



# DER EINFLUSS VON $\Delta^9$ -THC AUF LERNEN UND GEDÄCHTNIS

*Diplomarbeit*

von

*Johanna Ivana Koler*

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT ZU HEIDELBERG  
Fakultät für Sozial- und empirische Verhaltenswissenschaften  
Institut für Psychologie  
aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim  
Lehrstuhl Neuropsychologie und Klinische Psychologie

Betreut von

*PD Dr. Christiane Hermann*

*Dipl.-Psych. Jaana Markela-Lerenc / Prof. Dr. Peter Fiedler*

Mai, 2006

---

FÜR MEINE ELTERN ANDRIJA UND CECILIA KOLER,  
DENEN ICH VIELES VERDANKE.

---

## DANKSAGUNG

Viele Menschen begleiteten die Entstehung dieser Arbeit und leisteten mit ihrer Hilfsbereitschaft einen wertvollen Beitrag.

Mein herzlicher Dank gebührt...

insbesondere Frau PD Dr. Christiane Hermann für die intensive fachliche Betreuung der Diplomarbeit, die freundliche Unterstützung mit überaus hilfreichen Ratschlägen in jedem Stadium der Arbeit – und die anhaltende Motivation durch ihren wissenschaftlichen Enthusiasmus.

Dipl.-Psych. Julia für das Schreiben der Presentation-Programme, die Unterstützung bei der Entwicklung des Stimulusmaterials, Einarbeitung in die Laboraufzeichnungen, Betreuung bei der Erhebung und stete Hilfestellung bei kleinen und großen Schwierigkeiten.

PD Dr. Eugen Diesch für die Programmierung der Töne.

Dipl.-Psych. Mike Hoffmann, der als Praktikant bei der Entwicklung des Stimulusmaterials mithalf und mich in die EDA-Auswertung einwies.

Carsten Wied für große Hilfe bei der Erhebung und Datenauswertung.

Annette Hornbach (MTA), die außer für die Blutentnahmen für eine fröhliche Arbeitsatmosphäre während des langen Erhebungstages sorgte.

Dr. Weber und Dr. Marcus Schley, die trotz vollem Terminkalender bereitwillig kamen um allzeit freundlich und ängstliche Probanden aufmunternd den intravenösen Zugang zu legen.

Dipl.-Ing. Michael Rehm, der bei Schwierigkeiten im Labor als Ansprechpartner schnell zur Stelle war.

Dipl.-Psych. Tetiana Stadnytska für hilfreiche Tipps zur statistischen Auswertung.

meiner Zweitgutachterin Dipl.-Psych. Markela-Lerenc und meinen Freunden Barbara Frik, Verena Wiedmann und Fabian Zimmermann, die mit wertvollen Hinweisen zum letzten Schliff dieser Arbeit beitrugen. Vielen Dank vor allem an Fabian, dessen persönliche Unterstützung mir in der Zeit dieser Diplomarbeit viel Kraft gab.

Johanna I. Koler

Heidelberg, im Mai 2006

## ZUSAMMENFASSUNG

Das Endocannabinoidsystem steht in enger Verbindung mit Extinktionsprozessen bei klassisch konditionierten Reaktionen. Da verhaltenstherapeutische Expositionübungen bei Angststörungen Ähnlichkeiten mit dem Extinktionsvorgang innerhalb der klassischen Konditionierung aufweisen, könnte eine Aktivierung des CB<sub>1</sub>-Cannabinoidrezeptors Implikationen für eine psychopharmakologische Unterstützung von Expositionstherapien haben. Das Anliegen dieser Arbeit war es daher eine potenzielle Förderung der Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion durch 10 mg  $\Delta^9$ -THC (Tetrahydrocannabinol) zu untersuchen.

Die Konditionierung erfolgte mittels eines differentiellen Verzögerungsparadigmas unter Beobachtung der konditionierten Reaktion auf subjektiven und peripherphysiologischen Parametern. Eine implizite Konditionierung wurde durchgeführt, indem die Versuchspersonen während der auditiven Reizdarbietungen eine visuelle duale Aufgabe ausführten. Nur in einer der beiden Experimentalgruppen (THC vs. Plazebo) manifestierte sich während der Akquisitionphase eine differentielle elektrodermale Reaktion, welche als Indikator einer gelernten Furchtreaktion gilt. Die Versuchspersonen zeigten dagegen in den subjektiven Reizeinschätzungen (Valenz und Erregung) keine differentielle konditionierte Reaktion. Das  $\Delta^9$ -THC wurde nach der Akquisition, d.h. 110 Minuten vor der Extinktion, im Rahmen eines doppelblinden Designs verabreicht. Eine extinktionsfördernde Wirkung konnte durch das  $\Delta^9$ -THC nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist einzuschränken, insoweit die Voraussetzung für eine Prüfung, nämlich eine vergleichbare elektrodermale Konditionierungsstärke in beiden Untersuchungsgruppen, nicht gegeben war.

Zur Kontrolle der Beeinflussung subjektiver Nebenwirkungen und der Beeinträchtigung verschiedener Gedächtnisleistungen sind die Versuchspersonen mit einem breiten Spektrum an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben vor und nach der Substanzeinnahme getestet worden. Bis fünf Stunden nach der Substanzeinnahme wurden die Probanden mehrfach zu psychoaktiven und körperlichen Nebenwirkungen befragt. Es konnten keine Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen und keine subjektiven Nebenwirkungen, die aus anderen Studien bekannt waren, durch die gewählte  $\Delta^9$ -THC-Dosis nachgewiesen werden. Eine Analyse der Konzentration von  $\Delta^9$ -THC und 11-OH- $\Delta^9$ -THC im Blut der Versuchsteilnehmer bestätigte jedoch eine stattgefunden Metabolisierung.

Die verabreichte Dosis von 10 mg beeinträchtigte weder Lernen noch Gedächtnis oder Wohlbefinden. Die Untersuchung einer extinktionsfördernden Wirkung von  $\Delta^9$ -THC bei einer konditionierten Reaktion steht auch weiterhin aus, in der Hoffnung auf Erkenntnisse, die sich auf eine mögliche zukünftige Unterstützung von Konfrontationstherapien übertragen ließen.

---

**INHALTSVERZEICHNIS**

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>IV</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2. THEORIE .....</b>	<b>4</b>
2.1 GEDÄCHTNIS UND LERNEN .....	4
2.1.1 <i>Die Gedächtnissysteme</i> .....	4
2.1.1.1 Die Einteilung des Gedächtnisses .....	4
2.1.1.2 Neuronale Grundlagen von Gedächtnis und Lernen .....	5
2.1.2 <i>Klassische Konditionierung</i> .....	6
2.1.2.1 Das Konditionierungsparadigma .....	7
2.1.2.2 Neuroanatomische und neurochemische Grundlagen konditionierter Furcht ....	8
2.1.3 <i>Implizites Lernen</i> .....	8
2.1.3.1 Messmethoden der Kontingenzbewusstheit .....	10
2.1.3.2 Untersuchungsmethoden zur impliziten Konditionierung.....	11
2.1.4 <i>Extinktion</i> .....	14
2.1.4.1 Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen .....	15
2.1.4.2 Vergleich der Extinktions- und Akquisitionsprozesse .....	16
2.1.4.3 Pharmakologische Förderung von Extinktion .....	18
2.1.5 <i>Konditionierungsindikatoren</i> .....	20
2.2 $\Delta^9$ -TETRAHYDROCANNABINOL .....	23
2.2.1 <i>Psychotrope und vegetative Effekte</i> .....	24
2.2.2 <i>Neuroanatomische Lokalisierung der Cannabinoidrezeptoren</i> .....	25
2.2.3 <i>Pharmakodynamik</i> .....	26
2.2.4 <i>Wirkungen von <math>\Delta^9</math>-THC auf Lernen und Gedächtnis</i> .....	27
2.2.5 <i>Cannabinoide, assoziatives Lernen und Extinktion</i> .....	33
2.3 FRAGESTELLUNG .....	36
2.3.1 <i>Herleitung und Vorhaben</i> .....	36
2.3.2 <i>Hypothesen</i> .....	39
<b>3. METHODIK .....</b>	<b>41</b>
3.1 REKRUTIERUNG DER VERSUCHSPERSONEN.....	41
3.2 DIE STICHPROBEN.....	43
3.2.1 <i>Stichprobe des Konditionierungsexperiments</i> .....	43
3.2.2 <i>Stichprobe der neuropsychologischen Testung</i> .....	45
3.2.3 <i>Erfahrungen mit Cannabis</i> .....	47
3.3 DAS KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT .....	47
3.3.1 <i>Stimulusmaterial</i> .....	47
3.3.2 <i>Aufbau des Lernexperiments</i> .....	49
3.3.3 <i>Abhängige Variablen</i> .....	50
3.3.3.1 <i>Subjektive Einschätzungen</i> .....	50
3.3.3.2 <i>Peripherphysiologische Maße</i> .....	52
3.4 DIE NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG .....	53
3.4.1 <i>Aufmerksamkeit</i> .....	53
3.4.2 <i>Zentrale Exekutive</i> .....	53
3.4.3 <i>Kurzzeitgedächtnis</i> .....	54
3.4.4 <i>Langzeitgedächtnis</i> .....	55

3.5 SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG DER SUBSTANZ- UND NEBENWIRKUNGEN .....	57
3.6 BLUT- UND URINPROBEN .....	58
3.7 DER VERSUCHSABLAUF .....	59
3.8 DATENREDUKTION UND STATISTISCHE METHODEN .....	61
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>63</b>
4.1 LERNEN IM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT .....	63
4.1.1 <i>Emotionale Valenzen und subjektive Erregungseinschätzungen</i> .....	63
4.1.2 <i>Elektrodermale Reaktionen</i> .....	66
4.2 PRÜFUNG DER EXPERIMENTELLEN VORAUSSETZUNGEN .....	69
4.2.1 <i>Der elektrische Reiz als UCS</i> .....	69
4.2.2 <i>Stressempfinden</i> .....	70
4.2.3 <i>Die Töne als Stimulusmaterial für die CS</i> .....	71
4.2.3.1 <i>Valenz- und Erregungseinschätzungen der Töne</i> .....	71
4.2.3.2 <i>Vergleich der zwei Tonbedingungen</i> .....	72
4.2.3.3 <i>Elektrodermale Reaktionen in Abhängigkeit von der Tonbedingung</i> .....	75
4.2.4 <i>Bewusstheit der Kontingenzen</i> .....	78
4.3 WIRKUNG DES $\Delta^9$ -TETRAHYDROCANNABINOLS .....	79
4.3.1 <i>Blutspiegel</i> .....	79
4.3.2 <i>Subjektive Wirkungen und Nebenwirkungen</i> .....	80
4.4 LEISTUNGEN IN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTBATTERIE .....	84
4.4.1 <i>Aufmerksamkeit</i> .....	84
4.4.2 <i>Zentrale Exekutive</i> .....	85
4.4.3 <i>Kurzzeitgedächtnis</i> .....	87
4.4.4 <i>Langzeitgedächtnis</i> .....	89
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>92</b>
5.1 DAS KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT .....	92
5.2 WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN DES $\Delta^9$ -THC .....	94
5.3 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE .....	99
5.3.1 <i>Gruppenunterschiede und Stimuli des Lernexperimentes</i> .....	100
5.3.2 <i>Distractionsaufgabe und Kontingenzbewusstheit</i> .....	102
5.3.3 <i>Diskussion zu Konditionierungsindikatoren</i> .....	104
5.3.3.1 <i>Stellenwert der EDA und ihrer FAR</i> .....	104
5.3.3.2 <i>Subjektive Einschätzungen im impliziten Paradigma</i> .....	109
5.4 AUSBLICK .....	112
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>129</b>
<b>ANHANGSVERZEICHNIS</b>	
ANHANG A. EXKURSE IN ERGÄNZUNG DER THEORIE	
ANHANG B. AUSHANG ZUR REKRUTIERUNG DER VERSUCHSTEILNEHMER	
ANHANG C. PROTOKOLLBÖGEN FÜR DAS TELEFONISCHE SCREENING	
ANHANG D. ERINNERUNGSBRIEF FÜR VERSUCHSTEILNEHMER	
ANHANG E. PROBANDENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG	
ANHANG F. ZEITPLAN DES VERSUCHSABLAUFS	
ANHANG G. VERSUCHSDURCHGÄNGE IM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT	
ANHANG H. INSTRUKTIONEN ZUM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT	
ANHANG I. FRAGEN ZUR ERMITTLUNG DER KONTINGENZBEWUSSTHEIT	
ANHANG J. NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	
ANHANG K. MESSUNG SUBJEKTIVER THC-WIRKUNGEN	
ANHANG L. ERGEBNISSE IN TABELLARISCHER ÜBERSICHT	

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1-1	Übersicht zur Herleitung der Studieninhalte.....	3
Abbildung 2-1	Cannabis sativa.....	23
Abbildung 2-2	Die chemische Struktur des $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol.....	23
Abbildung 3-1	Schematische Darstellung eines Ausschnitts der Akquisitionsphase.....	49
Abbildung 4-1	Subjektive Valenzeinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für den CS+ und CS-.....	64
Abbildung 4-2	Subjektive Erregungseinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für CS+ und CS-.....	65
Abbildung 4-3	Mittelwerte range-korrigierter SCR auf die CS+ und CS- in den Untersuchungsgruppen.....	67
Abbildung 4-4	Subjektive Stresseinschätzungen der THC-Gruppe und der Placebogruppe während der Habituation, Akquisition und Extinktion.....	70
Abbildung 4-5	Subjektive Valenzeinschätzungen (SAM) innerhalb der Tonbedingungsgruppe für den CS+ und CS-.....	73
Abbildung 4-6	Subjektive Erregungseinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für CS+ und CS-.....	74
Abbildung 4-7	Mittelwerte range-korrigierter SCR auf die CS+ und CS- in den Untersuchungsgruppen.....	75
Abbildung 4-8	Konzentration des $\Delta^9$ -THC und des 11-OH- $\Delta^9$ -THC im Blut.....	80
Abbildung 4-9	Einschätzung des Gesamtausmaßes der Kapselwirkungen für die THC-Gruppe und die Placebogruppe.....	82
Abbildung 4-10	Einschätzungen der THC-Gruppe und der Placebogruppe zu Substanzwirkungen.....	83

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2-1	Veränderung kognitiver Leistungen durch $\Delta^9$ -THC, aus Curran et al. (2002).....	32
Tabelle 3-1	Soziodemografische Informationen zu den Untersuchungsgruppen der Konditionierungsexperimentes und Ergebnisse statistischer Tests.....	43
Tabelle 3-2	Psychodiagnostische Informationen zu den Untersuchungsgruppen des Konditionierungsexperimentes und Ergebnisse der t-Tests.....	44
Tabelle 3-3	Soziodemografische Informationen zu den Untersuchungsgruppen der Neuropsychologischen Testbatterie und Ergebnisse statistischer Tests...	45
Tabelle 3-4	Psychodiagnostische Informationen zu den Untersuchungsgruppen der Neuropsychologischen Testbatterie und Ergebnisse der t-Tests.....	47
Tabelle 3-5	Die Neuropsychologische Testbatterie: Tests und deren Messzweck.....	57
Tabelle 4-1	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die Valenzeinschätzung der CS in den Untersuchungsgruppen.....	64
Tabelle 4-2	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die Erregungseinschätzung der CS in den Untersuchungsgruppen.....	66

Tabelle 4-3	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 2 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die range-korrigierten SCR auf die CS in den Untersuchungsgruppen.....	67
Tabelle 4-4	Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS in der Akquisition getrennt für die Experimentalgruppen.....	68
Tabelle 4-5	Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS+ und CS- in der Extinktion getrennt für die Experimentalgruppen.....	69
Tabelle 4-6	Ergebnisse der t-Tests für den Vergleich von UCS-Stärke, UCS-Schmerzeinschätzung, UCS-Valenzeinschätzung und UCS-Erregungseinschätzung zwischen den Experimentalgruppen.....	69
Tabelle 4-7	Ergebnisse der 2 x 6 ANOVA mit Messwiederholung für die Stresseinschätzung innerhalb der Experimentalgruppen.....	70
Tabelle 4-8	Mittelwerte der UCS-Eigenschaften Intensität, Schmerzhaftigkeit, Valenz und Erregung in den Tonbedingungsgruppen. Ergebnisse der t-Tests für die Gruppenunterschiede.....	72
Tabelle 4-9	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die Valenzeinschätzung der CS in den Tonbedingungsgruppen.....	73
Tabelle 4-10	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 (bzw. 3) (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die Erregungseinschätzung des CS+ und des CS- in den Tonbedingungsgruppen.....	74
Tabelle 4-11	Ergebnisse der 2 x 2 x 6 (bzw. 2) (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die range-korrigierten SCR auf die CS in den Tonbedingungsgruppen.....	76
Tabelle 4-12	Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS während der Akquisition getrennt für die Tonbedingungsgruppen.....	77
Tabelle 4-13	Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS während der Extinktion getrennt für die Tonbedingungsgruppen.....	77
Tabelle 4-14	Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung für die Konzentration von $\Delta^9$ -THC und 11-OH- $\Delta^9$ -THC im Blut.....	79
Tabelle 4-15	Ergebnisse der 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die visuellen Analogskalen (VAS) zur Einschätzung der Stimmung in den Untersuchungsgruppen.....	80
Tabelle 4-16	Ergebnisse der 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Messzeitpunkten für den globalen Index der Substanzwirkungen.....	81
Tabelle 4-17	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Konzentrationsleistung im Test D2.....	84
Tabelle 4-18	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Wortflüssigkeit.....	85
Tabelle 4-19	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem FWIT.....	86
Tabelle 4-20	Ergebnisse der t-Tests für den Gruppenvergleich in den abhängigen Variablen Spieldauer, -züge und Anzahl der Fehler im Turm von Hanoi.....	87

---

Tabelle 4-21	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit der Zahlen- und Blockspanne des WMS (Untertests 8. und 9.).....	88
Tabelle 4-22	Ergebnisse der 2 x 2 x 5 (Gruppe x Messzeitpunkt x Durchgang) bzw. der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem VLMT.....	89
Tabelle 4-23	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Wiedererkennung im VLMT.....	90
Tabelle 4-24	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem Test für räumliches Gedächtnis.....	90
Tabelle 4-25	Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit den Firmenzeichen.....	91
Tabelle 4-26	Ergebnisse der t-Tests für den Gruppenvergleich im Bilderergänzungstest.....	91

## 1. EINLEITUNG

Seit über 4000 Jahren wird die Hanfpflanze *Cannabis sativa* als Droge und Heilmittel genutzt. Nachdem das körpereigene Cannabinoidsystem, das sog. Endocannabinoidsystem, entdeckt wurde, wecken Cannabinoide für einen möglichen therapeutischen Einsatz in der westlichen Medizin zunehmendes Interesse (Azad et al., 2005). So zeichnet sich auch eine Aussicht auf einen begleitenden Einsatz innerhalb psychotherapeutischer Behandlungen ab.

Die vorliegende Diplomarbeit untersucht als Pilotstudie die Möglichkeit einer Beschleunigung von Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion. Im Sinne einer Extinktion werden bei der Behandlung psychischer Krankheiten, welche mit einem unangemessenen Beibehalten negativer Erinnerungen einhergehen (z.B. Angst- und Zwangsstörung, chronische Schmerzen) und damit verbundenen problematischen Verhaltensweisen, Expositionübungen in einer Verhaltenstherapie durchgeführt. Das Wissen um eine Verbesserung des Extinktionsprozesses, z.B. in Form einer pharmakologischen Unterstützung, ist folglich von hoher klinisch-psychologischer Relevanz.

Eine Modulation des GABAergen Neurotransmittersystems ist spezifisch für Extinktionsvorgänge. Die Hemmung von GABA durch einen Antagonisten, wie z.B. dem Cannabinoid  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC), führt über die Aktivierung glutamaterger Hauptneurone zu einer Beschleunigung des Extinktionsvorgangs. Der Akquisitionsvorgang bleibt unbeeinflusst (Myers & Davis, 2002). Entsprechend werden Endocannabinoide während der experimentellen Extinktionsphase im relevanten Gehirnareal vermehrt ausgeschüttet. Folglich zeigen nach erworbener Furchtreaktion Mäuse, denen der Cannabinoidrezeptor Typ 1 (CB<sub>1</sub>) fehlt (knock-out Mäuse), oder Mäuse, denen ein CB<sub>1</sub>-Antagonist verabreicht wurde, eine kurz- und langfristig stark beeinträchtigte Verhaltensextingtion (Marsicano et al., 2002). Des Weiteren fördert ein CB<sub>1</sub>-Wiederaufnahmeblocker, welcher eine durch das endogene Cannabinoidsystem verursachte Aktivierung verlängert, bei Mäusen die Extinktion und vermindert zudem das Phänomen des Reinstatement (Chhatwal, Davis, Maguschak & Ressler, 2004).

Diese Hinweise sprechen für den speziellen Einfluss des cannabinoiden Neurotransmittersystems auf inhibitorisches Lernen, welches vorherrschend innerhalb der basolateralen Amygdala (BLA) als zentralem Wirkort abläuft. Das Cannabinoidsystem vermittelt eine allgemeine Hemmung der Neurotransmitterausschüttung (Rukwied, Gauter, Schley & Konrad, 2004). So bewirkt es in der BLA eine Hemmung der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission und ist schließlich an verstärkter Langzeitdepression (LTD) beteiligt. Ebenfalls moduliert die CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung die Aktivität von mitogenaktivierter Proteinkinase und Calcineurin, welche spezifisch für Extinktionslernen vorausgesetzt werden (Cannich,

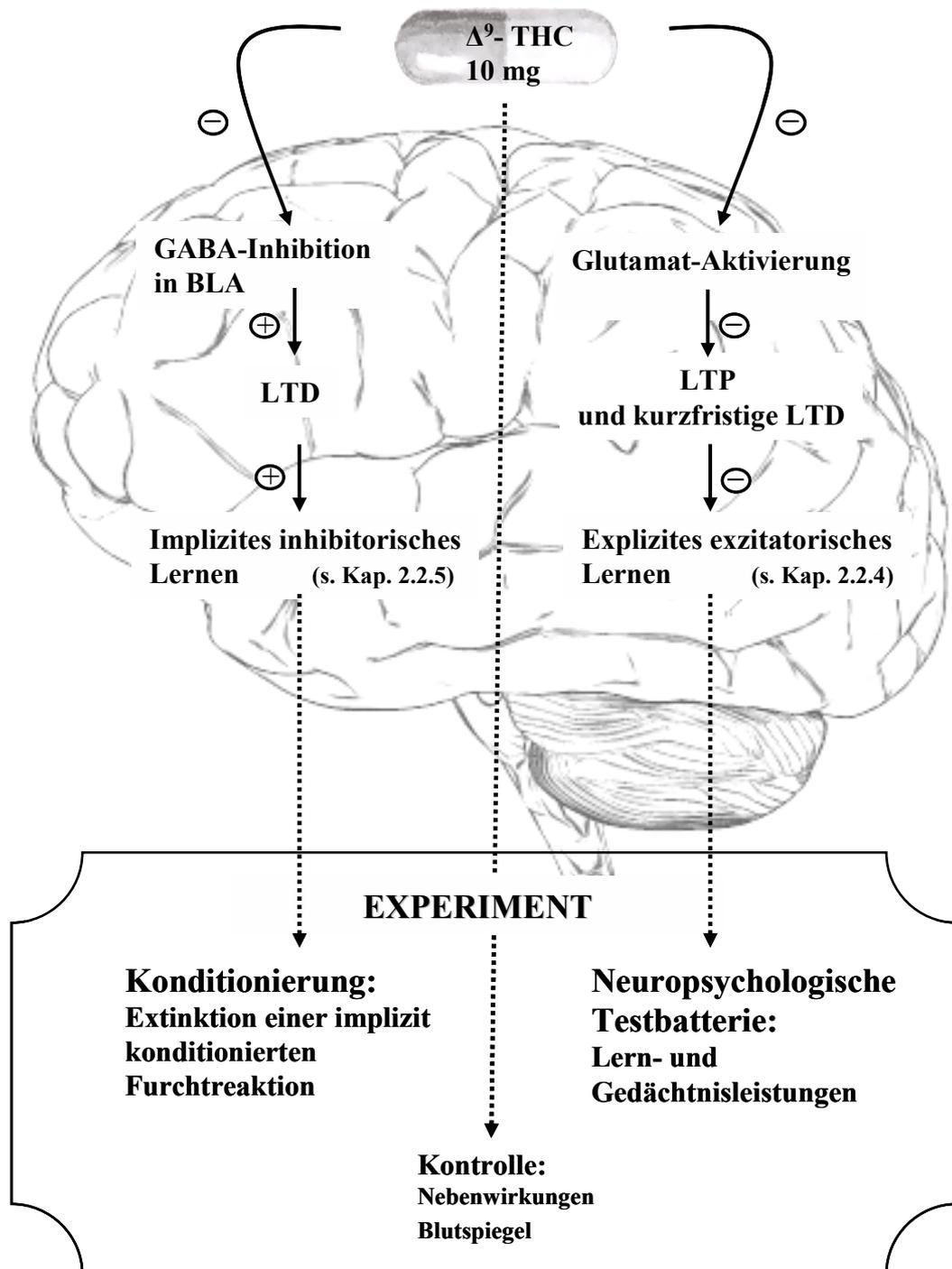
Wotjak, Kamprath, Hermann, Lutz & Marsicano, 2004). Bisher widmeten sich diesem Ansatz jedoch ausschließlich Tierstudien.

Diese Arbeit untersuchte erstmalig den Extinktionsverlauf einer konditionierten Angstreaktion unter  $\Delta^9$ -THC-Einfluss beim Menschen. Da beim Angstgedächtnis implizite Aspekte eine herausragende Rolle spielen (z.B. Field & Lawson, 2003), war es ein Ziel, den Einfluss expliziter Faktoren an der Konditionierung möglichst gering zu halten. So wurde durch das Ausführen einer Distraktionsaufgabe (Carter, Hofstötter, Tsuchiya & Koch, 2003) während des gesamten Lernexperimentes dem Erwerb von explizitem Kontingenzwissen vorgebeugt.

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren haben das höchste Vorkommen in gedächtnisrelevanten Gehirnbereichen wie dem präfrontalen Kortex und limbischen System, v.a. im Hippokampus (Iversen, 2003; Davies, Perwee & Riedel, 2002). Während das implizite Gedächtnis durch akute  $\Delta^9$ -THC-Einnahme offenbar unbeeinflusst bleibt, treten bei diversen expliziten Gedächtnisleistungen Defizite auf. Dies war ein weiterer Grund die Konditionierung möglichst implizit durchzuführen. Versuchspersonen zeigen sich insbesondere bei komplexen Leistungen beeinträchtigt, die von Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen sowie dem Kurzzeitgedächtnis abhängig sind, z.B. bei Reaktionszeitaufgaben, Interferenzaufgaben, Problemlösen und verbales Lernen (Earleywine, 2002; Curran, Brignell, Fletcher, Middleton & Henry, 2002). Die Leistung verschiedener Gedächtnisaspekte wurde in dieser Arbeit mittels einer neuropsychologischen Testbatterie erfasst. Die Replikation der beeinträchtigenden  $\Delta^9$ -THC-Effekte sollte eine Quantifizierung der gewählten Dosis ermöglichen. Außerdem sollte dadurch eine maßgebende Wirkung auf explizite kognitive Vorgänge bestätigt sowie deren Unabhängigkeit von einem impliziten Extinktionsvorgang bewiesen werden. Abbildung 1-1 gibt eine Übersicht zu den Lern- und Gedächtnisprozessen, die durch eine Aktivierung des Endocannabinoidsystems beeinflusst werden und veranschaulicht den Zusammenhang zu den in dieser Arbeit untersuchten Inhalten.

Der theoretische Teil dieser Arbeit vermittelt den aktuellen Forschungsstand zu klassischer Konditionierung, insbesondere im impliziten Lernparadigma und im Hinblick auf Extinktionsprozesse sowie zu neurophysiologischen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis. Des Weiteren stellt er die Wirkungsweisen von  $\Delta^9$ -THC, vor allem hinsichtlich kognitiver Beeinträchtigungen und Förderung von Extinktion, vor. Exkurse im Anhang A bieten je nach Interesse und Vorwissen eine theoretische Vertiefung der Grundlagen und spezifische Informationen. Im Methodenteil erfolgen Beschreibung der Stichprobe und Darstellung von Erhebungsverfahren, Untersuchungsablauf und Datenanalyse. Anschließend werden die Ergebnisse getrennt nach den abhängigen Variablen berichtet. Zu den in der Fragestellung formulierten Hypothesen wird in der Diskussion unter Berücksichtigung der Ergebnisse Stellung genom-

men. Probleme der Arbeit und die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse werden beleuchtet bevor die Arbeit mit einem Ausblick auf den Forschungsgegenstand schließt.



**Abbildung 1-1.** Übersicht zur Herleitung der Studieninhalte. ⊖ beschreibt einen hemmenden Einfluss; ⊕ beschreibt einen fördernden Einfluss; LTP, Langzeitpotenzierung. Das Konditionierungsexperiment untersucht Extinktion, welche durch  $\Delta^9$ -THC gefördert werden soll. Mittels der neuropsychologischen Testbatterie werden explizite Lern- und Gedächtnisleistungen erfasst, die durch  $\Delta^9$ -THC voraussichtlich beeinträchtigt werden. Zudem werden psychotrope und körperliche Wirkungen in der Untersuchung kontrolliert.

---

## 2. THEORIE

Der erste theoretische Teil, Kapitel 2.1, widmet sich dem Thema Gedächtnis und Lernen. Nach einem kurzen Überblick zur Einteilung der Gedächtnisaspekte (Abschnitt 2.1.1) wird im folgenden Abschnitt 2.1.2 in das klassische Konditionierungsparadigma eingeführt. Abschnitt 2.1.3 erörtert die Bedeutung von implizitem Lernen und diskutiert Mess- und Untersuchungsmethoden zur impliziten Konditionierung. Im Anschluss gilt Abschnitt 2.1.4 einer Vertiefung zur Extinktion klassisch konditionierter Reaktionen und beschreibt Möglichkeiten zur Förderung von Extinktion durch pharmakologische Unterstützung. Daraufhin beschäftigt sich der Abschnitt 2.1.5 mit den Konditionierungsindikatoren. Der zweite Theorieteil, Kapitel 2.2, führt in das Thema  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ein. Es werden die psychotropen und vegetativen Effekte beschrieben (Abschnitt 2.2.1) und die neuroanatomische Lokalisierung der Cannabinoidrezeptoren wird aufgezeigt (Abschnitt 2.2.2) wobei Abschnitt 2.2.3 die Pharmakodynamik des  $\Delta^9$ -THC erläutert. Anschließend werden die akuten Wirkungen von  $\Delta^9$ -THC auf Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis beschrieben (Abschnitt 2.2.4). Schließlich behandelt Abschnitt 2.2.5 die Rolle der Cannabinoide für assoziatives Lernen und Extinktion. Auf der Grundlage des derzeitigen Forschungsstandes wird im Kapitel 2.3 die inhaltliche Fragestellung dieser Diplomarbeit hergeleitet und in Hypothesen formuliert.

### 2.1 GEDÄCHTNIS UND LERNEN

Die vorliegende Diplomarbeit widmet sich der Untersuchung von Cannabis im Einfluss auf Lernprozesse und verschiedene Gedächtnisaspekte. Aufgrund der molekularbiologischen Basis, auf welcher die Substanzwirkungen vermittelt werden, soll zum theoretischen Einstieg ein Überblick über die Zusammenhänge von Gedächtnis, Lernen und deren zellulären Grundlagen gegeben werden.

#### 2.1.1 Die Gedächtnissysteme

##### 2.1.1.1 Die Einteilung des Gedächtnisses

Für diese Arbeit ist die Unterscheidung zwischen expliziten und impliziten Gedächtnisprozessen, genauer zwischen episodischem Gedächtnis und Konditionierungsvorgängen, von zentra-

ler Bedeutung – ebenso auch ihre Gemeinsamkeiten und Schnittstellen.

Die zeitliche Einteilung des Gedächtnisses erfolgt in (a) das *Ultrakurzzeitgedächtnis*, ikonischer und echoischer Speicher nehmen Wahrnehmungserfahrungen in einer Zeitspanne von Millisekunden auf, (b) das *Kurzzeitgedächtnis* (KZG), mit einer Zeitspanne von Sekunden bis wenigen Minuten und einer Aufnahmekapazität von sieben plus/ minus zwei Informationseinheiten, und (c) das *Langzeitgedächtnis* (LZG) mit unbegrenzter Speicherdauer und -kapazität (Atkinson & Shiffrin, 1968). Das *Arbeitsgedächtnis* (AG) beschreibt die Schnittstelle zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis. Seine Aufgabe ist zum einen die Verarbeitung neuer Informationen, i.e. Informationen werden aktiv gehalten und manipuliert. Zum anderen liegt seine Aufgabe in der Bereitstellung der gespeicherten Inhalte. Eine aufmerksamkeitssteuernde Instanz, die *Zentrale Exekutive*, kontrolliert die Aktivität der Subsysteme (phonologische Schleife und visuell-räumlicher Notizblock) und die Steuerung der Informationsab-speicherung, i.e. die Übertragung ins LZG. Es richtet die Aufmerksamkeit auf Informationen aus den Subsystemen und dem LZG, die sich im aktiven Zustand befinden. Neben der Aufmerksamkeitsrichtung sind Inhibition, Aufgabenorganisation, -planung, -überwachung und -kodierung weitere exekutive Funktionen. Der episodische Zwischenspeicher, eine Erweiterung des AG, verbindet schließlich die Informationen aus den verschiedenen Quellen zu einer kohärenten Episode (Baddeley, 2000).

Das Langzeitgedächtnis wird inhaltlich in ein *deklaratives* (explizites) und *prozedurales* (implizites) Gedächtnis unterteilt, d.h. in ein Wissens- und ein Verhaltensgedächtnis. Gedächtnisinhalte werden entsprechend explizit (bewusst oder willentlich) oder implizit (unbewusst) wiedergegeben. Das deklarative Gedächtnis umfasst das Wissen um Fakten (semantisch) und Ereignisse (episodisch). Es benötigt im Gegensatz zum prozeduralen Gedächtnis zur Wiedergabe der Wissensinhalte kontrollierte Aufmerksamkeit. Das prozedurale Gedächtnis ist verantwortlich für die Wiedergabe von Fertigkeiten, Gewohnheiten und durch Priming, nichtassoziatives Lernen, instrumentelle oder *klassische Konditionierung* erworbene Verhaltensweisen (Squire, 1987). Eine andere mögliche Einteilung liefern Tulving und Markowitsch (in Vorb.) und gliedern das LZG in fünf Subsysteme: Episodisches, semantisches, perzeptuelles, prozedurales und Primingsystem.

### 2.1.1.2 Neuronale Grundlagen von Gedächtnis und Lernen

$\Delta^9$ -THC, die hier untersuchte Substanz, beeinflusst auf neurophysiologischer Ebene Gedächtnis- und Lernprozesse. Hierzu ist ein Verständnis der neuronalen Grundlagen von Gedächtnis und Lernen erforderlich, um die Schnittstelle mit dem Cannabinoidsystem nachvollziehen zu

können.

Ausgehend von der Gedächtniseinteilung nach Squire (1987) lassen sich deklaratives und prozedurales Gedächtnis auf unterschiedliche neuroanatomische Grundlagen zurückführen. Explizites Wissen, das Aufmerksamkeitsressourcen zur Wiedergabe benötigt, basiert neben subkortikalen in jedem Fall auf kortikalen Strukturen: Das mediale Temporallappensystem wird von Hippokampus, dorsomedialen Nucleus des Thalamus, sekundären sensorischen Arealen und dem präfrontalen Kortex gebildet. Eine herausragende Bedeutung in der Einspeicherung, Konsolidierung und im Abruf von Informationen nimmt das limbische System ein. Zum Lernen impliziter Gedächtnisinhalte ist der Neokortex kaum von Bedeutung. Motorische und präfrontale kortikale Areale sind dennoch wichtig für den Erwerb motorischer Fertigkeiten. Je nach beteiligten Reizen und Reaktionen spielen subkortikale Regionen eine Rolle: Basalganglien, Zerebellum und Hippokampus. Gelernte Emotionen sind stark von der Amygdala abhängig (Birbaumer, 2006). Für das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sind präfrontale (v.a. dorsolateral präfrontale) und parietale Kortexregionen von Bedeutung, denn diese sind für Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen zuständig, welche eng mit den KZG und AG verbunden sind (Pritzel et al., 2003). Alle hier erwähnten neuroanatomischen Strukturen des expliziten und impliziten Gedächtnisses sind zentrale Wirkorte des endogenen Cannbinoidsystems (vgl. Kap. 2.2.2).

Gedächtnisvorgänge beruhen auf einem Zusammenspiel mehrerer Neurotransmitter,<sup>1</sup> die zu einer Plastizitätsveränderung in spezifischen Hirnregionen, v.a. im Kortex, Hippokampus und limbischen Regionen, führen. Neurophysiologische Grundlagen allen Lernens beziehen sich auf die von Hebb (1949) geprägte Idee der *Langzeitpotenzierung* (LTP), eine dauerhafte hochfrequente Erregung bestimmter Neuronen. Eine anhaltende niederfrequente Erregung, die *Langzeitdepression* (LTD), wird dabei mit Vergessen, Extinktion und Gedächtnishemmung in Zusammenhang gebracht (zu zellulären Grundlagen von LTP und LTD s. Exkurs I Anhang A). Über die Einwirkung auf LTP und LTD nehmen Cannabinoide Einfluss auf Lernprozesse (s. Kap. 2.2.3).

### **2.1.2 Klassische Konditionierung**

Die Klassische Konditionierung ist am Lernen emotionaler Reaktionen beteiligt, wie z.B. am Furchterwerb, der in der vorliegenden Studie eine zentrale Rolle spielt. Konditionierungsprozesse werden als ein Faktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Angststörungen

---

<sup>1</sup> Zu den wichtigsten Neurotransmittern für Gedächtnisprozesse zählen Acetylcholin, Noradrenalin und Glutamat.

betrachtet (Hermann, 2002; Mowrer, 1947; Wolpe & Plaud, 1997). Das klassische Konditionierungsparadigma ist daher gut geeignet zur Untersuchung von Prozessen, die zur Entstehung wie zur Abnahme (s. Extinktion, Kap. 2.1.4) von pathologischer Angst führen.

### 2.1.2.1 Das Konditionierungsparadigma

Konditionierung, welche als das Werkzeug dieser Arbeit dient, beschreibt das Lernen einer Assoziation zwischen einem konditionierten Reiz (CS) und einem unkonditionierten Reiz (UCS). In der Folge des assoziativen Lernens aktiviert der CS Prozesse, welche sich auf den UCS beziehen, und in seiner Abwesenheit die konditionierte Reaktion (CR) auslösen. Praktisch wird bei der klassischen Konditionierung die Darbietung eines neutralen Reizes wiederholt mit einem unkonditionierten Reiz (UCS) gepaart; dieser ist immer ein biologisch signifikantes Ereignis, welches eine unkonditionierte Reaktion (UCR) wie z.B. eine defensive artspezifische Reaktion auf eine Gefahr auslöst. Der kontingente raum-zeitliche Bezug der beiden Reize führt zum assoziativen Lernen der CS-UCS-Verbindung. Schließlich erwirbt der zuvor neutrale Reiz neue affektive Eigenschaften und kann die CR allein auszulösen. Die angeborenen physiologischen und Verhaltensreaktionen unterstehen seiner Kontrolle. Er ist zu einem konditionierten Reiz geworden (Domjan, 1998). Er vermag nun Angst auszulösen, einen Gefühlszustand der Bedrohung und Gefahr, der von vegetativen Erscheinungen begleitet wird (Möller et al., 2005; s. auch Kap. 2.1.5 Konditionierungsindikatoren).

Es werden vier Arten der klassischen Konditionierung unterschieden: Die rückwirkende Konditionierung, die simultane Konditionierung, die Spurenkonditionierung und die *verzögerte Konditionierung*. Bei der verzögerten Konditionierung, wie sie in der vorliegenden Studie eingesetzt wird, tritt der CS kurz vor dem UCS auf und verschwindet bei seinem Erscheinen (Domjan, 1998). Dies ist die effektivste Methode zur Ausbildung einer stabilen CR und wird als das Standardvorgehen für die Furchtkonditionierung betrachtet (Medina, Repa, Mauk & LeDoux, 2002).

Wird der CS nun wiederholt ohne UCS erfahren, nimmt das Ausmaß der CR allmählich ab. Dieser Vorgang wird als *Extinktion* (Löschung) bezeichnet. Extinktion ist kein Vergessen, sondern benötigt eine bestimmte Erfahrung mit dem CS (i.e. ohne UCS). Vergessen dagegen ist eine Abnahme der CR-Intensität, die sich bei anhaltender Abwesenheit des CS ereignet, also schlicht durch das Verstreichen von Zeit (Domjan, 1998).

### **2.1.2.2 Neuroanatomische und neurochemische Grundlagen konditionierter Furcht**

Zur Einordnung der spezifischen Prozesse von Akquisition und Extinktion (Kap. 2.1.4.2), welche durch  $\Delta^9$ -THC unterschiedlich beeinflusst werden, wird ein kurzer Einblick in die allgemeinen neuronalen Grundlagen der Konditionierung gegeben, der zudem auf die verwendeten Konditionierungsparameter hinweist (Kap. 2.1.5).

