stattfanden.

### 2.1.1 Probandenrekrutierung und -aufklärung

Die Probanden wurden sukzessive aus den Städten Mannheim und Heidelberg, sowie dem Umland rekrutiert.

Außerdem wurden bereits in dem Register gesunder Normalprobanden für klinische Studien der AG TRIP (PsyC-Register) erfasste Probanden kontaktiert und gefragt, ob sie Interesse hätten, an der GEI-TCP II Studie teilzunehmen. Sofern dies der Fall war, erfolgte die Einbestellung und Aufklärung hinsichtlich dieser klinischen Phase I Studie.

Alle potentiellen Studienteilnehmer wurden detailliert, auf eine verständliche Art und Weise, mündlich und schriftlich über die Studie, ihre möglichen Auswirkungen und Konsequenzen aufgeklärt. Die Probanden wurden darüber aufgeklärt, dass sie ihre Einwilligungserklärung jederzeit, ohne Angabe von Gründen widerrufen können. Zudem wurden die Probanden neben den denkbaren Nebenwirkungen der Studienmedikation über die Notwendigkeit und Bedeutsamkeit Placebo-kontrollierter Studien informiert. Außerdem wurde den Probanden mitgeteilt, dass es sich um eine klinische Studie der Phase I handelt, an der ausschließlich gesunde Normalprobanden teilnehmen können. Zugleich bedeutete dies für die teilnehmenden Probanden, dass sie selbst nicht von dieser Studie profitieren, worüber die Probanden ebenfalls informiert wurden. Des Weiteren erhielten sie Informationen zu allen im Rahmen der GEI-TCP II Studie durchgeführten Untersuchungen inklusive detaillierter Vorabinformationen hinsichtlich der genetischen Analyse, der Magnetresonanztomographie-Akquisition und der Lumbalpunktion.

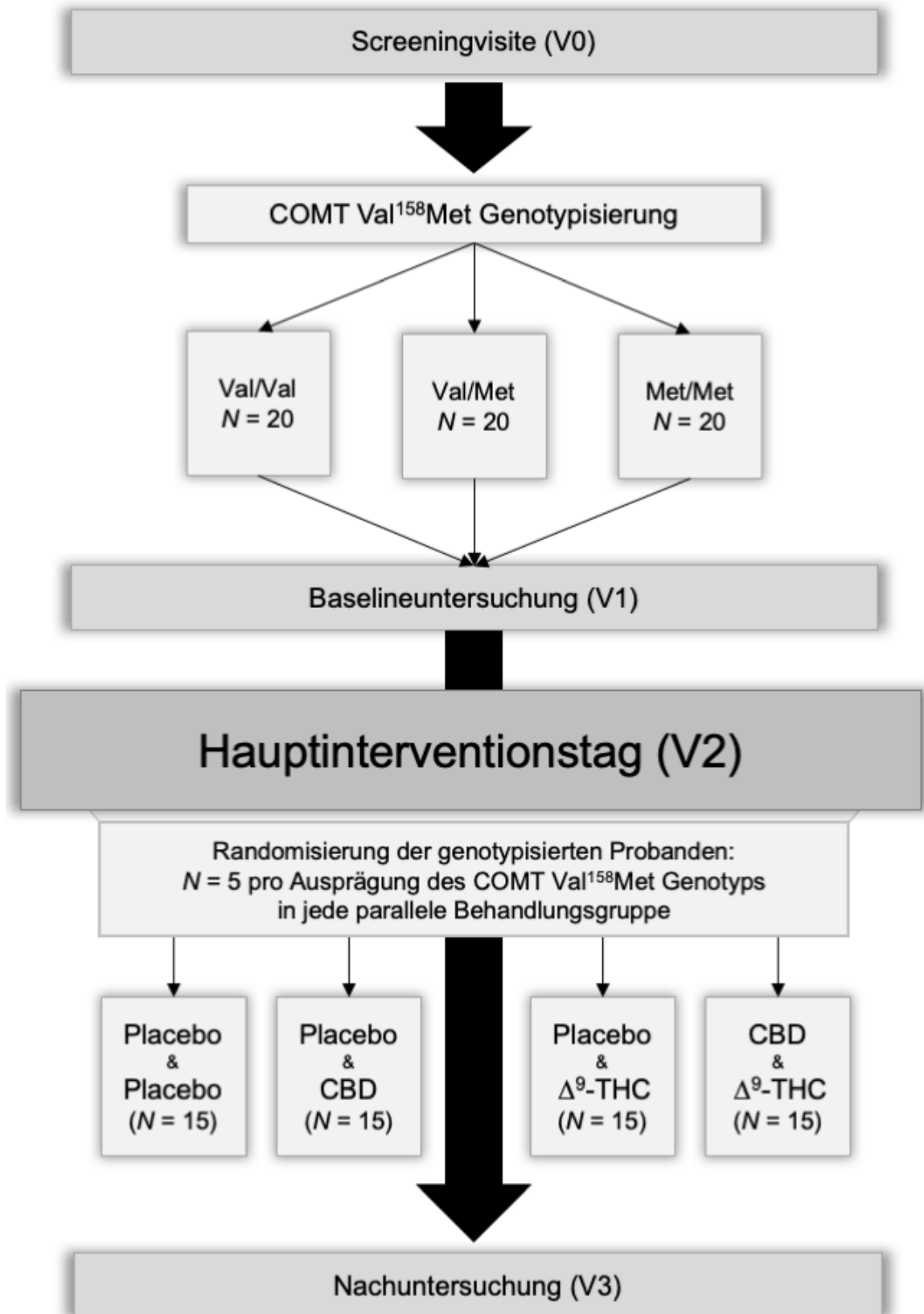


Abbildung 4. Flussdiagramm der Abfolge der GEI-TCP II Studienvisiten.

### 2.1.2 Einschlusskriterien, Screening (V0) und Ausschlusskriterien

Gesunde, männliche, rechtshändige Probanden, im Alter zwischen 18 und 45 Jahren und einem Body-Mass-Index (BMI) zwischen 18 und 30 kg/m<sup>2</sup>, konnten freiwillig an der GEI-TCP II Studie teilnehmen. Eine weitere, bereits umfassend beschriebene, zwingende Voraussetzung war die ausführliche Aufklärung über die GEI-TCP II Studie und das daraufhin schriftlich vorgelegte Einverständnis für die Studienteilnahme. Um etwaige beispielweise morphologische Auswirkungen andauernden Cannabis Konsums auszuschließen, war die Studienteilnahme ausschließlich Probanden vorbehalten, die mindestens einmal Cannabis aber insgesamt weniger als zehn Mal Cannabis über die Lebensspanne hinweg konsumiert hatten.

Das umfangreiche Screening der Probanden hinsichtlich der Eignung für die Teilnahme an der GEI-TCP II Studie fand an V0 statt und dauerte in etwa zweieinhalb Stunden. Erfasst wurde die gesamte medizinische Vorgeschichte, der bisherige und letzte Cannabiskonsum sowie etwaiger sonstiger illegaler Drogenkonsum oder -missbrauch, die Vitalfunktionen (inklusive Elektrokardiogramm), als auch Gewicht, Größe und Hüftumfang. Außerdem fanden körperliche sowie neurologische Untersuchungen statt und eine Blutabnahme gefolgt von klinischen Laboruntersuchungen. Dies wurde durchgeführt von dem Labor Dr. Limbach und Kollegen (Medizinisches Versorgungszentrum, Heidelberg, Deutschland). Aus Sicherheitsgründen wurden damit pathologisch abweichende Werte, das Blutbild, Gerinnungs- oder Entzündungswerte betreffend, ausgeschlossen.

Internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bzw. Vorerkrankungen stellten ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der GEI-TCP II Studie dar. Dies galt ebenfalls für psychiatrische Erkrankungen im familiären Umfeld der Probanden. Zudem war eine gleichzeitige Teilnahme seitens der Studieninteressenten an anderen klinischen Studien nicht gestattet. Während der letzten sechs Monate durfte kein Cannabis konsumiert worden sein und über die Lebensspanne hinweg sollte keinerlei Konsum sonstiger, illegaler Drogen stattgefunden haben. Defizite hinsichtlich des räumlichen Sehens (erfasst durch den TNO-Stereotest, Lamerics, Utrecht) oder der Hörfähigkeit führten ebenfalls zu dem Ausschluss der Probanden. Darüber hinaus führte die Einnahme – nach Einschätzung der Prüfarzte – interferierender oder das Risiko der Probanden erhöhender Medikamente, zu deren Ausschluss. Allgemeine Kontraindikationen für MRT-Messungen (wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, Klaustrophobie, Metall im Körper, Tattoos etc.) oder bezüglich der Lumbalpunktion (wie beispielsweise lokale oder systemische Infektionen, Blutgerinnungsstörungen, die Einnahme von blutgerinnungshemmenden Wirkstoffen wie Phenprocoumon) durften ebenfalls nicht vorliegen.

Die ausführliche Untersuchung im Hinblick auf vorliegende psychiatrische Erkrankungen erfolgte anhand der deutschen Version des Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Lecrubier et al., 1999).

Mit dem zeiteffizienten deutschen Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) (Lehrl, 1977) wurde der Intelligenzquotient (IQ) der Probanden im Rahmen der Screening-Visite (V0) näherungsweise bestimmt. Das Instrument wurde ausgewählt, da es bei gesunden Normalprobanden hoch korreliert mit aufwändiger, globaler erfassten IQ-Werten (Lehrl, Triebig, & Fischer, 1995).

Sofern die vorab ausgeführten Einschlusskriterien erfüllt und im Verlauf von V0 keine der gerade beschriebenen Ausschlusskriterien vorlagen, wurden zusätzlich toxikolo-

gische Untersuchungen des Urins (Barbiturate, Benzodiazepine, Cannabinoide, Methadon, Opiate, Amphetamine, Ecstasy und Kokain) durchgeführt und die Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bestimmt. Da die Met/Met Ausprägung des COMT Polymorphismus Schätzungen zu Folge nur bei 15% der Bevölkerung vorkommt, war es erforderlich, dass mehr als die angestrebten 60 eingeschlossenen Probanden die V0 absolvierten, um schließlich 20 Probanden mit dieser selteneren Ausprägung des Genotyps in die Untersuchung einschließen zu können. Im Rahmen der GEI-TCP II Studie wurden insgesamt 75 Probanden gescreent. Bereits zu V0 wurden die Probanden ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Verzicht auf Alkohol, Nikotin und koffeinhaltige Produkte während der drei Präsenz-Studienvisiten (V1, V2 und V3) erforderlich ist.

### 2.1.3 Die Baselineuntersuchung (V1)

Nach der randomisierten Zuweisung zu einer der vier parallelen Behandlungsgruppen fand die Baselineuntersuchung (V1) der jeweiligen Probanden mit circa zweistündiger Dauer statt. Ziel dieser V1 war die Erhebung von initialen Referenzwerten jedes einzelnen Probanden vor der Gabe der behandlungsgruppenspezifischen Medikation. Etwaige wahrscheinlich durch die jeweilige Studienmedikation erzeugte Abweichungen hinsichtlich der korrespondierenden Testdurchführungen am folgenden Hauptinterventionstag können dadurch individuell erfasst und quantifiziert werden.

V1 umfasste eine Vielzahl von neuropsychologischen Tests (Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test, Zahlen-Symbol-Test, d2-R-Aufmerksamkeitstest), die Durchführung der binokularen Tiefeninversions-Illusion (BDII) mit dem Fragenbogen zur visuellen Invertwahrnehmung sowie die Erfassung des derzeitigen emotionalen Zustandes mit der Eigenschaftswörterliste-60-S und der Imaginationsfähigkeit (Bett's Questionnaire upon Mental Imagery, Bett's QMI). Die Baselinepsychopathologie wurde mit der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) bewertet und die Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU-Nebenwirkungsskala) wurde zur Erfassung von Nebenwirkungen in vier Symptombereichen (psychisch, neurologisch, autonom und sonstige) angewandt.

Abschließend wurde im Rahmen der V1 erneut Blut abgenommen, um Ausgangswerte der peripheren Lymphozyten zu generieren und explorativ Biomarker zu bestimmen.

### 2.1.4 Der Hauptinterventionstag (V2)

Während V2 wurden die Probanden erneut, explizit aufgefordert, gantztägig auf Alkohol, Nikotin und koffeinhaltige Produkte zu verzichten. Wie in Tabelle 1 konsekutiv dargestellt, begann der Hauptinterventionstag mit einem standardisierten Frühstück, dass aus Omlette, Brötchen, Butter, Käse und Joghurt bestand. Das ebenfalls standardisierte Mittagessen bestand aus vegetarischer Lasagne. Die Resorption der Prüfmedikation sollte dadurch begünstigt werden und idealerweise auch einheitlicher erfolgen. Zudem waren während des gesamten Hauptinterventionstages Wasser und Kekse für die Studienteilnehmer verfügbar.

Alle während V2 durchgeführten Untersuchungen, Interventionen und Erhebungen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Am Ende des Hauptinterventionstages wurden die Probanden seitens der Ärzte er-



neut darauf hingewiesen für mindestens 24 Stunden selbst kein Auto zu fahren. Aus Sicherheitsaspekten wurden sie entweder von jemandem aus ihrem sozialen Umfeld abgeholt oder sind mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder Taxis nach Hause gefahren.

#### 2.1.4.1 Die Prüfmedikation und die Entscheidung über die verabreichten Dosen

Der Leiter dieser klinischen Prüfung Prof. Dr. F. M. Leweke und Kollegen haben bereits in der Vergangenheit einige Studien mit  $\Delta^9$ -THC, dessen internationaler Freiname Dronabinol lautet, durchgeführt. In der Vergangenheit wurden, im Rahmen dieser Studien, Dosen von 10 bis 15 mg der Prüfmedikation verabreicht (Koethe et al., 2006; Leweke et al., 1998; Leweke et al., 1999). Genauer gesagt wurde in diesen Studien Marinol® als Prüfmedikation gegeben. Marinol® ist ein in den USA hergestelltes Fertigpräparat, das Dronabinol beinhaltet und dort zur Behandlung zweier Indikationen zugelassen ist: Appetitlosigkeit die zu Gewichtsverlust bei Aids-Patienten führt als auch als Antiemetikum für Krebspatienten, die während einer Chemotherapie unter Übelkeit und Erbrechen leiden (US Food and Drug Administration, 2004). Aus einer oralen Dosis Marinol® werden 90 bis 95 % des in den Kapseln enthaltenen Dronabinols absorbiert. Wegen der lipophilen Eigenschaften und dem First-Pass-Effekt, d.h. der ersten biochemischen Umwandlung des Arzneistoffes durch die Leber, erreichen je nach Quelle allerdings nur in etwa sechs (Lucas et al., 2018) bis 20 % die systemische Zirkulation (US Food and Drug Administration, 2004).

Von Seiten der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg waren für die vorliegende Untersuchung nur Kapseln mit 10 mg Dronabinol verfügbar. Da die V2 die Dauer eines ganzen Tages umfasste wurde die Dronabinol Menge gegenüber früheren Studien des Leiters der klinischen Prüfung auf 20 mg Dronabinol erhöht. Diese Dosis entspricht zugleich der zugelassenen maximalen Tagesdosis von Marinol® als Antiemetikum.

In den bisherigen klinischen Studien zeigten sich Dosen von 600 mg bis 800 mg CBD als gut verträglich und antipsychotisch wirksam (Leweke et al., 2009; Leweke et al., 2012b). Vor dem Hintergrund der höheren Dronabinol-Dosis entschied sich der Leiter der klinischen Prüfung auch für die – aus Sicherheitsaspekten unbedenkliche Menge der Substanz und damit mögliche – höhere CBD Dosis von 800 mg.

Die Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg war nach dem deutschen Arzneimittelgesetz der Hersteller der gesamten Studienmedikation, wobei das in der Studie verwendete Dronabinol (Reinheit > 99.8%) von der THC Pharm GmbH in Frankfurt am Main und CBD (Reinheit > 99.8%) von STI Pharmaceuticals aus Brentwood, UK bezogen wurde.

Tabelle 1.

*Chronologische Auflistung der Interventionen und Untersuchungen während V2.*

Zeitlicher Ablauf	Studienspezifische Intervention
	standardisiertes Frühstück
	<b>Training der Magnetresonanztomographie-Paradigmen</b>
	Vitalzeichen, Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
T <sub>0</sub>	<b>Gabe 1</b> der Prüfmedikation ( <i>N</i> = 60) hier: Placebo oder CBD
plus ca. 30 Min.	<b>Gabe 2</b> der Prüfmedikation ( <i>N</i> = 60) <sup>b</sup> hier: Placebo oder Δ <sup>9</sup> -THC (Dronabinol)
	<b>ggf. Gabe 3</b> der Prüfmedikation ( <i>N</i> = 25) <sup>b</sup> hier: Placebo oder Δ <sup>9</sup> -THC (Dronabinol)
	standardisiertes Mittagessen
	Vitalzeichen, Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	neuropsychologische Tests und sonstige Fragebögen
	Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	<b>Magnetresonanztomographie<sup>c</sup></b>
	Vitalzeichen, Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	Fragebogen zur visuellen Invertwahrnehmung
	Lumbalpunktion
	Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	Fremdrating der induzierten Psychopathologie (PANSS)
	Wisconsin Card Sorting Test
	neuropsychologische Tests und sonstige Fragebögen
	Vitalzeichen, Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	Elektroenzephalogramm-Aufzeichnung
	Abschlussuntersuchung: körperlich, neurologisch, psychiatrisch
	Vitalzeichen, Venöse Blutabnahme <sup>a</sup>
	UKU-Nebenwirkungsskala

*Anmerkungen.* PANSS, Positiv- & Negativ-Symptom Skala; T<sub>0</sub>, Beginn Zeitmessung.  
<sup>a</sup> tatsächliche Anzahl und Zeitpunkte variieren; Zeitdifferenzen der Serumabnahme bis zu und nach dem Beginn der Magnetresonanztomographie der Verum-Parallelgruppen sind im Folgenden Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen

<sup>b</sup> Weitere Details der Zeitdifferenzen (in Minuten) der relevanten Δ<sup>9</sup>-THC-Verum Behandlungsgruppen sind Tabelle 12 des Anhangs zu entnehmen.

<sup>c</sup> Die Zeitdifferenzen der Verum-Gaben bis zu dem Beginn der Magnetresonanztomographie sind Tabelle 3 zu entnehmen.

### 2.1.5 Verblindung und Entblindung

Im Rahmen der GEI-TCP II Studie wurden die beiden untersuchten Substanzen und Placebo als Hartgelatine-Kapseln verabreicht. Auf diese Weise spielten Unterschiede hinsichtlich des Aussehens und Geschmacks keine Rolle. Aufgrund der unterschiedlichen Dosierungen (2x 10 mg  $\Delta^9$ -THC versus 4x 200 mg CBD) wurden unterschiedliche Kapselgrößen (Größe 1 für Dronabinol, Größe 0 für Cannabidiol) benötigt um die Kapseln optimal befüllen zu können, sodass ein Doppel-Dummy-Verfahren angewandt wurde. Das bedeutet, dass zwei unterschiedliche Placebo-Kapseln hergestellt wurden. Das Aussehen der passend hergestellten Placebos war dann jeweils identisch mit dem entsprechenden Verum.

Des Weiteren waren die identischen Blister mit den Kapseln in einem undurchsichtigen und versiegelten Umschlag, der durch die zugehörige Substanzkit-ID gekennzeichnet war, verpackt. Die Öffnung dieser Umschläge wurde in dem Case-Report-Form dokumentiert. Zudem verblieben die Umschläge dauerhaft in dem Besitz des die Studienmedikation verabreichenden Prüfarztes. Aus Sicherheitsgründen gab es – wie bereits erwähnt – zusätzliche Notfallumschläge, die die notwendigen Informationen hinsichtlich der verabreichten Prüfmedikation enthielten.

Bis die Studienordner vollständig in der Datenbank digitalisiert waren, wusste niemand der in die Durchführung der GEI-TCP II Studie involviert war, welche Prüfmedikation die einzelnen Probanden erhalten haben. Die diesbezüglich einzigen Ausnahmen stellten die Hersteller der Studienmedikation in der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg, als auch der zuständige Statistiker des Instituts für Medizinische Statistik und Bioinformatik an der Universität zu Köln dar. Dies war erforderlich und unproblematisch, da er ausschließlich die Randomisierung der Probanden vornahm.

Darüber hinaus waren die durchführenden Institutionen der Genotypisierung und der Randomisierung zusätzlich nicht verblindet bezüglich der COMT Val<sup>158</sup>Met SNPs der Probanden. Auch stellten die – im weiteren Verlauf der Bestimmung der Substanzspiegel im Labor, messbaren oder eben auch nicht detektierbaren – Konzentrationen der Prüfmedikation eine teilweise Entblindung dar.

#### 2.1.5.1 Gabe der Prüfmedikation

Die – entsprechend der COMT Val<sup>158</sup>Met SNPs – zufällig einer der vier Parallelgruppen zugewiesenen Probanden erhielten am Vormittag des Hauptinterventionstages (V2) und unter Aufsicht des Prüfarztes, die folgende Prüfmedikation:

- Behandlungsgruppe Placebo und Placebo im Folgenden bezeichnet als PLA | PLA  
= vier CBD-Placebo Kapseln und zwei Dronabinol-Placebo Kapseln
- Behandlungsgruppe CBD und Placebo im Folgenden bezeichnet als CBD | PLA  
= vier CBD Kapseln (vier Kapseln die jeweils 200 mg CBD beinhalten) und zwei Dronabinol-Placebo Kapseln
- Behandlungsgruppe Placebo und  $\Delta^9$ -THC im Folgenden bezeichnet als PLA | THC

= vier CBD-Placebo Kapseln und zwei Dronabinol-Kapseln (zwei Kapseln die jeweils 10 mg  $\Delta^9$ -THC enthielten)

- Behandlungsgruppe CBD und  $\Delta^9$ -THC im Folgenden bezeichnet als CBD | THC

= vier CBD Kapseln (vier Kapseln die jeweils 200 mg CBD beinhalteten) und zwei Dronabinol Kapseln (zwei Kapseln die jeweils 10 mg  $\Delta^9$ -THC enthielten)

Im Verlauf der Studiendurchführung wurde die Gabe der Studienmedikation angepasst. Die 20 mg  $\Delta^9$ -THC – respektive die korrespondierenden Placebo-Kapseln – wurden den teilnehmenden Probanden dann auf zwei Zeitpunkte aufgeteilt verabreicht (siehe Tabelle 1). Dies geschah vor dem Hintergrund des zu diesem Zeitpunkt beobachteten und wegen der fortbestehenden Verblindung lediglich vermuteten, sehr unterschiedlichen Metabolismus von  $\Delta^9$ -THC. Die durch das Studienteam subjektiv bewertete, beobachtbare Psychopathologie der Probanden – die mutmaßlich das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC bekommen hatten – variierte hinsichtlich des Auftretens auf der Zeitachse deutlich. Ein Proband konnte seine Studienteilnahme deswegen nicht komplettieren, sodass die Gefahr des Dezimierens der Stichprobe bestand.

Zu Lasten der Standardisierung der klinischen Prüfung, jedoch in Einklang mit allgemeinen ethischen Prinzipien sowie den "ICH"-Grundsätzen der guten klinischen Praxis wurde die Gabe des zweiten Prüfpräparates im Verlauf der GEI-TCP II Studiendurchführung gesplittet.

### 2.1.6 Die Nachuntersuchung

Am Folgetag des Hauptinterventionstages fand die Nachuntersuchung (V3) von erneut ungefähr zwei Stunden Dauer statt. Im Rahmen dieser V3 wurden alle Probanden ärztlich, umfassend körperlich und neurologisch, untersucht. Die Clinical Global Impression-Skala, die Global Assessment of Functioning-Skala als auch erneut die PANSS wurden durchgeführt. Außerdem wurden die BDII, neuropsychologische Tests und sonstige Fragebögen aus Sicherheitsaspekten und um etwaige Langzeiteffekte der Studienmedikation zu identifizieren, wiederholt.

Außerdem bearbeiteten die Teilnehmer den Fragebogen zur Erfassung abnormer psychischer Zustände (APZ) (Dittrich, 1975). Es handelt sich um ein Selbstratinginstrument, bei dem die Probanden retrospektiv, anhand von 158 Items, bewerten ob sie während des vergangenen Experimentes gewisse Wahrnehmungsveränderungen hatten oder nicht.

Zudem wurde den Probanden erneut Blut abgenommen und etwaige Aktivitäten wie Sport oder Alkoholkonsum zwischen V2 und V3 wurden dokumentiert.

#### *Zwei zusätzliche Follow-Up Anrufe*

Des Weiteren waren aus Sicherheitsaspekten noch zwei telefonische Kontaktaufnahmen durch die Prüfärzte einen und drei Monate nach dem Hauptinterventionstag vorgesehen. Im Rahmen dieser Telefonate wurden erneut auch Fragebögen bezüglich Nebenwirkungen beziehungsweise länger anhaltende Nebenwirkungen angewandt.

Im Falle von nachhaltigen, unerwünschten Wirkungen der Studienmedikation wären die Probanden zu einer weiteren persönlichen Untersuchung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim einbestellt worden.

Dies war jedoch erfreulicherweise für keinen der Probanden zutreffend und somit retrospektiv nicht erforderlich.

### 2.1.7 Methoden zur Verringerung systematischer Verzerrungen

Im Sinne der Validität der Studienergebnisse wurde das Risiko für bewusste und unbewusste, systematische Verzerrungen (Golder, 2017) bereits bei der Studienplanung und auch während der Studiendurchführung versucht zu minimieren.

#### *Selection-Bias*

Um die verzerrte Zuteilung in die Interventionsgruppen zu verhindern, wurden die Probanden basierend auf zufälligen, durch einen Computer generierten Sequenzen (d.h. permutierten Blöcken variabler Länge) einer der vier Gruppen mit dem Verhältnis 1:1:1:1 zugeteilt. Außerdem wurde mit der prospektiven, stratifizierten Randomisierung hinsichtlich des COMT Val<sup>158</sup>Met-Genotyps dafür gesorgt, dass die entsprechenden Polymorphismen in jeder Interventionsgruppe gleichverteilt sind.

#### *Performance-Bias und Detection-Bias*

Um die Wahrscheinlichkeit systematischer Verzerrungen durch ungleiche Behandlungen zu minimieren, wurde die Studie doppelblind und hinsichtlich der Studienmedikation zusätzlich mit einem Doppel-Dummy-Ansatz durchgeführt. Doppelblind bedeutet, dass weder das die drei Studienvisiten begleitende und die zugehörigen Interventionen durchführende Studienpersonal, noch die Probanden wussten, welche Prüfmedikation verabreicht bzw. eingenommen wurde. Auch die Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met-Genotyps war diesem Personenkreis nicht bekannt. Das zugehörige Prozedere wurde in dem vorausgegangenen Absatz Verblindung und Entblindung ausführlicher beschrieben.

#### *Attrition-Bias*

Da sich die umfangreiche GEI-TCP II Studie aus einer Screening- und drei Studienvisiten zusammensetzte sowie die Verabreichung einer höheren  $\Delta^9$ -THC-Dosis als in bisherigen Studien gewählt wurde, war die Gefahr des Drop-Outs von Probanden sowie fehlenden Werten und daraus gegebenenfalls resultierenden Verzerrungen durch selektive und unterschiedlich begründete Schrumpfung verursacht, gegeben. Durch bestmögliche Betreuung und aufmerksame Datenerhebung wurde versucht, die Drop-Out-Raten und Anzahl fehlender Werte zu minimieren. Die Probanden erhielten bei vollständigem Abschluss der Studie eine entsprechende Aufwandsentschädigung.

### 2.1.8 Ethik

Die Studie wurde von der Medizinischen Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, mit folgendem Zeichen: 2014-005F-MA, in Übereinstimmung mit der „Declaration of Helsinki“ der „World Medical Association“ genehmigt.

Hinsichtlich  $\Delta^9$ -THC sei erwähnt, dass eine einmalige Verabreichung dieses psychoaktiven Cannabinoids vorübergehend zu psychotischen Symptomen führen kann. Indes gibt es bisher keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass eine einmalige Gabe zu einer Toleranzentwicklung, Substanzabhängigkeit oder Entzugserscheinungen führt. Dennoch wurden, wie weiter oben bereits erwähnt, nur jene Probanden in diese ex-

perimentelle Studie eingeschlossen, die in der Vergangenheit nur selten Cannabis (< zehn Mal während ihres bisherigen Lebens) konsumiert haben und deren Drogentest im Rahmen der Screening-Visite negativ war. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass im Rahmen der Studienteilnahme niemand erst an den Konsum von Cannabis herangeführt wurde. Außerdem war es wünschenswert, dass die teilnehmenden Probanden eine Vorstellung hatten, was durch die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC auf sie zukommen könnte. CBD hingegen hat keine psychotropen Eigenschaften und ist auch in deutlich höheren Dosen noch gut verträglich (Bergamaschi, Queiroz, Zuardi, & Crippa, 2011; Taylor et al., 2018).

### 2.1.9 Finanzielle Unterstützung

Die Studie wurde von der Europäische Kommission (EU FP7 HEALTH-F2-2010-241909) finanziert. Der Projektname lautete HEALTH-2009-2.2.1-2 Projects: „Identifying genetic and environmental interactions in schizophrenia“. Es lag keine sonstige, gewerbliche finanzielle Unterstützung der Studie vor.

## 2.2 Details der Interventionen des Hauptinterventionstages (V2)

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen der Studienmedikation auf hirnfunktionaler Ebene mittels fMRT als auch die Effekte der Substanzen auf die behavioralen Leistungsparameter der fMRT-Paradigmen zu untersuchen. Die zahlreichen, während V2 neben der fMRT-Akquisition durchgeführten Interventionen und korrespondierend erfassten Variablen sind dennoch teilweise von Relevanz für diese Arbeit. Die Hauptmanipulation erfassenden Parameter (Serum-Substanzspiegel, Fremd- und Selbststrating der Psychopathologie) werden mit den fMRT-Parametern in Zusammenhang gebracht oder fließen in einige Analysen mit ein. Eine umfassende Auflistung aller konsekutiven Interventionen der GEI-TCP II Studie wurden bereits in Tabelle 1 dargestellt.

Im Folgenden werden ausschließlich die, in dieser Arbeit mitbetrachteten und deswegen relevanten Interventionen der insgesamt an V2 durchgeführten Interventionen ausführlicher beschrieben. Im Anschluss werden die für diese Arbeit zentrale Magnetresonanztomographie (MRT) und die entsprechenden fMRT-Paradigmen näher erläutert.

### 2.2.1 Blutentnahmen und deren Verarbeitung zu Aliquots

Während des Hauptinterventionstages wurde den Probanden wiederholt (insgesamt maximal 200 ml) Blut abgenommen und mit S-Monovette® Lithium-Heparin- und Serum-Röhrchen (Sarstedt; Nümbrecht, Deutschland) aufgenommen. Die Proben wurden für fünf Minuten in der gekühlten Zentrifuge 5810 R (Eppendorf, Wiesloch, Deutschland), bei vier Grad Celsius und mit einer Zentrifugierdrehzahl von 4000 x g zentrifugiert. Der daraus entstehende, Plasma- beziehungsweise Serum-Überstand, wurde dann wiederrum auf Glasröhrchen (2 ml whiteglass vial, Hycultec, Beutelsbach, Deutschland) mit jeweils 1 ml Inhalt aliquotiert und zunächst bei -80 Grad Celsius gelagert.

### 2.2.2 Der Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test

Der Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test, der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (Wechsler, 1981), wurde zur Erfassung der Auswirkungen der Prüfsubstanzen auf die Funktionsfähigkeit von Arbeitsgedächtnisprozessen verwendet. In dieser Arbeit wurden mittels des Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test lediglich Post-hoc korrelative Analysen mit den aus dem fMRT N-Back-Paradigma resultierenden Parametern der Arbeitsgedächtnisleistung der Probanden durchgeführt. Zu diesem Zweck wird dieser, ebenfalls im Rahmen der umfangreichen GEI-TCP II Studie durchgeführte, neuropsychologische Test an dieser Stelle – der Vollständigkeit halber – kurz beschrieben.

Im Rahmen der Durchführung des Testes wurden die Probanden gebeten, sich eine Sequenz von Buchstaben und Zahlen zu merken, die ihnen vom Versuchsleiter vorgelesen wurde. Dabei wurde ein Item der Sequenz pro Sekunde vorgelesen. Im Anschluss war es Aufgabe der Probanden das Gehörte im Kopf zu sortieren und wiederzugeben. Eine Reihe wurde dann als richtig gezählt, wenn zunächst die Zahlen aufsteigend und im Anschluss die Buchstaben – nach dem lateinischen Alphabet sortiert – genannt wurden. Um das Verständnis der Aufgabenstellung zu gewährleisten, wurde die Aufgabe mit vier Probereihen begonnen. Insgesamt galt es sieben weitere Items, die jeweils drei Reihen umfassten zu bearbeiten. Die Schwierigkeitsstufe erhöhte sich nach den drei Sequenzen-Reihen jeweils durch länger werdende Buchstaben-Zahlen-Folgen-Reihen. Die nicht korrekte Wiedergabe aller drei Reihen eines Items führte individuell zu dem Abbruch des absolvierten Tests. Maximal konnten in den sieben Items a drei Sequenzen-Reihen 21 Punkte erzielt werden. In Abbildung 24 des Absatzes 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs, sind die Items, deren Sequenzen und die korrespondierenden richtigen Antworten des Buchstaben-Zahlen-Folgen-Tests dargestellt.

### 2.2.3 Induzierte Psychopathologie

Die Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) wurde während des Hauptinterventionstages zur Bewertung der durch die Prüfpräparate induzierten psychotomimetischen Symptome der Probanden angewandt sowie um diese rückblickend kumulativ zu bewerten. Mit dem Selbststrating-Fragebogen zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände (APZ-Fragebogen) wurden im Rahmen der Nachuntersuchung, die subjektiv erlebten Einschränkungen durch die Probanden selbst ebenfalls bewertet und damit erfasst.

Die Details der PANSS und des APZ-Fragebogens sind dem Absatz 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs zu entnehmen, da sie keine zentralen Methoden und Ergebnisse dieser Arbeit sind und an anderer Stelle von weiteren Mitgliedern der TRIP Arbeitsgruppe ausführlich dargestellt und diskutiert werden. Die resultierenden Psychopathologie-Werte wurden in dieser Studie lediglich Post-hoc korrelativ mit etwaigen statistisch signifikanten Verhaltensparametern der für diese Arbeit zentralen fMRT-Messung in Zusammenhang gebracht. Zudem wurde die induzierte Psychopathologie explorativ in Bezug zu den neuronalen Korrelaten der aufgabenspezifischen Aktivierung gesetzt.

## 2.2.4 Quantifizierung der endogenen und exogenen Cannabinoide

Die aliquotierten Serum-Proben wurden bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert und nach einem Standardprotokoll, wie in der Inauguraldissertation von Schäfer (2015) ausführlich beschrieben, aufgearbeitet. Die so vorbereiteten Serum-Proben wurden dann in einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometer (HPLC-MS/MS) gemessen.

Aus technischen Gründen konnten die exogenen Cannabinoid-Spiegel einzelner Proben nicht bestimmt werden. Die Anzahl der, für jeden Probanden vorliegenden Messwerte der V2, weicht deswegen ab. Von Relevanz für diese Arbeit sind, die Analyten der exogenen Cannabinoide, die aus den – am unmittelbarsten vor (VMRT) und nach (NMRT) der fMRT-Messung abgenommenen – Serum-Proben bestimmt wurden. Weitere Details sind im Folgenden der Tabelle 4 und Tabelle 5 des Abschnitts 3. Ergebnisse zu entnehmen.

## 2.3 Die Magnetresonanztomographie

Heutzutage können Wissenschaftler eine Vielzahl von bildgebenden Untersuchungsverfahren nutzen, um neuronale Prozesse sichtbar zu machen. In der GEI-TCP II Studie haben wir uns für die häufig genutzte, nicht-invasive Technik der Magnetresonanztomographie (MRT) entschieden. Anders als bei der Computertomographie sind bei dieser Technik keine Röntgenstrahlung oder sonstige ionisierende Strahlung notwendig. Die MRT wird auch als Kernspintomographie bezeichnet und hat im Vergleich beispielsweise zur Elektroenzephalographie eine relativ hohe räumliche Auflösung. Verglichen mit der Positronen-Emissions-Tomographie ist das Einbringen von Substanzen bei der MRT nicht notwendig und das zeitliche Auflösungsvermögen ist überlegen.

Die MRT wird aufgrund von physikalischen Magneteigenschaften der, im menschlichen Körper, hauptsächlich in Form von Wasser und in Fett gebundenen, vorhandenen Wasserstoffatome (Protonen,  $\text{H}^+$ ), möglich (z.B. Meisenzahl, Volz, & Dorn, 2017). Dabei handelt es sich um, sich in einer ständigen kreiselartigen Eigenrotationsbewegung um die Magnetfeldachse (Spin) befindliche, magnetische Dipole. Während der MRT-Akquisition wird dann ein statisches Magnetfeld erzeugt, in dem sich die Protonen parallel und antiparallel zu den Feldlinien des Magnetfeldes ausrichten. Durch einen Hochfrequenzimpuls werden die Protonen aus dieser Orientierung ausgelenkt. Während des Zurückbewegens der Protonen in ihre ursprüngliche Ausrichtung, entstehen von Empfängerspulen registrierte, elektromagnetische Wellen. Diese wiederum werden durch die Verwendung zusätzlicher Magnetfeldgradienten räumlich zugeordnet und schließlich in grauwertabgestufte, tomographische Schnittbilder überführt. Die resultierenden Bildinformationen werden demnach, im Wesentlichen, durch die Protonendichte im jeweiligen Gewebe sowie deren entsprechende Relaxationszeiten (T1 und T2) bestimmt (Meisenzahl et al., 2017).

### 2.3.1 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Die Zunahme der Perfusion in Gehirnregionen mit gesteigerter neuronaler Aktivität stellt die Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) dar (Meisenzahl et al., 2017; Soares et al., 2016). Mit der fMRT wird keinesfalls direkt Aktivität erfasst, sondern regionale Änderungen der magnetischen Eigenschaften während spezifischer Hirnfunktionen. Die Sauerstoffgehaltsveränderungen des Blu-



tes bilden dabei quasi ein „internes Kontrastmittel“ ab und können mit der fMRT erfasst werden. Dabei wird der „blood oxygenation level dependent“-Effekt (BOLD-Effekt) genutzt: Aktivität neuronaler Einheiten hat einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff und entsprechenden Metaboliten zur Folge. Das bedeutet, dass es bei Aktivierung zu einer Reduktion des oxygenierten Hämoglobins kommt, sowie zu einer Erhöhung des desoxygenierten Hämoglobins. Daraufhin nimmt die regionale Durchblutung zu und überkompensiert den dort angestiegenen Sauerstoffverbrauch. Die dann existente örtliche Änderung des Verhältnisses zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin (d.h. Verschiebung zu Lasten des paramagnetisch wirksamen desoxygenierten Hämoglobins), verändert wiederum die magnetische Suszeptibilität, sodass dieser Effekt durch die fMRT messbar wird (Meisenzahl et al., 2017; Soares et al., 2016). Um die durch die spezifischen, angewandten Paradigmen induzierten, neuronalen Aktivierungsunterschiede zu ermitteln, wird eine Subtraktionsmethode angewandt. Im Falle der von uns verwendeten Paradigmen wird die Differenz einer experimentellen Aktivierungsbedingung, der eigentlichen, relevanten Aufgabe, sowie einer zusätzlichen, vergleichbaren aber basaleren Aufgabe, der Kontrollbedingung, gebildet. Diese Kontrollbedingung ist gegenüber der Erfassung und Subtraktion des bloßen Ruhezustandes überlegen, da die gewählten Kontrollbedingungen ähnliche sensomotorische Anforderungen an die Probanden stellen. Für die Aufgabe weniger zentrale neuronale Aktivierungskorrelate können damit deutlich reduziert werden.

### 2.3.2 Technische Ausstattung

Die Akquisition der strukturellen und funktionellen MRT-Daten wurde mit einem 3.0 Tesla Ganzkörpersystem (Siemens Magnetom Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) durchgeführt.

### 2.3.3 Vorbereitung der Probanden und Lagerung innerhalb des MRT

Vor Beginn der MRT-Messung wurden die Probanden gebeten alle metallischen Gegenstände abzulegen.

Daraufhin wurde den Probanden ein Herzfrequenzgurt um den Brustkorb, sowie ein Pulsmesser an einem Zeigefinger angelegt. Innerhalb der 12-Kanal Kopfspule wurden Ohrstöpsel und Kopfhörer verwendet um den Akquisitionslärm – die lauten Klickgeräusche – zu verringern. Außerdem wurde der Kopf in der Spule weitestgehend fixiert, um Bewegungsartefakten entgegenzuwirken. In der rechten Hand hielten die Probanden eine Tastatur zur Bearbeitung der Aufgaben. In der linken Hand der Probanden befand sich ein Notfallball. Mit dem Notfallball machten sie sich innerhalb des MRT, vor Beginn der Messung, vertraut. Außerdem wurden die Probanden instruiert, den Kopf so ruhig wie möglich zu halten.

### 2.3.4 Darbietung der Stimuli

Die Stimuli wurden mit der experimentellen Kontroll-Software Presentation (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, USA) dargeboten. Die verhaltensbasierten Reaktionen wurden damit ebenfalls aufgezeichnet. Die Darbietung der Stimuli erfolgte auf einem 40 Zoll Monitor, der im hinteren Teil des Scanner-Raumes angebracht war. Dieser Monitor war für die Probanden mithilfe einer Spiegelkonstruktion, die sich oben auf der Kopfspule befand, zu sehen. Die Reaktionen der Probanden auf die präsentierten Stimuli wurden mit einem MR-tauglichen Antworttastatur mit vier bun-

ten Knöpfen (Current Designs, Inc.) erfasst. Während der Messung wurde das Licht im Scanner-Raum ausgeschaltet, um sensorische Konfundierung weitestgehend zu reduzieren.

### 2.3.5 Prüfmedikationsgabe in Referenz zu der MRT-Akquisition

Die Streuungsmaße und deskriptiven Statistiken der zeitlichen Differenzen der Verum-Prüfmedikationsgaben, der drei Interventionsgruppen, bis zu dem Beginn der MRT-Akquisition sind

Tabelle 3 zu entnehmen.

### 2.3.6 Serumabnahme in Referenz zu der MRT-Akquisition

Die deskriptiven Statistiken der zeitlichen Differenzen der am unmittelbarsten vor der MRT-Akquisition (VMRT) erfolgten Serumabnahmen der drei Interventionsgruppen bis zu dem Beginn der MRT-Akquisition sind in Tabelle 4 dargestellt. Die deskriptiven Statistiken der zeitlichen Differenzen der nächsten Serumabnahme nach Ende der MRT-Akquisition (NMRT) der drei Interventionsgruppen können Tabelle 5 entnommen werden. Anhand dieser abgenommenen Proben wurden die, aus der Gabe der Prüfmedikation resultierenden, Serum-Substanzlevel quantifiziert.

### 2.3.7 MRT Datenakquisition

Die tatsächliche MRT-Akquisition fand gegen Mittag des Hauptinterventionstages statt. Während der gesamten Durchführung der MRT-Akquisition waren die Probanden unter ständiger Aufsicht des, die Studie durchführenden Untersuchungsteams. Puls und Blutdruck der Probanden wurden aus Sicherheitsgründen ebenfalls während der gesamten MRT-Akquisition überwacht.

Nach der standardisierten Lagerung der Probanden und dem Hineinfahren der Liege in den Magnetresonanztomographen, erreichten die Probanden die notwendige Messposition. Daraufhin wurde ein Testbild mittig auf dem Monitor positioniert, um die Einstellung des Spiegels – an die aus der Lagerung resultierende spezifische Messposition der Probanden – anzupassen. Im Sinne der Datenqualität sollten im Folgenden Augen- bzw. Kopfbewegungen der Probanden möglichst minimiert werden. Deswegen sollte sich das dargebotene Testbild – nach Anpassung der Spiegeleinstellung – aus Sicht der Probanden, mittig in ihrem Blickfeld, befinden.

Nach Verlassen des MRT-Raumes und Verschließen der Tür, wurde über die Sprechanlage mit den Probanden Kontakt aufgenommen. Hierbei wurde abgefragt, ob die Lautstärke in Ordnung ist und danach erneut instruiert, Kopfbewegungen zu vermeiden. Abschließend wurden die Probanden darüber informiert, dass eine erste kurze Vorabmessung von circa 30 Sekunden Dauer beginnt, sowie das Licht ausgeschaltet wird.

Zwischen den jeweiligen Akquisitionen wurden die Probanden jeweils gefragt ob „Alles ok?“ sei und darüber informiert, dass die nächste Aufgabe vorbereitet wird.

Zunächst wurde eine hoch-aufgelöste MRT-Messung durchgeführt, um jeweils ein

probandenspezifisches, anatomisches Referenzbild für die danach akquirierten fMRT-Daten zu erhalten. Das anatomische Referenzbild wurde mit Hilfe einer dreidimensionalen „magnetization prepared rapid gradient echo“ (MPRAGE) Sequenz gewonnen. Diese MPRAGE Sequenz besteht aus einem T1-gewichteten Kontrast und isotropen Voxel von 1 x 1 x 1 mm. Die sonstigen Parameter dieser Sequenz lauten wie folgt: TR/TE = 2300/3.03 ms, 9° Flippwinkel und 192 Schnitte (Dicke = 1 mm), FOV = 256 mm × 256 mm. Die anatomische Abdeckung und Einplanung umfasste das gesamte Gehirn als auch Schädel, Kopfhaut, Cerebellum, Augen und Nase um „wrap-around“-Artefakten vorzubeugen.

Um die fMRT-Daten zu erheben, wurden BOLD-sensitive Echo-Planar-Imaging (EPI, T2-gewichtete Kontraste) Sequenzen angewandt. Die Ausrichtung der Schnitte wurde parallel zu der Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur geplant und sie wurden in absteigend geschachtelter Reihenfolge erfasst.

Die Anzahl der erfassten funktionellen Volumes der Paradigmen stellt sich wie folgt dar: N-Back = 128, Faces = 134, SID und MID = jeweils 151. Diese funktionellen Volumes wurden mit den folgenden Parametern akquiriert: TR/TE = 2000/30 ms, 80° Flippwinkel, 28 axialen Schnitten (Dicke = 4 mm sowie 1 mm Abstand und damit 25% Distanzierungsfaktor), FoV = 192 mm, Auflösung = 64 × 64.

### 2.3.8 Die fMRT-Paradigmen

Die Probanden absolvierten im Anschluss an die hoch-aufgelöste anatomische Akquisition aufeinanderfolgend vier etablierte kognitive, emotionale und motivationale fMRT-Paradigmen: eine Arbeitsgedächtnisaufgabe (N-Back), eine Aufgabe zur Verarbeitung aversiver emotionaler Reize (Faces), sowie zwei Aufgaben zur Belohnungsantizipation („social incentive delay, SID“ und „monetary incentive delay, MID“).

Das verwendete kognitive, sowie das auf die Verarbeitung aversiver emotionaler Reize abzielende fMRT-Paradigma wurden als gut geeignet für Parallelgruppensigns beschrieben (Plichta et al., 2012). Für diese Untersuchung ist dies entscheidend, da keine Messung der Probanden unter Placebobedingungen durchgeführt wurde und damit der fMRT-Akquisition eine „Kontrollen“ und „Cases“ Perspektive zu Grunde liegt. Im Folgenden werden die Details der vier durchgeführten Paradigmen beschrieben.

#### *N-Back-Paradigma*

Das N-Back-Paradigma ist eine visuelle Arbeitsgedächtnisaufgabe, die entwickelt wurde, um den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), v.a. rechts-lateral sowie bilateral und medial den parietalen Kortex zu aktivieren (Callicott et al., 1998).

Im Rahmen dieser Aufgabe wurden den Probanden, auf dem Bildschirm, die Zahlen von eins bis vier, visuell und an festen Orten innerhalb eines rauteförmigen Kastens, zufällig dargeboten. Diese Zahlen wurden für 500 Millisekunden eingeblendet und das zugehörige Inter-Stimulus Intervall betrug 1500 Millisekunden. Zugleich bedeutet das, dass alle zwei Sekunden eine neue Zahl auf dem Bildschirm erschien.

In der sensomotorischen Kontrollbedingung (Null-Zurück), sollten die Probanden jeweils unmittelbar den Knopf auf der Antworttastatur drücken, der der zugehörigen Position der dargebotenen Zahl entsprach.

Im Rahmen der komplexeren, experimentellen Zwei-Zurück-Bedingung, die auf die eigentliche Arbeitsgedächtnisfunktion abzielte, war es Aufgabe der Probanden, sich die gerade zufällig dargebotene Zahl einzuprägen. Außerdem sollten sie parallel die zwei Stimuli zuvor gesehene Zahl erinnern und anschließend den der Darstellungsposition der erinnerten Zahl entsprechenden Knopf auf der Antworttastatur betätigen. Eine weitere Kontrollbedingung gab es nicht. Jeder der insgesamt acht dargebotenen, sich abwechselnden Null-Zurück- und Zwei-Zurück-Bedingungsblocks mit vierzehn dargebotenen Stimuli dauerte 28 Sekunden und die Gesamtdauer des N-Back Paradigmas betrug 4:16 Minuten.

Eine schematische Darstellung der dargebotenen Stimuli und der je nach Bedingung erforderlichen, korrekten Reaktionen ist exemplarisch in Abbildung 5 dargestellt.

Die erbrachten, verhaltensbasierten Leistungen jedes einzelnen Probanden wurden miterfasst. Die behavioralen Resultate umfassen die folgenden Parameter, jeweils als Gesamtwert sowie separat für die Null- und Zwei-Zurück-Bedingung: Gemittelte Reaktionszeit, Anzahl und korrespondierend die Prozentzahl der korrekten Zuordnungen, Anzahl der falschen Zuordnungen und Anzahl der verpassten Reaktionen (Verpasser).

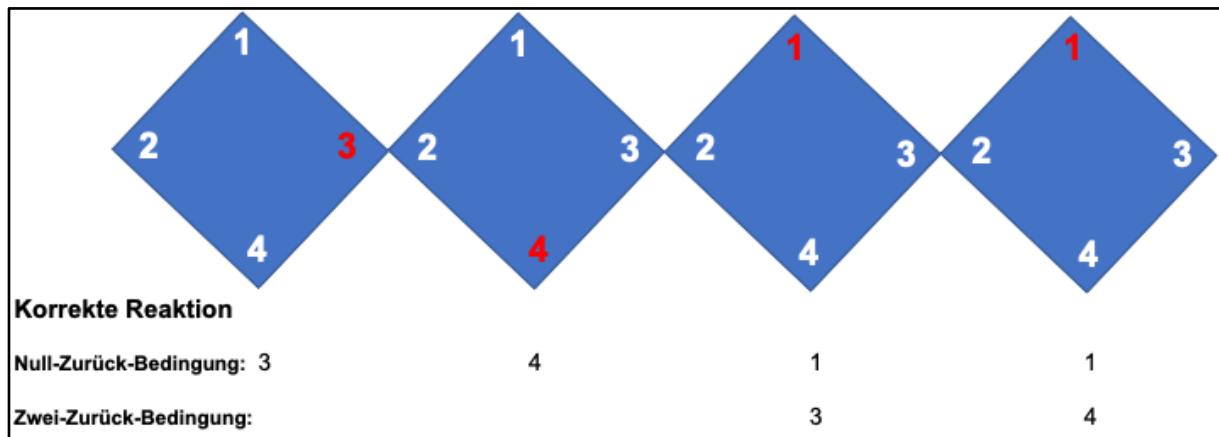


Abbildung 5. Exemplarische, schematische Darstellung der während des N-Back-Paradigmas dargebotenen Stimuli und erforderliche Reaktionen.

### Faces-Paradima

Die zweite zu bearbeitende Aufgabe, das Faces Paradigma (Hariri, Tessitore, Mattay, Fera, & Weinberger, 2002), ist ein implizites Emotionsverarbeitungsparadigma, das bilaterale Aktivierung in der Amygdala evoziert. Außerdem können weitere Strukturen des limbischen Systems und der mediale präfrontale Kortex aktiviert sein. Generell werden im Rahmen des Faces-Paradimas drei Stimuli in dreieckiger Anordnung dargeboten. Aufgabe der Probanden ist es, einem Zielstimulus (oben) den übereinstimmenden Stimulus der dargestellten zwei Vergleichs-Stimuli (unten) zuzuordnen (siehe Abbildung 6).

In der Kontrollbedingung wurden geometrischen Formen (Kreise, vertikal und horizontal ausgerichtete Ellipsen) dargeboten (siehe Abbildung 6). In der Experimentalbedingung wurden emotionale Gesichtsausdrücke (Ärger und Angst) präsentiert (siehe Abbildung 6), die aus den häufig verwendeten Bildern universeller Gesichtsausdrücke von Ekman und Friesen (Ekman & Friesen, 1976) stammten.

In beiden Bedingungen des Faces-Paradigma stimmte eines der beiden unteren Vergleichsbilder mit dem oberen Zielobjekt überein. Die Identifikation der Übereinstimmung der Formen oder des emotionalen Gesichtsausdruckes wurde mit dem Betätigen des entsprechenden (linken oder rechten) Knopfes der Antwortastatur zum Ausdruck gebracht.

Im Rahmen des Faces-Paradigmas gab es insgesamt acht, sich abwechselnde, Darbietungsblöcke der Formen- und Gesichter-Bedingungen. Die zugehörigen sechs Stimuli, innerhalb der jeweils vier Formen- und Gesichter-Darbietungsblöcke, wurden für circa fünf Sekunden eingeblendet. Die alternierenden Präsentationsblöcke der Stimuli dauerten in etwa 30 Sekunden. Die Gesamtdauer des Faces-Tasks betrug insgesamt 4:28 Minuten.

Für das Faces-Paradigma wurden die folgenden behavioralen Leistungsparameter insgesamt, als auch separat für die Gesichter- und Formen-Bedingung miterfasst: Gemittelte Reaktionszeit, Prozentzahl der korrekten Zuordnungen und die Anzahl der verpassten Reaktionen (Verpasser).

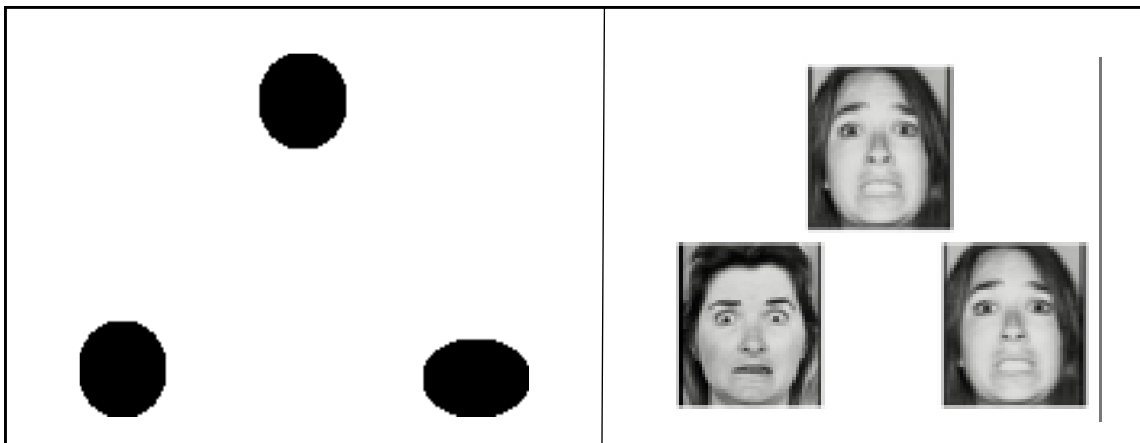


Abbildung 6. Exemplarische, schematische Darstellung der während der beiden Bedingungen des Faces-Paradigmas dargebotenen Stimuli.

### *SID und MID Paradigmen*

Bei den SID und MID Paradigmen handelt es sich um Belohnungsparadigmen. Diese wurden gewählt, um die regionale Hirnaktivierung durch Erfassung der BOLD-Antwort im ventralen Striatum während der Antizipation von Belohnungen zu messen (Kirsch et al., 2003). Dabei sind hirnanatomisch Nucleus Caudatus und Putamen ventral durch den Nucleus Accumbens verbunden und werden als ventrales Striatum bezeichnet.

Im Rahmen dieser beiden Belohnungsparadigmen wurden den Probanden abstrakte, geometrische Pfeile präsentiert, die entweder auf eine zu erwartende Belohnung oder ein neutrales Ergebnis hinwiesen. Die Belohnungsbedingung wurde durch den Hinweisreiz eines nach oben ausgerichteten, geometrischen Pfeils angekündigt.

Wenn hingegen der Doppelpfeil gezeigt wurde, war dies der Hinweis auf den zu erwartenden neutralen Ausgang, d.h. weder Gewinn noch Verlust. Aufgabe der Probanden war es, nach beiden geometrischen Hinweisreizen und jeweils gefolgt von dem hellen Aufleuchten des Bildschirms, so schnell wie möglich die obere Taste der Antwortastatur zu betätigen. Die Reaktion wurde dann als erfolgreich gewertet,

wenn die Reaktionszeit innerhalb eines festgelegten Reaktionszeitfensters stattfand. Um die Schwierigkeit der Aufgabe individuell anzupassen, wurde das Reaktionszeitfenster kontinuierlich angepasst, indem jede erfolgreiche Reaktion eine minimale Verringerung des Fensters nach sich zog.

Während der Bearbeitung der sozialen Belohnungsaufgabe (SID) wurde den Probanden ein lächelndes Gesicht (smiling Julia) als Belohnung dargeboten. In der monetären Belohnungsaufgabe (MID) erhielten die Probanden stattdessen 2 Euro.

Insgesamt wurden pro Paradigma 15 Belohnungsbedingungen und 15 Kontrollbedingungen dargeboten. Demnach war es während des MID-Paradigmas möglich bis zu 30 Euro (15 Mal zwei Euro) zu gewinnen. Der gewonnene Geldbetrag wurde dann im Anschluss an die MRT-Akquisition tatsächlich ausgezahlt. Darüber wurden die Probanden vorab informiert. Die Gesamtdauer der beiden Paradigmen betrug jeweils 5:10 Minuten.

Für die beiden Belohnungsparadigmen wurden die folgenden verhaltensbasierten Leistungsparameter jedes Probanden gesondert – insgesamt sowie für Belohnungs- und Kontrollbedingung separat – mitdokumentiert: Gemittelte Reaktionszeit (Zeitdauer zwischen dem Stimulus-Onset, d.h. des hellen Aufleuchtens des Bildschirms und dem Betätigen des Knopfes auf der Antwortastatur) und die gemittelte Reaktionsgeschwindigkeit der erfolgreichen Reaktionen, sowie die Prozentzahl korrekter Reaktionen, die Anzahl der verpassten Reaktionen (Verpasser), sowie die Art (zu frühe und zu langsame Reaktionen) und Anzahl der gemachten Fehler. In dem MID-Paradigma wurde zusätzlich die gewonnene Geldmenge (in Euro) notiert.

Da fMRT-Paradigmen nicht konzipiert werden um signifikante Unterschiede im Verhalten und der Leistung hervorzurufen, wurden die behavioralen Parameter des SID und des MID Paradigmas zusätzlich kombiniert ausgewertet.