Die Amygdala spielt eine zentrale Rolle beim Erwerb und der Äußerung von Furcht auf konditionierte Reize. Furcht und Angst anzeigende Reaktionen werden durch ihre Reizung ausgelöst. Verbindungen ihres zentralen Nucleus mit Hypothalamus und Hirnstamm wirken sich auf Physiologie und Verhalten aus. Sie ist die Schnittstelle zwischen dem sensorischen System, welches Informationen zu CS und UCS liefert, und den verschiedenen motorischen, autonomen und endokrinen Systemen des Hirnstamms, welche die CR hervorbringen (zu neuroanatomischen Konditionierungsgrundlagen s. Exkurs II Anhang A). Physiologische Reaktionen werden aufgrund ihrer Beeinflussung durch exzitatorische oder inhibitorische Assoziationsprozesse als Indikatoren für Konditionierungsprozesse verwendet. Es lassen sich nach Vaitl und Hamm (1989) fünf Reaktionssysteme klassifizieren: (a) motorische, (b) kardiologische, (c) elektrodermale, (d) endokrine Reaktionen und (e) Immunreaktionen.

Die Grundlage des Lernens stellt die von glutamatergen NMDA-Rezeptoren abhängige Langzeitpotenzierung (LTP) in der lateralen bzw. basolateralen Amygdala dar, die eine strukturelle Änderung bewirkt (s. Exkurs I Anhang A). Der laterale Kern der Amygdala ist ausschlaggebend für das Ausbilden von aversiven emotionalen Gedächtnisinhalten (zu molekularen Konditionierungsgrundlagen s. Exkurs II Anhang A). Die Amygdala ist weiterhin für die Extinktion konditionierter Furcht von entscheidender Bedeutung, denn diese kann durch eine Blockade der NMDA-Rezeptoren in der Amygdala unterbunden werden (Fendt & Fanselow, 1999; Knigh, Smith, Cheng, Stein & Helmstetter, 2004; LeDoux, 2000; Medina et al., 2002; Pape & Stork, 2003; Santini, Muller & Qirk, 2001; Tsvetkov, Shin & Bolshakov 2004).

### **2.1.3 Implizites Lernen**

In den 50er Jahren wurde eine Reihe von Studien (z.B. Greenspoon, 1955) durchgeführt, bei denen die Probanden nach Belieben Wörter generieren sollten. Die Wahrscheinlichkeit bestimmte Wörter zu bilden, wie z.B. die Mehrzahl von Substantiven, wurde erhöht, wenn ein jedes solches Wort mit einem „mhm“ von dem Versuchsleiter verstärkt worden war. Die Probanden hatten zur kontingenten Verstärkung jedoch keinerlei Aussage machen können.

In der vorliegenden Studie wird das Verfahren einer impliziten Konditionierung angewandt. Schon seit Jahrzehnten wird in der Literatur zur Verhaltenstherapie und klassischen Konditionierung eine „Bewusstheits-Debatte“ geführt (Brewer, 1974, Dawson & Schell, 1985). Klassische Konditionierung wird traditionell als assoziatives Lernen dem impliziten (prozeduralen) Teil des Langzeitgedächtnisses zugesprochen, obwohl auch explizite Gedächtnisanteile enthalten sind (Manns, Clark & Squire, 2002). Daher wird die Bedeutung des deklarativen Wissens über die CS-UCS-Kontingenz im Rahmen der Konditionierung derzeit kontrovers diskutiert (Lovibond & Shanks, 2002; Manns et al., 2002; Wiens & Öhman, 2002). Die gängige Sichtweise definiert Konditionierung als einen automatischen, unbewussten Prozess auf unterer Ebene, der die Ausbildung erregender oder hemmender Assoziationen zwischen CS- und UCS-Knoten im Gedächtnis veranlasst. Durch weiteres Lernen (z.B. Extinktion) wird die ursprünglich gelernte Assoziation modifiziert oder es werden neue konkurrierende Assoziationen ausgebildet. Eine gegensätzliche Sichtweise unterstützt die Ansicht, Konditionierung sei beim Menschen eng an Aufmerksamkeit, Bewusstheit und Sprache gebunden. Niedere Systeme seien für Systeme auf höherer Stufe notwendig, aber alleine nicht hinreichend für das Lernen (Lovibond, 2004; Lovibond & Shanks, 2002; Purkis & Lipp, 2001; Shanks & Lovibond, 2002). Die Beziehung zwischen Bewusstheit und klassischer Konditionierung bleibt die Streitfrage einer fortwährenden Debatte. Diese Arbeit schließt sich dem durch zahlreiche Befunde untermauerten Verständnis an, die Entwicklung einer CR während einer klassischen Konditionierung spiegele eine Art des assoziativen Lernens wider, das dem impliziten oder nicht-deklarativen Gedächtnis zugesprochen wird, und zwar als eine Fertigkeit, Gewohnheit oder ein anderes unbewusst ausgeführtes Verhalten (Clark, Manns & Squire, 2002).

Auditorische Furchtkonditionierung, wie in dieser Arbeit eingesetzt wird, kann über kortikale oder subkortikale Bahnen vermittelt werden. Die explizite Gedächtnisbildung beruht auf den Bahnen, die für die CS-Wahrnehmung zum auditorischen Kortex und weiter zur Amygdala ziehen und auf der Interaktion von auditorischem Kortex und mittlerem Temporallappen. Einfache Formen konditionierter Furcht könnten auf diese Art ausgebildet und über ein unabhängiges subkortikales Schaltsystem, das direkt vom auditorischen Kortex zur lateralen Amygdala projiziert, ausgedrückt werden. Dabei können CS-Informationen direkt zur Amygdala gelangen und Furchtreaktionen hervorrufen, ohne durch kortikale Gebiete geführt und physiologische Veränderungen hervorgerufen zu haben, die für die CS-Wahrnehmung und das Gewährwerden der CS-UCS-Beziehung notwendig sind (LeDoux, 2000). Eine weitere, alternative Erklärung für unbewusste Konditionierung, welche die hiesige Ausgangsposition unterstützt, wäre, dass hinsichtlich subliminaler CS keine für die Stimuluswahrnehmung ausreichende kortikale Aktivierung hervorgerufen wird – diese Aktivierung würde aber dennoch zur

Amygdala weitergeleitet werden, wo sie die CR veranlasse. In der klassischen Konditionierung treten beide Gedächtnisformen auf: Deklaratives und implizites Gedächtnis sind involviert. Bewusstheit ist allerdings keine zwingende Voraussetzung für den beobachtbaren Ausdruck konditionierter Furcht (Knight et al., 2003).

Im Gegensatz zur Spurenkonditionierung hat sich die verzögerte Konditionierung als relativ unabhängig vom frontalen Kortex erwiesen und wird wesentlich dem non-deklarativen Gedächtnis zugesprochen (Clark et al., 2002; zur näheren Betrachtung der Rolle der Kontingenzbewusstheit für unterschiedliche Konditionierungsparadigmen s. Exkurs III Anhang A). Die auch hier angewandte verzögerte Konditionierung kann somit unter impliziten Bedingungen durchgeführt werden, wie sie in dieser Arbeit und auch bei Clark et al. (2002) durch eine duale Distraktionsaufgabe hergestellt wurden (s. Kap. 2.1.3.2).

### **2.1.3.1 Messmethoden der Kontingenzbewusstheit**

Viele Autoren befassen sich mit der Frage, ob klassische Konditionierung ein unbewusster und automatischer Vorgang ist; oder ob er nur unter der Bedingung ablaufen kann, dass dem Menschen die Kontingenz zwischen CS und UCS bewusst ist. Doch die Untersuchung der Beziehung zwischen verbalisiertem Wissen und Wissensstruktur gestaltet sich für Vertreter beider Positionen schwierig.

Eine Erhebungsmethode für Kontingenzbewusstheit ist – wie sie ebenfalls für die vorliegende Studie genutzt wurde – die Probanden nach der Konditionierung mit Hilfe *postexperimenteller* Interviews oder Fragebögen in eine kontingenzbewusste und eine unbewusste Gruppe einzuteilen. Diese beiden Gruppen werden schließlich in ihrer Konditionierung miteinander verglichen. Entsprechende Studien (z.B. Baer & Fuhrer, 1982) weisen oft auf eine Konditionierbarkeit von elektrodermalen Reaktionen und des Lidschlagreflexes nur unter der Bedingung einer Kontingenzbewusstheit hin. Eine Schwierigkeit bei diesem Vorgehen könnte in der Abhängigkeit der Verbalisierung von der Intensität der post-hoc Befragung liegen. Carter und Kollegen (2003) stellten dagegen keine Korrelation zwischen postexperimentell erfasster Kontingenzbewusstheit und differentieller elektrodermalen Aktivität innerhalb der Spuren- oder verzögerten Konditionierung fest. Die Kontingenzmessung in dieser Arbeit schließt sich ihrem Vorgehen an (Kap. 3.3.3.1). Eine Übersicht zu weiteren Kontingenztests und ihren methodischen Nachteilen findet sich im Exkurs IV (Anhang A).

### 2.1.3.2 Untersuchungsmethoden zur impliziten Konditionierung

Welche Möglichkeiten gibt es, um eine Konditionierung unter unbewussten Bedingungen, wie es die Methode dieser Arbeit beabsichtigt, durchzuführen? Einige gängige Untersuchungsweisen werden vorgestellt, bevor der Einsatz der hier verwendeten dualen Aufgabe auch mit Berücksichtigung seiner Nachteile erläutert wird.

Die Darbietung konditionierter *Reize unter der Wahrnehmungsschwelle* ist ein Vorgehen in der impliziten Konditionierung. Öhman et al. (1993) benutzten zum Beispiel zur differentiellen klassischen Konditionierung subliminale Bilder von Gesichtern. Diese Art von Konditionierung ereignet sich auf einer präattentiven Stufe der Informationsverarbeitung, d.h. sie bleibt den Probanden unbewusst. Nguyen und Bandettini (2003) erzielten innerhalb eines verzögerten Konditionierungsparadigmas bei Versuchspersonen eine differentielle elektrodermale Reaktion durch die Präsentation akustischer CS (Töne von 700 bzw. 1.300 Hz) von einer Lautstärke knapp über der Hörschwelle und knapp unter ihr. Auch Studien mit funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) sprechen für den Erwerb konditionierter Reaktionen und Reaktionen der Amygdala auf Gefahrenreize ohne ein Bewusstsein der Reizvorkommnisse (z.B. Vuilleumier, Armony, Driver & Dolan, 2001). Subkortikale Strukturen wie der Nucleus pulvinaris könnten den notwendigen anatomischen Ausgangspunkt für die subliminale Reizverarbeitung bieten (Morris, Öhman & Dolan, 1999).

Studien an *amnestischen Patienten mit einer Schädigung der hippocampalen Formation*, die kein Wissen zur Reizkontingenz in differentiellen Verzögerungsparadigmen erwerben konnten (Clark & Squire, 1998; Gabrieli, McGlinchey-Berroth, Carrillo, Gluck, Cermak & Disterhoft, 1995), stützen ebenfalls die Möglichkeit einer unbewussten Konditionierung. Bechara und Kollegen (1995) gehen infolge einer Konditionierungsstudie bei Patienten mit *Hippokampus- und Amygdalaläsionen* von einer doppelten Dissoziation zwischen Konditionierung und deklarativem Wissen in Abhängigkeit von der Amygdala und dem Hippokampus aus (Bechara, Tranel, Damasio, Adolphs, Rockland & Damasio, 1995).

Die Methode einer Maskierung durch *Zusatzaufgaben* wird oft eingesetzt, um das Ausbilden verbalisierbarer Kontingenzerwartung zu verhindern bzw. zu verzögern. Dieses Verfahren wurde auch in der vorliegenden Studie angewandt unter Verwendung der 1-zurück-Aufgabe (adaptiert von Carter et al., 2003, s.u.). Inwieweit Kontingenzbewusstheit eine Rolle für den Konditionierungserfolg spielt, hängt womöglich von der Verarbeitungsanforderung des Konditionierungsparadigmas ab. So kann es sein, dass unter einer Maskierungsaufgabe Reaktionen, die bei einem differentiellen verzögerten Konditionierungsparadigma erwerbbar sind, beim schwierigeren Spurenparadigma nicht mehr konditioniert werden können (z.B. Lid-

schlag von Clark & Squire, 1999; elektrodermale Aktivität [FAR] von Carter et al., 2003). Distraktionsaufgaben erhöhen die Verarbeitungsanforderungen und interferieren mit konditionierten Reaktionen. Das Paradigma der Einzelreizkonditionierung erwies sich hier als robust. Je schwieriger aber das Konditionierungsparadigma ist, d.h. je größer die Aufmerksamkeitsanforderung für die notwendige Diskriminierung von  $CS^+$  und  $CS^-$ , umso schwieriger ist der Erwerb der CR während Distraktionsaufgaben. Die explizite Kenntnis der Reizkontingenz könnte eine wichtige Bedeutung für den Erwerb einer Leistung innerhalb einer Diskriminierungsaufgabe höherer Ordnung haben (Carrillo et al., 2000; Carter et al., 2003; Knuttinen et al., 2001). Ein Erwerb der konditionierten Reaktion setzt wahrscheinlich Wissen um die CS-UCS-Kontingenz als Folge einer zunehmenden Aufgabenkomplexität voraus (Knight, Nguyen & Bandettini, 2003).

Carter et al. (2003) untersuchten den Einfluss des Arbeitsgedächtnisses auf klassische Konditionierung mit auditorischen CS (2000 Hz, weißes Rauschen). Sie variierten die Anforderung an das Arbeitsgedächtnis in einem verzögerten bzw. Spurenparadigma während der Einzelreiz- und differentiellen Konditionierung durch die simultane Ausführung von n-zurück-Aufgaben mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad. Die Versuchspersonen blickten bei der Furchtkonditionierung auf einen Bildschirm, auf dem Ziffern in zufälliger Reihenfolge erschienen, während sie über Kopfhörer die CS-Töne zu hören bekamen. Bei der 2-zurück-Aufgabe sollten die Probanden eine Taste betätigen, wenn die Zahl, die sie sahen, mit der vor der vorherigen übereinstimmte; bei der 1-zurück-Aufgabe sollte sie mit der vorherigen übereinstimmen; bei der 0-zurück-Aufgabe war die Taste bei jeder Zahl zu drücken. Die Distraktionsaufgabe schränkte den Erwerb des Wissens um die CS-UCS-Kontingenz ein. Bei der schwierigsten Zusatzaufgabe konnte die Ausbildung einer konditionierten Reaktion nur im einfachsten Paradigma, der verzögerte Einzelreizkonditionierung, erreicht werden. Explizites Wissen um die Reizkontingenz war für die Spurenkonditionierung förderlich, konnte einen Konditionierungserfolg aber nicht garantieren (Carter et al., 2003). Andere Distraktionsaufgaben, die in ähnlichen Untersuchungen eingesetzt wurden, um die Teilnehmer von der Konditionierung abzulenken, sind zum Beispiel Stummfilme (Clark & Squire, 1998; Knuttinen, Power, Preston & Disterhoft, 2001; Nelson & Ross, 1974), Vorhersagen von Auftrittswahrscheinlichkeiten bestimmter Reize (Wilson, Fuhrer & Baer, 1974), Reaktionsaufgaben (Clark & Squire, 1999; Frcka, Beyts & Levey, 1983), simultanes Wörternachsprechen (Carrillo, Gabrieli & Disterhoft, 1996) und auditiver Wahrnehmungsvergleich (Dawson & Biferno 1973). Papka, Ivry und Woodruff-Pak (1997) untersuchten das Paradigma der verzögerten Lidschlagkonditionierung unter der Bedingung verschiedener dualer Aufgaben: einfache Reaktionsaufgabe, Wiedererkennungsaufgabe, Wahlreaktionszeitaufgabe und Sehen eines Videos.

Das Erwerben von Kontingenzwissen oder die Aufgabenschwierigkeit beeinflussten in ihrer Studie die Ausbildung einer differentiellen CR nicht.

Aufgaben, welche die Aufmerksamkeit gering beanspruchen, können das Kontingenzerkennen unterbinden und dennoch den Erwerb einer differentiellen elektrodermalen Reaktion in einem verzögerten Paradigma erlauben (Wilson et al., 1974). Distraktionsaufgaben führen neben einer Verhinderung von Kontingenzerkennen in solchen Paradigmen möglicherweise auch zur verminderten Ausprägung einer konditionierten differentiellen Lidschlagreaktion bei kontingenzbewussten Versuchspersonen (Nelson & Ross, 1974) oder gar zum gänzlichen Ausbleiben des Erwerbs einer CR (Carrillo et al., 1996; Wilson et al., 1974). Das Ausmaß der autonomen Konditionierung hängt vom kognitiven Pensum ab. Je größer die Anforderungen an das kognitive System, umso weniger Konditionierung erfolgt. Aufmerksamkeit und kognitive Aktivitäten während der experimentellen Sitzung, die mit Reizkontingenzen zu tun haben, sind für assoziatives Lernen wichtige Faktoren und vom Wissen über die Kontingenzen per se zu unterscheiden (Nelson & Ross, 1974).

### **Fazit und Implikationen für diese Studie:**

Ein Ende der Bewusstheitsdebatte ist nicht in Sicht. Unterschiedliche Sensitivität oder Bodeneffekte der Messinstrumente und andere methodische Mängel könnten die Konditionierbarkeit ohne Kontingenzbewusstheit erklären (Lovibond & Shanks, 2002). Manche Autoren beschränken ihren Zweifel an Konditionierung ohne Kontingenzbewusstheit auf einen der peripherphysiologischen Parameter. So befinden Vaitl und Kollegen speziell nur die elektrodermale Hautleitfähigkeit für abhängig von der Kontingenzbewusstheit (Hamm & Vaitl, 1996; Tabbert, Stark, Kirsch & Vaitl, 2005). Schließlich konnten sie bei kontingenzunbewussten Probanden keine differentielle CR in der EDA beobachten, während sie sich auf anderen Parametern (neuronale Aktivierung in der fMRT und Schreckreflexpotenzierung) äußerte. Doch wie ist es möglich, dass es in Studien zur klassischen Konditionierung einen Zeitraum während der Extinktion gibt, währenddem die Probanden keine Kontingenz mehr zur CS-UCS-Abfolge angeben, aber dennoch eine differentielle Hautleitfähigkeitsreaktion auf den CS<sup>+</sup> ausbilden (z.B. Schell et al. 1991)? Körperliche Symptome können als Angstäquivalente auch isoliert auftreten, ohne dass dem Individuum die verursachende Angst bewusst sein muss (Möller, Laux & Deister, 2005). Lachnit (1993, S. 49) resümiert: „Klassisches Konditionieren vollzieht sich bei Tier und Mensch nach den gleichen Gesetzmäßigkeiten, wobei in allen Spezies eine Kontingenzerwartung notwendig ist. Diese Erwartung muss weder bewusst noch verbalisierbar sein“. Es ist anzunehmen, dass kognitives Lernen nicht notwendig oder gar hinreichend für neurobiologisches Lernen ist, sondern womöglich ohne eine kausale Beziehung

parallel zu diesem entsteht (LaBar & Disterhoft, 1998). Vieles spricht für die Möglichkeit einer impliziten Konditionierbarkeit, welche sich diese Arbeit methodisch zu Nutzen macht, indem die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen durch eine duale Aufgabe von der Reizkontingenz ablenkt wird (s. Kap. 3.3.1).

### ***2.1.4 Extinktion***

Die Behandlung der Wahl für Angststörungen ist die Expositionstherapie (Marks & Dar, 2000). Dieser Therapie-Ansatz gegen Angststörungen basiert auf der forcierten Extinktion, d.h. einer gezielten Auslöschung der gelernten, Angst erzeugenden Assoziation. Meta-Analysen sprechen für eine hohe Wirksamkeit der Behandlung von spezifischen Phobien, sozialer Phobie, Agoraphobie, Panikstörung, Zwangsstörung und posttraumatischer Belastungsstörung durch wiederholte Konfrontation mit den angstauslösenden Objekten (Hermans, Drikkx, Vansteenwegen, Baeyens, Van den Bergh & Eelen, 2005).

Die Extinktion, der zentrale Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit, ist ein Lernprozess. Sie bezeichnet nach Pawlow das Abnehmen von Ausmaß und Häufigkeit einer konditionierten Reaktion, während der konditionierte Reiz ( $CS^+$ ), welcher zuvor als kontingent zu einem UCS erfahren wurde, nun wiederholt ohne Verstärkung bleibt. Extinktion ist eine Art neuen Lernens, das parallel zum ursprünglichen Gedächtnisinhalt besteht bzw. diesem entgegen wirkt. Extinktion beschreibt das Bilden und Stärken einer zweiten hemmenden Assoziation zwischen CS und UCS, die besagt, dass der CS keinen UCS (z.B. elektrischen Reiz) vorhersagt (Myers & Davis, 2002).

Dieses „Verlernen“ der Angstreaktion bedeutet aber kein völliges Vergessen, sondern lediglich die Ausbildung einer neuronalen Kontrolle. Die Furchtreaktion taucht zuweilen wieder auf, unter Stress sogar in anderen Situationen. Dies könnte einen Erklärungsmechanismus für Phobien darstellen. Hemmende Assoziationen sind generell schwächer, labiler und leichter störrbar als exzitatorische Assoziationen. Daher gehen sie über die Zeit (s.u. Spontanerholung) oder bei Kontextveränderung (s.u. Renewal) verloren (Myers & Davis, 2002). Extinktion ist stark kontextabhängig, denn es kann ein vielseitiges Wissen zu einem z.B. klassisch konditionierten Reiz existieren. Und je nachdem welcher Gedächtnisinhalt durch den gegenwärtigen Kontext abgerufen wird, erhält der Reiz seine aktuelle Bedeutung und führt zum Auftreten des mit ihm assoziierten Verhaltens. Der Kontext wird von verschiedensten Faktoren bestimmt einschließlich der physikalischen Umwelt, innerem Milieu und der Zeit (Bouton, 2002). Gegen eine Theorie des Verlernens sprechen verschiedene Phänomene. Die Extinktion

ist kein Vergessensprozeß, weil sich das ursprünglich Gelernte zum Beispiel nicht mit dem alleinigen Verlauf der Zeit verliert. Angstbesetzte Erinnerungen können oft über einen langen, sogar unbeschränkten Zeitraum bestehen bleiben. Nach einem Extinktionstraining kann es ausserdem zu einer *Spontanerholung* kommen, in der die CR bei Konfrontation mit einem CS unvermittelt wieder auftritt. Wird der CS in einem anderen Kontext, als dem während der Extinktion, abermals dargeboten, erscheint die CR möglicherweise erneut. Man spricht dann von *Erneuerung*. Wird der UCS nach einem Extinktionstraining alleine dargeboten, kann sich die gelöschte CR beim Antreffen des CS wieder einstellen, da es zu einer *Wiederauffrischung* kam. Das Phänomen der *Reakquisition* beschreibt den raschen Wiedererwerb eines vormals ausgelöschten konditionierten Verhaltens (Bouton, 2002; Davis et al., 2003).

Bouton (2004) zieht zur kausalen Erklärung von Extinktion zwei Möglichkeiten in Betracht. Das *Generalisierungsdekrement* erklärt das Verhalten in der Extinktion, das sich an dem Punkt einstellt, wenn das Generalisieren zwischen Reizen, die in der Konditionierung vorherrschten, und denen, die in der Extinktion vorrangig waren, endet, weil gelernt wurde, dass der CS „kein UCS im Extinktionskontext“ bedeutet. Ein zweiter Erklärungsansatz geht von einer *Verletzung der Verstärkererwartung* aus. Die CS-Darbietung lässt die Erwartung über den UCS aufkommen, welche bei jedem Extinktionstrial nicht bestätigt wird.

#### **2.1.4.1 Neuroanatomische und neurophysiologische Grundlagen**

Die genaue anatomische Lokalisierung der Hirngebiete, welche für Extinktion von Relevanz sind, ist schwierig. Dennoch sollen die aktuellen Befunde hier zusammengetragen werden, um daraus zu ersehen inwieweit diese Gebiete in den pharmakologischen Einflussbereich des  $\Delta^9$ -THC fallen (Kap. 2.2.2). Grundsätzlich scheinen subkortikale, phylogenetisch ältere, primitivere nicht-kognitive Systeme eine Voraussetzung für höhere kognitive Prozesse wie Kontingenzbewusstheit zu sein, die mit kortikalen Regionen assoziiert sind (Lovibond, 2004). Lovibond bezweifelt eine alleinige Beteiligung der basalen Systeme an Extinktion. Eine Vielzahl von Studien beschäftigte sich bereits mit der neuroanatomischen Lokalisierung (s. Review von Myers & Davis, 2002): Der Hippokampus erwies sich als wichtig für Extinktion und Inhibitionsprozesse. Seine genaue Rolle ist jedoch uneindeutig. Die Amygdala, welche für Akquisition notwendig ist, ist auch grundlegend in die Extinktion involviert (LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux & Phelps, 1998; Phelps, Delgado, Nearing & LeDoux, 2004). Zum Septum bestehen widersprüchliche Befunde und es ist bisher nicht sicher, ob es überhaupt von Bedeutung ist. Läsionen des auditorischen oder visuellen Kortex, die keinerlei Auswirkungen auf die Konditionierung von einfachen hör- oder sichtbaren Reizen haben, verzögern die Extink-

tion beträchtlich, ebenso Läsionen des präfrontalen Kortex (PFK). Es scheint also, dass die Großhirnrinde zwar nicht für das Lernen, aber für das Verlernen der Angstreaktion eine Rolle spielt. De facto erwies sich der PFK jedoch als kaum notwendig für Extinktion. Er ist wohl von gewisser Bedeutung, aber es ist noch unklar, inwieweit er erforderlich ist, und seine Beteiligung umfasst wahrscheinlich nur bestimmte Unterregionen (Myers & Davis, 2002). So zeigt sich der ventrale mediale PFK bedeutsam für die Aufrechterhaltung eines extinguierten Verhaltens (Phelps et al., 2004). Die Strukturen, welche für Extinktion bedeutsam erscheinen, sind zentrale Wirkorte des Endocannabinoidsystems (s. Kap. 2.2.2).

Einzelzell-Ableitungen zeigen, dass die Konditionierung die Ausbildung von Zellverbänden hervorruft, welche als das neuronale Korrelat des Lernvorgangs angesehen werden. Die Zellverbände bleiben auch erhalten, wenn durch Extinktion die sie aktivierenden neuronalen Verbindungen modifiziert werden. Es scheint, dass das Gehirn bedeutsame Erlebnisse unauslöschlich bewahrt. Auch wenn implizite Erinnerungen, die Angststörungen zugrunde liegen, letztlich nicht vergessen und verlernt werden können, wird therapeutisch trotz allem versucht Kontrolle über sie zu gewinnen. Die Psychotherapie bietet Möglichkeiten, solche Kontrollprozesse in den Gehirnstrukturen zu veranlassen. Noyes und Hoehn-Saric (1998) nehmen an, dass dies in der Verhaltenstherapie v.a. durch eine Art impliziten Lernens über die Schaltung vom präfrontalen Kortex zur Amygdala geschähe, während Psychoanalyse und kognitive Therapie in erster Linie die bewußte Einsicht und Bewertung veränderten, wobei das explizite Wissen über das Gedächtnissystem im Schläfenlappen und anderen kortikalen Bereichen Einfluss auf die Amygdala nehme.

#### **2.1.4.2 Vergleich der Extinktions- und Akquisitionsprozesse**

Zum besseren Verständnis, auf welche Weise Konditionierungsvorgänge positiv durch Psychopharmaka zu beeinflussen sind (Kap. 2.1.4.3) und vor allem welchen Wert  $\Delta^9$ -THC spezifisch für Extinktionsprozesse besitzen könnte (Kap. 2.2.5), werden im Folgenden die Parallelen und Unterschiede in den neuronalen Grundlagen von Extinktion und Akquisition betrachtet.

Die Extinktion, welche als aktive Form von inhibitorischen Lernen mit exzitatorischem Angstkonditionieren konkurriert ist zum Teil durch die gleichen zugrunde liegenden Mechanismen gekennzeichnet wie die Akquisition. Die langfristige Extinktion erfordert eine bestimmte Modulierung verschiedener Neurotransmitter – von GABA<sup>2</sup>, Noradrenalin, Dopamin und Acetylcholin – welche der des Akquisitionsprozesses entspricht (Berman & Dudai, 2001;

---

<sup>2</sup> Ein GABA-Agonist verhindert Extinktion (solange keine Kontextänderung stattfindet). Ein Antagonist verbessert die Extinktion. Denn die Hemmung von GABA (z.B. durch CB<sub>1</sub>-Aktivierung) verstärkt die Aktivierung der glutamatergen Hauptneurone und ermöglicht somit die Unterdrückung der CR, also die Extinktion (Harris & Westbrook, 1998).

El-Ghundi, O'Dowd & George, 2001; Harris & Westbrook, 1998; Myers & Davis, 2002; Roldan, Cobos-Zapiain, Quirarte & Prado-Alcalá, 2001). Für Akquisition und Extinktion ist gleichermaßen die intrazelluläre Signaltransduktion<sup>3</sup> und mit ihr die Kinase-Kaskaden zur Gentranskription (u.a. Proteinkinase A [PKA] und mitogenaktivierte Proteinkinase [MAPK]), ebenso wie die Proteinsynthese erforderlich (Davis et al., 2003). Bei beiden Lernprozessen, Akquisition und Extinktion, wird eine erste, von NMDA-Rezeptoren unabhängige Langzeitpotenzierung in der Amygdala über spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ (L-type voltage-gated calcium channels, LVGCC) vermittelt (Davis et al., 2003). Für die Konsolidierung und Aufrechterhaltung eines Verhaltens ist eine anschließende Aktivierung glutamaterger NMDA-Rezeptoren grundlegend, welche sodann eine weitere LTP veranlasst (Myers & Davis, 2002) Wie alle langfristigen Gedächtnisinhalte bedarf ebenso die langfristige Extinktion der NMDA-abhängigen Plastizitätsveränderung zur Konsolidierung des Gelernten.<sup>4</sup> Vermutlich findet der Vorgang in Schaltkreisen von medialen präfrontalen Kortex und der vorwiegend basolateralen Amygdala statt (Davis, 2002; Lu, Walker & Davis, 2001; Santini et al., 2001; Suzuki, Josselyn, Frankland, Masushige, Silva & Kida, 2004; Szapiro et al., 2002). Ein NMDA-Agonist wie D-Cycloserin (DCS) verbessert folgerichtig Akquisition und Extinktion (Koch, 2002; Walker et al., 2002). Die Ähnlichkeit der Lernprozesse lässt sich also mit der gemeinsamen Charakteristik des Stärkens von synaptischen Verbindungen während des Lernens erklären. Exzitatorisches Angstlernen und Angstextinktion haben ähnliche anatomische und pharmakologische Profile (Davis et al., 2003).

Zwischen Extinktion und Akquisition bestehen allerdings auch bedeutsame Unterschiede. Der dorsale mediale präfrontale Kortex (mPFC) spielt eher eine Rolle für Akquisitionsprozesse. Hingegen ist der ventrale mPFC für die Extinktion von Relevanz, da eine dortige Läsion eine Reaktionsanpassung auf veränderte CS<sup>+</sup>-Bedeutungen verhindert (Morgan & LeDoux, 1995). Auf zellulärer Ebene wird nur Extinktion durch eine Blockade von LVGCCs verhindert (Cain, Blouin & Barad, 2002; Suzuki et al., 2004), zudem ist sie nicht wie das Originallernen von einer Aktivierung muskarinerger Rezeptoren und der MAPK-Kaskade abhängig (Berman & Dudai, 2001). Den grundlegenden Unterschied von Akquisition und Extinktion sehen Myers und Davis (2002) in den für eine Verhaltensäußerung des Lernens benötigten Neurotransmit-

---

<sup>3</sup> Durch erhöhte Kalziumkonzentrationen im Zellinnern über LVGCCs oder NMDA-Rezeptoraktivierung wird das Second messenger System aktiviert. Moleküle, die auf Kalzium ansprechen, sind die Kinasen, die eine Schlüsselrolle für LTP und Gedächtnisbildung haben. Die Hemmung der Kinasen verhindert Extinktion (Dudai, 2002).

<sup>4</sup> Konditionierte Furcht bewirkt eine Depression der synaptischen Erregbarkeit im präfrontalen Kortex. Anhaltende LTD im Extinktionstraining bei Mäusen begünstigt die Rückkehr konditionierter Angst (emotionale Perseveration). Langzeitpotenzierung erwies sich dagegen kennzeichnend für eine dauerhafte Aufrechterhaltung von Furchtextinktion. Es ist davon auszugehen, dass die anhaltende Erhöhung synaptischer Wirksamkeit im mPFC an einem Mechanismus beteiligt ist, der zu einer langfristigen Aufrechterhaltung von Extinktion führt, vermutlich indem emotionale Perseveration nach dem Extinktionstraining gehemmt wird (Herry & Garcia, 2002).

ter: Der beobachtbare Ausdruck einer Akquisition spiegelt die Ausschüttung exzitatorischer Transmitter wie Glutamat wieder. Akquisition geht auf die Stärkung der Verbindungen zwischen Neuronen, die CS-bezogene Informationen vermitteln, und Gruppen von Hauptneuronen, deren Output die sofortige Ausführung der CR vermittelt, zurück. Der beobachtbare Ausdruck von Extinktion wird jedoch über GABA vermittelt: Extinktion basiert auf dem Stärken derselben sensorischen Pfade wie bei der Akquisition und zusätzlich auf einer getrennten, GABAergen Population von Neuronen, die zur Unterdrückung der konditionierten Reaktion beitragen. Eine Modulation des GABAergen Neurotransmittersystems ist spezifisch für Extinktionsvorgänge. Die Hemmung von GABA über einen Antagonisten, wie z.B. dem Cannabinoid  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, führt über die Aktivierung glutamaterger Hauptneurone zu einer Beschleunigung des Extinktionsvorgangs, aber nicht dem der Akquisition (Myers & Davis, 2002). Auch Suzuki et al. (2004) konnten dies bestätigen. Sie verhinderten durch eine pharmakologische Blockade des cannabinoiden CB<sub>1</sub>-Rezeptors nur die Extinktion ohne die Rekonsolidierung zu beeinflussen. Es lässt sich zusammenfassen, dass sich durch eine allgemeine Neurotransmitterhemmung, einschließlich GABAerger Transmission, eine Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren spezifisch auf Extinktionsvorgänge auswirkt (Rukwied, Gauter, Schley & Konrad, 2004). Eine nähere Betrachtung dieses Mechanismus, welcher den Ausgangspunkt der vorliegenden Studie bedeutet, wird nach einer Einführung zur cannabinoiden Wirkungsweise unternommen (s. Kap. 2.2.3).

#### **2.1.4.3 Pharmakologische Förderung von Extinktion**

Das Verfahren verhaltenstherapeutisch arbeitender Psychologen in der Behandlung von Angststörungen ist dem der Extinktion ähnlich. Vergleichbar mit einer forcierten Extinktion wird eine Exposition gegenüber dem angstausslösenden Objekt in Abwesenheit einer offensichtlichen Gefahr unternommen (Marks & Dar, 2000). Allerdings sind Angstreaktionen einer Extinktion schwer zugänglich und es gilt daran zu arbeiten, therapeutische Verfahren weiter zu entwickeln, wie z.B. durch die Erforschung von unterstützenden Psychopharmaka, die den Lernprozess erleichtern könnten (Ressler et al., 2004). Dieses Ziel verfolgt die vorliegende Diplomarbeit. Einige Studien lieferten bereits wertvolle Hinweise zu diesem Zweck.

Bei instrumentell konditionierten Vermeidungsverhalten von Ratten fördert die Gabe endogener Stresshormone (Adreno-Corticotropem-Hormon [ACTH] oder Adrenalin) vor der Behandlung der Tiere mit der Prozedur einer Reaktionsverhinderung (*response prevention*) die Extinktion des Verhaltens. Ebenfalls verstärkte die Gabe von ACTH die Wirkung der Reakti-

onsverhinderung. Eine Extinktion der zugrundeliegenden klassisch konditionierten Angst wurde dadurch erst beobachtbar (Richardson, Riccio & Ress, 1988).

Da NMDA-Rezeptoren für alle Lernprozesse von grundlegender Bedeutung sind, verbessert D-Cycloserin (DCS), ein partieller Agonist am NMDA-Rezeptor, vielseitig Lernen und erhöht die Gedächtnisleistung in Untersuchungen zur visuellen Wiedererkennung (Matsuoka & Aigner, 1996, bei Primaten), Augenblinzelkonditionierung (Thompson, Moskal, Disterhoft, 1992, bei Kanninchen), Vermeidungslernen (Land & Riccio, 1999, bei Ratten und Mäusen) und räumlichen Gedächtnis im Labyrinth (Pussinen, Niememinen, Koivisto, Haapalinna, Riekkinen & Sirvio, 1997, bei Ratten und Mäusen). In geringem Ausmaß verbessert es die Kognitionsleistung bei Schizophrenie- (Goff et al., 1999) und Alzheimerpatienten (Tsai, Falk, Gunter & Coyle, 1999).

Walker, Ressler, Lu und Davis (2002) verabreichten Ratten vor dem Extinktionstraining DCS (intraperitoneal oder intraamygdal) und beobachteten eine verstärkte Extinktion des furchtpotenzierten Schreckreflexes. Die gleiche extinktionsfördernde Wirkung wies auch Koch (2002) nach ebenso wie Ledgerwood und Kollegen (Ledgerwood, Richardson & Cranney, 2004), die sogar das Ausbleiben einer Wiedereinstellung (reinstatement) der Furcht durch DCS erreichten. Verfahrenstechnisch ähnelt die verhaltenstherapeutische Expositionstherapie stark der Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion im Tiermodell. Ressler und Kollegen widmeten sich daher 2004 der Erforschung einer pharmakologischen Behandlungsmöglichkeit, um das assoziative Lernen während einer Expositionstherapie zu verbessern. Patienten, die unter Akrophobie litten, wurde ein Placebo bzw. eine von zwei verschiedenen hohen DCS-Dosen verabreicht, bevor sie die virtuellen Expositionssitzungen (in einem verglasten Fahrstuhl) unternahmen. Elektrodermale Aktivität und subjektive Einschätzungen ihrer Akrophobie, Stimmung und Angst wurden erfasst. Ab der zweiten Expositionsübung wurde die Substanzwirkung deutlich. DCS verstärkte hauptsächlich die assoziative Komponente im Extinktionslernen, wie subjektive und autonome Furchtindikatoren erkennen ließen. Die NMDA-abhängige Phase steht in Verbindung mit der an die Exposition anschließenden Konsolidierung des Gelernten, denn die Gruppenunterschiede wurden nicht während der Expositionssitzungen offensichtlich, sondern in der Zeit zwischen ihnen. Die Autoren sehen D-Cycloserin auch therapiebegleitend geeignet für andere Angststörungen, wie bei Panikstörungen oder Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen oder Substanzabhängigkeit – überall dort, wo konditionierte Reize wirksam wären. Ein Nachteil von DCS könnte in seiner unspezifischen Wirkungsweise liegen. Indem zum Zeitpunkt der Substanzwirkung alle Lernprozesse, welche die Person erfährt, gefördert werden, könnte möglicherweise eine verstärktes Lernen irrele-

vanter, nebensächlicher Erfahrungen während einer Expositionssitzung den primär erwünschten Extinktionseffekt beeinträchtigen. Insofern wäre der Einsatz einer Substanz, die sich einzig auf Extinktion auswirken würde, unter Umständen vorteilhafter.