Die erbrachten Leistungen der beiden Paradigmen wurden sodann als weitere Durchgänge eines Paradigmas betrachtet und es wurden ebenfalls die folgenden Parameter berechnet: Gemittelte Reaktionszeit (Zeitdauer zwischen dem Stimulus-Onset, d.h. des hellen Aufleuchtens des Bildschirms und dem Betätigen des Knopfes auf der Antwortastatur) und die gemittelte Reaktionszeit der korrekten Reaktionen. Die Prozentzahl korrekter Reaktionen, die Anzahl der verpassten Reaktionen (Verpasser), sowie die Art (zu frühe und zu langsame Reaktionen) und Anzahl der gemachten Fehler wurden zusammengefasst.

#### 2.3.8.1 Vorbereitung der fMRT-Paradigmen außerhalb des MRT

Während des Vormittages des Hauptinterventionstages (V2) und zwingend vor der Gabe der Studienmedikation, haben alle Probanden Testversionen der – im weiteren Verlauf des Tages innerhalb des MRT zu bearbeitenden – Paradigmen absolviert. Mit diesen Übungsdurchgängen sollten sich die Probanden, mit den zu bearbeitenden Aufgaben, der Antwortastatur als auch der Anordnung der zugehörigen vier Knöpfe vertraut machen. Außerdem konnten dabei theoretisch sensorische Einschränkungen oder Lernstörungen ausgeschlossen werden.

Vor dem Hintergrund der relativen Schwierigkeit der Experimentalbedingung (Zwei-Zurück) der N-Back Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde diese im Laufe des Vormittags der V2 so lange trainiert, bis die Probanden mehr als 60% korrekte Antworten in der Zwei-Zurück-Bedingung erreichten. Damit sollte der Einfluss verhaltensbedingter Konfundierung minimiert werden.

Die Belohnungsparadigmen (SID und MID) wurden ebenfalls vorab trainiert, um das Kontingenzlernen bereits außerhalb des MRT zu ermöglichen und damit zugleich die diesbezüglichen Effekte im Scanner zu minimieren.

Vor Beginn der MRT-Akquisition wurde den Probanden zunächst der allgemeine Ablauf erklärt. Zudem wurden die vier aktiv zu bearbeitenden fMRT-Paradigmen jeweils unmittelbar vor Beginn der entsprechenden Aufgabe, anhand eines standardisierten Textes instruiert. Diese standardisierte Probandeninstruktion der fMRT-Paradigmen ist Absatz 5.1.3 Standardisierte Probandeninstruktion der fMRT-Paradigmen in dem Absatz 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs zu entnehmen.

## 2.4 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit der Statistiksoftware SPSS Statistics Version 25.0.0.0 (IBM) durchgeführt.

Die – bezüglich des primären Endpunktes der GEI-TCP II Studie – vorab durchgeführte Poweranalyse ergab, dass eine Stichprobengröße von 15 Probanden pro Parallelgruppe ausreichend ist, um einen standardisierten Unterschied von 1.1 zwischen jeglichen denkbaren, paarweisen Vergleichen zu detektieren (80% Power, Zweiseitiger Alpha-Fehler von 5%, Zwei-Stichproben Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test, ohne Korrektur für die multiplen Paarvergleiche).

### 2.4.1 Charakteristika der Parallelgruppen der Studienpopulation

Die Randomisierung der, an der GEI-TCP II Studie teilnehmenden Probanden, garantiert keinesfalls die initiale Vergleichbarkeit der Parallelgruppen hinsichtlich etwaiger konfundierender, demographischer und sonstiger Variablen – maximiert jedoch die entsprechende Wahrscheinlichkeit. Um die Nullhypothese ( $H_0$ : „Die Parallelgruppen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der demographischen Variablen.“) zu testen, wurde für kontinuierliche Variablen der Kruskal-Wallis-Test angewandt. Die kategoriale Variable „Raucher“ wurde hingegen mit dem Exakten Test nach Fisher betrachtet.

### 2.4.2 Studienvariablen allgemein

Im Rahmen des Protokolls der GEI-TCP II Studie wurde für die statistische Analyse – des primären Endpunktes, die PANSS Werte des Hauptinterventionstages – ein parametrisches, varianzanalytisches Vorgehen der interessierenden Studienvariable festgelegt. Vorgesehen war eine Zweifaktorielle Varianzanalyse mit den Haupteffekten der Substanzgaben der Parallelgruppe (Behandlung) und der Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP (Genotyp). In diesem ersten Schritt sollte die statistische Auswertung ohne die Betrachtung der Interaktion der beiden Faktoren erfolgen. Die multiplen paarweisen Einzelvergleiche sollten dann in einer festgelegten Reihenfolge stattfinden. Die Reihenfolge dieser Vergleiche wurde vorab wie folgt festgelegt: (1) PLA|THC vs. PLA|PLA, (2) PLA|THC vs. CBD|PLA, (3) PLA|THC vs. CBD|THC, (4) CBD|THC vs. PLA|PLA, (5) CBD|THC vs. CBD|PLA, (6) CBD|PLA vs. PLA|PLA. Die wegen der multiplen Paarvergleiche erforderliche starke Fehlerkorrektur wäre, auf diese Art und Weise gewährleistet worden, sodass keine weitere Korrektur des alpha-Level Niveaus erforderlich gewesen wäre. Die Interaktion von Treatment und Genotyp (Behandlung \* Genotyp) sollte, zusätzlich zu den Haupteffekten – in einem zweiten Modell – in die Analyse aufgenommen werden.

### *Überprüfung der Voraussetzungen der Anwendung der Varianzanalyse*

Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Voraussetzungen für die Anwendung des beschriebenen, initial vorgesehenen, varianzanalytischen Vorgehens umfassend geprüft. Deutlich wurde, dass die kleinen Gruppen, zumeist schiefe Verteilungen hinsichtlich der erfassten Studienvariablen aufwiesen.

### *Non-parametrische Auswertung: Kruskal-Wallis-Test*

Nach Rücksprache mit dem zuständigen Statistiker wurde schließlich der Kruskal-Wallis-Test – ein voraussetzungsfreies Äquivalent zu varianzanalytischen Verfahren – für die initiale Analyse der Effekte der Substanzgaben auf die interessierenden Studienvariablen bevorzugt. Nicht unerwähnt sollte an dieser Stelle bleiben, dass für die primären, statistischen Analysen ausschließlich der Effekt des Einflussfaktors Substanzgabe (Behandlung) berücksichtigt wurde. Dies war nötig, da der Kruskal-Wallis-Test weniger Optionen hinsichtlich der Ausgestaltung des statistischen Modells offeriert. Zudem wurde durch das alternativ gewählte Verfahren ein Verlust von Power in Kauf genommen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $P \leq 0.05$  festgelegt.

### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Bei dem Vorliegen eines signifikanten Kruskal-Wallis-Testergebnisses – das darauf hindeutet, dass mindestens einer der sechs interessierenden paarweisen Gruppenvergleich statistisch bedeutsam voneinander abweicht – wurden Post-hoc Vergleiche der Parallelgruppen durchgeführt. Um die vor dem Hintergrund des Studiendesigns notwendige, starke Fehlerkorrektur sicherzustellen, wurde das Abschlusstestverfahren (englisch: *closed testing procedure*) (Marcus, Eric, & Gabriel, 1976) angewandt. Das Abschlusstestverfahren wurde für den Vergleich mehrerer Behandlungsgruppen gegen eine Kontrollgruppe entwickelt und umfasst zahlreiche Kruskal-Wallis-Tests als auch paarweise Mann-Whitney-U-Tests. Es handelt sich bei diesem Verfahren um eine schrittweise Prozedur des multiplen Testens, mit einer fixierten, versuchsbezogenen Irrtumswahrscheinlichkeit. Dieses Signifikanzniveau wurde auf  $P \leq 0.05$  (exakte Signifikanz [ $2 \cdot (1\text{-seitige Sig.})$ ]) festgelegt. Die in Abbildung 7 dargestellte Baumstruktur umfasst die zahlreichen Nullhypothesen, der vier Parallelgruppen, die im Rahmen des Abschlusstestverfahren, geprüft werden.



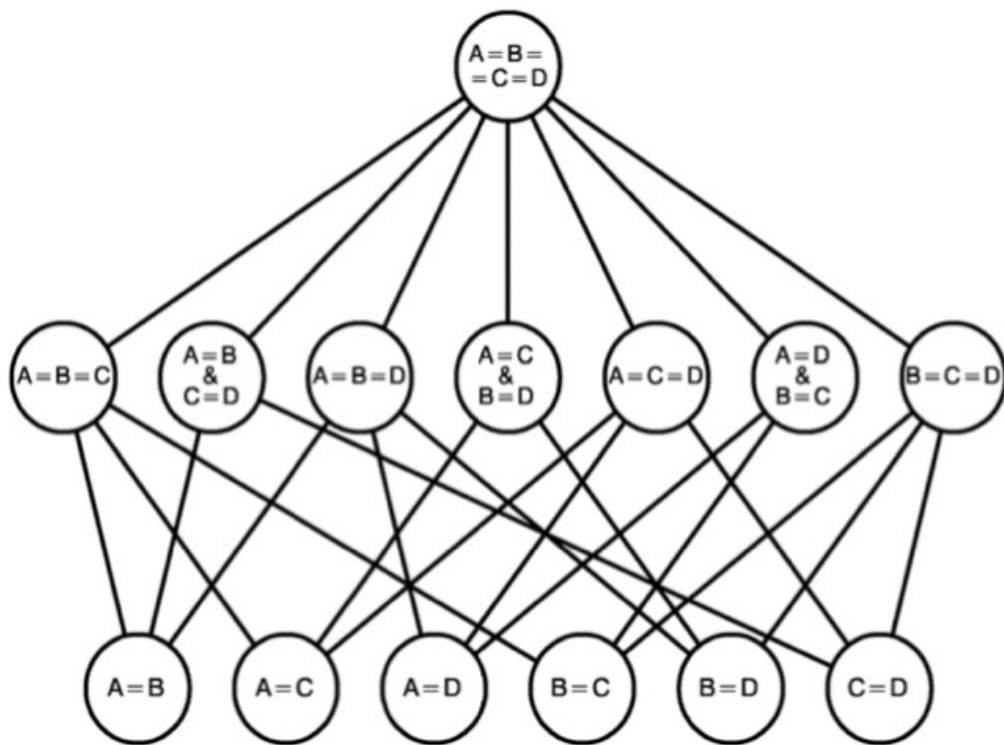


Abbildung 7. Entscheidungsbaum des Abschlusstestverfahrens (in Anlehnung an die Abbildung von Mönting, 2008) für die Post-Hoc Vergleiche der GEI-TCP II Studie.

### 2.4.3 fMRT-Parameter

Die Effekte der Cannabinoide CBD und THC, sowie ihrer kombinierten, aufeinanderfolgenden Gabe, auf die fMRT-Parameter wurden ausschließlich am Hauptinterventivtag (V2) untersucht. Da keine fMRT-Baseline-Akquisition durchgeführt wurde, konnten keine Differenzwerte errechnet werden. Es handelt sich somit bei allen behavioralen fMRT-Parametern um Absolutwerte sowie bei den aus den ROIs extrahierten Kontrastwerten um „absolute“ Differenzwerte neuronaler Aktivierungskorrelate, resultierend aus der Differenz der paradigmeneinhärenten Experimental- und Kontrollbedingung. Durch das Fehlen der Baseline-Messung kann die aufgabenspezifische neuronale Aktivierung nur bezüglich interindividueller Gruppenunterschiede (d.h. Behandlungsunterschiede), nicht aber bezüglich intraindividuelle Veränderungen (Baseline versus Behandlung) bewertet werden.

#### 2.4.3.1 Behaviorale Leistungsparameter der fMRT-Paradigmen

Auffällige Gesamtleistungs- bzw. Fehlerprofile der Probanden (z.B. keinerlei Reaktionen) wurde gesondert auf systematische Verzerrungen inspiziert um beispielsweise Probanden zu identifizieren, die eine Aufgabe nicht „richtig“ bearbeiten wollten.

Das SID und das MID Paradigma wurden jeweils individuell betrachtet und auch kombiniert ausgewertet. Durch die dann höhere Anzahl an dargebotenen Ziel-Reizen verfügt die kombinierte Auswertung über eine größere Teststärke, obwohl dann auch

eine weitere Korrektur der resultierenden  $P$  Werte für multiples Testen erforderlich ist, da eine weitere Auswertung der Parameter erfolgte.

#### *Non-parametrische Analyse: Kruskal-Wallis-Test*

Die behavioralen fMRT-Parameter wurden ebenfalls mittels des Kruskal-Wallis-Test hinsichtlich statistisch bedeutsamer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen betrachtet.

Bei identifizierten, vermutlich systematischen Extremwertausprägungen wurden die Analysen nach dem Ausschluss dieser Probanden explorativ wiederholt und evaluiert, ob die inferenzstatistische Folgerung dadurch beeinflusst wurde.

#### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Sofern die Nullhypothese ( $H_0$ : „Es existieren keine Unterschiede zwischen den parallelen Behandlungsgruppen.“) abgelehnt werden konnte, wurde der Entscheidungsbaum und die korrespondierenden Tests des Abschlusstestverfahrens (siehe Abbildung 7), für die Identifikation statistisch bedeutsamer, paarweiser Einzelvergleiche herangezogen.

#### *Post-hoc korrelative Analysen*

Ein Zusammenhang der induzierten Psychopathologie, Serumspiegel der Prüfpräparate und der fMRT-Verhaltensparameter wurde Post-hoc mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient geprüft.

### 2.4.3.2 Datenvorverarbeitung und statistische Analysen der fMRT-Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit der SPM12 Software (The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, Großbritannien; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>), die aus der Matlab R2015a (Mathworks, Natick, USA) Softwareumgebung heraus gestartet wurde.

Ziel der Vorverarbeitung der fMRT-Daten ist es, diese aufzubereiten, um sie daraufhin, mit bestmöglicher Sensitivität, der statistischen Datenanalyse zu unterziehen.

#### *Zeitliche und räumliche Datenvorverarbeitung*

Die ersten vier Volumes jedes akquirierten, funktionellen Paradigmas wurden aufgrund der T1-Stabilisierungseffekte verworfen, um die Effekte der Relaxationszeit der Magnetisierung parallel zum Feld zu minimieren, verworfen.

Die Vorverarbeitung der funktionellen Bildserien umfasste darüber hinaus die folgenden Schritte: Slice-Timing, Realignment, Koregistrierung, Segmentierung und Normalisierung (auch: „unified segmentation“) sowie Smoothing.

Bei *Slice-Timing* handelt es sich um die Korrektur der leicht unterschiedlichen Akquisitionszeiten innerhalb eines Volumes, die aus den nacheinander erfassten EPI-Bildschichten resultieren. Diese Slice-Timing Korrektur wurde in Referenz zu der 14. Schicht vorgenommen, die die räumlich mittlere Schicht der insgesamt 28 Schichten pro Volume darstellt.

Im Rahmen des *Realignment* Vorverarbeitungsschrittes werden Abweichungen (Translation und Rotation) der Kopfposition berechnet. Ziel dieses ersten räumlichen Datenvorverarbeitungsschrittes ist es, jedwede Bewegung der Probanden zwischen den einzelnen Volumes zu erfassen. Dies ist nötig, da Kopfbewegung während der Untersuchung zu der Entstehung von Signalen, sogenannten Bewegungsartefakten, führen können. Diese Artefakte wiederum könnten Aktivierung vortäuschen. In diesem Vorverarbeitungsschritt werden die EPI-Volumes jedes Probanden räumlich auf das erste Volumen der Zeitreihe ausgerichtet.

Der weitere räumliche Vorverarbeitungsschritt „*unified segmentation*“ (Ashburner & Friston, 2005) umfasst die Koregistrierung und den Segmentierungsprozess (Klassifikation der Gewebe des anatomischen Scans in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit anhand von „standard space tissue probability maps“). Damit wird die Bias-Korrektur sowie in einem nächsten Schritt die räumliche Normalisierung realisiert.

Im Rahmen der *Koregistrierung* wurde für jeden Probanden zunächst die hochaufgelöste, anatomische, T1-gewichtete Akquisition, mit dem – während des *Realignment* Schrittes erzeugten – gemittelten Bild der funktionellen Zeitreihensequenzen koregistriert. Es wurde dabei nach der Transformation gesucht, die die Ähnlichkeit der beiden Sequenzen maximiert.

Die koregistrierten, funktionellen Sequenzen wurden im Folgenden verwendet, um die räumlichen Normalisierungsparameter zu bestimmen. Die erzeugten Normalisierungsparameter wurden dann wiederum auf die MRT-Bildserien angewandt.

Neben der indirekten Normalisierung für das N-Back und Faces-Paradigma wurde für die Belohnungsparadigmen zusätzlich direkt normalisiert, um Verzerrungen innerhalb der – in diesem Paradigma besonders interessierenden – Striatum-Region vorzubeugen.

Der Vorverarbeitungsschritt der *Normalisierung* ermöglicht es, die unterschiedlichen Probanden in einen gemeinsamen anatomischen Bezugsraum (Montreal Neurological Institute, MNI) zu transformieren. Dabei entstehen zudem isotrope Voxel von 3mm. Dies ist notwendig für den Vergleich der Aktivierungen mehrerer Probanden.

Ziel des *Smoothing* Vorverarbeitungsschrittes ist die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (englisch: Signal-to-Noise Ratio, SNR). Dabei erfolgte abschließend eine räumliche Glättung der funktionellen Bildserien mit einer Gauss-Filtermaske von acht Millimetern Full-Width-Half-Maximum (FWHM). Es handelt sich dabei um eine gewichtete, additive Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten. Die Gauss-Filtermaske definiert somit, bis zu welchem Abstand die Information benachbarter Voxel in die Glättung einfließt.

#### 2.4.3.3 Kennwerte der MRT-Datenqualität

Die Leistung des MRT als auch Bewegungen der Probanden innerhalb des MRT und damit während der Messung können die Qualität der akquirierten Daten beeinflussen. Deswegen ist es bedeutsam, mögliche Beeinträchtigungen der folgenden statistischen Analysen durch diesbezügliche Datenqualitätseinbußen zu erkennen und – sofern vorhanden – zu berücksichtigen. Folglich wurden zentrale Parameter der MRT-Datenqualität berechnet und vor der Durchführung weiterer Auswertungsschritte ausgiebig inspiziert. Essenziell sind Minimum bzw. Maximum und Mittelwert

(Standardabweichung) der im Folgenden detaillierter beschriebenen Parameter. Da es sich bei der GEI-TCP II Studie um ein Parallelgruppendesign handelt, wäre es entscheidend, statistisch bedeutsame Unterschiede in den Qualitätskontroll-Maßen zwischen den Behandlungsgruppen – sofern vorhanden – zu identifizieren. Die Parallelgruppen wurden deswegen bewusst liberal, parametrisch verglichen. Dieses varianzanalytische Vorgehen wurde gewählt, da diese Verfahren über eine höhere Teststärke verfügen und zu Grunde liegende tatsächliche Unterschiede wahrscheinlicher identifizieren.

#### *Kennwerte der Qualitätskontrolle der fMRT-Datenakquisition*

Zur Sicherung der Qualität der Akquisitionen über die Zeit wurden – mit dem Ziel der Überprüfung der magnetischen Stabilität des Scanners – regelmäßig Phantommessungen durchgeführt.

Um die Qualität unserer spezifischen Daten bewerten zu können, wurden die folgenden Kennwerte unter Verwendung der fMRT Datenqualitäts-Toolbox (Version 1.5) (Velasco, 2014) mitberechnet: Anzahl der Spikes, das SNR, das Signal-to-Fluctuation-Noise Ratio (SFNR) und das Signal-to-Ghost Ratio (SGR). Diese einheitslosen Kennwerte wurden für jedes absolvierte fMRT-Paradigma und jeden Studienteilnehmer einzeln ausgegeben.

#### *Kopfbewegungsparameter*

Die Qualitätskontrollmaße hinsichtlich Kopfbewegungen der erfassten Studienpopulation, die für diese Arbeit von besonderem Interesse sind, lauteten wie folgt: absolute, maximale Translation (Max. Translation), absolute, maximale Rotation (Max. Rotation), gemittelt „framewise displacement“ (FD) als auch das entsprechende maximale FD (Max. FD) und der Prozentsatz der Volumes, deren FD 0.5 mm übersteigt. FD wurde nach Jenkinson (Jenkinson, Bannister, Brady, & Smith, 2002) berechnet. Ziel der Betrachtung dieser Kenngrößen ist es, starke und/oder häufige Bewegungen der Probanden und damit räumliche Unterschiede zwischen den nacheinander akquirierten Volumes – sofern vorhanden – zu identifizieren.

#### 2.4.3.4 Designmatrix

Bei der Designmatrix handelt es sich um das Modell, das für die Parameterschätzung, d.h. die statistische Analyse, auf Ebene der einzelnen Probanden und in der Gleichung des allgemeinen linearen Modells (ALM) erforderlich ist. Anhand der Designmatrix wird ermittelt, wieviel BOLD-Signal Varianz durch die erklärenden Variablen (d.h. Prädiktoren) aufgeklärt wird. Die Designmatrix wurde für jeden Probanden für alle durchgeführten Paradigmen erstellt und beinhaltet die in den jeweiligen fMRT-Paradigmen dargebotenen Bedingungen und deren Abfolge, als auch jene Variablen, die zu systematischen Störeinflüssen führen können. Die Designmatrix umfasste deswegen bei allen verwendeten Paradigmen zwei aufgabenbezogene Bedingungs-Regressoren. Außerdem wurden die sechs Realignment-Bewegungsparameter (Translation und Rotation entlang der drei Achsen) als Kovariaten modelliert, um etwaige Konfundierung durch Bewegungen des Kopfes statistisch zu berücksichtigen (z.B. Friston, Williams, Howard, Frackowiak, & Turner, 1996) plus eine Konstante.

### *N-Back und Faces*

Dabei wurden bei den Block-Design-Paradigmen die Null-Zurück, sowie Zwei-Zurück-Bedingung bei der N-Back-Aufgabe und die Formen- und Gesichter-Bedingungen bei dem Faces-Paradigma als aufgabenbezogene Regressoren (und damit als Parameter zur Erklärung der Varianz) in das Modell aufgenommen. Die Darbietung jedes einzelnen Stimulus wurde dabei als „box car“-Funktion mit der jeweiligen Präsentationsdauer modelliert. In Abbildung 25 des Absatzes 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs ist jeweils eine Designmatrix auf der Ebene des einzelnen Probanden, der Block-Design Paradigmen, N-Back und Faces dargestellt. Es handelt sich dabei um die graphische Darstellung aus SPM 12.

### *SID und MID*

Bei den beiden ereignisbezogenen (engl.: „event-related“) Belohnungsparadigmen SID und MID wurden die Hinweisreize (d.h. Pfeile) sowie der Zielreiz (Aufleuchten des Bildschirms) als „stick“-Funktionen modelliert, während die Feedbackphase als „box car“-Funktion modelliert wurde. In Abbildung 25 des Absatzes 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs ist jeweils eine Designmatrix auf der Ebene des einzelnen Probanden, wie sie für die ereignisbezogenen Belohnungsparadigmen SID und MID erstellt wurden, in der graphischen Darstellung aus SPM 12, zu sehen.

Zudem wurden die beiden Belohnungsparadigmen im Rahmen der statistischen Auswertung zusätzlich und vornehmlich als zwei Bedingungen eines Paradigmas betrachtet. Die zugehörige Designmatrix, in der graphischen Darstellung aus SPM 12, auf der Ebene des einzelnen Probanden ist in Abbildung 26 des Absatzes 5.1 Zusätzliches Material des Anhangs dargestellt. Dies ist möglich, da bereits Lin, Adolphs, and Rangel (2012) zeigten, dass SID und MID auf neuronaler Ebene vergleichbare Resultate erzielen und jüngst erneut dargelegt wurde, dass die hervorge-rufene differenzielle Aktivierung nur quantitativ und nicht qualitativ unterschiedlich ist (Schwarz et al., 2020).

#### 2.4.3.5 Statistische Modellierung auf Ebene der einzelnen Probanden

In diesem Auswertungsschritt werden für jeden Probanden individuelle Kontrastbilder erzeugt, um Gehirnregionen zu identifizieren, in denen die erfassten neuronalen Korrelate der Experimental- und Kontroll-Bedingungen der absolvierten Paradigmen voneinander abweichen.

Dazu wurden die funktionellen Bildserien auf Grundlage der individuellen Designmatrix für jeden Probanden in einem ALM modelliert. Im Detail wurden die aufgabenbezogenen Bedingungs-Regressoren mit der in SPM enthaltenen Standardfunktion für die hämodynamische Antwort gefaltet, um anschließend als Prädiktoren in dem ALM verwendet zu werden. Ein Hochpassfilter mit einem Cut-Off von 128 s wurde angewendet, um die Einflüsse langsamer Signalveränderungen (z.B. Scannerdrift) zu reduzieren. Mit der Restricted Maximum Likelihood Methode erfolgte die Parameterschätzung, wobei zeitliche Autokorrelationen durch ein autoregressives (AR(1)) Modell modelliert wurden. Je höher der resultierende t-Wert, desto wahrscheinlicher ist es, dass die differentielle Aktivierung nicht zufällig, sondern durch die unterschiedlichen Bedingungen des Paradigmas induziert wurde. Zudem werden individuelle Kontrastbilder erzeugt, die wiederum die Grundlage für die folgenden Gruppenanalysen sind.

Um die funktionalen, neuronalen Korrelate der Experimentalbedingungen von der neuronalen Aktivierung korrespondierender, jedoch basalerer Verarbeitungsprozesse abzugrenzen, wurden die Kontraste auf Ebene der einzelnen Probanden wie folgt spezifiziert: N-Back, Zwei-Zurück-Bedingung > Null-Zurück-Bedingung; Faces, Gesichter > Formen; SID, Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung; MID, Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung. Das soziale und monetäre Belohnungsparadigma wurden zusätzlich als zwei Durchgänge einer Aufgabe modelliert. Auch für SIDMID gilt: Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung.

#### 2.4.3.6 Statistische Modellierung auf der Gruppenebene und Gruppenanalysen

Das gemittelte FD nach Jenkinson (Jenkinson et al., 2002) wurde im Folgenden in alle beschriebenen Modelle als Kovariate, mit aufgenommen. Das gemittelte FD stellt ein individuelles Maß für die Bewegung der Probanden dar und wurde, wie bereits beschrieben, im Rahmen der Datenvorverarbeitung für jeden Probanden automatisiert berechnet.

##### *Haupteffekt der Aufgabe*

Um die differenziellen Effekte der Bedingungen der absolvierten fMRT-Aufgaben für die Gesamtstichprobe zu betrachten (d.h. Haupteffekt der Aufgabe), dienten die auf Einzelprobanden-Ebene erzeugten Kontrastbilder als Input für die Einstichproben-t-Tests der Paradigmen auf Gruppenebene. Die Identifikation bedeutsamer Cluster der interessierenden Kontraste der Paradigmen (Zwei-Zurück > Null-Zurück, Gesichter > Formen und Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung) wurde mit einem Signifikanzniveau von  $P_{FWE} < 0.05$  realisiert. Der umgekehrte Kontrast wurde ebenfalls betrachtet.

Relevante Regionen wurden mit dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) klassifiziert. Die funktionellen Bezeichnungen der Regionen – die basierend auf zytoarchitektonischen, anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten bestimmt wurden (Anatomy-Toolbox; Eickhoff et al., 2006) – wurden, sofern zutreffend, zusätzlich in eckigen Klammern ergänzt.

##### *Haupteffekt der Behandlungsgruppe*

Um den Effekt des Prüfpräparates in der jeweiligen Behandlungsgruppe zu erfassen, wurden die individuellen Kontrastbilder der Probanden, die die Parameterschätzungen beinhalten, einer Varianzanalyse mit dem between-subjects Faktor Treatment unterzogen. Die Modellierung in SPM erfolgte im Rahmen „vollfaktorieller“ Modelle. Die Spezifikation der SPM Design Matrix auf Gruppenebene ist Abbildung 36 des Absatzes 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs zu entnehmen.

Um etwaige Cluster zu identifizieren, wurden die interessierenden Kontraste der Paradigmen (Zwei-Zurück-Bedingung > Null-Zurück-Bedingung, Gesichter > Formen und Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung) zunächst auf der „whole brain“-Ebene und einem Signifikanzniveau von  $P_{FWE} < 0.05$  explorativ inspiziert.

Da die neuronalen Korrelate aufgabenspezifischer Aktivierung unter der der tatsächlichen, experimentell-kontrollierten Interaktion der beiden Prüfpräparate CBD und  $\Delta^9$ -THC erstmalig betrachtet werden konnten, wurde der Haupteffekt der Behandlungsgruppe für alle Paradigmen auf der „whole brain“-Ebene zudem liberaler mit einem unkorrigierten Signifikanzniveau von  $P < 0.001$  exploriert.

### *Sensitivitätsanalyse*

Explorativ wurden zusätzlich – für alle Paradigmen – weitere Einfaktorielle Behandlungsgruppen-Modelle mit den demographischen Variablen Alter und IQ als Kovariaten – berechnet. Dabei war das Alter für alle Paradigmen bedeutsam während IQ vor allem für das N-Back Paradigma von Relevanz ist. Ziel war es, den Einfluss dieser potentiell konfundierenden Variablen, auf die abhängige Variable auszublenden (Reduktion des Rauschens und Erhöhung der Trennschärfe). Die Veränderung der Modelle wurde betrachtet damit etwaige Effekte nicht durch die Effekte von Drittvariablen verschleiert werden konnten.

#### 2.4.3.7 Definition der „Regions of Interest“ (ROIs)

Bei „Regions of Interest“ (ROIs) handelt es sich um Hirnregionen, die maßgeblich an den Paradigmen-spezifisch geforderten, kognitiven Funktion beteiligt sind.

Die in der Auswertung der Daten dieser Arbeit verwendeten ROIs entsprechen den von Plichta et al. (2012) erarbeiteten, verwendeten und umfassend beschriebenen Hirnregionen.

Die ROIs für das N-Back-Paradigma wurden für das Reliabilitätspaper von Plichta et al. (2012) vorab empirisch, anhand einer separaten, unabhängigen Stichprobe bestimmt. Daraus resultierten fünf ROIs, die stark auf die Arbeitsgedächtnis-Aufgabe ansprachen: zwei ROIs, die als rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC 1 R und DLPFC 2 R) beschrieben werden und drei parietale ROIs: einmal links-lateral, einmal medial und einmal rechts-lateral innerhalb des parietalen Kortex. Weitere Details zu der Erstellung der ROIs sind der Arbeit von Plichta et al. (2012) sowie den ergänzenden Materialien dieser Veröffentlichung zu entnehmen.

Für das Faces-Paradigma wurde die ROI Amygdala Maske des WFU-Pick Atlas (Version 2.5, Atlas: human-atlas aal) der Wake Forest University, School of Medicine in Winston-Salem, North Carolina verwendet. Die linke und rechte Amygdala wurden dabei als separate ROIs behandelt.

Für das SID als auch das MID Belohnungsparadigma wurden von Plichta et al. (2012) zwei Masken miteinander verknüpft. Aus dem WFU-Pick Atlas (Atlas: human atlas TD broadmann areas +) wurde dabei die Maske „caudate head“ verwandt. Zudem steuerte der Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas die Maske „accumbens“ bei. Das daraus resultierende linke und rechte ventrale Striatum wurden dabei ebenfalls als separate ROIs behandelt (VS/NAcc L und VS/NAcc R).

In Abbildung 8 ist eine kortikale Darstellung der N-Back ROIs zu sehen. Das abgebildete „surface rendering“ dieser kortikalen Areale wurde mit der MRICron Software erstellt (Abbildungen heruntergeladen am 11. November 2020 von [www.nitrc.org](http://www.nitrc.org)). Die Abbildung 9 beinhaltet die ROIs des Faces- und der Belohnungsparadigmen. Die „overlays“ der Amygdala und der ventralen Striatums ROIs wurde mit der MRICron Software erstellt (Abbildungen heruntergeladen am 11. November 2020 von [www.nitrc.org](http://www.nitrc.org)).

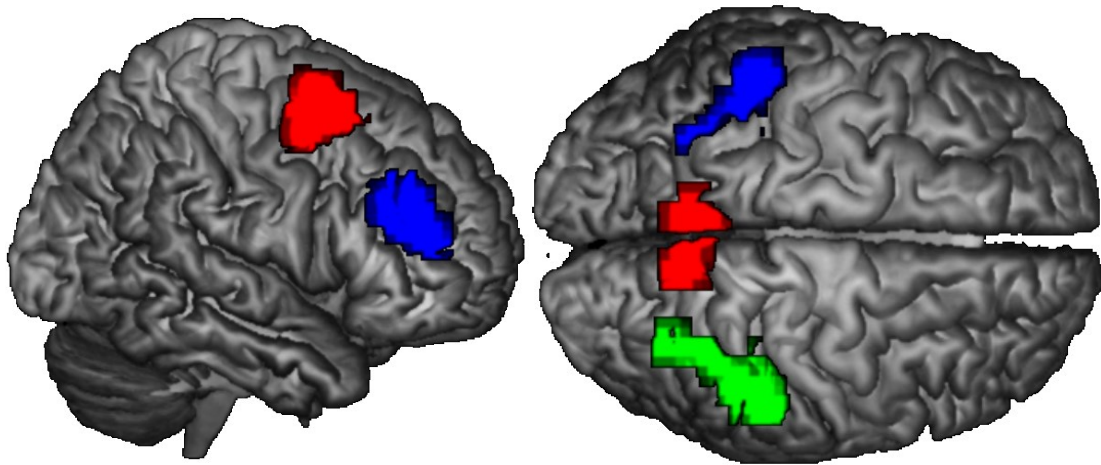


Abbildung 8. ROIs des N-Back-Paradigma (links: DLPFC 1 R rot, DLPFC 2 R blau; rechts: lateral parietal L blau, medial parietal rot, lateral parietal R grün).

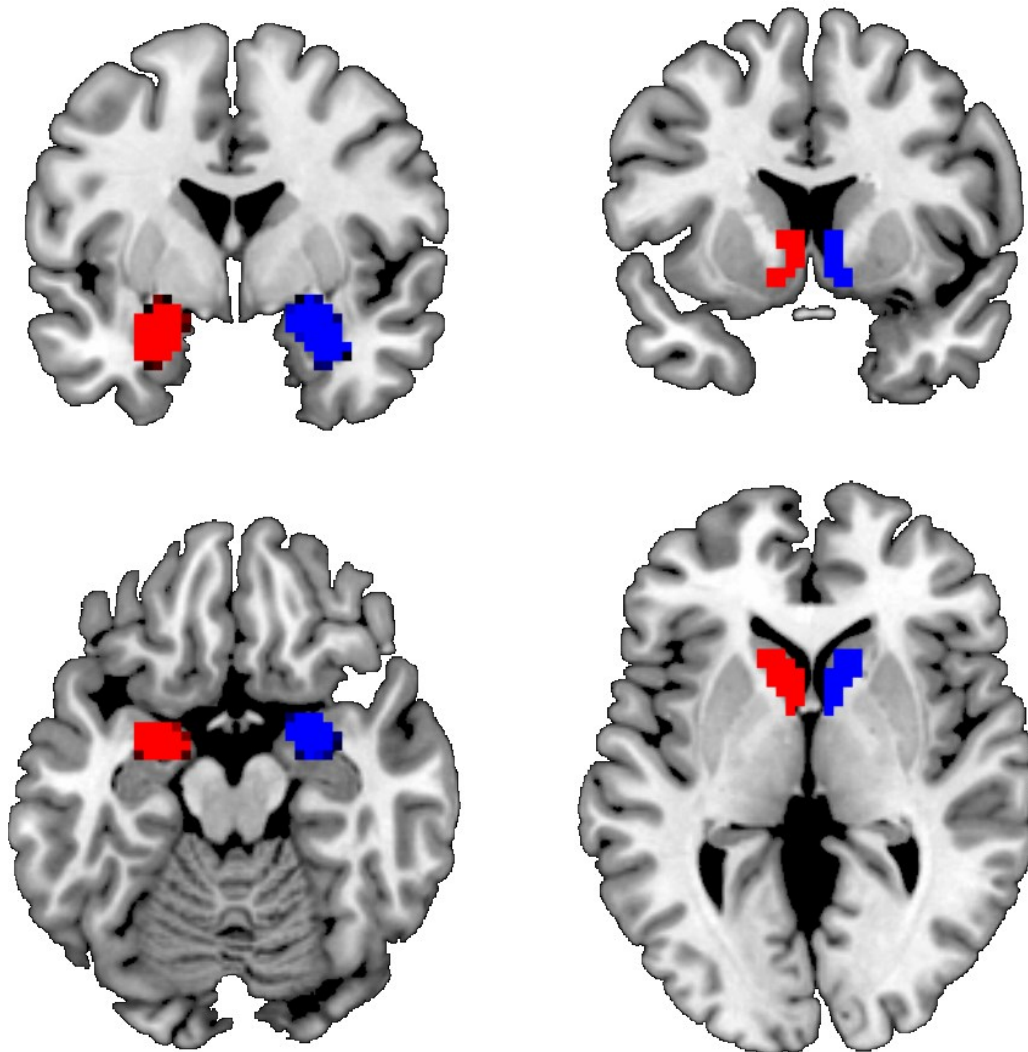


Abbildung 9. ROIs des Faces-Paradigma und der Belohnungsparadigmen (links: Amygdala L rot und Amygdala R blau; rechts: ventralen Striatum L rot und ventrales Striatum R blau).



#### 2.4.3.8 Extraktion der individuellen Kontrastwerte der Probanden der ROIs

Die Extraktion der gemittelten, differenziellen Aktivierung der Aufgabenbedingungen jedes Probanden wurde aus den ROIs realisiert. Es handelt sich dabei um beliebige Werte ohne spezifische Einheiten (englisch: arbitrary values).

Die Extraktion wurde vor dem Hintergrund der Besonderheiten von fMRT-Daten allgemein und insbesondere gepaart mit den Charakteristika des Designs der GEI-TCP II Studie – bezüglich der weiteren Inspektion, der aufwändig erhobenen Daten – als gewinnbringend bewertet.

#### 2.4.3.9 Non-parametrische ROI Analyse der gemittelten extrahierten Kontrastwerte

Um die gemittelten extrahierten Kontrastwerte der ROIs non-parametrisch zu analysieren, wurden die gemittelten extrahierten Kontrastwerte der ROIs der Individuen dem Kruskal-Wallis-Test zugeführt.

#### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Um Post-hoc etwaig vorhandene Unterschiede zwischen den parallelen Behandlungsgruppen zu identifizieren und zugleich die erforderliche starke Fehlerkorrektur zu gewährleisten, wurde das Abschlusstestverfahren angewandt.

#### *Ausschluss von Probanden mit auffälligen behavioralen Leistungsparametern*

Sofern mittels der Inspektion des individuellen, behavioralen Gesamtleistungs- und Fehlerprofils der Probanden der Eindruck entstand, dass ein Proband, ein Paradigma, auf dem die Schätzung der differentiellen Aktivierung beruht, nicht wie gefordert bearbeiten konnte oder wollte, wurde die statistische Analyse nach dem Ausschluss dieses Probanden wiederholt. Ziel war es, einen möglichen Einfluss auf die inferenzstatistischen Folgerungen zu identifizieren.

## 2.5 Explorative Analysen

### 2.5.1 COMT Val<sup>158</sup>Met SNP

Wegen der geringen Größe der Substichproben wurde der mögliche Einfluss der COMT Val<sup>158</sup>Met SNPs auf die behavioralen fMRT-Parameter der Behandlungsgruppen zunächst visuell – via Boxplots – inspiziert.

Sofern deskriptiv angezeigt, wurde dann explorativ auf das – weiter oben bereits beschriebene und im Protokoll der GEI-TCP II Studie vorab festgelegte – Varianzanalytische Vorgehen zurückgegriffen. In das erste Modell wurden die Faktoren Behandlungsgruppe und Genotyp aufgenommen und deren Haupteffekte betrachtet. In dem folgenden, zweiten Schritt komplettierte die zusätzliche Aufnahme der Interaktion der beiden Faktoren (Behandlungsgruppen\*Genotyp) das Zweifaktorielle Modell.

Da die Voraussetzungen für die Anwendung dieses Verfahrens – wie bereits erwähnt – nicht erfüllt waren, handelt es sich bei dieser Analyse lediglich um eine explorative Betrachtung.

Zusätzlich zu der Behandlungsgruppe wurde der Effekt des Genotyps und der Behandlungsgruppe\*Genotyp-Interaktion im Rahmen von SPM mittels eines „fullfactorial“ Designs modelliert und etwaige neuronale Auswirkungen, explorativ im Rahmen

der parametrischen Analyse der MRT-Daten mitbetrachtet. Die Spezifikation der SPM Design Matrix auf Gruppenebene ist Abbildung 37 der Anlagen zu entnehmen. Auch wurden die extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs visuell inspiziert. Wenngleich visuell keine Abweichungen zu erkennen waren, wurden die Kontrastwerte aller ROIs explorativ und parametrisch – analog zu den behavioralen Parametern – mit einer zweifaktoriellen Varianzanalyse betrachtet.

### 3 ERGEBNISSE

In dem **Fließtext** dieser Arbeit werden die Behandlungsgruppen aus Gründen der Lesbarkeit und Eindeutigkeit wie folgt bezeichnet:

- Behandlungsgruppe Placebo und Placebo = **PLA | PLA**
- Behandlungsgruppe CBD und Placebo = **CBD | PLA**
- Behandlungsgruppe Placebo und  $\Delta^9$ -THC = **PLA | THC**
- Behandlungsgruppe CBD und  $\Delta^9$ -THC = **CBD | THC**

Da in den **Tabellen und Abbildungen** entweder alle vier Behandlungsgruppen oder mindestens die zwei Behandlungsgruppen dargestellt sind, die ein identisches Verum erhalten haben, werden die Behandlungsgruppen aus Gründen der Vereinfachung und damit der Gewährleistung der Übersichtlichkeit, darin wie folgt bezeichnet:

- Behandlungsgruppe Placebo und Placebo = **Placebo**
- Behandlungsgruppe CBD und Placebo = **CBD**
- Behandlungsgruppe Placebo und  $\Delta^9$ -THC =  **$\Delta^9$ -THC** oder **THC**
- Behandlungsgruppe CBD und  $\Delta^9$ -THC = **CBD +  $\Delta^9$ -THC** oder **CBD + THC**

Die Ergebnisse der kontinuierlichen, demographischen Variablen sowie die resultierende Psychopathologie sind als Minimum, Maximum, Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt. Die durch das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC experimentell induzierte Psychopathologie wird als zentraler Effekt der Hauptmanipulation der GEI-TCP II Studie kurz dargestellt und der Zusammenhang mit den fMRT-Parametern betrachtet, jedoch an anderer Stelle – von weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe – ausführlicher beschrieben und diskutiert.

Die für diese Arbeit bedeutsamen, zeitlichen Details der Substanzgaben und die zeitlichen Differenzen der Serumabnahmen sowie die korrespondierenden, vorhandenen Substanz- und Metabolitenkonzentrationen – vor als auch nach der MRT-Akquisition und damit in Bezug zu dieser Messung – werden als Perzentile: 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt.

Die behavioralen fMRT-Parameter sind für die Gesamtstichprobe als Perzentile 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung) und für die Parallelgruppen einzeln als Minimum, Maximum, Mittelwert (Standardabweichung) sowie wenn indiziert, zusätzlich graphisch, als Boxplot dargestellt.

Die Parameter der Qualitätskontrolle der fMRT-Daten sind für die Gesamtstichprobe als Perzentile 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung) dargestellt und für die Parallelgruppen einzeln als Minimum, Maximum, Mittelwert (Standardabweichung).

Die extrahierten, gemittelten Kontrastwerte der ROIs sind ausschließlich auf Behandlungsebene als Minimum, Maximum, Mittelwert (Standardabweichung), sowie als Boxplots, graphisch dargestellt.

Boxplots wurden gewählt, da sie visuell weiter Lage- und Streuungsmaße (auch: Verteilungsmaße) zusammenfassen. Der vertikale Strich der Box stellt den Median dar. Ist dieser beispielsweise nach unten verschoben, handelt es sich um eine linkssteile Verteilung der Werte, während eine Verschiebung des Medians nach oben eine

rechtssteile Verteilung der Werte verdeutlicht. Ein breiter Interquartilbereich steht für eine große Streuung und damit große Unterschiede der Ausprägungen der Werte. Kurze Whisker verbildlichen eine schmale, spitzgipflige Verteilung der Werte, während lange Whisker eine breitere, flachere Verteilung der Werte beschreiben.

### 3.1 Randomisierte Probanden

Insgesamt wurden 75 Probanden gescreent, da die Met/Met Ausprägung des COMT Genotyps deutlich seltener vorkommt.

Insgesamt wurden 61 gesunde männliche Normalprobanden randomisiert. Ein Proband der CBD | THC Gruppe konnte den Hauptinterventionstag nicht gemäß Protokoll komplettieren. Seine Studienteilnahme wurde in dem Verlauf des Hauptinterventionstages abgebrochen. Um die Stichprobe nicht zu reduzieren, wurde dieser Proband prüfplankonform ersetzt und in die Auswertung nicht miteinbezogen.

### 3.2 Charakteristika der Stichprobe

Die grundlegenden demographischen Charakteristiken der vier – nach den drei möglichen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP stratifizierten – Parallelgruppen, sind in Tabelle 2 dargestellt. Gemäß Kruskal-Wallis Test ( $P_{\text{Alter}} = 0.226$ ,  $P_{\text{BMI}} = 0.296$ ,  $P_{\text{MWT-B IQ}} = 0.734$ ,  $P_{\text{Erstmalig Cannabis}} = 0.842$ ) und Fisher's Exact Test ( $P_{\text{Raucher}} = 0.301$ ) unterschieden sich die vier parallelen Behandlungsgruppen nicht signifikant hinsichtlich der demographischen Variablen.

Tabelle 2.

*Demographische Charakteristika der 60 männlichen gesunden Normalprobanden der vier Parallelgruppen.*

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
Alter (Jahre)	19	28	24.6 (2.7)	19	36	24.6 (4.1)	19	29	22.9 (2.8)	19	32	25.1 (3.8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.9	28.4	23.6 (2.4)	19.8	30	25.3 (3.3)	20.4	33.1	23.7 (3.0)	19.5	29.1	23.3 (2.5)
MWT-B IQ <sup>a</sup>	92	136	113 (13)	92	124	108 (10)	89	136	109 (13)	100	130	112 (10)
Erstmalig Cannabis <sup>b</sup>	14	22	17.6 (2.3)	15	21	17.3 (1.7)	16	20	17.5 (1.5)	15	22	17.2 (2.0)
<b>Raucher</b>												
Ja, Nein, Gelegentlich (N)	6, 9, 0			5, 9, 1			3, 10, 2			2, 13, 0		
<b>COMT Val<sup>158</sup>Met SNP</b>												
Val/Val, Val/Met, Met/Met (N)	5, 5, 5			5, 5, 5			5, 5, 5			5, 5, 5		

*Anmerkungen.* Die Gesamtstichprobe ( $N = 60$ ) setzt sich zusammen aus den  $N = 15$  männlichen Probanden pro paralleler Behandlungsgruppe. <sup>a</sup>  $N = 14$  MWT-B IQ Werte in der CBD +  $\Delta^9$ -THC Behandlungsgruppe; <sup>b</sup> Altersangabe in Jahren; BMI, Body-Mass-Index; CBD, Cannabidiol; COMT Val<sup>158</sup>Met SNP, Catechol-O-Methyltransferase Val<sup>158</sup>Met Einzelnukleotid-Polymorphismus (englisch: single nucleotid polymorphism, SNP); Max., Maximum; Met, Methionin; Min., Minimum; MW, arithmetisches Mittel; MWT-B IQ, Intelligenz Quotient erfasst mit dem Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test Version B; N, Probandenanzahl; SD, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol; Val, Valin.

### 3.3 Gabe der Prüfmedikation

Die Zeitdifferenzen zwischen der ersten und zweiten Substanzgabe waren gemäß Protokoll über alle Behandlungsgruppen hinweg nahezu konstant. Die Zeitdifferenzen betragen im Mittel 30 Minuten ( $SD \leq 1$ ).

In dem Absatz 5.2. Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs sind in Tabelle 12 die Streuungsmaße und deskriptiven Statistiken der Zeitdifferenzen der Substanzgabe der beiden Behandlungsgruppen die  $\Delta^9$ -THC erhalten haben – unterteilt nach den  $\Delta^9$ -THC-Gabemodalitäten – dargestellt.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Keine der in Tabelle 12 in dem Absatz 5.2. Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs dargestellten Zeitdifferenzen der  $\Delta^9$ THC-Verum-Gaben unterschied sich statistisch signifikant zwischen der PLA|THC und CBD|THC Behandlungsgruppe (Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

### 3.4 Gabe der Prüfmedikation in Referenz zu der MRT-Akquisition

Die Gabe der Prüfmedikation und der resultierende zeitliche Abstand zur MRT-Akquisition sind Tabelle 3 zu entnehmen. Auf die Darstellung der PLA|PLA Gruppe wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Für die CBD|PLA Behandlungsgruppe ist in Tabelle 3 nur eine Zeile mit Werten befüllt. Dabei handelt es sich um die einzig relevanten Zeitdifferenz-Werte des Verum dieser Behandlungsgruppe.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die Behandlungsgruppen mit identischen Verum-Gaben wurden paarweise hinsichtlich aller in Tabelle 3 dargestellten Zeitdifferenzvariablen inferenzstatistisch betrachtet. Es lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

Der Vollständigkeit halber und um systematische Verzerrungen auszuschließen, wurden zusätzlich auch die Zeitdifferenzvariablen der Substanzgaben bis zu dem Beginn der MRT-Akquisition aller vier Parallelgruppen inferenzstatistisch betrachtet. Auch in dieser Betrachtung waren keine statistisch signifikanten Unterschiede der Zeitdifferenz-Variablen erkennbar (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

Tabelle 3.

*Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der Zeitdifferenz der Verum-Prüfmedikationsgaben bis zu dem Beginn der MRT-Akquisition der Verum-Behandlungsgruppen.*

	$\Delta^9$ -THC	CBD + $\Delta^9$ -THC	CBD
<b>Substanzgabe 1 bis MRT</b>			
800 mg CBD (N = 15/15)		149, 156, 169, 235, 331; 196 (53)	155, 158, 164, 184, 220; 172 (18)
<b>Substanzgabe 2 bis MRT</b>			
Gesamt (N = 15/15)	119, 132, 142, 145, 185; 142 (17)	120, 124, 139, 205, 301; 165 (53)	
20 mg $\Delta^9$ -THC (N = 8/9)	119, 128, 133, 144, 185; 139 (20)	123, 124, 132, 188, 301; 161 (61)	
10 mg $\Delta^9$ -THC (N = 7/6)	132, 136, 145, 151, 171; 146 (13)	120, 133, 173, 210, 225; 172 (43)	
<b>Substanzgabe 3 bis MRT</b>			
10 mg $\Delta^9$ -THC (N = 7/6)	18, 20, 51, 76, 83; 50 (28)	11, 18, 70, 105, 165; 70 (55)	

*Anmerkungen.* Die Werte (in Minuten) sind angegeben als Perzentile: 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung). CBD, Cannabidiol; MRT, Magnetresonanztomographie; N, Probandenanzahl pro Behandlungsgruppe;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

### 3.5 Studienvariablen allgemein

Die in diesem Absatz kurz beschriebenen Ergebnisse werden der Vollständigkeit halber, zum Zwecke der Interpretation und Diskussion der aus der fMRT-Akquisition resultierenden Parameter, dargestellt. Es handelt sich dabei nicht um die zentralen Variablen dieser Arbeit. Von den während V2 zahlreichen abgenommenen Blutproben jedes Probanden, sind für diese Arbeit, lediglich die Blutentnahme unmittelbar vor Beginn der (VMRT) sowie nach Beginn der (NMRT) MRT-Akquisition von Relevanz. Aus korrespondierenden Aliquots wurden die exogenen Cannabinoid-Konzentrationen quantifiziert.

#### 3.5.1 Exogene Cannabinoid-Spiegel

##### 3.5.1.1 CBD-Spiegel

Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der Zeitdifferenzen (in Minuten) der Serum-Abnahmen in Referenz zu der MRT-Akquisition (VMRT und NMRT) sowie der daraus quantifizierten CBD Spiegel der beiden parallelen Behandlungsgruppen, die unter anderem CBD verabreicht bekommen haben, sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

Alle 14 gemessenen Proben der Probanden der PLA | CBD Gruppe wiesen VMRT als auch NMRT messbare CBD-Spiegel auf. Dies war außerdem der Fall für die 15 Blutproben der CBD | THC Gruppe. Weitere Details sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

##### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die Zeitdifferenzen der Serum-Abnahmen VMRT und NMRT unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen, die ein CBD-Verum verabreicht bekommen haben (Mann-Whitney-U-Tests, beide  $P > 0.05$ ).

##### 3.5.1.2 $\Delta^9$ -THC-Spiegel

Die Streuungsmaße und deskriptiven Statistiken der Zeitdifferenzen (in Minuten) der Serum-Abnahmen VMRT und NMRT sowie der daraus quantifizierten  $\Delta^9$ -THC- und THC-COOH-Konzentrationen der beiden parallelen Behandlungsgruppen, die ein  $\Delta^9$ -THC-Verum verabreicht bekommen haben, sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

Zu den gewählten Blutabnahme-Zeitpunkten VMRT wiesen nicht alle Probanden, die Dronabinol ( $\Delta^9$ -THC) erhalten hatten, einen detektierbaren  $\Delta^9$ -THC-Serumspiegel auf. Zu diesem Zeitpunkt VMRT waren für acht Probanden der PLA | THC Gruppe und zehn Probanden der CBD | THC Gruppe  $\Delta^9$ -THC-Konzentrationen messbar. Jedoch konnte zu diesem Zeitpunkt bei 13 Probanden der PLA | THC Gruppe THC-COOH im Serum detektiert werden sowie bei 15 Probanden der CBD | THC Gruppe. Zwei Messwerte fehlten in der PLA | THC Gruppe aus messtechnischen Gründen.

Nach der MRT-Akquisition (NMRT) wurde in allen gemessenen Serumproben der PLA | THC Behandlungsgruppe ( $N = 13$ ) und in der CBD | THC Behandlungsgruppe ( $N = 14$ )  $\Delta^9$ -THC nachgewiesen. Allerdings fehlten drei Messwerte aus technischen Gründen. Zudem wurden in allen 30 NMRT-Serumproben der PLA | THC und CBD | THC Behandlungsgruppen THC-COOH-Spiegel detektiert.



Tabelle 4.

*Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der zeitlichen Details der Blutabnahmen vor der MRT-Messung sowie der daraus quantifizierten Cannabinoid-Konzentrationen.*

	$\Delta^9$ -THC	CBD + $\Delta^9$ -THC	CBD
<b>VMRT</b>			
Zeitdifferenz: Serum bis Beginn MRT <sup>a</sup>			
Gesamt (N = 15/15/14)	9, 14, 26, 36, 86; 32 (23)	3, 14, 19, 31, 181; 42 (53)	7, 18, 22, 29, 89; 30 (24)
Eine Gabe (N = 8/9)	9, 12, 16, 31, 66; 23 (19)	9, 15, 19, 29, 181; 37 (54)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	23, 26, 30, 70, 86; 43 (25)	3, 7, 26, 120, 121; 51 (55)	
Quantifikation Serumspiegel <sup>b</sup>			
CBD			
Gesamt (N = 15/14)		0.5, 6.5, 18.4, 43.5, 145; 32.0 (37.6)	1.4, 17.7, 33.6, 48.5, 255; 53.5 (69)
$\Delta^9$ -THC			
Gesamt (N = 15/15)	0, 0, 0.6, 1.9, 7.2; 1.3 (2.1)	0, 0, 1, 1.9, 11.7; 1.8 (3.1)	
Eine Gabe (N = 8/9)	0, 0, 0.9, 4.4, 7.2; 2 (2.7)	0, 0.4, 1, 3.7, 11.7; 2.6 (3.8)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	0, 0, 0, 1.4, 1.9; 0.6 (0.8)	0, 0, 0.6, 1.3, 1.5; 0.6 (0.7)	
THC-COOH			
Gesamt (N = 15/15)	0, 1.1, 3.4, 16.4, 62.9; 11.5 (16.9)	0.1, 0.7, 8.1, 27.3, 175; 31.6 (57.6)	
Eine Gabe (N = 8/9)	0.1, 1.4, 8.9, 23.5, 27.8; 11.9 (11.3)	0.1, 1.3, 19.1, 9.8, 175; 47.5 (71)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	0, 0, 3, 7, 62.9; 11.7 (22.8)	0.3, 0.6, 5, 15, 24.4; 7.9 (9.3)	

*Anmerkungen.* Die Werte sind angegeben als Perzentile: 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung). <sup>a</sup>Angaben in Minuten und dargestellt sind Beträge, da es sich real um negative Werte handelt, weil die Serumabnahme vor der MRT-Akquisition stattgefunden hat; <sup>b</sup>Angaben in pmol/ml; CBD, Cannabidiol; MRT, Magnetresonanztomographie; N, Probandenanzahl;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol; THC-COOH, 11-Nor-9-Carboxy-THC; VMRT, vor der MRT-Messung.

Tabelle 5.

*Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der zeitlichen Details der Blutabnahmen nach der MRT-Messung sowie der daraus quantifizierten Cannabinoid-Konzentrationen.*

	$\Delta^9$ -THC	CBD + $\Delta^9$ -THC	CBD
<b>NMRT</b>			
Zeitdifferenz: Serum nach Beginn MRT <sup>a</sup>			
Gesamt (N = 15/15/14)	43, 49, 51, 68, 104; 61 (19)	43, 48, 51, 64, 95; 58 (17)	47, 48, 51, 56, 96; 56 (13)
Eine Gabe (N = 8/9)	43, 45, 54, 67, 97; 59 (18)	43, 47, 49, 53, 64; 50 (6)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	49, 50, 51, 85, 104; 64 (22)	48, 52, 62, 95, 95; 69 (21)	
Quantifikation Serumspiegel <sup>b</sup>			
<b>CBD</b>			
Gesamt (N = 15/14)		9.2, 12.3, 30.1, 52.2, 80.4; 34 (23.1)	1.5, 19.2, 32.8, 56, 68; 35.8 (21.1)
<b><math>\Delta^9</math>-THC</b>			
Gesamt (N = 15/15)	0, 0.7, 1.7, 3.8, 10.1; 2.5 (2.6)	0, 0.8, 1.8, 3.5, 4.6; 2.1 (1.5)	
Eine Gabe (N = 8/9)	0, 0.9, 2.3, 3.9, 5.2; 2.4 (1.7)	0.7, 0.8, 1.8, 3.9, 4.6; 2.2 (1.5)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	0, 0.7, 1, 3.8, 10.1; 2.6 (3.5)	0, 0.6, 1.5, 3.7, 4.1; 1.9 (1.6)	
<b>THC-COOH</b>			
Gesamt (N = 15/15)	0.1, 9.1, 15.2, 19.8, 52.9; 17.2 (13.7)	0.77, 15, 36, 54, 167; 43.2 (42.1)	
Eine Gabe (N = 8/9)	0.1, 7.5, 15.3, 26.5, 52.9; 18.6 (16.3)	8.3, 19.6, 29.3, 74.4, 167; 50.4 (50.7)	
Weitere, zweite Gabe (N = 7/6)	2.7, 9.1, 15.2, 17, 37.6; 15.6 (10.9)	0.8, 4.1, 37, 55.1, 62.1; 32.5 (24.8)	

*Anmerkungen.* Die Werte sind angegeben als Perzentile: 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung). <sup>a</sup>Angaben in Minuten, dargestellt sind Beträge, da es sich in Referenz eigentlich um negative Werte handelt, weil die Serumabnahme vor MRT stattgefunden hat; <sup>b</sup>Angaben in pmol/ml; CBD, Cannabidiol; MRT, Magnetresonanztomographie; N, Probandenanzahl;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol; THC-COOH, 11-Nor-9-Carboxy-THC; NMRT, nach der MRT-Messung.

### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die Zeitdifferenzen (Gesamt) der Serum-Abnahme vor der MRT-Akquisition (VMRT) bis zu deren Beginn sowie das Äquivalent nach der MRT-Akquisition (NMRT) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden  $\Delta^9$ -THC-Verum Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Tests, beide  $P > 0.05$ ).

Die VMRT Gesamt  $\Delta^9$ -THC-Spiegel waren in beiden  $\Delta^9$ -THC Behandlungsgruppen vergleichbar (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ). Da allerdings zu diesem Zeitpunkt zahlreiche Probanden einen  $\Delta^9$ -THC-Serumspiegel von Null aufwiesen (siehe auch Tabelle 4) wurden die detektierten VMRT  $\Delta^9$ -THC-Spiegel zusätzlich separat verglichen. Die bestimmten Substanzmengen waren ebenfalls vergleichbar zwischen den  $\Delta^9$ -THC Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ).

Auch die VMRT THC-COOH Spiegel unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden  $\Delta^9$ -THC Gruppen und zwar sowohl unter Berücksichtigung als auch Ausschluss der Nullwerte (Mann-Whitney-U-Tests, beide  $P > 0.05$ ).

Nach der MRT-Akquisition unterschieden sich die  $\Delta^9$ -THC-Spiegel statistisch nicht zwischen den beiden  $\Delta^9$ -THC-Verumgruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ). Da zu diesem Zeitpunkt drei Probanden einen  $\Delta^9$ -THC-Spiegel von Null aufwiesen (siehe auch Tabelle 5) wurden erneut die  $\Delta^9$ -THC-Spiegel, die NMRT größer Null waren, separat zwischen den  $\Delta^9$ -THC Behandlungsgruppen verglichen. Die bestimmten Substanzmengen waren statistisch ebenfalls vergleichbar (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ).

Einzig die NMRT Gesamt THC-COOH-Konzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen den PLA | THC und CBD | THC-Behandlungsgruppen (Mann-Whitney- $U = 61.0$ ,  $Z = -2.1$ ,  $P = 0.033$ ). Die PLA | THC-behandelten Probanden wiesen dabei insgesamt geringere NMRT Gesamt THC-COOH Spiegel auf als Probanden der CBD | THC-Behandlungsgruppe.

Nach der weiteren Unterteilung der  $\Delta^9$ -THC-Gruppen, in die Subgruppen „ $\Delta^9$ -THC eine Gabe“ und „ $\Delta^9$ -THC auf zwei Gaben aufgeteilt“ unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen bezüglich NMRT THC-COOH nicht mehr statistisch bedeutsam. Deskriptiv wiesen CBD | THC-behandelte Probanden, denen die 20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal gegeben wurden („ $\Delta^9$ -THC eine Gabe“), höhere NMRT THC-COOH Spiegel auf, die jedoch den gewählten statistischen Schwellenwert knapp nicht passierten (Mann-Whitney  $U = 16.0$ ,  $Z = -1.93$ ,  $P = 0.059$ ).

Weitere paarweise Zeitdifferenz- und Substanzkonzentrationsvergleiche der Verabreichungsmodalitäten innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe als auch zwischen den beiden parallelen  $\Delta^9$ -THC-Verum Gruppen sind der Vollständigkeit halber dem Absatz 5.2.2 des Absatzes 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs zu entnehmen. Die non-parametrischen paarweisen Vergleiche der Verabreichungsmodalitäten wurden mit  $N < 10$  je Subgruppe durchgeführt. Diese weiter reduzierte Stichprobengröße und die damit verbundenen zahlreichen paarweisen Vergleiche müssen bei der Bewertung der statistischen Ergebnisse in Betracht gezogen werden.

### 3.5.2 Induktion der Modellpsychose: Psychopathologie

In dem Absatz 5.2.3 des Absatzes 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs sind – aus Gründen der Vollständigkeit – die deskriptiven Statistiken der induzierten, statistisch bedeutsamen, temporären psychotomimetische Veränderungen des Fühlens,

Erlebens und Verhaltens der Probanden der vier Parallelgruppen erfasst mittels der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) und dem Fragebogen zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände (APZ) dargestellt (siehe Tabelle 13). Auch die exemplarische inferenzstatistische Betrachtung dieser Parameter ist den Anlagen zu entnehmen. Maßgeblich und nahezu ausschließlich Probanden der beiden parallelen  $\Delta^9$ -THC-Behandlungsgruppen (PLA|THC und CBD|THC) wiesen akut teils gravierende psychotomimetische Veränderungen auf. Durch die orale Dosis von 20 mg  $\Delta^9$ -THC wurde somit in der klinischen Phase I GEI-TCP II Studie akut ein Zustand induziert, der psychotischen Erlebniswelten ähnelt. Es handelt sich dabei um kein zentrales – jedoch für die Diskussion der Daten relevantes – Ergebnis dieser Arbeit. Diese bisher unveröffentlichten Ergebnisse der TRIP Arbeitsgruppe werden an anderer Stelle von Frau Dr. med. Juliane K. Müller umfassend beschrieben und diskutiert.

### 3.5.3 Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test

Die Ergebnisse der Arbeitsgedächtnisleistung – erfasst mit dem Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test – der Probanden der GEI-TCP II Stichprobe wurden bereits umfassend beschrieben und sind Woelfl et al. (2020) zu entnehmen.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse in Absatz 3.6.1.1 mit den die Arbeitsgedächtnisleistung quantifizierenden Verhaltensparametern der fMRT-Akquisition des N-Back Paradigmas in Zusammenhang gebracht und diskutiert.

## 3.6 Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen

Die behavioralen Parameter der fMRT-Paradigmen der Gesamtstichprobe sind als Minimum, Maximum; Mittelwert (SD) dargestellt.

Ein deskriptiver Abgleich der behavioralen Leistung der Parallelgruppen mit den von Plichta et al. (2012) publizierten Verhaltensdaten einer Normalprobandenstichprobe wurde aus Plausibilitätsgründen vorgenommen. Die Werte aller Paradigmen der PLA|PLA Behandlungsgruppe waren deskriptiv vergleichbar mit den von Plichta et al. (2012) veröffentlichten Daten.

Bei signifikanten Ergebnissen wurden die Verhaltensparameter zusätzlich als Boxplots abgebildet, da diese visuell weitere Lage- und Streuungsmaße der Parameter der vier Parallelgruppen zusammenfassen.

### 3.6.1 N-Back-Paradigma

#### *Deskriptive Statistiken*

Die gemittelte Prozentzahl korrekter Zuordnungen – über die beiden Bedingungen des N-Back Paradigma aller Behandlungsgruppen – belief sich auf 65, 100; 92 (9.3) Prozent. Korrespondierend absolut und damit als Anzahl für die 60 Probanden ausgedrückt, lauteten die Gesamtwerte wie folgt 70, 104; 96 (9). Insgesamt war die Prozentzahl korrekter Zuordnungen in der Zwei-Zurück-Bedingung (29.2, 100; 85 (18); korrespondierende Anzahl: 14, 48; 41 (9)) deskriptiv geringer als in der Null-Zurück-Bedingung (87.5, 100; 99 (2.5); korrespondierende Gesamtanzahl korrekter Zuordnungen: 49, 56; 55 (1)).

Da das Gesamt-Minimum der Zwei-Zurück Experimentalbedingung bei 29.2 % lag, haben alle Probanden bei mehr als 25% der erforderlichen Reaktionen korrekt reagiert. Das bedeutet, dass sie die zwei Zahlen zuvor dargebotene Zahl richtig erinnert und daraufhin die korrekte Taste betätigt haben. Da zwischen vier Tasten ausgewählt werden konnte, lag die erbrachte Leistung bezüglich der korrekten Zuordnungen somit – bei allen 60 Probanden und auch in der Zwei-Zurück-Bedingung – über dem Zufallsniveau. Demnach bestand nicht die Gefahr, dass die korrekten Antworten rein zufällig zustande kamen, sodass die Daten keines Probanden ausgeschlossen werden mussten.

Die gemittelte Reaktionszeit war in der Null-Zurück-Bedingung (367, 976; 546 (160) ms) deskriptiv höher als in der Zwei-Zurück-Bedingung (189, 1244; 441 (249)). Somit reagierten die Probanden deskriptiv im Mittel schneller auf die Stimuli der Zwei-Zurück-Bedingung als auf die der Null-Zurück-Bedingung.

Über die 60 Probanden hinweg variierte die Gesamtanzahl der Verpasser der insgesamt 104 Stimuli und betrug 0, 32; 4.28 (6.3). Die Anzahl der Verpasser wurde dabei maßgeblich von der komplexeren Zwei-Zurück-Bedingung bestimmt. Während in der Null-Zurück-Bedingung kaum Verpasser auftraten (0, 2; 0.1 (0.3) von 56 Stimuli), waren Verpasser in der komplexeren Zwei-Zurück-Bedingung, die für jeden Probanden insgesamt 48 Stimuli umfasste, keine Seltenheit (0, 32; 4.2 (6.2)).

Für die Gesamtanzahl falscher Zuordnungen ergab sich ein ähnliches Bild. Die Gesamtanzahl falscher Zuordnungen der 104 Stimuli betrug insgesamt 0, 21; 3.7 (4.5), wobei in der Null-Zurück-Bedingung mit 0, 5; 0.5 (1.2) von insgesamt 56 zu bearbeitenden Stimuli nur selten falsche Zuordnungen erfolgten, diese aber in der komplexeren Zwei-Zurück-Bedingung mit 0, 20; 3.2 (4.3) von insgesamt 48 Zuordnungen, vermehrt auftraten.

Die korrespondierenden, deskriptiven Statistiken aller Parameter der vier parallelen Behandlungsgruppen einzeln sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6.

Deskriptive Statistiken der behavioralen Leistungsparameter des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen.

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Gesamt</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	312	949	511 (224)	330	857	458 (140)	317	765	463 (140)	296	1042	542 (208)
Anzahl korrekte Zuordnungen	95	104	100.5 (2.5)	83	104	98.6 (6.9)	70	104	93.1 (11.1)	72	104	92 (10.1)
Prozent korrekte Zuordnungen	91	100	96 (3)	78	100	94 (7)	65	100	89 (12)	67	100	88 (11)
Anzahl falsche Zuordnungen	0	6	1.9 (1.9)	0	11	3.1 (4.1)	0	13	4.2 (4.7)	0	21	5.5 (5.9)
Anzahl Verpasser	0	5	1.6 (1.8)	0	13	2.3 (3.6)	0	24	6.7 (7.5)	0	32	6.5 (8.3)
<b>Zwei-Zurück-Bedingung</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	210	948	439 (257)	252	830	392 (177)	193	863	392 (223)	189	1244	540 (316)
Anzahl korrekte Zuordnungen	39	48	44.9 (2.8)	27	48	42.8 (6.9)	14	48	37.5 (10.8)	16	48	37.3 (10.1)
Prozent korrekte Zuordnungen	81.2	100	93.6 (5.8)	56.2	100	89.2 (14.3)	29.2	100	78.2 (22.5)	33.3	100	77.6 (20.9)
Anzahl falsche Zuordnungen	0	6	1.5 (1.9)	0	11	2.9 (4.1)	0	13	3.9 (4.8)	0	20	4.4 (5.5)
Anzahl Verpasser	0	5	1.5 (1.9)	0	13	2.3 (3.6)	0	24	6.6 (7.3)	0	32	6.3 (8.3)
<b>Null-Zurück-Bedingung</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	401	961	582 (208)	390	884	523 (168)	402	708	533 (107)	367	976	543 (150)
Anzahl korrekte Zuordnungen	52	56	55.5 (1.1)	54	56	55.8 (0.6)	51	56	55.6 (1.3)	49	56	54.7 (2.1)
Prozent korrekte Zuordnungen	92.9	100	99.2 (2)	96.4	100	99.6 (1)	91.1	100	99.3 (2.3)	87.5	100	97.6 (3.7)
Anzahl falsche Zuordnungen	0	4	0.4 (1.1)	0	2	0.2 (0.6)	0	4	0.3 (1.1)	0	5	1.1 (1.6)
Anzahl Verpasser	0	1	0.1 (0.3)	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.3)	0	2	0.2 (0.6)

Anmerkungen. CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min., Minimum; MW; arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

### Inferenzstatistische Betrachtung

Die inferenzstatistische Betrachtung der behavioralen Leistungsparameter des N-Back-Paradigmas offenbarte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den parallelen Behandlungsgruppen während des Hauptinterventionstages (V2) bezüglich der korrekten Zuordnungen (siehe auch Abbildung 10) und die Fehlerkategorie Anzahl der Verpasser (siehe auch Abbildung 11). Die sonstigen, in Tabelle 6 dargestellten, verhaltensassoziierten Parameter des N-Back-Paradigmas wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Parallelgruppen auf (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

### Prozent korrekte Zuordnungen

Mindestens eine der Parallelgruppen wich in dem N-Back-Paradigma hinsichtlich der Gesamtprozentzahl der korrekten Zuordnungen von den anderen Behandlungsgruppen ab (Kruskal-Wallis  $H = 7.86$ ,  $P = 0.049$ ; siehe Abbildung 10).

Maßgeblich waren dabei die Prozentzahlen korrekter Zuordnungen während der Zwei-Zurück-Bedingung (Kruskal-Wallis  $H = 7.92$ ,  $P = 0.048$ ; siehe Abbildung 10).

### Post-hoc Vergleiche Prozent Korrekte Zuordnungen: Abschlusstestverfahren

Das Abschlusstestverfahren ergab jedoch keine statistisch signifikanten Mittelwertsunterschiede der paarweisen Einzelvergleiche.

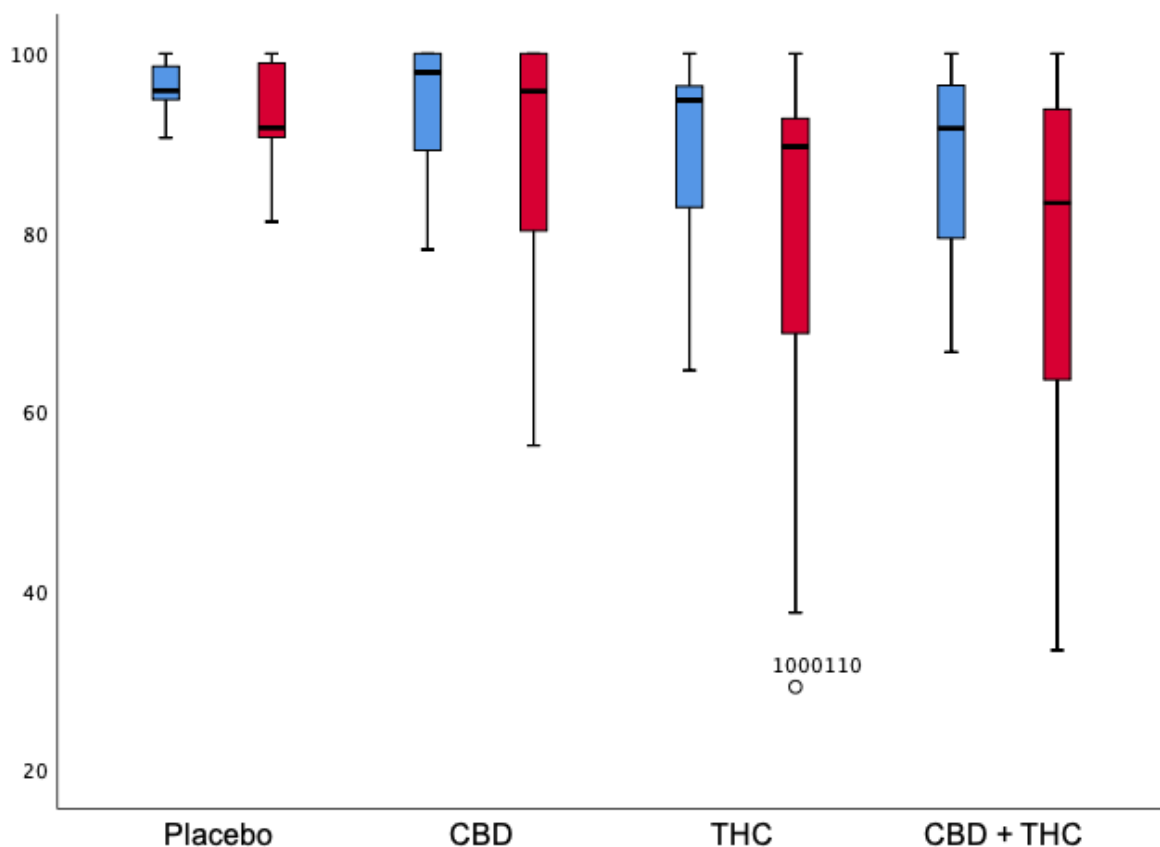


Abbildung 10. Boxplots der Prozentzahl korrekter Zuordnungen des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen (Gesamt: blau, Zwei-Zurück-Bedingung: rot; Kruskal-Wallis-Tests, beide  $P < 0.05$ ).

### Anzahl Verpasser

Die parallelen Behandlungsgruppen unterschieden sich bezüglich der Gesamtanzahl der Verpasser (Kruskal-Wallis  $H = 9.76$ ,  $P = 0.021$ ) als Resultat der nahezu identischen Anzahl der Verpasser der Zwei-Zurück-Bedingung (Kruskal-Wallis  $H = 10.0$ ,  $P = 0.019$ ). Weiter Lage- und Streuungsmaße dieser signifikant unterschiedlichen Fehlerparameter sind in Abbildung 11 visuell zusammengefasst und erkennbar ist, dass einige Extremwerte und Ausreißer existent sind.

### Post-hoc Vergleiche Anzahl Verpasser: Abschlusstestverfahren

Das daraufhin angewandte Abschlusstestverfahren offenbarte signifikante Gruppenunterschiede zwischen den PLA|PLA und PLA|THC Behandlungsgruppen bezüglich der Anzahl der Verpasser in der Zwei-Zurück-Bedingung (Mann-Whitney  $U = 53.0$ ,  $Z = -2.52$ ,  $P = 0.013$ ) und – wohl dadurch – auch hinsichtlich der Gesamtanzahl der Verpasser (Mann-Whitney  $U = 54.0$ ,  $Z = -2.46$ ,  $P = 0.015$ ). Die Anzahl der Verpasser nach CBD|THC Behandlung unterschied sich nicht signifikant von PLA|THC. Trotz einer ähnlichen Verteilung der Verpasser in beiden THC-Gruppen, unterschied sich die CBD|THC Gruppe aber nicht von PLA|PLA und CBD|PLA.

### Post-hoc Evaluation korrelativer Zusammenhänge

Es lagen keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge der statistisch signifikanten Verhaltensparameter mit den Serum-Substanzspiegeln oder der induzierten Psychopathologie vor.

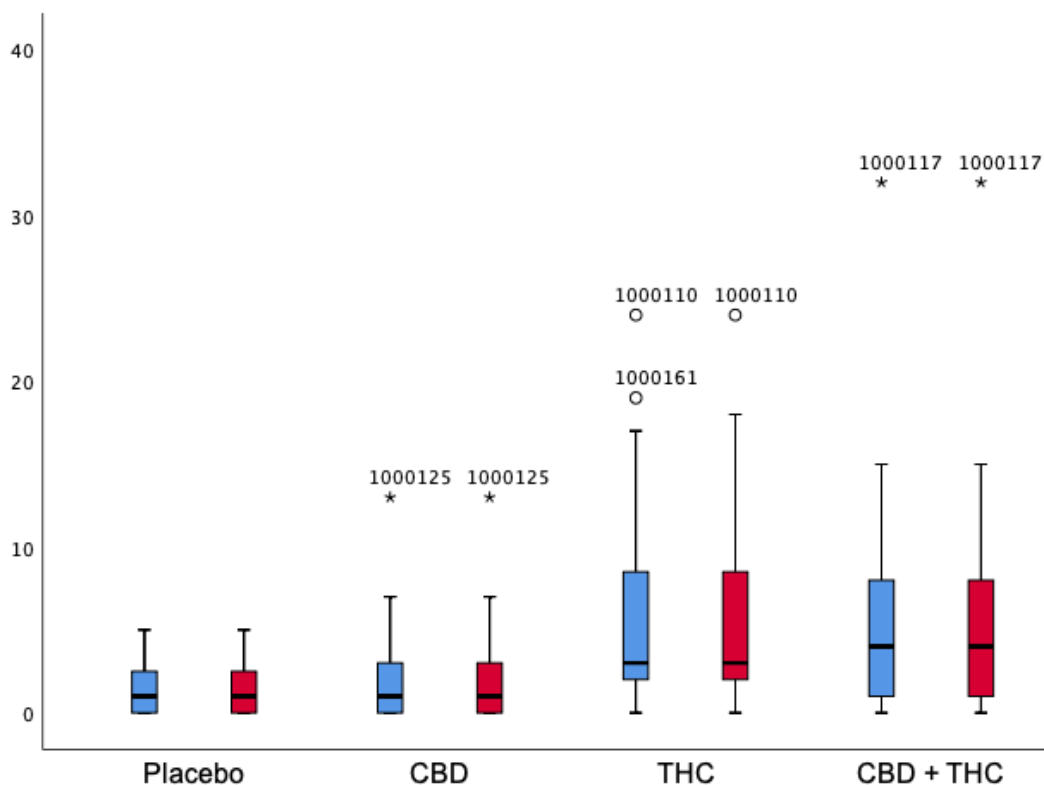


Abbildung 11. Boxplots der Anzahl der Verpasser des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen (Gesamt: blau, Zwei-Zurück-Bedingung: rot; Kruskal-Wallis-Tests, beide  $P < 0.05$ ).



### 3.6.1.1 Vergleichende Betrachtung Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test

Da die Leistung bzw. Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisfunktion der Probanden während des Hauptinterventionstages auch zwei Mal via eines neuropsychologischen Paper-Pencil-Tests, dem Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test, erfasst wurden, bot sich die deskriptiv vergleichende Betrachtung der Resultate, im Sinne eines „multi-method“-Ansatzes an. Inspiziert wurde dabei der Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test, der zeitnah nach der fMRT-Akquisition durchgeführt wurde. Die Verteilungsmaße der in den beiden Verfahren erzielten Ergebnisse, der vier Parallelgruppen sind Abbildung 12 zu entnehmen. Die in dieser Abbildung dargestellte Anzahl der Fehler des N-Back Paradigmas ist das Pendant der Anzahl korrekter Zuordnungen und bot sich vor dem Hintergrund der Skalierung des neuropsychologischen Verfahrens an. Da bei diesem neuropsychologischen Testverfahren ein Differenzwert (V2 minus V1) berechnet wurde, sprechen negative differenzielle Buchstaben-Zahlen-Folgen-Testergebnisse für eine schlechtere Leistung der Probanden an V2 gegenüber V1. Positive differenzielle Buchstaben-Zahlen-Folgen-Testergebnisse deuten auf eine bessere Leistung der Parallelgruppen an V2 gegenüber V1 hin. Die Schwächen der Anwendung dieses neuropsychologischen Testverfahrens sind in Abbildung 12 ersichtlich. Da eine Vielzahl an positiven Werten erzielt wurden, scheinen Übungseffekte im Hinblick auf den Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test aufgetreten zu sein.

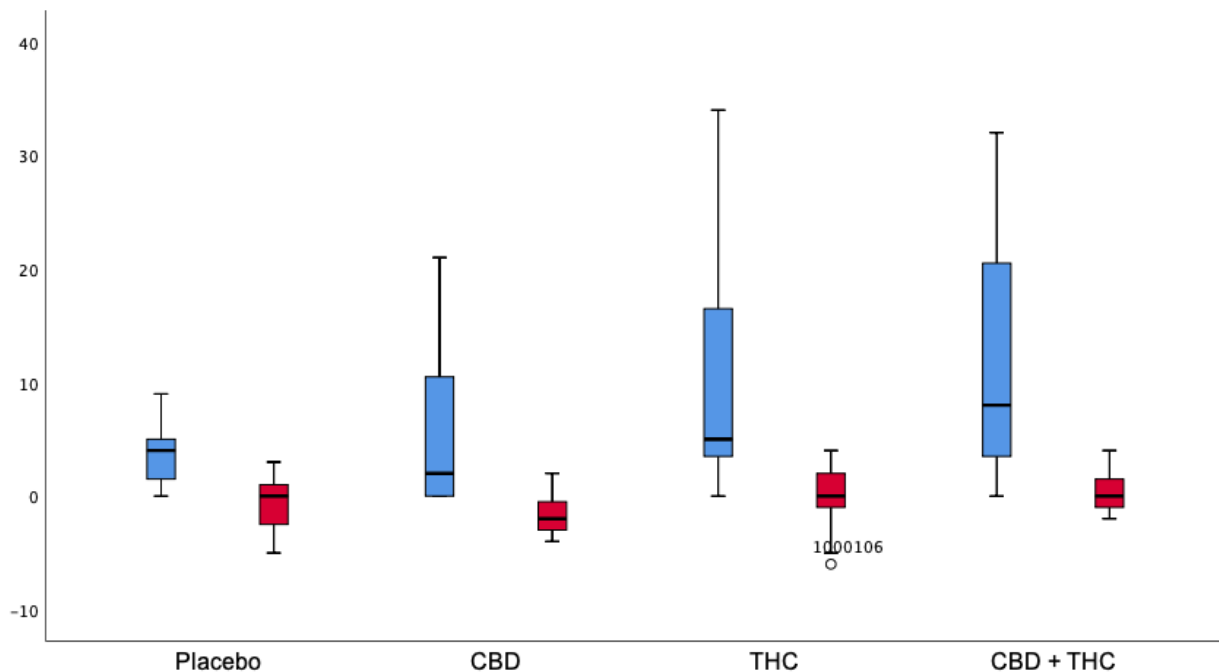


Abbildung 12. Boxplots der Gesamtanzahl möglicher Fehler des N-Back-Paradigmas (blau) und der Ergebnisse der zweiten Durchführung des Buchstaben-Zahlen-Folgen-Tests (rot) während V2 der vier Parallelgruppen.

### 3.6.2 Faces-Paradigma

#### *Deskriptive Statistiken*

Die gesamte, gemittelte Reaktionszeit betrug 895, 1696; 1206 (199) Millisekunden. Die über die 60 Probanden gemittelte Reaktionszeit der Faces-Bedingung (909, 1843; 1268 (222) ms) war deskriptiv höher als die der Formen-Bedingung (880, 1723; 1144 (207) ms).

Die über die beiden Paradigmen inhärenten Bedingungen gemittelte Prozentzahl korrekter Zuordnungen aller Behandlungsgruppen betrug 81.3, 100; 97 (3.4) Prozent. Über alle 60 Probanden war die Prozentzahl korrekter Zuordnungen in der Formen Bedingung mit 83.3, 100; 95 (5.2) deskriptiv geringer als in der Gesichter Bedingung 75, 100; 99 (3.6). Insgesamt ist hinsichtlich der behavioralen Parameter des Faces-Paradigma ein Deckeneffekt erkennbar.

Die deskriptiven Statistiken der verhaltensassoziierten Leistungsparameter, des Faces-Paradigma, der vier Parallelgruppen sind in Tabelle 7 dargestellt.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Der Kruskal-Wallis Test identifizierte – weder aufsummiert und gemittelt, noch unterteilt für die Bedingungen Gesichter und Formen – keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Reaktionszeiten, den Prozentzahlen der korrekten Zuordnungen und der Anzahl der Verpasser.

Tabelle 7.

*Deskriptive Statistiken der behavioralen Parameter des Faces-Paradigma der vier Parallelgruppen.*

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	<i>MW</i> ( <i>SD</i> )	Min.	Max.	<i>MW</i> ( <i>SD</i> )	Min.	Max.	<i>MW</i> ( <i>SD</i> )	Min.	Max.	<i>MW</i> ( <i>SD</i> )
<b>Gesamt</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	949	1650	1238 (244)	895	1549	1146 (200)	963	1696	1238 (188)	978	1631	1200 (160)
Prozent korrekte Zuordnungen	81.3	100	96.3 (4.7)	93.8	100	98 (2.2)	91.7	100	97.4 (2.9)	87.5	100	96.4 (3.5)
Anzahl Verpasser	0	4	0.6 (1.18)	0	2	0.33 (0.72)	0	2	0.6 (0.83)	0	2	0.53 (0.64)
<b>Gesichter</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	1006	1843	1299 (264)	909	1686	1203 (242)	975	1670	1309 (198)	1033	1715	1262 (179)
Prozent korrekte Zuordnungen	75	100	98 (6.5)	96	100	99 (2)	96	100	99 (1.5)	92	100	99 (2.6)
Anzahl Verpasser	0	3	0.2 (0.8)	0	1	0.1 (0.3)	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.3)
<b>Formen</b>												
Gemittelte Reaktionszeit (ms)	881	1646	1185 (260)	880	1413	1090 (175)	912	1723	1164 (207)	9014	1547	1138 (182)
Prozent korrekte Zuordnungen	83.3	100	95.3 (5.2)	87.5	100	96.7 (4.2)	83.3	100	95.3 (5.9)	83.3	100	94.2 (5.6)
Anzahl Verpasser	0	2	0.4 (0.7)	0	2	0.3 (0.6)	0	2	0.6 (0.8)	0	2	0.5 (0.6)

*Anmerkungen.* CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min, Minimum; *MW*, arithmetisches Mittel; *SD*, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

### 3.6.3 SID und MID-Paradigmen

SID und MID wurden hinsichtlich der resultierenden Verhaltensparameter sowohl getrennt, als auch kombiniert, als zwei Bedingungen eines Paradigmas (SIDMID), analysiert. Die korrespondierenden, deskriptiven Statistiken der vier Parallelgruppen sind für SID und MID einzeln in Tabelle 8 und Tabelle 9 dargestellt. Für SIDMID kombiniert sind die deskriptiven Statistiken – aus Gründen der Übersichtlichkeit – der separaten Tabelle 10 zu entnehmen.

Ein Proband der CBD | THC Gruppe (Identifikationsnummer 1000117) wies ein auffälliges Gesamtfehlerprofil auf, bei dem nicht sicher davon ausgegangen werden konnte, dass der Proband die Aufgabe tatsächlich korrekt bearbeiten konnte oder wollte. Es ist möglich, dass er die Aufgabe nicht vergleichbar gut wie die anderen Probanden verstanden hatte oder sich nicht in der geforderten Art und Weise anstrengen wollte oder konnte. Der Proband reagierte nie auf die Ankündigungsreize der Neutralbedingung der SID und MID Paradigmen und zeigte zusätzlich 15 zu frühe Reaktionen in der Belohnungsbedingung des SID-Paradigmas. Da dieser Proband systematische Verzerrungen der Ergebnisse verursachen könnte, wurde er in den folgenden Analysen explorativ ausgeschlossen

Ein weiterer Proband der CBD | THC Gruppe (Identifikationsnummer 1000155) wies zahlreiche zu frühe Reaktionen auf. Diese zu frühen Reaktionen unterteilten sich in sechs in der SID Belohnungsbedingung und zehn zu frühe Reaktionen in der SID Neutralbedingung sowie zehn zu frühe Reaktionen in der MID Belohnungsbedingung und zehn in der MID Neutralbedingung. Deswegen wurde angenommen, dass er das Paradigma wegen der Substanzwirkung nicht vollumfänglich korrekt bearbeiten konnte. Es bestand demnach keine Notwendigkeit diesen Probanden aus einer der folgenden Analysen explorativ auszuschließen.

Tabelle 8.

Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter des sozialen Belohnungsparadigmas der vier Parallelgruppen (N = 60).

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Gesamt</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	198	329	255 (38)	215	293	241 (21)	213	365	258 (47)	212	330	247 (33)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	185	254	223 (21)	202	251	224 (14)	200	243	224 (15)	187	268	222 (24)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	30	63	53 (8.7)	50	63	56 (4.3)	43	60	54 (4.3)	0	60	48 (15)
Anzahl Verpasser	0	7	0.7 (1.8)	0	1	0.3 (0.5)	0	2	0.5 (0.7)	0	15	1.5 (3.8)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	7	2.6 (1.9)	0	4	1.6 (1.4)	0	9	2.6 (2.3)	0	16	4.9 (4.7)
Anzahl zu langsame Reaktion	7	14	10.7 (2.1)	7	14	11.3 (1.6)	8	14	10.8 (1.9)	0	13	9.3 (3.3)
<b>Belohnungsbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	202	417	246 (54)	201	266	230 (18)	197	474	265 (86)	202	414	248 (52)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	187	253	223 (21)	193	247	221 (15)	186	245	223 (17)	171	273	220 (30)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	40	80	63 (12.3)	53	80	65 (10.5)	40	80	60 (12.7)	0	73	53 (17.7)
Anzahl Verpasser	0	2	0.1 (0.5)	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.3)	0	1	0.1 (0.2)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	4	1.3 (1.4)	0	3	1.1 (1.0)	0	4	1.6 (1.1)	0	15	3.4 (3.9)
Anzahl zu langsame Reaktion	2	6	4.2 (1.4)	2	7	4.1 (1.5)	2	7	4.4 (1.6)	0	7	3.6 (2.0)
<b>Kontrollbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	193	465	265 (63)	220	320	252 (27)	217	311	252 (24)	209	293	247 (25)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	171	260	223 (22)	203	263	229 (16)	197	249	224 (16)	193	260	223 (21)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	20	67	44 (13.3)	27	67	47 (11.9)	27	73	48 (11.9)	0	60	43 (15.3)
Anzahl Verpasser	0	5	0.6 (1.3)	0	1	0.3 (0.5)	0	2	0.4 (0.7)	0	15	1.4 (3.8)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	3	1.3 (1.0)	0	3	0.5 (0.8)	0	6	1 (1.6)	0	10	1.5 (2.5)
Anzahl zu langsame Reaktion	5	9	6.5 (1.6)	5	11	7.1 (1.6)	2	10	6.4 (2.3)	0	8	5.7 (2.1)

Anmerkungen. <sup>a</sup> RT, Reaktionszeit in Millisekunden (ms); CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min, Minimum; MW, arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

Tabelle 9.

Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter des monetären Belohnungsparadigmas der vier Parallelgruppen (N = 60).

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Gesamt</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	215	290	240 (22)	200	336	235 (33)	215	310	244 (28)	207	324	249 (33)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	203	262	220 (18)	186	234	210 (14)	200	252	223 (19)	182	260	219 (26)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	37	63	54 (6.6)	50	70	58 (4.7)	43	60	53 (5.4)	27	73	52 (10.3)
Anzahl Verpasser	0	5	1.1 (1.3)	0	2	0.8 (0.8)	0	4	1.1 (1.2)	0	15	2 (3.9)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	7	2.1 (2.1)	0	3	1.1 (1.1)	0	8	2.3 (2.3)	0	20	3.9 (5.1)
Anzahl zu langsame Reaktion	8	13	10.5 (1.4)	6	13	10.7 (2.2)	6	13	10.7 (1.9)	1	13	8.6 (3.4)
<b>Belohnungsbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	204	285	228 (22)	189	247	216 (16)	199	288	231 (26)	182	433	247 (57)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	199	258	218 (18)	173	231	209 (15)	188	252	222 (22)	169	260	221 (24)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	47	87	68 (12.1)	53	80	68 (9.7)	40	87	64 (14)	27	93	64 (19)
Gewinn (in Euro)	14	26	20.4 (3.6)	16	24	20.3 (2.9)	12	26	19.2 (4.2)	8	28	19 (5.7)
Anzahl Verpasser	0	0	0 (0)	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.3)	0	0	0 (0)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	5	1.4 (1.4)	0	2	0.7 (0.7)	0	5	1.5 (1.6)	0	10	2 (2.6)
Anzahl zu langsame Reaktion	1	5	3.4 (1.2)	1	7	4.2 (1.6)	1	6	3.9 (1.3)	1	6	3.5 (1.6)
<b>Kontrollbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	220	296	253 (25)	211	482	257 (66)	220	366	258 (37)	198	319	250 (38)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	203	268	224 (20)	175	243	212 (19)	199	252	224 (18)	175	269	214 (31)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	20	53	41 (8.7)	27	67	48 (11.4)	13	53	42 (10.6)	0	60	40 (16.8)
Anzahl Verpasser	0	5	1.1 (1.3)	0	2	0.8 (0.8)	0	4	1 (1.3)	0	15	2.0 (3.9)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	4	0.7 (1.1)	0	3	0.5 (0.9)	0	5	0.9 (1.4)	0	10	1.9 (2.7)
Anzahl zu langsame Reaktion	5	9	7.1 (1.0)	4	10	6.5 (1.7)	2	11	6.8 (2.4)	0	9	5.1 (2.8)

Anmerkungen. <sup>a</sup> RT, Reaktionszeit in Millisekunden (ms); CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min, Minimum; MW, arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

Tabelle 10.

Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter der kombinierten SIDMID Auswertung der vier Parallelgruppen (N = 60).

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Gesamt</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	208	282	247 (24)	212	296	238 (23)	214	309	251 (32)	210	327	248 (33)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	194	258	221 (18)	201	240	217 (12)	201	246	223 (17)	185	259	219 (24)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	40	62	54 (6.2)	52	65	57 (4.1)	43	58	53 (4.3)	23	63	50 (10.7)
Anzahl Verpasser	0	12	1.8 (3.0)	0	3	1.1 (1.0)	0	4	1.5 (1.1)	0	30	3.5 (7.6)
Anzahl zu frühe Reaktion	1	13	4.7 (3.3)	0	7	2.7 (2.2)	0	14	4.9 (3.9)	1	36	8.8 (8.7)
Anzahl zu langsame Reaktion	16	24	21.1 (2.8)	13	26	21.9 (3.5)	15	27	21.5 (3.3)	1	25	17.9 (6.5)
<b>Belohnungsbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	204	312	237 (29)	200	257	223 (15)	204	357	248 (47)	201	423	247 (55)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	201	255	220 (17)	197	237	215 (12)	196	247	222 (18)	176	258	219 (24)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	47	83	65 (9.2)	53	80	66 (7.2)	40	83	62 (11.5)	33	73	58 (12.4)
Anzahl Verpasser	0	2	0.1 (0.5)	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.4)	0	1	0.1 (0.3)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	9	2.7 (2.2)	0	5	1.7 (1.4)	0	8	3.1 (2.3)	0	16	5.4 (5.0)
Anzahl zu langsame Reaktion	4	11	7.6 (2.3)	4	14	8.3 (2.4)	4	13	8.3 (2.3)	1	12	7.1 (2.8)
<b>Kontrollbedingung</b>												
Gemittelte RT <sup>a</sup>	207	354	259 (37)	221	383	254 (41)	220	338	255 (28)	212	306	248 (31)
Gemittelte RT erfolgreiche Reaktion <sup>a</sup>	187	262	224 (20)	202	248	220 (15)	200	247	224 (16)	195	259	219 (24)
Prozent erfolgreiche Reaktionen	23	57	42 (9.3)	33	67	48 (7.7)	27	63	45 (9.8)	0	57	41 (14.8)
Anzahl Verpasser	0	10	1.7 (2.5)	0	3	1.1 (1.0)	0	4	1.4 (1.2)	0	30	3.4 (7.6)
Anzahl zu frühe Reaktion	0	6	2.1 (1.7)	0	5	1.0 (1.6)	0	7	1.9 (2.3)	0	20	3.4 (4.9)
Anzahl zu langsame Reaktion	10	17	13.5 (1.9)	9	17	13.6 (2.4)	5	20	13.2 (4.1)	0	17	10.8 (4.6)

*Anmerkungen.* <sup>a</sup> RT, Reaktionszeit in Millisekunden (ms); CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min., Minimum; MW, arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

### 3.6.3.1 SID

#### *Deskriptive Statistiken*

Insgesamt wurde während des SID-Paradigmas zu 0, 63; 52.8 (9.5) Prozent korrekt reagiert. In der, die soziale Belohnung indizierenden Bedingung war die Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen deskriptiv – über die 60 Probanden – höher (0, 80; 60.1 (14)) als in der neutralen Bedingung (0, 73; 45.6 (13)). Wie vorab bereits kurz beschrieben, hat ein Proband der CBD | THC Gruppe die Kontrollbedingung des SID-Paradigma nicht bearbeitet und zusätzlich in der Belohnungsbedingung 15 ml zu früh reagiert.

Die Reaktionszeit betrug 198, 365; 250 (36) Millisekunden und die Anzahl der Fehler stellte sich – über die beiden paradigmeneinhärenten Bedingungen und die 60 Probanden hinweg – wie folgt dar: Anzahl Verpasser: 0, 15; 0.73 (2.2), Anzahl zu frühe Reaktion: 0, 16; 2.9 (3.0), Anzahl zu langsame Reaktion: 1, 14; 10.5 (2.4). Zu langsame Reaktionen traten demnach – insgesamt und deskriptiv – deutlich häufiger auf als die anderen beiden Fehlerarten.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Initial schien sich mindestens eine der vier Behandlungsgruppen statistisch signifikant von den anderen Gruppen im Hinblick auf die Gesamtanzahl der zu frühen Reaktionen während des SID-Paradigmas zu unterscheiden (Kruskal-Wallis  $H = 8.09$ ,  $P = 0.044$ ; siehe Abbildung 13).

#### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Das Abschlusstestverfahren ergab bezüglich der zu frühen Reaktionen während des SID-Paradigmas keine statistisch signifikanten, paarweisen Gruppenunterschiede.

#### *Post-hoc Evaluation korrelativer Zusammenhänge*

Es bestand kein signifikanter korrelativer Zusammenhang des bedeutsamen Verhaltensparameters mit den Serum-Substanzspiegeln oder der induzierten Psychopathologie.

#### *Weitere Exploration*

Der signifikante Effekt auf die zu frühen Reaktionen schien mitverursacht durch den beschriebenen, behavioral insgesamt auffälligen Probanden mit der Identifikationsnummer 1000117 der CBD | THC Gruppe mitverursacht zu sein, der zusätzlich bezüglich der Gesamtanzahl der Verpasser während des SID-Paradigmas auffällig war. Dieser Proband wurde daher explorativ ausgeschlossen und die sich anschließende erneute inferenzstatistische Betrachtung ließ für beide Leistungsparameter keine signifikanten Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen erkennen (Kruskal-Wallis-Tests,  $P > 0.05$ ). Der Proband mit der Identifikationsnummer 1000155 wurde nicht ausgeschlossen, da er gemäß der Inspektion seines Gesamtfehlerprofils real und mutmaßlich durch das Prüfpräparat in seiner Leistungsfähigkeit beeinträchtigt war.



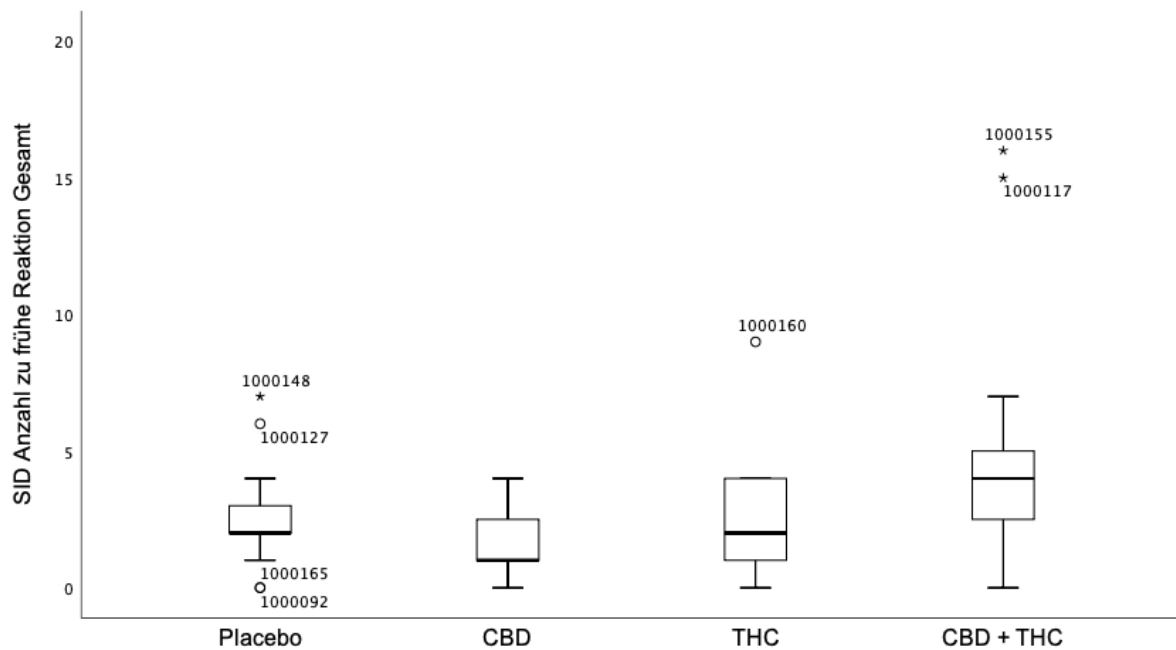


Abbildung 13. Boxplots der Gesamtanzahl zu frühe Reaktion des SID-Paradigmas der vier Parallelgruppen (Kruskal-Wallis  $H = 8.09$ ,  $P = 0.044$ ).

### 3.6.3.2 MID

#### Deskriptive Statistiken

In dem MID-Paradigma wurde insgesamt zu 27, 73; 54.3 (7.3) Prozent korrekt reagiert. In der monetären Belohnungsbedingung war die Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen deskriptiv – über die 60 Probanden – höher 27, 93; 65.8 (13.9), als in der neutralen Bedingung (0, 67; 42.8 (12.4)). Demnach wurden insgesamt 8, 28; 19.7 (4.2) Euro gewonnen. Wie zuvor beschrieben, hatte ein Proband der CBD|THC Gruppe die Kontrollbedingung des MID-Paradigma nicht bearbeitet.

Insgesamt betrug die Reaktionszeit 200, 336; 242 (29) Millisekunden und die Gesamtanzahl der Fehler – über die Bedingungen des Paradigmas und die Parallelgruppen hinweg – stellte sich deskriptiv wie folgt dar: Anzahl Verpasser: 0, 15; 1.2 (2.2), Anzahl zu frühe Reaktion: 0, 20; 2.4 (3.1), Anzahl zu langsame Reaktion: 1, 13; 10.1 (2.5). Zu langsame Reaktion traten demnach – insgesamt und deskriptiv – deutlich häufiger auf als die anderen beiden Fehlerarten.

#### Inferenzstatistische Betrachtung

Beim MID Paradigma wurde nur für die Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen Gesamt ein signifikanter Behandlungseffekte beobachtet.

Mindestens ein paarweiser Einzelvergleich schien, hinsichtlich dieses MID-Gesamtleistungsparameters, signifikant voneinander abzuweichen (Kruskal-Wallis  $H = 8.0$ ,  $P = 0.046$ ; siehe Abbildung 14). Wenn die Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen der Belohnungsbedingung und der Kontrollbedingung, wiederum separat betrachtet wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Da es keine Gruppenunterschiede bezüglich der Prozentzahl erfolgreiche Reaktionen in der Belohnungsbedingung gab, gewannen die Probanden aller Gruppen in etwa den gleichen zusätzlichen Geldbetrag (Kruskal-Wallis  $H = 1.1$ ,  $P = 0.789$ ). Auch bei der Betrachtung

tung alle in Tabelle 9 separat abgebildeten Fehlerarten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parallelgruppen beobachtet.

#### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Das Abschlusstestverfahren identifizierte bezüglich der Prozentzahl der erfolgreichen Reaktionen Gesamt des MID Paradigmas einen statistisch signifikanten paarweisen Gruppenunterschied. Probanden der CBD | PLA Gruppe wiesen eine signifikant höhere Gesamtprozentzahl korrekter Reaktionen auf als die Probanden der CBD | THC Gruppe (Mann-Whitney  $U = 53.0$ ,  $Z = -2.52$ ,  $P = 0.013$ ; siehe Abbildung 14).

#### *Post-hoc Evaluation korrelativer Zusammenhänge*

Es lagen keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge dieses bedeutsamen Verhaltensparameters mit den Serum-Substanzspiegeln oder der induzierten Psychopathologie vor.

#### *Weitere Exploration*

Die CBD | THC Gruppe wies einen Extremwert bezüglich der Gesamtanzahl der Verspesser während des MID-Paradigmas auf. Es handelt sich dabei um den zu Beginn beschriebenen Probanden mit einem auffälligen Gesamtfehlerprofil (Identifikationsnummer: 1000117), sodass dieser Proband explorativ ausgeschlossen wurde. Die sich anschließende explorative inferenzstatistische Betrachtung ließ keinen signifikanten Behandlungsgruppeneffekt erkennen (Kruskal-Wallis-Test,  $P > 0.05$ ).

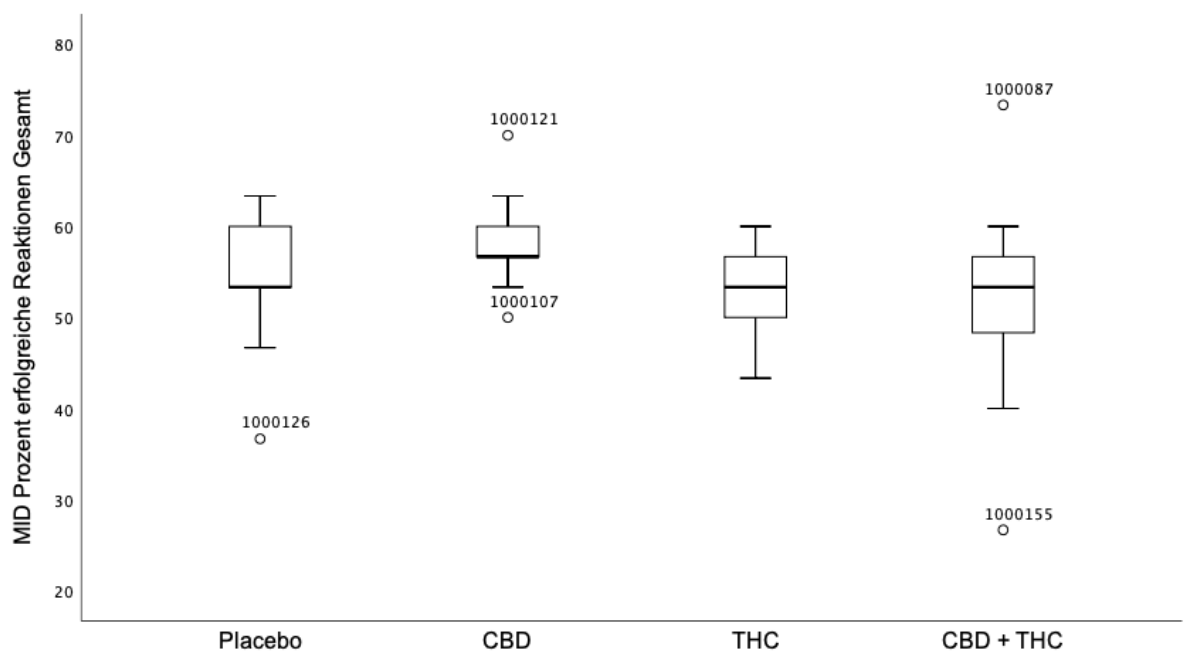


Abbildung 14. Boxplots der Prozentzahl der erfolgreichen Reaktionen Gesamt des MID-Paradigmas der vier Parallelgruppen (Kruskal-Wallis  $H = 7.97$ ,  $P = 0.046$ ).

### 3.6.3.3 SIDMID

#### *Deskriptive Statistiken*

Insgesamt wurde hinsichtlich der kombinierten Betrachtung der beiden Belohnungsparadigmen insgesamt zu 23, 65; 54 (7.2) Prozent erfolgreich auf die dargebotenen Stimuli reagiert. In den Belohnungsbedingungsdurchgängen war die Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen deskriptiv – über die beiden Paradigmen und die 60 Probanden gemittelt – höher 33, 83; 62.9 (10.5), als in den Durchgängen der Kontrollbedingung (0, 67; 44.2 (10.8)). Wie bereits beschrieben, bearbeitete ein Proband der CBD|THC Gruppe die Kontrollbedingung des SID- und des MID-Paradigma nicht und reagierte zusätzlich in der SID-Belohnungsbedingung 15 mal zu früh.

Die Reaktionszeit betrug 208, 327; 246 (28) Millisekunden und die Anzahl der Fehler stellte sich – über die beiden paradigmeneinhärenten Bedingungen und die 60 Probanden hinweg – wie folgt dar: Anzahl Verpasser: 0, 30; 1.97 (4.2), Anzahl zu frühe Reaktion: 0, 36; 5.3 (5.5), Anzahl zu langsame Reaktion: 1, 27; 20.6 (4.5). In allen Parallelgruppen reagierten die Probanden deskriptiv in der Kontrollbedingung langsamer als in der Belohnungsbedingung.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Auch bei der kombinierten Betrachtung der beiden Belohnungsparadigmen, als zwei Durchgänge eines Paradigmas, unterschieden sich die vier Gruppen statistisch nur bezüglich der Gesamtanzahl zu früher Reaktionen dar (Kruskal-Wallis  $H = 9.11$ ,  $P = 0.028$ ; siehe Abbildung 15). Die separate Betrachtung der Anzahl der zu frühen Reaktionen ließ in der Belohnungsbedingung lediglich einen Trend in Richtung Signifikanz erkennen (Kruskal-Wallis  $H = 7.48$ ,  $P = 0.058$ ), der in der Kontrollbedingung ebenfalls existent war (Kruskal-Wallis  $H = 6.79$ ,  $P = 0.079$ ). Alle weiteren in Tabelle 10 abgebildeten behavioralen Parameter unterschieden sich nicht signifikant, wengleich die Prozentzahl erfolgreiche Reaktionen Gesamt für die kombinierte SIDMID Betrachtung einen Trend in Richtung Signifikanz aufwies (Kruskal-Wallis  $H = 6.53$ ,  $P = 0.088$ ; siehe Abbildung 16). Zudem ist in Abbildung 16 ersichtlich, dass auch die PLA|PLA Gruppe eine hohe Varianz im Hinblick auf die Gesamtprozentzahl erfolgreiche Reaktionen der kombinierten Betrachtung der beiden Belohnungsparadigmen aufweist.

#### *Post-hoc Vergleiche: Abschlusstestverfahren*

Nach dem Abschlusstest unterschieden sich hinsichtlich der Gesamtanzahl der zu frühen Reaktionen, die CBD|PLA und CBD|THC-Behandlungsgruppe statistisch signifikant voneinander (Mann-Whitney  $U = 44.0$ ,  $Z = -2.86$ ,  $P = 0.004$ ). Die CBD|PLA Gruppe wies dabei eine signifikant geringere Anzahl zu früher Reaktionen auf (siehe Abbildung 15).

#### *Post-hoc Evaluation korrelativer Zusammenhänge*

Es lagen keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge des signifikanten Parameters mit den Serumspiegeln der Substanzen oder der induzierten Psychopathologie vor.

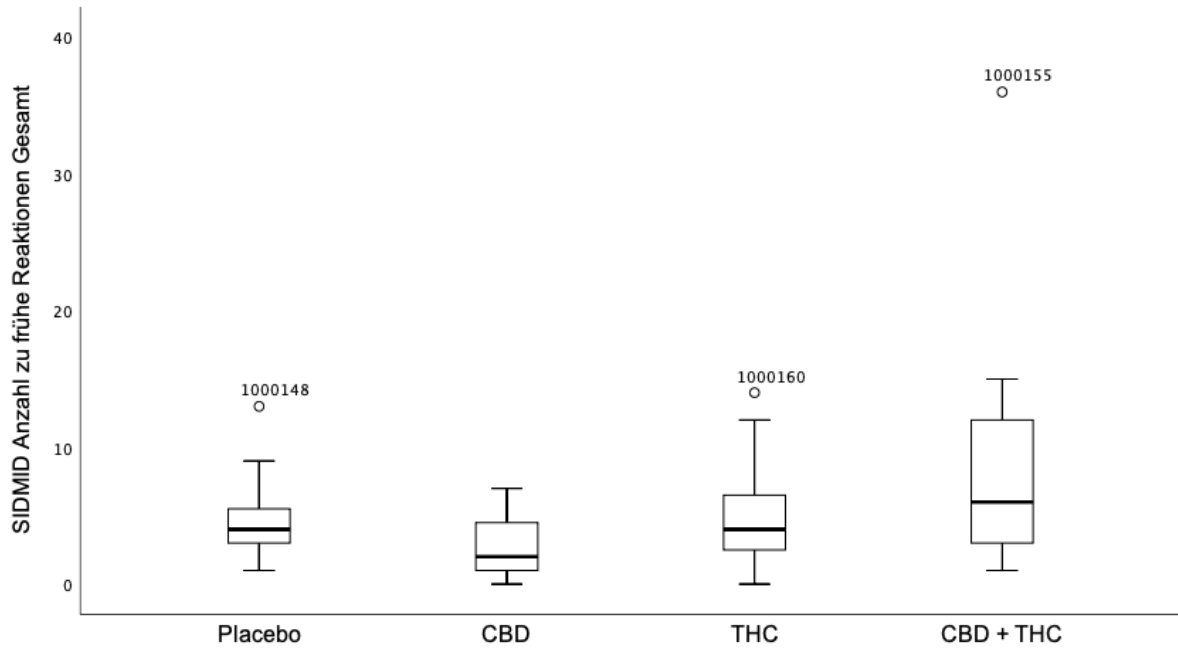


Abbildung 15. Boxplots der Gesamtanzahl zu frühe Reaktionen der kombinierten Betrachtung der SID und MID Paradigmen der vier Parallelgruppen (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.028$ ).

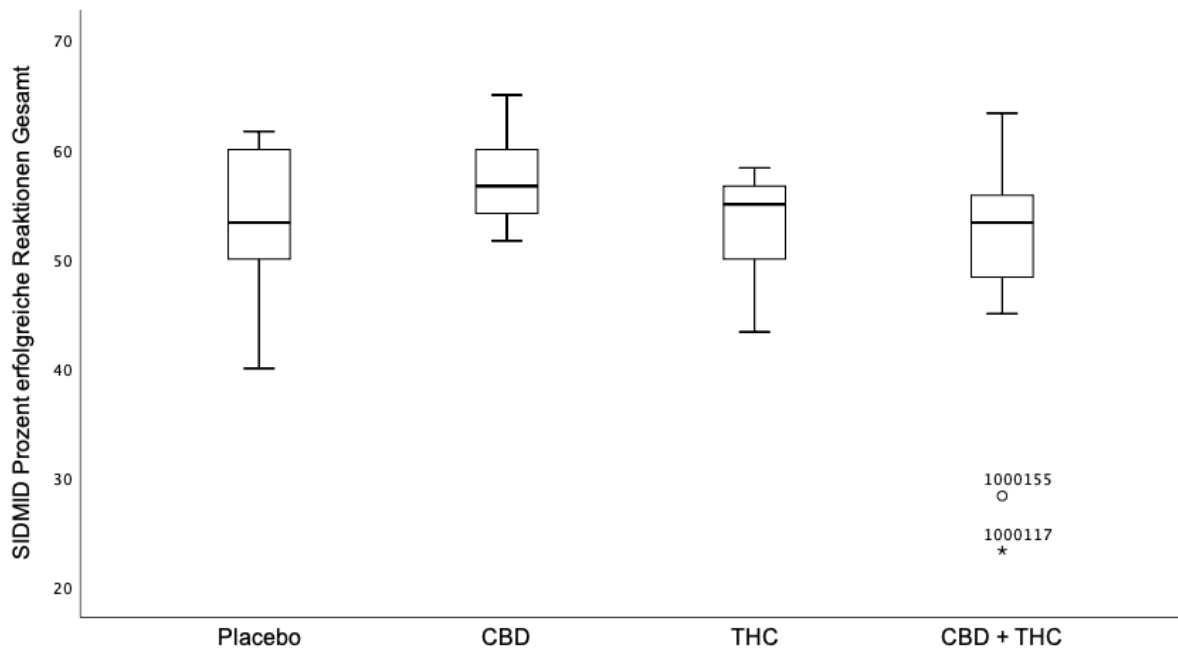


Abbildung 16. Boxplots der Gesamtprozentzahl erfolgreiche Reaktionen der kombinierten Betrachtung der SID und MID Paradigmen der vier Parallelgruppen (Kruskal-Wallis-Test,  $P > 0.05$ ).