### **2.1.5 Konditionierungsindikatoren**

Konditionierte Furcht ist als ein „quasi-symptomatisches“ Phänomen zu betrachten, welches in subklinischer Analogie zu Angststörungen experimentell untersucht werden kann (Bastine, 1998). Dieses Kapitel widmet sich den verschiedenen Möglichkeiten, Furcht als Ergebnis assoziativer Lernprozesse wie der Furchtkonditionierung zu messen. Der Begriff Furcht bezieht sich auf die Aktivierung des defensiven Verhaltenssystems, welches ein gemeinsames Auftreten verschiedener Reaktionen auf bedrohliche Reize hin veranlasst (Fendt & Fanselow, 1999). Eine gelernte Angstreaktion äußert sich auf mehreren Dimensionen. Zum einen vermögen Versuchspersonen auf einer subjektiv-verbale Ebene von den erlebten Emotionen zu berichten. Selbsteinschätzungsskalen, wie die des bildhaften Self-Assessment-Manikin (SAM, Lang, 1980) für Valenz und Erregung, haben sich für derartige Untersuchungen etabliert. Zum anderen gehen wir heute davon aus, die Grundlage geistiger Prozesse – Wahrnehmung, Denken, Emotionen und Handeln – sei von physiologischer Natur. Physiologische (z.B. neuronale oder hormonelle) Reaktionen können daher Licht auf den inneren Zustand des Menschen werfen. Verständlich wird dies auch durch die Betrachtung der Rolle der Amygdala: Sie ist die integrative anatomische Stelle für aversives Lernen und negativen Affekt (LeDoux, 1987). Die Amygdala ist maßgeblich in der Vermittlung der autonomen Reaktion beteiligt, wie z.B. Veränderung der Atmung, Herzraten- und Blutdruckerhöhung, auch beim Erstarren und aggressivem defensiven Verhalten bei Tieren. Ein Patient, dem der vordere Temporallappen, einschließlich Amygdala, entfernt wurde, zeigte nur noch verminderte elektrodermale Reaktionen auf negative Bildreize, nicht so auf positive (Morris, Bradley, Bowers, Lang & Heilman, 1991). Die klassische Konditionierung stellt einen komplexen informationsverarbeitenden Prozess dar. Im Hinblick auf ein informationsverarbeitendes Modell (Öhman, 1979) ließe sich annehmen, der Organismus durchläufe Erwartungsschleifen, in denen er kontinuierlich das Auftreten des UCS überprüft. Alle kognitiven Prozesse innerhalb des Konditionierungsparadigmas spiegeln sich nach Boucsein (1988) in den beobachtbaren autonomen Reaktionen wieder. Autonome Reaktionen werden durch die Aktivierung des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems hervorgerufen. Dabei treten sie als ein Komplex von simultanen Reaktionen auf, wie z.B. die gleichzeitige Erhöhung von Hautleitfähigkeit, Herzrate,

Blutdruck und peripherer Vasokonstriktion. Die Erhöhung einer dieser Reaktionen wird also in der Regel mit der Erhöhung der anderen einhergehen. Physiologische Variablen sind folglich bestens geeignet für die Untersuchung assoziativer Lernprozessen (Cacioppo et al., 2000). Dafür spricht auch, dass die Ebene der autonomen körperlichen Reaktionen von subjektiver Einschätzung und Einflussnahme durch Versuchspersonen unabhängig, weniger Verzerrungen bzw. subjektiven Urteilsfehlern unterliegt und daher eine objektivere Messung bietet. Elektrodermale und kardiovaskuläre Reaktionen sowie die Aktivität von Gesichtsmuskeln werden als typische Konditionierungsindikatoren verwendet – gleichfalls in dieser Studie. Daher werden diese Parameter im Folgenden vorgestellt.

**Kardiovaskuläre Reaktionen.** In Humanstudien wurde beobachtet, dass die Herzrate infolge eines Trials bei einer verzögerten Furchtkonditionierung ein typisches Reaktionsmuster aufweist, welches durch eine konkurrierende Koaktivierung von chronotropischer sympathischer und vagaler Herzinnervation verursacht wird. Das frühe CS-UCS-Intervall ist gekennzeichnet durch Dezeleration, deren Höhepunkt 2 Sekunden nach CS-Beginn liegt. Es folgt eine Akzeleration. In der Spätphase tritt erneut eine Dezeleration auf, welche die Erwartung des UCS, also die gebildete CS-UCS-Assoziation widerspiegelt und als Maß für die Untersuchung einer differentiellen Reaktionen auf den CS am geeignetsten ist (Furedy, 1993; Öhman, 1983; Öhman et al., 2000).

**Gesichtsmuskeln.** Die mimischen Muskeln sind Teil des menschlichen Ausdrucksverhaltens und überliefern Informationen über den inneren emotionalen Zustand (Tassinary & Cacioppo, 2000). Neben der Lidschlussreaktion (*M. orbicularis oculi*) auf einen Schreckreiz stellt auch die verstärkte Aktivität des *M. corrugator supercilii* einen Emotionsindikator als subtile Reaktion auf negative oder positive Stimuli dar (Larsen, Norris & Caccioppo, 2003; van Oyen et al., 1995). In klassischen Furchtkonditionierungsparadigmen tritt das Phänomen der furchtinduzierten Schreckreflexpotenzierung im Rahmen einer Defensivreaktion als konditionierte Reaktion auf (Brown, Kalish & Farber, 1951). Während der Antizipation eines unangenehmen elektrischen Reizes und unmittelbar nach seiner Applikation ist die Schreckreflexreaktion, meßbar mittels der Elektromyografie (EMG), erhöht. Die Erhöhung des Schreckreflexes geschieht nur dann, wenn sich das Individuum in einem aversiv motivierten Zustand befindet. Der Effekt wird durch die Passung vom zentralen Angstzustand infolge der Furchtkonditionierung und der protektiven aversiven Natur des Schreckreflexes vermittelt (Lang et al., 1990).

**Elektrodermale Aktivität (EDA).** Die Hauptaussagen dieser Studie gründen auf den Ergebnissen zu den elektrodermalen konditionierten Reaktionen. Eine Erhöhung der Hautleitfähig-

keit (vermittelt über die Schweißsekretion) ist allein auf eine verstärkte sympathische Aktivierung zurückzuführen. Die EDA wird durch ein neurophysiologisches Verhaltenshemmsystem aktiviert, welches auf Bestrafung, passive Vermeidung oder frustrierenden Ausfall von Belohnung reagiert (Dawson et al., 2000). Der Hautleitwert weist auf das Erregungsniveau und gilt als ein Stressindikator (Furedy, 1993; van Oyen et al., 1995). Es wird davon ausgegangen, dass emotionale Erregung zu einer Erhöhung der Hautleitfähigkeit führt (Prokasky & Raskin, 1973). Da vor allem Amygdala und sympathische Kerne als obere Steuerungsstrukturen fungieren, spiegelt sich in der Hautleitfähigkeit vor allem das Ausmaß negativ getönter emotionaler Erregung (Birbaumer & Schmidt, 2006). Amplituden- und Magnitudenwerte der phasischen Hautleitwertreaktionen eignen sich daher als Kenngrößen für die Konditionierbarkeit des autonomen Nervensystems. Prokasky und Ebel (1967) definieren zwei Reaktionsarten der EDA innerhalb einer klassischen Furchkonditionierung infolge eines aversiv verstärkten CS in Abhängigkeit vom Latenzfenster: 1.4 bis 5 Sekunden nach CS-Beginn ereignet sich die FAR, *first-interval anticipatory response*. Die SAR, *second-interval anticipatory response*, erfolgt 5 bis 9.5 Sekunden nach Start der CS-Darbietung. Die FAR wird als Orientierungsreaktion auf den CS-Beginn, seine subjektive Bedeutsamkeit bzw. Signifikanz angesehen (Ben-Shakar, 1994). Der CS erwirbt seine Signalfunktion dadurch, dass er den UCS ankündigt und ist somit mit einer zunehmenden Orientierungsreaktion verbunden (Dawson, 1990). Die Eigenschaften des CS (Salienz, Komplexität, Intensität) beeinflussen seine Konditionierbarkeit, i.e. das Ausmaß der CR. Die SAR ist von der Auftretenswahrscheinlichkeit und der Qualität des UCS abhängig und stellt somit eine präparatorische Reaktion dar (das Durchlaufen von Erwartungsschleifen), mit der sich der Organismus auf ein kommendes Ereignis vorbereitet (Boucsein, 1988). Die SAR ist ein vorwärtsgerichteter Prozess, der als Korrelat eines separaten Erwartungslernens der CS-UCS-Assoziation gedeutet und als emotionale Reaktion betrachtet werden kann (Knight et al., 2003; Öhman et al., 1983). Die elektrodermale Reaktion hängt deutlich einerseits von der Signifikanz des CS (FAR) und andererseits von der Erwartung des UCS nach Darbietung des CS (SAR) ab. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass assoziative Lernprozesse im Sinne eines Kontingenzlernens valide in der elektrodermalen Reaktion (SCR = skin conductance response) abgebildet werden. Die FAR kommt in dieser Studie als bedeutsames Maß zum Tragen.

## 2.2 $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol

$\Delta^9$ (Delta-9)-Tetrahydrocannabinol ist die Substanz, welche in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich eines positiven Einflusses auf Extinktion untersucht wird.  $\Delta^9$ -THC ist eine von 300 chemisch verwandten Substanzen, den Cannabinoiden, die im indischen Hanf (*Cannabis sativa* var. *indica*) vorkommen. Es zählt zum Cannabinoidtyp der *Cannabinole*, die neben anderen z.B. den *Cannabidiolen* und *Cannabinodiolen* existieren. Die charakteristische und psychopharmakologische Wirkung von Cannabis beruht vor allem auf  $\Delta^9$ -THC und bei oraler Gabe zusätzlich auf dem psychoaktiven Metaboliten 11-OH- $\Delta^9$ -THC (11-Hydroxy-THC)<sup>5</sup> (Göthert, Bönisch, Schlicker & Maier, 2005). Cannabis hat dämpfende wie auch erregende Eigenschaften. Es kann jedoch auch psychedelisch und halluzinogen wirken und wird daher in die Gruppe der Psychedelika und Halluzinogene der psychoaktiven Substanzen eingestuft (Pritzel et al., 2003).

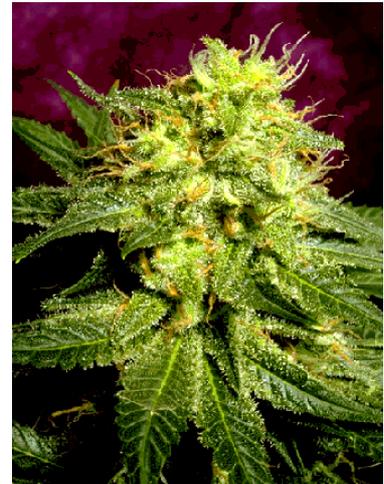


Abbildung 2-1. *Cannabis sativa*

Zu einer Untergruppe der Cannabinoide gehören die *Endocannabinoide*, welche die körpereigenen Cannabinoide umfassen. Der bekannteste Vertreter ist Arachidonylethanolamid, sog. Anandamid. Die natürlichen endogenen Cannabinoide werden bei Bedarf an der postsynaptischen Membran aus Vorstufen von Membranlipiden synthetisiert und nach Freisetzung wieder rasch inaktiviert (Iversen, 2003).

Über Antagonisten, wie Rimonabant (SR141716) können durch Cannabinoide bewirkte Effekte blockiert werden. Als Agonisten werden z.B. WIN 55,2122 eingesetzt oder  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (Varvel & Lichtman, 2002).

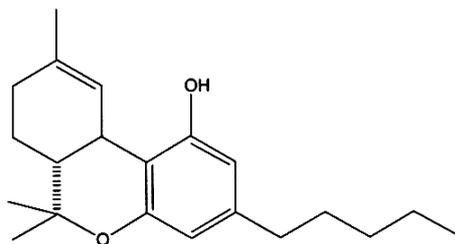


Abbildung 2-2. Die chemische Struktur des  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol.

<sup>5</sup> Zur Pharmakokinetik: Nach der Aufnahme wird das stark lipophile  $\Delta^9$ -THC metabolisiert und verteilt sich schnell im gesamten Körper, v.a. in Regionen mit hohem Fettanteil, und unterliegt einem ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf. Die Blut-Hirn-Schranke wird aufgrund der Lipidlöslichkeit sehr leicht überschritten. Nach einer Woche sind 30 % des  $\Delta^9$ -THC bzw. seiner Metaboliten ausgeschieden, 100 % nach ca. einem Monat. Dabei werden 70 % über den Darm und 30 % über die Niere ausgeschieden. Die durchschnittliche Halbwertszeit beträgt ca. 30 Stunden. Der Nachweis erfolgt über die Metaboliten (Göthert et al., 2005).

### ***2.2.1 Psychotrope und vegetative Effekte***

Bei einem Einsatz von  $\Delta^9$ -THC können ferner unerwünschte Substanzeigenschaften auftreten. Infolgedessen werden Nebenwirkungen in dieser Untersuchung miterhoben, und ermöglichen einen Vergleich mit anderen Studien. Die psychotrope Wirkung hängt jedoch von vielen Variablen ab:  $\Delta^9$ -THC-Menge, Applikationsmodus, Umgebung, persönliche Erwartung, frühere Erfahrungen mit  $\Delta^9$ -THC und individuelle Empfänglichkeit für zentralnervöse Veränderungen. Cannabis kann je nach Situation und Individuum unterschiedlich wirken und sogar gegenteilige Effekte haben. Dies könnten auch Gründe für die uneinheitlichen Ergebnisse verschiedener Studien sein (Göthert et al., 2005).

Häufig werden Entspannung, Abrücken von den Alltagsproblemen, Befreiung von Ängsten, angenehme Apathie, milde Euphorie und gesteigertes Wohlbefinden als Wirkung angegeben. Das Denken wird als assoziationsreich, phantasievoll und beglückend erlebt, u.a. akustische und optische Sinneswahrnehmungen werden intensiver. Farben gewinnen an Leuchtkraft und Intensität. Die Zeit scheint langsamer zu vergehen. Manchmal treten auch negative Effekte auf wie ängstliche Unruhe und aggressive Gereiztheit. In hoher Dosis können auch Dissoziationen von Ideen und Gedanken und eine gesteigerte Empfindlichkeit auftreten, seltener Euphoriezustände und Halluzinationen. Höhere Dosen können auch zu akuten Depressions- und Panikanfällen oder leichter Paranoia führen. Dies beruht wohl auf  $\Delta^9$ -THC-induzierten Wahrnehmungsveränderungen. Nur ungewöhnlich hohe, psychotoxische Dosen führen zu Wahnvorstellungen, schwerer Paranoia, Halluzinationen, Orientierungsverlust oder Depersonalisation. Die Reaktionen klingen gewöhnlich rasch ab (Göthert et al., 2005).

Auf die Phase der Hochstimmung folgt eine Phase von Trägheit und Sedierung. Vigilanz wird in Abhängigkeit von der Dosis beeinflusst. Bereits bei 2.5 mg oral verabreichten  $\Delta^9$ -THC geben die Versuchspersonen Euphorie und Müdigkeit als Nebenwirkungen an (Volicer, Stelly, Morris, McLaughlin & Volicer, 1997). Vorwiegend wird die sedative Komponente bei 5-7 mg gerauchten  $\Delta^9$ -THC erfahren, während nach Dosierungen von 15 mg und mehr die Erregung überwiegt. Die sedierende Wirkung hält gewöhnlich länger an (8-12 Stunden) als die der psychotropen Effekte.

Im Rahmen der vegetativen Wirkungen steigt die Pulsfrequenz. Es tritt eine verstärkte konjunktivale Durchblutung (rote Augen) und leichte Tachykardie auf. Konsumenten berichten von gesteigertem Appetit, Mundtrockenheit, leichter Übelkeit und gelegentlichen Schwindelgefühlen. Die Geschwindigkeit muskulärer Reaktionen wird beeinträchtigt und so auch motorische Fertigkeiten (Borg, Gershon & Alpert, 1975). Bedrohliche körperliche Reaktionen oder Folgeschäden sind fast unbekannt; kein tödlicher Ausgang ist bekannt (Göthert et al., 2005).

Die Nebenwirkungen sind bei niedriger Dosierung (< 15 mg) als gering zu bewerten<sup>6</sup>.  $\Delta^9$ -THC (internationaler Freiname: Dronabinol) kann in Deutschland über ein Betäubungsmittelrezept verordnet werden. Derzeitig kommt es in den USA als Arzneistoff bei chemotherapie-induziertem Erbrechen und kachektischen AIDS-Kranken zum Einsatz (Göthert et al., 2005; Robson, 2001; Ruckwied et al., 2004).

### ***2.2.2 Neuroanatomische Lokalisierung der Cannabinoidrezeptoren***

Anhand des Vorkommens der Cannabinoidrezeptoren im Gehirn ergeben sich Hinweise für die Wirkung von  $\Delta^9$ -THC auf neuropsychologische Prozesse, welche in der vorliegenden Arbeit mit Hauptaugenmerk auf den assoziativen Vorgang der Extinktion betrachtet werden.

Alle bekannten zentralnervösen Effekte des  $\Delta^9$ -THC werden über CB<sub>1</sub>-Cannabinoidrezeptoren vermittelt. Sie gehören zu den am weitesten verbreiteten Neurotransmitterelementen im Säugetierhirn. In höchster Dichte befinden sie sich in den Basalganglien, im Hippokampus, im Zerebellum und im Frontalhirn. Das Vorliegen in diesen Strukturen erklärt auch die Veränderung von ihnen jeweils abhängiger Verhaltensweisen unter Cannabiseinfluss – Lokomotion, Euphorie, Zeitwahrnehmung, Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisleistung und sensorische Informationsverarbeitung (Krausz & Lambert, 2000). Auch in der Amygdala und dem Thalamus haben CB<sub>1</sub>-Rezeptoren ein hohes Vorkommen und beeinflussen das Emotionszentrum, das limbische System. Ferner liegen sie in hoher Anzahl im Hypothalamus und der Formatio reticularis vor und wirken dort auf motorische endokrine und vegetative Funktionen (Pritzel et al., 2003). Cannabinoidrezeptoren sind in beinahe allen für Gedächtnis- und Lernprozesse relevanten Hirngebieten (vgl. Kap. 2.1.1.2) in hohem Ausmaß vorzufinden. Das Kapitel 2.2.4 beschäftigt sich eingehend mit der Auswirkung von CB<sub>1</sub>-Aktivierung auf Lernen und Gedächtnis. Als Grundlage soll jedoch zuerst der vermittelnde Wirkmechanismus erläutert werden.

---

<sup>6</sup> Naef, Curatolo, Petersen-Felix, Arendt-Nielsen, Zbinden und Brenneisen (2003) berichten in einer Untersuchung zu analgetischen Eigenschaften bei oral verabreichten 20 mg  $\Delta^9$ -THC-Dosis von folgenden Nebenwirkungen: 100 % der Versuchspersonen empfinden Schläfrigkeit und Mundtrockenheit, 92 % Schwindel, 83 % Veränderung der inneren Wahrnehmung, 75 % Euphorie, 67 % Veränderung der Sinneswahrnehmungen, 58 % Desorientierung, seltsame Gedanken oder Stimmungen, 50 % Kopfschmerzen, Atemschwierigkeiten und Tachykardie, 42 % Verärgerung, Übelkeit, Verdauungsbeschwerden und Schwindel, 33 % Ängstlichkeit, Angespanntheit und Aggressivität. Die Nebenwirkungen wurden alle als „nicht schwer“ bezeichnet. In einer Studie über die Behandlung von Tourettesyndrompatienten, musste nach einer sechswöchigen Behandlungsdauer mit 2.5 bis 10 mg  $\Delta^9$ -THC täglich von 24 Teilnehmern lediglich bei einem die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden (Müller-Vahl, Prevedel, Theloe, Kolbe, Emrich & Schneider, 2003). Ab der Dosis von 10 mg oral verabreichten  $\Delta^9$ -THC traten in einigen Fällen zeitliche Desorganisation, Stimmungsveränderungen und das Gefühl von Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten als Nebenwirkungen auf. Erst bei einer Dosis von 20 oder 30 mg gaben Versuchspersonen Wahrnehmungsverzerrungen und ein Gefühl des Kontrollverlustes von Gedanken an. Symptome des autonomen Nervensystems wie starke Mundtrockenheit, lustiger Geschmack, getrübtetes Sehvermögen und Übelkeit sowie ein unangenehmes morgendliches „hang over“ traten hauptsächlich bei der Dosis von 30 mg auf (Cousens & DiMascio, 1973).

### 2.2.3 *Pharmakodynamik*

Eine Aktivierung der CB<sub>1</sub>-Cannabinoidrezeptoren hat vielfältige Konsequenzen zur Folge und ist daher ein Ausgangspunkt für verschiedene zelluläre Signalverarbeitungsprozesse im Gehirn (Göthert et al., 2005; Howlett, Breivogel, Childers, Deadwyler, Hampson & Porrino, 2004). Wie erfolgt hierbei die Signaltransduktion, dass sich  $\Delta^9$ -THC auf die hier zu untersuchenden Lern- und Gedächtnisprozesse auswirkt?

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren befinden sich überwiegend an Axonen und Nervenenden und greifen somit v.a. in die präsynaptische Modulation der Neurotransmitterausschüttung ein. Cannabinoide binden an präsynaptische CB<sub>1</sub>-Rezeptoren. Eine komplexe Reaktionskette wird in Gang gesetzt, in dem das aktivierte G<sub>i/o</sub>-Protein die Adenylatcyclase (cAMP-Produktion) hemmt.

Dies führt zu einer Blockade der Kalziumkanäle und zur Reduktion des Kalziumeinstroms. Die postsynaptische Signalübertragung wird moduliert, indem nun allgemein vermindert Neurotransmitter aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt freigesetzt werden (Pritzel et al., 2003; Rukwied, Gauter, Schley & Konrad, 2004). Zur Reduktion der Transmitterausschüttung trägt zum anderen ein zweiter, intrazellulärer Mechanismus bei. Durch CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung kommt es ebenfalls infolge der Aktivitätshemmung von Adenylatcyclase zu verminderter Phosphorylierung von K<sup>+</sup>-Kanälen. Das bewirkt einen veränderten Einfluss auf das cAMP-abhängige Enzym PKA, welches wiederum die entsprechenden K<sup>+</sup>-Kanäle aktiviert und zur Verkürzung der Dauer des präsynaptischen Aktionspotentials am Axonende führt (Iversen, 2003). Die Hemmung von PKA bewirkt des Weiteren über eine Verminderung des Natriumeinstroms in die Zelle eine Erniedrigung des Membranpotentials und damit auch eine Abnahme der neuronalen Erregbarkeit. Außerdem hemmt die Reduktion von PKA, wie auch die Modulation der MAPK infolge der CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung, die Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren im Zellkern (Rukwied et al., 2004). Dazu zählen CREB-Proteine (c-AMP responsive element binding Proteine), welche eine Funktion bei der Langzeitpotenzierung einnehmen und strukturelle Zellveränderungen (veränderte synaptische Plastizität und Signaltransduktion, Neubildung von Synapsen) in Zusammenhang mit Lernleistung und Gedächtnisausbildung vermitteln (vgl. Exkurs I Anhang A). Diese Reaktionskette könnte z.B. für die Verhinderung der LTP in der basolateralen Amygdala nach einer CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung verantwortlich sein (Azad et al., 2005).

Eine CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung hemmt, wie oben dargestellt, präsynaptisch die Freisetzung von Neurotransmittern. In Anbetracht von Transmittersystemen, die eine bedeutende Rolle in Erinnerungsprozessen spielen – dazu gehören z.B. das cholinerge, noradrenerge, dopaminerge, serotonerge und v.a. das glutamaterge und GABAerge System – wird verständlich, dass

auf dem Wege dieser Wechselwirkungen Cannabinoide Lernen und Gedächtnis beeinflussen, wenn auch die genaue Wirkungsweise noch nicht gänzlich verstanden ist (Azad, Eder, Marsicano, Lutz, Zieglgänsberger & Rammes, 2003; Rukwied et al., 2004; Varvel, Anum, Niyuhire, Wise & Lichtman, 2005). Das glutamaterge und GABAerge System spielen eine bedeutende Rolle bei Lernprozessen, die dem Hippokampus zugeordnet werden und sind daher im Rahmen dieser Studie von besonderem Interesse. Exogene Cannabinoide haben eine starke Auswirkung auf die GABAerge Hemmung und glutamaterg vermittelte Aktivierung. Glutamat gilt als wichtigster erregender Transmitter, der mit allen neuronalen Lernvorgängen assoziiert ist. Das Elektrophysiologische Phänomen der Langzeitpotenzierung (LTP) und der Langzeitdepression (LTD) an den glutamatergen Synapsen des Hippokampus wird als substantiell für die Gedächtnisbildung angesehen (s. Kap. 2.1.1.2). CB<sub>1</sub>-knockout Mäuse weisen im Hippokampus eine erhöhte Langzeitpotenzierung auf (Bohme, Laville, Ledent, Parmentier & Imperato, 2000). Cannabinoide wirken dem Auftreten von LTP und kurzfristiger LTD entgegen. Sie vermindern die Glutamatausschüttung soweit, dass die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren, welche für LTP und LTD erforderlich ist, nicht erfolgen kann (Iversen, 2003; Rouach & Nicoll, 2003). Die Hemmwirkung von Cannabis auf glutamaterge synaptische Übertragungsvorgänge erklärt somit die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten und den oft berichteten lernbehindernden Effekt (s. Kap. 2.2.4). Das Phänomen der postsynaptischen Enthemmung beschreibt hemmende Transmitter (v.a. GABA) nun als weniger effizient, was dazu führt, dass sonst gehemmte Neurone aktiv werden. (Endo-) Cannabinoide regulieren über diese schnelle retrograde Signaltransduktion von postsynaptischen Zellen zu den sie innervierenden hemmenden Zellen in erster Linie die neuronale Erregbarkeit im Hippokampus und Cerebellum (Wilson & Nicoll, 2001). CB<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen in besonders hohem Maß in GABAergen projizierenden Neuronen vor. Der verminderte Einfluss von GABAerger Hemmung auf die glutamaterge Transmission kann daher zu einer Förderung von Lernvorgängen führen. Dies trifft offensichtlich für Extinktionsprozesse zu (s. Kap. 2.2.5). Cannabinoide beteiligen sich in einer sehr komplexen Weise an der synaptischen Plastizität, welche derweil noch immer nicht vollständig bekannt ist, und dadurch an Lernvorgängen.

### ***2.2.4 Wirkungen von $\Delta^9$ -THC auf Lernen und Gedächtnis***

Das Interesse, mit Hinblick auf die vorliegende Arbeit, gilt den kognitiven Nebenwirkungen einer kurzfristigen, kontrollierten und geringdosierte Cannabiseinnahme, welche in der vorliegenden Konditionierungsstudie stattfindet und mit Ausblick auf die Zukunft möglicherwei-

se psychotherapiebegleitend eingesetzt werden könnte. Die Auswirkungen des  $\Delta^9$ -THC auf verschiedene Lern- und Gedächtnisleistungen werden in dieser Studie dementsprechend kontrolliert. Von einer eingängigen Darstellung kognitiver Beeinträchtigungen infolge eines langandauernden Cannabiskonsums oder -abusus wird daher abgesehen. Zu erwähnen ist dennoch, dass ein starker Cannabiskonsum mit nachteiligen neuropsychologischen Auswirkungen auf Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, exekutive Funktionen und Reaktionsgeschwindigkeiten unbestritten einhergeht (Pope & Yurgelun-Todd, 1996). Hart und Kollegen stellten bei erfahrenen Cannabiskonsumern, nachdem sie Marihuana geraucht hatten, jedoch nur geringfügig nachteilige akute Auswirkung auf die kognitive Leistung bei einer komplexen Aufgabe fest, hauptsächlich in Form einer Verlangsamung (Hart, Gorp, Haney, Foltin & Fischman, 2001). Bei Einsatz einer neuropsychologischen Testbatterie wiesen frühere, starke Cannabiskonsumern nach 4 Wochen keine kognitiven Defizite mehr auf. Nach einem langfristigen Konsum scheinen  $\Delta^9$ -THC-Effekte reversibel zu sein (Pope, Gruber, Hudson, Huestis & Yurgulun-Todd, 2001).

Cannabinoide hemmen, wie oben ausgeführt wurde, erregende glutamaterge synaptische Übertragungsvorgänge, und können dadurch letztlich zur Einschränkung kognitiver Fähigkeiten führen (vgl. Abb. 1-1). Untersuchungen zur akuten Beeinflussung kognitiver Leistungen durch Cannabis erscheinen in ihren Ergebnissen dabei inkonsistent. Die Auswahl in dieser Studie verwendeter neuropsychologischer Tests stützt sich auf die Erkenntnisse, welche in diesem Kapitel berichtet werden.

Eine Vielzahl an Untersuchungen zeigt, dass die Bewältigung komplexer kognitiver Aufgaben (z.B. schwieriger arithmetischer Aufgaben), Kurzzeitgedächtnis, Konzeptbildung, Lernen (Gedächtnisintrusionen beim Wiedererkennen und freien Abruf), Aufmerksamkeit, komplexe Reaktionszeiten, Signalerkennung, Vigilanz (insbesondere für lange und langweilige Aufgaben) und die Fähigkeit zur Reaktionshemmung als vom Neokortex vermittelte Effekte durch Cannabinoide stark beeinträchtigt werden. Auch Veränderungen in assoziativen und wahrnehmenden Vorgängen werden beschrieben. Zeitwahrnehmung und Sinneswahrnehmungen werden als verändert empfunden (Chait & Pierri, 1992; Earleywine, 2002; Hampson & Deadwyler, 1999; Iversen, 2003; Julien, 1997; Müller-Vahl, Prevedel, Theloe, Kolbe, Emrich & Schneider, 2003).

Da akkurate Weiterverarbeitung von Informationen zu Beginn schon eine korrekte Informationswahrnehmung erfordert, können die im vorausgegangenen Abschnitt aufgezählten Beeinträchtigungen Erklärungen für weitere kognitive Verzerrungen bieten. Beispielsweise kann eine Störung bei Gedächtnisprozessen eventuell infolge einer Störung der Verarbeitung sensorischer Informationen auftreten, wie durch mangelnde Segregation von Informationen, und

schließlich auch auf veränderte Abläufe in der Hippokampusformation zurückgeführt werden (Hampson & Deadwyler, 1999). Denn der Hippokampus spielt, als Teil des medialen Temporalapparats, eine wichtige Rolle in der Bildung von deklarativem bzw. episodischem Gedächtnis. Enkodierung, Konsolidierung und Abruf von Informationen erfolgt in Abhängigkeit vom Hippokampus und lässt eine Wechselwirkung mit den dort dichtbesetzten  $CB_1$ -Rezeptoren vermuten (Riedel, 1999). Dementsprechend tritt nach Cannabiskonsum eine Störung im sofortigen Erinnern, Enkodieren, im Kurzzeitgedächtnis und im Abruf von Gedächtnisinhalten auf. Dabei scheint jedoch nur der Akquisitionsprozess – nach Davies, Perwee und Riedel (2002) somit das Arbeitsgedächtnis – von der  $CB_1$ -Rezeptormodulierung abhängig zu sein, da  $\Delta^9$ -THC keine Defizite beim Abruf bereits konsolidierter Informationen erzeugt. Ratten weisen eine stark beeinträchtigte Objektwiedererkennung auf, wenn ihnen vor dem Lernen eine Endocannabinoidanalogue oder ein  $CB_1$ -Rezeptoragonist injiziert wird (Kosiorsek, Hryniewicz, Bialuk, Zawadzka & Winnicka, 2003). Wurde Mäusen  $\Delta^9$ -THC vor der Erfahrung einer Niederlage durch einen aggressiven Gegner verabreicht, konnten sie sich am folgenden Tag nicht mehr an das Ereignis „erinnern“, denn sie zeigten kein übliches submissives Verhalten (Frischknecht, Siegfried, Schiller & Waser, 1985). Das Lernen von episodischen, autobiografischen Inhalten wird durch Cannabis erschwert (Earleywine, 2002). Auch räumliche Orientierung wird, da sie hippokampusabhängig ist, durch den Einfluss eines  $CB_1$ -Rezeptorantagonisten beeinträchtigt (Lichtman, Dimen & Martin, 1995).

Dagegen werden einfache reflexartig ausgeführte Tätigkeiten, einfaches Lernen (z.B. von Wortlisten oder Paarassoziationen), Abstraktionsvermögen und Langzeitgedächtnisleistungen wie der Wortschatz (Wortflüssigkeit), kaum beeinflusst (Chait & Pierri, 1992; Earleywine, 2002; Hampson & Deadwyler, 1999; Iversen, 2003; Julien, 1997; Müller-Vahl et al., 2003). Die Verabreichung eines Extraktes aus der Frucht der Cannabispflanze an Mäuse führte zu einer Aktivierung von Calcineurin, welches vermutlich für eine aktivitätsabhängige Modulation synaptischer Wirksamkeit bedeutsam ist (LTP und LTD) und somit auf Lern- und Gedächtnisprozesse Einfluss nimmt. Mäuse, die in ihrer Lern- und Gedächtnisleistung durch verabreichte chemische Substanzen beim passiven Vermeidungslernen und in räumlichen Aufgaben (Labyrinth) eingeschränkt waren, zeigten sogar eine wiederhergestellte normale Leistung, wenn sie eine niedrige Dosis eines Cannabisauszugs erhalten hatten (Luo, Yin, Wu & Wei, 2003).

Einige kognitive Abläufe bleiben von  $\Delta^9$ -THC definitiv unbeeinträchtigt, und manche sind nicht unter allen Bedingungen replizierbar (u.a. Borg, Gershon & Alpert, 1975). Oft weisen Humanstudien, die keine Effekte aufdecken, eine geringe Stichprobengröße auf. Dies schmä-

lert die Möglichkeit, kleine Unterschiede zu erfassen (Earleywine, 2002). Nach Cohen (1990) wären zur Entdeckung großer Unterschiede zwischen Konsumenten und Nichtkonsumenten Stichprobengrößen von mindestens  $N = 25$  pro Gruppe erforderlich. Aber auch durch Variationen in Dosis, Verabreichungsform (oral oder inhaliert; pflanzliches Cannabis, welches eine Vielzahl von Cannabinoiden enthält, oder reines  $\Delta^9$ -THC), Messzeitpunkten, Zeit seit dem Zurückliegen des letzten Konsums, Toleranzgrenzen der Versuchspersonen, Aufgabenstellung und Untersuchungsrahmen resultieren unterschiedliche Ergebnisse (Curran, Brignell, Fletcher, Middleton & Henry, 2002). Manche Studien zeigen keine Beeinträchtigungen bei simplen Reaktionszeitmessungen nach einer Verabreichung von 10 mg  $\Delta^9$ -THC (Braden, Stillman & Wyatt, 1974). Dornbusch, Fink und Freedman (1971) fanden z.B. nur bei einer höheren Dosis von 22.5 mg gerauchten  $\Delta^9$ -THC eine Auswirkung auf das Kurzzeitgedächtnis, auf einfache Reaktionszeit, auf EEG und Herzrate, aber nicht mit 7.5 mg. Heishman, Arasteh und Stitzer (1997) fanden auch bei einer hohen gerauchten Dosis keine verlangsamten Reaktionszeiten. Andere Studien weisen trotz vergleichbarer  $\Delta^9$ -THC-Dosis auf Einschränkung oder Verbesserung der Vigilanz. Ebenso bestehen widersprüchliche Befunde zum Einfluss auf die Enthemmung im Strooptest und in Tests zur Impulsivität (Earleywine, 2002).  $\Delta^9$ -THC kann bestimmte Arten von impulsivem Verhalten verstärken, während es auf andere keine Auswirkungen hat. In der Untersuchung von McDonald, Schleifer, Richards und de Wit (2003) traten impulsive Reaktionen<sup>7</sup> bei der Stop-Aufgabe (Hemmung einer motorischen Reaktion) und eine unerwartete Überschätzung kurzer Zeitintervalle auf. Unbeeinflusst blieben die Go/no-go-Aufgabe (Hemmung einer falschen Antwort), das Nichtberücksichtigen von verzögerten Verstärkern und die Schätzung langer Zeitintervalle. Fraglich bleibt, ob  $\Delta^9$ -THC kognitive Hemmung tatsächlich nicht beeinträchtigt oder die Operationalisierung der Tests unangemessen war.

In einer Untersuchung von Patienten mit Tourettesyndrom zeigte sich nach einer einmaligen oralen Gabe von 5, 7.5 oder 10 mg  $\Delta^9$ -THC im Vergleich zur Placeboeinnahme keine neuropsychologischen Leistungsunterschiede im Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B; Merz, Lehrl, Galster & Erzigkeit, 1975), Benton Visual Retention Test (BVRT; Benton, 1945), Signalerkennung (Swets, Green, Getty & Swets, 1978), Wiener Reaktionszeit (Vienna Reaction Time), anhaltende Aufmerksamkeit (Arnold, 1975) und geteilte Aufmerksamkeit (TAP; Zimmermann & Fimm, 1989), Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter & Durwen, 1990) und in der Zahlenspanne (Hamburger-Wechsler Intelligenztest; Wechsler, 1945) (Müller-Vahl, Koblenz, Jöbges, Kolbe, Emrich & Schneider, 2001). McDonald et al.

---

<sup>7</sup> Die Testung erfolgte zum Zeitpunkt der höchsten Substanzwirkung, i.e. 100 Minuten nach einer oral verabreichten Kapsel von 7.5 oder 15 mg  $\Delta^9$ -THC (Marinol®).

(2003) fanden bei Dosen von 7.5 und 15 mg ebenfalls weder Effekte in der Zahlenspanne vorwärts – im Gegensatz zur Zahlenspanne rückwärts – noch in einem verbalen Lerntest (Hopkins Verbal Learning Task ähnelt stark dem VLMT). Auch in einer Studie zur Tourette-Symptomatik zeigte sich bei Müller-Vahl und Kollegen (2003) bei einer Dosissteigerung des  $\Delta^9$ -THC von 2.5 auf 10 mg über sechs Wochen keine Beeinträchtigung im VLMT, BVRT und in der TAP.

Curran, Brignell, Fletcher, Middleton und Henry (2002) testeten fünfzehn männliche Gelegenheitskonsumenten, die mindestens 3 Woche zuvor kein Cannabis eingenommen hatten, dreimal im Abstand von je einer Woche mittels einer neuropsychologischen Testbatterie, nachdem sie 7.5 mg, 15 mg  $\Delta^9$ -THC oder das Plazebo eingenommen hatten (zur Übersicht der Ergebnisse s. Tab. 2-1). Im Gegensatz zu den Befunden von Müller-Vahl et al. (2001, 2003) und McDonald et al. (2003), aber konform mit Ansichten aus der Literatur, worin der verbale Lerntests als verlässliches Maß für cannabinoide Beeinträchtigung gesehen wird (vgl. Earleywine, 2003), fanden Curran et al. (2002) im verbalen Lerntest (Bushke Selective Reminding Task)<sup>8</sup> einen deutlichen Unterschied zum Plazebo bei einer Einnahme von 15 mg nach 2 Stunden; auch bei 7.5 mg traten Beeinträchtigungen auf, aber von nichtsignifikanter Größe. Der Test zur anhaltenden Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis (Rapid visual information processing task: 10 Minuten lang soll bei drei hintereinander erschienenen entweder geraden oder ungeraden Ziffern ein Taste gedrückt werden) zeigte hinsichtlich der genauen Ausführung einen beeinträchtigenden Trend des Substanzeffektes, aber keine Auswirkungen auf Reaktionszeiten. Auch im kurzen Test zum Arbeitsgedächtnis (Serial seven subtraction test: 90 Sekunden lang wird von einer dreistelligen Zahl fortlaufend sieben subtrahiert) bestanden in der Rechenleistung keine Nachteile durch  $\Delta^9$ -THC. Die Leistung der zentralen Exekutive (Baddeley reasoning task: Entscheiden über logisch richtige oder falsche Aussagen) war nur in der Reaktionszeit bei beiden Dosen beeinträchtigt, aber nicht in der Genauigkeit. In der Aufgabe zur psychomotorischen Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit (Choice reaction time task: sobald einer von vier Buchstaben erschien, sollte mit einer diesem zugewiesenen Taste schnell reagiert werden) wurde nicht die Geschwindigkeit beeinträchtigt, sondern nur die Fehlerquote war durch 15 mg nach einer Stunde und durch 7.5 mg nach zwei und acht Stunden erhöht. Ebenso war in der Aufgabe zur einfachen fokussierten Aufmerksamkeit (Digit cancellation task: schnelles und exaktes Durchstreichen einer oder zweier Ziffern aus einem Ziffernpool) nur die Fehlerquote und nicht die Geschwindigkeit durch  $\Delta^9$ -THC betroffen. Die einfache Reaktionszeitmessung (Simple reaction time task: sofortiges drücken einer Taste,

---

<sup>8</sup> Eine Liste von Wörtern wird dreimal vorgesprochen. Der Proband soll die Wörter jeweils frei wiedergeben, zuletzt nach einer Zeitspanne von 30 Minuten.

sobald ein Signal erscheint) war durch 15 mg nach zwei Stunden beeinflusst. Die genannten Tests waren alle vor der Substanzeinnahme durchgeführt worden, sowie 1, 2, 4, 6, 8 und 24 Stunden danach. Zusätzlich wurden die folgenden Testleistungen vor der Einnahme und 2 und 6 Stunden danach gemessen. Die sofortige und die verzögerte (45 Minuten) Nacherzählung eines zuvor gehörten Prosaabschnittes war 2 Stunden nach der THC-Einnahme durch die höhere Dosis beeinträchtigt. Das implizite Gedächtnis (Wortstammergänzungen als eine Primingaufgabe) blieb unbeeinträchtigt. Die Wortflüssigkeit war bei der Dosis von 15 mg nach 6 Stunden verbessert. Die wahrnehmungsabhängige motorische Leistung (Gibson spiral maze) war unter beiden Dosen nach 2 Stunden schneller, bei 15 mg auch nach 6 Stunden, wies aber mehr Fehler im Vergleich zum Placebo auf.