### *Weitere Exploration*

Der CBD | THC-behandelte Proband, dessen Gesamtfehlerprofil auffällig war (Identifikationsnummer 1000117), wurde erneut wegen der systematischen nicht Reaktionen (Verpasser) explorativ ausgeschlossen. Die sich anschließende explorative inferenzstatistische Betrachtung ließ weiterhin keinen signifikanten Behandlungsgruppeneffekt erkennen (Kruskal-Wallis-Test,  $P > 0.05$ ).

## 3.7 Qualität der Bildgebungsdaten

Im Rahmen des Preprocessings wurden automatisiert Parameter mitberechnet, die die Magnetqualität während jeder einzelnen Akquisition, als auch das Ausmaß an Bewegung innerhalb des Magnetresonanztomographen quantifizieren. Insgesamt genügen die akquirierten fMRT-Zeitreihen den diesbezüglichen gängigen Qualitätsstandards.

Zudem verdeutlichte die inferenzstatistische Betrachtung, dass bezüglich dieser Datenqualitätsaspekte keine Unterschiede zwischen den Paradigmen und insbesondere den Parallelgruppen hinsichtlich der akquirierten Zeitreihen bestehen. Die Details sind den beiden folgenden Absätzen zu entnehmen.

### 3.7.1 Qualität der akquirierten strukturellen und funktionellen Volumes

Das hoch-aufgelöste, spezifische, anatomische Referenzbild, die MP-RAGE-Akquisition der Individuen, wurde seitens der approbierten Mediziner – auch im Hinblick auf die Lumbalpunktion – ausgiebig, visuell inspiziert. Die Akquisitionen der 60 Probanden wiesen strukturell keinerlei pathologischen Auffälligkeiten auf.

Im Folgenden werden die Verteilungsmaße und deskriptiven Statistiken [Perzentile 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung)] der Kennwerte der Magnetqualität der Gesamtstichprobe ( $N = 60$ ), für jedes Paradigma einzeln, dargestellt.

#### *Faces*

Die, den gängigen Qualitätsstandards genügenden Verteilungsmaße und deskriptiven Statistiken der Magnetqualität der insgesamt 60 Probanden lauteten für das Faces-Paradigma wie folgt: Spikes = 0, 0, 0, 0, 9; 0.45 (1.4); SNR = 58.85, 70.57, 78.04, 85.99, 103.44; 78.97 (10.39); SFNR = 118.31, 258.99, 345.71, 429.53, 563.28; 339.87 (112.9); SGR = 11.9, 17.4, 19.13, 21.11, 25.07; 19.06 (2.64).

#### *N-Back*

Die für das N-Back Paradigma resultierenden Verteilungsmaße und deskriptive Statistiken der Gesamtstichprobe lauten wie folgt: Spikes = 0, 0, 0, 0, 36; 1.37 (5.14); SNR = 58.95, 70.94, 78.2, 86.7, 104.5; 79.21 (10.49); SFNR = 136.06, 270.11, 349.57, 419.58, 566.57; 341.46 (106.27); SGR = 12.02, 17.61, 19.14, 20.86, 24.98; 19.01 (2.59). Die Magnetqualität entspricht somit auch für dieses Paradigma gängigen Standards.

#### *SID und MID*

Dies war gleichermaßen der Fall für die beiden Belohnungsparadigmen (SID: Spikes = 0, 0, 0, 0, 31; 0.77 (4.03); SNR = 58.19, 71.41, 76.69, 86.17, 104.23; 78.64 (10.26); SFNR = 112.15, 245.26, 305.8, 374.25, 495.28; 305.77 (91.74); SGR = 11.14, 17.24, 18.98, 21.17, 25.02; 19 (2.87); MID: Spikes = 0, 0, 0, 0, 35; 1.08 (4.89); SNR =

57.96, 71.17, 77.12, 85.89, 104.17; 78.86 (10.14); SFNR = 109.9, 231.25, 294.44, 386.83, 577.69; 308.55 (101.98); SGR = 11.55, 17.02, 18.95, 21.05, 24.74; 18.91 (2.79).

Die Verteilungsmaße und deskriptiven Statistiken der Qualität der Akquisitionen des Magnetresonanztomographen, der Paradigmen – unterteilt nach und damit einzeln für die vier Parallelgruppen – sind in Tabelle 14 des Anhangs dargestellt.

### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die statistische Analyse identifiziert keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parallelgruppen hinsichtlich der Kennwerte der Magnetqualität des Scanners (Kruskal-Wallis-Tests, alle *P* Werte > 0.05).

### 3.7.2 Bewegungsmaße

Im Folgenden werden die Verteilungsmaße und deskriptiven Statistiken [Perzentile 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung)] der Bewegungsparameter, der Gesamtstichprobe (*N* = 60), für jedes Paradigma einzeln dargestellt.

#### *N-Back*

Die Bewegungsparameter der 60 Probanden des N-Back Paradigma lauteten wie folgt: max. Translation = 0.1, 0.24, 0.39, 0.72, 2.04; 0.56 (0.43); max. Rotation = 0.13, 0.28, 0.5, 0.86, 3.03; 0.67 (0.55); max. FD = 0.07, 0.17, 0.26, 0.5, 2.17; 0.39 (0.37); gemittelttes FD = 0.03, 0.05, 0.07, 0.08, 0.22; 0.07 (0.04); Prozent Volumes FD > 0.5 mm = 0, 0, 0, 0.1, 0.07; 0.01 (0.01).

Die Bewegungsparameter der fMRT-Akquisition des N-Back-Paradigmas genügen damit den gängigen Qualitätsstandards.

#### *Faces*

Während der Bearbeitung des Faces-Paradigma stellten sich die Bewegungsparameter der Gesamtstichprobe wie folgt dar: absolute, maximale Translation (max. Translation) = 0.09, 0.24, 0.38, 0.51, 2.61; 0.48 (0.45); absolute, maximale Rotation ax. Rotation = 0.09, 0.23, 0.34, 0.50, 5.56; 0.54 (0.87); maximales „framewise displacement“ (max. FD) = 0.07, 0.19, 0.33, 0.49, 4.2; 0.51 (0.77); gemittelttes FD = 0.02, 0.05, 0.07, 0.1, 0.28; 0.08 (0.04); Prozent Volumes FD > 0.5 mm = 0, 0, 0, 0, 0.1; 0.01 (0.02).

Insgesamt genügen die akquirierten fMRT-Daten hinsichtlich der Bewegungsparameter des Faces-Paradigmas somit gängigen Qualitätsstandards.

#### *SID und MID*

Für die beiden Belohnungsparadigmen einzeln, lässt sich Bewegung, während der Bearbeitung der Paradigmen, anhand der folgenden Verteilungsmaße und deskriptiven Kenngrößen charakterisieren: SID max. Translation = 0.15, 0.3, 0.57, 0.87, 2.75; 0.7 (0.52); SID max. Rotation = 0.14, 0.33, 0.48, 0.65, 1.67; 0.56 (0.33); SID max. FD = 0.11, 0.28, 0.43, 0.74, 2.35; 0.61 (0.47); SID gemittelttes FD = 0.04, 0.08, 0.1, 0.14, 0.25; 0.12 (0.05); SID Prozent Volumes FD > 0.5 mm = 0, 0, 0, 0.01, 0.12; 0.01 (0.03); MID max. Translation = 0.18, 0.38, 0.6, 0.82, 2.35; 0.71 (0.49); MID max. Rotation = 0.12, 0.31, 0.46, 0.64, 2.39; 0.58 (0.42); MID max. FD = 0.13, 0.28, 0.42,

0.66, 2.28; 0.59 (0.5); MID gemittelttes FD = 0.04, 0.07, 0.09, 0.12, 0.43; 0.11 (0.06); MID Prozent Volumes FD > 0.5 mm = 0, 0, 0, 0.01, 0.34; 0.02 (0.05).

Insgesamt genügen auch die Bewegungsparameter der fMRT-Akquisitionen der beiden Belohnungsparadigmen den gängigen Qualitätsstandards.

Ergänzend sind die Verteilungsmaße und deskriptiven Statistiken der Bewegungsparameter jedes Paradigmas – unterteilt für die vier Parallelgruppen Tabelle 15 des Absatzes 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs zu entnehmen.

### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Durch die inferenzstatistische Betrachtung konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Parallelgruppen hinsichtlich der Bewegungsmaße der einzelnen Paradigmen identifiziert werden (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

## 3.8 Parametrische Analyse der fMRT-Daten auf Gruppenebene

Vor dem Hintergrund der höheren Teststärke, wurden die fMRT-Daten, trotz den aus der Stichprobengröße resultierenden limitierenden, zunächst mittels eines „Vollfaktoriellen“ Designs analysiert.

### 3.8.1 Haupteffekt der Aufgabe

Alle Paradigmen führten in der Gesamtstichprobe zu robusten BOLD-Signal Veränderungen während der Experimentalbedingung verglichen mit der Kontrollbedingung (Zwei-Zurück-Bedingung > Null-Zurück-Bedingung, Gesichter > Formen, Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung). Die umgekehrten Kontraste wiesen keine signifikanten Effekte auf.

#### *N-Back*

In dem Anhang sind in Tabelle 16 des Absatzes 5.2. Zusätzliche Ergebnisse die Aktivierungshaupteffekte der Aufgabenbedingungen der relevanten Kontraste des N-Back-Paradigmas dargestellt. Des Weiteren sind in Abbildung 27 bis Abbildung 31 dieses Absatzes des Anhangs die Aktivierungshaupteffekte der Gesamtstichprobe als „overlays“ – gesamt und maskiert mit den spezifischen ROI-Masken, jeweils zentriert innerhalb der Peak-Voxel – abgebildet.

#### *Faces*

In Tabelle 17 des Absatzes 5.2. Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs sind die Aktivierungshaupteffekte der Aufgabe des relevanten Kontrasts des Faces-Paradigma dargestellt. Außerdem sind in Abbildung 32 desselben Absatzes Aktivierungshaupteffekte der Gesamtstichprobe als „overlays“ – insgesamt und maskiert mit den spezifischen ROI-Masken, jeweils zentriert innerhalb der Peak-Voxel – abgebildet.

#### *SID und MID*

Die Haupteffekte der differenziellen Aktivierung der kombinierten Auswertung der SID und MID Paradigmen sind Tabelle 18 des Anhangs zu entnehmen.

Des Weiteren sind im Anhangs in Abbildung 33 bis Abbildung 35 des Absatzes 5.2. Zusätzliche Ergebnisse „overlays“ der Aktivierungshaupteffekte der Gesamtstichprobe

be als – gesamt und maskiert mit den spezifischen ROI-Masken, jeweils zentriert innerhalb der Peak-Voxel – abgebildet.

### 3.8.2 Haupteffekt der Behandlungsgruppe

Die vier etablierten Paradigmen, die zu der Erfassung der neuronalen Korrelate von Aktivierung der interessierenden, spezifischen Hirnfunktionen eingesetzt wurden, ließen – parametrisch und in dem „whole brain space“ betrachtet – die a priori vermuteten, statistisch bedeutsamen Behandlungsgruppeneffekte, bei dem gewählten Signifikanzschwellenwert von  $P_{FWE} < 0.05$ , nicht erkennen.

In Abbildung 36 des Anhangs unter 5.2 Zusätzliche Ergebnisse ist exemplarisch ein SPM Outputs des inferenzstatistisch nicht signifikant vorhandenen Haupteffekts der Behandlungsgruppe des N-Back-Paradigmas dargestellt. Dieser Abbildung kann zugleich die „2<sup>nd</sup> Level“ Modellspezifikation entnommen werden.

Auch die zusätzliche, explorative, liberalere „whole brain“ Analyse, mit einem unkorrigierten Signifikanzschwellenwert von  $P < 0.001$ , deutete bezüglich der fMRT-Paradigmen, auf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Parallelgruppen hin (siehe Abbildung 36 unter 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs).

### 3.8.3 Sensitivitätsanalyse

Zusätzlich wurden explorativ – für alle Paradigmen – weitere Einfaktorielle Behandlungsgruppen-Modelle mit den demographischen Variablen als Kovariaten – berechnet. Wenngleich die Parallelgruppen sich nicht statistisch signifikant unterschieden, sollte damit sichergestellt werden, dass etwaige Effekte nicht durch die Effekte von Drittvariablen verschleiert wurden. Ziel war es, den Einfluss dieser potentiell konfundierenden Variablen, auf die abhängige Variable auszublenden, um eine denkbare Veränderung des Modells zu betrachten und einen Behandlungsgruppeneffekt möglicherweise doch zu erkennen. Dies gelang jedoch in keinem der zusätzlichen, explorativen Modelle. Auch nach der, damit intendierten Reduktion des Rauschens und der resultierenden Erhöhung der Trennschärfe, konnten im gesamten Gehirn („whole brain“ Analyse) keine statistisch signifikanten Effekte beobachtet werden.



### 3.9 Non-parametrische ROI Analyse

Die gemittelten Kontrastwerte der paradigmenpezifischen ROIs wurden extrahiert. Innerhalb jeder der betrachteten Regionen wies kein Kontrastwert eine Standardabweichung von  $\pm 2.5$  auf, sodass alle Kontrastwerte weiteren Analysen zugeführt werden konnten. Außerdem wurden die Kontrastwerte der Probanden, die hinsichtlich der Verhaltensparameter ein auffälliges Fehlerprofil aufwiesen, vor dem Hintergrund des möglichen Einflusses auf die resultierenden Kontrastwerte, gesondert inspiziert.

#### 3.9.1 N-Back-Paradigma

##### *Deskriptive Statistiken*

Die deskriptiven Statistiken der gemittelten Kontrastwerte (Zwei-Zurück > Null-Zurück) der für das N-Back-Paradigma spezifischen ROIs sind in Tabelle 11 dargestellt.

Drei Probanden der CBD | THC Behandlungsgruppe wichen bezüglich des behavioralen Leistungsprofils (Anzahl Fehler  $\geq 30$ ) deutlich von der Leistung der Gesamtstichprobe ab. Die Leistung lag damit jedoch immer noch über dem Zufallsniveau. Die korrespondierenden, gemittelten, extrahierten Kontrastwerte der ROIs ergaben keine Auffälligkeiten.

Da es sich bei den neuronalen Korrelaten der aufgabenspezifischen Aktivierung um die für die Fragestellung dieser Arbeit zentralen Parameter handelt, sind in Abbildung 17 und Abbildung 18 weitere Verteilungsmaße der gemittelten extrahierten Kontrastwerte der vier Parallelgruppen aller paradigmenpezifischen ROIs dargestellt.

##### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die gemittelten extrahierten Kontrastwerte der ROIs des N-Back Paradigmas wiesen keinerlei statistisch signifikante Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen auf (Kruskal-Wallis Tests, alle  $P > 0.05$ ). Lediglich in der lateral parietal L ROI bestand ein Trend in Richtung Signifikanz (Kruskal-Wallis Test,  $P = 0.063$ ).

Tabelle 11.

Deskriptive Statistiken der gemittelten Kontrastwerte aller paradigmen-spezifischen ROIs der Parallelgruppen.

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Faces ROIs</b>												
Amygdala L	0.02	1.09	0.41 (0.26)	0.05	0.87	0.3 (0.26)	-0.04	0.97	0.41 (0.3)	-0.28	0.52	0.18 (0.22)
Amygdala R	0.002	0.87	0.38 (0.23)	-0.17	0.72	0.24 (0.24)	-0.05	0.97	0.35 (0.27)	-0.12	0.59	0.21 (0.16)
<b>N-Back ROIs</b>												
lateral parietal L	-0.01	1.46	0.6 (0.44)	-0.07	1.62	0.48 (0.42)	0.31	1.94	0.83 (0.41)	-0.32	1.11	0.51 (0.37)
medial parietal	-0.1	0.94	0.56 (0.29)	-0.17	1.14	0.4 (0.38)	0.09	1.46	0.68 (0.43)	-0.34	1.4	0.6 (0.39)
lateral parietal R	0.05	1.7	0.78 (0.43)	-0.04	1.6	0.53 (0.48)	-0.17	1.72	0.93 (0.52)	-0.62	1.91	0.71 (0.57)
DLPFC 1 R	-0.09	0.99	0.45 (0.28)	-0.11	1.02	0.3 (0.28)	0.01	1.06	0.46 (0.3)	-0.26	0.8	0.38 (0.25)
DLPFC 2 R	-0.19	0.59	0.3 (0.21)	-0.18	0.64	0.17 (0.27)	-0.36	0.79	0.36 (0.31)	-0.23	0.77	0.32 (0.23)
<b>SID ROIs</b>												
VSNAcc L	-0.69	2.72	1.16 (1.06)	0.81	4.39	2.1 (1.09)	-3.36	4.37	1.65 (2.11)	-4.86	3.97	0.85 (2.14)
VSNAcc R	-0.41	5.02	1.98 (1.64)	0.62	5.2	2.36 (1.43)	-3.94	4.7	1.57 (2.3)	-3.52	4.37	1.12 (1.95)
<b>MID ROIs</b>												
VSNAcc L	-0.36	5.29	2.77 (1.63)	0.93	5.97	3.04 (1.23)	-4.31	6.58	2.77 (2.61)	-0.97	4.95	1.93 (1.83)
VSNAcc R	0.71	6.1	3.67 (1.64)	0.97	7.48	3.68 (1.56)	-4.32	7.66	3.07 (2.84)	-1.2	4.98	2.33 (2.01)
<b>SIDMID ROIs</b>												
VSNAcc L	-0.2	7.3	3.9 (2.1)	2.3	9.6	5.1 (2)	-7.6	10.6	4.4 (4.2)	-5.8	7	2.8 (3.4)
VSNAcc R	0.9	10.3	5.6 (2.8)	2	12.3	6 (2.6)	-8.26	11.4	4.6 (4.6)	-4.7	7.8	3.5 (3.4)

*Anmerkungen.* Bei den dargestellten Kontrastwerten handelt es sich um beliebige Zahlenwerte ohne Einheit (sog. „arbitrary values“). CBD, Cannabidiol; DLPFC, dorsolateraler präfrontaler Kortex; L, linke Hemisphäre; Max., Maximum; MID, monetäres Belohnungsparadigma; Min, Minimum; MW, arithmetisches Mittel; R, rechte Hemisphäre; SD, Standardabweichung; SID, soziales Belohnungsparadigma; VSNAcc, ventrales Striatum und Nucleus Accumbens;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

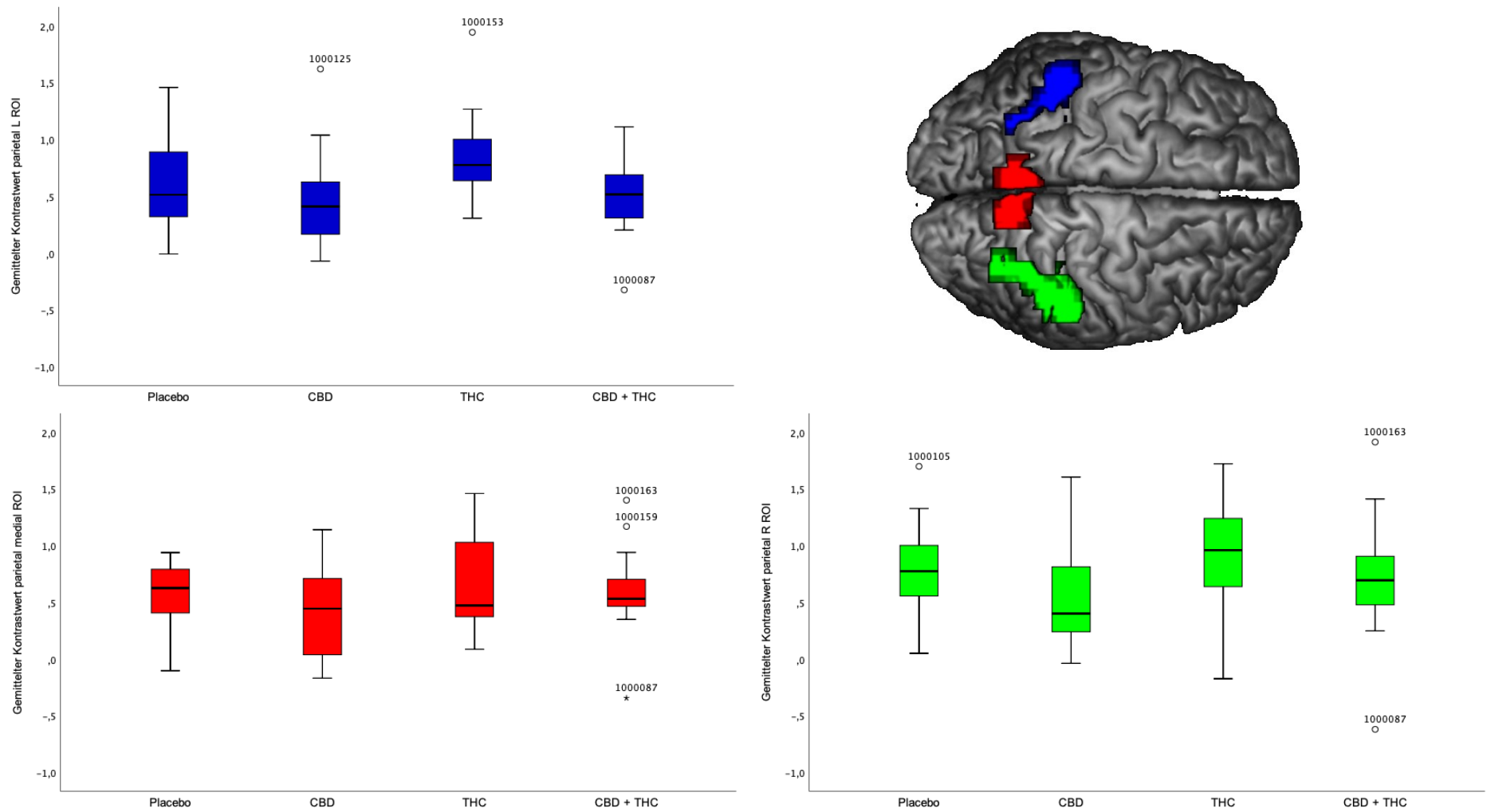


Abbildung 17. Verteilungsmaße der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen (links oben: parietal L blau, links unten: parietal medial rot, rechts unten: parietal R grün; sowie rechts oben: „surface render“ der drei ROIs).

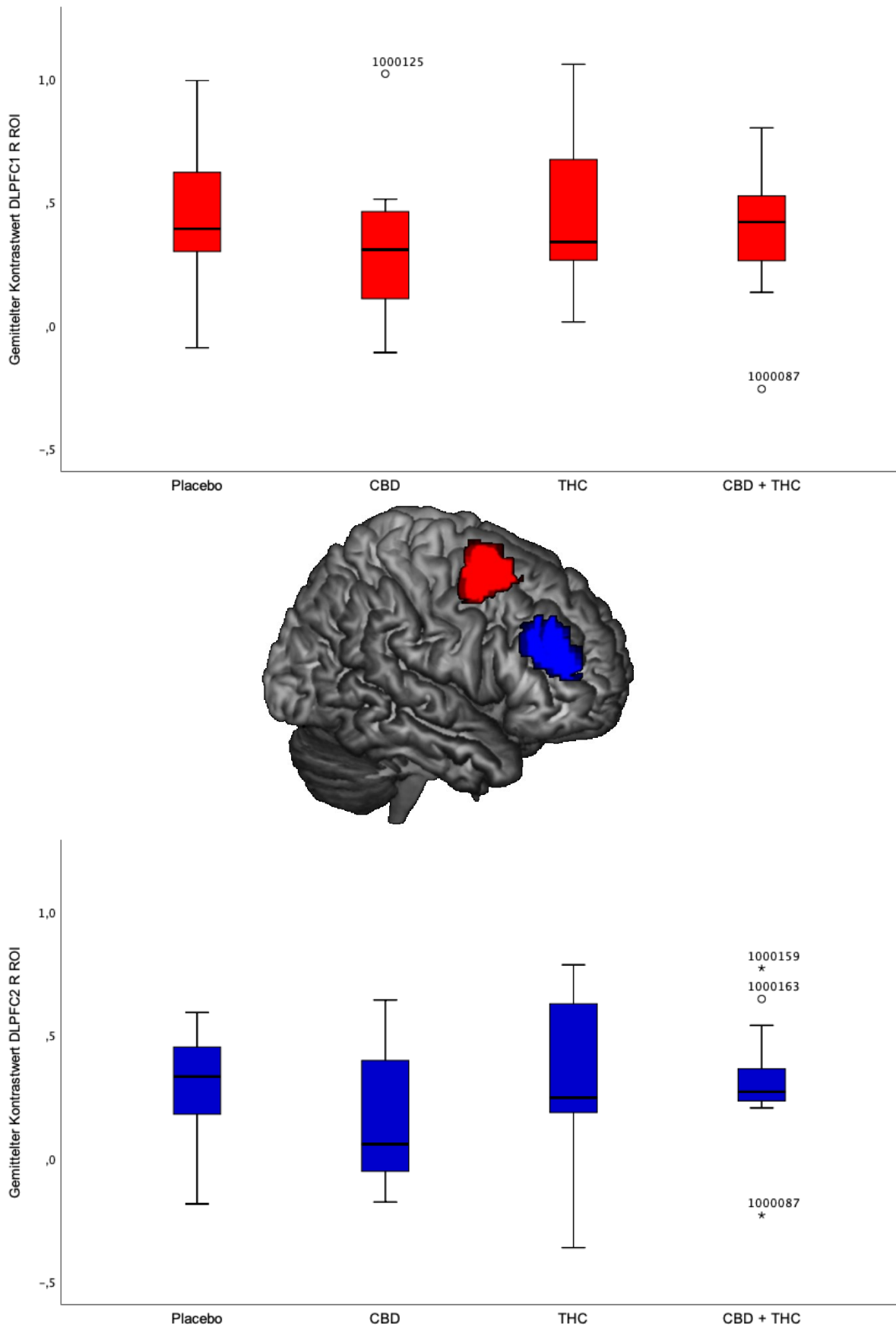


Abbildung 18. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des N-Back Paradigmas der vier Parallelgruppen (oben: DLPFC 1 rot, unten: DLPFC 2 blau; sowie Mitte: „surface render“ der zwei ROIs).

### *Ausschluss von Probanden mit auffälligen behavioralen Leistungsparametern*

Vor dem Hintergrund zahlreicher Fehler (Anzahl  $\geq 30$ ) von drei Probanden der  $\Delta^9$ -THC-Verum-Behandlungsgruppen – deren Prozentzahlen korrekter Zuordnungen jedoch über dem Zufallsniveau lagen – konnte nicht sicher davon ausgegangen werden, dass sie die Aufgabe richtig bearbeiten konnten oder wollten. Dies wirkt sich möglicherweise auf die resultierenden Kontrastwerte aus. Deswegen wurde die inferenzstatistische Analyse der extrahierten Kontrastwerte der ROIs nach dem Ausschluss dieser drei Probanden explorativ wiederholt. Die gemittelten Kontrastwerte der N-Back ROIs unterschieden sich weiterhin statistisch nicht bedeutsam (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass alle drei Probanden die 20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal erhalten haben und die Serumspiegel der Probanden lauteten wie folgt:

**PLA | THC** (Identifikationsnummer 1000110) und Anzahl Fehler: 34  
VMRT  $\Delta^9$ -THC = 2.18 pmol/ml ; NMRT  $\Delta^9$ -THC = 2.73 pmol/ml

**PLA | THC** (Identifikationsnummer 1000134) und Anzahl Fehler: 30  
VMRT  $\Delta^9$ -THC = 5.07 pmol/ml; NMRT  $\Delta^9$ -THC = 1.82 pmol/ml

**CBD | THC** (Identifikationsnummer 1000117) und Anzahl Fehler: 32  
VMRT  $\Delta^9$ -THC = 5.44 pmol/ml; NMRT  $\Delta^9$ -THC = 1.61 pmol/ml

In Tabelle 4 und Tabelle 5 sind die Streuungsmaße und deskriptiven Statistiken der Serumspiegel der Parallelgruppen dargestellt.

Der VMRT  $\Delta^9$ -THC-Spiegel des PLA | THC Proband mit der Identifikationsnummer 1000110 lag dabei nahe an dem MW der Behandlungsgruppe (PLA | THC,  $\Delta^9$ -THC eine Gabe  $MW = 2$  pmol/ml; siehe Tabelle 4), während die  $\Delta^9$ -THC Spiegel der zwei anderen Probanden VMRT weit über dem MW der Gruppe lagen (siehe Tabelle 4).

Der  $\Delta^9$ -THC-Spiegel des PLA | THC Proband mit der Identifikationsnummer 1000110 lag NMRT erneut nahe an dem entsprechenden Gruppenmittelwert (PLA | THC,  $\Delta^9$ -THC eine Gabe  $MW = 2.4$  pmol/ml; siehe Tabelle 5), während die  $\Delta^9$ -THC Spiegel der anderen beiden Probanden NMRT jeweils unter dem spezifischen Gruppenmittelwert lagen (siehe Tabelle 5).

### 3.9.2 Faces-Paradigma

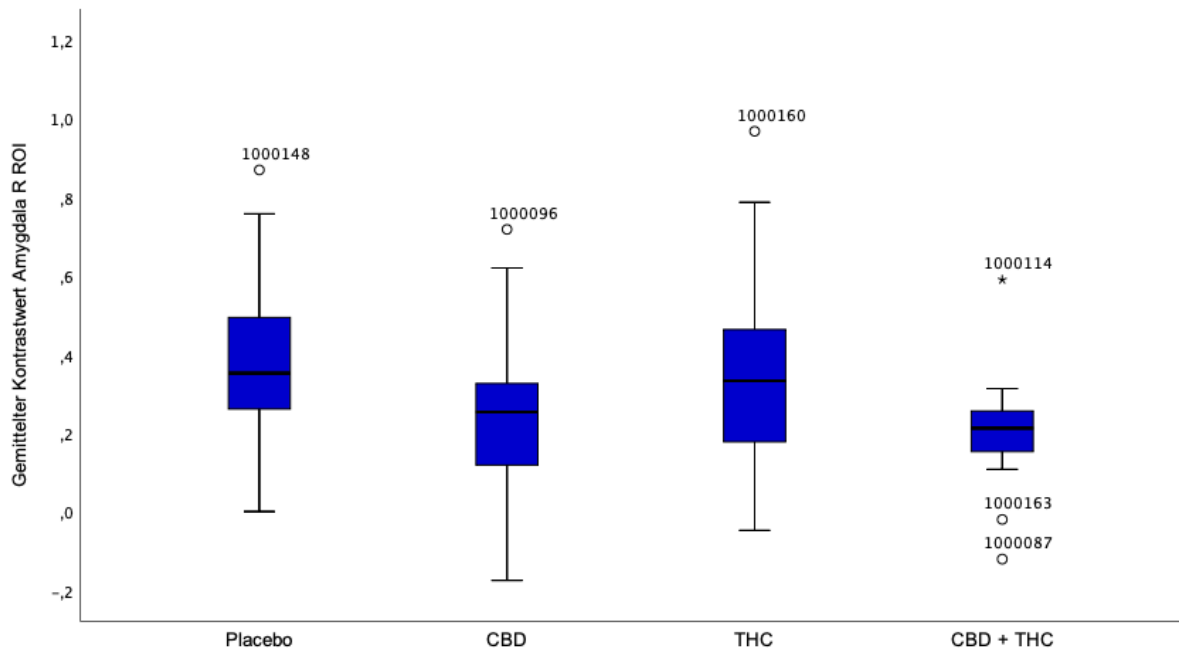
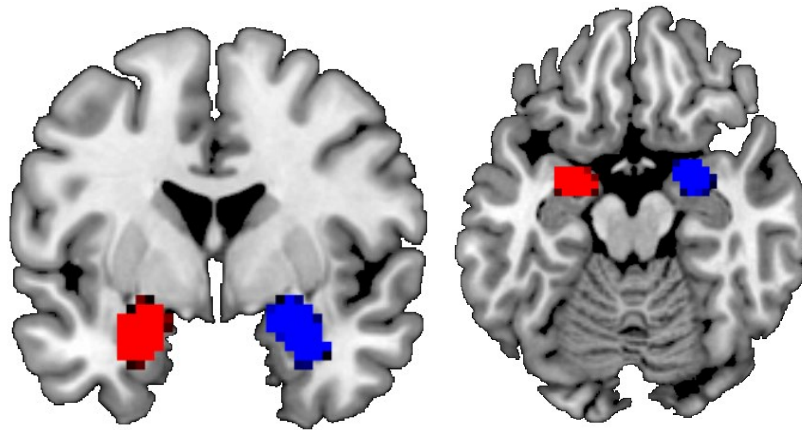
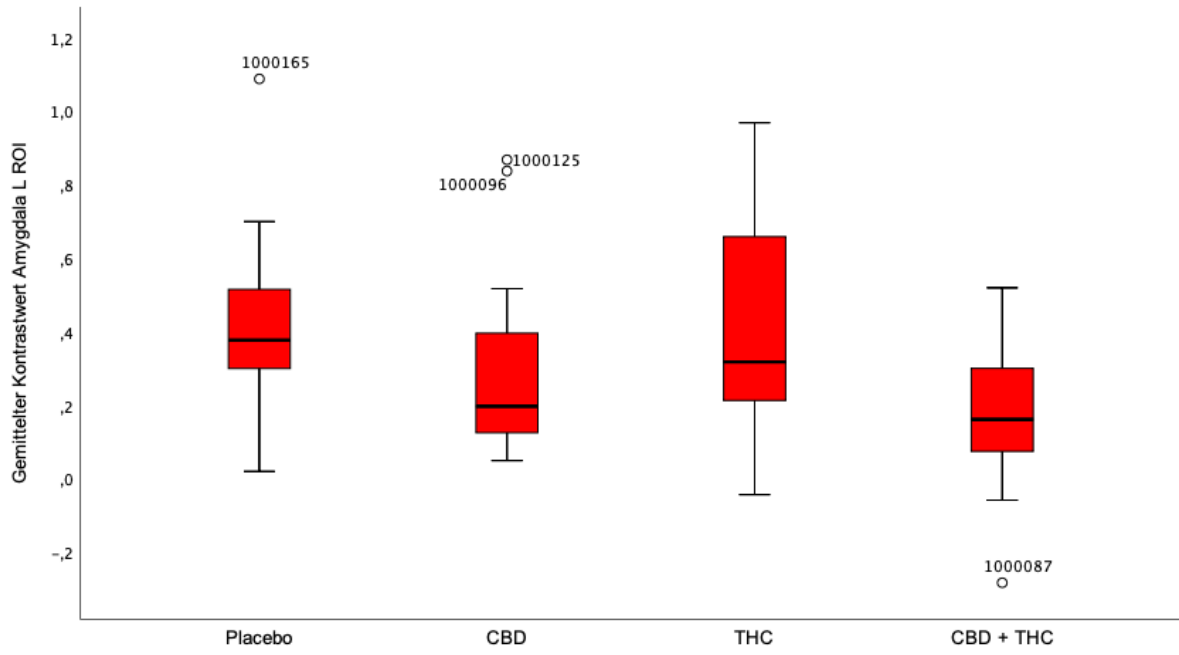
Die deskriptiven Statistiken der gemittelten Amygdala L und R ROI Kontrastwerte sind in Tabelle 11 dargestellt.

Keiner der Probanden wies ein auffälliges Profil bezüglich der behavioralen Leistungsparameter auf.

Weitere Verteilungsmaße der gemittelten, extrahierten Kontrastwerte der ROIs der vier Parallelgruppen, bei denen es sich um die zentralen Parameter dieser Arbeit handelt, sind in Abbildung 19 dargestellt.

### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die extrahierten, gemittelten Kontrastwerte des Faces-Paradigma unterschieden sich hinsichtlich der Parameter der Amygdala L und R ROIs nicht bedeutsam zwischen den Behandlungsgruppen (Kruskal-Wallis-Tests;  $P_{\text{Amygdala L}} = 0.086$  und  $P_{\text{Amygdala R}} = 0.065$ ).



*Abbildung 19.* Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der Faces-ROIs der vier Parallelgruppen (oben: Amygdala L rot, unten: Amygdala R blau; sowie Mitte: „overlays“ der ROIs).

### 3.9.3 SID und MID-Paradigmen

Die deskriptiven Statistiken der gemittelten Kontrastwerte der spezifischen ROIs der SID- und MID-Belohnungsparadigmen, als auch deren kombinierter Auswertung sind in Tabelle 11 dargestellt.

Ein Proband der CBD | THC Gruppe wies – wie bereits beschrieben – während der Bearbeitung des SID und des MID Paradigmas ein auffälliges Gesamtfehlerprofil auf, bei dem nicht sicher davon ausgegangen werden konnte, dass er die Aufgaben bearbeiten wollte. Die korrespondierenden extrahierten Kontrastwerte stellten jedoch deskriptiv für alle ROIs keine auffälligen Werte dar.

Die Verteilungsmaße der extrahierten, gemittelten Kontrastwerte der Belohnungsparadigmenspezifischen VSNacc L und R ROIs der vier Parallelgruppen sind zusätzlich in Abbildung 20 (SID), Abbildung 21 (MID) und Abbildung 22 (SIDMID) dargestellt.

#### *Inferenzstatistische Betrachtung*

Die für das SID- und MID-Paradigma als auch deren Kombination extrahierten, gemittelten Kontrastwerte und korrespondierende Parameter der ventrales Striatum und Nucleus Accumbens (L und R) ROIs weisen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

#### *Ausschluss eines Probanden mit auffälligen behavioralen Leistungsparametern*

Angesichts des auffälligen Gesamtfehlerprofils eines Probanden der CBD | THC Gruppe wurde dieser ausgeschlossen und die inferenzstatistische Betrachtung der extrahierten Kontrastwerte der ROIs der Belohnungsparadigmen explorativ wiederholt. Dies beeinflusste die Ergebnisse nicht. Die gemittelten, extrahierten Kontrastwerte der ROIs unterschieden sich weiterhin nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P > 0.05$ ).

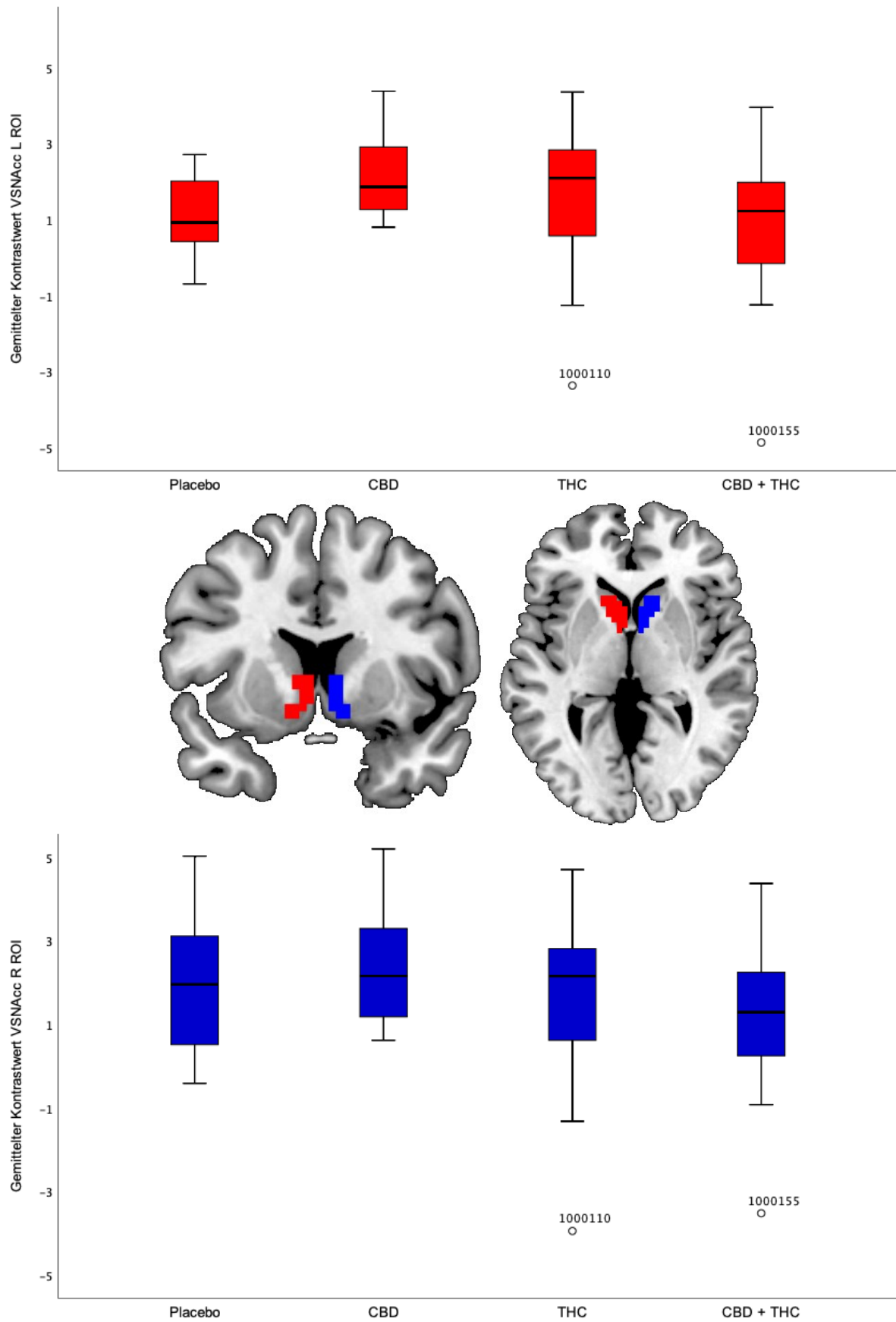


Abbildung 20. Boxplots der gemittelten extrahierten Kontrastwerte der ROIs des SID-Paradigmas (oben: VSNAcc L rot, unten: VSNAcc R blau; sowie Mitte: „overlays“ der ROIs).



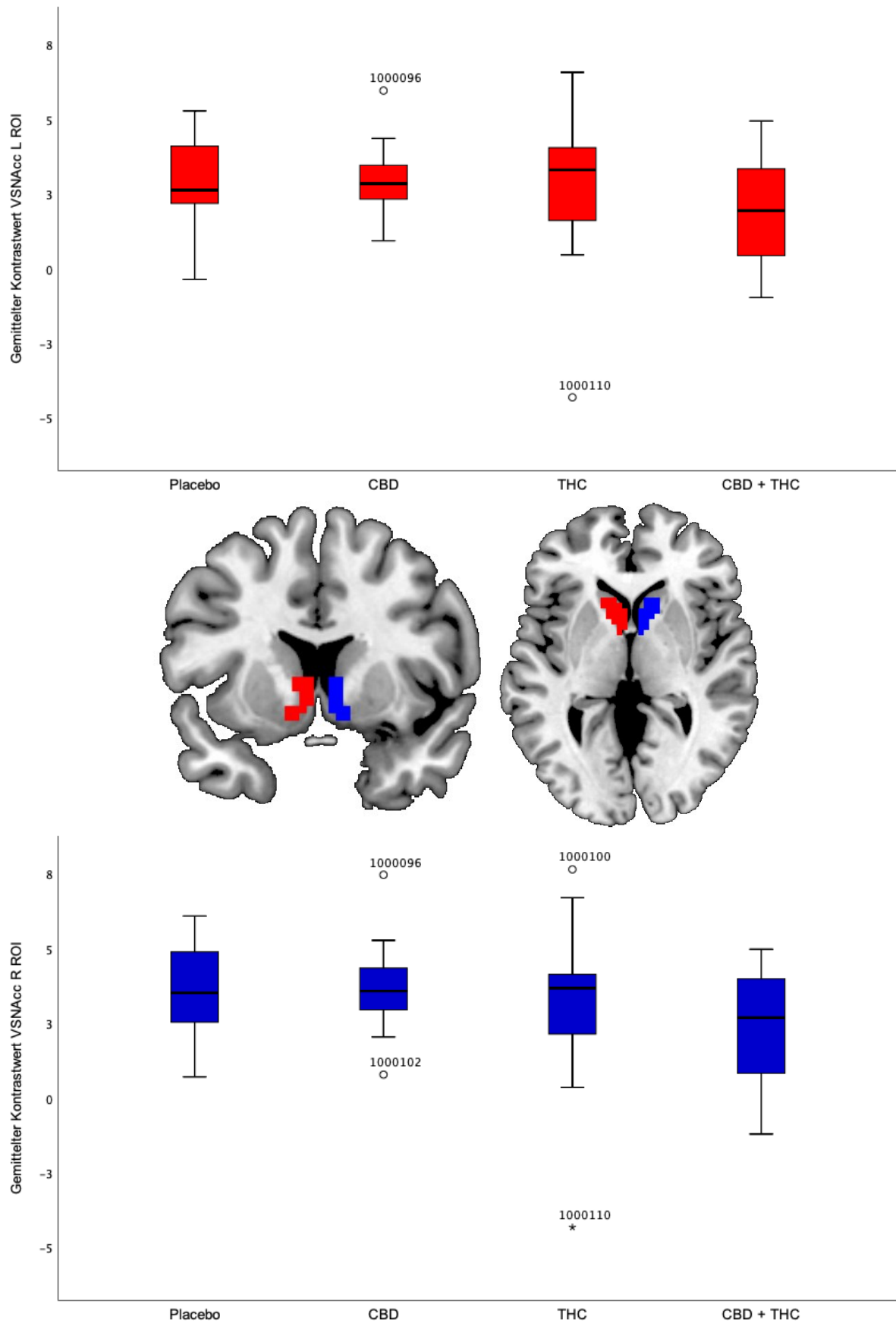


Abbildung 21. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des MID-Paradigmas (oben: VSNAcc L rot, unten: VSNAcc R blau; sowie Mitte: „overlays“ der ROIs).

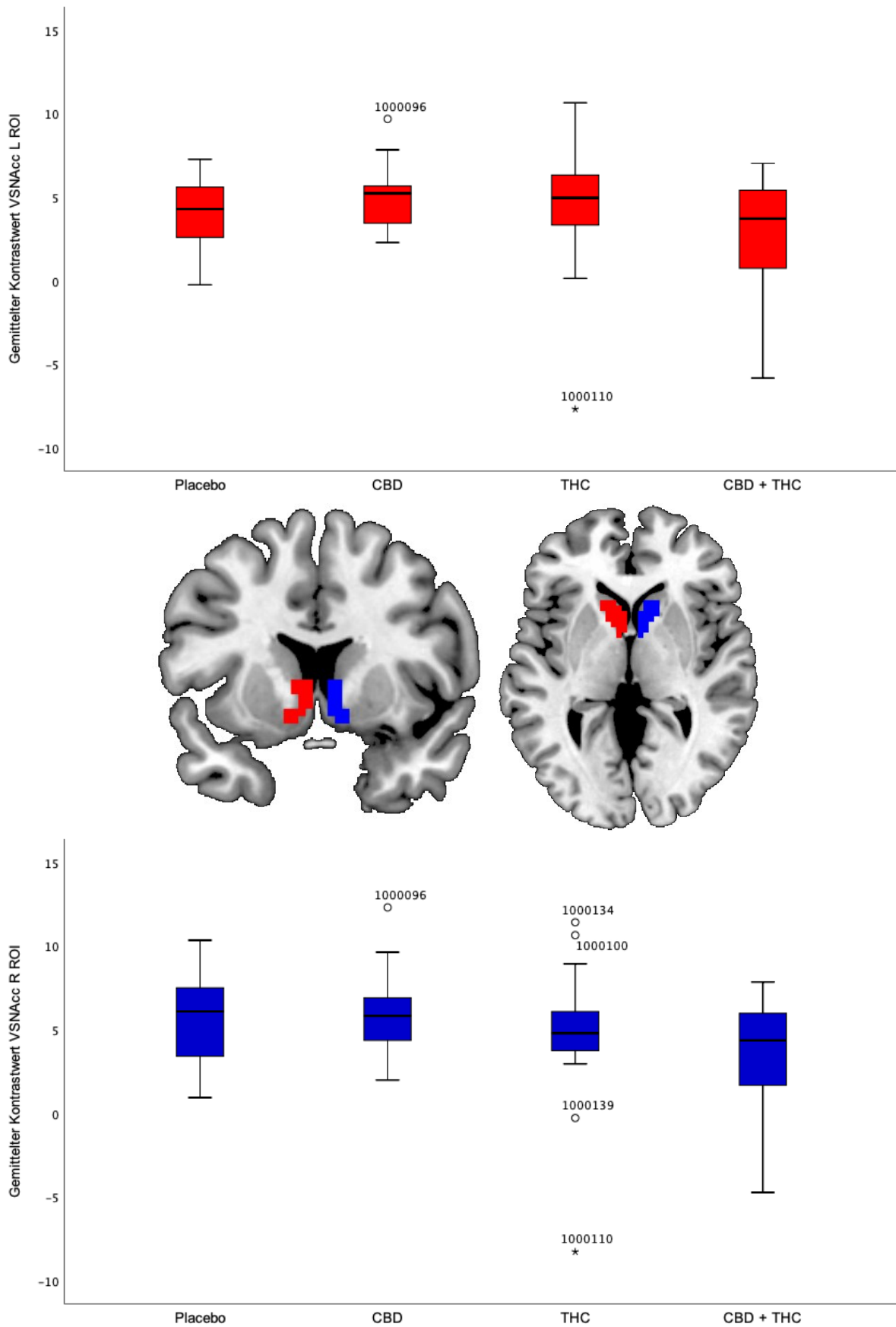


Abbildung 22. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs der kombinierten Betrachtung der SIDMID Paradigmen (oben: VSNacc L rot, unten, VSNacc R blau; sowie Mitte: „overlays“ der ROIs).

### 3.10 Explorative Analysen

#### 3.10.1 COMT Val<sup>158</sup>Met SNP

Der Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP und die Interaktion mit der Gabe von  $\Delta^9$ -THC auf die Verhaltensveränderungen und bezüglich der hirnfunktionellen Ebene wurde zusätzlich explorativ betrachtet.

##### 3.10.1.1 COMT und behaviorale Parameter

Vor dem Hintergrund der Verteilung der erhobenen Daten wurde alternativ eine non-parametrische statistische Auswertemethode ausgewählt. Diese schränkt die zusätzliche Berücksichtigung eines möglichen Einflusses des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP zunächst ein. Die behavioralen Parameter der parallelen Behandlungsgruppen wurden dennoch visuell – hinsichtlich eines etwaigen Effektes der Substanzgabe und der möglichen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP sowie deren Zusammenwirken – inspiziert.

Insbesondere die behavioralen Leistungsparameter der Prozentzahl korrekte Zuordnungen Gesamt und der Zwei-Zurück-Bedingung der beiden die  $\Delta^9$ -THC-Verum-Gruppen, deuteten dabei auf bedeutsame Leistungsunterschiede zwischen den COMT Val<sup>158</sup>Met SNPs hin. Dies ist für die, den Gesamteffekt maßgeblich hervorruhende Zwei-Zurück-Bedingung in Abbildung 23 dargestellt. Außerdem wurde mit dieser abhängigen Variablen – wie initial in dem Protokoll der GEI-TCP II Studie festgehalten – zusätzlich und explorativ, eine zweifaktorielle Varianzanalyse gerechnet.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass der Levene-Test auf Varianzhomogenität der abhängigen Variablen signifikant war. Demnach bestanden heterogene Varianzen und eine weitere Grundvoraussetzung der Varianzanalyse war somit verletzt. Wenngleich die Gruppen gleich groß waren, war die Gruppengröße erneut ungenügend, um diese Verletzung als unkritisch zu bezeichnen. Alles im Folgenden Beschriebene ist demnach hoch explorativ und sollte in einer größeren Stichprobe erneut betrachtet werden, um valide Folgerungen zu ermöglichen.

Das explorativ betrachtete Gesamtmodell war statistisch signifikant ( $F(11,48) = 3.45$ ,  $P = 0.001$ ). Sowohl der Faktor Behandlungsgruppe ( $F(3,48) = 4.3$ ,  $P = 0.010$ ) als auch der Faktor Genotyp ( $F(2,48) = 3.4$ ,  $P = 0.042$ ) waren signifikant für die Prozentzahl korrekter Zuordnungen der Zwei-Zurück-Bedingung. Außerdem zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt der Behandlungsgruppe und des Genotyp im Hinblick auf die Prozentzahlen korrekter Zuordnungen der Zwei-Zurück-Bedingung ( $F(6,48) = 3.07$ ,  $P = 0.013$ ). Dies schränkt die Interpretation der Haupteffekte ein und verdeutlicht, dass sich die verabreichte Prüfmedikation je nach Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNPs unterschiedlich auszuwirken scheint. In der PLA|PLA als auch der PLA|CBD Gruppe unterschied sich die Prozentzahl korrekter Zuordnungen der Zwei-Zurück-Bedingung kaum zwischen den Ausprägungen des Genotyps (siehe Abbildung 23). In der PLA|THC und der CBD|THC Gruppe wiesen die Met/Met Allelträger die geringste Prozentzahl korrekter Zuordnungen auf. Val/Val und Val/Met Polymorphismen die ausschließlich  $\Delta^9$ -THC erhalten haben erbrachten eine ähnliche Leistung in der Zwei-Zurück Bedingung des N-Back-Paradigmas wie die PLA|PLA und PLA|CBD Gruppen. In der CBD|THC Gruppe war zudem die Leistung der Val/Val Träger geringer als die der Probanden, die den Val/Met Genotyp aufwiesen. Erstaunlich war, dass die Prozentzahl korrekter Zuordnungen der Probanden der CBD|THC Gruppe, die den Val/Met Genotyp innehaben, höher (CBD|THC: MW =

97, SD = 3) war als jene aller anderen Parallelgruppen (PLA | PLA: MW = 91, SD = 7; CBD | PLA: MW = 85, SD = 12; PLA | THC: MW = 85, SD = 15; siehe Abbildung 23).

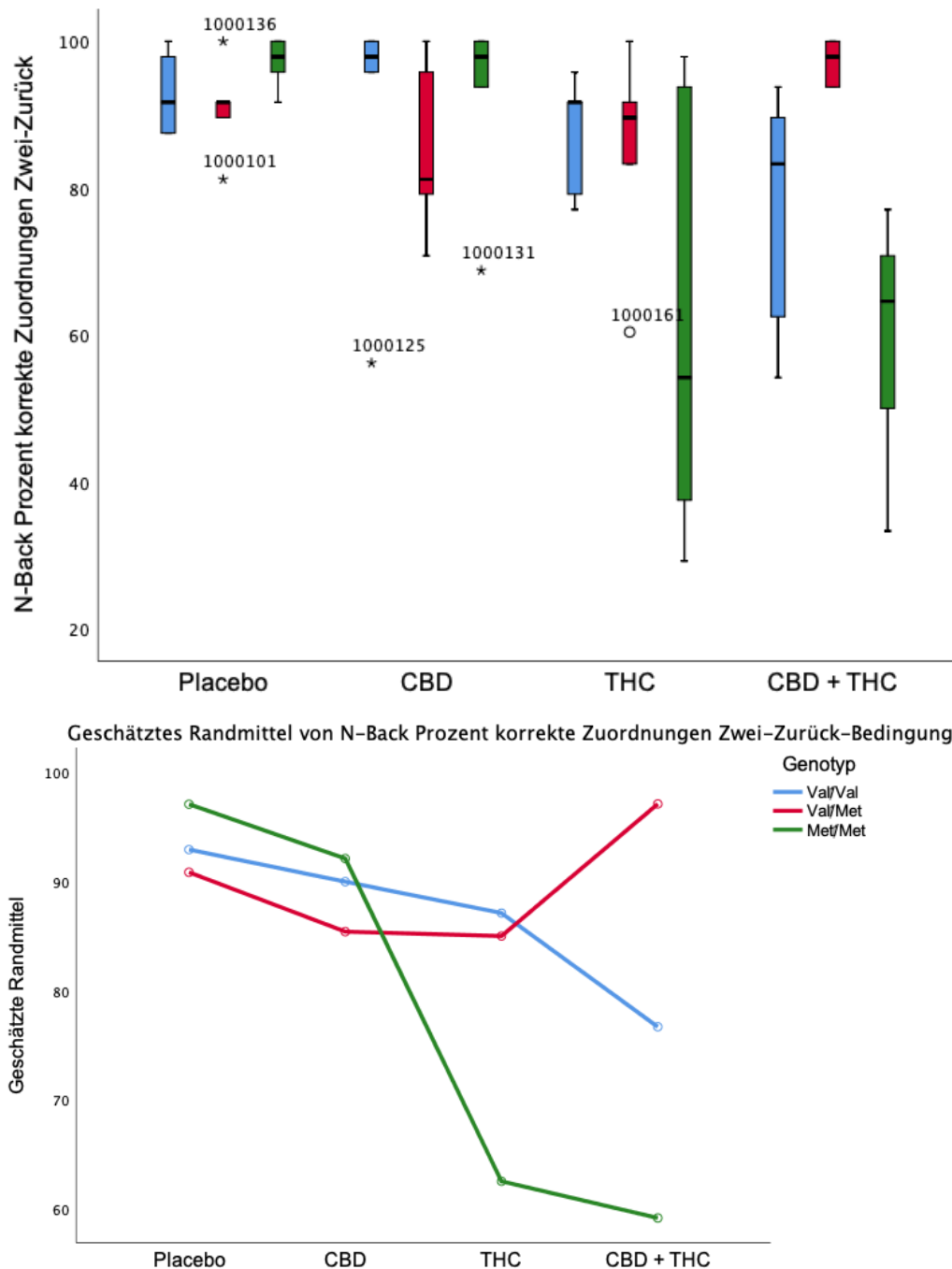


Abbildung 23. Prozentzahl der korrekten Zuordnungen der Zwei-Zurück-Bedingung des N-Back-Paradigmas der vier parallelen Behandlungsgruppen unterteilt nach den Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP (oben, blau: Val/Val, rot: Val/Met, grün: Met/Met) und das korrespondierende Profildiagramm (unten).

### 3.10.1.2 COMT Val<sup>158</sup>Met SNP und hirnfunktionelle Parameter

Neben dem nicht statistisch signifikanten Behandlungsgruppeneffekt auf die resultierenden neuronalen Korrelate der Bearbeitung aller Paradigmen lagen explorativ und  $P_{FWE} < 0.05$  als auch liberaler mit  $P < 0.001$  unkorrigiert inspiziert, weder ein Haupteffekt des Genotyps noch der Interaktion der beiden Faktoren vor. Für das N-Back Paradigma sind in Abbildung 37 des Absatzes 5.2 Zusätzliche Ergebnisse des Anhangs exemplarisch die SPM Ausgaben der explorativen, parametrischen  $P_{FWE} < 0.05$  Analyse dargestellt.

Die Ergebnisse der ROIs zeigten explorativ keine statistisch signifikanten Effekte auf.