Während eines hohen Plasmaspiegels (nach 2 Stunden) erhöhten sich in mehreren Aufgaben Geschwindigkeits- und Fehlerquote, das ein „gewagteres“

**Tabelle 2-1.** Veränderung kognitiver Leistungen durch  $\Delta^9$ -THC, aus Curran et al. (2002).

Test	THC-Dosis	
	7.5 mg	15 mg
Verbaler Lerntest <i>Bushke Selective Reminding Task</i>	X <sup>↓</sup> n.s.	X <sup>↓</sup> n.s.
Anhaltende Aufmerksamkeit & Arbeitsgedächtnis <i>Rapid visual information processing task</i>	X <sup>↓</sup> n.s.	X <sup>↓</sup> n.s.
Genauigkeit Reaktionszeiten	–	–
Arbeitsgedächtnis <i>Serial seven subtraction test</i>	–	–
Zentrale Exekutive <i>Baddeley reasoning task</i>	X <sup>↓</sup>	X <sup>↓</sup>
Genauigkeit Reaktionszeit	–	–
Psychomotorische Geschwindigkeit & Aufmerksamkeit <i>Choice reaction time task</i>	X <sup>↓</sup>	X <sup>↓</sup>
Fehlerquote Reaktionszeit	–	–
Fokussierte Aufmerksamkeit <i>Digit cancellation task</i>	X <sup>↓</sup>	X <sup>↓</sup>
Fehlerquote Reaktionszeit	–	–
Einfache Reaktionszeit <i>Simple reaction time task</i>	–	X <sup>↓</sup>
Prosanacherzählung <i>Sofortige</i>	–	X <sup>↓</sup>
<i>Verzögerte</i>	–	X <sup>↓</sup>
Implizites Gedächtnis <i>Wortstammergänzung</i>	–	–
<i>Wortflüssigkeit</i>	–	X <sup>↑</sup>
Wahrnehmungs-motorische Leistung <i>Gibson spiral maze</i>	X <sup>↓</sup>	X <sup>↓</sup>
Fehlerquote Reaktionszeit	X <sup>↑</sup>	X <sup>↑</sup>

Anmerkung: X<sup>↓</sup>, die Leistung wird durch  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigt; X<sup>↑</sup>, die Leistung wird verbessert; –, die Leistung bleibt unbeeinflusst; n.s., der Effekt ist nicht signifikant.

Geschwindigkeits-Genauigkeits-Verhältnis widerspiegelte. Curran et al. (2002) zogen den Schluss,  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigt dosisabhängig das episodische Gedächtnis und Lernen. Das Arbeitsgedächtnis bleibe unbeeinträchtigt (s.o. nicht nach Davies et al., 2002), ebenso wahrnehmungsgebundenes Priming.

Neben dieser widersprüchlichen Befundlage lässt sich die Frage einer Beeinträchtigung durch  $\Delta^9$ -THC leider nicht global für kognitive Leistungen und die einzelnen Gedächtnissysteme beantworten, sondern ist bei jedem neuropsychologischen Test unter den jeweiligen Untersuchungsbedingungen neu zu stellen. Generell lässt sich zusammenfassen, dass ein Lösen von Aufgaben, die ein kompliziertes, sorgfältiges und schnelles Denken erfordern, unter Cannabi-

biseinfluss erschwert erscheint und der Erwerb deklarativer Gedächtnisinhalte im Vergleich zu impliziten offensichtlich stärker beeinträchtigt wird.

### ***2.2.5 Cannabinoide, assoziatives Lernen und Extinktion***

Eine Hemmung des Cannabinoidsystems verbessert Leistung in verschiedenen Gedächtnisaufgaben. Der CB<sub>1</sub>-Rezeptoragonist SR141716 fördert bei Mäusen das soziale Wiedererkennungsgedächtnis (Terranova et al., 1996), die Objektwiedererkennung (Reibaud, Obinu, Ledent, Parmentier, Böhme & Imperato, 1999) und bewirkt weniger Fehler im strahlenförmigen Labyrinth (Lichtman, 2000). Die Leistung in operanten Lernparadigmen wird jedoch nicht mit Antagonisten verbessert (Hampson & Deadwyler, 2000). Varvel und Lichtman (2002) vermuten, dass der Unterschied möglicherweise an der Zeitkomponente der gestellten Aufgaben liegt. Objektwiedererkennung erfordere das Memorieren von Informationen für grundsätzlich längere Zeit (Minuten bis Tage) während bei operanten Aufgaben die Informationen nur sekundenlang behalten werden müssten. Das Endocannabinoidsystem wirke wahrscheinlich in Extinktions- oder Vergessensprozessen mit Informationen, die für längere Zeit behalten werden. Normale und CB<sub>1</sub>-knockout Mäuse lernen in einer Studie von Varvel und Lichtman (2002) gleich gut das Auffinden einer Plattform im Wasserlabyrinth. Wurde die Plattform jedoch verlegt, neigten die knockout Mäuse zu einer erhöhten Perseveranz, indem sie wiederholt zum ursprünglichen Ort der Plattform zurückkehrten, obwohl ihnen der neue Ort mehrfach gezeigt worden war. Erst als eine Abweichung vom zuvor gelernten Verhalten verlangt wurde, zeigten sich die knockout Mäuse benachteiligt. Dies spricht gegen eine Interpretation als Defizit in allgemeinen Mechanismen des Verhaltenserwerbes, -enkodierung oder -speicherung, denn sonst wäre schon das anfängliche Lernen unterschiedlich erfolgt. Das Endocannabinoidsystem scheint folglich eine Rolle in aktiven „Vergessensprozessen“ zu spielen, die eine aktive Unterdrückung von zuvor gelernten Assoziationen erfordern (Varvel & Lichtman, 2002). Wenn das Endocannabinoidsystem in Vergessens- bzw. Extinktionsprozesse involviert ist, dann könnte seine Hemmung (z.B. durch Entfernung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren) im Sinne eines verbesserten Gedächtnisses erscheinen, weil ein Behalten länger andauert. Folglich werden dann Lernvorgänge gestört, die eine Unterdrückung von zuvor Gelerntem – so der Fall bei Extinktionsprozessen – verlangen (Lichtmann, 2000). Je nach Paradigma kann eine Hemmung der Cannabinoidrezeptoren eine Verbesserung oder Beeinträchtigung von Lernen bewirken. Die auf exogen angewandte Cannabinoide folgende CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung und damit verbundene beobachteten kognitiven Defizite könnten ein Ergebnis der Überstimu-

lierung dieses natürlichen Prozesses sein (Varvel & Lichtman, 2002).

Endocannabinoide werden mit der Modulierung von Neurotransmitterausschüttung (Di Marzo et al., 1998) und Gedächtnisausbildung (Hampson & Deadwyler, 1998; Reibaud et al., 1999) in Verbindung gebracht (s. Kap. 2.2.3). Marsicano und Kollegen (2002) beschäftigten sich mit dem Beitrag der Endocannabinoidausschüttung und Cannabinoidrezeptoraktivierung zur Furchtextinktion. Sie untersuchten die Bedeutung des Cannabinoidsystems für die Akquisition, Gedächtnisspeicherung und Extinktion im Rahmen der klassischen Furchtkonditionierung bei Mäusen. CB<sub>1</sub>-Rezeptor-knockout Mäuse verhielten sich normal im Erwerb und der Aufrechterhaltung von Furcht vor einem Ton, der mit einem elektrischen Reiz gepaart worden war. Doch die Extinktion, in welcher man den Ton ohne Verstärkung über mehrere Testdurchgänge hinweg dargeboten hatte, wurde behindert. Mäuse, denen der CB<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist SR141716A vor dem Extinktionstraining injiziert worden war, zeigten sich in der Extinktion während der Lerndurchgänge (within-session) und in der Extinktionsaufrechterhaltung beeinträchtigt. Das traf nicht für Mäuse zu, die den Antagonisten schon vor der Akquisition oder erst zum Extinktionstest erhalten hatten. Die knockout Mäuse und Mäuse, denen der Antagonist verabreicht worden war, verhielten sich in Hinsicht auf Ängstlichkeit oder Schmerzempfinden gegenüber den Kontrollmäusen völlig gleich. Eine Mitwirkung von Anxiolyse oder Analgesie an den Ergebnissen kann daher ausgeschlossen werden.

Der Beitrag des CB<sub>1</sub>-Rezeptors zur Extinktion führt zur Annahme, dass die Endocannabinoidausschüttung während oder kurz nach dem Extinktionstraining heraufreguliert wird. Marsicano et al. (2002) untersuchten die Endocannabinoidkonzentrationen in der basolateralen Amygdala und im medialen präfrontalen Kortex von Mäusen, die (a) nach der Furchtkonditionierung eine Extinktion erfahren hatten oder zum Kontrollvergleich (b) anstelle der Furchtkonditionierung ungepaarten Reizen ausgesetzt worden waren oder (c) einer Furchtkonditionierung ausgesetzt waren, aber keine Extinktion erhalten hatten. Während sich die Konzentration im präfrontalen Kortex für die Gruppen nicht unterschied, zeigte nur die Gruppe a (Furchtkonditionierung und Extinktion) ein erhöhtes Endocannabinoidvorkommen in der Amygdala. Eine elektrophysiologische Untersuchung der basolateralen Amygdala (BLA) *in vitro* deckte einige Unterschiede im Eingangswiderstand, im Membranruhepotential und in der Langzeitpotenzierung zwischen knockout oder mit Antagonisten behandelten Mäusen und den Kontrollmäusen auf. Bei einer niederfrequenten Stimulierung der BLA erwies sich in Gehirnproben der Experimentalmäuse, dass die Langzeitdepression hemmender, über GABA vermittelter postsynaptischer Abläufe blockiert war. Der Abruf von aversiven Erinnerungen ging scheinbar bei normalen Mäusen mit einer Aktivierung des Endocannabinoidsystems in der BLA einher, was möglicherweise zu LTD, einer Verminderung GABA-vermittelter Aus-

schüttung, führte. Marsicano und Kollegen sehen ihre Ergebnisse als ein Hinweis darauf, dass die über CB<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelte Hemmung GABAerger Netzwerke in der Amygdala zu einem verstärkten Reagieren der glutamatergen Hauptneurone führt und damit zu Unterdrückung von behavioralen Reaktionen, d.h. zur Verhaltensexstinktion, beiträgt. Die CB<sub>1</sub>-Aktivierung erweist sich für den Zeitpunkt der Gedächtnisextinktion erforderlich: Endocannabinoide erleichtern offensichtlich Extinktion durch ihre gezielten hemmenden Effekte auf lokale hemmende Netzwerke in der Amygdala, also durch eine dortige Aktivierung. Cannabinoide könnten sich daher für einen therapeutischen Einsatz bei Störungen eignen, die mit unangemessenem Beibehalten negativer Erinnerungen oder unangebrachter Reaktionen auf unangenehme Situationen einhergehen, wie z.B. bei posttraumatischen Belastungsstörungen, Phobien und Formen chronischer Schmerzen (Marsicano et al., 2002).

Chhatwal, Davis, Maguschak und Ressler (2005) replizierten den extinktionshemmenden Effekt nach einer Furchtkonditionierung mit einer sehr geringen Dosis des CB<sub>1</sub>-Antagonisten SR141716A. Die niedrige Dosis deutet auf eine äußerst empfindliche Aktivierung auf dem Level der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren während des Extinktionstrainings. Der Nachweis einer extinktionsfördernden Wirkung durch einen Agonisten (WIN 55,212-2) scheiterte. Vermutlich, weil der CB<sub>1</sub>-Rezeptor infolge einer direkten Agonistenverabreichung, die wahrscheinlich zu hoch dosiert war, sehr schnell herunterreguliert wurde oder nach der anhaltenden Aktivierung desensitivierte. Außerdem zeigten sie, dass eine Aktivierung des endogenen Cannabinoidsystems während des Extinktionsprozesses durch den Einsatz von AM404, eines Hemmers der cannabinoiden Wiederaufnahme und Zersetzung, verstärkt werden kann und zur Förderung der Verhaltensexstinktion beiträgt. Extinktion erwies sich unter der Gabe von AM404 als robuster, denn der Hemmer verminderte im Gegensatz zur Kontrollgruppe die schockinduzierte Wiederauffrischung der Furcht.

Viele Studien deuten auf die Wichtigkeit der basolateralen Amygdala für die Extinktion konditionierter Furcht (z.B. Davis et al., 2003; Falls, Miserendino & Davis, 1992). Auch Chhatwal et al. (2005) fanden in der *in situ* Hybridisierung eine stark erhöhte Expression der mRNA für das CB<sub>1</sub>-Protein spezifisch in der BLA. Bei der CB<sub>1</sub>-Aktivierung, die zur verstärkten LTD durch eine verringerte präsynaptische GABA-Ausschüttung führt, werden präsynaptische NMDA- und Cannabinoidrezeptoren gleichzeitig aktiviert. Dabei reguliert die CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung die Aktivität verschiedener Kinasen und Phosphate innerhalb der BLA, und so auch der MAPK und Calcineurin, welche speziell für Extinktionslernen benötigt werden (Cannich et al., 2004).

Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor scheint nur für die Extinktion negativ motivierter Gedächtnisinhalte von Bedeutung zu sein. Dementsprechend fanden Hölter, Kallnik, Wurst, Marsicano, Lutz und

Wotjak (2005) in einem appetitiv motivierten operanten Konditionierungsparadigma keine Extinktionshemmung bei CB<sub>1</sub>-knockout Mäusen. Die Autoren führen dies auf unterschiedliche zelluläre bzw. molekulare Abläufe zurück, die der Extinktion von positiven und negativen Gedächtnisinhalten zugrunde liegen.

Die Befunde sprechen stark für eine Verbindung zwischen der endocannabinoiden Modulation und der einer Extinktion zugrundeliegenden Plastizität (vgl. Abb. 1-1). Während D-Cycloserin alle NMDA-Rezeptoren aktiviert, könnte es theoretisch Furchtlernen ebenfalls wie Extinktion fördern. Dagegen führt eine Beeinflussung des Cannabinoidsystems (sei es durch CB<sub>1</sub>-knockout oder pharmakologische Hemmung) nicht zu einer Beeinflussung von Furchtlernen bzw. -konditionierung. Es ist also nicht notwendig für exzitatorisches Lernen. Die CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivierung scheint vielmehr ausschließlich für inhibitorisches Lernen innerhalb der basolateralen Amygdala verantwortlich zu sein und ist somit ganz spezifisch für die Extinktion assoziativ gelernter Reaktionen.

## 2.3 FRAGESTELLUNG

### 2.3.1 Herleitung und Vorhaben

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob die Extinktion einer konditionierten Furchtreaktion mittels einer Gabe von  $\Delta^9$ -THC beschleunigt werden kann. Dabei wird der Einfluss impliziter und expliziter Lern- und Gedächtnisvorgänge berücksichtigt.

Den Anlass für diese Studie gibt die Erkenntnis, dass das Cannabinoidsystem von spezifischer, grundlegender Bedeutung für Extinktionsprozesse ist (s. Kap. 2.2.5). Bisher ist allerdings noch nicht geklärt, ob eine Aktivierung durch externe Zufuhr eines Agonisten die Extinktion einer gelernten Angstreaktion erleichtern könnte. Diese Diplomarbeit entstand als Pilotstudie zur Erforschung einer zukünftigen Möglichkeit der pharmakologischen Unterstützung von Lernvorgängen durch  $\Delta^9$ -THC während einer Psychotherapie bei Patienten, die sich aufgrund von z.B. Schmerz- oder Angststörungen einer Konfrontationstherapie unterziehen. Die Expositionstherapie weist starke Ähnlichkeiten mit dem Extinktionsvorgang in einem klassischen Konditionierungsparadigma auf. Die vorliegende Arbeit hatte die Überprüfung einer Extinktionserleichterung von klassisch konditionierter Furcht unter dem Einfluss von  $\Delta^9$ -THC zum Ziel, um somit richtungsweisende Aussagen zur Nützlichkeit eines begleitenden pharmakologischen Einsatzes für die Psychotherapie zu erbringen (s. Kap. 2.1.4.3).

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren haben das höchste Vorkommen in gedächtnisrelevanten Gehirnbereichen, wie im präfrontalen Kortex und limbischen System, v.a. im Hippokampus (s. Kap. 2.2.2). Während implizite Lern- und Gedächtnisfunktionen durch akute THC-Einnahme offenbar unbeeinflusst bleiben, treten bei diversen expliziten Gedächtnisleistungen Defizite auf. Versuchspersonen zeigen sich insbesondere bei komplexen Leistungen beeinträchtigt, die abhängig sind von Aufmerksamkeit, exekutiven Funktionen sowie Kurzzeitgedächtnis, z.B. bei Reaktionszeitaufgaben, Interferenzaufgaben, Problemlösen und verbalem Lernen (s. Kap. 2.2.4).

Innerhalb eines klassischen differentiellen Verzögerungsparadigmas ist noch immer unklar, welche genaue Rolle expliziten und impliziten kognitiven Prozessen zukommt und in welchem speziellen Bedeutungszusammenhang beide Ebenen zueinander stehen (s. Kap. 2.1.3). Um einen potentiell störenden Einfluss expliziter Gedächtnisfunktionen auf die Furchtkonditionierung außen vor zu halten, wird die Konditionierung in dieser Arbeit weitestgehend implizit durchgeführt. Für dieses Vorgehen spricht auch, dass die Aufrechterhaltung des Angstgedächtnisses zu einem bedeutsamen Teil auf impliziten Assoziationen beruht (Field & Lawson, 2003; Hermann, 2002; MacLeod & Rutherford, 1998; Teachman & Woody, 2003). Auch in dieser Untersuchung soll der Furchterwerb daher unbewusst stattfinden. Eine Trennung von expliziten und impliziten Abläufen in der Konditionierung ist das Ziel: So soll durch das Ausführen einer Distraktionsaufgabe während des Lernexperimentes dem Erwerb von explizitem Kontingenzwissen vorgebeugt werden. In der Auswahl des Stimulusmaterials für die Konditionierung und die Maskierungsaufgabe wird sich diese Arbeit an das Vorgehen von Carter et al. (2003) anlehnen.

Zwei unterschiedliche Töne werden in der vorliegenden Arbeit als konditionierte Reize in einem differentiellen Verzögerungsparadigma verwendet, innerhalb dessen die Darbietung des CS<sup>+</sup> mit der Verabreichung eines leicht schmerzhaften, elektrischen Reizes abschließt. Subjektive Einschätzungen und peripherphysiologische Parameter werden eingesetzt, um die konditionierte Reaktion zu charakterisieren. Als emotionale Reaktion auf den CS<sup>+</sup> sollte sich die CR durch negative Valenz und stärkere Erregung in den subjektiven Reizeinschätzungen äußern. Ausserdem wird als Folge des Furchterwerbs eine Erhöhung der elektrodermalen Aktivität, der Herzrate und der Aktivität des M. corrugator, sowie eine Potenzierung der Schreckreflexamplitude erwartet. Aufgrund des begrenzten Rahmens der vorliegenden Arbeit werden die Aktivitäten des M. corrugator und M. orbicularis oculi sowie die Herzrate jedoch nicht ausgewertet. Die Bewusstheit der CS-UCS-Kontingenz wird unmittelbar nach der Akquisition mittels eines von Clark und Squire (1999) entlehnten und angepassten Fragebogens gemessen. Als Folge der Ablenkung vom Lernexperiment durch die Distraktionsaufgabe wird

angenommen, dass die Probanden über kein Kontingenzwissen verfügen werden. Nach der Akquisition nehmen die Probanden im Rahmen eines randomisierten plazebo-kontrollierten experimentellen Designs mit Doppelblindung einmalig entweder eine Kapsel mit Dronabinol oder Plazebo oral ein. Die Dronabinolkapsel enthält 10 mg  $\Delta^9$ -THC. Geringe vorübergehende Nebenwirkungen (vgl. Kap. 2.2.1) und leichte kognitive Beeinträchtigungen (vgl. Kap. 2.2.4) sind zu erwarten. Die Versuchspersonengruppe, welche das Dronabinol eingenommen hat, sollte erwartungsgemäß eine verstärkte Extinktion der CR im Gegensatz zur Plazebogruppe aufweisen.

Um den Einfluss einer möglichen Beeinträchtigung expliziter Gedächtnisfunktionen zu kontrollieren, wird die Leistung verschiedener Gedächtnisaspekte mittels einer neuropsychologischen Testbatterie am Untersuchungstag nach der Einnahme des  $\Delta^9$ -THC und zu einem früheren Zeitpunkt erfasst. Die verschiedenen Tests messen die Aspekte Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Kurzzeitgedächtnis, explizites und implizites Langzeitgedächtnis. Es wird wahrscheinlich keinen Zusammenhang zwischen der Leistung in den durch THC-beeinträchtigten kognitiven Tests und dem Extinktionsverlauf der CR bestehen, da der assoziative Lernprozess unabhängig von Bewusstheit, und somit von Aufmerksamkeit und expliziten Gedächtnisleistungen abläuft. Die Replikation in der Literatur am häufigsten berichteter beeinträchtigender THC-Effekte soll außerdem eine Quantifizierung der gewählten Dosis ermöglichen und deren maßgebende Wirkung auf kognitive Vorgänge bestätigen. Es wird eine Beeinträchtigung durch  $\Delta^9$ -THC in den Aufgaben zur Messung des Kurzzeitgedächtnisses, des deklarativen Langzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und komplexerer Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis erwartet. In Aufgaben zur Messung des impliziten Langzeitgedächtnisses und in einfacheren Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis werden keine Unterschiede zur Plazebogruppe erwartet.

Zusätzlich werden zur Kontrolle der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik in regelmäßigen Abständen nach der Substanzeinnahme Blut-, Urinspiegel und subjektive Einschätzungen der Nebenwirkungen und psychoaktiven Wirkungen erhoben. Es werden ausschließlich gesunde, männliche Probanden im mittleren Alter getestet, die kein Cannabis konsumieren oder deren letzter Cannabiskonsum zumindest vier Wochen zurückliegt. So sollen hormonelle, altersbedingte und potenziell durch häufigen Konsum bedingte physiologische und kognitive Faktoren kontrolliert werden. Die körperliche und psychische Gesundheit wird anhand von Interviews geprüft, die allgemeine Befindlichkeit, Persönlichkeitseigenschaften und das Intelligenzniveau über eine Erhebung mittels Fragebögen.

### 2.3.2 Hypothesen

**Voraussetzungen zur Untersuchung der Modulation der Extinktion durch  $\Delta^9$ -THC.** Um die Arbeitshypothesen untersuchen zu können, sind die folgenden zwei Voraussetzungen zu erfüllen.

- V1: Alle Versuchspersonen zeigen eine differentielle konditionierte Reaktion in der Untersuchungsphase der Akquisition, die sich in den abhängigen Variablen subjektive Valenzeinschätzung, subjektive Erregungseinschätzung und Hautleitfähigkeit äußert.
- V2: Der implizite Lernprozess drückt sich aus, indem die Versuchspersonen die Kontingenz von CS<sup>+</sup> und UCS nicht explizit angeben können. Sollten einige Versuchspersonen eine Bewusstheit der Kontingenz erlangt haben, wird überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen Kontingenzbewusstheit und Konditionierung besteht.

#### **Hypothese zum Einfluss von $\Delta^9$ -THC auf Extinktion**

- H1: Die Experimentalgruppe, welche Dronabinol eingenommen hat, weist im Verlauf der Extinktionsphase eine schnellere Abnahme in der differentiellen konditionierten Reaktion auf, die sich in den abhängigen Variablen subjektive Valenzeinschätzung, subjektive Erregungseinschätzung und Hautleitfähigkeit äußert.

#### **Hypothesen zur kognitiven Leistung und $\Delta^9$ -THC-Einfluss**

- H2: Die Leistung der THC-Gruppe wird in Tests zur Messung des Kurzzeitgedächtnisses (Zahlen-, Blockspanne und VLMT), des deklarativen Langzeitgedächtnisses (VLMT und Test für das räumliche Gedächtnis) und der Aufmerksamkeit (D2) beeinträchtigt.  
Es wird überprüft, ob die Leistung der THC-Gruppe in Tests zur Messung des impliziten Langzeitgedächtnisses und in einfacheren Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt ist. Daher werden die Gruppenunterschiede im Bilderergänzen, in der Wortflüssigkeit (LPS) und in den Firmenzeichen (LGT3) untersucht.
- H3: Die Leistung der THC-Gruppe ist in Tests zur Messung komplexerer Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt. Aus diesem Grund werden Gruppenunterschiede im FWIT und im Turm von Hanoi vorhergesagt.

**Voraussetzung zum Zusammenhang von Extinktionsverlauf und expliziten kognitiven Leistungen.** Da assoziatives Lernen unabhängig von expliziten kognitiven Prozessen stattfinden kann, soll die unerwartete theoretische Annahme eines Zusammenhangs von Extinktion und Aufmerksamkeit, explizitem Lernen und deklarativem Gedächtnis untersucht werden.

V3: Es wird überprüft, ob eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit oder explizitem Lernen und Gedächtnis durch  $\Delta^9$ -THC im korrelativen Zusammenhang mit dem Verlauf der Extinktion der konditionierten Reaktion steht.

### 3. METHODIK

#### 3.1 REKRUTIERUNG DER VERSUCHSPERSONEN

Für die Studie wurden gesunde, männliche Versuchspersonen rekrutiert. Probanden eines Geschlechts wurden gewählt, um mögliche Fehlervarianz zu vermindern, denn es wurden Geschlechtsunterschiede infolge von  $\Delta^9$ -THC-Verabreichung in Untersuchungen zu lokomotorischen Aktivität (Wiley, 2003), Aktivitätsunterdrückung und Antinozizeption (Tseng & Craft, 2001) bei Ratten und Mäusen gefunden. Auch in einem operanten Konditionierungsparadigma zeigten weibliche Mäuse in Abhängigkeit vom Östrogenspiegel Unterschiede in der Akquisition (Daniel, Winsauer, Brauner & Moerschbaecher, 2002). Erklärungen sind vermutlich in einer geschlechtsspezifischen Rezeptorenverteilung im Gehirn, in einer hormonell vermittelten Funktion der Cannabinoidrezeptoren und einer geschlechtsspezifischen Metabolisierung des  $\Delta^9$ -THC zu suchen (Wiley, 2003; Daniel et al., 2002).

Die Studienteilnehmer wurden durch Aushänge (s. Anhang B) an Instituten, Bibliotheken, Mensen und Wohnheimen der Universitäten Mannheim und Heidelberg und aus dem Bekannkreis der Versuchsleiter rekrutiert. Für ihre insgesamt zehnstündige Teilnahme erhielten sie eine Aufwandsentschädigung von 65 Euro und wurden während der Untersuchung verpflegt. Mit allen Interessenten wurde ein telefonisches Gespräch zur Information über die Untersuchung und zur Teilnehmerauswahl geführt. Es wurde ihnen mitgeteilt, dass es sich um eine Studie zur Reizverarbeitung unter Cannabiseinfluss handele, bei der sie verschiedene Aufgaben zur Testung von Aufmerksamkeit und Wahrnehmung ausführen würden. Mögliche Nebenwirkungen einer Einnahme von Dronabinol wurden erläutert. Es herrschte somit eine Transparenz hinsichtlich des Untersuchungsvorhabens ohne die konkreten hypothetischen Studienannahmen preisgegeben zu haben. Daraufhin wurde ein ausführliches Interview (s. Anhang C) geführt um geeignete Teilnehmer anhand von Risiko- und Ausschlusskriterien zu selektieren. Als Ausschlusskriterien galten psychiatrische Störungen, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit, chronische Krankheiten (z.B. Epilepsie, schweres Asthma, Diabetes, Herz-Kreislaufkrankung), Pflasterallergie, eine andere Muttersprache als Deutsch und Farbenblindheit/ Farbsehschwäche. Die letzten beiden Kriterien dienten zur Sicherstellung, dass die neuropsychologischen Tests Wortflüssigkeit (LPS; Horn, 1983), Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) und Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT; Bäuml, 1985) uneingeschränkt ausgeführt werden konnten. Ein weiteres Ausschlusskriterium war der Konsum illegaler Drogen innerhalb von vier Wochen vor der Unter-

suchung. Um dies sicherzustellen, wurde den Teilnehmern angekündigt, ein Drogentest werde am Tag der Untersuchung zur Kontrolle der Abstinenz innerhalb dieses Zeitraums durchgeführt. Die Teilnehmer sollten 24 Stunden vor einer Untersuchung keinen Alkohol konsumieren und am Morgen der Hauptuntersuchung kommen, ohne vorher zu frühstücken und ohne eiweiß- oder koffeinhaltige Getränke zu sich genommen zu haben. Am Hauptuntersuchungstag wurde ein Cannabis-Urin-Schnelltest (von Minden GmbH, Moers; Cut-off von 50 ng/ml) zur Versicherung einer Abstinenz durchgeführt und die Probanden erhielten ein standardisiertes, leichtes Frühstück<sup>9</sup>, um die Metabolisierung nach Möglichkeiten konstant zu halten. Eine Versuchsperson wurde ausgeschlossen, da sie erst auf Nachfragen während des Hauptexperimentes zugab, unter einer bipolaren affektiven Störung zu leiden, welche sie während des telefonischen Screenings verschwiegen hatte. Die Untersuchung wurde für den Probanden abgebrochen; er hatte kein Dronabinol erhalten.

Die Studienteilnehmer setzten sich ursprünglich aus zwei verschiedenen Stichproben gesunder, männlicher Probanden zusammen. Eine der Stichproben (a) umfasste 25 Versuchspersonen, welche das relevante Konditionierungsexperiment und die neuropsychologische Testung durchlaufen hatten. Eine zweite Stichprobe (b) hatte prinzipiell genau den gleichen Versuchsaufbau; sie bestand aus 14 Versuchspersonen. Allerdings konnten ihre Ergebnisse aus dem Konditionierungsexperiment nicht berücksichtigt werden, da es als Vorstudie gedient hatte und sich zum Teil in den Lerndurchgängen und im Stimulusmaterial unterschied. Daher setzt sich die Stichprobe des *Konditionierungsexperimentes* (a) letztlich nur aus 25 Versuchsteilnehmern zusammen. Hingegen liegen der *neuropsychologischen Testung* beide Stichproben (a + b) mit 39 Versuchspersonen zugrunde. Die Stichproben für das Konditionierungsexperiment ( $N = 25$ ) und für die neuropsychologische Testung ( $N = 39$ ) werden in Kapitel 3.2 für einander getrennt hinsichtlich ihrer soziodemografischen und psychodiagnostischen Charakteristika untersucht.

Zum Ausschluss einer möglichen Psychopathologie wurde das Diagnostische Kurz-Interview bei psychischen Störungen (Mini-DIPS; Markgraf, 1994) mit allen Versuchspersonen durchgeführt. Hierbei ist die Entscheidung im Sinne einer psychischen Störung in keinem der Fälle ausgefallen. Um eine genauere Beschreibung der Stichproben zu erhalten, füllten alle Versuchspersonen ebenso folgende Fragebögen aus: das Brief Symptom Inventory von Derogatis (BSI; Franke, 2000) für einen weiteren Überblick zu psychopathologischen Aspekten; zum Erfassen der Depressivität die Allgemeine Depressionsskala (ADS; Hautzinger & Bailer, 1993) und das State-Trait-Angstinventar mit der Trait-Skala (STAI; Laux, Glanzmann,

---

<sup>9</sup> Das Frühstück bestand aus zwei Weizenbrötchen, 50 g Fruchtkonfitüre und 20 g Butter. Mineralwasser und Orangensaft durften beliebig konsumiert werden.

Schaffner & Spielberger, 1981) für die Erhebung von Ängstlichkeit als Eigenschaft; das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI; Borkenau & Ostendorf, 1993) für die Persönlichkeitseigenschaften und den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B; Lehrl, Merz, Burkhard & Fischer, 1991), um das allgemeine Intelligenzniveau zu erheben.

### 3.2 DIE STICHPROBEN

#### 3.2.1 Stichprobe des Konditionierungsexperiments

Die Plazebogruppe setzte sich aus 13 Versuchspersonen zusammen, die THC-Gruppe aus 12. Das mittlere Alter lag bei 24.42 Jahren ( $SD = 4.13$ ), die Alterspanne reichte von 18 bis 35 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Plazebogruppe (26.08 J.) war um 3.33 Jahre höher als das der THC-Gruppe und somit signifikant unterschiedlich (s. Tab. 3-1). Die Mehrheit der Probanden war ledig (88 %,  $n = 22$ ), drei Probanden (12 %) waren verheiratet oder wohnten mit einer festen Partnerin zusammen. Insgesamt 80 % der Versuchspersonen ( $n = 20$ ) gab als höchsten Schulabschluss das Abitur bzw. Fachabitur an, 16 % ( $n = 4$ ) die mittlere Reife und 4 % ( $n = 1$ ) den Hauptschulabschluss. Die meisten Probanden (84 %,  $n = 21$ ) waren Studierende unterschiedlicher Fächer; die übrigen Teilnehmer (16 %,  $n = 4$ ) waren Vollzeit erwerbstätig. Es bestanden außer im Alter keine weiteren demografischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 3-1.** *Soziodemografische Informationen zu den Untersuchungsgruppen des Konditionierungsexperimentes und Ergebnisse statistischer Tests für Unterschiede zwischen ihnen.*

Soziodemografie		THC ( $n = 12$ )	Plazebo ( $n = 13$ )	$t$ ( $df$ )	$d$	$p$
Alter in Jahren	$M$ ( $SD$ )	22.75 (3.31)	26.08 (4.32)	2.12 (22)	1.226	.045*
		%	%	$\chi^2$ ( $df$ )	$\eta^2$	$p$
Schulabschluss	Hauptschule	8.3	0.0	1.16 (2)	.047	.559
	Mittlere Reife	16.7	15.4			
	Fach-/ Abitur	75.0	84.6			
beruflicher Status	erwerbstätig	8.3	23.1	1.01 (1)	.040	.593
	studierend	91.7	76.9			
Familienstand	verheiratet/ in Lebensgemeinschaft	8.3	15.4	0.29 (1)	.012	1.00
	ledig	91.7	84.6			

\* $p < .05$

Eine Übersicht zu den psychodiagnostischen Werten der beiden Untersuchungsgruppen gibt die Tabelle 3.2. Die Mittelwerte der Gruppen wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede geprüft.

Kein Proband erreichte den für die ADS kritischen Summenscore von 23 (Maximum = 18). Eine Beeinträchtigung der Probanden hinsichtlich depressiver Symptome ist auszuschließen. Zwei Versuchspersonen, die der Plazebogruppe angehörten, unterschritten jedoch auf der Lügenskala das Kriterium von -28 (VpNr. 23, L = -32; VpNr. 26, L = -31). Die Fragebogenantworten dieser Probanden sind nicht als glaubwürdig anzusehen und wurden aus der weiteren Analyse zum ADS ausgeschlossen. Es gab keine Unterschiede in depressiver Symptomatik zwischen der THC- und Plazebogruppe.

Die Summenwerte der Traitängstlichkeit des STAI lagen alle im Normalbereich. Eine Versuchsperson (VpNr. 35), die der Plazebogruppe angehörte, wies einen minimal erhöhten T-Wert von 60.36 auf. Es lag keine erhöhte Ängstlichkeit in der Stichprobe vor. Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht.

**Tabelle 3-2.** Psychodiagnostische Informationen zu den Untersuchungsgruppen des Konditionierungsexperimentes und Ergebnisse der t-Tests für Mittelwertsunterschiede.

Psychodiagnostik		THC		Plazebo		t (df)	p
		n	M (SD)	n	M (SD)		
Depressivität	ADS-L	12	7.67 (4.60)	11	8.27 (4.47)	0.32 (21)	.752
Trait-Ängstlichkeit	STAI trait	12	34.58 (4.80)	13	36.77 (4.76)	1.14 (23)	.265
Psychopathologie	BSI (GSI)	10	0.19 (0.17)	12	0.24 (0.20)	0.61 (20)	.549
Persönlichkeit	NEO-FFI	12		13			
	Neurotizismus		1.40 (0.55)		1.46 (0.53)	0.30 (23)	.764
	Extraversion		2.67 (0.44)		2.55 (0.42)	-0.71 (23)	.484
	Offenheit für Erfahrungen		2.63 (0.45)		2.57 (0.39)	-0.31 (23)	.761
	Verträglichkeit		2.53 (0.47)		2.42 (0.37)	-0.66 (23)	.515
	Gewissenhaftigkeit		2.51 (2.31)		2.31 (0.65)	-0.84 (23)	.409
Intelligenzniveau	MWT-B	12	28.33 (5.50)	12	29.83 (3.27)	0.81 (22)	.427

Die Werte der Versuchspersonen auf dem Index des BSI für die grundsätzliche psychische Belastung (Global Severity Index, GSI) lagen im Normalbereich. Die Probanden sind alle als psychisch unauffällig einzustufen und es bestand auch kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen in der psychischen Vorbelastung.

Alle Werte der Versuchspersonen auf der Neurotizismusskala waren unauffällig. Auf den Skalen Extraversion, Offenheit für Erfahrungen und Verträglichkeit zeigten die Probanden ebenfalls im Vergleich zur Normstichprobe der Männer keine auffälligen Werte. Zwei Versuchsteilnehmer, einer aus der THC-Gruppe (VpNr. 20 = 1.17) und einer aus der Plazebogruppe (VpNr. 28 = 0.92), erreichten auf der Skala Gewissenhaftigkeit unterdurchschnittliche Werte. Personen mit niedrigen Werten auf dieser Skala beschreiben sich eher als nachlässig und gleichgültig. Auf keiner der Skalen des NEO-FFI unterschieden sich die Untersuchungsgruppen voneinander.

Die im MWT-B erreichten Gesamtpunktzahlen der Versuchspersonen lagen im Bereich der durchschnittlichen bis sehr hohen Intelligenz (Minimum = 21, Maximum = 36). Es bestanden keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

### 3.2.2 Stichprobe der neuropsychologischen Testung

Die Plazebogruppe setzte sich aus 19 Versuchspersonen zusammen, die Experimentalgruppe aus 20. Das mittlere Alter lag bei 24.79 Jahren ( $SD = 3.78$ ), die Altersspanne reichte von 18 bis 35 Jahren. Die Mehrheit der Probanden war ledig (87.2 %,  $n = 34$ ), 5 Probanden (12.8 %) waren verheiratet oder wohnten mit einer festen Partnerin zusammen. Insgesamt 82.1 % der Versuchspersonen ( $n = 32$ ) gab als höchsten Schulabschluss das Abitur bzw. Fachabitur an, 10.3 % ( $n = 4$ ) die mittlere Reife und 2.6 % ( $n = 1$ ) den Hauptschulabschluss. Die meisten Probanden (79.5 %,  $n = 31$ ) waren Studierende unterschiedlicher Fächer; die übrigen Teilnehmer (20.5 %,  $n = 8$ ) waren Vollzeit erwerbstätig. Es bestanden keine demografischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (s. Tab. 3-3).

**Tabelle 3-3.** Soziodemografische Informationen zu den Untersuchungsgruppen der neuropsychologischen Testbatterie und Ergebnisse statistischer Tests für Unterschiede zwischen ihnen.

Soziodemografie		THC ( $n = 20$ )	Plazebo ( $n = 19$ )	$t$ ( $df$ )	$d$	$p$
Alter in Jahren	$M$ ( $SD$ )	24.10 (3.46)	25.56 (4.06)	1.19 (36)	.387	.241
		%	%	$\chi^2$ ( $df$ )	$\eta^2$	$p$
Schulabschluss	Hauptschule	5.0	0.0			
	Mittlere Reife	10.0	10.5	3.10 (3)	.025	.376
	Fach-/ Abitur	85.0	89.5			
beruflicher Status	erwerbstätig	15.0	26.3	0.77 (1)	.020	.451
	studierend	85.0	73.7			
Familienstand	verheiratet/ in Lebensgemeinschaft	15.0	10.5	0.17 (1)	.004	1.00
	ledig	85.0	89.5			

Eine Übersicht zu den psychodiagnostischen Werten der beiden Untersuchungsgruppen wird in der Tabelle 3-4 gegeben. Die Mittelwerte der Gruppen wurden mit t-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiede geprüft.

Kein Proband erreichte den für die ADS kritischen Summenscore von 23 (Maximum = 21). Eine Beeinträchtigung der Probanden hinsichtlich depressiver Symptome ist auszuschließen. Drei Versuchspersonen, die der Plazebogruppe angehörten, unterschritten auf der Lügenskala das Kriterium von -28 (VpNr. 23,  $L = -32$ ; VpNr. 26,  $L = -31$ ; VpNr. 40,  $L = -35$ ). Die Fragebogenantworten dieser Probanden sind nicht als glaubwürdig anzusehen und wurden aus der

weiteren Analyse zum ADS ausgeschlossen. Es bestanden keine Unterschiede in der depressiven Symptomatik zwischen den Untersuchungsgruppen.

Die Summenwerte der Traitängstlichkeit des STAI lagen alle im Normalbereich für Männer. Drei Versuchspersonen wiesen gering erhöhte T-Werte auf; davon gehörte eine der Placebogruppe an (VpNr. 35,  $T = 60.36$ ) und zwei zählten zur THC-Gruppe (VpNr. 8 und 9, beide mit  $T = 61.37$ ). Es ist nicht davon auszugehen, dass die Versuchspersonen insgesamt mit einer erhöhten Zustandsangst in bedrohlichen Situationen reagierten. Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht in ihrer Ängstlichkeit.

Die Werte aller Versuchspersonen im BSI – ausgenommen eines Probanden (VpNr. 5) – auf dem Index für die grundsätzliche psychische Belastung (Global Severity Index, GSI) lagen im Durchschnittsbereich der Normstichprobe Studierender. Der genannte Proband gilt mit dem Wert von  $T_{GSI} = 65$  ( $> T_{krit} = 63$ ) als psychisch auffällig belastet. Er zeigte erhöhte T-Werte auf den Skalen Zwanghaftigkeit ( $T = 63$ ), Depressivität ( $T = 67$ ), Ängstlichkeit ( $T = 69$ ), Aggressivität/ Feindseligkeit ( $T = 68$ ), phobische Angst ( $T = 64$ ) und Psychotizismus ( $T = 64$ ). Eine weitere Versuchsperson (VpNr. 6) überschritt das Kriterium  $T_{2\text{ Skalen}} \geq 63$  für psychische Auffälligkeit mit erhöhten T-Werten auf den Skalen Zwanghaftigkeit ( $T = 63$ ), Unsicherheit im Sozialkontakt ( $T = 64$ ), Ängstlichkeit ( $T = 69$ ), Aggressivität/ Feindseligkeit ( $T = 65$ ) und phobische Angst ( $T = 64$ ). Beide Versuchspersonen gehörten der Placebogruppe an. Der Unterschied im GSI zwischen den Untersuchungsgruppen war nicht signifikant.

Alle Werte der Versuchspersonen auf der Neurotizismusskala waren unauffällig, keine Werte lagen im überdurchschnittlichen Bereich. Auf den Skalen Extraversion und Offenheit für Erfahrungen zeigten die Probanden ebenfalls keine auffälligen Werte im unter- oder überdurchschnittlichen Bereich im Vergleich zur Normstichprobe der Männer. Auf der Skala Verträglichkeit wies ein Proband der THC-Gruppe (VpNr. 1 = 3.58) und einer der Placebogruppe (VpNr. 10 = 3.67) einen überdurchschnittlichen Wert auf, welches für eine altruistische Veranlagung spricht. Zwei Probanden der THC-Gruppe (VpNr. 7 = 1.33, VpNr. 20 = 1.17) und zwei der Placebogruppe (VpNr. 10 = 0.67, VpNr. 28 = 0.92) erreichten auf der Skala Gewissenhaftigkeit unterdurchschnittliche Werte. Personen mit niedrigen Werten auf dieser Skala sehen sich eher als nachlässig, gleichgültig, unbeständig und in der Verfolgung ihrer Ziele als wenig engagiert. Auf keiner der Skalen des NEO-FFI unterschieden sich die Untersuchungsgruppen voneinander.

Die im MWT-B erreichten Gesamtpunktzahlen der Versuchspersonen lagen im Bereich der durchschnittlichen bis sehr hohen Intelligenz (Minimum = 21, Maximum = 36). Es bestanden keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen.

**Tabelle 3-4.** Psychodiagnostische Informationen zu den Untersuchungsgruppen der neuropsychologischen Testbatterie und Ergebnisse der t-Tests für Mittelwertsunterschiede.

Psychodiagnostik		THC			Plazebo			t (df)	p
		n	M	(SD)	n	M	(SD)		
Depressivität	ADS-L	20	7.95	(4.47)	16	8.13	(5.35)	0.11 (34)	.915
Trait-Ängstlichkeit	STAI trait	20	35.50	(5.89)	19	36.00	(5.02)	0.29 (37)	.778
Psychopathologie	BSI (GSI)	18	0.21	(0.17)	18	0.32	(0.31)	1.27 (34)	.212
Persönlichkeit	NEO-FFI	20			19				
	Neurotizismus		1.37	(0.53)		1.38	(0.58)	0.36 (37)	.972
	Extraversion		2.47	(0.56)		2.57	(0.39)	0.59 (37)	.556
	Offenheit für Erfahrungen		2.58	(0.42)		2.66	(0.38)	0.59 (37)	.561
	Verträglichkeit		2.57	(0.47)		2.57	(0.47)	-0.00 (37)	.997
	Gewissenhaftigkeit		2.48	(0.51)		2.21	(0.67)	-1.41 (37)	.167
Intelligenzniveau	MWT-B	18	29.39	(4.77)	18	30.28	(2.93)	0.67 (34)	.505

### 3.2.3 Erfahrungen mit Cannabis

Beim erstmaligen Ausfüllen des Fragebogens zu Substanzwirkungen (s. Kap. 3.5 und Anhang K) wurden die bisherigen Erfahrungen und Konsumgewohnheiten der Versuchspersonen mit Cannabis über offenen Fragen ermittelt. Die Versuchspersonen hatten zu 89.47 % in der THC-Gruppe und 78.95 % in der Plazebogruppe vor ihrer Studienteilnahme bereits Erfahrungen mit Cannabis gemacht. Die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant ( $\chi^2_{(1)} = 0.79$ ,  $\eta^2 = .021$ ,  $p = .660$ ). Von den Probanden konsumierten 37.84 % derzeit kein Cannabis; 18.92 % nahmen es alle 6 bis 12 Monate einmal ein, 37.84 % mit der Häufigkeit von einmal im Monat bis alle 3 Monate; 5.41 % ( $n = 2$ ) pflegten es wöchentlich zu konsumieren. THC- und Plazebogruppe unterschieden sich nicht signifikant voneinander in den Konsumgewohnheiten ( $\chi^2_{(3)} = 1.55$ ,  $\eta^2 = .042$ ,  $p = .672$ ): Der größte Gruppenunterschied bestand beim Vergleich der Personen, die angegeben hatten, derzeit kein Cannabis zu konsumieren - dies betraf 47.37 % ( $n = 9$ ) der Versuchspersonen aus der THC-Gruppe und 27.78 % ( $n = 5$ ) aus der Plazebogruppe.

## 3.3 DAS KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT

### 3.3.1 Stimulusmaterial

Die Furchtkonditionierung wurde im Rahmen eines differentiellen verzögerten Konditionierungsparadigmas durchgeführt. Um die CR auf den CS tatsächlich auf die CS-UCS-Kopplung zurückführen zu können, wurde ein „within-subject“-Design angesetzt. Die Reaktionen eines

Probanden auf einen CS, dem ein UCS folgt (i.e. CS<sup>+</sup>), wird dabei mit denen auf einen CS ohne kontingente Darbietung des UCS (i.e. CS<sup>-</sup>) verglichen. Ist die Reaktion auf den CS<sup>+</sup> größer, als die auf den CS<sup>-</sup>, kann von einer CR ausgegangen werden (Boucsein, 1988). Das differentielle Konditionierungsparadigma erlaubt inter- und intrapersonelle Vergleiche. Ein Programm für die Reizabfolgen der Konditionierungsuntersuchung wurde in Presentation Version 9.20 geschrieben und von einem AMD-K6™ Prozessor gesteuert.

**Konditionierte Reize (CS).** In der Auswahl des Versuchsmaterials erfolgte eine Anlehnung an das Vorgehen in der Studie von Carter et al. (2003), welche eine implizite auditive Furchtkonditionierung zur Grundlage hatte. Auditive Reize schienen sich neben einer parallel ausgeführten visuellen Distraktionsaufgabe (s.u.) besonders gut zu eignen, da die Wahrnehmung auf verschiedenen Sinneskanälen beruhen und sich somit nicht vollkommen maskieren würde. So wurden zwei deutlich voneinander unterscheidbare Töne von 500 Hz und 800 Hz gewählt, deren subjektive Einschätzung gleichermaßen hinsichtlich neutraler Valenz und geringer Erregung ausgeprägt waren (vgl. Kap. 4.2.3.1). Die Töne wurden fünf Sekunden lang in einer randomisierten Reihenfolge über Kopfhörer präsentiert. Die Anzahl der CS<sup>+</sup>- und CS<sup>-</sup>-Präsentationen war die gleiche, und die Darbietung desselben Tons folgte nicht häufiger als zweimal aufeinander. Abwechselnd von Versuchsperson zu Versuchsperson fungierte mal der höhere und mal der tiefere Ton als CS<sup>+</sup>. Die Zeit zwischen den Reizdarbietungen, das Intertrialintervall (ITI), variierte zwischen 13 und 15 Sekunden.

**Unkonditionierter Reiz (UCS).** Der unkonditionierte elektrische Reiz wurde mit einer Elektrode am kleinen Finger der dominanten Hand appliziert. Die Intensität wurde zu Beginn des Experimentes individuell für den Probanden auf eine mittlere Schmerzstärke eingestellt. Der Teilnehmer sollte hierzu den Reiz auf einer Skala von 0 bis 10 (kein Schmerz bis extremster Schmerz) einschätzen. Der UCS wurde auf eine subjektive Stärke von 7 reguliert, eine Intensität, welche vom Probanden als unangenehm aber erträglich empfunden wurde. Der UCS erfolgte in der Akquisitionsphase mit dem Abschluss jeder CS<sup>+</sup>-Darbietung und, entsprechend eines teilweise verstärkten Vorgehens (*partial reinforcement*; Bouton, Woods, Moody, Sunsay & Garcia-Guitierrez, 2006.), zweimal in der Extinktionphase: einmal infolge der ersten CS<sup>+</sup>-Präsentation und das zweite Mal nach einem CS<sup>+</sup> in der Phasenmitte. Eine zu schnelle Abnahme der CR in der Extinktion hätte verhindern können, geringe Unterschiede zwischen den Experimentalgruppen zu erfassen. Aus diesem Grund sollte der Extinktionsvorgang, um einen Bodeneffekt, wie er oft in ähnlichen Lernparadigmen erfahren wird, zu vermeiden, mit Hilfe des teilweise verstärkten Extinktionsverfahrens verzögert werden.

**Distraktionsaufgabe.** Das konditionierte Verhalten sollte implizit erworben werden. Um eine explizite Wahrnehmung der CS-UCS-Kontingenz zu verhindern, wurden die Versuchsteil-

nehmer angewiesen, zur Ablenkung von den akustischen Reizen gleichzeitig zum Lernexperiment eine Aufmerksamkeitsaufgabe auszuführen. Die Ablenkungsaufgabe entstammt der Studie von Carter et al. (2003). Es handelt sich um die 1-zurück-Aufgabe (1-back task), unter deren Ablenkung die dortigen Versuchspersonen eine differentielle konditionierte Furchreaktion im verzögerten Konditionierungsparadigma erlernt hatten, ohne über die Reizkontingenz berichten zu können. Auf einem LCD-Bildschirm (15 Zoll, 80 cm vom Probanden entfernt) mit schwarzem Hintergrund erschien jeweils eine Ziffer zwischen eins und vier in zufälliger Reihenfolge. Sobald die dargebotene Zahl mit der vorangegangenen übereinstimmte, waren die Probanden angewiesen, eine Taste zu drücken. In mehreren Probedurchläufen vor dem Start der Studie war die ursprüngliche 1-zurück-Aufgabe als sehr ermüdend empfunden worden. Um nach Möglichkeit nicht gänzlich alle Aufmerksamkeitskapazitäten der Versuchspersonen zu beanspruchen (s. S. 12 f. zur Kritik von Distraktionsaufgaben) und das Aufrechterhalten der Konzentrationsfähigkeit während des gesamten Experimentes zu sichern, wurde die Aufgabe verlangsamt. Die Ziffern (Schriftart Times New Roman, Schriftgrad 38) wurden für 500 ms mit einem Zeitintervall von 750 ms zwischen den Präsentationen dargeboten.

**Schreckreize.** Akustische Schreckreize erfolgten in den ITI und während der Präsentation des CS nach 2.5 oder 3 Sekunden seines Darbietungsbeginns. Die Schreckreize wurden als ein weißes Rauschen mit einer Intensität von 95 dB für 50 ms ebenfalls über die Kopfhörer in 36 % aller ITI und bei 44 % aller Tonpräsentationen dargeboten.



**Abbildung 3-1.** Schematische Darstellung eines Ausschnitts aus der Akquisitionphase. Der tiefe Ton (500 Hz) dient in diesem Fall als CS+. Mit Abschluss seiner Darbietung erfolgt die Verabreichung des UCS (roter US-Blitz). Der grüne durchgehende Pfeil markiert das fortlaufende Ausführen der Distraktionsaufgabe. Weiße Sterne zeigen den Schreckreiz an.

### 3.3.2 Aufbau des Lernexperiments

Nachdem die peripherphysiologischen Ableitungen an den Versuchsteilnehmern angebracht waren, erfolgte die individuelle Einstellung der elektrischen Reizintensität. Daraufhin wurden sie mit den Reizen (CS, UCS, Schreckreiz) und der Beantwortung auf den Skalen für die subjektiven Einschätzungen vertraut gemacht. Die Distraktionsaufgabe wurde erklärt. Den Versuchspersonen wurde, um sie von einer Konzentration auf die Lernreize und deren Kontingenz abzuhalten, folgende Instruktion gegeben: „Im Hintergrund werden Sie die Töne und das

laute Geräusch hören und ab und zu den elektrischen Reiz erhalten. Ihre Aufgabe ist jedoch, diese Aufmerksamkeitsaufgabe auszuführen.“ Die Bedeutsamkeit der akustischen Reize sollte auf diese Weise heruntergespielt werden.

Eine Baselinemessung der subjektiven Einschätzungen der CS und des UCS fand vor dem eigentlichen Start statt. Die Habituationsphase (8 CS<sup>+</sup>, 8 CS<sup>-</sup>) bestand aus zwei Präsentationsdurchgängen mit je acht Tönen. Ab dem zweiten Habitationsdurchgang führten die Probanden während der Reizdarbietungen stets die 1-zurück-Aufgabe aus. Diese wurde nur unterbrochen, um die subjektiven Einschätzungen am Ende eines jeden Durchgangs (sog. Blocks) vorzunehmen. Die Akquisitionsphase (24 CS<sup>+</sup>, 24 CS<sup>-</sup>) setzte sich aus sechs Durchgängen (Blöcken) mit jeweils acht konditionierten Reizen zusammen. Im Anschluss daran füllten die Versuchspersonen unverzüglich den Kontingenzfragebogen aus und nahmen die Kapsel ein. Nach 110 Minuten (in der Zeit erfolgten Blutentnahmen und ein Teil der neuropsychologischen Testbatterie) fand die Extinktionsphase (16 CS<sup>+</sup> ohne Verstärkung, 2 CS<sup>+</sup> mit Verstärkung, 18 CS<sup>-</sup>) mit sechs Durchgängen á sechs CS-Darbietungen statt. Das Lernexperiment (50 CS<sup>+</sup> und 50 CS<sup>-</sup>) dauerte insgesamt zwischen 60 und 70 Minuten. Für einen Überblick zu den Versuchsdurchgängen, der Anordnung der Konditionierungsreize und subjektiven Einschätzungen darin siehe Anhang G.

### 3.3.3 Abhängige Variablen

#### 3.3.3.1 Subjektive Einschätzungen

Um evaluative Konditionierungseffekte zu erfassen wurden nach jedem Trial (zweimal in der Habituation, sechsmal in der Akquisition, sechsmal in der Extinktion) subjektive Einschätzungen von **Valenz und Erregung** der konditionierten Reize erhoben. Dazu diente das **SAM** (Self-Assessment-Manikin; Lang, 1980), welches eine Einschätzung von *sehr angenehm bis sehr unangenehm* und *gar nicht erregend bis sehr erregend* auf neun Stufen über Bilder an einem sich schrittweise verändernden Gesicht bzw. Männchen erlaubt. Das SAM ermöglicht eine sehr einfache emotionale Beschreibung der konditionierten Reize bezüglich selbsteingeschätzter Valenz und Erregung und zeigt erprobte Gütekriterien vor (Greenwald, Cook & Lang, 1989). Auch der UCS wurde neben der Einschätzung auf der Skala zur Schmerzintensität (s.o.) mit SAMs erfasst. Der von den Teilnehmern empfundene **Stress** während des Lernexperimentes wurde auf einer 11-stufigen Intervallskala (0 bis 10) je zweimal in der Habituation, der Akquisition und der Extinktion gemessen. Ein zweiter Rechner steuerte über ein Presentation-Programm die Distraktionsaufgabe und die Präsentation der Fragbögen für die sub-

jektiven Einschätzungen; alle Antworten wurden in eine Textdatei gespeichert. Höhere Werte auf den Skalen zeigten einen höheren Wert auf der gemessenen Dimension an.

Die explizite Wahrnehmung der **CS-UCS-Kontingenz** wurde mittels eines adaptierten Fragebogens von Clark und Squire (1999), den auch Carter et al. (2003) verwendet hatten, am Ende der Akquisitionsphase erfasst. Die Kontingenzbewusstheit wurde unmittelbar im Anschluss an die Akquisitionsphase erhoben um keine Aufmerksamkeitsrichtung auf die Reizabfolgen während des Lernens herbeizuführen, aber auch um ein mögliches Vergessen zu minimieren. Siebzehn Fragen zu zeitlichen Reizabfolgen von CS<sup>+</sup>, CS<sup>-</sup> und UCS dienten einer umfassenden Abklärung der Bewusstheit eines CS-UCS-Zusammenhangs (s. Anhang I). Probanden schätzten auf Analogskalen mit einer Länge von 100 mm, den Polen *Ganz sicher: Ja*, *Ganz sicher: Nein* und *Ich weiß nicht* als Mitte der Skala ein, für wie wahrscheinlich sie es hielten, dass die unmittelbare Abfolge zweier Reize (CS<sup>+</sup>, CS<sup>-</sup>, UCS) häufig stattgefunden hatte. Jede Frage wurde auf einem eigenen Blatt vorgelegt; die Probanden sollten die Fragen der Reihe nach beantworten und es war ihnen nicht gestattet, im Fragebogen zurückzublättern. Fünf Fragen, die sich auf die (randomisierte) Abfolge der beiden Töne aufeinander bezogen und nicht auf den Zusammenhang von CS und UCS, wurden für die Auswertung außer Acht gelassen, da sie als verwirrend und irrelevant für die Aussage zur Bewusstheit der CS-UCS-Kontingenz erachtet wurden. Der errechnete Bewusstheitsindex setzt sich schließlich aus den Mittelwerten der Wissenseinschätzungen auf den Items, welche sich auf die vorhandene bzw. nichtvorhandene CS-UCS-Kontingenz bezogen ( $n = 12$ ), zusammen. Er beschreibt die Gesamtleistung des Probanden, sich an stattgefundene und nicht stattgefundene CS-UCS-Abfolgen zu erinnern. Die Indexwerte reichen von -100 (100 %-ige Überzeugung des Probanden von falschen Reizabfolgen) über Null (subjektives Unwissen des Probanden über die Reizabfolgen) bis 100 (100 %-ige Gewissheit des Probanden über richtige Reizabfolgen). Mit der Berechnung des Konfidenzkoeffizienten für das Konfidenzintervall ( $\bar{x} \pm t_{(0.5\%, df)} * SE$ ) des Bewusstheitsindex wird der Cutt-off-Wert für das Vorhandensein einer Bewusstheit festgelegt. Ein zweifaches Konfidenzintervall, das um die Null gesetzt wird, beschreibt ein Cutt-off ( $0 \pm 2 * t_{(0.5\%, df=24)} * \sigma/\sqrt{n}$ ), welches absichert, dass ein Wert außerhalb seiner Grenze mit einer Wahrscheinlichkeit von 99 % nicht im Streubereich der Null liegt.<sup>10</sup> Es wurde ebenfalls zu Vergleichszwecken der Index nach Clark und Squire (1998) gebildet, der auf allen 17 Fragen beruht und einen Summenwert zwischen 0 und 17 liefert. Dieser gibt Auskunft über die Anzahl der tendenziell richtig beantworteten Fragen, berücksichtigt aber nicht das Ausmaß der subjektiven Gewissheit.

<sup>10</sup> Mit der Annahme einer Testreliabilität von 1 bei der Berechnung des Konfidenzkoeffizienten, erhält der Koeffizient seinen niedrigsten Wert. Daher gilt die Wahl des Cutt-offs als konservativ im Hinblick auf die hiesige Hypothese, die Konditionierung würde unbewusst ablaufen, und stellt einen gerechtfertigten Wert dar.

### 3.3.3.2 Peripherphysiologische Maße

Die Datenaufzeichnung von elektrodermalen Aktivität, EMG des M. orbicularis oculi und des M. corrugator, EKG und der Trigger für die CS<sup>-</sup> und Schreckreizdarbietungen erfolgte über ein Programm von Win Daq Version 2.71 (DATAQ Instruments, Inc.) mittels einer Digitalisierungsrate von 1000 Hz.

**Hautleitwertsreaktion.** Die Ableitung der elektrodermalen Aktivität richtete sich nach den Vorgaben von Fowles et al. (1981). Nach Reinigung der nicht dominanten Hand mit Wasser und dem Betupfen mit einer hypertonen Kochsalzlösung (0.9 %) wurden zwei Ag/AgCl-Napfelektroden mit einem Innendurchmesser von 8 mm mit Elektrodenpaste (Microlyte<sup>TM</sup>-Elektrodengel, Coulbourn Inc., Allentown, PA, USA) gefüllt und am Thenar und Hypothenar befestigt. Die Verstärkung von 1 K erfolgte über einen Skin-Conductance-Coupler des Coulbourn-Moduls V71-23 mit einer Zeitkonstante von 5 s.

**Augenmuskelaktivität.** Die Messung der Augenmuskelspannung (EMG) orientierte sich an der gängigen Vorgehensweise von Fridlund und Cacioppo (1986, s. auch Blumenthal, Cuthbert, Filion, Hackley, Lipp & van Boxtel, 2005). Die Hautstellen am linken Auge wurden mit Isopropylalkohol 70 % gereinigt und mit Abrasivpaste (Abralyt 2000, FMS GmbH, München) aufgeraut, um einen Übergangswiderstand unter 5 kOhm zu erreichen, welcher mit einem Impedanzmessgerät (Grass Electronic, Inc.) nach Platzierung der Elektroden überprüft wurde. Ag/AgCl-Elektroden mit einem Durchmesser von 5 mm wurden mit ECI-Elektrodengel (MES Medizinelektronik GmbH, München) gefüllt. Zwei wurden am M. corrugator supercilii, zwei am M. orbicularis oculi und eine Erdungselektrode wurde auf einer präparierten Hautstelle der Stirn angebracht. Das Signal wurde mit 50 K über den Coulbourn-Verstärker (V75-04) mit einem Bandpassfilter von 8 bis 1000 Hz und einem damit verbundenen Multifunktionsintegrator (V76-23A) mit einer Zeitkonstante von 20 ms registriert.

**Herzrate.** Die Ableitung der Herzrate anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte über zwei selbstklebende Einmal-Elektroden mit einem Ag/AgCl-Kern, integrierter Leitpaste (Solid-Gel; Arbo, Kendall Medizinische Erzeugnisse GmbH) und einem Innendurchmesser von 23 mm, welche unter dem linken Schlüsselbein und am rechten untersten Rippenbogen befestigt wurden. Zur Signalerfassung mit einer Verstärkung von 10 K diente das isolierte Coulbourn-Modul V75-04 mit einem Tiefpassfilter von 40 Hz.

### 3.4 DIE NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG

Um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien zu erzielen, orientierte sich die hiesige Auswahl der neuropsychologischen Tests zu einem großen Teil an der Studie von Curran et al. (2002). Denn diese zeichnete sich durch klare zeitliche Kontrolle der Substanzwirkungen aus und setzt ebenfalls  $\Delta^9$ -THC in oraler Form ein, in ähnlich hoher Dosis (7.5 und 15 mg) wie sie auch hier (10 mg) verwendet wurde. So wurde als Vergleich zur Bushke Selective Reminding Task der VLMT durchgeführt, vergleichbar zur digit cancellation task der D2, zur perceptual priming task ein Bilderergänzungstest, zur Baddeley reasoning task der Turm von Hanoi und ebenfalls ein Wortflüssigkeitstest wurde für eine Vergleichbarkeit zur verbal fluency task gewählt.

#### 3.4.1 Aufmerksamkeit

**Test D2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 2002).** Der Proband hat die Aufgabe, aus einer Reihe ähnlicher Zeichen (insgesamt 14 Reihen) den Kleinbuchstaben *d*, der mit insgesamt zwei Strichen versehen ist (oben zwei Striche, unten zwei Striche oder oben und unten jeweils ein Strich), so schnell und genau wie möglich (d.h. keine *d*'s mit mehr oder weniger als zwei Strichen und keine *p*'s) innerhalb 20 s durchzustreichen. Der Test misst Tempo und Sorgfalt des Arbeitsverhaltens bei der Unterscheidung ähnlicher visueller Reize, die Detail-Diskrimination, und ermöglicht damit die Beurteilung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen. Das Arbeitstempo, die Sorgfalt der Bearbeitung und der zeitliche Verlauf der Leistung geben Auskunft über Antriebs- und Steuerungsfunktionen. Es liegt eine vielfältige Absicherung der Testgütekriterien (Objektivität, Zuverlässigkeit und Gültigkeit) vor; die Anwendung ist einfach und der Aufwand an Zeit und Material gering.

#### 3.4.2 Zentrale Exekutive

**Leistungsprüfsystem Untertest 5 und 6 zur Wortflüssigkeit (LPS; Horn, 1983).** Im Untertest 5 sollen Wörter erkannt werden, deren Buchstaben in einer durcheinandergewürfelten Reihenfolge dargeboten werden. Untertest 6 erfasst das Worteinfallstempo: Dazu müssen möglichst viele Wörter mit dem gleichen Anfangsbuchstaben geschrieben werden. Obwohl das LPS zwei Parallelformen (A und B) hat, ist einer der drei vorgegebenen Anfangsbuchstaben, nämlich *R*, bei beiden Formen der gleiche. Da es notwendig war, zwei völlig verschiedene Versionen zu verwenden, um einen Lerneffekt beim zweiten Untersuchungszeitpunkt zu

vermeiden, wurde die Form A, welche in der Voruntersuchung zum Einsatz kam, modifiziert. In der Instruktion wurde *R* mit *G* ausgetauscht. *G* war gewählt worden, weil es zu diesem Anfangsbuchstaben im Duden „Rechtschreibung der deutschen Sprache und der Fremdwörter“ (1980) annähernd genauso viele Buchseiten (29) gab wie für *R* (30). Beide Untertests werden zur Erfassung des Worteinfalls oder Wortflüssigkeit kombiniert und messen dadurch mit hoher Zuverlässigkeit. Als divergierendes Denken wird Wortflüssigkeit zur Messung eines weiteren Aspektes zentraler Exekutivfunktionen verwendet.

**Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT; Bäuml, 1985).** Der Stroop-Test besteht aus drei Subtests: Farbwörterlesen (FWL), Farbstrichebenennen (FSB) und Interferenzversuch (INT). Er misst elementare Fähigkeiten der Informationsverarbeitung (Auswahl, Kodierung und Dekodierung) im optisch-verbale Funktionsbereich. Die erfassbaren kognitiven Leistungsfunktionen sind Benennung, Selektivität (konzentrativer Widerstand gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen oder Interferenzneigung) und Alertness in der Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Der Test eignet sich daher gut zur Messung der Zentralen Exekutivfunktionen, zu dem er gute Objektivitäts- und Zuverlässigkeitskriterien vorweist.

**Turm von Hanoi.** Diese Aufgabe erfasst die kognitive Flexibilität und Problemlösefähigkeit und wird häufig zur Messung der Zentralen Exekutive eingesetzt. Ein Transformationsproblem soll hierbei planend gelöst werden. Der Test wurde den Probanden in Form eines Computerspiels (Pörsel & Juschus, 2000) vorgegeben. Eine hohe Leistung hängt von der Qualität der mentalen Handlungsvorbereitung ab. Lösungsgeschwindigkeit, Fehlerzahl und die Anzahl der Regelverstöße – letzteres ein Indikator für die Arbeitsgedächtnisleistung – geben einen Überblick über die Leistungsfähigkeit der Strukturen des präfrontalen Kortex.

### **3.4.3 Kurzzeitgedächtnis**

**Wechsler Gedächtnis Test Untertest 8. Zahlenspanne und 9. Blockspanne (WMS-R; Härtig, 2000).** Im Untertest 8 des Zahlennachsprechens vorwärts und rückwärts wird der Proband aufgefordert, sich zwei bis sieben Ziffern lange, vorgeschene Zahlenfolgen zu merken und nachzusprechen. Beim Untertest 9 zur visuell-räumlichen Gedächtnisspanne befinden sich auf einer grauen Platte neun schwarze quadratische Würfel (Corsi-Brett). Aufgabe des Probanden war es, die vom Untersucher angetippten Blöcke zu erinnern und wiederzugeben bzw. in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben. Erfasst werden in den Tests Komponenten des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Konzentration, im Rückwärtsteil zusätzlich Arbeitsgedächtnisfunktionen. Sie sind mit sehr geringem Aufwand durchzuführen und weisen eine gute Reliabilität vor.

**Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001).** Dem Probanden wird eine Wortliste (Liste A) aus 15 Wörtern laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang (insgesamt 5 Lerndurchgänge) hat der Proband die Aufgabe, die Wortliste, so gut er sich daran erinnern kann, wiederzugeben. Anschließend wird dem Probanden eine Liste mit neuen Wörtern (Liste B) vorgelesen, die er reproduzieren soll. Danach hat er die Aufgabe, sich an die Wörter der ersten Wortliste zu erinnern (freier Abruf der Liste A). Der VLMT ermöglicht eine Prüfung der Kapazität des verbalen Kurzzeitspeichers, des Lernvermögens, der pro- und retroaktiven Interferenzanfälligkeit und der unmittelbaren freien Behaltensleistung. Dieser Test, dessen Ausführung stark auf frontalen und Stammhirnstrukturen basiert, wird eingesetzt, um eine globale Lern- und Merkfähigkeit zu erfassen.

### ***3.4.4 Langzeitgedächtnis***

**Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001).** Dreißig Minuten nachdem die Versuchspersonen die Wortlisten A und B gelernt haben, wird ihnen eine Wortliste (Liste C) mit 50 Substantiven vorgelegt, die aus neuen Wörtern und aus den Wörtern der Listen A und B zusammengesetzt ist. Der Proband soll die Wörter der Liste A wiedererkennen. Neben den oben erwähnten Gedächtnisleistungen kann mit dem VLMT mit geringstem Mehraufwand zusätzlich die langzeitige Wiedererkennungslleistung geprüft werden.

**Test zum räumlichen Gedächtnis.** Die Aufgabe, wie sie in ähnlicher Form bereits in einer Studie zur Beeinflussung des deklarativen Gedächtnisses durch Kortisol (Kirschbaum, Wolf, May, Wippich & Hellhammer, 1996) erfolgreich zur Differenzierung einer Leistung im räumlichen Denken eingesetzt wurde, ist die Variation eines Tests, der von Franklin, Tversky und Coon (1992) entwickelt worden war. In der hier adaptierten Ausführung lasen die Probanden die Beschreibung einer Scheune bzw. eines Schrebergartens, worin zu befinden sie sich vorstellen sollten. Ihre Aufgabe war es, sich innerhalb von zwei Minuten die Lage von zehn Gegenständen einzuprägen, die sich in der virtuellen Welt hinter, vor, über, unter, links oder rechts von ihnen befanden. Dann wurden sie aufgefordert, sich mental um 90 Grad um ihre eigene Achse zu drehen und die neue Lage der Gegenstände relativ zu ihrer anzugeben. Die Textversion zur ‚Scheune‘ (Franklin et al., 1992) wurde von der Verfasserin aus dem Englischen übersetzt, während die Version zum ‚Schrebergarten‘ parallel im Aufbau zur ‚Scheune‘ jedoch mit anderen Objekten neu entwickelt wurde (s. Anhang J).

**Lern- und Gedächtnistest 6. Untertest Firmenzeichen (LGT3; Bäumlner, 1974).** Im Test Firmenzeichen findet während der Lernphase ein Paarassoziationslernen von figuralem Material statt. Die Probanden sollen sich innerhalb einer Minute bestimmte Umrandungen zu

zwanzig verschiedenen Figuren einprägen. Das Behalten der Zuordnung der Muster wird über die Methode des Wiedererkennens nach 15 Minuten in einer Mehrfachwahl geprüft. Aus vier verschiedenen Möglichkeiten der Umrandung soll die jeweils zur Figur gehörige ausgewählt werden. Die Tests des LGT3 sind als reliabel und valide zu betrachten. Die Firmenzeichen wurden zur Messung eines mittelfristigen (Rezenz-) Gedächtnisses gewählt.

**Bilderergänzungstest.** Eine Primingaufgabe wurde eigens als Messinstrument für das implizite Gedächtnis entwickelt. Wortstamm- oder Wortfragmentierungstests sowie unvollständige-Bilder-Tests, z.B. Gollin Figuren, sind geläufige Verfahren zur Erfassung des perzeptuellen Primings. Die figuralen Reize wurden aus dem fragmentierten Bildertest (FBT; Kessler, Schaaf & Mielke, 1993) und dem Untertest 11 des Leistungsprüfsystems (LPS; Horn, 1983) zum wahrnehmenden Erfassen (perceptual closure) entlehnt. Der FBT wird zur Untersuchung der visuellen Informationsverarbeitung, Überprüfung von höheren integrativen Wahrnehmungsprozessen sowie für experimentelle Studien, z.B. zum impliziten Lernen durch Priming, empfohlen (Horn, 1983). Er ist ein Wahrnehmungs- und Gedächtnistest, bei dem die Gestalt von zehn konkreten Figuren sukzessive in fünf Stufen vervollständigt wird. Durch eine Wiederholung der Bilderreihe nach 15 Minuten können in einem zweiten Durchgang Lerneffekte festgestellt werden, die Rückschlüsse auf Gedächtnisfunktionen zulassen. Der FBT trennt zwischen gesunden Testpersonen und solchen mit neuropathologischen Auffälligkeiten (z.B. Epilepsie, Demenz oder Gehirnläsionen). Da anzunehmen ist, dass die THC-Dosis von 10 mg nicht zu ähnlich gravierenden neurologischen Veränderungen führt, sondern sich im wesentlich geringeren Umfang auswirken würde, sollte der FBT aufgrund seiner niedrigen Sensitivität nicht im Original zum Einsatz kommen. Daher wurde vom FBT lediglich das Stimulusmaterial – jeweils das vollständige Bild und die zugehörigen drei unvollständigsten Umriss – adaptiert. Weitere Bilder wurden aus dem Untertest 11 des LPS entlehnt. Im Untertest 11 sollen aus verstümmelten Umrissen Objekte erraten werden. Die Testleistung beruht auf Ratefähigkeit, Raumvorstellung und hängt vom Umfang und der schnellen Verfügbarkeit visueller Gedächtnisvorstellungen ab. Es wurden zwölf Bilder mit hohem<sup>11</sup> und zwölf mit niedrigem<sup>12</sup> Schweregrad entnommen. Um eine Primingvorlage zu schaffen, wurden neun der Umriss zu einem vollständigen Bild ergänzt. Das Priming erfolgte indem die Probanden 16 Karten, auf denen vollständige Figuren zu sehen waren, verbal den Kategorien Gegenstand (FBT: Tasche, Kommode, Schuh, Hemd, Pfeife; LPS: Hut, Telefon, Stempel, Füller, Turngerät Pferd) oder Lebewesen (FBT: Schwein, Elefant; LPS: Fisch, Huhn, Schnecke, Finger) un-

---

<sup>11</sup> Traktor, Schlange, Schmetterling, Teekanne, Turngerät Pferd, Telefon, Ohr, Schiff, Finger, Lastkraftfahrzeug, Huhn und Taschenmesser.

<sup>12</sup> Schnecke, Auto, Bleistift, Fisch, Uhr, Hut, Schlitten, Stempel, Mann, Füller, Telefon und Krokodil.

ter Zeitdruck zuwiesen. Nach der Überbrückung von fünf Minuten mit einem anderen neuropsychologischen Test wurden den Versuchspersonen 35 unvollständige Umrissbilder und einiger Distraktoren<sup>13</sup> vorgelegt, welche sie innerhalb von vier Sekunden benennen sollten (Beispiel s. Anhang J). Perzeptuelles Priming äußert sich im (Wieder-)Erkennen bzw. einer höheren Identifikationswahrscheinlichkeit für zuvor identische ganz oder in Teilen gesehene Reize. Das vorliegende Verfahren prüft aber nicht nur Merkfähigkeit, sondern auch als Komponente des Arbeitsgedächtnisses die Informationsverarbeitung. Durch das Aufsummieren der richtig erkannten Bilder (jeweils zuvor Gesehener bzw. der Distraktoren aus dem LPS) wurde ein Index für die Primingleistung (0-30) bzw. ein Index für Perceptual Closure (0-15) gebildet.

**Tabelle 3-5.** Die neuropsychologische Testbatterie: Tests und deren Messzweck.

	VERBAL	NON-VERBAL
AUFMERKSAMKEIT		▪ Selektive Aufmerksamkeit: <b>D2</b>
EXEKUTIVE FUNKTIONEN	▪ Inhibition: <b>FWIT</b> ▪ Divergentes Denken: <b>Wortflüssigkeit (LPS, 5. + 6.)</b>	▪ Problemlösen: <b>Turm von Hanoi</b>
KZG	▪ Auditive Merkspanne: <b>Zahlenspanne (WMS, 8.)</b> ▪ Auditiver Lerntest: <b>VLMT</b>	▪ Visuelle Merkspanne: <b>Blockspanne (WMS, 9.)</b>
LZG DEKLARATIV	▪ Auditiver Lerntest: <b>VLMT</b>	▪ Paarassoziationslernen: <b>Firmenzeichen (LGT, 6.)</b> ▪ <b>Räumliches Gedächtnis</b>
NON-DEKLARATIV		▪ Priming: <b>Bilderergänzen</b>

Alle Tests, außer dem Bilderergänzungstest, für den die Entwicklung einer Parallelversion von zu hohem Aufwand gewesen wäre, wurden in der Voruntersuchung (Baseline) und nach der Cannabiseinnahme (Hauptuntersuchung) durchgeführt.

### 3.5 SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNG DER SUBSTANZ- UND NEBENWIRKUNGEN

**Fragebogen zu Substanzwirkungen.** Nach einer Sichtung der Literatur zu psychotropen und vegetativen  $\Delta^9$ -THC -Wirkungen (Earleywine, 2002; Curran et al., 2002; Naef et al, 2003; Cousens & DiMascio, 1973; Julien, 1997; Krausz & Lambert, 2000; Robson, 2001; Stevens, 2002; Göthert, 2005; s. Kap. 2.2.1) wurden die typischen Effekte zu einem Fragebogen mit 35 Items zusammengestellt. In den Fragebogen wurden vier zusätzliche Items (Gefallen der Kap-

<sup>13</sup> Vier der Distraktoren stammen aus dem FBT (Schere, Topf, Hase und Kamel, jeweils in den drei unvollständigsten Stufen) und fünfzehn aus dem LPS.

sel; Wunsch nach weiterer Kapsel; Wunsch nach Joint; Ausmaß der Gesamtwirkung) aufgenommen, die schon Curran et al. (2002) von Kirk et al. (1998) adaptiert hatten, um eine subjektive Einschätzung des Probanden zur eingenommenen Kapsel zu erhalten. Außerdem wurden die Probanden nach ihren bisherigen Erfahrungen mit Cannabis gefragt (s. Kap. 3.2.3). Zum Teil waren die Fragen offen zu beantworten, für die meisten wurde jedoch eine fünfstufige Intervallskala vorgegeben (s. Anhang K). Ein globaler Index der Substanzwirkungen wurde als Summe aller positiv beantworteten 38 Items, die eine Veränderung des Befindens infolge der Kapseleinnahme anzeigten, im Sinne eines Skalenwertes gebildet.

#### **Stimmungseinschätzungen auf visuellen Analogskalen (VAS, Bond & Lader, 1974).**

Hierzu wurden sechzehn Items zur momentanen Beschreibung der Stimmung vorgegeben. Die mentale und körperliche Ermüdung, Beruhigung und andere Stimmung wird auf 100 mm langen Skalen zwischen zwei Polen markiert (s. Anhang K). Zugrunde liegen den Skalen drei Dimensionen: Aufmerksamkeit (alertness), Zufriedenheit (contentness) und Gelassenheit (calmness). Diese VAS wurden bereits in anderen psychopharmakologischen Studien mit Placebokontrollgruppen zur Messung subjektiver Substanzwirkungen eingesetzt (z.B. Curran et al., 2002; Norris, 1971). Für den hiesigen Einsatz wurden die VAS zuvor ins Deutsche übersetzt.

Um den zeitlichen Verlauf des Auftretens der Wirkungen beobachten und das Wohlbefinden der Versuchsteilnehmer online kontrollieren zu können, wurden der Fragebogen zu Substanzwirkungen und die VAS jeweils 5, 140, 240 und 300 Minuten nach Einnahme der Kapsel ausgefüllt. Die VAS wurden zusätzlich auch am Morgen neben den anderen klinischen Fragebögen beantwortet.

### **3.6 BLUT- UND URINPROBEN**

Eine Urinprobe wurde bei der Ankunft der Versuchsperson zur Hauptuntersuchung genommen. Ab der Kapseleinnahme wurde der Urin in einem Behälter gesammelt, um am Ende des Untersuchungstages über das Volumen die Gesamtkonzentration des  $\Delta^9$ -THCs bestimmen zu können. Zehn Blutproben von jeweils 10 ml wurden durch einen Arzt bzw. eine medizinisch-technische Assistentin entnommen: Am Morgen vor dem Versuchsstart fand die erste Blutabnahme statt; nach der Substanzeinnahme wurden fünf Blutproben im 20 Minutentakt erhoben und weitere drei im Abstand von jeweils einer Stunde; die letzte Entnahme wurde 30 Minuten nach der vorletzten durchgeführt. Der Cannabisspiegel im Blut konnte auf diese Weise im Verlauf dokumentiert werden. Aus Aufwandsgründen wurde der Urin für diese Arbeit nicht

analysiert, und der Blutspiegel wurde nur zu den Messzeitpunkten vor der Kapselverabreichung und 40 min, 100 min und 310 min nach der Substanzeinnahme ausgewertet.