## 4 DISKUSSION

Deutschland- (Drogen- und Suchtbericht; Bundesministerium für Gesundheit, 2019) wie auch weltweit (World Drug Report; United Nations Office on Drugs and Crime, 2020) ist Cannabis die meistkonsumierte illegale Droge. Dafür ursächlich scheinen die berauschenden und auch entspannenden Eigenschaften des in der *Cannabis sativa* L. Pflanze enthaltenen Phytocannabinoids  $\Delta^9$ -THC zu sein. Cannabis unterliegt in Deutschland den Bestimmungen des Betäubungsmittelgesetzes während weltweit ein Legalisierungstrend zu beobachten ist (Englund et al., 2017). Dabei scheint bei Jugendlichen die wahrgenommene Schädlichkeit von Cannabis mit zunehmender Legalisierung ab und der Konsum bei Erwachsenen bisweilen zu zunehmen (Cerdá et al., 2017). Die Phytocannabinoide  $\Delta^9$ -THC und CBD sind, neben einer Vielzahl weiterer Cannabinoide, mengenmäßig am meisten in der *Cannabis sativa* L. Pflanze vorhanden. Das Verhältnis dieser Cannabinoide hat sich – in den letzten Jahren und in illegal als auch legalen gehandelten Cannabisprodukten – massiv zu Gunsten von  $\Delta^9$ -THC gewandelt (Chandra et al., 2019). Dies ist insbesondere kritisch zu betrachten, da der zunehmende Konsum von Cannabis mit einem sehr hohen  $\Delta^9$ -THC-Gehalt in der Adoleszenz – neben einer Vielzahl weiterer bisher identifizierter Einflussfaktoren und Interaktionen – inzwischen ein anerkannter Risikofaktor für Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises ist (Hasan et al., 2020). Das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT), das u.a. für den Abbau von Dopamin im Gehirn verantwortlich ist, kommt in verschiedenen genetischen Varianten vor. Dieser sog. COMT Val<sup>158</sup>Met-Einzelnukleotid-Polymorphismus (englisch: single nucleotide polymorphism, SNP) basiert auf dem Austausch der Aminosäure Valin (Val) durch Methionin (Met) im Codon 158 des COMT-Gens. In Abhängigkeit der Allelverteilung resultieren beispielsweise unterschiedlichen Dopaminabbauraten im präfrontalen Kortex (Chen et al., 2004). Außerdem wurde der genetische Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bezüglich der Assoziation von Cannabis und Psychosen häufig diskutiert und diesbezüglich liegen zahlreiche, wenn auch uneindeutige, teils widersprüchliche Befunde vor (González-Castro et al., 2016; Uher, 2014; Vaessen et al., 2018).

Das exogene Phytocannabinoid  $\Delta^9$ -THC ist bei gesunden Normalprobanden in der Lage, temporäre psychotomimetische Symptome, kognitive Einschränkungen (Sherif et al., 2016) als auch Veränderungen auf neuronaler Ebene (Bloomfield et al., 2019) hervorzurufen. Zumeist weisen diese induzierten Aspekte phänomenologisch enorme Übereinstimmungen mit Veränderungen und Einschränkungen von Patienten mit Psychosen und Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreises auf.

Ein weiterer, zentraler Bestandteil der *Cannabis sativa* L. Pflanze, das Phytocannabinoid CBD, ist im Gegensatz zu  $\Delta^9$ -THC nicht psychotomimetisch. In Humanstudien wurden bereits anxiolytische, antiinflammatorische und antipsychotische Effekte gezeigt (White, 2019). Die bereits in ersten randomisierten, kontrollierten klinische Studien (RCTs) identifizierten antipsychotischen Effekte von CBD bei schizophrenen Patienten (Leweke et al., 2012b; McGuire et al., 2018) scheinen zudem gängigen Antipsychotika hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen überlegen zu sein (Leweke et al., 2012b). Im Sinne der medikamentösen Adhärenz und dadurch zumeist auch der Prognose des Krankheitsverlaufes von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis sind neue, nebenwirkungsärmere und bezüglich des breiten Symptompektrums derartiger Erkrankungen wirksame, psychopharmakologische Behandlungsoptionen unbedingt erforderlich.

Des Weiteren deutet experimentelle Evidenz darauf hin, dass CBD in der Lage ist, die durch  $\Delta^9$ -THC akut induzierten, psychotomimetischen Symptome und kognitiven Beeinträchtigungen abzumildern (Boggs et al., 2018a; Englund et al., 2017; Freeman et al., 2019). Die diesbezüglichen Befunde sind bisher allerdings rar und außerdem inkonsistent. Aufgrund mangelnder experimenteller Kontrollen wurden die bisherigen Untersuchungen vielfach kritisiert. Kennzeichnend sind eine Vielzahl variierender verabreichter Dosen und Applikationsformen oder gar gemischte Cannabispräparate, gepaart mit selbstberichteten, indirekten Indikatoren der Potenz. Demnach konnte das optimale Verhältnis von CBD zu  $\Delta^9$ -THC, dass die unerwünschten kurz- und langfristigen Effekte von  $\Delta^9$ -THC reduziert, minimiert oder gar nivelliert, bislang nicht identifiziert werden (Boggs et al., 2018a; Englund et al., 2017; Freeman et al., 2019). Grundlage dieser Arbeit ist die doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppenuntersuchung GEI-TCP II. Hierbei handelt es sich um eine klinische Phase I Studie mit insgesamt 60 freiwilligen, gesunden, männlichen Normalprobanden. Die Probanden wurden innerhalb der vier Parallelgruppen zusätzlich im Hinblick auf die unterschiedlichen Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP stratifiziert, um einen möglichen Einfluss zu berücksichtigen.

Im Rahmen dieser umfangreichen Studie wurden die isolierten Effekte und Interaktion der oralen Gabe der Phytocannabinoide CBD und  $\Delta^9$ -THC mittels fMRT untersucht. In vier parallelen Behandlungsgruppen erhielten die Probanden 800 mg CBD (CBD|PLA) oder 20 mg  $\Delta^9$ -THC (PLA|THC) und die jeweils korrespondierenden Placebos (Double-Dummy-Design) oder die Kombination von 800 mg CBD und 20 mg  $\Delta^9$ -THC (CBD|THC) gegeben. Zudem erhielt eine weitere Parallelgruppe die Kombination der beiden Placebos (PLA|PLA).

Ziel dieser Arbeit war es, die Effekte der Prüfpräparate auf behaviorale Leistungsparameter sowie neuronale Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung mittels eines Bildgebungsverfahrens, der fMRT, zu evaluieren. Zu diesem Zweck absolvierten die Probanden unter dem Einfluss der Prüfmedikation und innerhalb des Magnetresonanztomographen vier etablierte Paradigmen, die zentrale Komponenten der menschlichen Informationsverarbeitung umfassen: Kognition, Emotion sowie Belohnungsverarbeitung.

Die isolierten Effekte von per os verabreichtem  $\Delta^9$ -THC oder CBD auf neuronale Aktivierungskorrelate wurden bereits zuvor mittels der fMRT evaluiert (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009; Winton-Brown et al., 2011) und die Ergebnisse dieser Studien auch von Bhattacharyya et al. (2012a) zusammengefasst. Die Effekte der tatsächlich kombinierten, experimentell-kontrollierten Gabe und damit der tatsächlichen Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf die neuronalen Korrelate spezifischer Hirnfunktionen mittels der fMRT sind jedoch bislang nicht oder allenfalls unzureichend untersucht. Diese Lücke versucht die experimentelle GEI-TCP II Studie erstmals zu schließen.

#### 4.1 Allgemeine Aspekte

Die 60 randomisierten Probanden der vier parallelen Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant hinsichtlich der – durch die Ein- und Ausschlusskriterien ohnehin stark regulierten – demographischen Variablen. Beeinflussungen der im Folgenden diskutierten Ergebnisse der GEI-TCP II Studie durch die demographischen Variablen wurden damit versucht zu minimieren.

Da ausschließlich männliche Probanden teilnehmen konnten, sind die Ergebnisse dieser Studie geschlechtsspezifisch und nicht generalisierbar.

Allgemein ist die Wirkung von Cannabis abhängig von der Zusammensetzung der enthaltenen Cannabinoide. Auch die Darreichungsform spielt eine Rolle für den Metabolismus der enthaltenen Cannabinoide. Experimentelle Laborstudien sind demnach besser geeignet um die Wirkung der einzelnen Cannabinoide, Substanzmengen, Darreichungsform, Mengenverhältnisse und die Art der Interaktion der Cannabinoide zu bestimmen. Dabei führt die orale Gabe von  $\Delta^9$ -THC – beispielsweise im Vergleich mit einer Verabreichung und Aufnahme der Substanz über die Atemwege oder intravenös – insgesamt zu geringeren  $\Delta^9$ -THC-Konzentrationen, die zeitlich betrachtet später detektierbar sind (Huestis, 2005, 2007). Außerdem variieren die resultierenden messbaren Substanz-Spiegel interindividuell stark (Poyatos et al., 2020). Dies ist die Folge des ausgeprägten hepatischen Metabolismus, den CBD ebenfalls durchläuft (Lucas et al., 2018). Damit die per os verabreichten Prüfpräparate den systemischen Blutkreislauf erreichen können, werden diese im Magen-Darm-Trakt resorbiert und weiter zur Leber transportiert. Die Menge der verstoffwechselten Substanz im Verhältnis zu der verabreichten Ausgangsmenge, wird als First-Pass-Effekt bezeichnet. Der First-Pass-Effekt ist bei Cannabinoiden ausgeprägt und die biologische Verfügbarkeit mit circa 6 % gering. Außerdem beeinflusst die interindividuell unterschiedliche Aktivität der korrespondierenden Enzyme die biologische Verfügbarkeit der verabreichten Cannabinoide. Bisher ging man davon aus, dass fettreiche Nahrung die Bioverfügbarkeit der Cannabinoide bei oraler Gabe erhöht, da  $\Delta^9$ -THC und CBD lipophil sind (Lucas et al., 2018). Dies wurde im Rahmen der standardisierten Verpflegung der GEI-TCP II Studie berücksichtigt. Allerdings deuten neuere Befunde aus Tiermodellen inzwischen darauf hin, dass die Kinetik bei der wasserlöslichen im Vergleich zu der Lipid-basierten Applikation schneller verläuft, während die schließlich erreichten Substanzspiegel vergleichbar sind (Rohleder, Pahlisch, Graf, Endepols, & Leweke, 2020). Zudem beschrieben die Autoren, dass sich die behavioralen Auswirkungen von  $\Delta^9$ -THC bei den Versuchstieren in Abhängigkeit des pharmakokinetischen Anstiegs der Substanz unterschieden (Rohleder et al., 2020). In Humanstudien wurde dies bis dato nicht untersucht.

Vor dem Hintergrund der deutlich induzierten psychotomimetischen Symptome wurde im Verlauf der GEI-TCP II Studiendurchführung die Gabe der 20 mg  $\Delta^9$ -THC leicht zeitversetzt auf je 10 mg  $\Delta^9$ -THC aufgeteilt, um Plasmaspitzen abzumildern und weitere Probanden-Dropouts zu verhindern. Deswegen wurden die resultierenden Zeitdifferenzen der Prüfmedikationsgaben in Referenz zueinander als auch die Zeitdifferenzen der Prüfmedikationsgaben bis zu dem Beginn der fMRT-Akquisition und die aus den unterschiedlichen Konstellationen der Verum-Gaben resultierenden Substanzspiegel VMRT und NMRT ausgiebig betrachtet. Wenngleich die Zeitdifferenzen der Verum-Gaben der PLA | THC und CBD | THC Parallelgruppe deskriptiv eine hohe Varianz aufwiesen, unterschieden sich diese nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (alle  $P > 0.05$ ). Als Grund für die beschriebene Varianz sind ablauforganisatorische, vorab nicht kalkulierbare, beispielsweise technische Hemmnisse der MRT-Messung anzuführen, sodass die Verabreichung der zweiten 10 mg  $\Delta^9$ -THC in Einzelfällen zusätzlich verzögert werden musste. Beinahe allen Probanden der beiden  $\Delta^9$ -THC-Verum Parallelgruppen wurden zwischen zwei und drei Stunden vor der fMRT-Akquisition mindestens 10 mg  $\Delta^9$ -THC oder aber die insgesamt 20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal verabreicht. Die fehlenden weiteren 10 mg  $\Delta^9$ -THC erhielten die Probanden im Mittel ebenfalls eine Stunde vor der fMRT-Messung. Da Peak-Konzentrationen von  $\Delta^9$ -THC bei oraler Gabe erst nach ungefähr 120 Minuten erreicht werden (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2005), erscheint der zeitliche Versatz unkritisch.



Zudem wurde in der GEI-TCP II Studie auch die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Prüfpräparate weiter untersucht. Da diese Arbeit jedoch keiner pharmakokinetischen Fragestellung nachgeht, wurden ausschließlich die am nächsten vor und nach der fMRT-Akquisition abgenommenen und auch bereits gemessenen Aliquots hinsichtlich der genannten Cannabinoide in die Betrachtung mit einbezogen. Zentral für diese Arbeit war, dass die Cannabinoide während V2 in dem Blut der Probanden der  $\Delta^9$ -THC- und CBD-Verum-Behandlungsgruppen deutlich nachweisbar waren. Mittels der Untersuchung der gemessenen Serum-Konzentrationen wurde deutlich, dass alle Probanden die fMRT-Messung unter dem Einfluss der jeweiligen Prüfpräparate absolvierten. Die Zeitdifferenzen der Gabe der  $\Delta^9$ -THC-Verum-Prüfpräparate bis zu der fMRT-Messung, sowie der Abnahme der venösen Blutproben bis zu dem Beginn und nach der fMRT-Messung und der daraus bestimmten  $\Delta^9$ -THC-Serum-Konzentrationen wurden inferenzstatistisch betrachtet. Messbare Cannabinoid-Konzentrationen variieren bei oraler Verabreichung interindividuell stark (Poyatos et al., 2020). Wie bereits beschriebene hat CBD eine sehr schlechte Bioverfügbarkeit und wird in der Leber zusätzlich inaktiviert, während aus dem Metabolismus von  $\Delta^9$ -THC auch ein aktives Stoffwechselprodukt resultiert, das erst in der Leber entsteht. Die hohe Varianz in den Serumspiegel war deskriptiv auch in der GEI-TCP II Studie vorhanden.

Um den potentiellen protektiven Effekt von CBD auf die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC untersuchen zu können, müssen die Varianzen in  $\Delta^9$ -THC-Serumspiegeln zwischen den beiden  $\Delta^9$ -THC-Verum-Behandlungsgruppen vergleichbar sein, da signifikante Unterschiede zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnten. Indikatoren hierfür lagen nicht vor, wenngleich dies vor dem Hintergrund der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse und der geringen Stichprobengröße, nicht mit der üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit auszuschließen ist.

Einzig die NMRT Gesamt THC-COOH-Konzentrationen, als Abbauprodukt von  $\Delta^9$ -THC unterschieden sich signifikant zwischen den PLA | THC und CBD | THC Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.033$ ). Die PLA | THC-behandelten Probanden wiesen dabei insgesamt geringere NMRT Gesamt THC-COOH Spiegel auf als Probanden der CBD | THC-Behandlungsgruppe. Diesem Ergebnis könnte ein Interaktionseffekt der beiden Phytocannabinoide zugrunde liegen, der jedoch bislang nicht geklärt ist (Lucas et al., 2018). Die noch ausstehende detaillierte Betrachtung und Analyse der pharmakokinetischen sowie pharmakodynamischen Daten wird diesbezüglich womöglich weitere wertvolle Einsichten ermöglichen.

Während V2 wiesen Probanden der PLA | THC- und CBD | THC-Behandlungsgruppen – selbst- und fremdbewertet – ausgeprägte psychotomimetische Symptome auf, die sich statistisch signifikant von den Werten der PLA | PLA und PLA | CBD Behandlungsgruppen unterschieden. Demnach wurde die Modellpsychose auf der Symptomebene – wie intendiert – durch  $\Delta^9$ -THC induziert, allerdings nicht wie angenommen durch CBD abgeschwächt.

## 4.2 Die fMRT-Untersuchung

Die von den Studienteilnehmern absolvierten fMRT-Paradigmen, die drei zentrale Komponenten der menschlichen Informationsverarbeitung umfassen, bieten die Möglichkeit, die zu Grunde liegenden aufgabenspezifischen Netzwerke zu aktivieren und die entsprechenden hirnfunktionellen Korrelate zu erfassen und zu analysieren. Primär sollten mit der Anwendung der vier zeiteffizienten, gut für Parallelgruppenuntersuchungen geeigneten und etablierten fMRT-Paradigmen (Plichta et al., 2012) zuver-

lässige Änderungen des BOLD-Signals, als Indikator der neuronalen Prozesse spezifischer Hirnfunktionen, hervorgerufen werden. Zugleich resultieren behaviorale Parameter der Paradigmen, die die Leistung, Bearbeitungsgeschwindigkeit etc. der Probanden beschreiben. Es handelt sich bei den gewählten fMRT-Paradigmen um behavioral eher einfach zu bewältigende Aufgaben, deren Konzeption nicht primär darauf ausgelegt ist verhaltensbezogene Leistungsunterschiede zu identifizieren. Als Gründe lassen sich die Erfassung basaler Funktionen mit geringer Schwierigkeit und Komplexität der Aufgaben, sowie einer diesbezüglich zu geringen Anzahl an absolvierten Durchgängen anführen, was wiederum die Teststärke beeinflusst. Zentral ist die Induktion und Erfassung aufgabenspezifischer, differenzieller neurophysiologischer Veränderungen, deren Interpretation durch starke behaviorale Leistungsunterschiede zugleich erschwert werden könnten (Bossong et al., 2013).

Das Ausmaß von auftretenden Beeinträchtigungen kognitiver Leistungsparameter ist unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC auch von der Schwierigkeit der gestellten Aufgabe abhängig (Curran, Brignell, Fletcher, Middleton, & Henry, 2002). Da forderndere Aufgaben zu ausgeprägteren Einschränkungen der erbrachten Testleistungen führen, wurde im Sinne der Evaluation der neuronalen Korrelate, auf die Implementation einer weiteren, anspruchsvolleren Drei-Zurück Bedingung verzichtet. Die zeiteffiziente Aktivierung aufgabenspezifischer Netzwerke ist vor dem Hintergrund der kostenintensiven fMRT-Messungen zentral. Während der Konzeption derartiger Paradigmen wird deswegen versucht die erforderliche Anzahl der dargebotenen Stimuli so gering wie möglich zu halten. Dies wirkt sich jedoch bezüglich der behavioralen Leistungsparameter nachteilig auf die resultierende Teststärke aus.

#### 4.2.1 Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen

In der GEI-TCP II Studie unterschieden sich die vier parallelen Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant bezüglich ihres Intelligenzquotienten. Mit dem Absolvieren eines Übungsdurchgangs außerhalb des MRT bestand die Möglichkeit sich mit den Paradigmen vertraut zu machen. Dabei war das Erbringen einer Leistung über Zufallsniveau erforderlich, um auch hier möglichst vergleichbare Ausgangsvoraussetzungen zu schaffen. Dennoch traten in der GEI-TCP II Studie einige statistisch signifikante Unterschiede der behavioralen Parameter zwischen den Behandlungsgruppen auf, die vor dem Hintergrund der gewählten hohen  $\Delta^9$ -THC-Dosis nicht verwunderlich sind.

Die aus der eigentlichen fMRT-Akquisition resultierenden Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen verdeutlichen, dass die Kooperationsbereitschaft – trotz der pharmakologischen Intervention – bestand. Nahezu alle Probanden schienen die fMRT-Paradigmen engagiert bearbeitet zu haben.

Alle erbrachten Leistungen des N-Back Paradigmas lagen über dem Zufallsniveau. Bei den Belohnungsparadigmen wies lediglich ein Proband der CBD | THC Gruppe ein auffälliges Gesamtfehlerprofil auf, bei dem davon ausgegangen werden musste, dass er die Belohnungsparadigmen nicht korrekt bearbeitet hat. Dieser Proband reagierte während der Bearbeitung des SID- als auch des MID-Paradigmas nie auf die Kontrollbedingung, in der kein Gewinn erwartet wurde. Zusätzlich reagierte er während aller Trials der Belohnungsbedingung des SID Paradigmas zu früh. Lediglich in der Belohnungsbedingung des MID Paradigmas, in der das zusätzliche Geld tatsächlich gewonnen werden konnte, waren Bemühungen der korrekten Bearbeitung der Aufgabe dieses Probanden erkennbar. Als mutmaßlicher systematischer Extremwert wurde dieser Proband in einem zweiten Analyseschritt explorativ ausgeschlossen, um deskriptiv einen besseren Einblick in die Daten zu bekommen. Zusätzlich wurden

die durchgeführten inferenzstatistischen Analysen explorativ wiederholt. Dies beeinflusste die Signifikanz der betreffenden Verhaltensparameter jedoch nicht.

#### 4.2.1.1 N-Back

Abweichend von den zahlreichen statistisch signifikanten Unterschieden der Behandlungsgruppen hinsichtlich der induzierten Psychopathologie waren die Unterschiede der Parallelgruppen hinsichtlich der Auswirkungen von  $\Delta^9$ -THC auf die kognitiven Parameter der Arbeitsgedächtnisleistung, erfasst mit dem N-Back-Paradigma, weniger deutlich vorhanden. Die inferenzstatistische Betrachtung der behavioralen Leistungsparameter des N-Back-Paradigmas identifizierte wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen.

Um die Arbeitsgedächtnisleistung der Probanden während der Bearbeitung des N-Back Paradigmas zu bewerten, kann man entweder die Prozentzahl korrekter Zuordnungen oder das Pendant, die Gesamtsumme der Fehler betrachten. Die darunter subsummierten Fehlerarten lassen sich in die Anzahl inkorrektter Zuordnungen als auch die Anzahl der Verpasser unterteilen. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass es für die Fehlerart Verpasser drei Erklärungen gibt: Der Proband hat die Taste der Antwortastatur zufällig nicht gedrückt, zu langsam gedrückt sodass bereits die nächste Zahl dargeboten wurde oder konnte sich die dargebotenen Stimuli nicht merken und hat die Taste deswegen nicht betätigt. Alle drei Erklärungen lassen jedoch die Beeinträchtigung kognitiver Funktionen wahrscheinlich erscheinen.

Die Gesamtprozentzahl der korrekten Zuordnungen während der Bearbeitung der N-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe wies statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Parallelgruppen auf (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.049$ ). Dieser Effekt wurde jedoch maßgeblich durch die Prozentzahl korrekter Zuordnungen während der Zwei-Zurück-Bedingung (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.048$ ) bestimmt, da sich die Erfolgsrate in der Null-Zurück-Bedingung nicht signifikant zwischen den Parallelgruppen unterschied.

Außerdem unterschieden sich die parallelen Behandlungsgruppen bezüglich der Anzahl der Verpasser. Vergleichbar zu den Beobachtungen bezüglich der prozentualen Anzahl korrekter Zuordnungen, war die Gesamtanzahl der Verpasser signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.021$ ) aufgrund der Anzahl der Verpasser in der Zwei-Zurück-Bedingung (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.019$ ). Die Anzahl der Verpasser der Null-Zurück-Bedingung war äußerst gering und wurde nicht signifikant durch die Prüfsubstanzen beeinflusst. Die durchgeführten Post-hoc Tests ergaben, dass die der Anzahl der Verpasser in der PLA|PLA Gruppe signifikant niedriger war als bei PLA|THC-behandelten Probanden (Gesamtanzahl Verpasser, Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.015$ ; Verpasser Zwei-Zurück Bedingung, Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.013$ ). Die Anzahl der Verpasser nach CBD|THC Behandlung unterschied sich nicht signifikant von PLA|THC. Trotz einer deskriptiv ähnlichen Werteverteilung der Verpasser in beiden  $\Delta^9$ -THC-Gruppen, unterschied sich die CBD|THC Gruppe in unserer Stichprobe aber nicht von PLA|PLA und CBD|PLA-behandelten Probanden.

Wenngleich beispielsweise Freeman et al. (2015) argumentierte, dass insbesondere die intravenöse (i.v.) Administration von  $\Delta^9$ -THC konsistent zu einer Vielzahl akuter Beeinträchtigungen führe, war dies in der GEI-TCP II Studie durch die orale Verabreichung von  $\Delta^9$ -THC ebenfalls der Fall. In der Untersuchung der Autoren riefen 1.5 mg THC i.v. zahlreiche signifikante Veränderungen (Paranoia, negativer Affekt, anormale Erfahrungen) hervor. Auch war eine signifikant reduzierte Arbeitsgedächtnisleistung

niskapazität, erfasst mit den WAIS III Subtests Buchstaben-Zahlen-Folgen nachsprechen (englisch: „Digit Span“), erkennbar (Freeman et al., 2015). Konsistent mit diesem Befund, wiesen die per os PLA|THC-behandelten Probanden (verglichen mit PLA|PLA) der GEI-TCP II Studie signifikant mehr Verpasser während der N-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe auf.

Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch zu einer Untersuchung mit geringeren oralen  $\Delta^9$ -THC-Dosen. Mittels eines Placebo-kontrollierten Parallelgruppendesigns wurden die Auswirkungen von oral verabreichten 7.5 mg und 15 mg  $\Delta^9$ -THC auf die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder männlicher Normalprobanden evaluiert (Curran et al., 2002). Während andere Gedächtniskomponenten durch die gewählten  $\Delta^9$ -THC-Dosen bereits signifikant beeinträchtigt wurden, wurden die Parameter der Arbeitsgedächtnisleistung nicht signifikant nachteilig beeinflusst (Curran et al., 2002).

Die in unserer Studie verabreichte höhere  $\Delta^9$ -THC-Dosis von 20 mg führte zu statistisch signifikant mehr Verpassern während des N-Back-Arbeitsgedächtnis-Paradigmas aus.

Die Abhängigkeit der durch  $\Delta^9$ -THC auftretenden kognitiven Beeinträchtigungen wie z.B. der Arbeitsgedächtnisleistung von der Aufgabenschwierigkeit wurde bereits in der Literatur beschrieben (Curran et al., 2002). Allerdings beeinflusst geringe Anzahl an Durchgängen, insbesondere der Zwei-Zurück-Experimentalbedingung des N-Back-Paradigmas die Teststärke nachteilig. Deswegen wurde für die Evaluation der durch  $\Delta^9$ -THC induzierten kognitiven Beeinträchtigungen auf Verhaltensebene, im Sinne eines „multi-method“-Ansatzes, ergänzend der nach der fMRT-Messung durchgeführte Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test berücksichtigt und vergleichend mitbetrachtet. Die vier Parallelgruppen unterschieden sich nicht signifikant bezüglich der, mit diesem Paper-Pencil-basierten neuropsychologischen Test erfassten Arbeitsgedächtnisleistung (Woelfl et al., 2020). Vor dem Hintergrund der wiederholten Durchführung ist hierbei vermutlich ein Überlagerungseffekt eines Trainingseffekts und etwaiger Beeinträchtigungen der Arbeitsgedächtnisleistung aufgetreten, der die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einschränkt (Woelfl et al., 2020). Das N-Back-Paradigma war trotz der vermeintlich geringen Aufgabenschwierigkeit und Teststärke im Rahmen der GEI-TCP II Studie besser geeignet, um temporäre Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisfunktion einzelner Behandlungsgruppen zu identifizieren, da die Erfassung der Auswirkungen der Prüfpräparate auf die Arbeitsgedächtnisfunktion, ohne Übungseffekte, gewährleistet werden konnte.

Wesnes et al. (2010) haben eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 24 gesunden männlichen Normalprobanden durchgeführt. Jeder Proband wurde während drei Studienzeitpunkten wiederholt unter der Gabe von a) Placebo, b) 1 mg oder 2 mg Nabilon (entspricht einer geringen  $\Delta^9$ -THC Menge) und c) 3 mg (entspricht einer hohen  $\Delta^9$ -THC Menge) Nabilon untersucht. Bei Nabilon handelt es sich um ein oral verabreichtes synthetisches  $\Delta^9$ -THC-Analogon, das auch antiemetisch wirkt. Der Abstand zwischen den Studienvisiten betrug zehn Tage. Unter der Einnahme von Nabilon konnten in dieser Untersuchung zahlreiche temporäre Einschränkungen kognitiver Funktionen, insbesondere hinsichtlich Aufmerksamkeit, episodischem Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis beobachtet werden. Erfasst wurden die kognitiven Leistungen in dieser Untersuchung mit dem „Cognitive Drug Research computerised assessment system“. Die für diese Arbeit besonders relevante Arbeitsgedächtnisleistung wurde dort mit einer numerischen Aufgabe erfasst, die die zwei Ergebnisparameter Richtigkeit und Reaktionszeit umfasst. Alle Nabilon Behandlungsgruppen unterschieden sich statistisch hoch signifikant von der Placebo Gruppe hinsichtlich der erzielten Reaktionszeiten. Auch war die Richtigkeit der Bearbeitung aller Nabilon Behandlungsgruppen signifikant eingeschränkt gegenüber der Messung

unter Placebo (Wesnes et al., 2010). Die beschriebenen Unterschiede konnten in der GEI-TCP II Studie mit den Reaktionszeitparametern und der Prozentzahl korrekter Zuordnungen der N-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe, trotz der deutlich höheren  $\Delta^9$ -THC-Dosen, nicht beobachtet werden.

Bossong et al. (2012) untersuchten wiederholt 17 gesunden Normalprobanden unter dem Placebo-kontrollierten Einfluss von inhaliertem  $\Delta^9$ -THC (6 mg und drei weitere Administrationen à 1 mg um die ZNS-Effekte aufrecht zu erhalten) mittels einer fMRT-Akquisition. Die Probanden absolvierten innerhalb des MRT eine Arbeitsgedächtnis-Aufgabe, das „Sternberg-Item-Recognition“-Paradigma, mit fünf Schwierigkeitsstufen. Dabei wurde hinsichtlich der miterfassten behavioralen Leistungsparameter eine signifikant reduzierte Fehlerfreiheit der Arbeitsgedächtnisleistung unter dem Einfluss des vaporisierten  $\Delta^9$ -THC deutlich (Bossong et al., 2012). Dies ist von besonderer Relevanz für die in dieser Arbeit dargestellten behavioralen Ergebnisse des N-Back-Paradigmas, da die PLA|THC-Behandlungsgruppe – in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bossong et al. (2012) – signifikant mehr Verpasser aufwies.

Während die orale Gabe von Cannabinoiden besser für medizinische Zwecke geeignet zu sein erscheint, stellt die Vaporisation eine zunehmend populärere Methode des Cannabinoid-Konsums zu Freizeitzwecken dar, da die berauschenden und entspannenden Effekte des enthaltenen  $\Delta^9$ -THC unmittelbar auftreten (Poyatos et al., 2020). Dieser Zeitfaktor kann auch ein Vorteil für experimentelle Studien sein. Da zudem bei der Inhalation der hepatische Metabolismus (First-Pass-Effekt) umgangen wird, scheinen die erzielten Substanz-Konzentrationen eine geringere interindividuelle Varianz aufzuweisen (Pertwee, 2006).

Variierende Dosen von oral verabreichtem CBD (200 mg, 400 mg und 800 mg) veränderten die als erwünscht und erstrebenswert bewerteten Wirkungen von gerauchtem Cannabis nicht (Haney et al., 2016). Dies war gleichermaßen zutreffend für die kognitiven und kardiovaskulären Auswirkungen des konsumierten Cannabis, wenngleich die kognitive Leistung – erfasst mit zwei computerbasierten Tests („Digit Symbol Substitution Test“ und einer „Continuous Performance“-Aufgabe) – in dieser Studie durch das in Zigarettenform gerauchte Cannabis (800 mg mit 5.3 bis 5.8 % enthaltenem  $\Delta^9$ -THC und 0.01 % CBD) nicht signifikant beeinträchtigt wurde (Haney et al., 2016). In der GEI-TCP II Studie hingegen war die Prozentzahl korrekter Zuordnungen (Gesamt und Zwei-Zurück-Bedingung) signifikant unterschiedlich zwischen den vier Parallelgruppen, wenngleich vor dem Hintergrund der notwendigen strengen Fehlerkorrektur keine signifikanten paarweisen Behandlungsgruppenvergleiche identifiziert werden konnten.

Im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie wurde 48 Probanden (darunter 14 Frauen und 34 Männer) mit chronischem Cannabiskonsum via Inhalation durch einen Vaporisator a) Placebo, b) 8 mg  $\Delta^9$ -THC, c) 16 mg CBD und d) 16 mg CBD und 8 mg  $\Delta^9$ -THC verabreicht (Morgan et al., 2018). In beiden Parallelgruppen die  $\Delta^9$ -THC erhalten haben, war die Arbeitsgedächtnisleistung (erfasst mit einem N-Back-Paradigma) beeinträchtigt. Eine Reduktion der durch das inhalierte  $\Delta^9$ -THC hervorgerufenen Arbeitsgedächtnisdefizite konnte durch die im Verhältnis doppelte inhalierte Menge CBD in dieser Untersuchung nicht erzielt werden (Morgan et al., 2018).

Eine weitere randomisierte, doppelblinde Untersuchung erfasste wiederholt den Einfluss der Cannabisinhalation bei 14 gesunden Normalprobanden (davon elf Männer und drei Frauen) mit einer seltenen Cannabis-Konsum Historie (Arnell et al., 2019). Mit mindestens sieben Tagen Abstand zwischen den Studienvisiten erhielten die Probanden 125 mg a) Placebo, b)  $\Delta^9$ -THC-dominantes (11 %  $\Delta^9$ -THC; < 1 % CBD)

und c)  $\Delta^9$ -THC/CBD-äquivalentes (11 %  $\Delta^9$ -THC; 11 % CBD) Cannabis. Das in dem inhalierten Cannabis enthaltene  $\Delta^9$ -THC rief temporäre kognitive Beeinträchtigungen (erfasst mit „Digit Symbol Substitution Task“, „Paced Auditory Serial Addition Task“ und „Divided Attention Task“) hervor. Die auftretenden Beeinträchtigungen waren vergleichbar während der zwei Studienvisiten mit  $\Delta^9$ -THC-Cannabis und damit unabhängig von der enthaltenen CBD-Menge (Arkell et al., 2019).

In ihrem Review identifizierten Oomen et al. (2018) 40 Studien, die mittels neuropsychologischer Paradigmen die Arbeitsgedächtnisleistung unter dem Einfluss von Cannabis oder  $\Delta^9$ -THC untersucht haben. Neben den zusammengefassten Studien bezüglich der Auswirkungen pulmonaler und i.v. Administration von Cannabis und  $\Delta^9$ -THC ist für die GEI-TCP II Studie vor allem die orale Applikation von isoliert verabreichtem  $\Delta^9$ -THC relevant. Die Mehrzahl der von den Autoren zusammengefassten Studien verwendeten jedoch eine pulmonale Administration von Cannabis oder für  $\Delta^9$ -THC zumeist eine i.v. Darreichungsform, sowie eine Vielzahl von variierenden Aufgaben zur Erfassung der Arbeitsgedächtnisleistung. Eine, mit der in der GEI-TCP II Studie verwendeten  $\Delta^9$ -THC Dosis vergleichbare orale Dosis von  $\Delta^9$ -THC ( $\geq 20$  mg) wurde Probanden – laut dieser Zusammenfassung der verfügbaren Studien – zuletzt in den 1970er Jahren verabreicht und die orale Gabe stellte insgesamt die seltener gewählte Administrationsform dar (weitere Details sind dem Review von Oomen et al., 2018 zu entnehmen).

Künftige Untersuchungen sollten explizit den Unteraspekt Inhibition der exekutiven Funktionen miteinbeziehen, da die Zusammenfassung neuerer Untersuchungen durch Oomen et al. (2018) darauf hindeutet, dass diese Komponente stärker durch  $\Delta^9$ -THC Administration beeinflusst wird als die Unteraspekte Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität. In dieser Studie kann die Anzahl der Verpasser und auch die Anzahl der zu frühen Reaktionen während der Bearbeitung der Belohnungsparadigmen als ein näherungsweise Indikator für die Aufmerksamkeitsleistung und Inhibitionsfähigkeit der Probanden angesehen werden. Es handelt sich hierbei jedoch keinesfalls um ein tatsächliches – psychometrischen Gütekriterien genügendes – Messinstrument dieser Unteraspekte von exekutiven Funktionen.

#### 4.2.1.2 Faces

Da wir uns im Rahmen des Studiendesigns für die Erhebung dreier zentraler Komponenten der menschlichen Informationsverarbeitung – Emotion, Kognition und Belohnung – entschieden haben, wurden auch die Effekte der Substanzen auf implizite Emotionsverarbeitung mitbetrachtet. Vor dem Hintergrund des Designs des Faces-Paradigmas – das während der Bearbeitung zuverlässig, emotionsverarbeitende neuronale Strukturen adressiert und keinesfalls generiert wurde um zwischen behavioralen Parametern zu differenzieren – wurden diesbezüglich keine nennenswerten behavioralen Auswirkungen erwartet. Inferenzstatistisch wiesen die vier Parallelgruppen keine diesbezügliche Signifikanz auf. Der erkennbare Deckeneffekt ist funktional und Ausdruck des Commitments der Probanden bezüglich der Bearbeitung der Aufgabe.

Bhattacharyya et al. (2010) und Fusar-Poli et al. (2009) haben in ihren Untersuchungen eine vergleichbare, implizite Emotionsverarbeitungsaufgabe verwendet. Aufgabe der 15 männlichen Probanden war es, das Geschlecht der dargebotenen Bilder mit ihrem Tastendruck zuzuordnen. In beiden Studien wurden oral 600 mg CBD, 10 mg  $\Delta^9$ -THC und Placebo im Rahmen eines Messwiederholungsdesigns an drei Studienzeitpunkten mit jeweils einem Monat Abstand verabreicht. Dabei waren wie in dieser

Arbeit keine behavioralen Leistungsunterschiede, weder im Hinblick auf die Korrektheit der Zuordnungen noch bezüglich der Reaktionszeiten unter dem Einfluss der Prüfpräparaten erkennbar (Bhattacharyya et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2009).

Aktuellere Studie fokussieren zunehmend auf das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken und weniger auf die implizite Verarbeitung aversiver Emotionen wie dies im Rahmen des von den Probanden der GEI-TCP II Studie absolvierten Faces-Paradigma der Fall war. Dabei werden inzwischen komplexere Paradigmen angewandt, die besser geeignet scheinen, um auch zwischen den resultierenden Verhaltensparametern zu differenzieren.

Bossong et al. (2013) verwendeten ein Paradigma, das eine Bedingung mit freundlichen und eine mit ängstlichen Gesichtern enthielt. Die Autoren beschreiben eine reduzierte Anzahl der korrekten Zuordnungen bei ängstlichen Gesichtern unter dem Einfluss von inhaliertem  $\Delta^9$ -THC (6 mg und drei weitere Administrationen à 1 mg um die ZNS-Effekte aufrecht zu erhalten) bei elf gesunden Normalprobanden. In der Bedingung mit freundlichen Gesichtern war dies nicht der Fall. Die Autoren folgerten, dass die Gabe von  $\Delta^9$ -THC die negative Voreingenommenheit bei der Verarbeitung von Emotionen des Menschen reduziert und sahen die bekannte Annahme bestätigt, dass das eCB-System die Verarbeitung von Emotionen moduliert (Bossong et al., 2013).

Hindocha et al. (2015) haben erstmals die Effekte von inhaliertem CBD (16 mg),  $\Delta^9$ -THC (8 mg) und der Kombination der beiden Substanzen (16 mg CBD + 8 mg  $\Delta^9$ -THC) auf das Erkennen von, in der Intensität (20% bis 100%) der dargestellten Emotionen variierenden, emotionalen Gesichtsausdrücken (ängstlich, ärgerlich, freundlich, traurig, überrascht und Ekel; englisch: emotional facial affect recognition task) untersucht. Das Placebo-kontrollierte Parallelgruppendesign umfasste dabei vier Behandlungsgruppen mit insgesamt 48 Probanden. Zusätzlich wurden die Probanden während der Rekrutierung in zwei Gruppen basierend auf der Frequenz ihres bisherigen Cannabis-Konsums (geringer versus häufiger Cannabis Konsum) unterteilt und die bestehende Schizotypie wurde miterfasst. Die Autoren folgerten, dass sich die unterschiedlichen Cannabinoide positiv (CBD) oder nachteilig ( $\Delta^9$ -THC) auf das Erkennen von emotionalen Gesichtsausdrücken auswirken, während die kombinierte Administration von CBD und  $\Delta^9$ -THC keine statistisch signifikanten Veränderungen dieser Fähigkeit hervorrief (Hindocha et al., 2015).

Rossi et al. (2020) haben kürzlich die bisher existierende begrenzte Studienlage zu den Auswirkungen der Cannabinoide auf die Fähigkeit des Erkennens von emotionalen Gesichtsausdrücken zusammengefasst und fordern weitere Untersuchungen, um diesbezüglich verlässliche Aussagen treffen zu können. Die Berücksichtigung entsprechender Paradigmen in künftigen Untersuchungen ist demnach wünschenswert und könnte die, für verlässliche Schlussfolgerungen erforderliche, ergänzende Evidenz generieren.

#### 4.2.1.3 Soziales (SID) und (MID) monetäres Belohnungsparadigma – SIDMID

Die Analyse der durch die Probanden erbrachten, verhaltensbezogenen Leistungen im sozialen (SID) und monetären (MID) Belohnungsparadigma, zeigte kaum statistisch signifikante Behandlungsgruppenunterschiede. Dies war gleichermaßen zutreffend für die kombinierte Auswertung der beiden Paradigmen als zwei Durchgänge einer Aufgabe und der aus der höheren Anzahl an absolvierten Durchgängen resultierenden höheren Teststärke.

Die einzige Ausnahme im Hinblick auf die statistische Signifikanz stellte für das SID-Paradigma der Fehlerparameter Gesamtanzahl der zu frühen Reaktionen dar. Wäh-

rend der Bearbeitung des SID-Paradigmas schien sich mindestens ein paarweiser Einzelvergleich, diesbezüglich zu unterscheiden (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.044$ ). Die Post-hoc Vergleiche ließen jedoch keinen signifikanten paarweisen Behandlungsgruppenunterschied erkennen. Auch nach dem explorativen Ausschluss eines durch das auffällige Gesamtfehlerprofil identifizierten und somit mutmaßlich systematischen Extremwerts war keine weitere statistische Signifikanz zu erkennen (Kruskal-Wallis-Test,  $P > 0.05$ ).

Für das MID-Paradigma stellte die statistisch signifikante Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen Gesamt eine Ausnahme dar. Mindestens ein paarweiser Einzelvergleich schien, hinsichtlich dieses MID-Gesamtleistungsparameters Prozentzahl erfolgreicher Reaktionen, signifikant zu sein (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.046$ ). Nach der Anwendung des Abschlusstestverfahrens, um die Post-hoc Tests unter einer ausreichend konservativen Alpha-Fehler Korrektur durchzuführen, unterschieden sich die CBD|PLA und CBD|THC Gruppen signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.013$ ). Dabei reagierten die Probanden der CBD|PLA Gruppe häufiger erfolgreich als die CBD|THC-behandelten Probanden. Insbesondere sei erwähnt, dass keine nennenswerten Abweichungen hinsichtlich der tatsächlich gewonnenen und zusätzlich ausgezahlten Geldsumme zwischen den Parallelgruppen existierten.

In der kombinierten Betrachtung der SID und MID-Paradigmen schien lediglich die Gesamtanzahl der zu frühen Reaktionen bei mindestens einem der möglichen paarweisen Einzelgruppenvergleiche eine statistische Signifikanz aufzuweisen (Kruskal-Wallis-Test,  $P = 0.028$ ). Das Abschlusstestverfahren verdeutlichte das dieser paarweise Unterschied für die CBD|PLA und CBD|THC Behandlungsgruppen bestand (Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.004$ ). Die CBD|PLA-behandelten Probanden reagierten dabei signifikant seltener zu früh als die CBD|THC Gruppe. Auf eine weitere konservative Korrektur für das multiple Testen wurde im Sinne der Exploration der erhobenen Daten verzichtet. Es sei jedoch erwähnt, dass die – wegen der doppelten Auswertung der belohnungsbezogenen Verhaltensparameter notwendige – Anwendung einer entsprechenden weiteren Korrektur, die Durchführung des Abschlusstestverfahrens im Hinblick auf den Leistungsparameter Gesamtzahl zu frühe Reaktionen unterbunden hätte.

In dem Kontext der Cannabinoid-Forschung bei gesunden Normalprobanden fanden diese Paradigmen bisher kaum Anwendung. Eine Untersuchung verglich die Reaktionszeiten auf neutrale und eine zu erwartende Belohnung ankündigende Hinweisreize mittels eines leicht abweichenden MID-Paradigmas (van Hell et al., 2012). Elf gesunden Normalprobanden reagierten sowohl unter dem Einfluss von Placebo als auch 6 mg  $\Delta^9$ -THC (pulmonale Gabe) gleichermaßen langsamer während der neutralen Durchgänge verglichen mit den Durchgängen die eine Belohnung ankündigten (van Hell et al., 2012). Deskriptiv war dies in der GEI-TCP II Studie zumeist ebenfalls der Fall. Eine inferenzstatistische Betrachtung dieser behavioralen Unterschiede innerhalb der vier Parallelgruppen dieser Arbeit wurde – vor dem Hintergrund der fehlenden inhaltlichen Relevanz – nicht durchgeführt.

Außerdem zeigte eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Untersuchung, dass unter der Gabe von 10 mg  $\Delta^9$ -THC per os die behavioralen Leistungsparameter eines Go/No Go-fMRT-Paradigmas verändert waren (Bhattacharyya et al., 2015a). Die 36 gesunden Normalprobanden erhielten die Prüfpräparate eine Stunde vor der fMRT-Messung und wiesen in der Folge behavioral signifikant mehr Inhibitionsfehler und eine geringere inhibitorische Effizienz unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC auf (Bhattacharyya et al., 2015a). Als ähnliches Maß kann die Anzahl der zu frühen Reaktionen in den Belohnungsparadigmen dieser Studie betrachtet werden. Die PLA|THC Behandlungsgruppe unterschied sich diesbezüglich jedoch nicht statis-



tisch signifikant von PLA | PLA behandelten Probanden. Die CBD | THC Parallelgruppe hingegen wies verglichen mit der CBD | PLA Behandlungsgruppe eine größere Gesamtanzahl an zu frühen Reaktionen in der kombinierten Betrachtung von SID und MID auf. Die Gabe von CBD allein scheint demnach die Inhibitionsfähigkeit nicht zu beeinträchtigen.

In der Untersuchung von Schwarz et al. (2020), in der die MID Verhaltensparameter gesunder Normalprobanden mit schizophrenen Patienten nebst weiteren psychischen Erkrankungen verglichen wurden, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Reaktionszeiten und des Bearbeitungserfolges in den identischen Paradigmen. In der GEI-TCP II Studie wurden durch die verabreichten 20 mg  $\Delta^9$ -THC hingegen statistisch signifikante Einschränkungen des MID-Gesamtbearbeitungserfolgs sowie in der kombinierten SIDMID Betrachtung eine höhere Gesamtanzahl zu frühe Reaktionen der CBD | THC gegenüber der PLA | CBD Behandlungsgruppe hervorgerufen. Abschließend sei erwähnt, dass die wenigen identifizierten Unterschiede bezüglich der behavioralen Parameter im Hinblick auf die Auswertung der Abweichungen neuronalen Korrelate von hirnfunktioneller Aktivierung gewissermaßen funktional sind. Dies ist der Fall da etwaige identifizierte hirnfunktionelle Unterschiede sonst durch tatsächlich bestehende Unterschiede in Leistungsparametern erklärt werden könnten, sodass die Interpretation der neuronalen Korrelate erschwert würde.

Freeman et al. (2019) folgerten auf der Grundlage ihres systematischen Reviews, der auch eine Vielzahl der in diesem Absatz beschriebenen Studien umfasst, dass die bisherigen Befunde darauf hindeuten, dass die Gabe von CBD die Effekte von  $\Delta^9$ -THC modelliert. Dabei bestehen jedoch weiterhin Inkonsistenzen. Die zusammengefassten Effekte der Primärstudien wiesen zwar in eine vergleichbar protektive Richtung, verpassten die statistische Signifikanz jedoch häufig (Freeman et al., 2019). Es ist demnach wenig verwunderlich, dass der postulierte protektive Effekt von CBD auf die beeinträchtigende Wirkung kognitiver Funktionen von  $\Delta^9$ -THC in der GEI-TCP II Studie – insbesondere vor dem Hintergrund der limitierenden Charakteristika der Stichprobengröße und der behavioralen Parameter der fMRT-Paradigmen – ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte.

#### 4.2.2 Die neuronalen Korrelate von Aktivierung der fMRT-Daten

Wie bereits dargestellt, verdeutlichte die Analyse der Verhaltensdaten der fMRT-Paradigmen die Kooperationsbereitschaft nahezu aller Probanden, erkennbar an der zumeist engagierten Bearbeitung der Paradigmen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass es sich bei den im Folgenden betrachteten Parametern tatsächlich um neuronale Korrelate aufgabenspezifischer, differenzieller Aktivierung handelt. Zudem wurden im Rahmen der Vorverarbeitung (englisch: preprocessing) der fMRT-Zeitreihen automatisiert Parameter mitberechnet, die die Magnetqualität und auch das Ausmaß an Bewegung der Probanden innerhalb des MRT quantifizieren. Die diesbezügliche Datenqualität ist wichtig, da etwaige Mängel zu Verzerrungen und Fehlinterpretationen führen könnten (Soares et al., 2016). Die Kennwerte der Magnetqualität der im Rahmen der GEI-TCP II Studie akquirierten Zeitreihen genügen den gängigen Qualitätsstandards und diese Parameter unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den Parallelgruppen. Zusätzlich genügen die akquirierten fMRT-Daten hinsichtlich der Bewegungsparameter den gängigen Qualitätsstandards und es waren ebenfalls keine statistisch signifikanten Paradigmen-Unterschiede zwischen den vier Parallelgruppen vorhanden.

Wie bereits in einer Vielzahl von vorherigen Studien funktionierten die vier etablierten fMRT-Paradigmen auch im Rahmen der GEI-TCP II Studie entsprechend ihrer Konzeption und riefen für die Gesamtstichprobe robuste BOLD-Signal-Veränderungen der aufgabenspezifischen Netzwerke und insbesondere auch in den paradigmen-spezifisch besonders relevanten Zielstrukturen hervor.

Die parametrische „whole brain“, d.h. die das Gesamtgehirn umfassende Auswertung identifizierte – „family-wise error corrected“ ( $P_{FWE} < 0.05$ ) und für beide Richtungen der interessierenden Kontraste – für keines der fMRT-Paradigmen einen statistisch signifikanten Haupteffekt der Behandlungsgruppe. Da der Interaktionseffekt der kontrollierten, kombinierten Verabreichung von CBD und  $\Delta^9$ -THC bisher kaum und wenn nur unzureichend untersucht ist, wurden die erhobenen Daten zusätzlich und explorativ liberaler ( $P < 0.001$ , unkorrigiert) inspiziert. Auch in dieser explorativen, liberaleren Betrachtung war kein signifikanter Haupteffekt der Prüfpräparate der Behandlungsgruppen erkennbar. Das gemittelte „frameswise displacement“ nach Jenkinson wurde für sämtliche parametrische Analysen als Kovariate berücksichtigt, um die Bewegungsparameter der Probanden zu berücksichtigen. Die zusätzlich durchgeführten explorativen Sensitivitätsanalysen, deren Einfaktorielle Behandlungsgruppen-Modelle für alle Paradigmen ergänzend Alter und für das N-Back Paradigma auch IQ als Kovariaten beinhalteten, ließen den vermuteten Effekt der Behandlungszugehörigkeit statistisch signifikant ebenfalls nicht erkennen. Ziel dieser Modelle war es, den Einfluss dieser potentiell konfundierenden Variablen auf die abhängige Variable auszublenden. Eine Verschleierung etwaiger Behandlungseffekte durch die Effekte von Drittvariablen schien nicht zu existieren.

In der GEI-TCP II Studie rief  $\Delta^9$ -THC verglichen mit den PLA|PLA und CBD|PLA Behandlungsgruppen – weder in der PLA|THC noch in der CBD|THC Behandlungsgruppe – statistisch signifikante Unterschiede der neuronalen Korrelate verschiedener Hirnfunktionen hervor. Da  $\Delta^9$ -THC in vergangenen Studien verlässlich – wie auch in unserer Untersuchung – psychotomimetische Symptome aber auch kognitive Beeinträchtigungen (Sherif et al., 2016) und veränderte neuronale Hirnaktivierung (Bloomfield et al., 2019) hervorgerufen hat, war das Fehlen statistisch signifikanter Behandlungseffekte – insbesondere vor dem Hintergrund der hohen  $\Delta^9$ -THC-Dosis – verwunderlich. Bloomfield et al. (2019) haben in ihrem Review kürzlich die Auswirkungen von Cannabis und exogenen Cannabinoiden, dabei vornehm-

lich  $\Delta^9$ -THC, der publizierten Humanbildgebungsstudien zusammengefasst. Der existierenden Literatur zufolge veränderte Cannabis oder das isoliert verabreichte  $\Delta^9$ -THC neuronale Korrelate exekutiver Funktionen und hatte komplexe Auswirkungen auf die Verarbeitung von Belohnungen und Emotionen (Bloomfield et al., 2019). Die Auswirkungen auf exakt diese drei zentralen Aspekte der menschlichen Informationsverarbeitung wurden auch im Rahmen der GEI-TCP II Studie betrachtet. Trotz der für die Gesamtstichprobe bestehenden robusten Veränderungen der neuronalen Korrelate während der Bearbeitung der vier etablierten Paradigmen (Haupteffekt der Aufgabe), konnten in der „whole brain“ Betrachtung keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert werden. In der GEI-TCP II Studie wurden für die Mehrzahl der sonstigen erfassten Parameter signifikante Veränderungen und Einschränkungen durch das Prüfpräparat  $\Delta^9$ -THC deutlich. Die Probanden der  $\Delta^9$ -THC-behandelten Parallelgruppen wiesen messbare  $\Delta^9$ -THC-Serumspiegel auf und stark ausgeprägte, hoch signifikante psychotomimetische Symptome. In Teilen beeinflusste das verabreichte  $\Delta^9$ -THC auch die Arbeitsgedächtnisleistung und Inhibitionsfähigkeit, die mittels der Verhaltensparameter der fMRT-Paradigmen erfasst wurden.

Vor dem Hintergrund der – im Hinblick auf die inferenzstatistische Auswertung der fMRT-Daten limitierenden Charakteristika des Studiendesigns (Stichprobengröße und die notwendige strenge Fehlerkorrektur) – wurden die gemittelten Kontrastwerte der spezifischen ROIs der Paradigmen zusätzlich extrahiert. Dies ermöglichte eine weitere Inspektion der aufwändig erhobenen Daten.

Auch die gemittelten, extrahierten Kontrastwerte der paradigmen-spezifischen ROIs wiesen in dieser Stichprobe keinerlei durch CBD,  $\Delta^9$ -THC oder deren Kombination induzierte signifikante Abweichungen auf. Die funktionellen Kontraste unterschieden sich somit nach den nicht erkennbaren „whole brain“-Abweichungen ebenfalls nicht bezüglich der differenziellen BOLD-Antwort innerhalb der paradigmen-spezifischen ROIs zwischen den Behandlungsgruppen. Einzig die extrahierten Mittelwerte der Kontrastwerte der lateral parietal L ROI des N-Back-Paradigmas wiesen einen Trend in Richtung Signifikanz auf (Kruskal-Wallis Test,  $P = 0.063$ ). Der parietale Kortex ist in eine Vielzahl sensorischer und kognitiver Funktionen involviert (Swisher, Halko, Merabet, McMains, & Somers, 2007). Der zugehörige intraparietale Sulcus, dem die parietal lateral L ROI entspricht, wurde in der Gesamtstichprobe statistisch signifikant durch die N-Back Aufgabe aktiviert. Die gemittelten extrahierten Kontrastwerte der parietal L ROI der CBD | PLA-behandelten Probanden wiesen gegenüber PLA | PLA-Gabe – deskriptiv – geringere Kontrastwerte auf. PLA | THC-behandelte Probanden wiesen verglichen mit PLA | PLA-Gabe – deskriptiv – gemittelt höhere Kontrastwerte auf. Die CBD | THC Gruppe wies hingegen deskriptiv eher vergleichbare Kontrastwerte mit der PLA | CBD Gruppe auf.

Deskriptiv war das in der Literatur vielfach beschriebene, gegenläufige Verteilungsmuster der neuronalen Korrelate spezifischer Hirnstrukturen auch unter dem Einfluss von CBD | PLA und PLA | THC relativ zu PLA | PLA, insbesondere auch in den sonstigen ROIs des N-Back-Arbeitsgedächtnis- und Faces-Paradigma zu erkennen. Zusätzlich erschienen die neuronalen Korrelate dieser beiden Paradigmen der CBD | THC-Behandlungsgruppe deskriptiv jeweils vergleichbarer mit den neuronalen Korrelaten der maßgeblich an der jeweiligen aufgabenspezifischen Funktion beteiligten und aktivierten Hirnregionen der CBD | PLA-behandelten Probanden.

Während der Bearbeitung eines visuellen „Oddball“-Paradigmas erhöhten sich unter dem Einfluss von 10 mg  $\Delta^9$ -THC per os relativ zu Placebo statistisch signifikant die neuronalen Aktivierungskorrelate des rechten präfrontalen Kortex, während unter 600 mg CBD eine Reduktion der Kontrastparameter innerhalb dieser Region zu be-

obachten war (Bhattacharyya et al., 2012b).

Der Vergleich gesunder Normalprobanden mit chronischen Cannabiskonsumenten verdeutlichte eine erhöhte neuronale Aktivität der Substanzkonsumenten des präfrontalen Kortex, des anterioren cingulären Kortex und den Basalganglien während der Bearbeitung eines N-Back Paradigmas (Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2004). Dies war nach der einmaligen Gabe von  $\Delta^9$ -THC per os in der GEI-TCP II Studie nicht erkennbar.

Exekutive Funktionen sind bei Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises häufig beeinträchtigt (Orellana & Slachevsky, 2013). Zumeist sind daran strukturelle, funktionelle oder Konnektivitäts-Beeinträchtigungen des frontalen, parietalen und temporalen Kortex sowie des anterioren Zingulums beteiligt (Seiferth & Thienel, 2013). Zentral für diese Arbeit sind dabei die mit dem N-Back Paradigma erfassten hirnfunktionelle Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion, einer Komponente dieser höheren kognitiven, exekutiven Funktionen. Das grundlegende Arbeitsgedächtnis-Konstrukt wurde erstmals in den 1970er Jahren postuliert (Baddeley & Hitch, 1974). Es beschreibt ein angenommenes System mit begrenzter Kapazität, dass nötig ist, um Inhalte temporär zu behalten und diese weiter zu verarbeiten, um schließlich komplexere Aufgaben (wie z.B. Lernen oder Schlussfolgern) ausführen zu können (Baddeley, 2010; Baddeley & Hitch, 1974; Baddeley & Logie, 1999). Außerdem wurde in dem Kontext von Arbeitsgedächtnisaufgaben eine präfrontale Hyperaktivierung, die bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis während der Bearbeitung entsprechender Aufgaben vorherrscht, diskutiert (Kraguljac, Srivastava, & Lahti, 2013). Spezifischer formuliert wurde eine Hyperaktivierung der DLPFC-Region als ineffizient beschrieben (Callicott et al., 2000). Hier sei angemerkt, dass das Konzept der neuronalen Effizienz kritisch als leeres Konzept bewertet wurde, dass die abweichenden Aktivierungsdaten unterschiedlicher Stichproben nur erneut beschreiben anstatt diese zu erklären (Poldrack, 2015). Deskriptiv verringert CBD | PLA und CBD | THC die neuronale Aktivierung innerhalb der betrachteten DLPFC-ROIs gegenüber der PLA | PLA und PLA | THC Behandlungsgruppen. Die Gabe von CBD könnte demnach bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zu einer normaleren oder funktionaleren neuronalen Aktivierung beitragen. Dies gilt es in künftigen Untersuchungen zu überprüfen.

In früheren Untersuchungen wurden während der von den Probanden absolvierten fMRT-Akquisition ebenfalls ängstliche Gesichter dargeboten. Unter dem pharmakologischen Einfluss von 600 mg CBD per os verringerte sich hierbei die differenzielle BOLD-Antwort der Amygdala (Fusar-Poli et al., 2009). Eine weitere Studie identifizierte gegenteiligen Effekte von CBD und  $\Delta^9$ -THC relativ zu der Placebo Gabe in der Amygdala (Bhattacharyya et al., 2010). Das BOLD-Signal der Amygdala nahm durch  $\Delta^9$ -THC relativ zu Placebo zu während es durch CBD reduziert wurde (Bhattacharyya et al., 2010). Die geringeren Kontrastwerte waren relativ zu den PLA | PLA-behandelten Probanden und ausschließlich deskriptiv innerhalb der Amygdala L und R ROIs der CBD | PLA und CBD | THC Behandlungsgruppen der GEI-TCP II Studie ebenfalls existent. Die Verabreichung von PLA | THC schien die neuronalen Amygdala-Korrelate gegenüber PLA | PLA-Gabe deskriptiv eher zu erhöhen.

Die durch die erstmalige, tatsächlich kombinierte, experimentell-kontrollierte orale Gabe der beiden Phytocannabinoide deskriptiv erkennbaren Trends der neuronalen Korrelate von Aktivierung des N-Back-Arbeitsgedächtnis- und Faces-Paradigma sollten in weiteren Untersuchungen unbedingt, mit größeren Stichproben und einer ergänzenden Placebo-Akquisition jedes Probanden geprüft werden.

Bei gesunden Normalprobanden ist zumeist eine Zunahme von Aktivierung in der

ventralen Striatum Region während der Antizipation von Belohnungen, erfasst mit den „social und monetary incentive delay“-Paradigmen zu beobachten (Lin et al., 2012). Eine weitere Untersuchung verglich Placebo-kontrolliert die mit Feedback-assoziierten und auch die antizipatorischen neuronalen Korrelate unter dem Einfluss von vaporisiert inhalierten 6 mg  $\Delta^9$ -THC von 11 gesunden Normalprobanden mittels eines leicht abweichenden MID-Paradigmas (van Hell et al., 2012). Die neuronalen Korrelate während des Erhalts von Feedback wurden in dieser Arbeit nicht betrachtet, während letztere im Zentrum dieser Arbeit standen, da die Antizipation von Belohnungen und entsprechende Beeinträchtigungen der Ansprechbarkeit für bestimmte Reize, deren Salienz sowie verstärkerabhängiges Lernen bedeutsam für neuropsychiatrische Erkrankungen sind. Die regulär einsetzende Zunahme der ventral striatalen Aktivierungskorrelate während der Antizipation von Belohnungen ist bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis zumeist geringer ausgeprägt (Bossong et al., 2014b; Radua et al., 2015; Schwarz et al., 2020; Subramaniam et al., 2015). Bei gesunden Normalprobanden vermindert die Administration des Arzneistoffes Ketamin beispielsweise die regulär auftretende zunehmende neuronale Aktivität des ventralen Striatums (Francois et al., 2016). Für gesunde Normalprobanden unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC sind vergleichbare Veränderungen bisher kaum berichtet worden (Bloomfield et al., 2019). In der Betrachtung der Parallelgruppen der GEI-TCP II Studie wies keine Behandlungsgruppe eine signifikant abweichende BOLD-Antwort der ventrales Striatum ROIs während der Antizipation von Belohnungen auf. Deskriptiv erschienen die extrahierten gemittelten Kontrastwerte dieser SIDMID-ROIs einzig bei den Probanden mit der kombinierten CBD|THC Gabe und damit möglicherweise geringer ausgeprägt zu sein. Für die neuronalen Korrelate, der mit den beiden Belohnungsparadigmen adressierten Hirnstrukturen, könnte eine komplexere Wechselwirkung der beiden Phytocannabinoide bestehen, die einer weiteren Evaluation bedarf.

Atakan et al. (2013) haben in ihrer Placebo-kontrollierten fMRT-Untersuchung 21 gesunde männliche Normalprobanden unter dem Einfluss von oral verabreichten 10 mg  $\Delta^9$ -THC eine Go/No Go-Inhibitionsaufgabe bearbeiten lassen. Die Autoren identifizierten Aktivierungsunterschiede zwischen den Probanden, die während der Messung gemäß eines Post-hoc Kriteriums temporär psychotisch (TP; mehr als drei Items der PANSS Positivskala weisen einen Wert größer als drei auf) waren und Probanden, die dies nicht waren (NP). Die Autoren berichten einen signifikanten Interaktionseffekt. Unter dem pharmakologischen Einfluss von  $\Delta^9$ -THC wiesen TP Probanden verglichen mit Placebo höhere Kontrastwerte in dem mittleren temporalen Gyrus und dem Cerebellum auf. Außerdem war der Effekt in diesen Regionen in der umgekehrten Richtung verglichen mit den NP Probanden, die unter  $\Delta^9$ -THC Einfluss geringerer Kontrastwerte in den beschriebenen Regionen aufwiesen, verglichen mit ihrer Placebo-Messung (Atakan et al., 2013). Eine mit der beschriebenen Untersuchung vergleichbare, explorative Unterteilung und Evaluation der Effekte auf hirn-funktioneller Ebene bot sich im Rahmen der GEI-TCP nicht an, da gemäß des Kriteriums von Atakan et al. (2013) in unserer Stichprobe lediglich zehn der 30 Probanden die nebst Placebo oder CBD,  $\Delta^9$ -THC als Prüfpräparat verabreicht bekommen haben als TP klassifiziert worden wären.

Bhattacharyya et al. (2018a) zufolge deuten die von Atakan et al. (2013) publizierten Ergebnisse jedoch auf fundamentale interindividuelle neurobiologische Unterschiede zwischen den unter  $\Delta^9$ -THC-Administration TP und NP Probanden hin, die bis dato nicht umfassend aufgeklärt sind. Basierend auf der Placebo-kontrollierten Untersuchung der Autoren an 36 männlichen Normalprobanden unter dem Einfluss von 10 mg  $\Delta^9$ -THC per os, kann die veränderte hippocampale Aktivierung während einer

verbalen Enkodieraufgabe ein Marker für die Ansprechbarkeit auf die akut psychotomimetischen Effekte von  $\Delta^9$ -THC darstellen (Bhattacharyya et al., 2018a). Die Autoren klassifizierten TP in Ihrer Untersuchung a priori als mindestens eine Werteausprägung der Items Wahnideen, Halluzinationen und Misstrauen/Verfolgungsideen der PANSS Positivskala von mindestens drei oder höher (Bhattacharyya et al., 2018a). Entsprechend dem Kriterium von Bhattacharyya et al. (2018a) wären 20 der insgesamt 30 Probanden der GEI-TCP II Studie die nebst Placebo oder CBD,  $\Delta^9$ -THC als Prüfpräparat verabreicht bekommen haben als TP klassifiziert worden.

Aus den von Atakan et al. (2013) und Bhattacharyya et al. (2018a) vorgeschlagenen unterschiedlichen Kriterien für TP und NP resultieren zu unterschiedliche Stichprobengrößen für weitere Analysen. Eine Mitbetrachtung in künftigen Studien, basierend auf einer a priori Formulierung von TP und NP Kriterien, sollte im Sinne eines weiteren Erkenntnisgewinn in künftigen Studien Berücksichtigung finden.

Zusammengefasst bestanden in der GEI-TCP II Studie und im Widerspruch zu zahlreichen Untersuchungen (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009) keine statistisch signifikanten Unterschiede der neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung unter dem Einfluss der verabreichten Phytocannabinoide. Zentral ist jedoch, dass durch die GEI-TCP II Studie erstmals die Effekte der experimentell-kontrollierten, kombinierten oralen Gabe von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf neuronale Korrelate bei gesunden Normalprobanden mitbetrachtet wurden.

Außerdem ist es nach wie vor unklar, wie die vielfach beschriebenen gegenteiligen aufgabenspezifischen neuronalen Effekte von CBD und  $\Delta^9$ -THC (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009) mittels molekularer Prozesse tatsächlich zu Stande kommen könnten. Bei Strukturen des limbischen Systems und dem Kortex – die funktionell beteiligt sind an höheren kognitiven Funktionen, Bewegungskontrolle, als auch der emotionalen und belohnungsbezogenen Verarbeitung – handelt es sich um Regionen, die vermehrt  $CB_1$ -Rezeptoren aufweisen (Glass et al., 1997; Wong et al., 2010). Als partieller Agonist bindet  $\Delta^9$ -THC vor allem an diese  $CB_1$ -Rezeptoren (Di Marzo & Piscitelli, 2015). Die vielfältigen Wirkmechanismen von CBD hingegen konnten nach wie vor nicht umfassend aufgeklärt werden, seine Bindung an  $CB_1$ -Rezeptoren ist jedoch allenfalls schwach (White, 2019). Die mutmaßlich komplexe Interaktion der beiden Phytocannabinoide auf molekularer Ebene ist bisher ebenfalls unklar. Denkbar ist beispielsweise, dass CBD das pharmakokinetische Profil von  $\Delta^9$ -THC auf molekularer Ebene verändert (Lucas et al., 2018). Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine aktuelle Untersuchung mit 14 gesunden Normalprobanden, nach der Inhalation von 125 mg Cannabis, dass 11 %  $\Delta^9$ -THC und 11 % CBD beinhaltete, signifikant höhere Peak-Plasma-Konzentrationen von  $\Delta^9$ -THC detektierte, als dies bei 125 mg Cannabis, dass 11 %  $\Delta^9$ -THC und weniger als 1 % CBD enthielt der Fall war und somit auf einen vom First-Pass-Effekt unabhängigen Mechanismus hindeutet (Arkell et al., 2019).

Wenngleich zahlreiche Ein- und Ausschlusskriterien sowie Aspekte des Studiendesigns der bezüglich der Ergebnisse als widersprüchlich beschriebenen Untersuchungen mit der GEI-TCP II Studie übereinstimmten, bestanden dennoch Unterschiede. Diese beziehen sich auf die Einschlusskriterien, die verabreichten Substanzmengen und den zeitlichen Abstand der Verabreichung der Prüfpräparate bis zu der Durchführung der fMRT-Messung.

Die Stichprobengröße der GEI-TCP II Studie war vergleichbar mit den bereits durchgeführten Studien, wenngleich eine ergänzende, zusätzliche Parallelgruppe existierte. Dies ist von Relevanz für die Fehlerkorrektur. Außerdem wurden im Rahmen der

GEI-TCP II Studie höhere orale Dosen der Phytocannabinoide verabreicht. Das Einschlusskriterium im Hinblick auf den bisherigen Cannabiskonsum über die Lebensspanne war in der GEI-TCP II Studie restriktiver (maximale Konsumanzahl von zehn und eine Abstinenzdauer von sechs Monaten) als bei den als vergleichbar beschriebenen Untersuchungen (maximale Konsumanzahl von 15 und eine Abstinenzdauer von einem Monat; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009; Winton-Brown et al., 2011). Auch die Einschlusskriterien von Bhattacharyya et al. (2012b) waren weit unspezifischer, da gelegentliche Cannabiskonsumanten eingeschlossen wurden. Die Erhebung des bisherigen Konsums von Cannabis ist für Laborstudien dieses Themenfeldes entscheidend, da eine veränderte Toleranz der psychoaktiven Substanz zu abweichenden Ausprägungen der hervorgerufenen Beeinträchtigungen und damit zu Verzerrungen führen könnte (Ramaekers, Mason, & Theunissen, 2020).

In allen fünf beschriebenen vergleichbaren Studien wurden die Prüfpräparate den Probanden eine Stunde vor der durchgeführten fMRT-Messung verabreicht. Im Rahmen der GEI-TCP II Studie war der zeitliche Abstand zwischen der Gabe der Prüfpräparate und dem Beginn der fMRT-Akquisition durchgängig größer. Die CBD Gabe fand durchschnittlich drei Stunden vor der fMRT-Messung statt. Beinahe allen Probanden der beiden  $\Delta^9$ -THC-Verum Parallelgruppen wurden zwischen zwei und drei Stunden vor der fMRT-Akquisition mindestens 10 mg  $\Delta^9$ -THC oder aber die insgesamt 20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal verabreicht. Die bei einigen Probanden fehlenden weiteren 10 mg  $\Delta^9$ -THC erhielten die Probanden im Mittel ebenfalls eine Stunde vor der fMRT-Messung. Da Peak-Konzentrationen für die per os Gabe von  $\Delta^9$ -THC nach ungefähr 120 Minuten beschrieben wurden (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2005), könnte dieser Unterschied die abweichenden Befunde erklären. Alternativ kann die nach oraler Gabe im Vergleich zur intravenösen oder inhalativen Applikation langsame Anflutung im Gehirn zu differentiellen Effekten führen (Rohleder et al., 2020). Weitere Erkenntnisse bezüglich der Pharmakokinetik und -dynamik der Prüfpräparate sowie ein besseres Verständnis des Einflusses der Pharmakokinetik beim Menschen sind jedoch zwingend erforderlich um hier evidenzbasierte Aussagen treffen zu können.

Denkbar ist auch, dass eCB-Konzentrationen die divergierenden Befunde beeinflusst haben. Die bezüglich des Designs als vergleichbar beschriebenen Studien identifizierten eine Stunde nach der Cannabinoid-Administration Auswirkungen auf die neuronalen Korrelate (Bhattacharyya et al., 2012b; Bhattacharyya et al., 2010; Borgwardt et al., 2008; Fusar-Poli et al., 2009; Winton-Brown et al., 2011). Bei den beteiligten Arealen handelt es – wie bereits beschrieben – um Hirnstrukturen mit einer hohen Dichte von  $CB_1$ -Rezeptoren, deren partielle Agonisten  $\Delta^9$ -THC und auch AEA sowie 2-AG sind. Eine Untersuchung hat den Einfluss der exogenen Cannabinoide auf die endogenen Cannabinoide berücksichtigt (Walter et al., 2013). Dabei wiesen 30 gesunden Normalprobanden zwei bis drei Stunden nach einer einmaligen Dosis von 20 mg  $\Delta^9$ -THC per os, höhere Plasma-Spiegel von AEA und 2-AG sowie auch PEA und OEA auf (Walter et al., 2013). Die nicht statistisch signifikanten Auswirkungen der exogenen Cannabinoide auf neuronalen Aktivierung könnten durch den, auf molekularer Ebene protektiv wirkenden Anstieg der eCBs beeinflusst werden. Diese Hypothese sollte Post hoc unbedingt überprüft werden, da derzeit keine eCB-Ausgangswerte der Probanden der GEI-TCP II Studie vorliegen.

### 4.3 Zusätzliche, explorative Analysen

Die Parallelgruppen wurden anhand der Ausprägungen des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP stratifiziert, um einen möglichen Einfluss der korrespondierenden unterschiedlichen Dopamin-Abbauraten (Chen et al., 2004) zu berücksichtigen.

Zusätzlich sind hinsichtlich der beeinträchtigenden Wirkung von  $\Delta^9$ -THC im Hinblick auf kognitive Funktionen, als auch der Entwicklung psychotischer Syndrome unter Cannabiskonsum, gegenwärtig divergierende Befunde hinsichtlich der Bedeutsamkeit der individuellen Ausprägung des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP existent (González-Castro et al., 2016; Vaessen et al., 2018; Zammit et al., 2011).

Die zusätzlich dargestellten, explorativen Ergebnisse deuten auf einen Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bezüglich des Zusammenhangs von  $\Delta^9$ -THC und der Arbeitsgedächtnisleistung hin. Träger des Met/Met-Allels wiesen unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC, die gravierendsten Einschränkungen der Arbeitsgedächtnisleistung auf. Dieser explorative Befund ist konträr zu den Ergebnissen von zwei vorliegenden Untersuchungen. Intravenös verabreichtes  $\Delta^9$ -THC beeinflusste in die Arbeitsgedächtnisleistung gesunder Normalprobanden besonders nachteilig bei Val/Val-Trägern (Tunbridge et al., 2015). Außerdem wurde über eine selektive Modulation der unter  $\Delta^9$ -THC auftretenden, kognitiven Beeinträchtigungen (erfasst mit der Cambridge Neuroscience Testbattery, CANTAB) durch den COMT Val<sup>158</sup>Met SNP bei gesunden Normalprobanden berichtet (Ranganathan et al., 2019). Träger des Val/Val-Allel waren in dieser Studie stärker beeinträchtigt bezüglich der Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung (Ranganathan et al., 2019). Da jedoch die Voraussetzungen für die Anwendung dieses varianzanalytischen Verfahrens in den Daten der GEI-TCP II Studie verletzt waren, sollte dieses explorative Ergebnis mit Vorsicht und vor allem nicht überinterpretiert werden. Nichtsdestotrotz ermöglichte die angewandte Zweifaktorielle Varianzanalyse eine explorative Betrachtung der erhobenen Daten, die mittels der sonst durchgeführten nonparametrischen Verfahren nicht realisierbar gewesen wären.



#### 4.4 Limitationen

Die bisherigen Untersuchungen von Cannabis und isoliert verabreichten Phytocannabinoiden bei gesunden Normalprobanden variieren methodisch enorm und weisen zudem vielfältige Einschränkungen auf, die die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen. Im Rahmen des doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Designs, der Planung und Durchführung der GEI-TCP II Studie wurde versucht eine Vielzahl dieser Faktoren zu berücksichtigen. Dennoch weist auch diese vorliegende Untersuchung einige Schwächen auf, deren Erwähnung und in der Rückschau kritischer Betrachtung es bedarf.

Die augenscheinlichste Beschränkung dieser Studie ist die begrenzte Probandenzahl, die naturgemäß die statistische Teststärke (auch: Power) zur Aufdeckung von Gruppenunterschieden beschränkt. Je geringer die Teststärke ist, desto wahrscheinlicher ist es, statistisch zu folgern, es sei kein Effekt vorhanden, obwohl dieser tatsächlich existiert (auch:  $\beta$ -Fehler). Es ist somit – trotz sorgfältiger Studienplanung im Hinblick auf die induzierte Psychopathologie, die den primären Endpunkt der GEI-TCP II Studie darstellte – denkbar, dass Auswirkungen der exogenen Cannabinoide, insbesondere im Hinblick auf die fMRT-Daten der vorliegenden Arbeit, nicht ausreichend sensitiv erfasst werden konnten. Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Anzahl der Probanden der Subgruppen vergleichbar ist mit ähnlichen Untersuchungen, jedoch eine zusätzliche Parallelgruppe in das Design der GEI-TCP II Studie integriert wurde.

Da die erfassten Variablen nicht normalverteilt waren, wurden die Voraussetzungen für die Anwendung von parametrischen statistischen Verfahren verletzt. Gepaart mit den notwendigen multiplen Paarvergleichen der vier Parallelgruppen und den allseits bekannten Problemen des multiplen Testens ist die Stichprobengröße ebenfalls kritisch zu betrachten. Diesen Limitationen wurde versucht im Rahmen der Auswahl und primären Verwendung eines non-parametrischen inferenzstatistischen Verfahrens Rechnung zu tragen. Die Anwendung non-parametrischer Verfahren führt wiederum zu einem Verlust von Power und schränkt die Möglichkeiten der Analysen (z.B. Kovariaten, mehrere Faktoren und deren Interaktion) maßgeblich ein.

Die zahlreichen statistisch nicht signifikant durch die Prüfpräparate beeinflussten Parameter der GEI-TCP II Studie sind vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobe zudem uneindeutig, da die Nullhypothese, dass X sich nicht von Y unterscheidet, nicht mit dem üblicherweise geforderten Signifikanzniveau von  $P < 0.05$  abgelehnt werden kann (Hirschauer et al., 2016). Ein nicht signifikanter  $P$  Wert bedeutet bei einer kleinen Stichprobe entweder das man keinen Effekt findet, weil kein Effekt besteht oder aber, dass es einen Effekt gibt, der aber nicht als statistisch signifikant identifiziert werden kann. Um mit höherer Wahrscheinlichkeit annehmen zu können, dass sich die Parallelgruppen tatsächlich nicht bedeutsam hinsichtlich der erhobenen und inferenzstatistisch betrachteten Parameter unterscheiden, wäre es neben der Ermittlung von  $P$  Werten, zudem wünschenswert – da „state-of-the-art“ – kleine Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Mittelwerte zu identifizieren. Dies ist jedoch vor dem Hintergrund der kleinen Fallzahl ebenfalls nicht möglich.

Da die GEI-TCP II Studie nur männliche Probanden umfasste, können keinerlei Aussagen bezüglich des weiblichen Geschlechtes getroffen und keine Fragestellungen bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede hinsichtlich Sicherheit, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Prüfpräparate gestellt oder gar beantwortet werden. Grund für den ausschließlichen Einschluss männlicher Probanden war die ursprünglich geplante Parallelstudie, die via Positronen-Emissions-Tomographie die Verfügbarkeit von Cannabinoidrezeptoren nach der Gabe von Phytocannabinoiden evaluie-

ren sollte. Diese Parallelstudie konnte bisher – aus diversen Gründen, unter denen die Änderung behördlicher Vorgaben sicher am schwersten wiegt – nicht durchgeführt werden.

Die den Probanden verabreichten 20 mg  $\Delta^9$ -THC riefen starke psychotomimetische Symptome hervor. Um die maximale Wirkung ein wenig abzuschwächen und gleichzeitig die Wirkdauer über einen längeren Zeitraum zu erstrecken, wurde die Gabe der 20 mg  $\Delta^9$ -THC (bzw. der korrespondierenden Placebos) im Verlauf der GEI-TCP II Studiendurchführung auf zwei Zeitpunkte aufgeteilt. Wenngleich dies den Grad der standardisierten Verabreichung der Prüfpräparate dieser klinischen Phase I Studie reduzierte, war dieses Vorgehen essenziell um weitere Probanden-Dropouts zu verhindern. Ohne die Modifikation der Gaben der Prüfpräparate hätte sich die verfügbare Substichprobengröße möglicherweise selektiv weiter reduziert. Die CBD-Dosis der GEI-TCP II Studie wurde basierend auf einer vorherigen Studie des Leiters dieser klinischen Prüfung festgelegt. CBD wies dort bei schizophrenen Patienten antipsychotische Effekte auf. Die korrespondierenden  $\Delta^9$ -THC-Dosis stellt die zugelassene Maximaldosis für Dronabinol als Antiemetikum dar. Es ist möglich, dass die den Probanden verabreichten  $\Delta^9$ -THC-Menge zu hoch und/oder die CBD-Dosis zu gering waren und CBD somit keine protektive Wirkung entfalten konnte. Neuere Evidenz verdeutlicht, dass weit höhere CBD-Dosen sicher als auch gut verträglich sind und Mehrfachadministrationen die systemische Verfügbarkeit der Substanzmenge erhöhen (Taylor et al., 2018). Auf der anderen Seite könnte in zukünftigen Studien die Dosierung des  $\Delta^9$ -THC reduziert werden. Dabei muss allerdings eine Dosierung gefunden werden, die ausreichend starke psychotomimetische Symptome hervorruft, um die Wirkung von CBD in einer Modellpsychose untersuchen zu können. Gleichzeitig sollte die Dosierung jedoch nicht höher als nötig sein, um die Dropout-Rate so gering wie möglich halten zu können.

In der GEI-TCP II Studie wurde versucht durch die Begrenzung des BMI eine Reduktion der Heterogenität des Körpergewichts der Probanden zu erzielen. Des Weiteren sollte die Wahrscheinlichkeit einer vergleichbaren Absorption der oral verabreichten Cannabinoide durch standardisierte Mahlzeiten weiter erhöht werden. Ergänzend könnten relative, auf das Körpergewicht der Probanden angepasste  $\Delta^9$ -THC-Dosen einen weiteren Erkenntnisgewinn und möglicherweise systemisch vergleichbarere pharmakokinetisch wirksame  $\Delta^9$ -THC-Spiegel hervorrufen. Allerdings ist die Gabe individuell angepasster  $\Delta^9$ -THC-Dosen bei Verwendung von Kapseln nicht so ohne weiteres möglich, da die Dosis schlecht skalierbar ist. Kritisch zu betrachten bleibt in diesem Kontext weiterhin der interindividuell unterschiedliche hepatische Metabolismus. Zudem ist der Einfluss vorhandener endogener Cannabinoid-Konzentrationen auf die Wirkung exogener Cannabinoide und auch vice versa noch unzureichend geklärt. Dies sollte weiter evaluiert und in künftigen Untersuchungen mitbetrachtet werden.

Allgemein können für die Einschätzung der Qualität von fMRT-Zeitreihen und die resultierende Validität der inferenzstatistischen Folgerungen, diverse Einflussfaktoren herangezogen werden. Dazu zählen Aspekte wie das experimentelle Design, die Fähigkeit zur Kooperation seitens der Probanden, die „Hardware“ des MRT und die angewandten Analysemethoden. Ein häufiger Kritikpunkt an den Zeit- und kostenintensiven Bildgebungsstudien ist, dass sie wegen der zumeist kleinen Stichproben über eine zu geringe statistische Power verfügen (Soares et al., 2016). Dies führt wiederum wahrscheinlicher zu falsch positiven Ergebnisse, die nicht reproduzierbar sind. Die geringe Stichprobengröße, gepaart mit der Notwendigkeit einer strengen Fehlerkorrektur der multiplen paarweisen Behandlungsgruppenvergleiche, ist auch in der

GEI-TCP II Studie zutreffend. Außerdem stellt die fehlende Baseline-Erhebung eine maßgebliche Limitation im Hinblick auf die Auswertung der fMRT-Akquisition dar. Insbesondere ist es nicht möglich, die resultierenden neuronalen Korrelate der aufgabenspezifischen Aktivierung in Referenz zu einer vorherigen Messung, ohne die Administration einer Substanz, zu setzen. Dies ist kritisch zu bewerten, da bereits die fMRT-Baseline-Messungen von gesunden Normalprobanden ohne pharmakologische Manipulation, zumeist eine große Streuung der resultierenden neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung aufweisen. Die naturgemäße interindividuelle Varianz zwischen Probanden kann demnach in der GEI-TCP II Studie nicht kontrolliert werden. Das angewandte Neurobildgebungsverfahren ist nur bedingt geeignet, um die Absolutwerte der Kontrastwerte auf Ebene der individuellen Probanden zu vergleichen. Im Falle statistisch signifikanter Behandlungsgruppenunterschiede hätte nicht vollständig ausgeschlossen werden können, dass Aktivierungsunterschiede der Interventionsgruppen die der Substanzgabe zugeschrieben werden eigentlich auf dispositionelle und damit bereits vorab bestehende hirnfunktionelle Unterschiede der Probanden der Parallelgruppen zurückzuführen sind. Allerdings werden üblicherweise auch fMRT-Messungen von Patienten mit Daten von gesunden Normalprobanden verglichen, um Rückschlüsse auf krankheitsspezifische Veränderungen ziehen zu können. Auch die Daten der GEI-TCP II Studie könnten in dieser Hinsicht interpretiert werden. In diesem Sinne vergleicht die Studie „unbehandelte Patienten“ (Modellpsychose PLA | THC) mit „behandelten Patienten“ (Modellpsychose behandelt, CBD | THC) und Kontrollprobanden (PLA | PLA).

Die für die Auswertung der fMRT-Akquisition kritische, fehlende Baseline-Messung stellt zudem einen Vorteil für die Auswertung der behavioralen Leistungsparameter des N-Back-Paradigmas dar. Die wiederholte Durchführung kognitiver Tests kann zu Übungseffekten führen (White, Flannery, McClintock, & Machado, 2019). Derartige Effekte reduzieren die Wahrscheinlichkeit einschränkende Auswirkungen der Substanzgaben auf die erfassten kognitiven Funktionen zu identifizieren.

Die angewandten etablierten und gut für Parallelgruppenuntersuchungen geeigneten fMRT-Paradigmen (Plichta et al., 2012) sind in erster Linie nicht konzipiert worden, um Verhaltensunterschiede zwischen den Probanden hervorzurufen. Korrespondierend wurden behaviorale Effekte bisher höchst selten berichtet. Vielmehr ist es Ziel, mittels der fMRT-Paradigmen differenzielle BOLD-Signal Veränderungen auf hirnfunktioneller Ebene während basaler Prozesse der menschlichen Informationsverarbeitung zu identifizieren. Da jedoch in unserer Stichprobe, wahrscheinlich durch die hohe Dosis  $\Delta^9$ -THC vereinzelt auch signifikante Verhaltensunterschiede resultierten, wäre die Interpretation statistisch signifikanter Unterschiede der neuronalen Korrelate von Aktivierung erschwert.

Da es während der fMRT-Akquisition zu zahlreichen technischen Ausfällen bei der Erfassung von Puls und Atmung kam, konnten diese Parameter in der Analyse der fMRT-Daten nicht berücksichtigt werden. Die physiologische Variation, die unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC bisweilen als verändert beschrieben wird, konnte demnach nicht im Hinblick auf die fMRT-Daten nicht geprüft und sofern notwendig kontrolliert werden. Dies ist insbesondere problematisch, da die Probanden mit einem fixierten Kopf in einer engen Röhre, in einem dunklen Raum lagen. Außerdem sollten sie sich nicht bewegen und nahmen mutmaßlich trotz Gehörschutz die lauten Geräusche wahr. Insbesondere unter der durch  $\Delta^9$ -THC induzierten Psychopathologie und der mutmaßlich veränderten Wahrnehmung, ist es denkbar, dass diese Gegebenheiten auch physiologische oder psychologische Auswirkungen hatten. Gemeint sind damit differenzielle unspezifische Effekte der Umgebung durch die verschiedenen Prüfpräparate auf die Parameter der fMRT-Akquisition.

Trotz der genannten Limitationen ist festzuhalten, dass in dieser Studie die neuronalen Korrelate spezifischer Hirnfunktionen unter der aufeinanderfolgenden, kombinierten Gabe der beiden Phytocannabinoide erstmals betrachtet wurde, was per se einen Erkenntnisgewinn bedeutet.

#### 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Arbeit wurde ein recht weites noch näher zu erschließendes Themenfeld untersucht. Die beschriebene, experimentell-kontrollierte klinische Phase I Studie, die die – bisher kaum und damit allenfalls unzureichend evaluierten – Auswirkungen der Interaktion der oralen Verabreichung der Phytocannabinoide CBD und  $\Delta^9$ -THC auf neuronale Aktivierung untersucht, stellt dabei nur einen kleinen Baustein dar. Insbesondere zentral bleibt die Entschlüsselung der komplexen Interaktionen der eCBs und exogenen Cannabinoide, sowie des eCB-Systems mit weiteren Neurotransmittersystemen auf der Ebene der Gene, Rezeptoren etc., die die Anstrengungen vieler unterschiedlicher Fachdisziplinen erfordern. CBD und  $\Delta^9$ -THC sind für sich genommen jeweils Cannabinoide mit vielfältigen und komplexen Wirkmechanismen, deren weitere Evaluation erforderlich ist.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der GEI-TCP II Studie auf eine komplexe pharmakodynamische und ggf. auch -kinetische Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC hin. Vor dem Hintergrund des hepatischen Metabolismus und der bisher nur begrenzt vorliegenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Informationen der beiden für diese Studie zentralen Cannabinoide sind auch diesbezüglich weitere Erkenntnisse wünschenswert, um die komplexe Interaktion künftig besser verstehen zu können. In der GEI-TCP II Studienpopulation konnten trotz der, verglichen mit ähnlichen Studien, hohen verabreichten Dosen  $\Delta^9$ -THC und CBD keine statistisch signifikanten Unterschiede der neuronalen Korrelate spezifischer Hirnfunktionen identifiziert werden. Demnach konnte der mögliche protektive Effekt von CBD auf die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC nicht wie intendiert, evaluiert werden. Die deskriptiv erkennbaren Trends der neuronalen Korrelate der aufgabenspezifischen ROIs der N-Back- und Faces-Paradigmen erscheinen vielversprechend und sind konsistent mit der existierenden Literatur. Da die Wirkung der experimentell-kontrollierten Gabe von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf neuronale Korrelate von aufgabenspezifischer Aktivierung bislang ohnehin ungenügend untersucht ist, sollten künftige Studien dies mit größeren Substichproben und unter zusätzlicher Implementation einer fMRT-Akquisition jedes Probanden unter Placebo-Bedingungen unbedingt weiter evaluieren. Wünschenswert ist dies da Messwiederholungsdesigns eine bessere Varianzschätzung der hirnfunktionellen Parameter ermöglichen. Nur so wäre eine Differenzierung und Abgrenzung von etwaigen künftig identifizierten, statistisch signifikanten Behandlungsgruppeneffekten und Auswirkungen durch zufällige, grundsätzliche Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden möglich. Die ergänzende fMRT-Messung jedes Probanden unter Placebo könnte durch eine größere Vertrautheit der Probanden mit den Aufgaben auch dazu beitragen, die vereinzelt aufgetretenen signifikanten Verhaltensunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu minimieren. Relevant ist dies da behaviorale Unterschiede die Interpretation statistisch signifikanter Unterschiede der neuronalen Korrelate von Aktivierung erschweren würden.

Da CBD bereits erste vielversprechende antipsychotische Effekte bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis aufwies (Leweke et al., 2012b; McGuire et al., 2018), ist es zielführend in künftigen klinischen Phase I Studien weiterhin die Auswirkungen der Phytocannabinoide auf kognitive Funktionen und deren neuronale Korrelate, die im Rahmen dieses Erkrankungsspektrums ver-

ändert sind, zu untersuchen. Dies erscheint insbesondere auch vor dem Hintergrund eines Befundes von Bhattacharyya et al. (2018b) interessant. In dem Placebo-kontrollierten Studiendesign normalisierte eine einmalige Gabe von 600 mg CBD per os teilweise die prodromalen Veränderungen neuronaler Korrelate von Probanden „at high risk of psychosis“ in parahippocampalen und medial temporalen Strukturen des Mittelhirns und des Striatums. Dabei handelt es sich um Strukturen, die in Pathophysiologie von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises involviert sind (Bhattacharyya et al., 2018b).

Wenngleich bereits erörtert wurde, dass die postulierte antipsychotische Wirkung von CBD durch die vielfach identifizierten gegenteiligen Wirkungen der beiden isoliert verabreichten Cannabinoide CBD und  $\Delta^9$ -THC auf aufgabenspezifische neuronale Aktivierung, insbesondere in für die Pathophysiologie der Schizophrenie zentralen Hirnregionen (wie Striatum, Hippocampus und präfrontaler Kortex) vermittelt sein könnte (Iseger & Bossong, 2015), wurde dies bisher nicht untersucht. Die Evaluation der Auswirkungen von CBD auf die bisweilen veränderten neuronalen Korrelate aufgabenspezifischer Aktivierung bei Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und deren funktionelle Relevanz steht – soweit mir bekannt ist – noch aus.

Des Weiteren könnte die zusätzliche Erfassung des Unteraspektes Inhibition der exekutiven Funktionen in künftigen Untersuchungen lohnenswert sein, da neuere Untersuchungen darauf hindeuten, dass diese Komponente temporär stärker durch  $\Delta^9$ -THC-Administration eingeschränkt wird als die Unteraspekte Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität (Oomen et al., 2018).

Außerdem sollten künftig auch eine Ruhemessungs-MRT-Akquisition und funktionelle Konnektivitäts-Analysen Berücksichtigung finden. Das Gehirn ist ein Netzwerk funktionell zusammenhängender und stetig interagierender Areale und Ruhemessungs-MRT-Akquisitionen bedienen sich der kontinuierlichen Signalveränderungen, die ohne externe Stimulation auftreten (zusammengefasst von Soares et al., 2016). Es existieren Studien die nahe legen, dass Phytocannabinoide entsprechende Prozesse modulieren (Bhattacharyya et al., 2015b; Gorka et al., 2016). Dabei könnte der COMT Val<sup>158</sup>Met SNP ebenfalls von Relevanz sein. Bossong et al. (2019) haben beispielsweise eine gesteigerte Perfusion in präfrontalen Regionen während einer Ruhemessungs-fMRT-Akquisition von gesunden Val/Met Trägern unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC (6 mg vaporisiert plus zwei bis drei weitere Dosen a 1 mg) identifiziert. Zudem könnte die Bestimmung des – nur transient erfassbaren – aktiven  $\Delta^9$ -THC Metaboliten 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -THC für die Betrachtung korrelativer Zusammenhänge in künftigen Studien wertvoll sein.

Auch die Untersuchung der Verfügbarkeit von Cannabinoidrezeptoren nach der Gabe von Cannabinoiden mittels einer Positronen-Emissions-Tomographie Messung beim Menschen ist weiterhin wünschenswert. Wenngleich die GEI-TCP II Studie vor dem Hintergrund dieser ursprünglich geplanten Positronen-Emissions-Tomographie Parallelstudie nur männliche Probanden umfasste, sollten künftige Untersuchungen nach Möglichkeit auch weibliche Versuchspersonen einschließen, um die Generalisierbarkeit etwaiger Resultate zu ermöglichen.

Künftige Untersuchungen sollten die Effekte höherer CBD Dosen und auch eines CBD Steady-State auf die akute Gabe von  $\Delta^9$ -THC mitbetrachten und die Dosierung von  $\Delta^9$ -THC ggf. auch körperrgewichtabhängig variieren. Die Evaluation verschiedener CBD zu  $\Delta^9$ -THC Verhältnisse erscheint vielversprechend, um zu inspizieren, in welchem Verhältnis CBD eine protektive Wirkung entfalten kann. Zentral ist dabei die Erfassung des resultierenden Verhältnisses der Substanzen in dem Blut der Probanden. Herausfordernd bleibt in dieser Hinsicht die schlechte Bioverfügbarkeit der ora-

len Darreichungsform.

Unerwünschte, nachteilige Wirkungen von Cannabis resultieren aus dem regelmäßigen Konsum von Cannabisprodukten mit einem hohen  $\Delta^9$ -THC Gehalt durch junge Erwachsene (Hasan et al., 2020). Um diese nachteiligen Effekte auszugleichen, wird ein höherer CBD-Gehalt in Cannabisprodukten diskutiert (Curran et al., 2016; Englund et al., 2017; Freeman et al., 2019). Dies sollte unbedingt weiter evaluiert werden. Fraglich ist, ob die in Laborstudien angewandten oralen Dosen der Prüfpräparate und der verhältnismäßig hohe CBD zu  $\Delta^9$ -THC Anteil tatsächlich Anwendbarkeit in der Alltagsrealität des Konsums zu Freizeitzwecken finden können. Ferner resultiert die Frage, inwiefern etwaige künftig identifizierte protektive Cannabinoidverhältnis-Konstellationen tatsächlich auf die zahlreichen möglichen sonstigen Konsumformen der interessierenden Cannabinoide übertragbar sind.

## 5 ANHANG

### 5.1 Zusätzliches Material

#### 5.1.1 Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test

##### Items 1-7

Item	Sequenz	Item (Antwort)	Auswertung
1.	1	<b>L-2</b> (2-L)	
	2	<b>6-P</b> (6-P)	
	3	<b>B-5</b> (5-B)	
2.	1	<b>F-7-L</b> (7-F-L)	
	2	<b>R-4-D</b> (4-D-R)	
	3	<b>H-1-8</b> (1-8-H)	
3.	1	<b>T-9-A-3</b> (3-9-A-T)	
	2	<b>V-1-J-5</b> (1-5-J-V)	
	3	<b>7-N-4-L</b> (4-7-L-N)	
4.	1	<b>8-D-6-G-1</b> (1-6-8-D-G)	
	2	<b>K-2-C-7-S</b> (2-7-C-K-S)	
	3	<b>5-P-3-Y-9</b> (3-5-9-P-Y)	
5.	1	<b>M-4-E-7-Q-2</b> (2-4-7-E-M-Q)	
	2	<b>W-8-H-5-F-3</b> (3-5-8-F-H-W)	
	3	<b>6-G-9-A-2-S</b> (2-6-9-A-G-S)	
6.	1	<b>R-3-B-4-Z-1-C</b> (1-3-4-B-C-R-Z)	
	2	<b>5-T-9-J-2-X-7</b> (2-5-7-9-J-T-X)	
	3	<b>E-1-H-8-R-4-D</b> (1-4-8-D-E-H-R)	
7.	1	<b>5-H-9-S-2-N-6-A</b> (2-5-6-9-A-H-N-S)	
	2	<b>D-1-R-9-B-4-K-3</b> (1-3-4-9-B-D-K-R)	
	3	<b>7-M-2-T-6-F-1-Z</b> (1-2-6-7-F-M-T-Z)	
			<b>Gesamtscore:</b>

Abbildung 24. Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test (Items, deren Sequenzen und korrespondierende, korrekte Antworten).

### 5.1.2 Bewertung der induzierten psychotomimetischen Symptome

#### 5.1.2.1 Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala

Die Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987) ist ein etabliertes 30 Items umfassendes Instrument, das normalerweise verwendet wird, um die Ausprägung schizophrener Symptome zu erfassen. Die PANSS wird zudem – im Forschungskontext – häufig eingesetzt um die Wirksamkeit von Neuroleptika in der Behandlung von Psychosen des schizophrenen Formenkreises zu evaluieren.

Da wir erwarten, dass die Gabe von  $\Delta^9$ -THC, zeitlich begrenzt, veränderte Bewusstseinszustände mit psychotomimetischen Symptome hervorruft, erschien die PANSS als geeignetes Instrument zur Erfassung dieser Symptome bei gesunden Normalprobanden. Auch die etwaige, angenommene Reduktion dieser induzierten Symptome

durch CBD kann mit der PANSS bewertet werden.

Die PANSS umfasst drei Subskalen: Positiv- und Negativ-Skala (mit jeweils 7 Items), sowie die Generelle Psychopathologie-Skala (mit 16 Items) (Kay et al., 1987). Allgemein beinhalten die Positivsymptome einen Überschuss oder eine Verfälschung des normalen Funktionsniveaus, während die Negativsymptome eine Verminderung oder den Verlust normaler Funktionen umfassen. Ein geschulter Rater bewertet die Ausprägung der dreißig Symptome auf einer sieben-stufigen, für jedes Item mit detaillierten Ankerkriterien versehenen, Rating-Skala von nicht vorhanden (1), minimal (2), leicht (3), mäßig (4), mäßig schwer (5), schwer (6) bis extrem (7). Die Minimalpunktzahl der Skala beträgt demnach 30 und die Maximalpunktzahl 210. Die psychometrischen Details der PANSS sind (Kay et al., 1987; Peralta & Cuesta, 1994) zu entnehmen.

Das zentrale PANSS Ratings wurden an V2 von – im Vorfeld speziell geschultem – Fachpersonal und nach der Lumbalpunktion durchgeführt. Ein weiteres, kumuliertes PANSS Rating, basierend auf den gesamten, wahrscheinlich durch die Studienmedikation induzierten Veränderungen, wurde am Tag der Nachuntersuchung, durchgeführt. Wenngleich dies in der eigentlichen Anwendung der PANSS Skala so nicht vorgesehen ist, ermöglichte dies auch die Berücksichtigung der, vermutlich vor dem Hintergrund des unterschiedlichen Metabolismus auftretenden, Veränderungen des späten Nachmittags beziehungsweise abends der V2. Im Rahmen dieses kumulierten PANSS Ratings wurden neben dem teilstandardisierten Interview auch die Beobachtungen und Berichte des gesamten, die Studie begleitenden Personals als auch der parallel teilnehmenden Probanden berücksichtigt. Die Berücksichtigung dieser wichtigen Informationsquellen wäre – während der eigentlichen V2 nicht realisierbar gewesen, da parallel die Interventionen der anderen Probanden begleitet werden mussten. Vergleichbar und insofern akzeptabel ist dieses Vorgehen mit dem in dem klinischen Kontext durchgeführten PANSS-Interview, in das beispielsweise Berichte von Familienmitgliedern oder des Pflegepersonals in das Rating einfließen.

#### 5.1.2.2 Fragebogen zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände

Zudem wurde den Studienteilnehmern, an dem Tag der Nachuntersuchung (V3), der Fragebogen zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände (APZ) vorgelegt. Der APZ erfasst die durch die Substanz induzierten Bewusstseinsveränderungen – ergänzend subjektiv – von den Probanden selbst bewertet.

Der APZ (Dittrich, 1975, 1998) umfasst 158 Items bei denen die Probanden mit „Ja oder Nein“ bewerten sollen, ob sie die beschriebenen Dinge während des vergangenen Experimentes erlebt haben. Aus den 158 Items resultieren, die drei zentralen – von Halluzinogenen veränderten – Dimensionen, Ozeanische Selbstentgrenzung, angstvolle Ich-Auflösung und visionäre Umstrukturierung.



### 5.1.3 Standardisierte Probandeninstruktion der fMRT-Paradigmen

#### *N-Back*

„Jetzt kommt die Gedächtnisaufgabe. Nochmal zur Erinnerung: In der Null-Zurück-Bedingung sollen Sie immer die Zahl drücken, die aktuelle auf dem Bildschirm zu sehen ist und in der Zwei-Zurück-Bedingung sollen Sie immer die Zahl drücken, die zwei Bilder zuvor zu sehen war. Soll es losgehen?“ – „Es geht los.“

#### *Faces*

„Jetzt kommt die Aufgabe, bei der Sie Formen und Gesichter zuordnen sollen. Wenn das obere Vergleichsbild mit dem linken unteren Bild übereinstimmt, drücken Sie bitte die linke Taste. Wenn es dagegen mit dem rechten unteren Bild übereinstimmt, drücken Sie bitte die rechte Taste.“

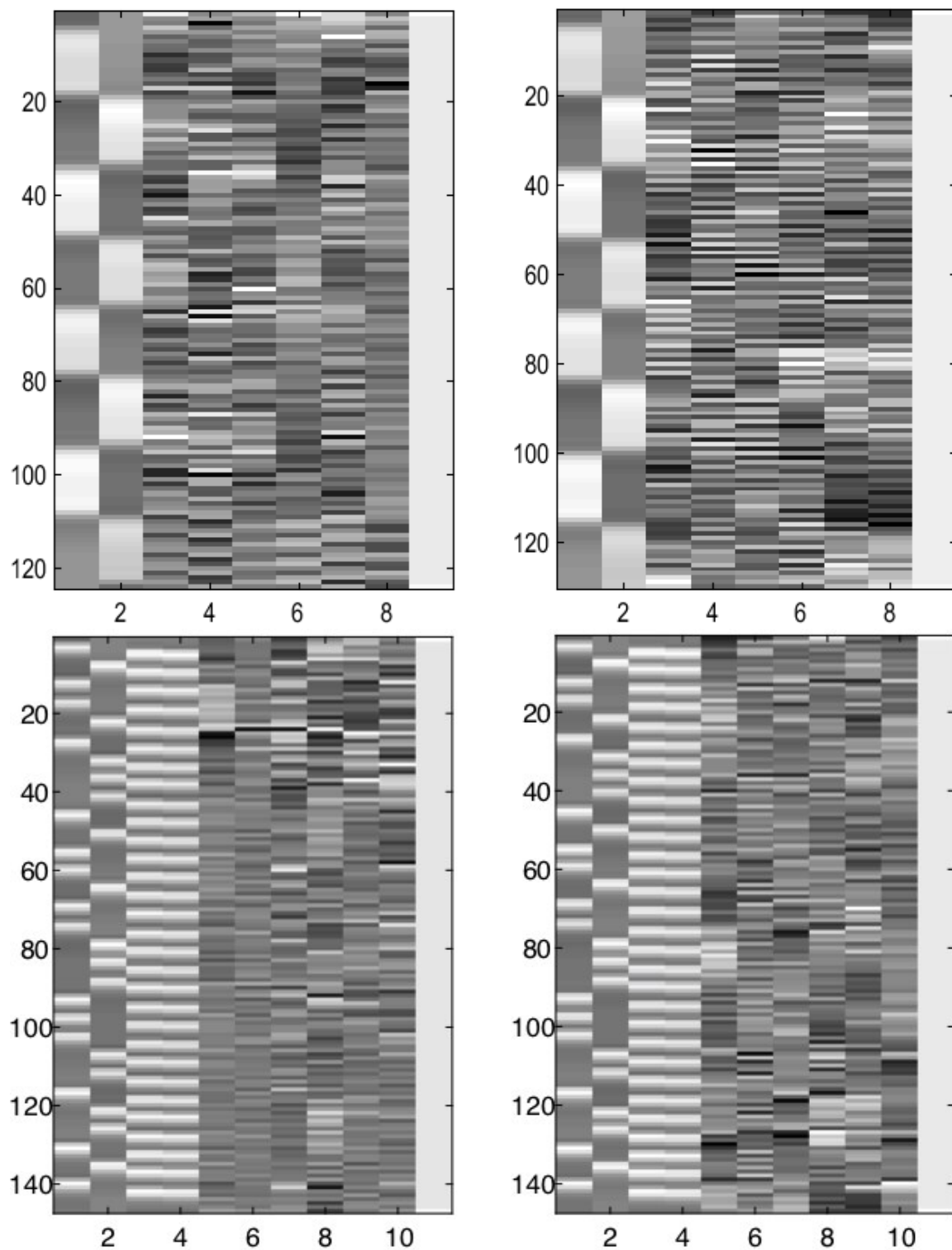
#### *SID*

„Jetzt starten wir mit den Aufgaben, bei denen Sie etwas gewinnen können. Zur Erinnerung: Wenn der Bildschirm hell aufleuchtet, bitte so schnell wie möglich die obere Taste drücken. In dieser Aufgabe wird Julia Ihnen sagen, ob Sie schnell genug reagiert haben. Wenn der Pfeil nach oben zeigt und Sie schnell genug die Taste drücken, wird Julia erscheinen und sich über Ihre gute Leistung freuen. Wenn der Doppelpfeil gezeigt wurde, wird Julia nicht erscheinen – drücken Sie aber bitte auch hier so schnell Sie können die obere Taste. In dieser Aufgabe ist es möglich, dass Sie Julia bis zu 15 Mal zum Lächeln bringen – das ist allerdings sehr schwer zu schaffen – vielleicht gelingt es Ihnen ja. Soll es losgehen?“ – „Viel Erfolg!“

#### *MID*

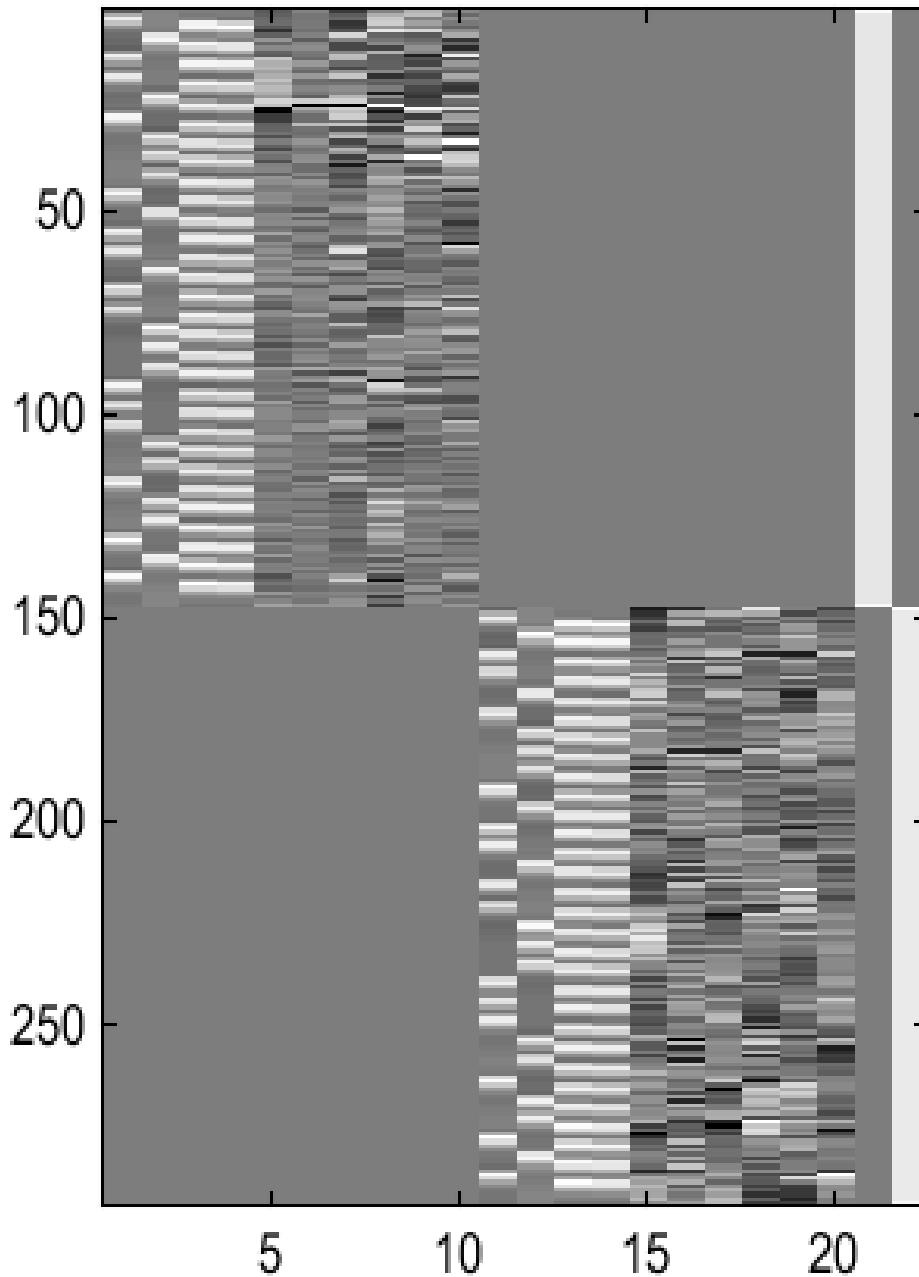
„Jetzt kommt die gleiche Aufgabe – allerdings bekommen Sie jetzt etwas Geld, wenn Sie schnell genug sind. Wenn der Pfeil nach oben zeigt und Sie schnell genug die obere Taste drücken, erhalten Sie zwei Euro. Wenn der waagerechte Doppelpfeil gezeigt wurde, gibt es kein Geld – drücken Sie aber bitte auch hier so schnell Sie können die obere Taste. In dieser Aufgabe ist es möglich, bis zu 30 Euro zu erhalten – was allerdings nicht einfach ist. Vielleicht schaffen Sie es ja? Wir drücken Ihnen die Daumen! Soll es losgehen?“

## 5.1.4 SPM Designmatrix auf Einzelprobandenebene



*Abbildung 25.* SPM Designmatrix eines Einzelprobanden der beiden Block-Design-Paradigmen sowie der beiden ereignisbezogenen Belohnungsparadigmen (oben links: N-Back, oben rechts: Faces, unten links: SID, unten rechts: MID).

Nach der Spezifikation der zwei Bedingungen der Paradigmen folgen bei den Block-Design-Paradigmen (oben) die sechs Realignment-Parameter während bei den ereignisbezogenen Paradigmen (unten) vor diesen noch zwei Timing-Parameter modelliert wurden. Bei der letzten Spalte handelt es sich um eine Konstante. Die Zahlenlegende links beschreibt konsequent, die Anzahl der akquirierten Volumes.



*Abbildung 26.* SPM Designmatrix eines Einzelprobanden der kombinierten Auswertung der ereignisbezogenen Belohnungsparadigmen (links oben: SID, rechts unten: MID) als zwei Durchgänge eines Paradigmas (y-Achse: Volumes). Zusätzlich werden im Anschluss an die Ereignisse, die Zeitpunkte des Auftretens dieser Ereignisse als Parameter modelliert (SID, links: dritte und vierte Spalte; MID, rechts: dreizehnte und vierzehnte Spalte). Die daran anschließenden Spalten stellen jeweils die sechs Realignment-Parameter dar. Die beiden Konstanten der Durchgänge sind ganz rechts in der Abbildung zu sehen.

## 5.2 Zusätzliche Ergebnisse

### 5.2.1 Zeitdifferenzen: $\Delta^9$ -THC-Verum Gaben

Tabelle 12.

*Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der Zeitdifferenzen  $\Delta^9$ -THC-Verum Gaben.*

	$\Delta^9$ -THC	CBD + $\Delta^9$ -THC
<b><math>\Delta^9</math>-THC eine Gabe à 20 mg</b>		
Zeitdifferenz Gabe 1 ( $T_0$ ) und 2 ( $N = 8/9$ )	28, 30, 30, 30, 31; 29.9 (0.8)	30, 30, 30, 30.5, 32; 30.3 (0.7)
<b><math>\Delta^9</math>-THC auf zwei Gaben à 10 mg aufgeteilt</b>		
Zeitdifferenz Gabe 1 ( $T_0$ ) und 3 ( $N = 7/6$ )	90, 90, 150, 150, 157; 126 (33)	86, 89, 90, 216, 220; 132 (66)
Zeitdifferenz Gabe 2 und 3 ( $N = 7/6$ )	60, 60, 120, 125, 127; 96 (34)	57, 59, 25, 60, 186, 190; 102 (66)

*Anmerkungen.* Die Werte (in Minuten) sind dargestellt als Perzentile: 0, 25, 50, 75, 100; Mittelwert (Standardabweichung). CBD, Cannabidiol;  $N$ , Probandenanzahl;  $T_0$ , Startzeitpunkt der ersten Gabe und Beginn der „Zeitrechnung“;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

### 5.2.2 Zeitdifferenzen: Serumabnahmen und Substanzkonzentrationen

#### *PLA/THC Gruppe: Verabreichungsmodalitäten*

Die Zeitdifferenz der VMRT Serumabnahme unterschied sich innerhalb der PLA|THC Gruppe statistisch bedeutsam zwischen den  $\Delta^9$ -THC-Verabreichungsmodalitäten (20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal  $N = 8$ ; 20 mg  $\Delta^9$ -THC aufgeteilt auf zwei Gaben à 10 mg  $\Delta^9$ -THC  $N = 7$ ; Mann-Whitney  $U = 7.0$ ,  $Z = -2.2$ ,  $P = 0.029$ ). Die Zeitdifferenz der NMRT Serumabnahme unterschied sich hingegen nicht bedeutsam im Hinblick auf die zwei Gabeoptionen des Prüfpräparates innerhalb der PLA|THC Gruppe (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ).

Innerhalb der PLA|THC Behandlungsgruppe waren die VMRT THC und THC-COOH Spiegel, als auch die NMRT THC und THC-COOH Spiegel vergleichbar zwischen den Probanden, die die 20 mg  $\Delta^9$ -THC in einer Dosis bekommen haben und den Probanden, die zunächst 10 mg  $\Delta^9$ -THC und mit zeitlichem Versatz die fehlenden 10 mg  $\Delta^9$ -THC verabreicht bekamen ( $N = 8$  und  $7$ ; Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P$  Werte  $> 0.05$ ). Die deskriptiven Statistiken der Subgruppen der PLA|THC Gruppe sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen.