### 3.7 DER VERSUCHSABLAUF

Die Probanden wurden einzeln untersucht; der Versuch fand jeweils an zwei Tagen statt (für einen Überblick zum Ablauf s. Anhang F). Der erste Tag diente einer neuropsychologischen Baseline-Testung, um einen Inner-Gruppen-Vergleich des Substanzinflusses zu ermöglichen. Diese Voruntersuchung dauerte 2 Stunden, wozu der Versuchsteilnehmer entweder in Räume des Psychologischen Instituts der Universität Heidelberg oder die des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit Mannheim eingeladen wurden. Nachdem er die Probandeninformation gelesen, offene Fragen geklärt und die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, wurde mit ihm die neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, bestehend aus einem Test zum räumlichen Gedächtnis, Untertests zur Wortflüssigkeit des Leistungsprüfsystems (LPS; Horn, 1893), dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001), Test D2 (Brickenkamp, 2002), Untertest Firmenzeichen des Lern- und Gedächtnistests (LGT3; Bäuml, 1974), Untertests Zahlen- und Blockspanne des Wechsler Gedächtnis Tests (WMS-R; Härtig, 2000), Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT; Bäuml, 1985) und dem Turm von Hanoi.

Das Konditionierungsexperiment, welches von zentraler Bedeutung ist, und die neuropsychologische Testung unter THC-Einfluss fanden an einem zweiten Tag mit einer Dauer von 8 Stunden statt. Im Rahmen eines doppelblinden, plazebo-kontrollierten Zwischen-Subjekt-Designs wurde der Proband am Hauptuntersuchungstag zufällig der Experimental- bzw. der Plazebogruppe zugeordnet, ohne dass er oder die Versuchsleiter davon Kenntnis hatten. Sobald der Versuchsteilnehmer morgens um 8.00 Uhr eingetroffen war, wurde die erste Urinprobe genommen und der THC-Test durchgeführt. Ein Arzt, der auch für den Rest des Tages abrufbar blieb, legte i.R. am rechten Arm eine Vasofix Branüle (1.3 mm, 45 mm; B. Braun Melsungen AG), die dort während des gesamten Untersuchungstages verweilte, und entnahm die erste Blutprobe. Sodann erhielt der Proband das Frühstück. Anschließend wurden die Messelektroden angebracht. Während des Lernexperimentes befand sich der Teilnehmer im psychophysiologischen Labor, einem elektrisch abgeschirmten Raum des ZI-Mannheim. Vor dem Start der Konditionierungsuntersuchung füllte der Proband Fragebögen zur Psychodiagnostik (ADS, BSI, STAI), Soziodemografie und zur augenblicklichen Stim-

mung (VAS) aus. Der erste Teil des Konditionierungsexperimentes, i.e. die Habituations- und Akquisitionsphase, begann ca. um 09.45 Uhr. Der Proband saß zum Zeitpunkt der Erhebung mit Kopfhörern in einem bequemen Sessel mit Armlehnen, ungefähr 80 cm vom Darbietungsbildschirm entfernt. Die zur Aufgabebearbeitung erforderliche Tastatur stand auf einem eigens für den Stuhl angefertigten Holztablett. Der Versuchsteilnehmer befand sich alleine in einem elektromagnetisch abgeschirmten, schall- und lichtgedämmten Raum, während der Experimentablauf vom Versuchsleiter/In aus dem Nachbarzimmer, in welchem sich die Rechner zur Programmsteuerung und Datenaufzeichnung befanden, kontrolliert wurde. Versuchsleiter/In und Teilnehmer standen über Mikrofon und Lautsprecher miteinander in Verbindung. Im Anschluss, um 10.35 Uhr (Zeitpunkt 0), erhielten die Versuchspersonen der THC-Gruppe eine Kapsel, die 10 mg Dronabinol (internationaler Freiname für  $\Delta^9$ -THC; geliefert von der Fortuna Apotheke Mannheim) enthielt,<sup>14</sup> während die Probanden der Placebogruppe eine gleichförmige Kapsel ohne aktiven Inhaltsstoff einnahmen. Die Auflösung der Blindung erfolgte erst nach Studienabschluss. In regelmäßigen Abständen fanden ab sofort Blutentnahmen und eine Kontrolle der Befindlichkeit über den Fragebogen zu Substanzwirkungen und Skalen zur Stimmungseinschätzung (VAS; Bond & Lader, 1974) statt. Bevor der THC-Blutspiegel anstieg und die ersten neuropsychologischen Tests anstanden, wurden zwei weitere Fragebögen zur Diagnostik (NEO-FFI, MWT) ausgefüllt. Um 11.45 (+70 min) wurde die Zahlen- und Blockspanne (WMS) durchgeführt, der Proband erhielt zur Stärkung einen süßen Snack und es folgte der VLMT (+90 min). Daraufhin fand der zweite Teil des Lernexperimentes, die Extinktionsphase, um 12.25 (+110 min) statt. Gleich im Anschluss beantwortete der Proband die Wiedererkennungsaufgabe des VLMT (+140 min). Die Elektroden wurden entfernt, dem Probanden wurde eine kurze Pause gewährt und gegebenenfalls wurde zu diesem Zeitpunkt der Raum gewechselt; die neuropsychologischen Tests fanden stets bei normaler Raumbelichtung statt. Es folgten nun die restlichen Aufgaben der Testbatterie: FWIT (+150 min), Wortflüssigkeit (+165 min), Lernen der Firmenzeichen (+173 min), D2 (+175 min), Test zum räumlichen Gedächtnis (+180 min), Primingphase des Bilderergänzungstests (+189 min), Erinnern der Firmenzeichen (+190 min), Erinnern im Bilderergänzungstest (+195 min), Turm von Hanoi (+210 min). Eine Mittagspause, während der die Versuchsperson mit belegten Brötchen und Obst bzw. Rohkost versorgt wurde und sich ausruhen durfte, fand um 14.35 Uhr (+240 min) statt. Gegen 15.15 wurde das klinische Interview (Mini-DIPS) geführt. Um 16.00 war die Untersuchung beendet: Der Proband wurde über die Untersuchungsziele aufgeklärt, erhielt die finanzielle Aufwandsentschädigung und wurde verabschiedet.

---

<sup>14</sup> Die Dosis entspricht der eines typischen „Joints“ (5-25 mg  $\Delta^9$ -THC; Curran et al., 2002).

### 3.8 DATENREDUKTION UND STATISTISCHE METHODEN

**Hautleitwertsreaktion.** Die aufgezeichneten elektrodermalen Rohdaten wurden mit einem dazu erstellten Matlab-Routineprogramm (Matlab Version 6.1.0.450 Release 12.1, The MathWorks, Inc.) bearbeitet. Die Parametrisierung der so aufbereiteten Daten erfolgte mit EDA Para, Version 1.41 (Schäfer, 2004). Die elektrodermale Reaktion wurde auf die konditionierten Reize ( $CS^+$  und  $CS^-$ ) hin ausgewertet. Die Reaktionsamplitude FAR, welche beim gängigen Vorgehen als maximale Reaktion im Latenzfenster von eins bis vier Sekunden nach Reizbeginn definiert wird, wurde als Maß gewählt, da die SAR mit den Schreckreizen (2.5 bzw. 3.5 Sekunden nach Reizbeginn) und dem UCS (5 Sekunden nach Reizbeginn) konfundiert gewesen wäre. Um eine fehlerhafte Amplitudenmessung durch den Einschluss einer Reaktion auf den frühen Schreckreiz (2.5 Sekunden nach Reizbeginn) zu vermeiden, wurde für alle Reaktionsamplituden ein Latenzfenster von 1 bis 3.5 Sekunden festgelegt. Durch diese konservative Vorgehensweise (Venables & Christie, 1980) wurde sichergestellt, dass die Reaktion ausschließlich auf die Tondarbietung zurückzuführen war. Als ereignisassoziierte Reaktionen wurden wie bei Carter et al. (2003) nur solche mit einer Mindestamplitudengröße von  $0.01 \mu S$  anerkannt. Unter dem Amplitudenkriterium liegende Reaktionen wurden als fehlende Werte (missing values) bestimmt. Dies entspricht dem Vorgehen einer Amplitudenmaßgewinnung, welches Amplitudengröße und Reaktionshäufigkeit berücksichtigt (Boucsein, 1988). Extremwerte einer Versuchsperson (i.e. Werte, die mindestens zwei Standardabweichungen vom individuellen Mittelwert abweichten) wurden im Sinne einer Berücksichtigung von Artefakten eliminiert. Eine Range-Korrektur ( $SCR_i' = SCR_i / SCR_{max}$ ) wurde durchgeführt (wie auch z.B. Carter et al., 2003; Knight et al., 2004), um Ausreißerwerte zu kontrollieren; hierbei wird die interindividuelle Varianz reduziert, indem der einzelne Wert zum intraindividuellen Range in Beziehung gesetzt wird. Um durch fehlende Werte keinen Verlust an der Größe der Stichprobe zu erleiden, wurden die Missing Values (7.53 %) mit den jeweiligen Blockmittelwerten der Stichprobe ersetzt.

Pro Person wurden die elektrodermalen Einzelreaktionen auf die konditionierten Reize zu Kennwerten von zwei Habituationsblöcken, sechs Akquisitions- und sechs Extinktionsblöcken jeweils für  $CS^+$  und  $CS^-$  zusammengefasst, auf die sich die anschließende prüfstatische Untersuchung bezog. Für diese Erhebungszeitpunkte wurden die subjektiven Daten, nämlich **Valenz-, Erregungs- und Stresseinschätzungen**, getrennt als einzelne Messwerte in die statistischen Analysen eingeschlossen. Die Aufzeichnungen der Herzrate und der Augenmuskelaktivitäten konnten aus Gründen des Arbeitsumfangs nicht analysiert werden. Diese Parameter bleiben daher unberücksichtigt.

**Statistische Auswertung.** Die statistischen Auswertungen erfolgten mit SPSS (Statistical Package of the Social Sciences, Version 11.5) für Windows. Sie beziehen sich in erster Linie auf die Unterschiede zwischen den zwei Untersuchungsgruppen, THC- und Plazebogruppe, welche über Varianzanalysen mit Messwiederholung und teilweise mit zweiseitigen t-Tests getestet wurden. Trat eine Verletzung der Sphärizitätsannahme bei einem der Untersuchungsfaktoren in der Varianzanalyse auf, wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen. In diesem Fall werden die korrigierten Signifikanzwerte und nominalen Freiheitsgrade angegeben. Zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme abhängiger Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Die Voraussetzung der Varianzhomogenität für t-Tests wurde mit dem Levene-Test geprüft. Bei einer Verletzung wird die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  auf Grundlage der korrigierten Freiheitsgrade beurteilt. Bei simultaner Durchführung mehrerer t-Tests wurde zur Korrektur einer  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung eine Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen. Gruppenunterschiede bei nominalskalierten abhängigen Variablen wurden mit  $\chi^2$ -Tests untersucht. Zur Überprüfung von Zusammenhangshypothesen wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei alle Analysen auf  $p < .05$  angesetzt. Als Maß für die Effektgröße wurde eta-Quadrat ( $\eta^2$ ) bzw. Cohens  $d$  berechnet.

Der Verlauf der differentiellen konditionierten Reaktion von THC- und Plazebogruppe wurde in der Regel über Varianzanalysen mit den Messwiederholungsfaktoren Untersuchungsphase (2- bzw. 3- oder 6-stufig je nach Anzahl der Blöcke einer Phase) und CS-Typ ( $CS^+$  vs.  $CS^-$ ), sowie dem Zwischengruppenfaktor Substanzgruppe (THC vs. Plazebo) analysiert. Die Hautleitwertsreaktionen (SCR – skin conductance responses) und die subjektiven Valenz- und Erregungseinschätzungen wurden jeweils separat in einem 2 (Substanzgruppe) x 2 (CS-Typ) x 6 (bzw. 3 oder 2; Lernblock) Design untersucht. Die Leistungsunterschiede zwischen THC- und Plazebogruppe in den neuropsychologischen Tests wurden pro Test unter Berücksichtigung der Baseline- und Postmessung jeweils mit einer 2 x 2 ANOVA mit dem Messwiederholungsfaktor Untersuchungszeitpunkt (Baseline vs. Hauptuntersuchung) und dem Gruppenfaktor Substanzgruppe (THC vs. Plazebo) statistisch getestet.

Statistisch signifikante Interaktionseffekte wurden jeweils in einer anschließenden Follow-up-Analyse eingehender untersucht. Es wurden entsprechende paarweise Vergleiche einfacher Haupteffekte durchgeführt (Prüfung multivariater einfacher Effekte eines Faktors innerhalb jeder Kombination von Niveaus des anderen Faktors mit F [Wilks Lambda]) mit einer Bonferroni-Korrektur des Signifikanzniveaus. Nach Bedarf erfolgte eine Durchführung einzelner Varianzanalysen mit Messwiederholung getrennt für die Untersuchungsgruppen oder eine Prüfung mit post-hoc Kontrasten (wiederholte bzw. Helmert).

## 4. ERGEBNISSE

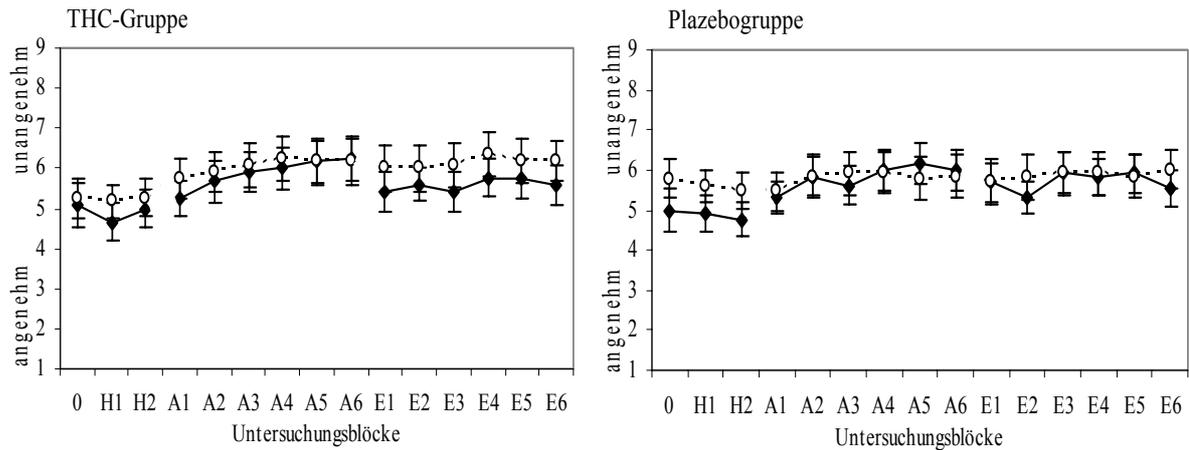
Im ersten Abschnitt des Ergebnisteils (4.1) erfolgt die Auswertung des Lernens in den Konditionierungsphasen durch die Betrachtung der subjektiven Valenz- und Erregungseinschätzungen (SAM) und der elektrodermalen Aktivität zwischen den Untersuchungsgruppen (THC- vs. Plazebogruppe). Im Anschluss (Abschnitt 4.2) wird überprüft, ob die experimentellen Voraussetzungen für die Durchführung einer Furchtkonditionierung und die Extinktion unter THC-Wirkung gegeben waren und somit die Ergebnisse des vorangegangenen Abschnitts Gültigkeit haben. Dazu werden die subjektiven und elektrodermalen Reaktionen auf die als konditionierte Reize verwendeten Töne und die Eigenschaften des UCS untersucht. Anschließend wird der Einfluss des Kontingenzwissens analysiert. Weiterhin wird geprüft, zu welchem Ausmaß Cannabiswirkungen auftraten, indem die subjektiven Wirkungen und Nebenwirkungen und der Blutspiegel betrachtet werden. Der letzte Abschnitt des Ergebnisteils (4.3) widmet sich den Leistungen in der neuropsychologischen Testbatterie unter THC-Einfluss, welche Auskunft über die Beeinträchtigung verschiedener Lern- und Gedächtnisaspekte geben.

### 4.1 LERNEN IM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT

#### *4.1.1 Emotionale Valenzen und subjektive Erregungseinschätzungen*

Das Augenmerk gilt der Untersuchung von Lernvorgängen auf der expliziten, subjektiven Ebene und den Unterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen. Für die Einschätzung der konditionierten Reize hinsichtlich ihrer Valenz und Erregung wurde dafür zu jeder Konditionierungsphase eine 2 x 2 x 3 bzw. 6 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung gerechnet. Die Substanzgruppe (THC- vs. Plazebogruppe) stellte den Zwischengruppenfaktor dar, die Messwiederholung erfolgte auf den Faktoren CS-Typ (CS<sup>+</sup> vs. CS<sup>-</sup>) und Untersuchungsblock (1 bis 3 bzw. bis 6).

Die Einschätzungen der konditionierten Reize auf der **Valenzskala des SAM** (Lang, 1980) sind für jede Gruppe über alle Zeitpunkte in der Abbildung 4-1 dargestellt. Die Tabelle 4-1 gibt eine Übersicht zu den Testwerten der Effekte aus den Varianzanalysen mit Messwiederholung bezogen auf die einzelnen Konditionierungsphasen. Es folgen die Ergebnisse der Varianzanalysen für die Valenzeinschätzungen.



**Abbildung 4-1.** Subjektive Valenzeinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für den CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM (Standardfehler des Mittelwertes).

**Habituation.** Die Analyse in dieser Lernphase erbrachte keinen signifikanten Effekt.

**Akquisition.** Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup>. Den einzigen signifikanten Effekt lieferte der Messwiederholungsfaktor Block. Eine Helmert-Kontrastierung der Faktorstufen ergab einen signifikanten Unterschied in der Valenzeinschätzung der konditionierten Reize,  $F_{(1,23)} = 12.72$ ,  $\eta^2 = .356$ ,  $p = .002$ , bei der Testung des ersten Akquisitionsblocks ( $M_I = 5.44$ ) gegen die folgenden Blöcke. Ab dem zweiten Messzeitpunkt

**Tabelle 4-1.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die Valenzeinschätzung des CS<sup>+</sup> und des CS<sup>-</sup> in den Untersuchungsgruppen.

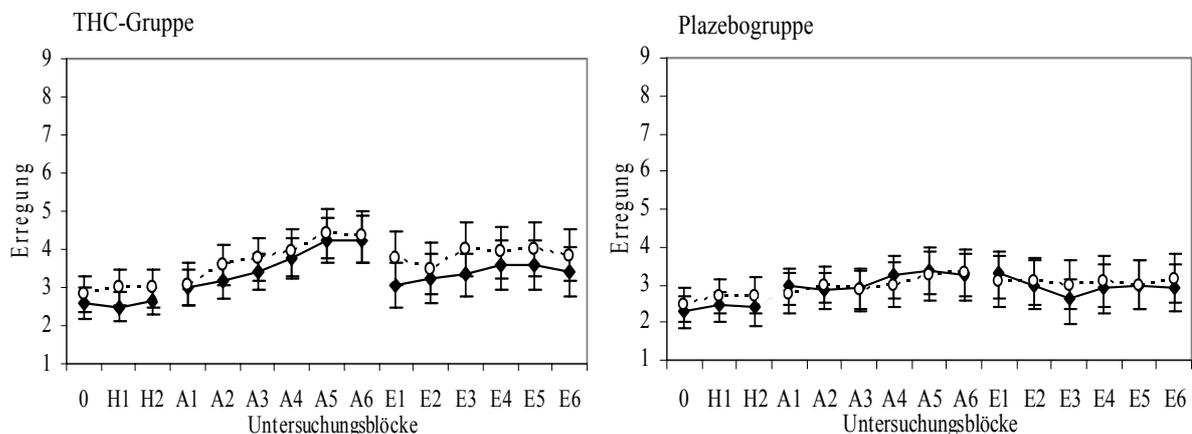
Lernphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Gruppe	1, 23	0.14	.006	.715
	CS-Typ	1, 23	3.54	.133	.073
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	2.77	.024	.456
	Block	2, 46	0.57	.024	.534
	Gruppe x Block	2, 46	0.49	.021	.575
	CS-Typ x Block	2, 46	0.05	.002	.914
	Gruppe x CS-Typ x Block	2, 46	0.10	.004	.856
Akquisition	Gruppe	1, 23	0.06	.003	.804
	CS-Typ	1, 23	0.08	.003	.785
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	0.14	.006	.716
	Block	5, 115	4.74	.171	.009**
	Gruppe x Block	5, 115	0.29	.012	.788
	CS-Typ x Block	5, 115	1.62	.066	.182
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	0.42	.018	.780
Extinktion	Gruppe	1, 23	0.01	.000	.916
	CS-Typ	1, 23	1.32	.054	.263
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	0.37	.016	.550
	Block	5, 115	1.70	.069	.187
	Gruppe x Block	5, 115	0.61	.026	.576
	CS-Typ x Block	5, 115	0.65	.027	.567
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	0.92	.039	.424

\*\* $p < .01$

( $M_2 = 5.82$ ) wurden die Reize negativer eingeschätzt, der Höchstwert betrug zum sechsten Block  $M_6 = 6.07$  ( $M_3 = 5.89$ ,  $M_4 = 6.04$ ,  $M_5 = 6.06$ ).

**Extinktion.** Es zeigte sich weder ein signifikanter Gruppenunterschied, noch ein signifikanter differentieller Konditionierungseffekt, noch eine signifikante Veränderung über die Blöcke hinweg.

Die Einschätzungen der konditionierten Reize auf der **Erregungsskala des SAM** (Lang, 1980) sind über alle Zeitpunkte für jede Gruppe in der Abbildung 4-2 dargestellt. Ihr folgen die Ergebnisse der Varianzanalysen für die Erregungseinschätzungen. Eine Übersicht zu den Testwerten der Effekte aus den einzelnen Varianzanalysen mit Messwiederholung gibt die Tabelle 4-2.



**Abbildung 4-2.** Subjektive Erregungseinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

**Habituation.** Die Analyse in dieser Lernphase erbrachte keinen signifikanten Effekt.

**Akquisition.** Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup> oder zwischen den Untersuchungsgruppen. Der Haupteffekt des Faktors Block beschreibt im Verlauf der Zeit eine Erhöhung in der Erregungseinschätzung für beide Töne. Zu Beginn der Akquisition werden die Töne durchschnittlich mit einer Erregungsstärke von  $M_1 = 2.96$  bewertet, die stetig bis zum fünften Akquisitionsblock auf eine Stärke von  $M_5 = 3.82$  ansteigt. Der post-hoc Vergleich der Akquisitionsblöcke über eine Helmert-Kontrastierung ergab einen Trend zu einem signifikanten Unterschied ( $F_{(1,23)} = 3.99$ ,  $\eta^2 = .148$ ,  $p = .058$ ), zwischen dem ersten Akquisitionsblock und den Mittelwerten der folgenden Blöcke ( $M_2 = 3.15$ ,  $M_3 = 3.23$ ,  $M_4 = 3.47$ ,  $M_5 = 3.82$ ,  $M_6 = 3.78$ ), sowie signifikante Unterschiede zwischen dem dritten ( $F_{(1,23)} = 8.53$ ,  $\eta^2 = .271$ ,  $p = .008$ ) und vierten Block ( $F_{(1,23)} = 5.63$ ,  $\eta^2 = .196$ ,  $p = .026$ ) im Vergleich zu den jeweils folgenden Blöcken.

**Extinktion.** Es zeigte sich weder ein signifikanter Gruppenunterschied, noch ein signifikanter differentieller Konditionierungseffekt, noch eine signifikante Veränderung über die Blöcke hinweg.

**Tabelle 4-2.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die Erregungseinschätzung des CS+ und des CS- in den Untersuchungsgruppen.

Lernphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Gruppe	1, 23	0.28	.012	.605
	CS-Typ	1, 23	1.64	.067	.213
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	0.08	.067	.213
	Block	2, 46	0.47	.021	.552
	Gruppe x Block	2, 46	0.14	.006	.797
	CS-Typ x Block	2, 46	0.22	.010	.801
	Gruppe x CS-Typ x Block	2, 46	0.12	.005	.885
Akquisition	Gruppe	1, 23	1.07	.044	.313
	CS-Typ	1, 23	0.06	.003	.804
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	0.30	.013	.590
	Block	5, 115	4.30	.157	.037*
	Gruppe x Block	5, 115	1.00	.042	.349
	CS-Typ x Block	5, 115	0.82	.034	.541
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	0.26	.011	.933
Extinktion	Gruppe	1, 23	0.54	.023	.471
	CS-Typ	1, 23	0.89	.037	.356
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	0.36	.015	.556
	Block	5, 115	0.33	.014	.799
	Gruppe x Block	5, 115	0.98	.041	.405
	CS-Typ x Block	5, 115	0.57	.024	.589
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	0.65	.027	.542

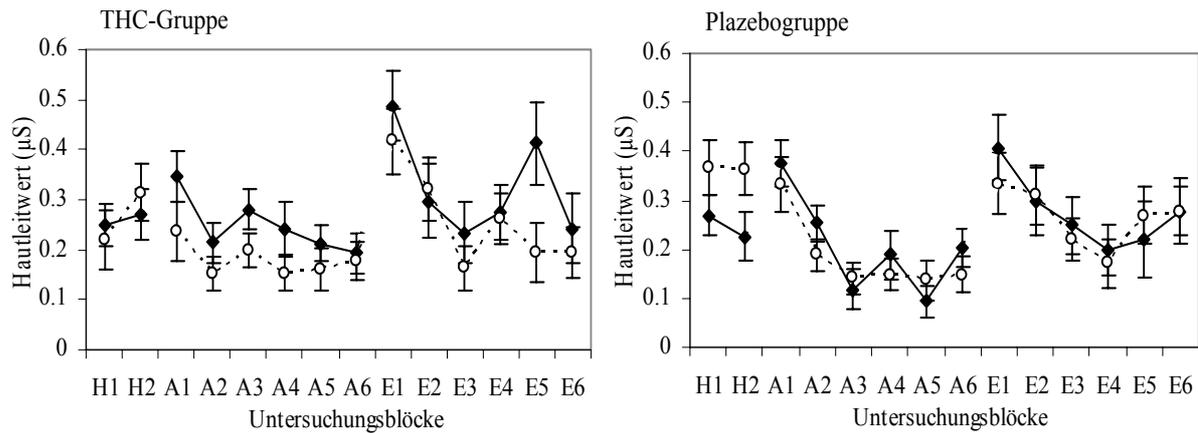
\*p<.05

### 4.1.2 Elektrodermale Reaktionen

Die Abbildung 4-3 zeigt den zeitlichen Verlauf der elektrodermalen Reaktionen auf die konditionierten Tonreize über die einzelnen Blöcke der Konditionierungsphasen getrennt für die THC- und die Plazebogruppe. Die Ergebnisse der Varianzanalysen, welche für die Konditionierungsphasen getrennt durchgeführt wurden, mit dem Zwischengruppenfaktor Gruppe (2-stufig) und mit einer Messwiederholung auf den Faktoren CS-Typ (2-stufig) und Block (2- bzw. 6-stufig) werden in der Tabelle 4-3 aufgeführt.

**Habituation.** Die ANOVA mit Messwiederholung erbrachte keine signifikanten Effekte.

**Akquisition.** Der Hautleitwert in Reaktion auf den CS<sup>+</sup> ( $M_{CS^+} = 0.23$ ) war signifikant höher als auf den CS<sup>-</sup> ( $M_{CS^-} = 0.18$ ). Es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede. Außerdem veränderte sich die SCR signifikant über die Blöcke hinweg. Helmert-Kontraste erbrachten einen signifikanten Unterschied,  $F_{(1,23)} = 27.1$ ,  $\eta^2 = .541$ ,  $p = .000$ , zwischen dem ersten Akquisitionsblock ( $M_I = 0.32$ ) und dem Mittelwert aller folgenden, welche niedrigere Haut-



**Abbildung 4-3.** Mittelwerte range-korrigierter SCR auf die CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) in den Untersuchungsgruppen über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen ± 1 SEM.

leitwerte aufwiesen. Der zeitliche Verlauf entspricht einer reizunabhängigen Habituation der elektrodermalen Reagibilität. Nach der starken Gesamtreaktion zum ersten Messzeitpunkt der Akquisition fiel die SCR ab ( $M_2 = 0.20$ ,  $M_3 = 0.18$ ,  $M_4 = 0.18$ ,  $M_6 = 0.18$ ) mit niedrigsten Wert von 0.15 zum fünften Block ab. Eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Block lässt sich aufgrund der entsprechend durchgeführten post-hoc Analysen, welche auf linear unabhängigen, paarweisen Vergleichen basierten, auf höhere Reaktionen der THC- als

**Tabelle 4-3.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 2 (Gruppe x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die range-korrigierten SCR auf die CS+ und CS- in den Untersuchungsgruppen (THC vs. Plazebo).

Lernphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Gruppe	1, 23	1.12	.046	.301
	CS-Typ	1, 23	2.67	.104	.116
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	2.24	.089	.148
	Block	1, 23	0.23	.010	.640
	Gruppe x Block	1, 23	1.15	.048	.295
	CS-Typ x Block	1, 23	0.88	.037	.359
	Gruppe x CS-Typ x Block	1, 23	0.08	.004	.779
Akquisition	Gruppe	1, 23	0.37	.016	.549
	CS-Typ	1, 23	10.41	.312	.004**
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	2.52	.099	.126
	Block	5, 115	9.07	.283	.000***
	Gruppe x Block	5, 115	2.60	.102	.029*
	CS-Typ x Block	5, 115	0.82	.034	.541
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	0.92	.038	.474
Extinktion	Gruppe	1, 23	0.35	.015	.559
	CS-Typ	1, 23	3.20	.122	.087 <sup>x</sup>
	Gruppe x CS-Typ	1, 23	1.60	.065	.219
	Block	5, 115	4.79	.172	.001**
	Gruppe x Block	5, 115	0.86	.036	.511
	CS-Typ x Block	5, 115	0.55	.023	.737
	Gruppe x CS-Typ x Block	5, 115	1.12	.046	.354

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

der Plazebogruppe zum dritten Akquisitionsblock ( $M_{THC} = 0.24$ ,  $M_{Plazebo} = 0.13$ ,  $F_{(1,23)} = 5.33$ ,  $\eta^2 = .188$ ,  $p = .030$ ) und tendenziell auch zum fünften Block ( $M_{THC} = 0.19$ ,  $M_{Plazebo} = 0.13$ ,  $F_{(1,23)} = 3.13$ ,  $\eta^2 = .120$ ,  $p = .090$ ) zurückführen. Zum Zwecke einer weiteren Exploration wurden 2 x 6 Varianzanalysen mit den Messwiederholungsfaktoren CS-Typ und Block getrennt für beide Gruppen durchgeführt (s. Tab. 4-4). In der THC-Gruppe zeigte sich eine signifikante differentielle SCR-Reaktion auf den CS<sup>+</sup> im Vergleich zum CS<sup>-</sup>, hingegen konnte dies in der Plazebogruppe nicht beobachtet werden. Die ANOVA ergab weiterhin einen signifikanten Haupteffekt des Blocks für die Plazebogruppe und eine tendenzielle Bedeutsamkeit des Blocks für die THC-Gruppe. Die Plazebogruppe wies insgesamt schwächere SCR auf, eine ausgeprägtere elektrodermale Habituation und keinen signifikanten Lerneffekt, wenn dieser auch von einer mittelgroßen Effektstärke zeugte.

**Tabelle 4-4.** Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup> in der Akquisition getrennt für die Experimentalgruppen.

Gruppe	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Plazebo	CS-Typ	1, 12	1.54	.114	.238
	Block	5, 60	10.32	.462	.000***
	CS-Typ x Block	5, 60	1.26	.095	.295
THC	CS-Typ	1, 11	10.11	.479	.009**
	Block	5, 55	2.11	.161	.078
	CS-Typ x Block	5, 55	0.55	.048	.738

\*\*p<.01, \*\*\*p<.001

**Extinktion.** Die ANOVA mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Block. Durch Helmert-Kontraste wird sichtbar, dass die elektrodermalen Reaktionen im ersten Block ( $M = 0.41$ ) stärker sind als in den folgenden ( $F_{(1,23)} = 10.77$ ,  $\eta^2 = .319$ ,  $p = .003$ ), und tendenziell trifft das auch für die Reaktionen zum zweiten Block ( $M = 0.31$ ) im Vergleich zu den folgenden zu ( $F_{(1,23)} = 3.64$ ,  $\eta^2 = .137$ ,  $p = .069$ ). Wie auch bei der Akquisition ist der Verlauf auf eine Habituation zurückzuführen, die ihr niedrigstes Niveau,  $M = 0.22$ , zum dritten Messzeitpunkt erreicht. Auf den CS<sup>+</sup> ( $M = 0.30$ ) reagieren die Versuchspersonen im Rahmen der differentiellen CR tendenziell stärker als auf den CS<sup>-</sup> ( $M = 0.26$ ). Allerdings bleibt der erwartete Unterschied zwischen den Experimentalgruppen, der sich als Interaktion zwischen den Faktoren CS-Typ und Gruppe hätte äußern sollen, aus. Die THC-Gruppe zeigte keinen anderen Extinktionsverlauf als die Plazebogruppe. Zur weiteren Exploration wurden 2 x 6 Varianzanalysen mit den Messwiederholungsfaktoren CS-Typ und Block getrennt für beide Gruppen durchgeführt (s. Tab. 4-5). Wie auch schon in der Akquisitionsphase zeigte die THC-Gruppe eine signifikante differentielle SCR-Reaktion, nicht so die Plazebogruppe.

**Tabelle 4-5.** Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS+ und CS- in der Extinktion getrennt für die Experimentalgruppen.

Gruppe	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Plazebo	CS-Typ	1, 12	0.12	.010	.731
	Block	5, 60	1.99	.142	.093 <sup>x</sup>
	CS-Typ x Block	5, 60	0.37	.030	.870
THC	CS-Typ	1, 11	5.44	.331	.040*
	Block	5, 55	3.58	.246	.007**
	CS-Typ x Block	5, 55	1.25	.102	.299

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01

## 4.2 PRÜFUNG DER EXPERIMENTELLEN VORAUSSETZUNGEN

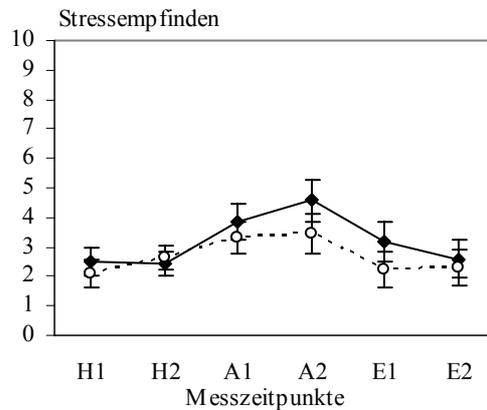
### 4.2.1 Der elektrische Reiz als UCS

T-Tests für unabhängige Stichproben wurden durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Experimentalgruppen hinsichtlich der eingestellten Stärke des elektrischen Reizes (UCS), des subjektiv empfundenen Schmerzes, der Valenz des UCS und der Reizerregung zu untersuchen (s. Tab. 4-6). Der elektrische Reiz unterschied sich auf keiner Variablen signifikant für die beiden Untersuchungsgruppen. Die Gruppen haben den unkonditionierten Reiz gleich erfahren. Dennoch übertraf die THC-Gruppe in der Reaktion zur Schmerz- und Erregungseinschätzung die Plazebogruppe in beidem von einer mittleren Effektgröße mit  $d = 0.61$ . So wies die THC-Gruppe höhere Mittelwerte als die Plazebogruppe bei der Schmerzeinschätzung ( $M_{THC} = 7.03$ ,  $SD_{THC} = 0.59$ ,  $M_{Plazebo} = 6.61$ ,  $SD_{Plazebo} = 0.76$ ) und der Erregungseinschätzung ( $M_{THC} = 5.39$ ,  $SD_{THC} = 1.28$ ,  $M_{Plazebo} = 4.62$ ,  $SD_{Plazebo} = 1.26$ ) des UCS auf.

**Tabelle 4-6.** Mittelwerte der UCS-Eigenschaften Intensität, Schmerzhaftigkeit, Valenz und Erregung. Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben für den Mittelwertsvergleich der Variablen zwischen den Experimentalgruppen.

UCS-Merkmale	M (SD)	t (df)	d	p
Objektive Reizintensität	12.31 (3.59)	0.08 (22)	.031	.941
Subjektive Schmerzintensität	6.82 (0.70)	1.49 (22)	.609	.150
Valenz	7.13 (0.71)	0.78 (23)	.312	.444
Erregung	4.99 (1.30)	1.52 (23)	.610	.141

### 4.2.2 Stressempfinden



**Abbildung 4-4.** Subjektive Stresseinschätzungen der THC-Gruppe (durchgezogene Linie) und der Plazebogruppe (gestrichelte Linie) während der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

Zur Untersuchung der Variablen Stress wurde eine 2 x 6 ANOVA mit dem Zwischengruppenfaktor Substanzgruppe (2-stufig) und der Messwiederholung auf dem Faktor Zeit (6-stufig) durchgeführt. Die Testung ergab keine Effekte, die vom Gruppenfaktor hervorgerufen wurden, jedoch einen signifikanten Haupteffekt für die Messzeitpunkte (s. Tab. 4-7). Ein Vergleich der Zeitpunkte über wiederholte Kontraste zeigte eine signifikante Zunahme des Stresses ( $F_{(1,23)} = 18.25$ ,  $\eta^2 = .442$ ,  $p = .000$ ) vom zweiten Messzeitpunkt in der Habituation ( $M_{H2} = 2.54$ ) bis zum ersten Messzeitpunkt in der Akquisition ( $M_{A1} = 3.57$ ). Im Vergleich zum nächsten Messzeitpunkt in der Akquisition ( $M_{A2} = 4.02$ ) stieg das Stressgefühl weiter ( $F_{(1,23)} = 4.52$ ,  $\eta^2 = .164$ ,  $p = .044$ ), nahm mit Beginn der Extinktion ( $M_{E1} = 2.70$ ) sogleich ab ( $F_{(1,23)} = 8.88$ ,  $\eta^2 = .279$ ,  $p = .007$ ) und erreichte am Ende der Extinktion ( $M_{E2} = 2.45$ ) beinahe wieder den Ausgangswert der Habituation ( $M_{H1} = 2.29$ ).

**Tabelle 4-7.** Ergebnisse der 2 x 6 ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Messzeitpunkten (6-stufig) für die Stresseinschätzung innerhalb der Experimentalgruppen.

Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 23	0.54	.023	.471
Gruppe x Zeit	5, 115	0.97	.040	.400
Zeit	5, 115	8.12	.261	.000***

\*\*\* $p < .001$

Zu einer Exploration der Gruppenunterschiede (s. Abb. 4-4) wurde ein paarweiser Vergleich der Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten mit multivariaten einfachen Effekten untersucht. Dabei wurde der Faktor Zeit nur innerhalb der THC-Gruppe signifikant ( $F_{(5,19)} = 5.59$ ,  $\eta^2 = .595$ ,  $p = .002$ ), aber nicht innerhalb der Plazebogruppe ( $F_{(5,19)} = 2.34$ ,  $\eta^2 = .381$ ,  $p = .082$ ). Bei der Betrachtung der Unterschiede zwischen den Gruppen im Verlauf, ergaben sich geringe, nicht signifikante Unterschiede für die Messzeitpunkte der Akquisition (A1 und A2)

sowie zu Beginn der Extinktion (E1), wobei die THC-Gruppe höhere Werte aufwies. Insgesamt zeigten sich in der THC-Gruppe ( $M_{A1U2} = 4.21$ ,  $SD_{A1U2} = 2.46$ ) im Gegensatz zur Placebogruppe ( $M_{A1U2} = 3.38$ ,  $SD_{A1U2} = 1.94$ ) für die Akquisition höhere Stresswerte von einem größer als kleinen Effekt ( $t_{(23)A1U2} = -0.93$ ,  $d = 0.37$ ,  $p = .360$ ).

### 4.2.3 Die Töne als Stimulusmaterial für die CS

#### 4.2.3.1 Valenz- und Erregungseinschätzungen der Töne

Um sicher zu sein, dass die Töne neutral empfunden wurden, sind für die Valenz- und Erregungseinschätzungen zum Zeitpunkt vor dem eigentlichen Start des Konditionierungsexperimentes (Habituation 0) t-Tests durchgeführt worden. Der hohe wie der tiefe Ton wurde im Mittel ( $M_{hoch} = 5.24$ ,  $SD_{hoch} = 1.81$ ,  $M_{tief} = 5.32$ ,  $SD_{tief} = 1.80$ ) auf der Valenzskala neutral (5 ist die Mitte der Skala) eingeschätzt. Dafür sprach der t-Test für den Testwert 5: Es ergab sich  $t_{(24)} = 0.66$ ,  $p = .513$  für den hohen Ton und  $t_{(24)} = 0.89$ ,  $p = .382$  für den tiefen Ton. Ein t-Test für gepaarte Stichproben belegte, die beiden Töne unterschieden sich hinsichtlich der Valenzeinschätzung nicht voneinander ( $t_{(24)} = 0.19$ ,  $p = .852$ ). Beide Töne wurden auch als gleichermaßen erregend eingestuft ( $t_{(24)} = 0.46$ ,  $p = .649$ ) mit einem niedrigen Erregungsniveau von  $M_{hoch} = 2.60$  ( $SD_{hoch} = 1.58$ ) und  $M_{tief} = 2.48$  ( $SD_{tief} = 1.39$ ). Die THC- und Placebogruppe unterschieden sich nicht in ihren Einschätzungen der beiden Töne (s. Tab. AL-1 Anhang L).

Des Weiteren soll geprüft werden, ob die Zuweisung der Probanden zu einer Tonbedingung im Experiment, d.h. die Reihenfolge der Töne (500 bzw. 800 Hz) für den  $CS^+$  und  $CS^-$ , bedeutungslos für den Lernerwerb war. Eine Tonbedingung ( $CS^+_{\text{Ton hoch}}$ ) beinhaltete den hohen Ton als  $CS^+$  und den tiefen Ton als  $CS^-$ . Für die andere Tonbedingung ( $CS^+_{\text{Ton tief}}$ ) wurde komplementär der tiefe Ton als  $CS^+$  und der hohe als  $CS^-$  eingesetzt. Es wurden keine Reihenfolgeeffekte erwartet. Die Versuchsteilnehmer der THC- und Placebogruppe waren auf die Gruppen der Tonbedingung annähernd gleich verteilt ( $\chi^2_{(1)} = 0.99$ ,  $\eta^2 = .039$ ,  $p = .320$ ; s. Kreuztabelle AL-2 Anhang L). Aus den im Folgenden dargestellten Analysen werden nur die signifikanten Effekte berichtet, welche mit der Tonbedingung in Zusammenhang stehen, i.e. entsprechende Haupt- und Interaktionseffekte. Denn die Effekte, welche auf die Gruppenzugehörigkeit oder die Untersuchungsblöcke zurückgeführt werden können, wurden bereits in Kapitel 4.1 eingehend analysiert.

### 4.2.3.2 Vergleich der zwei Tonbedingungen

Es wurden t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Tonbedingungsgruppen hinsichtlich UCS-Stärke, -Schmerz, -Valenz und -Erregung zu untersuchen (s. Tab. 4-8). Ein im Mittel um 2.04 Volt stärkerer elektrischer Reiz war in der Tonbedingung CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> verwendet worden ( $t_{(22)} = 1.42, d = .579, n.s.$ ). Unter der gleichen Tonbedingung wurde der UCS dagegen signifikant geringer erregend eingeschätzt als in der Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> ( $t_{(23)} = -2.27, d = .908, p = .033$ ). In der Schmerz- oder Valenzeinschätzung des elektrischen Reizes unterschieden sich die Tonbedingungen nicht.

**Tabelle 4-8.** Mittelwerte der UCS-Eigenschaften Intensität, Schmerzhaftigkeit, Valenz und Erregung in den Tonbedingungsgruppen. Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben für die Gruppenunterschiede.

UCS-Merkmale	CS <sup>+</sup> <sub>Ton hoch</sub> (n = 13)		CS <sup>+</sup> <sub>Ton tief</sub> (n = 12)		t (df)	d	p
	M	(SD)	M	(SD)			
Objektive Reizintensität	13.33	(3.43)	11.29	(3.60)	1.42 (22)	.579	.170
Subjektive Schmerzintensität	6.69	(0.83)	6.94	(0.55)	-0.87 (22)	.355	.395
Valenz	7.23	(0.81)	7.03	(0.61)	0.70 (23)	.280	.489
Erregung	4.46	(1.32)	5.56	(1.07)	-2.27 (23)	.908	.033*

\* $p < .05$

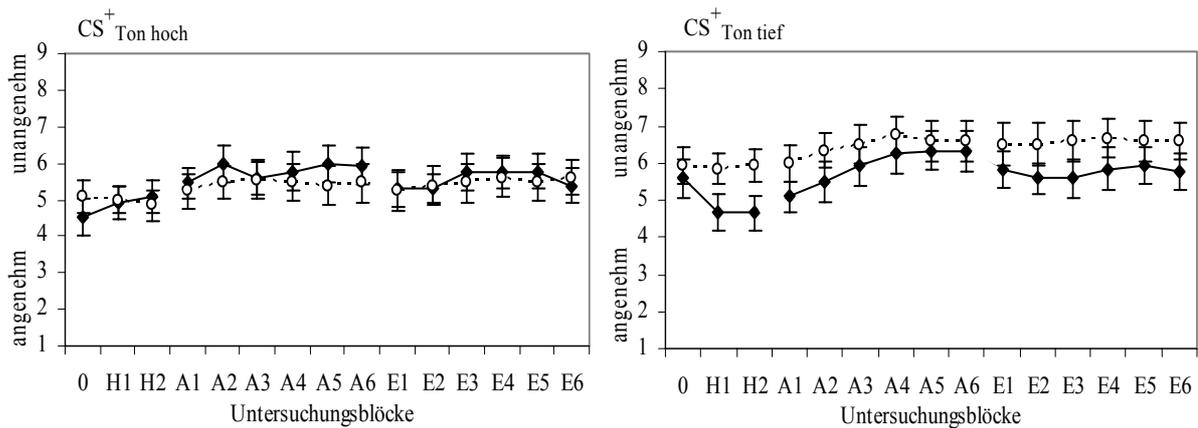
Zur Untersuchung der Tonbedingung unter Berücksichtigung des empfundenen **Stresses** wurde eine 2 x 6 ANOVA mit dem Zwischengruppenfaktor Tonbedingung (2-stufig) und der Messwiederholung auf dem Faktor Zeit (6-stufig) durchgeführt (s. Ergebnistabelle AL-3 Anhang L). Die Testung ergab keine signifikanten Gruppeneffekte. Die Zugehörigkeit der Probanden zu einer Tonbedingung hatte keinen Einfluss auf den erlebten Stress.

Für die subjektive Einschätzung der Valenz und Erregung der CS wurde für jede Konditionierungsphase eine 2 x 2 x 3 bzw. 6 (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung gerechnet. Die Tonbedingung (CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> vs. CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub>) stellte den Zwischengruppenfaktor dar, die Messwiederholung erfolgte auf den Faktoren CS-Typ (CS<sup>+</sup> vs. CS<sup>-</sup>) und Untersuchungsblock (1 bis 3 bzw. bis 6).

Die **Valenzeinschätzung** der CS ist für jede Tonbedingung über alle Zeitpunkte in der Abbildung 4-5 dargestellt. Ihr folgen die Ergebnisse der Varianzanalysen für die Valenzeinschätzungen. Die Ergebnisse für die einzelnen ANOVAs sind Tabelle 4-9 zu entnehmen.

**Habituation.** Die Tonbedingung erzeugte keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt.

**Akquisition.** Eine Interaktion von Tonbedingung und CS-Typ zeigte sich im Trend von Bedeutung. In der Tonbedingung CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> wurde der CS<sup>+</sup> um eine mittlere Differenz von 0.37 ( $SE_{Differenz} = 0.37, M_{CS+} = 5.80$ ) unangenehmer eingeschätzt als der CS<sup>-</sup>, während er unter der



**Abbildung 4-5.** Subjektive Valenzeinschätzungen (SAM) innerhalb der Tonbedingungsgruppe für den CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

Tonbedingung CS<sup>+</sup> Ton tief um eine mittlere Differenz von 0.56 ( $SE_{Differenz} = 0.38$ ,  $M_{CS+} = 5.90$ ) angenehmer eingeschätzt wurde als der CS<sup>-</sup>. Doch eine nähere Untersuchung dieser Tendenz mit paarweisen Vergleichen und der Prüfung multivariater einfacher Effekte des Faktors CS-Typ zeigte keine Signifikanzen auf. Der Interaktionseffekt ist daher vernachlässigbar.

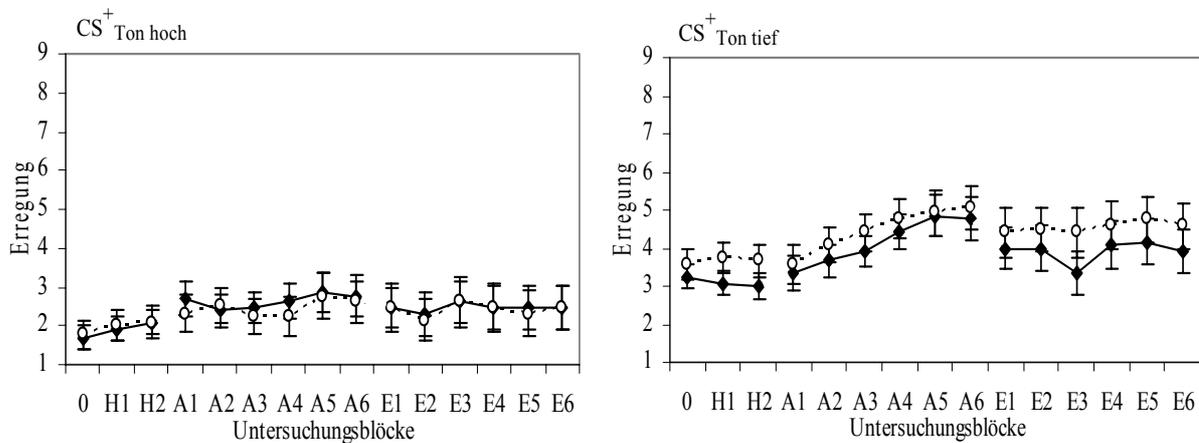
**Extinktion.** Keine signifikanten Effekte traten auf.

**Tabelle 4-9.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 bzw. 3 (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die Valenzeinschätzung des CS<sup>+</sup> und des CS<sup>-</sup> in den Tonbedingungsgruppen.

Lernphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Tonbedingung	1, 23	1.17	.048	.291
	CS-Typ	1, 23	4.19	.154	.052 <sup>x</sup>
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	2.43	.095	.133
	Block	2, 46	0.72	.030	.493
	Tonbedingung x Block	2, 46	2.41	.095	.101
	CS-Typ x Block	2, 46	0.06	.003	.906
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	2, 46	1.77	.072	.190
Akquisition	Tonbedingung	1, 23	0.86	.036	.364
	CS-Typ	1, 23	0.12	.005	.731
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	3.08	.118	.092 <sup>x</sup>
	Block	5, 115	5.27	.186	.005 <sup>**</sup>
	Tonbedingung x Block	5, 115	2.05	.082	.127
	CS-Typ x Block	5, 115	1.67	.068	.167
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	0.78	.033	.531
Extinktion	Tonbedingung	1, 23	1.17	.048	.290
	CS-Typ	1, 23	1.52	.062	.231
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	2.35	.093	.139
	Block	5, 115	1.65	.067	.194
	Tonbedingung x Block	5, 115	0.70	.030	.530
	CS-Typ x Block	5, 115	0.66	.028	.557
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	0.57	.024	.611

<sup>x</sup>p < .10, <sup>\*\*</sup>p < .01

Die Einschätzungen der konditionierten Reize auf der SAM-Skala **Erregung** sind über alle Zeitpunkte für jede Gruppe in der Abbildung 4-6 dargestellt. Eine Übersicht der Ergebnisse für die ANOVAs der Erregungseinschätzungen in den einzelnen Konditionierungsphasen gibt die Tabelle 4-10.



**Abbildung 4-6.** Subjektive Erregungseinschätzungen (SAM) der Untersuchungsgruppen für CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

**Habituation.** Die Versuchspersonen in der Tonbedingungsgruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> ( $M = 3.39$ ) schätzten beide Töne insgesamt signifikant erregender ein als die Probanden der Tonbedingung CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> ( $M = 1.92$ ). Es wurden keine weiteren Effekte signifikant.

**Tabelle 4-10.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 (bzw. 3) (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die Erregungseinschätzung des CS+ und des CS- in den Tonbedingungsgruppen.

Messphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Tonbedingung	1, 23	13.22	.365	.001**
	CS-Typ	1, 23	1.81	.073	.191
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	1.25	.052	.275
	Block	2, 46	0.47	.020	.567
	Tonbedingung x Block	2, 46	1.06	.044	.337
	CS-Typ x Block	2, 46	0.24	.010	.787
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	2, 46	0.38	.016	.689
Akquisition	Tonbedingung	1, 23	9.96	.302	.004**
	CS-Typ	1, 23	0.07	.003	.788
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	0.94	.039	.343
	Block	5, 115	4.59	.166	.031*
	Tonbedingung x Block	5, 115	2.30	.091	.133
	CS-Typ x Block	5, 115	0.82	.034	.540
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	0.71	.030	.615
Extinktion	Tonbedingung	1, 23	6.11	.210	.021*
	CS-Typ	1, 23	0.97	.040	.335
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	1.35	.055	.258
	Block	5, 115	0.34	.015	.781
	Tonbedingung x Block	5, 115	1.25	.051	.300
	CS-Typ x Block	5, 115	0.60	.026	.571
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	0.44	.019	.673

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$

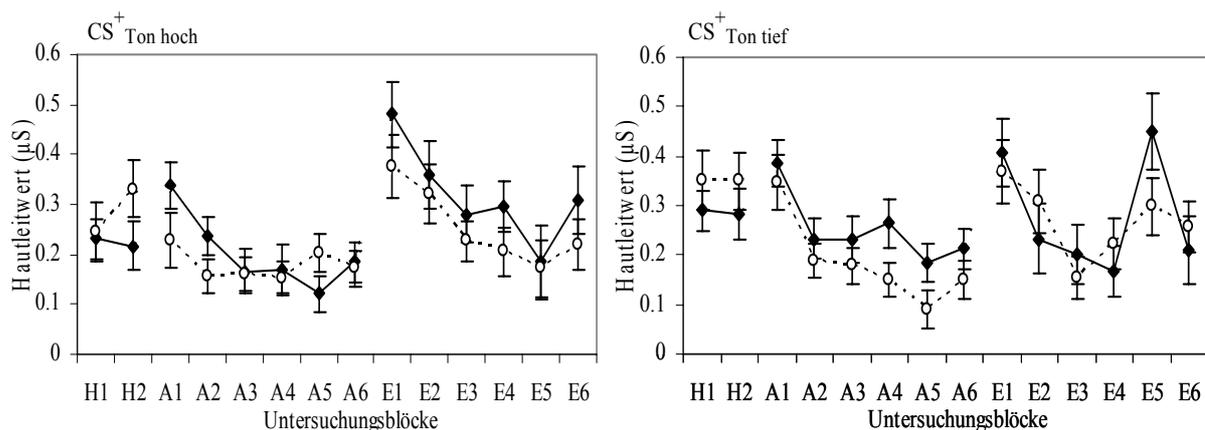
**Akquisition.** Die Erregungseinschätzungen beider CS fielen unter der Bedingung CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> ( $M = 4.31$ ) insgesamt signifikant stärker aus als unter der Bedingung CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> ( $M = 2.54$ ).

**Extinktion.** Auch in dieser Lernphase zeigte sich ein Haupteffekt der Tonbedingung mit höherer Erregungseinschätzung in der Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> ( $M_{tief} = 4.23$ ,  $M_{hoch} = 2.44$ ). Weitere signifikante Effekte traten nicht auf.

Entgegen der Erwartung einer gleichen Wirkungsweise der Töne in den beiden Tonbedingungsgruppen, hatte die Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> die beiden als Stimulusmaterial verwendeten Töne zu allen Messzeitpunkten erregender empfunden als die Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub>.

#### 4.2.3.3 Elektrodermale Reaktionen in Abhängigkeit von der Tonbedingung

Die Abbildung 4-7 zeigt den zeitlichen Verlauf der elektrodermalen Reaktionen auf die konditionierten Tonreize über die einzelnen Blöcke der Konditionierungsphasen getrennt für die Tonbedingungen.



**Abbildung 4-7.** Mittelwerte range-korrigierter SCR auf die CS+ (durchgezogene Linie) und CS- (gestrichelte Linie) in den Untersuchungsgruppen über die Blöcke der Habituation (H), Akquisition (A) und Extinktion (E); die Fehlerbalken zeigen ± 1 SEM.

Zur Untersuchung der autonomen Lernvorgänge auf einen Zusammenhang mit der Zuweisung zu einer Tonbedingung wurden Varianzanalysen mit dem Zwischengruppenfaktor Tonbedingung (2-stufig) und mit Messwiederholung auf den Faktoren CS-Typ (2-stufig) und Block (2- bzw. 6-stufig) getrennt für die Konditionierungsphasen durchgeführt. Die Ergebnisse werden in der Tabelle 4-11 aufgeführt.

**Habituation.** Aus der Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Effekte.

**Akquisition.** Die Untersuchung erbrachte eine signifikante Interaktion zwischen Tonbedingung, CS-Typ und Block. Zur post-hoc Untersuchung der Interaktion wurde eine 2 (CS-Typ) x 6 (Block) ANOVA mit Messwiederholung getrennt für die Gruppen der Tonbedingung

**Tabelle 4-11.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 (bzw. 2) (Tonbedingung x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die range-korrigierten SCR auf die CS+ und CS- in den Tonbedingungsgruppen.

Messphase	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Habituation	Tonbedingung	1, 23	2.59	.101	.122
	CS-Typ	1, 23	2.61	.102	.120
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	0.00	.000	.995
	Block	1, 23	0.16	.007	.691
	Tonbedingung x Block	1, 23	0.25	.011	.620
	CS-Typ x Block	1, 23	0.82	.034	.375
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	1, 23	0.60	.025	.447
Akquisition	Tonbedingung	1, 23	0.65	.028	.427
	CS-Typ	1, 23	10.33	.310	.004**
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	2.37	.093	.138
	Block	5, 115	8.89	.279	.000***
	Tonbedingung x Block	5, 115	0.85	.036	.520
	CS-Typ x Block	5, 115	0.80	.034	.551
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	2.42	.095	.040*
Extinktion	Tonbedingung	1, 23	0.11	.005	.741
	CS-Typ	1, 23	2.85	.110	.105
	Tonbedingung x CS-Typ	1, 23	1.61	.065	.218
	Block	5, 115	5.07	.181	.000***
	Tonbedingung x Block	5, 115	2.64	.103	.027*
	CS-Typ x Block	5, 115	0.56	.024	.730
	Tonbedingung x CS-Typ x Block	5, 115	1.13	.047	.347

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

durchgeführt (s. Tab. 4-12). Nur für die Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton tief</sub> ergab sich dabei ein Haupteffekt des CS-Typs. Ausschließlich Versuchspersonen unter dieser Experimentalmanipulation wiesen eine differentielle Konditionierung auf mit der erhöhter SCR auf den CS<sup>+</sup> ( $M = 0.25$ ) im Vergleich zum CS<sup>-</sup> ( $M = 0.18$ ). Ein Haupteffekt des Faktors Block trat für beide Gruppen auf und beschrieb eine Habituation der elektrodermalen Aktivität, die jeweils in den Helmert-Kontrasten einen signifikanten Unterschied ( $p < .01$ ) zwischen dem ersten Block und den folgenden hervorbrachte, wie es auch für die Gesamtstichprobe zutraf (vgl. S. 66 ff.). Allein für die Gruppe CS<sup>+</sup><sub>Ton hoch</sub> erlangte die Interaktion zwischen CS-Typ und Block Signifikanz. Dabei zeigte eine Prüfung der multivariaten einfachen Effekte vom CS-Typ innerhalb der Faktorstufenkombinationen mit linearen, paarweisen Vergleichen, dass beim ersten und zweiten Block eine differentielle konditionierte Reaktion auftrat mit einer stärkeren Reaktion auf den CS<sup>+</sup> ( $M_{Block1CS+} = 0.34$ ,  $M_{Block1CS-} = 0.24$ ,  $F_{(1,23) Block1} = 4.32$ ,  $\eta^2_{Block1} = .158$ ,  $p_{Block1} = .049$ ,  $M_{Block2CS+} = 0.24$ ,  $M_{Block2CS-} = 0.16$ ,  $F_{(1,23) Block2} = 4.12$ ,  $\eta^2_{Block2} = .152$ ,  $p_{Block2} = .054$ ). Zum Zeitpunkt des fünften Blocks kehrte sich der differentielle Effekt tendenziell jedoch um ( $F_{(1,23) Block5} = 3.75$ ,  $\eta^2_{Block5} = .140$ ,  $p_{Block5} = .065$ ) mit einer stärkeren Reaktion auf den CS<sup>-</sup> ( $M = 0.20$ ) als auf den CS<sup>+</sup> ( $M = 0.12$ ).

**Tabelle 4-12.** Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS+ und CS- während der Akquisition getrennt für die Tonbedingungsgruppen.

Tonbedingung	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
CS <sup>+</sup> Ton hoch	CS-Typ	1, 12	1.61	.118	.229
	Block	5, 60	3.74	.238	.005**
	CS-Typ x Block	5, 60	2.82	.191	.048*
CS <sup>+</sup> Ton tief	CS-Typ	1, 11	9.89	.474	.009**
	Block	5, 55	5.29	.325	.000***
	CS-Typ x Block	5, 55	0.52	.045	.760

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

**Extinktion.** Die Interaktion von Tonbedingung und Block war signifikant. Daraufhin wurden getrennte 2 (CS-Typ) x 6 (Blöcke) ANOVAs mit Messwiederholung für die Tonbedingungen zum Zwecke einer Exploration der Tonbedingungsgruppen durchgeführt (s. Tab. 4-13). Der vom Faktor Block abhängige zeitliche Verlauf wurde für beide Gruppen signifikant. Hierzu wurden getrennt für beide Tonbedingungen Innersubjektkontraste für den Faktor Block durchgeführt. Für die Gruppe CS<sup>+</sup> Ton hoch waren die Vergleiche erster Block gegen folgende Blöcke ( $M = 0.43$ ,  $F_{(1,12)} = 7.09$ ,  $\eta^2 = .371$ ,  $p = .021$ ) und zweiter Block gegen folgende ( $M = 0.34$ ,  $F_{(1,12)} = 5.04$ ,  $\eta^2 = .296$ ,  $p = .044$ ) signifikant, währenddessen fiel die elektrodermale Gesamtreaktion ab und erreichte den tiefsten Wert zum fünften Zeitblock ( $M = 0.18$ ,  $F_{(1,12)} = 5.13$ ,  $\eta^2 = .299$ ,  $p = .043$ ), bevor sie zum sechsten wieder leicht anstieg ( $M = .26$ ). Anders verlief die Gesamtreaktion der Gruppe CS<sup>+</sup> Ton tief. Der anfängliche Reaktionsverlauf ähnelte der anderen Gruppe (Kontraste n.s.), doch ab dem vierten Zeitblock ( $M = 0.20$ ) stieg die Reaktion sprunghaft zum fünften an ( $M = 0.37$ ,  $F_{(1,11)} = 6.02$ ,  $\eta^2 = .354$ ,  $p = .032$ ) und nahm anschließend wieder ab ( $M_{Block6} = 0.23$ ). Aus den ANOVAs ging des Weiteren, umgekehrt zur Akquisition, einzig für die Gruppe CS<sup>+</sup> Ton hoch ein Haupteffekt des CS-Typs hervor mit stärkerer SCR auf den CS<sup>+</sup> ( $M = 0.32$ ) als auf den CS<sup>-</sup> ( $M = 0.25$ ).

**Tabelle 4-13.** Ergebnisse der 2 x 6 (CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS+ und CS- während der Extinktion getrennt für die Tonbedingungsgruppen.

Tonbedingung	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
CS <sup>+</sup> Ton hoch	CS-Typ	1, 12	5.31	.307	.040*
	Block	5, 60	4.61	.278	.011*
	CS-Typ x Block	5, 60	0.27	.022	.926
CS <sup>+</sup> Ton tief	CS-Typ	1, 11	0.07	.007	.791
	Block	5, 55	3.27	.023	.012*
	CS-Typ x Block	5, 55	1.31	.106	.275

\*p<.05

#### 4.2.4 *Bewusstheit der Kontingenzenz*

Alle Fragen, die sich auf den Zusammenhang der Töne ( $CS^+$  und  $CS^-$ ) mit dem elektrischen Reiz (UCS) beziehen – insgesamt 12 Fragebogenitems – bilden einen stetigen Bewusstheitsindex, dessen theoretischer Zahlenbereich von -100 über die Null bis +100 reicht, mit einem Mittelwert von 0.21 ( $SD = 1.73$ ,  $SE = 0.35$ ). Die Variable ist (geprüft nach Kolmogorov-Smirnov) normal verteilt. Der Bewusstheitsindex wurde über den t-Test bei einer Stichprobe auf den Unterschied zum Testwert Null geprüft. Die Variable ist nicht von Null, das Nichtwissen bezeichnet, unterschiedlich,  $t_{(24)} = 0.59$ ,  $p = .558$ . Eine zweite Untersuchungsmethode mit Berechnung eines Cutt-offs ermöglicht eine präzisere Beurteilung des individuellen Bewusstheitswertes. Mit dem errechneten Konfidenzkoeffizienten von 0.86 für den Bewusstheitsindex ergibt sich ein Bereich zwischen -1.72 und 1.72, der mit hoher Zuversicht das Nicht-Erkennen der CS-UCS-Kontingenzenz auf expliziter Ebene darstellt. Insgesamt sieben Versuchspersonen erreichten einen Bewusstheitswert, der außerhalb dieses Cutt-offs liegt. Zwei Versuchspersonen hatten höhere Werte im negativen Bereich (VpNr. 12 = -3.37, VpNr. 35 = -2.35), die einen falschen Wissenserwerb widerspiegeln, i.e. eine vermeintliche Kontingenzenz zwischen  $CS^-$  und UCS. Fünf Versuchspersonen erreichten höhere Werte im positiven Bereich (VpNr. 25 = 1.95, VpNr. 16 = 2.00, VpNr. 33 = 2.42, VpNr. 19 = 2.83, VpNr. 18 = 5.01), welcher in Richtung explizitem Erkennen zu interpretieren ist.

Es wurde die Variable Bewusstheit definiert, um die Probanden in eine Gruppe von Kontingenzenzbewussten (Versuchspersonen 16, 18, 19, 25 und 33) und in eine unbewusste Gruppe (übrige Versuchspersonen) zu kodieren. Zur Untersuchung eines Einflusses des Kontingenzenzwissens auf die elektrodermale konditionierte Reaktion während der Akquisition und Extinktion ging die dichotome Variable Bewusstheit als Zwischengruppenfaktor in eine 2 (Bewusstheit) x 2 (CS-Typ) x 6 (Block) Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den Faktoren CS-Typ und Block ein. Die Variable Bewusstheit brachte weder einen Haupteffekt noch Interaktionseffekte hervor (s. Ergebnistabelle AL-4 Anhang L). Unterschiedliche Bewusstheit der Reizkontingenzenz spielte folglich keine Rolle für die Ausbildung elektrodermalen CR.

Entsprechend bestand auch keine signifikante Korrelation zwischen den Bewusstheitswerten und der differentiellen konditionierten SCR. Hierzu war die Reaktion auf den  $CS^-$  von der Reaktion auf den  $CS^+$  für die Berechnung der abhängigen Variablen Konditionierungsstärke abgezogen worden ( $r_{Akquisition} = -.09$ ,  $p = .660$ ,  $r_{Extinktion} = .334$ ,  $p = .103$ ).

Des Weiteren wurde ein Index nach Clark und Squire (1999) berechnet, der sich auf alle 17 gestellten Fragen bezieht und eine Summe der richtigen Antworten darstellt. Eine Frage wurde hier als richtig beantwortet gewertet, wenn sie um den zweifachen Konfidenzkoeffizienten

(i.e. 1.72, s.o.) von der Null in die Richtung der richtigen Antwort abwich. Die Gesamtstichprobe erreichte einen Mittelwert von 5.44 ( $SD = 3.33$ ). Ausschließlich die Versuchsperson Nr. 18 erreichte den kritischen Wert von 13, ab dem nach Clark und Squire (1999) ein Proband als kontingenzbewusst gelten dürfe. Es lag auch keine Korrelation zwischen diesem Index und der Konditionierungsstärke vor ( $r_{Akquisition} = .19, p = .372, r_{Extinktion} = .09, p = .655$ ).

Die Zugehörigkeit zu einer Tonbedingung ( $CS^+_{Ton\ hoch}$  oder  $CS^+_{Ton\ tief}$ ) hatte keinen Einfluss auf den Erwerb eines Kontingenzwissens. Dafür sprachen t-Tests für unabhängige Stichproben für den hier definierten Bewusstheitsindex und für den Index nach Clark und Squire (1999;  $t_{(23)\text{ Bewusstheitsindex}} = 0.26, p = .797, t_{(23)\text{ Clark\&Squire}} = -0.09, p = .933$ ). Auch unterschieden sich die Experimentalgruppen (THC vs. Plazebogruppe) nicht voneinander im Erwerb einer Kontingenzbewusstheit ( $t_{(23)\text{ Bewusstheitsindex}} = -0.27, p = .786, t_{(23)\text{ Clark\&Squire}} = -0.56, p = .581$ ).

### 4.3 WIRKUNG DES $\Delta^9$ -TETRAHYDROCANNABINOLS

Die Untersuchung des Blutspiegels und der subjektiven Wirkungen, welche mit den VAS für die Stimmungseinschätzung und dem Fragebogen mit 39 Items zu Substanzwirkungen erhoben wurden, sollen Auskunft darüber geben, zu welchem Zeitpunkt und zu welchem Ausmaß die Substanz gewirkt hat.

#### 4.3.1 Blutspiegel

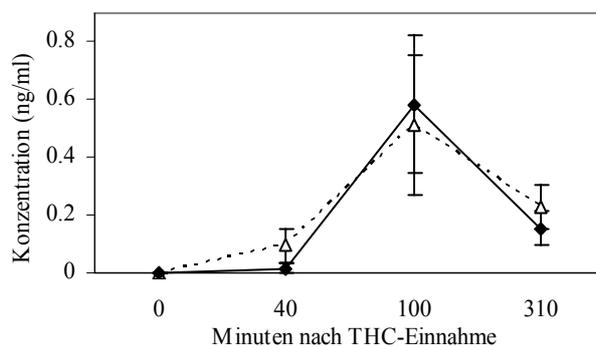
Zur Überprüfung der Konzentration von  $\Delta^9$ -THC und dem Metaboliten 11-OH- $\Delta^9$ -THC (11-Hydroxy-THC) im Blut wurde jeweils eine ANOVA mit Messwiederholung zu vier Messzeitpunkten für die THC-Gruppe durchgeführt, nämlich zum Zeitpunkt vor der Dronabino-leinnahme, sowie 40 min, 100 min und 310 min nach der Substanzeinnahme (s. Tab. 4-14). Im Falle des  $\Delta^9$ -THC wurde der Faktor Messzeitpunkt signifikant. Auch eine Veränderung des Metaboliten in der Blutkonzentration zeichnete sich im Trend ab.

**Tabelle 4-14.** Ergebnisse der ANOVA mit Messwiederholung auf dem 4-stufigen Faktor Messzeitpunkt für die Konzentration von  $\Delta^9$ -THC und 11-OH- $\Delta^9$ -THC im Blut.

Effekt	Substanz	df	F	$\eta^2$	p
Messzeitpunkt	$\Delta^9$ -THC	3, 51	4.85	.222	.037*
	11-OH- $\Delta^9$ -THC	3, 51	2.98	.149	.092 <sup>x</sup>

<sup>x</sup> $p < .1, *p < .05$

Von der ersten Messung ( $M_{THC} = 0$ ,  $SE_{THC} = 0$ ,  $M_{11-OH} = 0$ ,  $SE_{11-OH} = 0$ ) bis zu +40 min nach der THC-Einnahme nahm die Konzentration, berechnet über wiederholte Kontraste, nicht signifikant zu ( $M_{THC} = 0.02$ ,  $SE_{THC} = 0.02$ ,  $M_{11-OH} = 0.09$ ,  $SE_{11-OH} = 0.06$ ). Siehe zur Veranschaulichung Abbildung 4-8. Ein deutlicher Anstieg der  $\Delta^9$ -THC-Konzentration fand bis +100 min statt ( $M_{THC} = 0.58$ ,  $SE_{THC} = 0.24$ ,  $F_{(1,17)} = 5.70$ ,  $\eta^2 = .251$ ,  $p = .029$ ). Die Konzentration des 11-OH- $\Delta^9$ -THC hatte ebenfalls ihren Höhepunkt zu diesem Zeitpunkt, der Anstieg war aber nicht signifikant ( $M_{11-OH} = 0.51$ ,  $SE_{11-OH} = 0.24$ ,  $F_{(1,17)} = 2.74$ ,  $\eta^2 = .139$ ,  $p = .116$ ). Bis +310 min nahmen die Werte nicht signifikant wieder ab ( $M_{THC} = 0.15$ ,  $SE_{THC} = 0.06$ ,  $M_{11-OH} = 0.23$ ,  $SE_{11-OH} = 0.08$ ).



**Abbildung 4-8.** Konzentration des  $\Delta^9$ -THC (durchgezogene Linie) und des 11-OH- $\Delta^9$ -THC (gestrichelte Linie) im Blut.

### 4.3.2 Subjektive Wirkungen und Nebenwirkungen

**Stimmungseinschätzungen auf visuellen Analogskalen (VAS).** Eine 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) MANOVA mit Messwiederholung zu den Messzeitpunkten wurde für die 16 abhängigen Variablen zur Stimmungseinschätzung (VAS) durchgeführt (Ergebnisse s. Tab 4-15). Der Effekt des Gruppenfaktors erwies sich bei der simultanen Überprüfung für die Stimmungseinschätzungen als unbedeutend. Die Interaktion von Gruppe und Messzeitpunkten üb-

**Tabelle 4-15.** Ergebnisse der multivariaten und univariaten 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalysen mit Messwiederholung für die 16 VAS zur Stimmungseinschätzung in den Untersuchungsgruppen.

Analyse	Effekt	Stimmung	df	F	$\eta^2$	p
multivariat	Gruppe		16, 22	0.51	.272	.913
	Messzeitpunkt		48, 294	2.81	.318	.000***
	Gruppe x Messzeitpunkt		48, 294	1.33	.180	.085 <sup>x</sup>
univariat	Gruppe x Messzeitpunkt	gelassen – aufgeregt	3, 111	2.71	.068	.048*
		benommen – klar denkend	3, 111	2.20	.056	.093 <sup>x</sup>
		koordiniert – unbeholfen	3, 111	4.61	.111	.004**
		beunruhigt – ruhig	3, 111	2.53	.064	.061 <sup>x</sup>
		angespannt – entspannt	3, 111	2.98	.075	.034*

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

Anmerkung: Aus den univariaten Analysen werden nur die Interaktionseffekte von p<.10 berichtet; Haupteffekte der Gruppe traten nicht auf.

te bei der multivariaten Prüfung nur im Trend einen Einfluss auf die Stimmung aus. Dabei gingen aus den für die abhängigen Variablen getrennten univariaten Tests signifikante Wechselwirkungen für die VAS gelassen-aufgeregt, koordiniert-unbeholfen und angespannt-entspannt hervor sowie tendenziell bedeutsame Interaktionen für die VAS benommen-koordiniert und beunruhigt-ruhig. Die Interaktionen wurden getrennt für die AV in univariaten Analysen mittels paarweiser Bonferroni-korrigierter Vergleiche untersucht. Ab dem zweiten Messzeitpunkt (140 min nach der Kapseleinnahme) schätzte sich die THC-Gruppe *aufgerechter* ein als die Placebogruppe. Der Gruppenunterschied zeigt sich nur bei +240 min tendenziell bedeutsam ( $F_{(1,37)} = 3.73$ ,  $\eta^2 = .092$ ,  $p = .061$ ). Die THC-Gruppe fühlte sich während der Baseline-Einschätzung (+5 min) *koordinierter* als die Placebogruppe ( $F_{(1,37)} = 6.99$ ,  $\eta^2 = .159$ ,  $p = .012$ ); die späteren Einschätzungen unterschieden sich nicht mehr zwischen den Gruppen. Ähnlich fühlte sich die THC-Gruppe nur vor der möglichen THC-Wirkung (+5 min) im Trend *angespannter* als die Placebogruppe ( $F_{(1,37)} = 2.86$ ,  $\eta^2 = .072$ ,  $p = .099$ ). Für die Interaktionseffekte der Skalen benommen-koordiniert und beunruhigt-ruhig ergaben sich keine signifikanten Gruppenkontraste zu den Messzeitpunkten. Nur zum vierten Messzeitpunkt (+300 min) schätzte sich die Placebogruppe von jeweils mittlerer Effektstärke *klarer denkend* ( $\eta^2 = .050$ ) und *ruhiger* ( $\eta^2 = .057$ ) ein als die THC-Gruppe. Die Messzeitpunkte hatten eine simultane Auswirkung auf die Stimmungseinschätzungen. Da dieser Haupteffekt nicht von Interesse ist, wird er aber nicht weiter verfolgt.

**Fragebogen zu Substanzwirkungen.** Für den globalen Index der Substanzwirkungen wurde eine 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalyse mit Messwiederholung gerechnet. Sie ergab hierzu keinen signifikanten Haupt- oder Interaktionseffekt der Gruppe (s. Tab. 4-16). Hingegen zeigten sich die Messzeitpunkte, welche von geringem Interesse sind, signifikant und beschreiben eine schlechtere Befindlichkeit der Gesamtstichprobe bei +140 und +240 min.

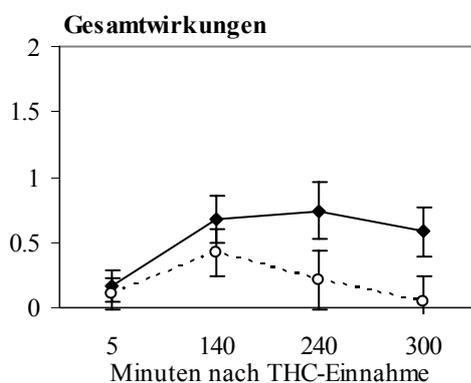
**Tabelle 4-16.** Ergebnisse der 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Messzeitpunkten für den globalen Index der Substanzwirkungen.

Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 37	0.01	.000	.905
Messzeitpunkt	3, 111	6.01	.141	.003**
Gruppe x Messzeitpunkt	3, 111	0.57	.015	.573

\*\*p<.01

Der gleichen Analyse wurde das Fragebogenitem 39., die subjektiv bewertete *Gesamtwirkung* der Kapsel, unterzogen (Ergebnisse s. Tab. AL-5 Anhang L). Es zeigte sich ein Trend zu einem Haupteffekt der Gruppe. Ebenso wies die Interaktion zwischen Gruppe und Zeit einen

tendenziell bedeutenden Effekt ( $\eta^2 = .037$ ,  $p = .261$ ) auf und gerade bei dieser Variablen bildete sich, wie erwartet, eine Gruppendifferenzierung ab dem 2. Messzeitpunkt<sup>15</sup> aus (+140 min; mit schwachem bis mittleren Effekt von  $\eta^2 = .028$ , n.s.) – mit einer durchgängig stärkeren Einschätzung der THC-Gruppe für das „Spüren einer Kapselwirkung im Ganzen“ als der Placebogruppe (s. Abb. 4-9). Zum dritten Zeitpunkt (+240 min) ergaben Tests, basierend auf linearen, unabhängigen, paarweisen Vergleichen, für die Gruppendifferenz ein  $F_{(1,36)}$  von 2.89 ( $\eta^2 = .074$ ,  $p = .098$ ) und zum vierten Messzeitpunkt (+300 min) galt ein  $F_{(1,36)}$  von 3.70 ( $\eta^2 = .093$ ,  $p = .062$ ), d.h. es lag ein Effekt von mindestens mittlerer Stärke vor.