#### *CBD/THC Gruppe: Verabreichungsmodalitäten*

Es gab keine Hinweise darauf, dass die Zeitdifferenz der VMRT Serumabnahme sich bezüglich der Substanzgabe-Modalitäten innerhalb der CBD|THC Gruppe unterschied (Mann-Whitney-U-Test,  $P > 0.05$ ). Die Zeitdifferenz der NMRT Serumabnahme nach dem Beginn des MRT unterschied sich innerhalb der CBD|THC Gruppe statistisch signifikant zwischen den  $\Delta^9$ -THC-Verabreichungsmodalitäten (20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal  $N = 9$ ; 20 mg  $\Delta^9$ -THC aufgeteilt auf zwei Gaben à 10 mg  $\Delta^9$ -THC  $N = 6$ ; Mann-Whitney  $U = 9.0$ ,  $Z = -2.13$ ,  $P = 0.036$ ).

Innerhalb der CBD|THC Gruppe waren die VMRT THC und THC-COOH Spiegel, als

auch die NMRT THC und THC-COOH Spiegel vergleichbar zwischen den Probanden, die die 20 mg  $\Delta^9$ -THC in einer Dosis bekommen haben und den Probanden, die zunächst 10 mg  $\Delta^9$ -THC und mit zeitlichem Versatz, die fehlenden 10 mg  $\Delta^9$ -THC verabreicht bekamen ( $N = 9$  und  $6$ ; Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P > 0.05$ ). Die deskriptiven Statistiken der Subgruppen der CBD | THC Gruppe sind Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen. Auch der Ausschluss der identifizierten Extremwerte änderte dies nicht.

#### *Spiegel-Vergleiche zwischen den THC-Verum-Gruppen der Substanzgabe-Modalitäten*

##### *PLA / THC und CBD / THC Gruppe: 20 mg $\Delta^9$ -THC auf einmal*

Die Zeitdifferenzen der Serumabnahmen VMRT und NMRT, sowie die daraus jeweils bestimmten THC und THC-COOH der Subgruppe der Probanden, die die 20 mg  $\Delta^9$ -THC auf einmal verabreicht bekommen haben, unterschieden sich nicht zwischen den PLA | THC ( $N = 8$ ) und CBD | THC ( $N = 9$ ) Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P > 0.05$ ). Der Trend in Richtung Signifikanz der NMRT THC-COOH Spiegel (Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.059$ ) war nach dem explorativen Ausschluss eines Extremwertes der CBD | THC Gruppe statistisch weiterhin nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test,  $P = 0.105$ ).

##### *PLA / THC und CBD / THC Gruppe: $\Delta^9$ -THC aufgeteilt auf zwei Gaben à 10 mg*

Die Zeitdifferenzen der Serumabnahmen VMRT und NMRT, sowie die daraus jeweils bestimmten THC und THC-COOH der Subgruppe der Probanden, die die Gesamtdosis  $\Delta^9$ -THC auf zwei Gaben à 10 mg verabreicht bekommen haben, unterschieden sich nicht zwischen den PLA | THC ( $N = 7$ ) und CBD | THC ( $N = 6$ ) Gruppen (Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P$  Werte  $> 0.05$ ). Auch der Ausschluss einzelner Extremwerte änderte diesbezüglich nichts.

### 5.2.3 Psychopathologie

#### *Deskriptive Statistiken des psychopathologischen Fremdratings: PANSS*

Die deskriptiven Statistiken der, durch die PANSS unmittelbar während des Hauptinterventionstages (V2) und im Nachgang zusätzlich, kumulativ bewerteten, absoluten als auch relativen, differenziellen Psychopathologie der Parallelgruppen – während der relevanten Studienvisiten – sind in Tabelle 13 abgebildet.

Während des Hauptinterventionstages (V2) als auch retrospektiv, kumulativ, mit der PANSS bewertet, wiesen maßgeblich Probanden in der PLA | THC und CBD | THC Behandlungsgruppen, psychotomimetische Symptome auf, die teils stark ausgeprägt waren. Dies war weder in der PLA | PLA, noch in der CBD | PLA Gruppe der Fall (weitere Details sind Tabelle 13 zu entnehmen).

#### *Inferenzstatistische Betrachtung PANSS*

Die initiale Psychopathologie der Baselinevisite (V0) unterschied sich statistisch nicht signifikant zwischen den Parallelgruppen ( $P_{\text{Total}} > 0.05$ ).

Der kumulierte PANSS Total Score ( $V2_{\text{kumuliert}}$  minus V1) der Parallelgruppen, die PLA | THC oder CBD | THC erhalten haben ("Cases") war deutlich höher als der Score der Probanden, die ausschließlich Placebo oder CBD ("Kontrollen") (Mann-

Whitney  $U = 197.5$ ,  $Z = -3.81$ ,  $P < 0.001$ ).

Statistisch signifikant unterschieden sich die parallelen Behandlungsgruppen hinsichtlich nahezu aller – die substanzinduzierte Psychopathologie abbildenden und in Tabelle 13 dargestellten – absoluten PANSS-Parameter des Hauptinterventionstages (V2) (Kruskal-Wallis-Tests, alle  $P$  Werte  $< 0.05$ ) abgesehen von PANSS Negativ (Absolutwert V2 als auch die Differenz  $V2-V1$ ,  $P$  Werte  $> 0.05$ ). Des Weiteren bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Parallelgruppen bezüglich der in Tabelle 13 im Anhang dargestellten, kumulativen Ratings (Kruskal-Wallis Test, alle  $P < 0.001$ ) als auch PANSS Negativ ( $V2_{\text{kumuliert}}$  und Differenz  $V2_{\text{kumuliert}}-V1$   $P < 0.05$ ).

#### *Post-hoc Vergleiche PANSS: Abschlusstestverfahren*

Das auf die differentiellen, kumulativen PANSS Werte (Differenz  $V2_{\text{kumuliert}}-V1$ , siehe Tabelle 13) angewandte Abschlusstestverfahren ergab schließlich die folgenden, Signifikanzen der paarweisen Einzelvergleiche hinsichtlich der PANSS Positiv und Generell Subskalenwerte sowie der PANSS Total Werte:  $P_{\text{PLA}|\text{PLA und PLA}|\text{THC}} < 0.001$ ,  $P_{\text{PLA}|\text{PLA und CBD}|\text{THC}} < 0.001$ ,  $P_{\text{CBD}|\text{PLA und PLA}|\text{THC}} < 0.001$  und  $P_{\text{CBD}|\text{PLA und CBD}|\text{THC}} < 0.001$ .

Eine statistische Signifikanz hinsichtlich der PANSS Negativ Subskala (Differenz  $V2_{\text{kum}}-V1$ ) bestand entsprechend des Entscheidungsbaumes des Abschlusstestverfahrens lediglich zwischen der  $\text{PLA}|\text{PLA}$  und  $\text{PLA}|\text{THC}$  Behandlungsgruppe ( $P < 0.05$ ).

Die aus Sicherheitsgründen an der Follow-Up Visite (V3) erhobene PANSS, war bei allen Probanden nahezu identisch zu den Werten der Baselinevisite (V0), sodass auf die Darstellung der korrespondierenden deskriptiven Statistiken der Parallelgruppen in Tabelle 13 verzichtet wurde.

#### *Deskriptive Statistiken des retrospektiven, psychopathologischen Selbstratings: APZ*

Die deskriptiven Statistiken der Ergebnisse des Fragebogens zur Erfassung außergewöhnlicher psychischer Zustände an V3 sind ebenfalls in Tabelle 13 abgebildet.

Die retrospektiv an V3, von den Probanden selbst bewerteten, teils stark ausgeprägten, psychotomimetischen Symptomen, traten nennenswert ausschließlich in den  $\text{PLA}|\text{THC}$  und  $\text{CBD}|\text{THC}$  Behandlungsgruppen auf. Dies war weder in der  $\text{PLA}|\text{PLA}$ , noch in der  $\text{CBD}|\text{PLA}$  Behandlungsgruppe der Fall (weitere Details sind zudem Tabelle 13 zu entnehmen).

#### *Inferenzstatistische Betrachtung APZ*

Der Summenwert der drei Dimensionen des APZ unterschied sich signifikant zwischen den Parallelgruppen (Kruskal-Wallis  $H = 30.37$ ,  $P < 0.001$ ). Die drei zentralen, von Halluzinogenen beeinflussten und von den Probanden an V3 selbst bewerteten Dimensionen unterschieden sich statistisch signifikant zwischen den Parallelgruppen (Kruskal-Wallis Test,  $P_{\text{Ozeanische Selbstentgrenzung}} < 0.001$ ;  $P_{\text{Angstvolle Ich-Auflösung}} < 0.001$ ;  $P_{\text{Visuelle Umstrukturierung}} < 0.001$ ).

#### *Post-hoc Vergleiche APZ: Abschlusstestverfahren*

Das daraufhin angewandte Abschlusstestverfahren ergab für die Summenwert und die drei Dimensionen einzeln, statistisch hoch signifikante, paarweisen Einzelvergleiche (Mann-Whitney-U-Tests, alle  $P < 0.05$ ):  $\text{PLA}|\text{PLA}$  und  $\text{PLA}|\text{THC}$ ,  $\text{PLA}|\text{PLA}$  und  $\text{CBD}|\text{THC}$ ,  $\text{CBD}|\text{PLA}$  und  $\text{PLA}|\text{THC}$ ,  $\text{CBD}|\text{PLA}$  und  $\text{CBD}|\text{THC}$ .

Tabelle 13.

*Deskriptive Statistiken der Psychopathologie der vier Behandlungsgruppen.*

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Baselinevisite (V1)</b>												
PANSS Positiv	7	8	7.2 (0.4)	7	9	7.3 (0.6)	7	7	7 (0)	7	9	7.2 (0.6)
PANSS Negativ	7	11	7.3 (1.0)	7	8	7.1 (0.3)	7	7	7 (0)	7	8	7.1 (0.63)
PANSS Generell	16	18	16.4 (0.6)	16	19	16.6 (1.0)	16	17	16.1 (0.4)	16	17	16.1 (0.4)
PANSS Total	30	37	30.9 (1.8)	30	34	30.9 (1.5)	30	31	30.13 (0.4)	30	33	30.4 (0.8)
<b>Hauptinterventionstag (V2)</b>												
<b>Absolutwert V2</b>												
PANSS Positiv	7	9	7.5 (0.7)	7	10	7.9 (1.0)	7	22	9.9 (4.1)	7	17	9.6 (2.9)
PANSS Negativ	7	11	7.5 (1.1)	7	9	7.5 (0.7)	7	10	7.8 (1.0)	7	28	9.2 (5.5)
PANSS Generell	16	21	17.1 (1.6)	16	20	16.9 (1.5)	16	34	21.3 (6.1)	16	43	21.8 (7.3)
PANSS Total	30	41	32.1 (3.2)	30	39	32.2 (2.6)	30	63	38.9 (10.1)	30	81	40.6 (13.8)
<b>Differenz V2-V1</b>												
PANSS Positiv	0	1	0.3 (0.5)	0	2	0.6 (0.7)	0	15	2.9 (4.1)	0	10	2.4 (2.9)
PANSS Negativ	-2	4	0.2 (1.2)	-1	2	0.5 (0.8)	0	3	0.8 (1.0)	0	21	2.1 (5.5)
PANSS Generell	-1	5	0.7 (1.5)	-2	3	0.3 (1.3)	0	18	5.1 (6.1)	-1	27	5.7 (7.4)
PANSS Total	-1	10	1.2 (2.7)	-2	5	1.3 (2.1)	0	33	8.7 (10.1)	0	51	10.2 (13.8)
<b>Kumulatives Rating <sup>a</sup></b>												
<b>V2<sub>kum</sub></b>												
PANSS Positiv	7	9	7.5 (0.7)	7	10	7.9 (1.0)	7	24	12.3 (4.3)	7	22	12.6 (3.9)
PANSS Negativ	7	11	7.5 (1.1)	7	9	7.5 (0.7)	7	12	8.9 (1.7)	7	28	9.7 (5.5)
PANSS Generell	16	21	17.1 (1.6)	16	20	16.9 (1.5)	16	38	25.1 (6.5)	16	43	27.0 (7.4)
PANSS Total	30	41	32.1 (3.2)	30	39	32.3 (2.7)	30	68	46.3 (11.2)	30	82	49.3 (13.5)
<b>Differenz V2<sub>kum</sub>-V1</b>												
PANSS Positiv	0	1	0.3 (0.5)	0	2	0.6 (0.7)	0	17	5.3 (4.3)	0	15	5.4 (4.0)
PANSS Negativ	-2	4	0.2 (1.2)	-1	2	0.4 (0.8)	0	5	1.9 (1.7)	0	21	2.7 (5.5)
PANSS Generell	-1	5	0.7 (1.5)	-2	3	0.3 (1.3)	0	22	9.0 (6.5)	0	27	10.9 (7.4)
PANSS Total	-1	10	1.2 (2.7)	-2	5	1.3 (2.1)	0	38	16.1 (11.2)	0	52	18.9 (13.5)
<b>Differenz V2<sub>kum</sub>- Absolutwert V2</b>												
PANSS Positiv	0	0	0 (0)	0	0	0 (0)	-2	5	2.4 (2.0)	0	8	3.0 (2.2)
PANSS Negativ	0	0	0 (0)	-1	0	-0.1 (0.3)	0	4	1.1 (1.3)	0	3	0.5 (1.0)
PANSS Generell	0	0	0 (0)	0	0	0 (0)	0	12	3.9 (4.0)	0	11	5.2 (3.7)
PANSS Total	0	0	0 (0)	-1	2	0.1 (0.6)	0	18	7.4 (5.2)	0	18	8.7 (5.6)
<b>Nachuntersuchung (V3)</b>												
<b>APZ-Fragebogen</b>												
Ozeanische Selbstengrenzung	0	1	0.1 (0.4)	0	1	0.1 (0.4)	0	6	2.5 (2.2)	0	7	2.7 (2.3)
Angstvolle Ich-Auflösung	0	1	0.2 (0.4)	0	2	0.3 (0.7)	0	12	3.3 (3.5)	0	12	4.9 (3.8)
Visionäre Umstrukturierung	0	0	0 (0)	0	1	0.1 (0.3)	0	8	1.9 (2.5)	0	9	2.7 (2.9)

*Anmerkungen.* <sup>a</sup> zusätzliche, retrospektive Gesamtbewertung der substanzinduzierten Psychopathologie; APZ-Fragebogen, Fragebogen zur Erfassung abnormer psychischer Zustände; CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; Min., Minimum; MW, Mittelwert; PANSS, Positiv- und Negativ-Syndromskala; SD, Standardabweichung;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

## 5.2.4 Parameter der Datenqualität der fMRT-Akquisitionen

Tabelle 14.

*Deskriptive Statistiken der Maße der Magnet-Qualität aller fMRT-Paradigmen der vier Parallelgruppen.*

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Faces</b>												
Spikes	0	1	0.2 (0.4)	0	9	1.3 (2.7)	0	2	0.1 (0.5)	0	2	0.2 (0.6)
SNR	58.85	98.83	78.44 (9.80)	62.97	100.88	76.59 (10.46)	59.28	95	79.49 (8.94)	61.22	103.44	81.39 (12.53)
SFNR	168.92	437.51	323.63 (77.09)	136.45	478	297.84 (112.86)	118.31	563.28	343.62 (128.44)	122.2	527.63	394.41 (114.84)
SGR	14.88	24.85	19.09 (2.55)	11.9	25.07	19,34 (3.62)	14.8	22.07	19,35 (2.10)	15.27	23.03	18.47 (2.21)
<b>N-Back</b>												
Spikes	0	3	0.4 (0.9)	0	14	1.8 (4.4)	0	4	0.8 (1.5)	0	36	2.5 (9.3)
SNR	58.95	98.84	78.41 (9.62)	59.69	100.59	77.33 (10.56)	60.68	94.2	79.88 (8.86)	61.29	104.5	81.22 (13.11)
SFNR	150.11	465.87	317.57 (82.54)	149.29	455.1	310.34 (100.26)	137.86	512.32	358.82 (117.57)	136.06	566.58	379.12 (115.84)
SGR	15.44	24.98	18.86 (2.54)	12.02	24.83	19.42 (3.36)	14.79	22.08	19.44 (2.11)	15.11	23.25	18.34 (2.29)
<b>SID</b>												
Spikes	0	2	0.3 (0.6)	0	31	2.5 (8.0)	0	2	0.1 (0.5)	0	2	0.2 (0.6)
SNR	58.19	99.07	77.76 (10.14)	64.67	98.6	76.16 (9.85)	63.87	94.31	79.5 (8.55)	60.26	104.23	81.08 (12.51)
SFNR	138.56	385.89	280.51 (73.01)	153.12	467.98	286.4 (87.61)	127.15	443.71	303.26 (93.37)	166.06	495.28	352.89 (101.35)
SGR	15.61	25.02	19.13 (2.60)	11.14	24.47	19.15 (4.01)	14.99	24.05	19,49 (2.43)	15.30	23.07	18.24 (2.23)
<b>MID</b>												
Spikes	0	15	1.2 (3.9)	0	35	2.7 (9.0)	0	0	0.0 (0.0)	0	3	0.5 (0.9)
SNR	57.96	99.58	78.16 (9.95)	66.17	99.55	76.98 (9.61)	62.36	94.18	79.19 (8.82)	60.59	104.17	81.1 (12.42)
SFNR	178.56	452.73	289.14 (79.06)	127.94	433.35	280.27 (85.24)	109.91	499.96	298.23 (110.62)	125.69	577.69	366.56 (114.45)
SGR	15.56	24.74	19.05 (2.56)	11.55	24.22	19.08 (3.98)	14.37	21.63	19.25 (2.17)	15.12	23.3	18.26 (2.27)

*Anmerkungen.* CBD, Cannabidiol; Max., Maximum; MID, monetary incentive delay; Min., Minimum; MW, arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung; SFNR, Signal-to-Fluctuation-Noise Ratio; SID, social incentive delay; SGR, Signal-to-Ghost Ratio; SNR, Signal-to-Noise Ratio;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.



Tabelle 15.

Deskriptive Statistiken der Bewegungsparameter der fMRT-Paradigmen der vier Behandlungsgruppen.

	Placebo			CBD			$\Delta^9$ -THC			CBD + $\Delta^9$ -THC		
	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)	Min.	Max.	MW (SD)
<b>Faces</b>												
Max. Translation <sup>a</sup>	0.196	0.778	0.418 (0.161)	0.177	2.607	0.616 (0.7)	0.145	0.720	0.408 (0.161)	0.093	2.208	0.469 (0.526)
Max. Rotation <sup>b</sup>	0.154	0.757	0.356 (0.165)	0.163	3.852	0.713 (1.071)	0.123	0.681	0.378 (0.163)	0.092	5.56	0.713 (1.366)
Max. FD	0.123	0.538	0.292 (0.137)	0.105	4.005	0.766 (1.1)	0.121	0.950	0.375 (0.223)	0.072	4.203	0.59 (1.025)
Gemittelttes FD	0.04	0.153	0.077 (0.031)	0.048	0.247	0.097 (0.049)	0.032	0.130	0.072 (0.027)	0.025	0.277	0.081 (0.061)
Vol. FD > 0.5mm <sup>c</sup>	0	0.8	0.1 (0.2)	0	9	0.9 (2.2)	0	5	0.6 (1.4)	0	10	0.8 (2.6)
<b>N-Back</b>												
Max. Translation <sup>a</sup>	0.176	2.04	0.674 (0.554)	0.112	1.489	0.477 (0.414)	0.180	1.879	0.559 (0.435)	0.098	1.197	0.513 (0.32)
Max. Rotation <sup>b</sup>	0.188	3.032	0.814 (0.846)	0.167	1.305	0.655 (0.412)	0.139	2.221	0.661 (0.524)	0.129	1.21	0.532 (0.284)
Max. FD	0.070	2.17	0.422 (0.519)	0.113	1.012	0.395 (0.284)	0.104	1.608	0.38 (0.367)	0.115	0.934	0.359 (0.279)
Gemittelttes FD	0.032	0.150	0.072 (0.03)	0.043	0.222	0.078 (0.044)	0.028	0.204	0.069 (0.041)	0.032	0.161	0.079 (0.04)
Vol. FD > 0.5mm <sup>c</sup>	0	3	0.4 (0.9)	0	6	0.7 (1.6)	0	7	0.6 (1.9)	0	4	0.6 (1.3)
<b>SID</b>												
Max. Translation <sup>a</sup>	0.262	1.834	0.654 (0.404)	0.179	1.923	0.694 (0.575)	0.246	2.753	0.925 (0.700)	0.145	1.074	0.518 (0.273)
Max. Rotation <sup>b</sup>	0.282	0.832	0.505 (0.183)	0.208	1.467	0.58 (0.343)	0.295	1.67	0.684 (0.472)	0.144	1.165	0.47 (0.265)
Max. FD	0.173	1.479	0.479 (0.314)	0.182	1.736	0.651 (0.479)	0.109	2.353	0.671 (0.616)	0.157	1.746	0.636 (0.464)
Gemittelttes FD	0.056	0.216	0.11 (0.048)	0.046	0.251	0.123 (0.058)	0.047	0.248	0.121 (0.058)	0.037	0.251	0.11 (0.05)
Vol. FD > 0.5mm <sup>c</sup>	0	5	0.7 (1.6)	0	12	2 (3.5)	0	12	1.7 (3.3)	0	8	1.2 (2.2)
<b>MID</b>												
Max. Translation <sup>a</sup>	0.247	2.348	0.665 (0.498)	0.177	1.633	0.658 (0.375)	0.266	2.267	0.931 (0.62)	0.227	1.666	0.578 (0.385)
Max. Rotation <sup>b</sup>	0.129	1.93	0.595 (0.442)	0.25	1.628	0.549 (0.350)	0.259	2.38	0.674 (0.560)	0.122	1.392	0.512 (0.333)
Max. FD	0.144	1.458	0.496 (0.327)	0.128	2.209	0.656 (0.567)	0.142	2.276	0.69 (0.647)	0.14	1.424	0.51 (0.394)
Gemittelttes FD	0.051	0.175	0.103 (0.042)	0.055	0.196	0.098 (0.035)	0.04	0.434	0.119 (0.094)	0.043	0.243	0.104 (0.059)
Vol. FD > 0.5mm <sup>c</sup>	0	2	0.4 (0.7)	0	6	1 (1.6)	0	34	3.2 (8.7)	0	10	1.7 (3.2)

*Anmerkungen.* <sup>a</sup> Absolutwerte in Millimeter; <sup>b</sup> Absolutwerte in Grad; <sup>c</sup> in Prozent; CBD, Cannabidiol; FD, framewise displacement berechnet nach Jenkinson; Max., Maximum; Min., Minimum; MID, monetary incentive delay; MW, arithmetisches Mittel; SD, Standardabweichung; SID, social incentive delay-Paradigma; Vol., Volumes;  $\Delta^9$ -THC, Dronabinol.

## 5.2.5 Haupteffekte der Aufgaben

Tabelle 16.

*Haupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Zwei-Zurück-Bedingung > Null-Zurück-Bedingung).*

Region	k	Hem.	x	y	z	t	$P_{FWE}$
Middle Frontal Gyrus	4851	R <sup>a</sup>	33	2	53	15	< 0.001
		L	-27	5	59	12.13	< 0.001
Superior Frontal Gyrus		R <sup>a</sup>	24	8	56	14.9	< 0.001
		L	-18	8	56	12.07	< 0.001
Precuneus [Area 7A (SPL)]	3132	L <sup>b</sup>	-9	-67	56	14.93	< 0.001
		R <sup>b</sup>	12	-67	56	13.77	< 0.001
Inferior Parietal Lobule [Area hIP3 (IPS)]		R	36	-43	47	14.5	< 0.001
		L <sup>c</sup>	-39	-46	44	13.93	< 0.001
Middle Occipital Gyrus		R	36	-70	32	9.04	< 0.001
		L	-27	-73	32	6.8	< 0.001
Cerebellum (VI) [Lobule VI (Hem)]	341	L	-30	-61	-28	12.89	< 0.001
Cerebellum (VIII) [Lobule VIIb (Hem)]		L	-30	-67	-49	9.4	< 0.001
Cerebellum (VI) [Lobule VI (Hem)]	76	R	30	-58	-31	8.92	< 0.001
Cerebellum (VIII) [Lobule VIIb (Hem)]		R	36	-61	-52	7.63	< 0.001
Thalamus [Thal: Prefrontal]	15	R	15	-4	2	6.77	< 0.001
Thalamus [Thal: Prefrontal]	9	L	-15	-7	2	6.61	< 0.001

*Anmerkungen.* Die Größen der aktivierten Cluster (k) der Gesamtstichprobe ( $N = 60$ ) resultieren aus  $P_{FWE} < 0.05$ , family wise error (FWE) korrigiert für die multiplen Paarvergleiche des Gesamtgehirns. Die Regionen wurden mit dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) klassifiziert. Wenn zutreffend, wurden zusätzlich funktionelle Bezeichnungen der Regionen in eckigen Klammern ergänzt. Diese wurden basierend auf zytoarchitektonischen, anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten bestimmt (Anatomy-Toolbox; Eickhoff et al., 2006). Die Regionen sind in englischer Sprache angegeben. X-, y-, und z-Koordinaten (Montreal Neurological Institute, MNI) und die statistische Information beziehen sich auf die Peak-Voxel innerhalb des Clusters. Die Spalte Hemisphäre (Hem.) verdeutlicht dabei (neben dem Vorzeichen der MNI x-Koordinate), die Lokalisation in der linken (L) oder rechten (R) Hemisphäre. Bei mehreren statistisch signifikanten Peaks in identischen Regionen wurde ausschließlich der Peak-Voxel mit dem höheren t-Wert abgebildet. Im Falle von Überschneidungen mit den Peak-Voxel der aufgabenspezifischen ROIs sind diese markiert: <sup>a</sup> DLPFC 1 R ROI; <sup>b</sup> medial parietal ROI; <sup>c</sup> lateral parietal L ROI.

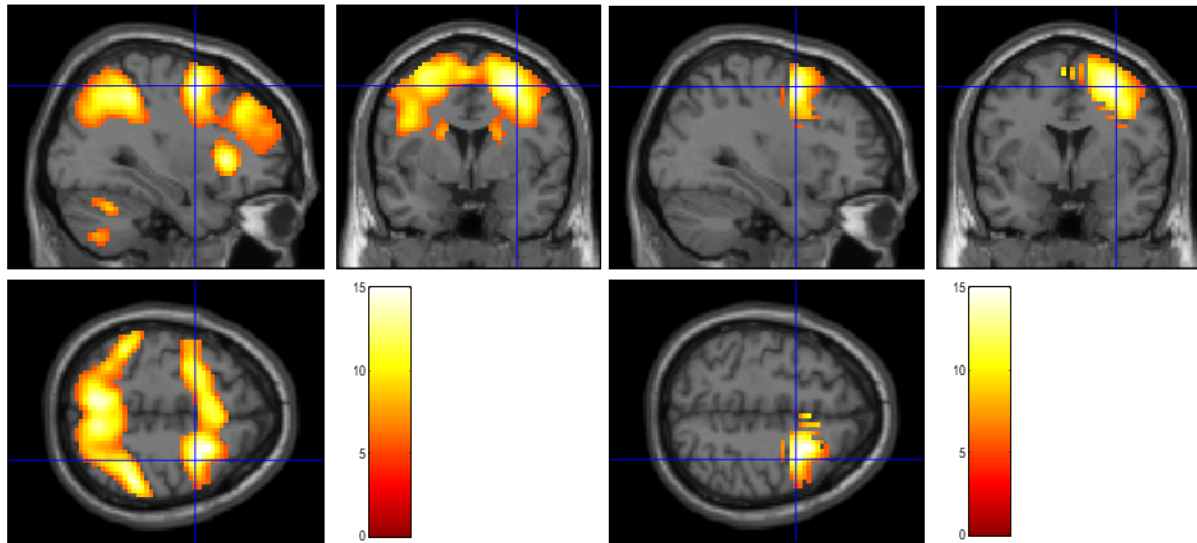


Abbildung 27. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (DLPFC 1 R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ; zentriert innerhalb Middle Frontal Gyrus R, MNI-Koordinaten = 33, 2, 53; links: Aktivierung gesamt; rechts: inklusive maskiert mit der DLPFC 1 R ROI;  $k = 346$ ,  $t = 15.0$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

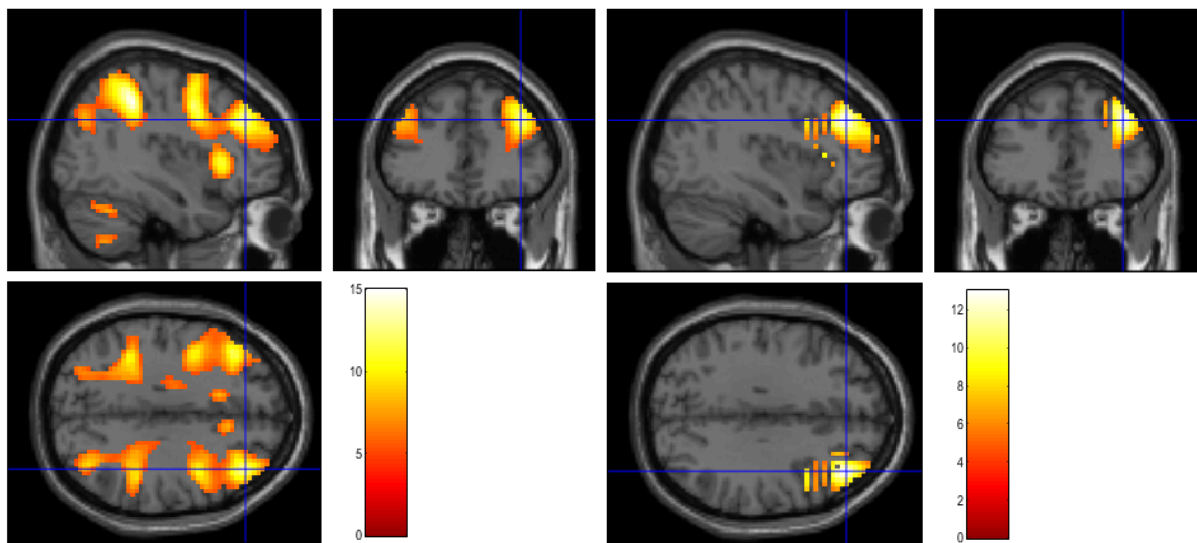


Abbildung 28. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (DLPFC 2 R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ; zentriert innerhalb des Peak-Voxel Middle Frontal Gyrus R, MNI-Koordinaten = 39, 38, 32; links: Aktivierung gesamt; rechts: inklusive maskiert mit der DLPFC 2 R ROI;  $k = 265$ ;  $t = 12.99$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

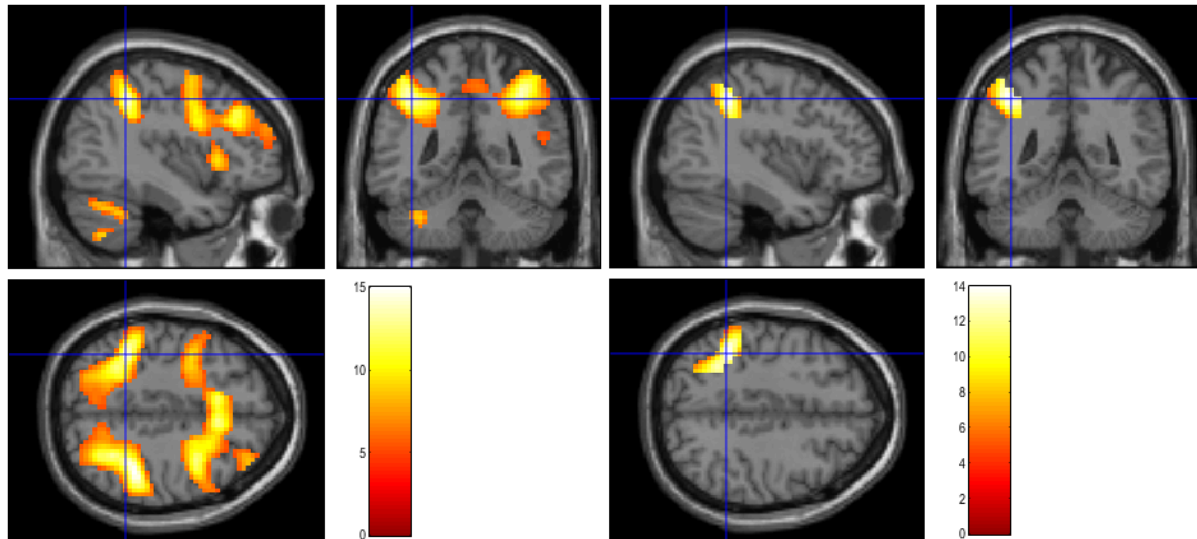


Abbildung 29. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (lateral parietal L ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ; zentriert innerhalb des Peak-Voxel Inferior Parietal Lobule [Area hIP3 (IPS)], MNI-Koordinaten = -39, -46, 44; links: Aktivierung gesamt; rechts: inklusive maskiert mit der lateral parietal L ROI;  $k = 305$ ;  $t = 13.93$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

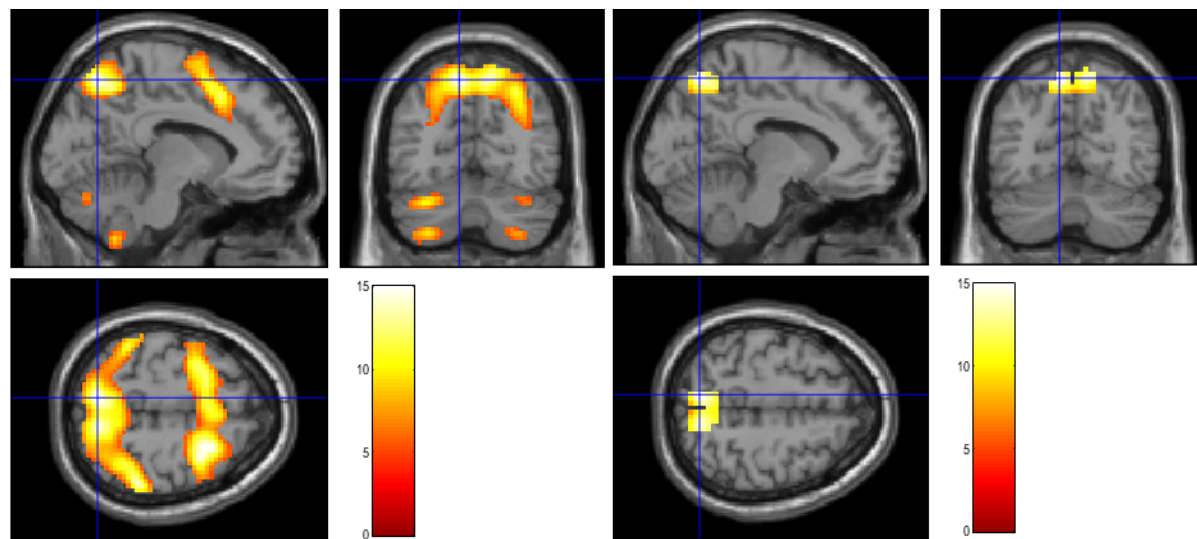


Abbildung 30. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (medial parietal ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ; zentriert innerhalb des Peak-Voxel Precuneus L [Area 7A (SPL)], MNI-Koordinaten = -9, -67, 56; links: Aktivierung gesamt; rechts: inklusive maskiert mit der medial parietal L ROI;  $k = 251$ ;  $t = 14.93$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

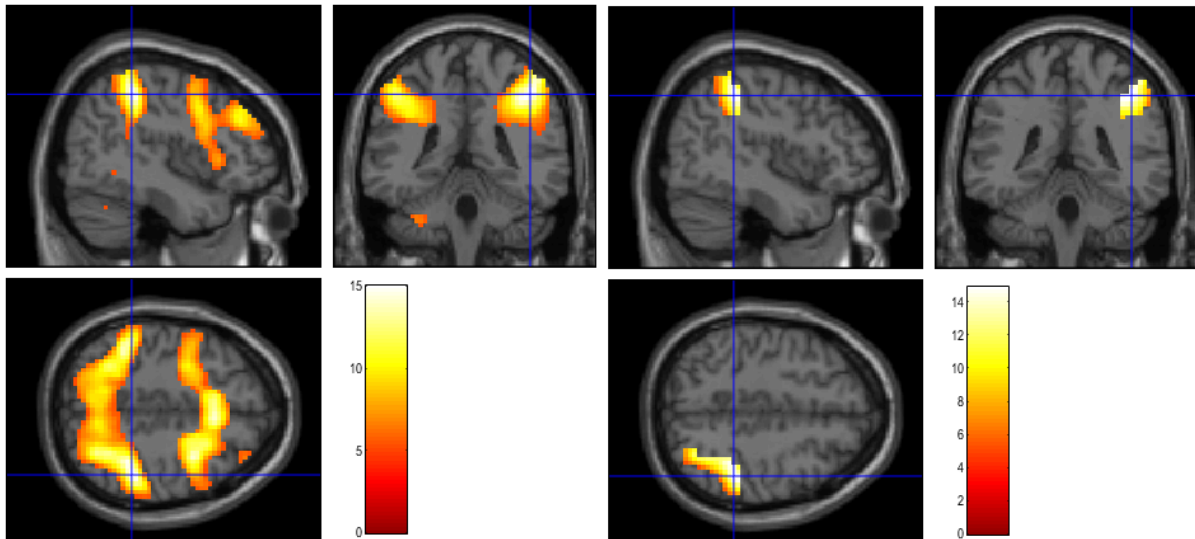


Abbildung 31. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (lateral parietal R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ), zentriert innerhalb des Peak-Voxel Inferior Parietal Lobule R [Area HIP2 (IPS)], MNI-Koordinaten = 45, -40, 47; links: Aktivierung gesamt; rechts: inklusive maskiert mit der lateral parietal R ROI;  $k = 405$ ;  $t = 14.86$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

Tabelle 17.

*Haupteffekt des Faces-Paradigma der Gesamtstichprobe (Gesichter > Formen).*

Region	k	Hem.	x	y	z	t	$P_{FWE}$
Calcarine Gyrus [Area hOc1 (V1)]	3698	L	-15	-100	-4	20.76	< 0.001
		R	15	-100	5	18.36	< 0.001
Fusiform Gyrus [Area hOc4v (V4(v))]		L	-36	-82	-16	18.2	< 0.001
		R	36	-73	-13	16.89	< 0.001
Hippocampus [Amygdala (CM)]	900	L <sup>a</sup>	-18	-7	-13	11.2	< 0.001
Temporal Pole [Area Fo3]		L	-36	23	-22	8.19	< 0.001
IFG (p. Orbitalis)		L	-27	11	-22	6.86	< 0.001
Hippocampus [BF (Ch 4)]	464	R <sup>b</sup>	18	-4	-13	11.19	< 0.001
Amygdala [Amygdala (LB)]		R <sup>b</sup>	27	-1	-19	10.75	< 0.001
Temporal Pole		R	39	17	-28	7.04	< 0.001
IFG (p. Orbitalis)		R	45	26	-19	6.68	< 0.001
Middle Frontal Gyrus	360	R	54	26	35	9.05	< 0.001
IFG (p. Opercularis)		R	57	23	32	8.86	< 0.001
IFG (p. Triangularis)		R	57	29	26	8.84	< 0.001
IFG (p. Opercularis) [Area 45]	178	L	-57	17	32	7.63	< 0.001
Middle Frontal Gyrus		L	-48	20	44	7.29	< 0.001
IFG (p. Triangularis) [Area 45]		L	-54	29	23	6.76	< 0.001
Precentral Gyrus		L	-33	8	32	5.42	< 0.05
Precentral Gyrus	2	R	54	5	50	5.16	0.043



Tabelle 17. (Fortsetzung)

Region	k	Hem.	x	y	z	t	$P_{FWE}$
Rectal Gyrus [Area Fo1]	268	R	3	44	-22	8.81	< 0.001
		L	-3	41	-25	8.58	< 0.001
Superior Medial Gyrus	250	L	-6	35	62	7.1	< 0.001
		R	6	65	32	6.01	0.003
Cerebellum (X)	13	L	-18	-40	-43	5.88	0.005
Cerebellum (X)	8	R	21	-40	-43	5.8	0.006
Postcentral Gyrus	16	R	66	-1	29	6.41	0.001
Postcentral Gyrus	6	L	-57	-7	44	6	0.003

*Anmerkungen.* Die Größen der aktivierten Cluster (k) der Gesamtstichprobe (N = 60) resultieren aus  $P_{FWE} < 0.05$ , family wise error (FWE) korrigiert für die multiplen Paarvergleiche des Gesamtgehirns. Die Regionen wurden mit dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) klassifiziert. Wenn zutreffend, wurden zusätzlich funktionelle Bezeichnungen der Regionen in eckigen Klammern ergänzt. Diese wurden basierend auf zytoarchitektonischen, anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten bestimmt (Anatomy-Toolbox; Eickhoff et al., 2006). Die Regionen sind in englischer Sprache angegeben. X-, y-, und z-Koordinaten (Montreal Neurological Institute, MNI) und die statistische Information beziehen sich auf die Peak-Voxel innerhalb des Clusters. Die Spalte Hemisphäre (Hem.) verdeutlicht dabei (neben dem Vorzeichen der MNI x-Koordinate), die Lokalisation in der linken (L) oder rechten (R) Hemisphäre. Bei mehreren statistisch signifikanten Peaks in identischen Regionen wurde ausschließlich der Peak-Voxel mit dem höheren t-Wert abgebildet. Überschneidungen mit den aufgabenspezifischen ROIs sind markiert: <sup>a</sup> Peak-Voxel der aufgabenspezifischen Amygdala L ROI; <sup>b</sup> Peak-Voxel der aufgabenspezifischen Amygdala R ROI.

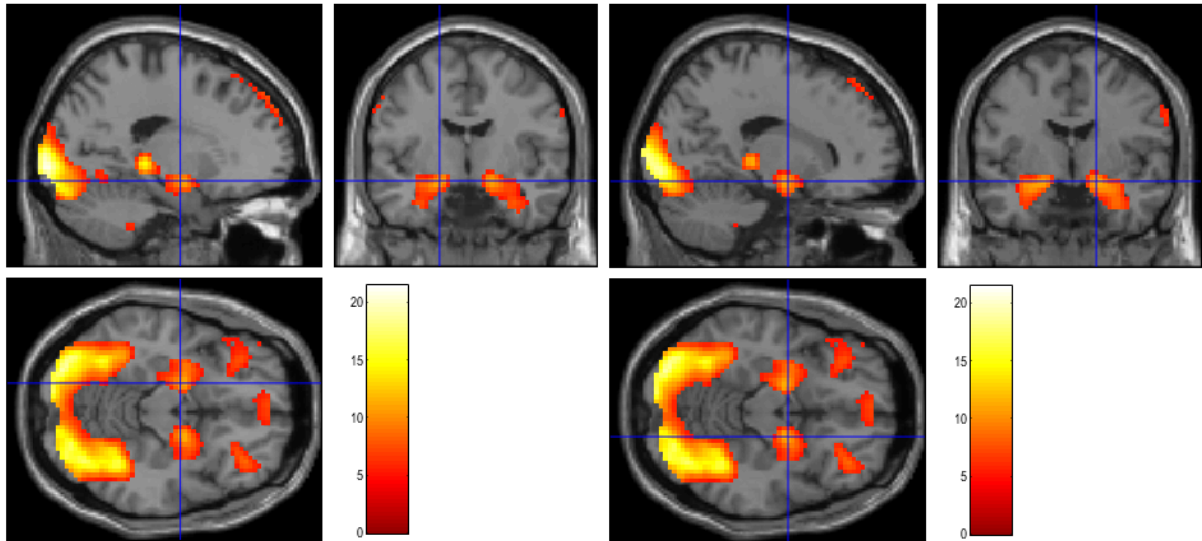


Abbildung 32. Aktivierungshaupteffekt des Faces-Paradigma der Gesamtstichprobe (Amygdala L und R ROIs; Gesichter > Formen;  $P_{FWE} < 0.05$ ); links: zentriert innerhalb Hippocampus [Amygdala (CM)]; MNI-Koordinaten: -18, -7, -13, inklusive maskierte Statistik:  $k = 145$ ;  $t = 11.02$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ; rechts: Hippocampus [BF (Ch 4)], MNI-Koordinaten: 21, -4, -13, inklusive maskierte Statistik:  $k = 146$ ;  $t = 10.92$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ).

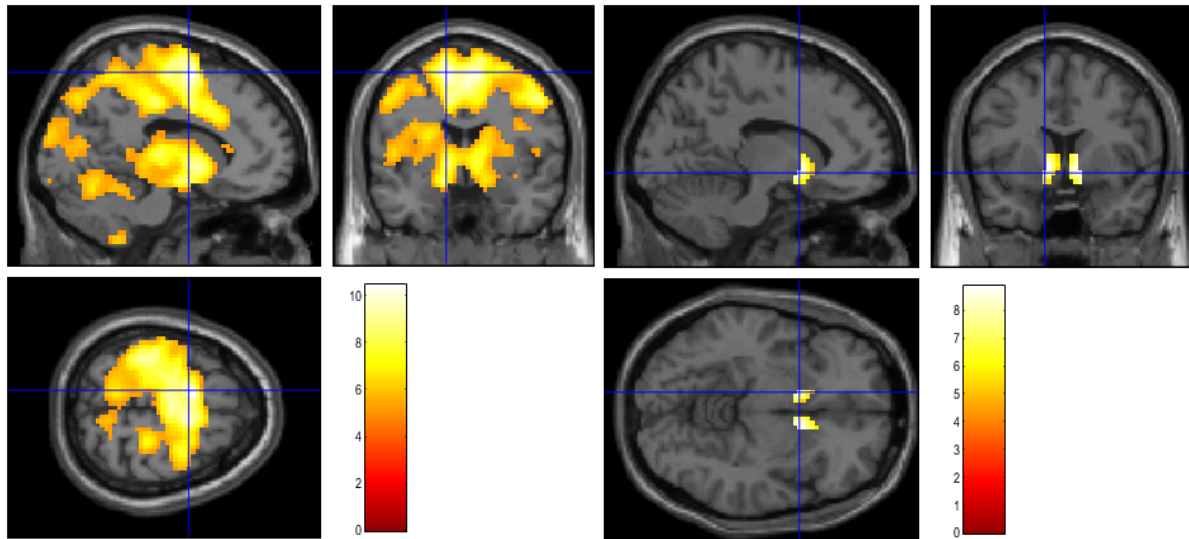


Tabelle 18.

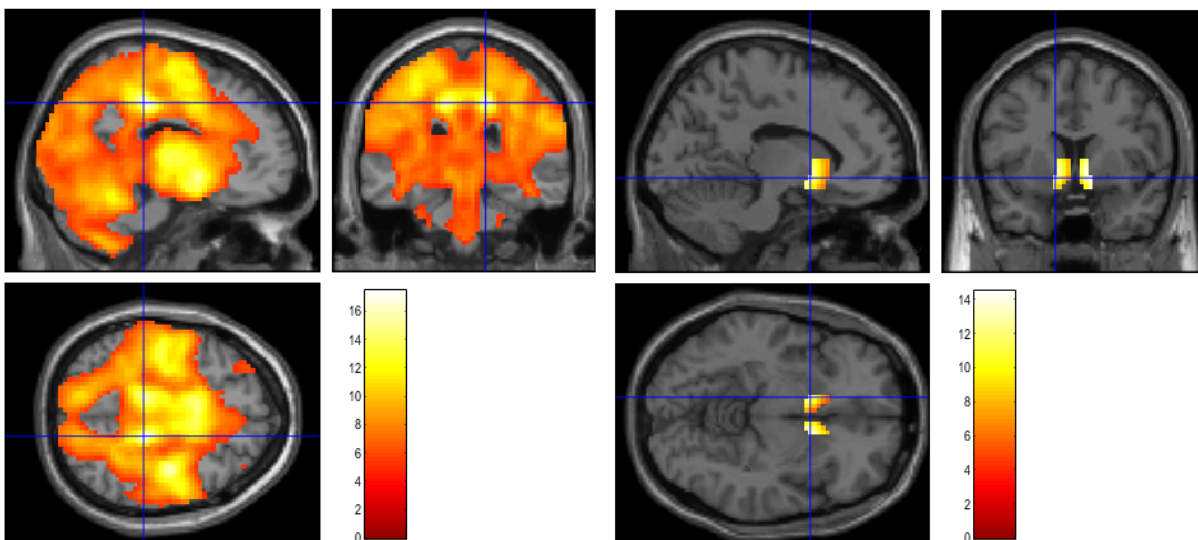
*Haupteffekt der kombinierten Auswertung der sozialen und monetären Belohnungsparadigmen der Gesamtstichprobe (Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung).*

Region	k	Hem.	x	y	z	t	$P_{korr}$
Posterior-Medial Frontal	41027	L	-6	-13	59	15.59	< 0.001
		R	9	-4	59	14.08	< 0.001
MCC		L	-12	-25	41	14.95	< 0.001
MCC [Area 5Ci (SPL)]		R	15	-31	44	13.95	< 0.001
Precentral Gyrus		R	48	-7	47	14.87	< 0.001
Precentral Gyrus [Area 4a]		L	-39	-16	50	14.38	< 0.001
Thalamus [Thal: Prefrontal]		L	-9	-19	2	14.3	< 0.001
		R	9	-19	-1	14.03	< 0.001
Putamen	119	L <sup>a</sup>	-12	8	-7	12.81	< 0.001
Caudate Nucleus	97	R <sup>b</sup>	12	8	-7	13.04	< 0.001

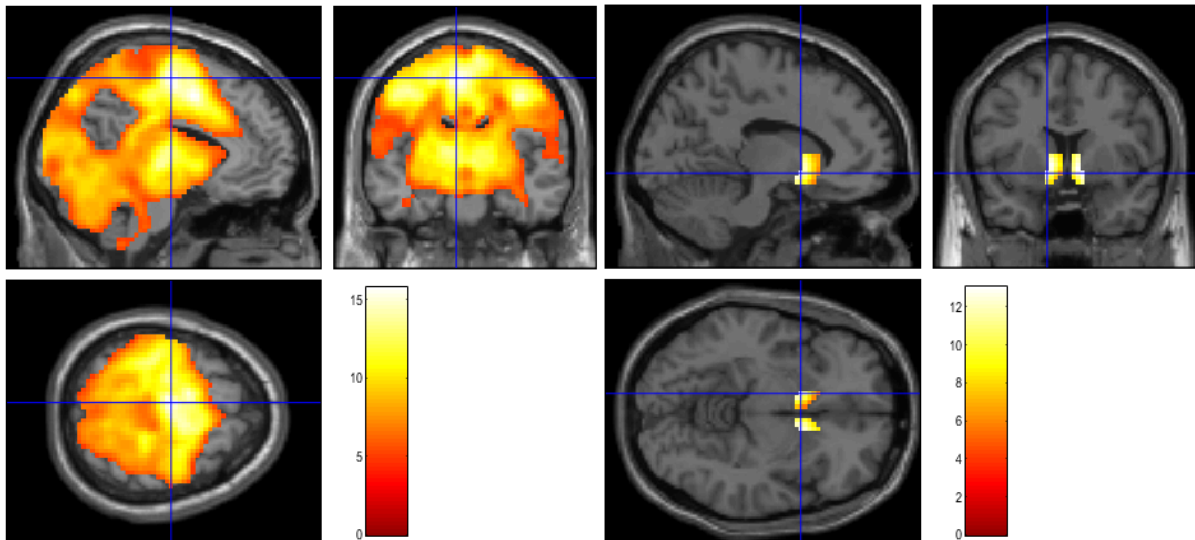
*Anmerkungen.* Die Größe des aktivierten Clusters (k) der Gesamtstichprobe ( $N = 60$ ) resultiert aus  $P_{FWE} < 0.05$ , family wise error (FWE) korrigiert für die multiplen Paarvergleiche des Gesamtgehirns. Die Regionen wurden mit dem Automated Anatomical Labeling Atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) klassifiziert. Wenn zutreffend, wurden dahinter, zusätzlich funktionelle Bezeichnungen der Regionen in eckigen Klammern ergänzt. Diese wurden basierend auf zytoarchitektonischen, anatomischen Wahrscheinlichkeitskarten bestimmt (Anatomy-Toolbox; Eickhoff et al., 2006). Die Regionen wurden nicht übersetzt und sind in englischer Sprache angegeben. X-, y-, und z-Koordinaten (Montreal Neurological Institute, MNI) als auch die statistische Information beziehen sich auf die Peak-Voxel innerhalb des Clusters. Die Spalte Hemisphäre (Hem.) verdeutlicht dabei, neben dem Vorzeichen der MNI x-Koordinate, die Lokalisation in der linken (L) oder rechten (R) Hemisphäre. Bei mehreren statistisch signifikanten Peaks in identischen Regionen wurde der Peak-Voxel mit dem höheren t-Wert abgebildet. Die aufgabenspezifischen ROIs sind zusätzlich abgebildet und markiert: <sup>a</sup> Ventrales Striatum und Nucleus Accumbens L ROI; <sup>b</sup> Ventrales Striatum und Nucleus Accumbens R ROI.



**Abbildung 33.** Aktivierungshaupteffekt des SID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral;  $P_{FWE} < 0.05$ ) zentriert in dem Gesamt-Peak-Voxel (links; Posterior-Medial Frontal L, MNI-Koordinaten = -12, -1, 62;  $k = 15126$ ,  $t = 10.43$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ) und inklusive maskiert mit der kombinierten VSNacc ROI der Belohnungsparadigmen (zentriert in Putamen L, MNI-Koordinaten = -12, 8, -7;  $k = 69$ ,  $t = 8.46$ ;  $P_{FWE} < 0.001$ ).



**Abbildung 34.** Aktivierungshaupteffekt des MID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral;  $P_{FWE} < 0.05$ ) zentriert in dem Gesamt-Peak-Voxel (links; MCC R [Area 5 Ci (SPL)], MNI-Koordinaten = 15, -31, 44;  $k = 41969$ ,  $t = 17.42$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ) und inklusive maskiert mit der kombinierten VSNacc ROI der Belohnungsparadigmen (zentriert in Putamen L, MNI-Koordinaten = -12, 8, -7;  $k = 120$ ,  $t = 13.39$ ;  $P_{FWE} < 0.001$ ).



*Abbildung 35.* Aktivierungshaupteffekt des kombinierten SIDMID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral;  $P_{FWE} < 0.05$ ) zentriert in dem Gesamt-Peak-Voxel (mit dem insgesamt größten t-Wert) (links: Posterior-Medial Frontal L, MNI-Koordinaten = 6, -13, 44;  $k = 41027$ ,  $t = 15.59$ ,  $P_{FWE} < 0.001$ ) und inklusive maskiert mit der kombinierten VSNAcc ROI der Belohnungsparadigmen (rechts: zentriert in Putamen L, MNI-Koordinaten = -12, 8, -7;  $k = 119$ ,  $t = 12.81$ ;  $P_{FWE} < 0.001$ )

5.2.6 Haupteffekt der Behandlungsgruppe

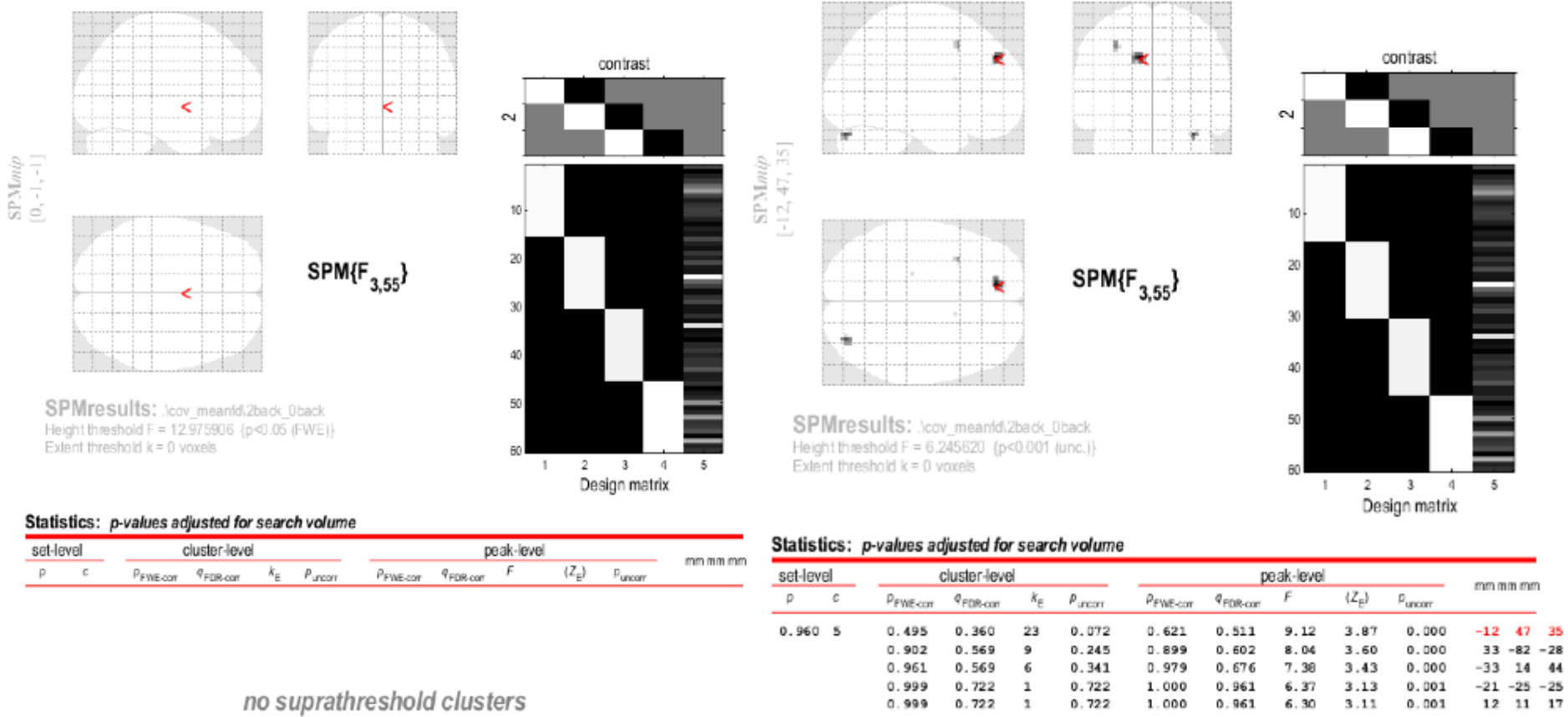


Abbildung 36. Exemplarische SPM Ausgaben des „whole brain“ inspizierten Haupteffekts der Behandlungsgruppe des N-Back-Paradigmas (Zwei-Zurück > Null-Zurück; links:  $P_{FWE} < 0.05$  und rechts:  $P < 0.001$  unkorrigiert).

5.2.7 COMT und hirnfunktionelle Parameter

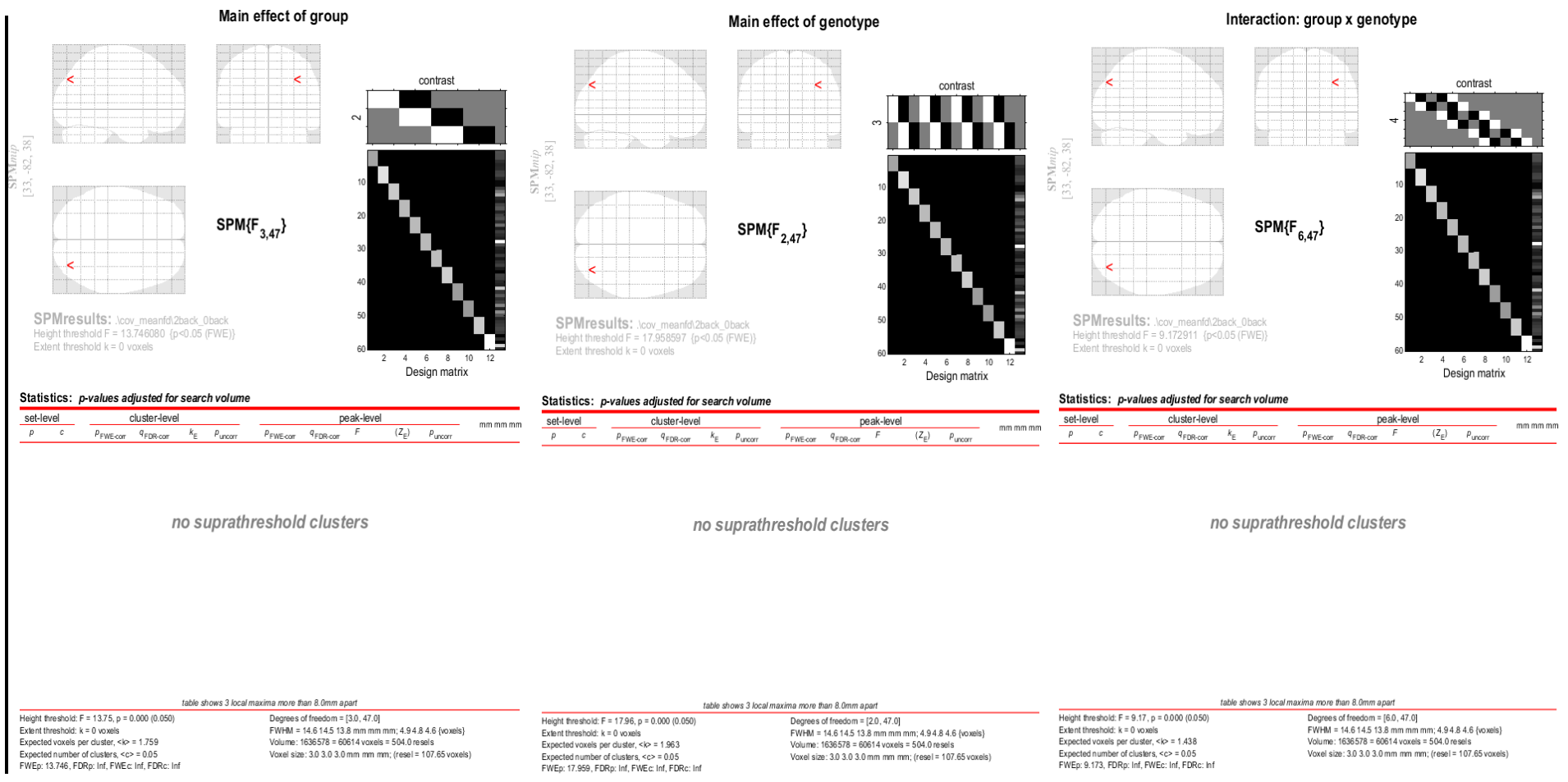


Abbildung 37. Exemplarische SPM Ausgabe der „whole brain“ nicht statistisch signifikanten Haupteffekte der Behandlungsgruppe (links) und des COMT Genotyps (Mitte) sowie der Behandlungsgruppen\*Genotyp-Interaktion (rechts) des N-Back-Paradigmas (Zwei-Zurück > Null-Zurück;  $P_{FWE} < 0.05$ ).

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die in der *Cannabis Sativa L.* Pflanze enthaltenen Phytocannabinoide und ihre Wirkungen sind in den vergangenen Jahren in den Mittelpunkt des öffentlichen Interesses gelangt. Dabei sind sowohl die medizinische Anwendung als auch der Freizeitgebrauch weltweit zunehmend ermöglicht worden.

Das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC rief in bisherigen Studien temporär eine Vielzahl an psychotomimetischen Symptomen, kognitiven Beeinträchtigungen und psychophysiologischen Veränderungen hervor. Vergleichbare Beeinträchtigungen sind ebenfalls bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises viel diskutiert. Bei dem exogenen Phytocannabinoid CBD handelt es sich um einen weiteren, zentralen Bestandteil der *Cannabis sativa L.* Pflanze, der nicht psychotomimetisch ist und in Humanstudien bereits anxiolytische, antiinflammatorische und antipsychotische Effekte zeigte.

Experimentelle Studien bei gesunden Normalprobanden deuten darauf hin, dass CBD die durch  $\Delta^9$ -THC akut induzierten Veränderungen reduzieren kann. Das optimale CBD/ $\Delta^9$ -THC-Verhältnis konnte jedoch bislang nicht experimentell-kontrolliert identifiziert werden. Kritisch zu bewerten ist diese Wissenslücke insbesondere wegen der stark angestiegenen  $\Delta^9$ -THC-Menge in Cannabis, gepaart mit der Tatsache, dass der zunehmende Konsum von Cannabis dieser Art in der Adoleszenz inzwischen einen anerkannten Risikofaktor für Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises darstellt. Diese Arbeit widmet sich daher dem beschriebenen Themenkreis und versucht zum öffentlichen Diskurs einen wissenschaftlich fundierten Beitrag zu leisten. Von Interesse sind dabei die Auswirkungen von  $\Delta^9$ -THC und CBD auf aufgabenspezifische neuronale Aktivierungskorrelate und die behavioralen Leistungsparameter. Die isolierten Effekte von  $\Delta^9$ -THC und CBD auf die neuronalen Korrelate aufgabenspezifischer Hirnaktivierung wurden bereits häufiger mittels bildgebender Verfahren evaluiert und wiesen verglichen mit Placebo vielversprechende gegenteilige Auswirkungen auf. Die Effekte der tatsächlich kombinierten, experimentell-kontrollierten Gabe und damit der tatsächlichen Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC auf die neuronalen Korrelate von aufgabenspezifischen Hirnfunktionen mittels MRT sind jedoch bislang nicht oder allenfalls unzureichend untersucht.

Um diese Lücke zu schließen, kombinierte die GEI-TCP II klinische Phase I Studie doppelblinde, randomisierte und mit Placebo-kontrollierte orale Substanzgaben mit einer fMRT-Akquisition. Die Effekte der Cannabinoide im Hinblick auf die behavioralen Leistungsparameter und neuronalen Aktivierungskorrelate zentraler Komponenten der menschlichen Informationsverarbeitung – Kognition, Emotion sowie Belohnungsverarbeitung – wurden mit vier etablierten und gut für Parallelgruppendesigns geeigneten fMRT-Paradigmen untersucht. Ein möglicher Einfluss des COMT Val<sup>158</sup>Met SNP wurde durch Stratifizierung der Parallelgruppen berücksichtigt.

Diese Arbeit untersuchte die Frage, ob das potentiell antipsychotisch wirksame CBD in der Lage ist, die durch das psychoaktive  $\Delta^9$ -THC zu erwartenden, induzierten und temporären Veränderungen der aufgabenspezifischen Hirnaktivierung zentraler Aspekte der menschlichen Informationsverarbeitung abzumildern (CBD | THC Behandlungsgruppe). Ferner wurde untersucht, wie sich die Interaktion und ggf. ein protektiver Einfluss der oral verabreichten 800 mg CBD auf 20 mg  $\Delta^9$ -THC hinsichtlich der Verhaltensparameter der fMRT-Paradigmen abbildet. Die mitbetrachteten Effekte der isolierten oralen Gabe von 800 mg CBD (CBD | PLA) oder 20 mg  $\Delta^9$ -THC (PLA | THC) nebst den jeweils korrespondierenden Placebos und einer ausschließlich Placebo-behandelten Gruppe (PLA | PLA) ergänzen die bisher existierenden Befunde und

stellen die interne Kontrolle dar.

Die Gabe von 20 mg  $\Delta^9$ -THC per os induzierte deutliche psychotomimetische Erlebniswelten, die mit signifikant mehr Verpassern der PLA|THC-behandelten Probanden gegenüber PLA|PLA einhergingen. Dies konnte durch die kombinierte Gabe der beiden Cannabinoide (CBD|THC) nicht signifikant revidiert werden (jedoch unterschied sich die CBD|THC Behandlungsgruppe auch nicht signifikant von den CBD|PLA- und PLA|PLA-behandelten Probanden). Auch wurde deutlich, dass aus einer einmaligen oralen Dosis von 800 mg CBD (CBD|PLA) keine signifikanten Verhaltensänderungen im Hinblick auf kognitive Prozesse der Arbeitsgedächtnisfunktion, implizite Emotionsverarbeitung und die Antizipation von Belohnungen resultieren. Im Vergleich zu der CBD|PLA wies die CBD|THC Behandlungsgruppe geringere Gesamtprozentzahlen der erfolgreichen Reaktionen während des MID-Paradigmas auf und in der kombinierten Auswertung der beiden Belohnungsparadigmen zeigte sich zudem eine erhöhte Anzahl vorschneller Reaktionen (sogenannter „comission errors“) nach CBD|THC gegenüber CBD|PLA Gabe.

Alle vier fMRT-Paradigmen riefen in der Gesamtstichprobe „whole brain“ signifikante Veränderungen der BOLD-Antwort (Haupteffekt der Aufgabe) hervor. Statistisch signifikante Behandlungsgruppeneffekte zwischen den Parallelgruppen waren jedoch weder in der „whole brain“-Betrachtung noch in den ROI-Analysen zu erkennen.

Hinsichtlich der behavioralen fMRT-Parameter ist eine protektive, potentiell antipsychotische Wirkung von CBD nach der einmaligen oralen Gabe und in dem gewählten Prüfpräparat-Verhältnis nicht erkennbar. Für die neuronalen Korrelate kann dies nicht beurteilt werden, da in der GEI-TCP II Studie keine signifikanten Veränderungen dieser Parameter durch die Prüfpräparate identifiziert werden konnten.

Deskriptiv erscheint die differenzielle aufgabenspezifische Aktivierung der N-Back- und Faces-ROIs durch die Prüfpräparate konsistent mit der bestehenden Literatur. Zusätzlich konnte erstmals die Aktivierung der CBD|THC-behandelten Probanden betrachtet werden, die für die N-Back- und Faces-ROIs vergleichbarer mit der CBD|PLA Behandlungsgruppe erschien und künftig unbedingt weiter untersucht werden sollte. Für die ROIs der Belohnungsparadigmen schien einzig die CBD|THC Behandlungsgruppe deskriptiv reduzierte Kontrastwerte aufzuweisen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine komplexe pharmakodynamische und ggf. auch -kinetische Interaktion von CBD und  $\Delta^9$ -THC hin. Ein protektiver Effekt von CBD auf die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC bedarf weiterer Untersuchungen der komplexen Interaktion der Phytocannabinoide.

Einschränkend ist die schlechte Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Cannabinoide aufgrund des hepatischen Metabolismus zu erwähnen. Auch wurde in dieser Studie kein Messwiederholungsdesign zur besseren Varianzschätzung angewandt. Außerdem sind die statistischen Limitationen des Studiendesigns und der Stichprobengröße sowie die Notwendigkeit der strengen Fehlerkorrektur erwähnenswert. Trotz der genannten Limitationen ist festzuhalten, dass in dieser Studie die neuronalen Korrelate aufgabenspezifischer Hirnfunktionen unter der aufeinanderfolgenden, kombinierten Gabe der beiden Phytocannabinoide erstmals betrachtet wurde, was per se einen Erkenntnisgewinn bedeutet.

Künftige Untersuchungen sollten in einer größeren Stichprobe und anhand eines Messwiederholungsdesigns die Auswirkungen höherer CBD-Dosen und auch eines CBD Steady-State auf die Effekte einer akuten Gabe von  $\Delta^9$ -THC im Hinblick auf weitere kognitive Funktionen sowie deren neuronale Aktivierungskorrelate mitbetrachten und die Dosierung von  $\Delta^9$ -THC ggf. variieren. Auch die initial vorhandenen und möglicherweise durch Phytocannabinoid-Administration beeinflussten eCB-Konzentrationen sollten künftig Berücksichtigung finden.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, R. (1942). Marihuana. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 18(11), 705.
- Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. (1940). Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I. *Journal of the American chemical society*, 62(1), 196-200.
- Alemaný, S., Arias, B., Fatjó - Vilas, M., Villa, H., Moya, J., Ibáñez, M. I., . . . Fananas, L. (2014). Psychosis - inducing effects of cannabis are related to both childhood abuse and COMT genotypes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(1), 54-62.
- American Psychiatric Association. (2014). *Diagnostisches und statistisches manual psychischer Störungen–DSM-5®*: Hogrefe Verlag.
- Andre, C. M., Hausman, J.-F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in plant science*, 7, 19.
- Appiah-Kusi, E., Leyden, E., Parmar, S., Mondelli, V., McGuire, P., & Bhattacharyya, S. (2016). Abnormalities in neuroendocrine stress response in psychosis: the role of endocannabinoids. *Psychol Med*, 46(1), 27-45.
- Arkell, T. R., Lintzeris, N., Kevin, R. C., Ramaekers, J. G., Vandrey, R., Irwin, C., . . . McGregor, I. S. (2019). Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology*, 236(9), 2713-2724.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851.
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*, 178(2), 101-106.
- Assary, E., Vincent, J. P., Keers, R., & Pluess, M. (2018). *Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions*. Paper presented at the Seminars in cell & developmental biology.
- Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., Martin-Santos, R., Crippa, J., Borgwardt, S., . . . Stahl, D. (2013). Cannabis affects people differently: inter-subject variation in the psychotogenic effects of  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychological medicine*, 43(6), 1255-1267.
- Axelrod, J., & Tomchick, R. (1958). Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem*, 233(3), 702-705.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current biology*, 20(4), R136-R140.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47-89): Elsevier.
- Baddeley, A. D., & Logie, R. H. (1999). Working memory: The multiple-component model.
- Banister, S. D., Arnold, J. C., Connor, M., Glass, M., & McGregor, I. S. (2019). Dark Classics in Chemical Neuroscience:  $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol. *ACS chemical neuroscience*, 10(5), 2160-2175.
- Batalla, A., Crippa, J., Busatto, G., Guimaraes, F., Zuardi, A., Valverde, O., . . . Martin-Santos, R. (2014). Neuroimaging studies of acute effects of THC and CBD in humans and animals: a systematic review. *Current pharmaceutical design*, 20(13), 2168-2185.



- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Zuardi, A. W., & Crippa, J. A. S. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current drug safety*, 6(4), 237-249.
- Beringer, K. (1932). Die Bedeutung der Rauschgiftversuche für die Klinik. *Schweiz. Arch. Neur*, 28(1).
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J., Kambeitz, J., Malhi, S., . . . Rubia, K. (2015a). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(1), 26-37.
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J., & McGuire, P. (2012a). Neural mechanisms for the cannabinoid modulation of cognition and affect in man: a critical review of neuroimaging studies. *Current pharmaceutical design*, 18(32), 5045-5054.
- Bhattacharyya, S., Crippa, J. A., Allen, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., . . . Seal, M. L. (2012b). Induction of psychosis by  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Archives of general psychiatry*, 69(1), 27-36.
- Bhattacharyya, S., Falkenberg, I., Martin-Santos, R., Atakan, Z., Crippa, J. A., Giampietro, V., . . . McGuire, P. (2015b). Cannabinoid modulation of functional connectivity within regions processing attentional salience. *Neuropsychopharmacology*, 40(6), 1343-1352.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., . . . Allen, P. (2010). Opposite effects of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, 35(3), 764-774.
- Bhattacharyya, S., Sainsbury, T., Allen, P., Nosarti, C., Atakan, Z., Giampietro, V., . . . McGuire, P. (2018a). Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of  $\delta$ -9-THC. *Psychological medicine*, 48(16), 2748-2756.
- Bhattacharyya, S., Wilson, R., Appiah-Kusi, E., O'Neill, A., Brammer, M., Perez, J., . . . McGuire, P. (2018b). Effect of cannabidiol on medial temporal, midbrain, and striatal dysfunction in people at clinical high risk of psychosis: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(11), 1107-1117.
- Bloomfield, M. A., Ashok, A. H., Volkow, N. D., & Howes, O. D. (2016). The effects of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature*, 539(7629), 369-377.
- Bloomfield, M. A., Hindocha, C., Green, S. F., Wall, M. B., Lees, R., Petrilli, K., . . . Freeman, T. P. (2019). The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. *Pharmacology & therapeutics*, 195, 132-161.
- Boggs, D. L., Nguyen, J. D., Morgenson, D., Taffe, M. A., & Ranganathan, M. (2018a). Clinical and preclinical evidence for functional interactions of cannabidiol and  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 142-154.
- Boggs, D. L., Surti, T., Gupta, A., Gupta, S., Niciu, M., Pittman, B., . . . D'Souza, D. C. (2018b). The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology*, 235(7), 1923-1932.
- Borgwardt, S. J., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Seal, M. L., . . . O'Carroll, C. (2008). Neural basis of  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol and

- cannabidiol: effects during response inhibition. *Biological psychiatry*, 64(11), 966-973.
- Bossong, M. G., Jager, G., Bhattacharyya, S., & Allen, P. (2014a). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Current pharmaceutical design*, 20(13), 2114-2125.
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., Bhattacharyya, S., & Ramsey, N. F. (2014b). Role of the endocannabinoid system in brain functions relevant for schizophrenia: An overview of human challenge studies with cannabis or  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 52, 53-69.
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Oudman, E., Saliassi, E., . . . Ramsey, N. F. (2012). Effects of  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol on human working memory function. *Biological psychiatry*, 71(8), 693-699.
- Bossong, M. G., Mehta, M. A., van Berckel, B. N., Howes, O. D., Kahn, R. S., & Stokes, P. R. (2015). Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology*, 232(15), 2723-2729.
- Bossong, M. G., van Hell, H. H., Jager, G., Kahn, R. S., Ramsey, N. F., & Jansma, J. M. (2013). The endocannabinoid system and emotional processing: A pharmacological fMRI study with  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol. *European Neuropsychopharmacology*, 23(12), 1687-1697.
- Bossong, M. G., van Hell, H. H., Schubart, C. D., van Saane, W., Iseger, T. A., Jager, G., . . . Boks, M. P. (2019). Acute effects of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) on resting state brain function and their modulation by COMT genotype. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 766-776.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531.
- Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yucel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, 79(7), 557-567. doi:10.1016/j.biopsych.2015.12.002
- Bundesministerium für Gesundheit, D. (2019). *Drogen- und Suchtbericht der Drogenbeauftragten der Bundesregierung*.
- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R., . . . Weinberger, D. R. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral cortex*, 10(11), 1078-1092.
- Callicott, J. H., Ramsey, N. F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M. B., Coppola, R., . . . Frank, J. A. (1998). Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 18(3), 186-196.
- Carlén, M. (2017). What constitutes the prefrontal cortex? *Science*, 358(6362), 478-482.
- Cascade, E., Kalali, A. H., Mehra, S., & Meyer, J. M. (2010). Real-world data on atypical antipsychotic medication side effects. *Psychiatry (Edgmont)*, 7(7), 9.
- Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., . . . Braithwaite, A. (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological psychiatry*, 57(10), 1117-1127.

- Cerdá, M., Wall, M., Feng, T., Keyes, K. M., Sarvet, A., Schulenberg, J., . . . Hasin, D. S. (2017). Association of state recreational marijuana laws with adolescent marijuana use. *JAMA pediatrics*, *171*(2), 142-149.
- Chandra, S., Radwan, M. M., Majumdar, C. G., Church, J. C., Freeman, T. P., & ElSohly, M. A. (2019). New trends in cannabis potency in USA and Europe during the last decade (2008–2017). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *269*(1), 5-15.
- Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., . . . Apud, J. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *The American Journal of Human Genetics*, *75*(5), 807-821.
- Cohen, K., & Weinstein, A. (2018). The effects of cannabinoids on executive functions: evidence from cannabis and synthetic cannabinoids—a systematic review. *Brain sciences*, *8*(3), 40.
- Cohen, K., Weizman, A., & Weinstein, A. (2019). Positive and negative effects of cannabis and cannabinoids on health. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *105*(5), 1139-1147.
- Colizzi, M., & Bhattacharyya, S. (2017). Does cannabis composition matter? Differential effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human cognition. *Current Addiction Reports*, *4*(2), 62-74.
- Cota, D., Marsicano, G., Lutz, B., Vicennati, V., Stalla, G., Pasquali, R., & Pagotto, U. (2003). Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *International journal of obesity*, *27*(3), 289-301.
- Cravatt, B. F., & Lichtman, A. H. (2004). The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of neurobiology*, *61*(1), 149-160.
- Cremers, H. R., Wager, T. D., & Yarkoni, T. (2017). The relation between statistical power and inference in fMRI. *PLoS one*, *12*(11), e0184923.
- Curran, V. H., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P., & Henry, J. (2002). Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology*, *164*(1), 61-70.
- Curran, V. H., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J., & Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(5), 293-306.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Braley, G., . . . Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1558-1572.
- de Fonseca, F. R., Del Arco, I., Martín-Calderón, J. L., Gorriti, M. A., & Navarro, M. (1998). Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiology of disease*, *5*(6), 483-501.
- De Sousa, K. R., Tiwari, A. K., Giuffra, D. E., Mackenzie, B., Zai, C. C., & Kennedy, J. L. (2013). Age at onset of schizophrenia: cannabis, COMT gene, and their interactions. *Schizophrenia research*, *151*(1), 289-290.
- Devane, W. A., Dysarz, F. r., Johnson, M. R., Melvin, L. S., & Howlett, A. C. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Molecular pharmacology*, *34*(5), 605-613.
- Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., . . . Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, *258*(5090), 1946-1949.

- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., . . . La Cascia, C. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, *6*(5), 427-436.
- Di Marzo, V., & Maccarrone, M. (2008). FAAH and anandamide: is 2-AG really the odd one out? *Trends Pharmacol Sci*, *29*(5), 229-233. doi:10.1016/j.tips.2008.03.001
- Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, *12*(4), 692-698.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135-168.
- Dittrich, A. (1975). Zusammenstellung eines Fragebogens (APZ) zur Erfassung abnormer psychischer Zustände. *Zeitschrift für Klinische Psychologie Psychiatrie Psychotherapie*(23), 12-20.
- Dittrich, A. (1998). The standardized psychometric assessment of altered states of consciousness (ASCs) in humans. *Pharmacopsychiatry*, *31*(S 2), 80-84.
- Ekman, P., & Friesen, W. (1976). Pictures of facial affect. . In. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Elliott, W., & Chan, J. (2018). Cannabidiol Oral Solution (Epidiolex). *Internal Medicine Alert*, *40*(16).
- Elmes, M. W., Kaczocha, M., Berger, W. T., Leung, K., Ralph, B. P., Wang, L., . . . Ojima, I. (2015). Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *Journal of Biological Chemistry*, *290*(14), 8711-8721.
- EISOhly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L. In *Phytocannabinoids* (pp. 1-36): Springer.
- Englund, A., Freeman, T. P., Murray, R. M., & McGuire, P. (2017). Can we make cannabis safer? *The Lancet Psychiatry*, *4*(8), 643-648.
- Englund, A., Morrison, P. D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., . . . Kapur, S. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *27*(1), 19-27. doi:10.1177/0269881112460109
- Faller, H. (2003). Verhaltensgenetik. *Psychotherapeut*, *48*(2), 80-92.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology review*, *15*(2), 73-95.
- Fond, G., d'Albis, M.-A., Jamain, S., Tamouza, R., Arango, C., Fleischhacker, W. W., . . . McGuire, P. (2015). The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophrenia bulletin*, *41*(3), 559-573.
- Forbes, N., Carrick, L., McIntosh, A., & Lawrie, S. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, *39*(6), 889.
- Francois, J., Grimm, O., Schwarz, A. J., Schweiger, J., Haller, L., Risterucci, C., . . . Gilmour, G. (2016). Ketamine suppresses the ventral striatal response to reward anticipation: a cross-species translational neuroimaging study. *Neuropsychopharmacology*, *41*(5), 1386-1394.
- Freeman, A., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H. V., . . . Freeman, T. P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *107*, 696-712.

- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Antley, A., . . . Williams, J. (2015). How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophrenia bulletin*, 41(2), 391-399.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1996). Movement - related effects in fMRI time - series. *Magnetic resonance in medicine*, 35(3), 346-355.
- Funahashi, S., & Andreau, J. M. (2013). Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 471-482.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Allen, P., Martin-Santos, R., . . . Atakan, Z. (2009). Distinct effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of general psychiatry*, 66(1), 95-105.
- Gaebel, W., Hasan, A., & Falkai, P. (2019). *S3-Leitlinie Schizophrenie*. Berlin: Springer-Verlag.
- Gaebel, W., & Zielasek, J. (2015). Focus on psychosis. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(1), 9.
- Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. *Biological psychiatry*, 79(7), 549-556.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American chemical society*, 86(8), 1646-1647.
- Glass, M., Faull, R., & Dragunow, M. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, 77(2), 299-318.
- Gobbi, G. (2019). A role for cannabidiol in psychiatry? Keep calm and follow the drug development rules. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(2), 98-100.
- Golder, W. (2017). Systematische Fehler in klinischen Studien. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 76(1), 71-82.
- González-Castro, T. B., Hernandez-Diaz, Y., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., & Fresan, A. (2016). The role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genetic polymorphism in schizophrenia: a systematic review and updated meta-analysis on 32,816 subjects. *Neuromolecular medicine*, 18(2), 216-231.
- Gorka, S. M., Phan, K. L., Lyons, M., Mori, S., Angstadt, M., & Rabinak, C. A. (2016). Cannabinoid modulation of frontolimbic activation and connectivity during volitional regulation of negative affect. *Neuropsychopharmacology*, 41(7), 1888-1896.
- Green, B., Kavanagh, D., & Young, R. (2003). Being stoned: a review of self - reported cannabis effects. *Drug and alcohol review*, 22(4), 453-460.
- Green, M. F. (2016). Impact of cognitive and social cognitive impairment on functional outcomes in patients with schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(suppl 2), 8-11.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical pharmacokinetics*, 42(4), 327-360.
- Haaf, M., Leicht, G., Curic, S., & Mulert, C. (2018). Glutamatergic deficits in schizophrenia—Biomarkers and pharmacological interventions within the ketamine model. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(4), 293-307.
- Hall, W., & Lynskey, M. (2020). Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use: the US experience. *World psychiatry*, 19(2), 179-186.

- Haney, M., Malcolm, R. J., Babalonis, S., Nuzzo, P. A., Cooper, Z. D., Bedi, G., . . . Sparenborg, S. (2016). Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *41*(8), 1974-1982.
- Hanna, R. C., Perez, J. M., & Ghose, S. (2017). Cannabis and development of dual diagnoses: a literature review. *The American journal of drug and alcohol abuse*, *43*(4), 442-455.
- Hanuš, L. O., Meyer, S. M., Muñoz, E., Tagliabue, S., & Appendino, G. (2016). Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural product reports*, *33*(12), 1357-1392.
- Hariri, A. R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F., & Weinberger, D. R. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage*, *17*(1), 317-323.
- Hasan, A., von Keller, R., Friemel, C. M., Hall, W., Schneider, M., Koethe, D., . . . Hoch, E. (2020). Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *270*(4), 403-412.
- Häuser, W., Hoch, E., Petzke, F., Thomasius, R., Radbruch, L., Batra, A., . . . Havemann-Reinecke, U. (2019). Medizinalcannabis und cannabisbasierte Arzneimittel: ein Appell an Ärzte, Journalisten, Krankenkassen und Politiker für einen verantwortungsvollen Umgang. *Der Schmerz*, *33*(5), 466-470.
- Hermle, L., & Geppert, M. (2014). Zur Bedeutung der experimentellen Psychosenforschung in der Psychiatrie. *Nervenheilkunde*, *33*(09), 601-608.
- Hermle, L., & Kraehenmann, R. (2016). Experimental Psychosis Research and Schizophrenia—Similarities and Dissimilarities in Psychopathology. In *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* (pp. 313-332): Springer.
- Hill, M. N., McLaughlin, R. J., Bingham, B., Shrestha, L., Lee, T. T., Gray, J. M., . . . Viau, V. (2010). Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(20), 9406-9411.
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R. K., Morgan, C. J., & Curran, H. V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(3), 325-334.
- Hirschauer, N., Mußhoff, O., Grüner, S., Frey, U., Theesfeld, I., & Wagner, P. (2016). Die Interpretation des p-Wertes—Grundsätzliche Missverständnisse. *Jahrbücher für Nationalökonomie und Statistik*, *236*(5), 557-575.
- Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R., Schneider, M., Friemel, C. M., Preuss, U. W., . . . Pogarell, O. (2019). How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, *269*(1), 87-105.
- Hoch, E., Preuss, U. W., & Pogarell, O. (2020). Cannabisarznei zur Behandlung psychischer Störungen. *InFo Neurologie+ Psychiatrie*, *22*(2), 40-49.
- Hong, J., Shu-Leong, H., Tao, X., & Lap-Ping, Y. (1998). Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport*, *9*(12), 2861-2864.
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *Journal of psychopharmacology*, *29*(2), 97-115.

- Huestis, M. (2005). Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids,  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. In *Cannabinoids* (pp. 657-690): Springer.
- Huestis, M. (2007). Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chemistry & biodiversity*, 4(8), 1770.
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., . . . Cipriani, A. (2019). Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 394(10202), 939-951.
- Iannotti, F. A., Di Marzo, V., & Petrosino, S. (2016). Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: targets, metabolism and role in neurological disorders. *Progress in lipid research*, 62, 107-128.
- Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 139-154.
- Iseger, T. A., & Bossong, M. G. (2015). A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophrenia research*, 162(1-3), 153-161.
- Jacobi, F. (2012). Warum sind psychische Störungen Volkskrankheiten. *Vorstand des BDP (Hrsg) Die großen Volkskrankheiten. Deutscher Psychologen Verlag, Berlin*, 16-24.
- Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., & Smith, S. (2002). Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*, 17(2), 825-841.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176(3-4), 239-247.
- Katona, I., & Freund, T. F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual review of neuroscience*, 35, 529-558.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 13(2), 261-276.
- Khoury, J. M., Neves, M. d. C. L. d., Roque, M. A. V., Queiroz, D. A. d. B., Corrêa de Freitas, A. A., de Fátima, Â., . . . Garcia, F. D. (2019). Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(2), 101-116.
- Kirsch, P., Schienle, A., Stark, R., Sammer, G., Blecker, C., Walter, B., . . . Vaitl, D. (2003). Anticipation of reward in a nonaversive differential conditioning paradigm and the brain reward system: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 20(2), 1086-1095.
- Koethe, D., Gerth, C. W., Neatby, M. A., Haensel, A., Thies, M., Schneider, U., . . . Leweke, F. M. (2006). Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness. *Schizophrenia research*, 88(1-3), 142-150.
- Koethe, D., Hoyer, C., & Leweke, F. M. (2009). The endocannabinoid system as a target for modelling psychosis. *Psychopharmacology*, 206(4), 551-561.
- Kopelli, E., Samara, M., Siargkas, A., Goulas, A., Papazisis, G., & Chourdakis, M. (2020). The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 291, 113246.

- Kraguljac, N. V., Srivastava, A., & Lahti, A. C. (2013). Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. *Behavioral Sciences*, 3(3), 330-347.
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 309.
- Laprairie, R., Bagher, A., Kelly, M., & Denovan, E. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British journal of pharmacology*, 172(20), 4790-4805.
- Lecrubier, Y., Weiller, E., Herugeta, T., Amorim, P., Bonora, L., & Lépine, J. (1999). Mini International Neuropsychiatric Interview, German version 5.0.0. *München: Psychiatrischen Universitätsklinik München*.
- Lehrl, S. (1977). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. Manual zum MWT-B. *Erlangen, Straube*.
- Lehrl, S., Triebig, G., & Fischer, B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurologica Scandinavica*, 91(5), 335-345.
- Leung, J., Chan, G. C., Hides, L., & Hall, W. D. (2020). What is the prevalence and risk of cannabis use disorders among people who use cannabis? A systematic review and meta-analysis. *Addictive Behaviors*, 106479.
- Leweke, F. M., Giuffrida, A., Koethe, D., Nolden, B., Gerth, C., Schreiber, D., . . . Piomelli, D. (2005). The role of the endogenous cannabinoid system in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 38(05), A143.
- Leweke, F. M., Kampmann, C., Radwan, M., Dietrich, D. E., Johannes, S., Emrich, H. M., & Münte, T. F. (1998). The effects of tetrahydrocannabinol on the recognition of emotionally charged words: an analysis using event-related brain potentials. *Neuropsychobiology*, 37(2), 104-111.
- Leweke, F. M., Koethe, D., Pahlisch, F., Schreiber, D., Gerth, C., Nolden, B., . . . Piomelli, D. (2009). Antipsychotic effects of cannabidiol. *European Psychiatry*, 24(S1), 1-1.
- Leweke, F. M., Mueller, J. K., Lange, B., Fritze, S., Topor, C. E., Koethe, D., & Rohleder, C. (2018a). Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia: implications for pharmacological intervention. *CNS drugs*, 32(7), 605-619.
- Leweke, F. M., Mueller, J. K., Lange, B., & Rohleder, C. (2016). Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biological psychiatry*, 79(7), 604-612.
- Leweke, F. M., Odorfer, T. M., & Bumb, J. M. (2012a). Medical needs in the treatment of psychotic disorders. In *Current Antipsychotics* (pp. 165-185): Springer.
- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C., Hoyer, C., . . . Koethe, D. (2012b). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 2(3), e94-e94.
- Leweke, F. M., & Rohleder, C. (2017). Putative role of endocannabinoids in schizophrenia. In *The Endocannabinoid System* (pp. 83-113): Elsevier.
- Leweke, F. M., Rohleder, C., Müller, J., Hirjak, D., & Meyer-Lindenberg, A. (2018b). Cannabidiol zur Verbesserung der Genesung in frühen Stadien einer Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 37(05), 319-323.
- Leweke, F. M., Schneider, U., Thies, M., Münte, T. F., & Emrich, H. M. (1999). Effects of synthetic  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology*, 142(3), 230-235.



- Lin, A., Adolphs, R., & Rangel, A. (2012). Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Social cognitive and affective neuroscience*, 7(3), 274-281.
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, 79(7), 516-525.
- Lucas, C. J., Galettis, P., & Schneider, J. (2018). The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British journal of clinical pharmacology*, 84(11), 2477-2482.
- Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R., & Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(12), 705-718.
- Maccarrone, M., Bab, I., Biró, T., Cabral, G. A., Dey, S. K., Di Marzo, V., . . . Pacher, P. (2015). Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in pharmacological sciences*, 36(5), 277-296.
- Maier, W., Giegling, I., & Rujescu, D. (2017). Genetik und Gen-Umwelt-Interaktionen bei psychischen Erkrankungen. In H.-J. Möller, G. Laux, & H.-P. Kapfhammer (Eds.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (pp. 147-191). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262-1269.
- Marcus, R., Eric, P., & Gabriel, K. R. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordered analysis of variance. *Biometrika*, 63(3), 655-660.
- Maria Pelayo-Teran, J., Suarez-Pinilla, P., Chadi, N., & Crespo-Facorro, B. (2012). Gene-environment interactions underlying the effect of cannabis in first episode psychosis. *Current pharmaceutical design*, 18(32), 5024-5035.
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., . . . Zieglgänsberger, W. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530-534.
- Martin-Santos, R., a Crippa, J., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., . . . Farre, M. (2012). Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current pharmaceutical design*, 18(32), 4966-4979.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564.
- McCutcheon, R. A., Marques, T. R., & Howes, O. D. (2020). Schizophrenia—an overview. *JAMA psychiatry*, 77(2), 201-210.
- McGuire, P., Robson, P., Cubala, W. J., Vasile, D., Morrison, P. D., Barron, R., . . . Wright, S. (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 225-231.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminski, N. E., Schatz, A. R., . . . VOGEL, Z. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical Pharmacology*, 50(1), 83-90.
- Mechoulam, R., & Shvo, Y. (1963). Hashish—I: the structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 19(12), 2073-2078.
- Meisenzahl, E. M., Volz, H.-P., & Dorn, F. (2017). Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie. In *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* (pp. 711-746): Springer.

- Millar, S. A., Stone, N. L., Yates, A. S., & O'Sullivan, S. E. (2018). A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Frontiers in pharmacology*, *9*, 1365.
- Millier, A., Schmidt, U., Angermeyer, M., Chauhan, D., Murthy, V., Toumi, M., & Cadi-Soussi, N. (2014). Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. *Journal of psychiatric research*, *54*, 85-93.
- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L., Fleischhacker, W., & Lieberman, J. (2012). Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular psychiatry*, *17*(12), 1206-1227.
- Mönting, J. S. (2008). Multiples Testen. In *Methodik klinischer Studien* (pp. 369-377): Springer.
- Morena, M., Roozendaal, B., Trezza, V., Ratano, P., Peloso, A., Hauer, D., . . . McGaugh, J. L. (2014). Endogenous cannabinoid release within prefrontal-limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(51), 18333-18338.
- Morgan, C., Freeman, T. P., Hindocha, C., Schafer, G., Gardner, C., & Curran, H. V. (2018). Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Translational psychiatry*, *8*(1), 1-10.
- Morgan, C., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T., . . . Tan, N. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological medicine*, *42*(2), 391.
- Mueller, J. K., Rohleder, C., & Leweke, F. M. (2016). What is the promise of nicotinic compounds in schizophrenia treatment? In: Future Science.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, *365*(6441), 61.
- National Center for Biotechnology Information. (2020a). PubChem Compound Summary for CID 16078, Dronabinol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dronabinol>
- National Center for Biotechnology Information. (2020b). PubChem Compound Summary for CID 107885, 11-Nor-9-carboxy-thc. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11-Nor-9-carboxy-thc>
- National Center for Biotechnology Information. (2020c). PubChem Compound Summary for CID 644019, Cannabidiol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cannabidiol>.
- National Center for Biotechnology Information. (2020d). PubChem Compound Summary for CID 5281969, Anandamide. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anandamide>.
- National Center for Biotechnology Information. (2020e). PubChem Compound Summary for CID 5282280, 2-Arachidonoylglycerol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Arachidonoylglycerol>
- National Center for Biotechnology Information. (2020f). PubChem Compound Summary for CID 11301963, 7-Hydroxycannabidiol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7-Hydroxycannabidiol>.
- National Center for Biotechnology Information. (2020g). PubChem Substance Record for SID 162225402, (-)-11-Hydroxy-9-THC, Source: ChEMBL. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/162225402>.
- Nielsen, R., Levander, S., Kjaersdam Telleus, G., Jensen, S., Östergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second - generation antipsychotic effect

- on cognition in patients with schizophrenia—a meta - analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 131(3), 185-196.
- Niesink, R. J., & van Laar, M. W. (2013). Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? *Frontiers in psychiatry*, 4, 130.
- Nutt, D. J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., & Stokes, P. R. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 305-312.
- Oomen, P. P., van Hell, H. H., & Bossong, M. G. (2018). The acute effects of cannabis on human executive function. *Behavioural pharmacology*, 29(7), 605-616.
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive functioning in schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 4, 35.
- Osborne, A. L., Solowij, N., & Weston-Green, K. (2017). A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72, 310-324.
- Parolaro, D., Realini, N., Vigano, D., Guidali, C., & Rubino, T. (2010). The endocannabinoid system and psychiatric disorders. *Experimental neurology*, 224(1), 3-14.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry research*, 53(1), 31-40.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British journal of pharmacology*, 147(S1), S163-S171.
- Plichta, M. M., Schwarz, A. J., Grimm, O., Morgen, K., Mier, D., Haddad, L., . . . Esslinger, C. (2012). Test–retest reliability of evoked BOLD signals from a cognitive–emotive fMRI test battery. *Neuroimage*, 60(3), 1746-1758.
- Plomin, R. (1999). Gene, Umwelt und Verhalten. *Eine Einführung in die Verhaltensgenetik, Göttingen*.
- Poldrack, R. A. (2015). Is “efficiency” a useful concept in cognitive neuroscience? *Developmental cognitive neuroscience*, 11, 12-17.
- Poyatos, L., Pérez-Acevedo, A. P., Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Martin, S., Hladun, O., . . . Farré, M. (2020). Oral administration of cannabis and  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol (THC) preparations: a systematic review. *Medicina*, 56(6), 309.
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S. T., & D'Souza, D. C. (2014). Gone to pot—a review of the association between cannabis and psychosis. *Frontiers in psychiatry*, 5, 54.
- Radua, J., Schmidt, A., Borgwardt, S., Heinz, A., Schlagenhauf, F., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2015). Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(12), 1243-1251.
- Ramaekers, J., Mason, N., & Theunissen, E. (2020). Blunted highs: Pharmacodynamic and behavioral models of cannabis tolerance. *European Neuropsychopharmacology*, 36, 191-205.
- Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology*, 188(4), 425-444. doi:10.1007/s00213-006-0508-y
- Ranganathan, M., De Aquino, J. P., Cortes-Briones, J. A., Radhakrishnan, R., Pittman, B., Bhakta, S., & D'Souza, D. C. (2019). Highs and lows of cannabinoid-dopamine interactions: effects of genetic variability and pharmacological modulation of catechol-O-methyl transferase on the acute

- response to delta-9-tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology*, 236(11), 3209-3219.
- Renard, J., Szkudlarek, H. J., Kramar, C. P., Jobson, C. E., Moura, K., Rushlow, W. J., & Laviolette, S. R. (2017). Adolescent THC exposure causes enduring prefrontal cortical disruption of GABAergic inhibition and dysregulation of sub-cortical dopamine function. *Scientific reports*, 7(1), 1-14.
- Rohleder, C., Müller, J. K., Lange, B., & Leweke, F. (2016). Cannabidiol as a potential new type of an antipsychotic. A critical review of the evidence. *Frontiers in pharmacology*, 7, 422.
- Rohleder, C., Pahlisch, F., Graf, R., Endepols, H., & Leweke, F. M. (2020). Different pharmaceutical preparations of Delta(9) -tetrahydrocannabinol differentially affect its behavioral effects in rats. *Addict Biol*, 25(3), e12745. doi:10.1111/adb.12745
- Rossi, G. N., Osório, F. L., Morgan, C. J., Crippa, J. A. S., Bouso, J. C., Rocha, J. M., . . . Dos Santos, R. G. (2020). The effects of Cannabidiol (CBD) and Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) on the recognition of emotions in facial expressions: A systematic review of randomized controlled trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Rujescu, D. (2017). Suche nach Risikogenen bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 88(7), 751-754.
- Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC psychiatry*, 20(1), 24.
- Schäfer, C. (2015). *Exploration der Endocannabinoide und verwandter Fettsäureethanolamide im Serum von Patienten mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung und/oder Posttraumatischen Belastungsstörung: Validierung einer LC-MS/MS-Methode*. Universität zu Köln,
- Scherma, M., Masia, P., Deidda, M., Fratta, W., Tanda, G., & Fadda, P. (2018). New perspectives on the use of cannabis in the treatment of psychiatric disorders. *Medicines*, 5(4), 107.
- Schneider, F., Wien, S., & Weber-Papen, S. (2017). Epidemiologie und Ätiologie psychischer Erkrankungen. In *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* (pp. 3-10): Springer.
- Schneider, M., Hoch, E., Simon, R., Pfeiffer-Gerschel, T., Kraus, L., Häuser, W., & Lutz, B. (2019). Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. In *Cannabis: Potenzial und Risiko* (pp. 1-36): Springer.
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update. *Substance abuse and rehabilitation*, 4, 11.
- Schwarz, K., Moessnang, C., Schweiger, J. I., Baumeister, S., Plichta, M. M., Brandeis, D., . . . Walter, H. (2020). Transdiagnostic Prediction of Affective, Cognitive, and Social Function Through Brain Reward Anticipation in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, and Autism Spectrum Diagnoses. *Schizophrenia bulletin*, 46(3), 592-602.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in neurobiology*, 74(1), 1-58.
- Seiferth, N., & Thienel, R. (2013). Exekutive Funktionen. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 359-374): Springer.
- Sherif, M., Radhakrishnan, R., D'Souza, D. C., & Ranganathan, M. (2016). Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis. *Biological Psychiatry*, 79(7), 526-538.

- Sideli, L., Quigley, H., La Cascia, C., & Murray, R. M. (2020). Cannabis use and the risk for psychosis and affective disorders. *Journal of dual diagnosis, 16*(1), 22-42.
- Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J., & Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990—2013: a systematic literature review. *BMC psychiatry, 15*(1), 193.
- Soares, J. M., Magalhães, R., Moreira, P. S., Sousa, A., Ganz, E., Sampaio, A., . . . Sousa, N. (2016). A hitchhiker's guide to functional magnetic resonance imaging. *Frontiers in neuroscience, 10*, 515.
- Subramaniam, K., Hooker, C. I., Biagianti, B., Fisher, M., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2015). Neural signal during immediate reward anticipation in schizophrenia: Relationship to real-world motivation and function. *NeuroImage: Clinical, 9*, 153-163.
- Swisher, J. D., Halko, M. A., Merabet, L. B., McMains, S. A., & Somers, D. C. (2007). Visual topography of human intraparietal sulcus. *Journal of Neuroscience, 27*(20), 5326-5337.
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018). A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS drugs, 32*(11), 1053-1067.
- Tham, M., Yilmaz, O., Alaverdashvili, M., Kelly, M. E., Denovan - Wright, E. M., & Laprairie, R. B. (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol - dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *British journal of pharmacology, 176*(10), 1455-1469.
- Thieme, U., Schelling, G., Hauer, D., Greif, R., Dame, T., Laubender, R. P., . . . Theiler, L. (2014). Quantification of anandamide and 2 - arachidonoylglycerol plasma levels to examine potential influences of tetrahydrocannabinol application on the endocannabinoid system in humans. *Drug testing and analysis, 6*(1-2), 17-23.
- Tripathi, A., Kar, S. K., & Shukla, R. (2018). Cognitive deficits in schizophrenia: understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 16*(1), 7.
- Tunbridge, E. M., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Stumpfenhorst, K., . . . Freeman, D. (2015). Genetic moderation of the effects of cannabis: catechol-O-methyltransferase (COMT) affects the impact of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) on working memory performance but not on the occurrence of psychotic experiences. *Journal of psychopharmacology, 29*(11), 1146-1151.
- Uher, R. (2014). Gene–environment interactions in severe mental illness. *Frontiers in psychiatry, 5*, 48.
- Uher, R., & Zwickler, A. (2017). Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly - gene - environmental causation of mental illness. *World psychiatry, 16*(2), 121-129.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2020). *World Drug Report*. New York: United Nations Publications
- US Food and Drug Administration. (2004). Marinol. Retrieved from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/018651s021lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018651s021lbl.pdf)
- Vaessen, T. S. J., De Jong, L., Schäfer, A. T., Damen, T., Uittenboogaard, A., Krolinski, P., . . . Smeets, A. P. W. (2018). The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta–analysis. *PLoS one, 13*(2).

- van Amsterdam, J., Brunt, T., & van den Brink, W. (2015). The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 254-263.
- van Hell, H. H., Jager, G., Bossong, M. G., Brouwer, A., Jansma, J. M., Zuurman, L., . . . Ramsey, N. F. (2012). Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. *Psychopharmacology*, 219(4), 981-990.
- Van Snellenberg, J. X., Girgis, R. R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., . . . Shohamy, D. (2016). Mechanisms of working memory impairment in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 80(8), 617-626.
- Velasco, P. (2014). FMRI Data Quality. Retrieved from <https://as.nyu.edu/content/dam/nyu-as/cbi/documents/dataQuality.pdf>
- Vinkers, C. H., Van Gastel, W. A., Schubart, C. D., Van Eijk, K. R., Luykx, J. J., Van Winkel, R., . . . Bruggeman, R. (2013). The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val158Met polymorphism. *Schizophrenia research*, 150(1), 303-311.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. (2014). Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, 370(23), 2219-2227.
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., . . . Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA psychiatry*, 73(3), 292-297.
- Walter, C., Ferreirós, N., Bishay, P., Geisslinger, G., Tegeder, I., & Lötsch, J. (2013). Exogenous Delta9-tetrahydrocannabinol influences circulating endogenous cannabinoids in humans. *Journal of clinical psychopharmacology*, 33(5), 699-705.
- Wechsler, D. (1981). *WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. New York: The Psychological Corporation.
- Weinstein, A., Livny, A., & Weizman, A. (2016). Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: evidence from studies of adult users. *Current pharmaceutical design*, 22(42), 6366-6379.
- Wesnes, K., Annas, P., Edgar, C., Deeprose, C., Karlsten, R., Philipp, A., . . . Segerdahl, M. (2010). Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. *Journal of psychopharmacology*, 24(11), 1659-1669.
- White, C. M. (2019). A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 59(7), 923-934.
- White, N., Flannery, L., McClintock, A., & Machado, L. (2019). Repeated computerized cognitive testing: Performance shifts and test–retest reliability in healthy older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(2), 179-191.
- Wilkinson, S. T., Radhakrishnan, R., & D'Souza, D. C. (2016). A systematic review of the evidence for medical marijuana in psychiatric indications. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(8), 1050-1064.
- Winton-Brown, T. T., Allen, P., Bhattacharya, S., Borgwardt, S. J., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., . . . Zuardi, A. W. (2011). Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*, 36(7), 1340-1348.

- Witte, A. V., & Flöel, A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain research bulletin*, 88(5), 418-428.
- Woelfl, T., Rohleder, C., Mueller, J. K., Lange, B., Reuter, A., Schmidt, A. M., . . . Leweke, F. M. (2020). Effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol on emotion, cognition and attention: A double-blind, placebo-controlled, randomized experimental trial in healthy volunteers. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 1220.
- Wong, D. F., Kuwabara, H., Horti, A. G., Raymont, V., Brasic, J., Guevara, M., . . . Nandi, A. (2010). Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [<sup>11</sup>C] OMAR. *Neuroimage*, 52(4), 1505-1513.
- Woodhams, S. G., Chapman, V., Finn, D. P., Hohmann, A. G., & Neugebauer, V. (2017). The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*, 124, 105-120.
- Zammit, S., Owen, M. J., Evans, J., Heron, J., & Lewis, G. (2011). Cannabis, COMT and psychotic experiences. *The British Journal of Psychiatry*, 199(5), 380-385.

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1. Chronologische Auflistung der Interventionen und Untersuchungen während V2 .....	35
Tabelle 2. Demographische Charakteristika der 60 männlichen gesunden Normalprobanden der vier Parallelgruppen .....	62
Tabelle 3. Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der Zeitdifferenz der Verum-Prüfmedikationsgaben bis zu dem Beginn der MRT-Akquisition der Verum- Behandlungsgruppen .....	64
Tabelle 4. Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der zeitlichen Details der Blutabnahmen vor der MRT-Messung sowie der daraus quantifizierten Cannabinoid-Konzentrationen .....	66
Tabelle 5. Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der zeitlichen Details der Blutabnahmen nach der MRT-Messung sowie der daraus quantifizierten Cannabinoid-Konzentrationen .....	67
Tabelle 6. Deskriptive Statistiken der behavioralen Leistungsparameter des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	71
Tabelle 7. Deskriptive Statistiken der behavioralen Parameter des Faces-Paradigma der vier Parallelgruppen .....	76
Tabelle 8. Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter des sozialen Belohnungsparadigmas der vier Parallelgruppen .....	78
Tabelle 9. Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter des monetären Belohnungsparadigmas der vier Parallelgruppen .....	79
Tabelle 10. Deskriptive Statistiken der Verhaltensparameter der kombinierten SIDMID Auswertung der vier Parallelgruppen .....	80
Tabelle 11. Deskriptive Statistiken der gemittelten Kontrastwerte aller paradigmenspezifischen ROIs der Parallelgruppen .....	91
Tabelle 12. Streuungsmaße und deskriptive Statistiken der Zeitdifferenzen der $\Delta^9$ -THC-Verum Gaben .....	133
Tabelle 13. Deskriptive Statistiken der Psychopathologie der vier Behandlungsgruppen .....	136
Tabelle 14. Deskriptive Statistiken der Maße der Magnet-Qualität aller fMRT-Paradigmen der vier Parallelgruppen .....	137
Tabelle 15. Deskriptive Statistiken der Bewegungsparameter der fMRT-Paradigmen der vier Behandlungsgruppen .....	138
Tabelle 16. Haupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Zwei-Zurück-Bedingung > Null-Zurück-Bedingung) .....	139
Tabelle 17. Haupteffekt des Faces-Paradigma der Gesamtstichprobe (Gesichter > Formen) .....	143
Tabelle 18. Haupteffekt der kombinierten Auswertung der sozialen und monetären Belohnungsparadigmen der Gesamtstichprobe (Belohnungsbedingung > Kontrollbedingung) .....	146



## 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Chemische Strukturformeln der Phytocannabinoide delta-9- Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol .....	4
Abbildung 2. Chemische Strukturformeln der Metaboliten der Phytocannabinoide .	10
Abbildung 3. Chemische Strukturformeln der endogenen Cannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) .....	16
Abbildung 4. Flussdiagramm der Abfolge der GEI-TCP II Studienvisiten .....	31
Abbildung 5. Exemplarische, schematische Darstellung der während des N-Back-Paradigmas dargebotenen Stimuli und erforderliche Reaktionen .....	45
Abbildung 6. Exemplarische, schematische Darstellung der während der beiden Bedingungen des Faces-Paradigmas dargebotenen Stimuli .....	46
Abbildung 7. Entscheidungsbaum des Abschlusstestverfahrens .....	50
Abbildung 8. ROIs des N-Back-Paradigma .....	57
Abbildung 9. ROIs des Faces-Paradigma und der Belohnungsparadigmen .....	57
Abbildung 10. Boxplots der Prozentzahl korrekter Zuordnungen des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	72
Abbildung 11. Boxplots der Anzahl der Verpasser des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	73
Abbildung 12. Boxplots der Gesamtanzahl möglicher Fehler des N-Back-Paradigmas (blau) und der Ergebnisse der zweiten Durchführung des Buchstaben-Zahlen-Folgen-Tests (rot) während V2 der vier Parallelgruppen .....	74
Abbildung 13. Boxplots der Gesamtanzahl zu frühe Reaktion des SID-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	82
Abbildung 14. Boxplots der Prozentzahl der erfolgreichen Reaktionen Gesamt des MID-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	83
Abbildung 15. Boxplots der Gesamtanzahl zu frühe Reaktionen der kombinierten Betrachtung der SID und MID Paradigmen der vier Parallelgruppen .....	85
Abbildung 16. Boxplots der Gesamtprozentzahl erfolgreiche Reaktionen der kombinierten Betrachtung der SID und MID Paradigmen der vier Parallelgruppen .....	85
Abbildung 17. Verteilungsmaße der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des N-Back-Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	92
Abbildung 18. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des N-Back Paradigmas der vier Parallelgruppen .....	93
Abbildung 19. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der Faces-ROIs der vier Parallelgruppen .....	95
Abbildung 20. Boxplots der gemittelten extrahierten Kontrastwerte der ROIs des SID-Paradigmas .....	97
Abbildung 21. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs des MID-Paradigmas .....	98

Abbildung 22. Boxplots der extrahierten gemittelten Kontrastwerte der ROIs der kombinierten Betrachtung der SIDMID Paradigmen .....	99
Abbildung 23. Prozentzahl der korrekten Zuordnungen der Zwei-Zurück-Bedingung des N-Back-Paradigmas der vier parallelen Behandlungsgruppen unterteilt nach den Ausprägungen des COMT Val <sup>158</sup> Met SNP .....	101
Abbildung 24. Buchstaben-Zahlen-Folgen-Test .....	128
Abbildung 25. SPM Designmatrix eines Einzelprobanden der beiden Block-Design-Paradigmen sowie der beiden ereignisbezogenen Belohnungsparadigmen .....	131
Abbildung 26. SPM Designmatrix eines Einzelprobanden der kombinierten Auswertung der ereignisbezogenen Belohnungsparadigmen .....	132
Abbildung 27. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (DLPFC 1 R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	140
Abbildung 28. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (DLPFC 2 R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	140
Abbildung 29. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (lateral parietal L ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	141
Abbildung 30. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (medial parietal ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	141
Abbildung 31. Aktivierungshaupteffekt des N-Back-Paradigmas der Gesamtstichprobe (lateral parietal R ROI; Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	142
Abbildung 32. Aktivierungshaupteffekt des Faces-Paradigma der Gesamtstichprobe (Amygdala L und R ROIs; Gesichter > Formen; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	145
Abbildung 33. Aktivierungshaupteffekt des SID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	147
Abbildung 34. Aktivierungshaupteffekt des MID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	147
Abbildung 35. Aktivierungshaupteffekt des kombinierten SIDMID-Paradigmas der Gesamtstichprobe (Gewinn > Neutral; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	148
Abbildung 36. Exemplarische SPM Ausgabe des „whole brain“ inspizierten Haupteffekts der Behandlungsgruppe des N-Back-Paradigmas .....	149
Abbildung 37. Exemplarische SPM Ausgabe der „whole brain“ nicht statistisch signifikanten Haupteffekte der Behandlungsgruppe (links) und des COMT Genotyps (Mitte) sowie der Behandlungsgruppen*Genotyp-Interaktion (rechts) des N-Back-Paradigmas (Zwei-Zurück > Null-Zurück; $P_{FWE} < 0.05$ ) .....	150

## 10 PUBLIKATIONEN

### Erst-Autorenschaft

**Reuter, A. R.**, Bumb, J. M., Mueller, J. K., Rohleder, C., Pahlisch, F., Hanke, F., . . . Schwarz, E. (2017). Association of anandamide with altered binocular depth inversion illusion in schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18(6), 483-488.

### Co-Autorenschaft

Woelfl, T., Rohleder, C., Mueller, J. K., Lange, B., **Reuter, A.**, Schmidt, A. M., . . . Leweke, F. M. (2020). Effects of cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol on emotion, cognition and attention: A double-blind, placebo-controlled, randomized experimental trial in healthy volunteers. *Frontiers in psychiatry*, 11, 1220.

## 11 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. F. Markus Leweke danke ich für die Möglichkeit der Mitarbeit an dieser spannenden Studie sowie die Bearbeitung des vielseitigen Themas dieser Arbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe TRIP danke ich für die Zusammenarbeit bei der Durchführung der Studie. Mein herzlicher Dank gilt hierbei Frau PD Dr. Dagmar Koethe, Frau Dr. rer. nat. Cathrin Rohleder, Frau Dr. Bettina Lange, Frau Dr. Juliane Müller, Herrn Timo Woelfl, Frau Anna Schmidt, Frau Jil Bailleux (M.Sc.) und Frau Nelly Monzer (M.Sc.).

Frau Franziska Hanke (M.Sc.) und Ulrike Galm danke ich für die Verarbeitung der Blutproben und Frau Dr. rer. medic. Carola Schäfer für das Messen der Serumspiegel. Des Weiteren geht mein Dank an Herr Prof. Dr. rer. medic. Martin Hellmich für seine Hinweise hinsichtlich der Statistik.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. Carolin Moessnang. Ich bedanke mich dafür, dass du mich an deiner breiten – wie ich finde bewundernswerten – Expertise hinsichtlich fMRT-Auswertungen hast teilhaben lassen. Die Unterstützung durch dich war ein wirklicher Glücksgriff für mich. Ich konnte wahnsinnig viel lernen.

Ebenso danke ich Frau Dr. Juliane K. Müller und Frau Dr. rer. nat. Cathrin Rohleder für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Fertigstellung notwendig waren.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meinem gesamten Umfeld. Danke, für euer Verständnis, eure Unterstützung und dafür, dass ihr stets ein offenes Ohr für mich hattet! Ohne euch wäre alles nichts ...