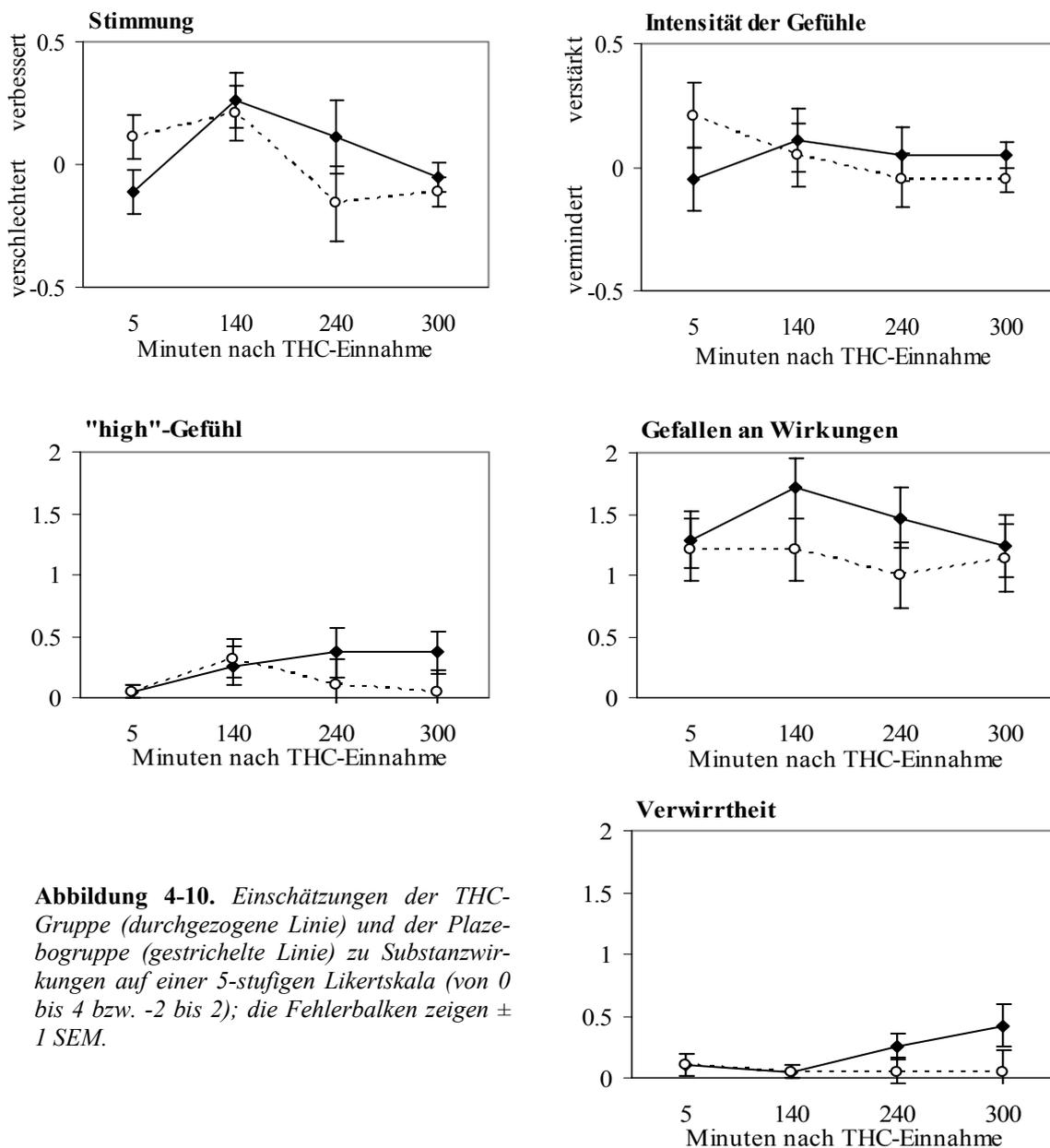
**Abbildung 4-9.** Einschätzung des Gesamtausmaßes der Kapselwirkungen (auf einer 5-stufigen Likertskala von 0 = gar nicht bis 4 = äußerst stark) für die THC-Gruppe (durchgezogene Linie) und die Placebogruppe (gestrichelte Linie); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

Eine explorative Untersuchung der einzelnen übrigen 38 Items deutete nur bei einigen wenigen Items auf subjektive psychische bzw. körperliche Veränderungen im Zusammenhang mit der  $\Delta^9$ -THC-Einnahme. Für diese wurden getrennte 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkte) ANOVAs mit Messwiederholung auf dem Zeitfaktor bzw. zu jedem Messzeitpunkt 4-Felder- $\chi^2$ -Tests, wenn die Items in dichotom zu beantwortender Form waren, durchgeführt.

In den Varianzanalysen trat die erwartete signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkten bei keinem der Items auf (Ergebnisse s. Tab. AL-5 Anhang L). Es zeigten sich jedoch Effekte, die größer als klein (nach Cohen; 1990) einzustufen sind und den in der Literatur berichteten THC-Wirkungen entsprechen. Die Abbildung 4-10 veranschaulicht die Gruppenunterschiede in diesen Items. Im Gegensatz zur Placebogruppe verschlechterte sich die *Stimmung* der THC-Gruppe nicht zum negativen hin, sondern blieb im Verlauf der Zeit im positiv bis neutralen Bereich ( $\eta^2_{Gruppe \times Zeit} = .046$ ). Mit dem zeitlichen Verlauf spürte die THC-Gruppe eine Verbesserung in der *Intensität der Wahrnehmung ihrer Gefühle*, während die Placebogruppe eine Verschlechterung spürte ( $\eta^2_{Gruppe \times Zeit} = .038$ ). Die Frage „Fühlen Sie sich high?“ beantworteten Probanden der THC-Gruppe zu den Messzeitpunkten +240 und +300 min eher mit ja als die der Placebogruppe ( $\eta^2_{Gruppe \times Zeit} = .031$ ). Die THC-

<sup>15</sup> Zum ersten Messzeitpunkt (+5 min) bestand noch keinerlei Differenz,  $\eta^2 = .003$ .

Gruppe empfand bei +140 und +240 min ein stärkeres *Gefallen an den Wirkungen* der eingenommenen Kapsel als die Plazebogruppe ( $\eta^2_{Gruppe \times Zeit} = .053$ ). Die THC-Gruppe fühlte sich im Gegensatz zur Plazebogruppe ab +140 min zunehmend *verwirrt* ( $\eta^2_{Gruppe \times Zeit} = .043$ ).



**Abbildung 4-10.** Einschätzungen der THC-Gruppe (durchgezogene Linie) und der Plazebogruppe (gestrichelte Linie) zu Substanzwirkungen auf einer 5-stufigen Likertskala (von 0 bis 4 bzw. -2 bis 2); die Fehlerbalken zeigen  $\pm 1$  SEM.

Die beiden folgenden mittels 4-Felder- $\chi^2$ -Tests untersuchten Fragebogenitems erwiesen sich zu allen Messzeitpunkten nicht signifikant abhängig von der Zugehörigkeit zur THC- oder Plazebogruppe (Ergebnisse s. Tab. AL-6 Anhang L). Es traten Gruppenunterschiede zu der Frage nach einem *veränderten Körpergefühl* von kleinem Effekt auf ( $\eta^2_{+240min} = .042$ ,  $\eta^2_{+300min} = .026$ ). Nach 240 min berichteten fünf Versuchspersonen der THC-Gruppe und zwei Personen aus der Plazebogruppe von einem veränderten Körpergefühl, nach 300 min gaben es drei Versuchspersonen der THC-Gruppe und eine der Plazebogruppe an. Nur Probanden der THC-

Gruppe nennen als Symptome körperliche Schwere, Trägheit, Benommenheit, leichten Schwindel, zeitverzögerte und stärkere Reizwahrnehmung und Hunger. Zu den gleichen Zeitpunkten berichtete keine Versuchsperson der Plazebogruppe von einer *seltamen Gemütsverfassung*, wohingegen drei Versuchspersonen der THC-Gruppe diese nach 240 min und zwei Personen nach 300 min angaben: Mancher fühlte sich heiter, matt, verlangsamt oder zugleich erfrischt und schläfrig, hatte keine Lust auf stressige Aktivitäten oder einen „dicken Kopf“. Diese Gruppenunterschiede waren von mittlerer Effektgröße ( $\eta^2_{+240min} = .086$ ,  $\eta^2_{+300min} = .052$ ).

#### 4.4 LEISTUNGEN IN DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTBATTERIE

##### 4.4.1 Aufmerksamkeit

Zur Analyse der Konzentrationsleistung im **Test D2** wurde eine 2 (Substanzgruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit der Gruppe als Zwischengruppenfaktor und dem Messzeitpunkt als Messwiederholungsfaktor durchgeführt. Zwischen den Experimentalgruppen traten keine signifikanten Unterschiede auf (s. Tab. 4-17). THC- und Plazebogruppe zeigten zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung eine bessere Konzentrationsleistung als während der Baselinetestung; der Übungseffekt war hochsignifikant.

**Tabelle 4-17.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Konzentrationsleistung im Test D2.

Gruppe \ Messzeitpunkt	THC (n = 20)		Plazebo (n = 19)	
	M	(SD)	M	(SD)
Baseline	382.00	(135.76)	410.00	(133.37)
Hauptuntersuchung	413.15	(147.54)	453.37	(141.74)
Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 37	0.59	.016	.447
Messzeitpunkt	1, 37	38.04	.507	.000***
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	1.02	.027	.318

\*\*\*p<.001

### 4.4.2 Zentrale Exekutive

**Wortflüssigkeit (LPS).** Die Leistung in der Wortflüssigkeit setzt sich zusammen aus der Summe der Werte von Untertest 5 und 6 des LPS. Die Untersuchung der Wortflüssigkeit mit einer 2 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung auf dem Zeitfaktor zeigt eine tendenziell schlechtere Gesamtleistung der THC-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe (s. Tab. 4-18). Beide Gruppen verbessern sich hochsignifikant von der Baseline- zur Hauptuntersuchung, dabei deutet ein nichtsignifikanter Interaktionseffekt von mittlerer Größe auf eine stärkere Verbesserung der THC-Gruppe ( $M_{prä-post-Differenz} = 4.33$ ) als der Placebogruppe ( $M_{prä-post-Differenz} = 2.25$ ).

**Tabelle 4-18.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Wortflüssigkeit.

Messzeitpunkt \ Gruppe	THC (n = 20)		Placebo (n = 19)	
	M	(SD)	M	(SD)
Baseline	31.70	(6.53)	35.34	(4.70)
Hauptuntersuchung	36.03	(5.30)	37.79	(4.57)

Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 37	2.88	.072	.098 <sup>x</sup>
Messzeitpunkt	1, 37	29.24	.441	.000***
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	2.25	.057	.142

<sup>x</sup> $p < .10$ , \* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

**Stroop-Test (FWIT).** Für die Subtests des FWIT und für die Analyse der vom Probanden korrigierten und unkorrigierten Fehler wurden jeweils 2 (Substanzgruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVAs mit Messwiederholung auf dem Zeitfaktor durchgeführt. Der Gruppenfaktor wurde für das Farbstrichebenennen (FSB) signifikant und zeigte einen Trend zu einem signifikanten Unterschied beim Interferenzversuch (INT; s. Tab. 4-19). Die THC-Gruppe ( $M_{FSB} = 46.54$ ,  $M_{INT} = 70.86$ ) zeigte durchgängig eine schlechtere Leistung als die Placebogruppe ( $M_{FSB} = 40.75$ ,  $M_{INT} = 61.89$ ). Für alle drei Subtests zeigte sich der Faktor Messzeitpunkt signifikant. Für dieses Ergebnis ist ein Übungseffekt verantwortlich, denn die Versuchspersonen waren in den Tests der Hauptuntersuchung jeweils schneller als in der Baselinetestung. Für das Farbwörterlesen wurde die Interaktion zwischen Gruppenfaktor und Messzeitpunkt signifikant. Auch beim Farbwörterlesen war die THC-Gruppe in der Baselineuntersuchung langsamer als die Placebogruppe. Sie verbesserte sich, wie bei den anderen beiden Subtests, zum zweiten Messzeitpunkt ( $M_{prä-post-Differenz} = 2.14$ ), während die Leistung der Placebogruppe hier gleich gut blieb ( $M_{prä-post-Differenz} = 0.15$ ). Ähnlich deutet sich eine stärkere Verbesserung der

THC- als der Plazebogruppe bei der Hauptuntersuchung im Farbstrichebenennen an mit einer geringen Effektgröße (Interaktionseffekt n.s.).

**Tabelle 4-19** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem FWIT.

Subtests	Messzeitpunkt	Gruppe		Plazebo (n = 14)	
		THC (n = 14)		M	(SD)
Farbwörterlesen	Baseline	29.71	(4.84)	26.86	(2.60)
	Hauptuntersuchung	27.57	(5.29)	26.71	(2.76)
Farbstrichebenennen	Baseline	47.79	(7.74)	41.36	(6.64)
	Hauptuntersuchung	45.29	(8.04)	40.14	(5.93)
Interferenzversuch	Baseline	74.50	(13.20)	65.50	(12.73)
	Hauptuntersuchung	67.21	(15.33)	58.29	(8.67)
unkorrigierte Fehler	Baseline	0.78	(1.97)	1.07	(1.49)
	Hauptuntersuchung	1.14	(2.11)	0.71	(1.14)
korrigierte Fehler	Baseline	3.21	(2.64)	2.50	(1.91)
	Hauptuntersuchung	2.71	(1.82)	2.79	(2.26)

Subtests	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Farbwörterlesen	Gruppe	1, 26	1.53	.056	.227
	Messzeitpunkt	1, 26	13.70	.345	.001**
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 26	10.49	.287	.003**
Farbstrichebenennen	Gruppe	1, 26	4.79	.156	.038*
	Messzeitpunkt	1, 26	11.63	.309	.002**
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 26	1.40	.051	.248
Interferenzversuch	Gruppe	1, 26	4.00	.133	.056 <sup>x</sup>
	Messzeitpunkt	1, 26	17.54	.403	.000***
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 26	0.00	.000	.984
unkorrigierte Fehler	Gruppe	1, 26	0.01	.001	.907
	Messzeitpunkt	1, 26	0.00	.000	1.000
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 26	2.19	.078	.151
korrigierte Fehler	Gruppe	1, 26	0.19	.007	.663
	Messzeitpunkt	1, 26	0.08	.003	.781
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 26	1.06	.039	.314

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

Für die Fehler wurden keine Effekte statistisch signifikant. Die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppe bei der Analyse der unkorrigierten Fehler erreichte jedoch eine mittlere Effektstärke. In der Voruntersuchung machte die Plazebogruppe mehr Fehler als die THC-Gruppe. Während die Plazebogruppe in der Hauptuntersuchung jedoch weniger Fehler machte als zuvor, stieg die Fehleranzahl der THC-Gruppe nach der Substanzeinnahme über das Baseline-niveau der Plazebogruppe.

**Turm von Hanoi.** Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen der THC- und Plazebogruppe zu beiden Messzeitpunkten. Beide Gruppen wiesen im zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben statistisch gleiche Leistungen hinsichtlich der Lösungszeit, der An-

zahl der Spielzüge und der Fehler im Test auf (vgl. Tab. 4-20). Für diese Variablen wurde außerdem jeweils eine Kovarianzanalyse zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung gerechnet, um präexperimentelle Einflüsse herauszupartialisieren. Dieselbe abhängige Variable aus der Baselinetestung diente als Kovariate für die Kovarianzanalyse der jeweiligen AV aus der Hauptuntersuchung. Die Untersuchung erbrachte keine signifikanten Gruppenunterschiede (s. Tab. AL-7 Anhang L). Eine nähere Betrachtung der Effekte von mindestens als klein einzustufender Größe ( $d > 0.2$ ) liefert einige Hinweise: Die THC-Gruppe war in der Hauptuntersuchung in der Aufgabenlösung um 54 sek schneller als die Plazebogruppe bei beinahe gleicher Anzahl an Spielzügen ( $Züge_{Plazebo} = 60$ ,  $Züge_{THC} = 57$ ). Hierbei machte sie aber im Mittel mehr Fehler ( $M_{THC} = 1.65$ ,  $M_{Plazebo} = 0.95$ ,  $d = .34$ ); dies bestätigt auch der Gruppeneffekt mittlerer Größe aus der ANCOVA ( $\eta^2 = .030$ , n.s., vgl. Tab. AL-7 Anhang L).

**Tabelle 4-20.** Ergebnisse der *t*-Tests für unabhängige Stichproben für den Mittelwertsvergleich zwischen den Untersuchungsgruppen in den abhängigen Variablen Spieldauer, -züge und Anzahl der Fehler im Turm von Hanoi.

Messzeitpunkt	Abhängige Variable	THC (n = 20)		Plazebo (n = 19)		t (df)	d	p
		M	(SD)	M	(SD)			
Baseline (4 Steine)	Dauer	112.65	(76.38)	119.16	(83.41)	0.25 (37)	.080	.801
	Züge	23.35	(7.03)	24.42	(10.96)	0.37 (37)	.119	.717
	Fehler	0.35	(0.59)	0.47	(1.02)	0.47 (37)	.151	.643
Hauptuntersuchung (5 Steine)	Dauer	230.53	(230.47)	284.53	(167.00)	0.83 (37)	.266	.410
	Züge	56.75	(63.40)	59.74	(25.84)	0.19 (37)	.061	.850
	Fehler	1.65	(2.60)	0.95	(1.22)	-1.07 (37)	.335	.286

### 4.4.3 Kurzzeitgedächtnis

**Zahlen- und Blockspanne (WMS).** Es zeigten sich keine signifikanten Effekte in einer 2 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung auf dem Faktor Messzeitpunkt für das Zahlennachsprechen vorwärts oder rückwärts oder für das Blöckenachtippen vorwärts oder rückwärts (s. Tab. 4-21). Effekte von kleiner bis mittlerer Größe ergaben sich dabei für die Blockspanne: Im *Vorwärtsnachtippen* erreichte die Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt einen mittelschwachen Effekt ( $\eta^2 = .035$ ). Die Mittelwerte der THC-Gruppe ( $M = 10.15$ ) lagen während der Vortestung über der Plazebogruppe ( $M = 9.58$ ). Zur Hauptuntersuchung verschlechterte sich die THC-Gruppe ( $M = 9.65$ ), während sich die Plazebogruppe ( $M = 9.84$ ) verbesserte. Für das *Rückwärtsnachtippen* bestand ein genereller Gruppenunterschied vom Ausmaß eines mittelschwachen Effektes ( $\eta^2 = .030$ ) und ein kleiner Effekt der Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt ( $\eta^2 = .018$ ). Die THC-Gruppe zeigte insgesamt eine bessere Leistung ( $M_{prä} = 9.95$ ,  $M_{post} = 9.75$ ,  $M_{prä - post} = 0.20$ ) und hatte sich von der Vor-

zur Hauptuntersuchung geringer als die Plazebogruppe ( $M_{prä} = 9.79$ ,  $M_{post} = 9.11$ ,  $M_{prä - post} = 0.68$ ) verschlechtert.

**Tabelle 4-21.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit der Zahlen- und Blockspanne des WMS (Untertests 8. und 9.).

WMS Subtests	Messzeitpunkt	Gruppe	THC (n = 20)	Plazebo (n = 19)
			M (SD)	M (SD)
Zahlenspanne	vowärts	Baseline	8.50 (1.99)	8.47 (2.07)
		Hauptuntersuchung	8.75 (1.77)	8.63 (1.89)
	rückwärts	Baseline	7.75 (2.07)	7.79 (2.04)
		Hauptuntersuchung	8.15 (2.03)	8.26 (2.00)
Blockspanne	vorwärts	Baseline	10.15 (1.57)	9.58 (2.01)
		Hauptuntersuchung	9.65 (1.76)	9.84 (1.80)
	rückwärts	Baseline	9.95 (1.36)	9.79 (1.55)
		Hauptuntersuchung	9.75 (1.21)	9.11 (1.82)

WMS Subtests	Effekt	df	F	$\eta^2$	p	
Zahlenspanne	vorwärts	Gruppe	1, 37	0.02	.000	.898
		Messzeitpunkt	1, 37	0.62	.017	.435
		Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	0.03	.001	.860
	rückwärts	Gruppe	1, 37	0.02	.000	.900
		Messzeitpunkt	1, 37	0.02	.001	.883
		Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	0.02	.001	.883
Blockspanne	vorwärts	Gruppe	1, 37	0.17	.004	.687
		Messzeitpunkt	1, 37	0.13	.003	.723
		Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	1.32	.035	.257
	rückwärts	Gruppe	1, 37	1.14	.030	.294
		Messzeitpunkt	1, 37	2.25	.057	.142
		Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	0.68	.018	.417

**Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).** Eine 2 (Gruppe) x 5 (Lerndurchgang) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung auf den Faktoren Messzeitpunkt und Lerndurchgang wurde separat für die Liste A (welche die Versuchspersonen fünf mal nachgesprochen hatten) und für die Fehler der Liste A durchgeführt. Wie aus der Tabelle 4.22 zu entnehmen ist, zeigt sich weder hinsichtlich der Anzahl richtig gelernter Wörter aus *Liste A*, noch für die dabei unterlaufenen Fehler (Intrusionen) ein signifikanter Haupt- oder Interaktionseffekt der Substanzgruppe. Ein Haupteffekt des Faktors Lerndurchgang beschreibt die Abnahme der Fehler und die Zunahme der gelernten Wörter mit erneuter Wiederholung der Liste A. Eine signifikante Interaktion zwischen den Messzeitpunkten und Lerndurchgängen bei den *Fehlern der Liste A* kommt durch eine höhere Fehlerzahl beim ersten Durchgang der Baseline ( $M = 0.63$ ) im Vergleich zum ersten Durchgang der Hauptuntersuchung ( $M = 0.23$ ) zustande ( $F_{(1,36) \text{ Kontrast}} = 7.61$ ,  $\eta^2 = .174$ ,  $p = .009$ ; Differenzen anderer Lerndurchgängen sind n.s.). Für

das einmalige Lernen der *Liste B* und für die *Fehler der Liste B* lieferten die Faktoren Untersuchungsgruppe und Messzeitpunkt in einer 2 x 2 ANOVA mit Messwiederholung zu den Messzeitpunkten keine Effekte.

**Tabelle 4-22.** Ergebnisse der 2 x 2 x 5 (Gruppe x Messzeitpunkt x Durchgang) bzw. der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem VLMT.

Subtests	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Liste A	Gruppe	1, 36	0.00	.000	.968
	Messzeitpunkt	1, 36	3.43	.087	.072 <sup>x</sup>
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	0.24	.006	.631
	Lerndurchgang	4, 144	204.62	.850	.000***
	Gruppe x Lerndurchgang	4, 144	1.36	.036	.262
	Messzeitpunkt x Lerndurchgang	4, 144	0.35	.009	.847
	Gruppe x Messzeitpunkt x Lerndurchgang	4, 144	1.27	.034	.283
	Fehler Liste A				
Fehler Liste A	Gruppe	1, 36	1.40	.037	.244
	Messzeitpunkt	1, 36	4.02	.100	.053 <sup>x</sup>
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	0.18	.005	.671
	Lerndurchgang	4, 144	8.70	.195	.000***
	Gruppe x Lerndurchgang	4, 144	0.68	.019	.532
	Messzeitpunkt x Lerndurchgang	4, 144	3.03	.078	.048*
	Gruppe x Messzeitpunkt x Lerndurchgang	4, 144	0.86	.023	.437
	Fehler Liste B				
Liste B	Gruppe	1, 36	0.03	.001	.871
	Messzeitpunkt	1, 36	3.97	.099	.054 <sup>x</sup>
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	1.71	.045	.200
Fehler Liste B	Gruppe	1, 36	0.66	.018	.422
	Messzeitpunkt	1, 36	0.12	.003	.732
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	0.00	.000	.896

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

#### 4.4.4 Langzeitgedächtnis

**Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).** Eine 2 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung wurde für die *Wiedererkennungsleistung* gerechnet (s. Tab. 4-23). Sie zeigte keine bedeutsamen Effekte in Abhängigkeit vom Gruppenfaktor; lediglich der Haupteffekt der Messzeitpunkte wurde signifikant: Zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung wurden mehr Fehler gemacht (Wörter falsch wiedererkannt) und weniger Wörter aus der Liste A als bei der Baseline wiedererkannt.

**Tabelle 4-23.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) Varianzanalysen mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen zur Wiedererkennung im VLMT.

Subtests	Messzeitpunkt	Gruppe		THC (n = 20)		Plazebo (n = 18)	
				M	(SD)	M	(SD)
Wiedererkennen	Baseline			14.40	(0.82)	13.61	(1.38)
	Hauptuntersuchung			13.05	(1.70)	13.06	(2.21)
Fehler	Baseline			0.70	(0.92)	1.11	(1.28)
	Hauptuntersuchung			1.60	(1.70)	1.44	(1.82)

Subtests	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Wiedererkennen	Gruppe	1, 36	0.78	.384	.384
	Messzeitpunkt	1, 36	12.79	.262	.001**
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	2.21	.058	.145
Fehler	Gruppe	1, 36	0.11	.003	.742
	Messzeitpunkt	1, 36	4.82	.118	.035*
	Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	1.00	.027	.325

\*p<.05, \*\*p<.01

**Test zum räumlichen Gedächtnis.** Es zeigten sich in einer 2 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung auf dem Zeitfaktor keine signifikanten Effekte (s. Tab. 4-24).

**Tabelle 4-24.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit dem Test für räumliches Gedächtnis.

Messzeitpunkt	Gruppe		THC (n = 19)		Plazebo (n = 19)	
			M	(SD)	M	(SD)
Baseline			7.47	(2.14)	8.05	(1.43)
Hauptuntersuchung			7.84	(2.12)	7.95	(2.25)

Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 36	0.39	.011	.535
Messzeitpunkt	1, 36	0.14	.004	.714
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 36	0.44	.012	.511

**Firmenzeichen (LGT).** Eine 2 (Gruppe) x 2 (Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung auf dem Zeitfaktor ergab keine signifikanten Effekte (s. Tab. 4-25). Die Substanzgruppen unterschieden sich nicht, aber zeigten zum Zeitpunkt der Hauptuntersuchung eine Tendenz hin zur schlechteren Leistung als während der Baseline.

**Tabelle 4-25.** Ergebnisse der 2 x 2 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung für die Prä- und Posttestung der Untersuchungsgruppen mit den Firmenzeichen.

Gruppe \ Messzeitpunkt	THC (n = 20)		Plazebo (n = 19)	
	M	(SD)	M	(SD)
Baseline	12.95	(2.19)	12.32	(2.56)
Hauptuntersuchung	12.05	(2.78)	11.16	(2.99)

Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gruppe	1, 37	1.34	.035	.254
Messzeitpunkt	1, 37	3.76	.092	.060 <sup>x</sup>
Gruppe x Messzeitpunkt	1, 37	0.06	.002	.809

<sup>x</sup>p < .10

**Bilderergänzungstest.** Die Schnelligkeit der Probanden im Kategorisieren des Bildmaterials und ihre Leistung im Priming sowie im Perceptual Closure nach der Dronabinoleinnahme wurde zwischen der THC- und Plazebogruppe mit zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede, vgl. Tabelle 4-26.

**Tabelle 4-26.** Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben für den Mittelwertsvergleich zwischen den Untersuchungsgruppen im Bilderergänzungstest.

Abhängige Variable	THC			Plazebo			t (df)	d	p
	M	(SD)	n	M	(SD)	n			
Kategorisierungszeit	19.00	(5.01)	15	16.93	(4.25)	14	-1.20 (27)	.446	.242
Priming	20.87	(3.50)	15	21.13	(1.89)	15	0.26 (28)	.134	.798
Perceptual Closure	8.27	(1.75)	15	7.93	(2.09)	15	-0.47 (28)	.243	.639

## 5. DISKUSSION

Als Pilotstudie sollte diese Arbeit eine potenzielle Förderung der Extinktion einer klassisch konditionierten Furchtreaktion durch 10 mg Dronabinol ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol) untersuchen. Die Konditionierung erfolgte mittels eines differentiellen Verzögerungsparadigmas unter der Messung der konditionierten Reaktion auf subjektiven und peripherphysiologischen Parametern. Zur Kontrolle einer Beeinflussung durch subjektive Nebenwirkungen und eine Beeinträchtigung verschiedener Gedächtnisleistungen wurden die Versuchspersonen mit einem breiten Spektrum an Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben vor und nach der Substanzeinnahme getestet. Außerdem wurden die Probanden zu psychoaktiven und physiologischen Nebenwirkungen mehrfach bis fünf Stunden nach der Substanzeinnahme befragt. Begleitet wurde dies von einer wiederholten Messung des Blutspiegels. In diesem Teil der Arbeit werden nun die Ergebnisse im Bezug auf die zu Beginn formulierten Hypothesen (vgl. S. 39 f.) und der experimentellen Voraussetzungen kritisch diskutiert. Die methodischen Schwierigkeiten und Implikationen der Ergebnisse werden hierbei mit Ausblick auf zukünftige Forschung dargestellt.

### 5.1 DAS KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT

Die elektrodermale Aktivität zeigte zum Zeitpunkt der Habituation wie erwartet keine Unterschiede, welche auf die Zugehörigkeit zu THC- oder Plazebogruppe oder konditionierte Reize zurückführbar gewesen wären. Ebenso bestand in der Phase der Habituation wie erwartet keine differentielle Reaktion für die Reizeinschätzungen hinsichtlich Valenz oder Erregung.

**Voraussetzung V<sub>1</sub>: Erwerb einer CR in der Akquisition.** Allerdings bildete sich auch für die Phasen der Akquisition keine Unterschiedlichkeit in den subjektiven Valenz- und Erregungseinschätzungen zwischen CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup> aus, wie es für Furchtkonditionierung üblich gewesen wäre (Hermann, Ziegler, Birbaumer & Flor, 2002). Mit Fortschreiten der Akquisition wurden lediglich die CS deutlich unangenehmer und erregender empfunden. Zwischen THC- und Plazebogruppe gab es auch keinerlei Unterschiede in den subjektiven Reizeinschätzungen. Für die Valenz- und Erregungseinschätzungen der konditionierten Reize wurden weder Konditionierungs- noch Gruppeneffekte sichtbar. In der Akquisition trat ein deutlicher Konditionierungseffekt für die elektrodermalen Reaktionen auf. Die differentielle CR war bei näherer Betrachtung aber nur für die THC-Gruppe eindeutig ausgeprägt. Dagegen wurde sie in der

Plazebogruppe nicht signifikant, wenn sie auch von einer mittelgroßen Effektstärke (nach Cohen, 1990) auftrat. Die Plazebogruppe zeigte dabei eine stärkere Habituation der SCR als die andere Gruppe. Der Lernverlauf wies demgemäß einige Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen auf, was nicht der Erwartung entsprach: Die Reaktion der THC-Gruppe habituierte weniger als die der Plazebogruppe und wies eine deutlichere Differenzierung auf. Erstaunlicherweise hatten sich die Experimentalgruppen trotz randomisierter doppelblinder Zuweisung schon im Voraus beim Lernen voneinander unterschieden, denn zum Zeitpunkt der Akquisition waren sie ihrer Gruppe praktisch noch nicht einmal zugewiesen, d.h. sie hatten die Substanz noch nicht eingenommen. Die Voraussetzung  $V_1$  zur Ausbildung einer differentiellen Reaktion in der Akquisitionsphase kann lediglich unter Einschränkungen als erfüllt gesehen werden, da erstens keine differentiellen subjektiven Reaktionen auf den Skalen Valenz und Erregung auftraten und zweitens die konditionierte elektrodermale Reaktion nicht für beide Experimentalgruppen in gleicher Stärke (i.e. in signifikantem Ausmaß) bestand. Da die Experimentalgruppen im Erwerb der konditionierten elektrodermalen Reaktion nicht vollkommen miteinander vergleichbar sind, werden Aussagen über eine nachfolgende Extinktion durch das ungleiche Ausgangsniveau im assoziativ Gelernten beeinträchtigt.

**Hypothese H<sub>1</sub>: Förderung von Extinktion durch  $\Delta^9$ -THC.** Es bestehen keinerlei Hinweise auf eine verbesserte Extinktion der konditionierten Reaktion innerhalb der THC-Gruppe im Vergleich zur Plazebogruppe. Für die Gesamtstichprobe trat während der Extinktion keine differentielle Einschätzung der auditorischen Reize auf den Valenz- und Erregungsskalen des SAM im Sinne eines Konditionierungseffektes auf. Eine geringe SCR-Differenzierung auf die konditionierten Reize wurde gefunden, welche zwar nicht signifikant, aber mit recht großer Effektstärke auftrat. Doch ließ sich diese differentielle Reaktion letzten Endes auf die alleinigen Reaktionen der THC-Gruppe zurückverfolgen. Gegenätzlich zur Hypothese, unter  $\Delta^9$ -THC sei die Extinktion verbessert, erscheinen die Reaktionen der THC-Gruppe in der Extinktionsphase sogar differenzierter auf  $CS^+$  und  $CS^-$  als die der Plazebogruppe. Dies ist höchstwahrscheinlich auf den größeren Konditionierungserfolg der THC-Gruppe (als der Plazebogruppe) bereits während der Akquisition zurückzuführen und somit auf das Mislingen im Herstellen vergleichbarer Ausgangsbedingungen für die Untersuchung der Extinktion. Die Hypothese zur Förderung der Extinktion einer differentiell konditionierten Reaktion durch Verabreichung von 10 mg Dronabinol konnte zwar nicht bestätigt werden, sie ist jedoch keinesfalls zu verwerfen, da ihr die Prüfung unter den hervorgegangenen Bedingungen nicht gerecht wurde. Bis zu einer Durchführung dieser Prüfung können indes keine praktischen Implikationen für eine Förderung von Expositionsübungen durch  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol angenommen werden.

Es bedarf einer methodischen Nachbildung dieser Arbeit unter einem modifizierten und erprobten impliziten Konditionierungsdesign. Dabei könnte die Modifikation z.B. hinsichtlich eines anderen Sinneskanals für die Aufnahme der konditionierten Reize (z.B. visuell) oder durch die Verwendung eines anderen impliziten Konditionierungsparadigmas (z.B. subliminale CS) erfolgen. Eine reine Anlehnung an ein in der Fachliteratur veröffentlichtes Konditionierungsvorgehen gewährt, wie sich gezeigt hat, nicht immer Erfolg, da es kaum möglich ist die Untersuchungsbedingungen exakt nachzustellen. Das erstellte Design sollte daher in einer Vorstudie evaluiert werden und optimalerweise bei geringer Stichprobengröße zu reliablen, signifikanten Lerneffekten führen, bevor es zur erneuten Prüfung einer Extinktionsförderung durch  $\Delta^9$ -THC herangezogen wird. Ungeklärt bleibt weiterhin, ob sich eine Dosis von 10 mg  $\Delta^9$ -THC überhaupt wirkungsvoll für eine Extinktionsförderung zeigen würde, angenommen der Furchterwerb verlief optimal. Die anschließende Betrachtung reiht die vorgefundenen THC-Effekte in die aus der Literatur bekannten Effekte ein. Festzuhalten bleibt, dass die grundlegende Fragestellung dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden konnte. Überlegungen zum zustande Kommen der Ergebnisse und zu ihrer Einordnung werden in Kapitel 5.3 ausgeführt.

## 5.2 WIRKUNGEN UND NEBENWIRKUNGEN DES $\Delta^9$ -THC

Die Untersuchungsgruppen (THC vs. Plazebo) waren in den soziodemografischen Charakteristika, dem Intelligenzniveau und in den psychodiagnostischen und Persönlichkeitseigenschaften, sowie im Konsum von und den Erfahrungen mit Cannabis miteinander vergleichbar. Die meisten Versuchsteilnehmer hatten bereits zuvor in ihrem Leben Cannabis konsumiert und pflegten die Gewohnheit, es im Durchschnitt sehr selten oder gar nicht einzunehmen. Das  $\Delta^9$ -THC war zum Zeitpunkt der Extinktionsuntersuchung, um welche die neuropsychologische Testbatterie angeordnet war, erfolgreich vom Körper aufgenommen. Durch die deutliche Konzentrationsausprägung von  $\Delta^9$ -THC und seines aktiven Metaboliten 11-OH- $\Delta^9$ -THC bei der Blutabnahme kurz vor dem Extinktionsstart (i.e. 100 Minuten nach der Dronabinoleinnahme) kann von einer zeitlich optimalen Metabolisierung im Bezug auf die Messung ausgegangen werden. Die Konzentration des  $\Delta^9$ -THC nach 100 min von 0.58 ng/ml lag allerdings beträchtlich unter dem Niveau, das Curran und Kollegen (2002) mit 7.5 mg (> 1 ng/ml; 15 mg > 4 ng/ml) nach 120 min gemessen hatten und entsprach eher ihren Konzentrationen zu den Messzeitpunkten 60 und 240 min nach Einnahme der 7.5 mg  $\Delta^9$ -THC. Des Weiteren konnte keine der subjektiv eingeschätzten Substanzwirkung mit einem signifikanten Effekt den ver-

abreichten 10 mg Dronabinol zugeschrieben werden. Auch auf den visuellen Analogskalen zur Stimmungseinschätzung erbrachte die Substanz keine signifikanten Effekte. Curran et al. (2002) hatten ebenso auf den Faktoren der VAS (Aufmerksamkeit, Zufriedenheit und Gelassenheit) keine Effekte für die Dosis von 7.5 mg gefunden, und für die Dosis von 15 mg hatte sich lediglich an der Aufmerksamkeitsdimension eine stärkere Müdigkeit nach 120 min gezeigt. Die THC-Dosis hatte keinerlei Auswirkung auf die Selbsteinschätzungen zu Konzentrationsfähigkeit, Genauigkeit in der Arbeitsweise, Ablenkbarkeit, Merkfähigkeit, geistigen Leistungsfähigkeit, Klarheit im Denken, Raumwahrnehmung, Seh- und Hörfähigkeit, Körperwahrnehmung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Herzklopfen, Mundtrockenheit, Atembeschwerden, körperlicher Schwäche, Schwindel, Desorientiertheit, Verärgerung, Ängstlichkeit, Verfolgungsgefühl, Schuldgefühl, seltsamen Gedanken, Bewusstsein seiner Selbst, spirituellem Empfinden, Offenheit für neue Erfahrungen, Unwirklichkeit der Identität und Wunsch nach weiterer Kapsel oder einem Joint.

Auf mehreren Variablen zeigten sich dennoch THC-Wirkungen von kleiner bis mittlerer Effektstärke. Die Teilnehmer, welche das Dronabinol erhalten hatten, fühlten sich dadurch weniger gelassen als die Placebogruppe und schätzten sich insbesondere bei +300 min nach der Einnahme weniger ruhig und weniger klar denkend ein als diese. Ab +140 min bis zum Untersuchungsende (+300 min) nahm die THC-Gruppe ihre Gefühle intensiver wahr und schrieb der eingenommenen Kapsel eine stärkere Gesamtwirkung zu als es die Placebogruppe tat. Die THC-Gruppe zeigte bei +140 und +240 min ein stärkeres Gefallen an den der Kapsel zugeschriebenen Wirkungen. Ihre Stimmung blieb stets im positiven oder neutralen Bereich, während die Placebogruppe ihre Stimmung bei +240 min negativer bewertete. Ab +240 min bis zum Untersuchungsende fühlte sich die THC-Gruppe etwas verwirrter und schätzte sich eher als „high“ ein. Dabei berichteten einige von einer seltsamen Gemütsverfassung, welche sie näher mit „heiter“, „matt“, „verlangsamt“, zugleich „erfrischt und schläfrig“, „keine Lust auf stressige Aktivitäten“ und „dicker Kopf“ definierten. Die Teilnehmer der Gruppe gaben auch in größerer Anzahl ein verändertes Körpergefühl an, das sie spezifisch mit den Symptomen körperlicher Schwere, Trägheit, Benommenheit, leichtem Schwindel, zeitverzögerter und stärkerer Reizwahrnehmung und Hunger umschrieben. Die hier verabreichten 10 mg  $\Delta^9$ -THC wirkten im Vergleich zu den bei Curran et al. (2002) verwendeten Dosen eher wie die Dosis von 7.5 mg, die keine Nebenwirkungen zur Folge hatte, und zeigte einen offensichtlichen Unterschied zur Dosis von 15 mg, welche Mundtrockenheit, das Gefühl einer Beeinträchtigung von Gedächtnis und Konzentration, Zittern und ein Gefühl des Bekifftheits von signifikantem Ausmaß herbeiführte. Überraschend wirkt die Tatsache, dass in anderen Studien bereits nach 2.5 mg oral verabreichten  $\Delta^9$ -THC von Nebenwirkungen wie Euphorie und Müdigkeit berich-

tet wird (Volicer et al., 1997). Gründe für voneinander abweichende Ergebnisse aus  $\Delta^9$ -THC-Studien werden in Stichproben-, Setting- und Substanzeigenschaften gesehen (Göthert et al., 2005). Obwohl in dieser Studie strikt standardisiert vorgegangen worden ist, lassen sich Vorgehen und Ergebnisse mit denen anderer Studien nicht vergleichen (s. Kap. 2.2.1, auch 2.2.4), zumal deren Methoden oftmals nicht transparent gemacht (z.B. hinsichtlich Substanzgewinnung, Auswahlkriterien und Erfahrungen der Probanden, Messzeitpunkten, organismischen Bedingungen, etc.) oder zumindest nicht bis ins Detail veröffentlicht wurden (z.B. Präparat hersteller bei Curran et al., 2002).

In der neuropsychologischen Testbatterie führte die THC-Dosis zu keinen signifikanten kognitiven Einbußen.

**Hypothese H<sub>2</sub>:  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigt KZG, deklaratives LZG und Aufmerksamkeit.**

Nach verabreichten 10 mg  $\Delta^9$ -THC wiesen die Versuchspersonen keine zur Plazebogruppe signifikant unterschiedliche Leistung in der *Zahlen- und Blockspanne des WMS*, im *VLMT* oder im *D2* auf. Nur beim Vorwärts-Nachtippen der Blöcke hatte  $\Delta^9$ -THC (wenn auch nicht signifikant) zu einer verschlechterten Leistung geführt. Es kann insgesamt nicht geschlussfolgert werden, dass Leistungen der THC-Gruppe in Tests zur Messung des Kurzzeitgedächtnisses (VLMT), des deklarativen Gedächtnisses (Merkspanne) und der Aufmerksamkeit (D2) beeinträchtigt wurden. Die Hypothese H<sub>2</sub> ist als widerlegt anzusehen. Zwar im Widerspruch, ein geeigneter THC-Indikator zu sein (Curran et al., 2002; Earleywine, 2003), aber im Einklang mit anderen Befunden (Donald et al., 2003; Julien, 1997; Müller-Vahl et al., 2001 und 2003) zeigte sich der VLMT nicht durch diese THC-Dosis beeinträchtigt. Die beiden Untertests des WMS, welche Aspekte des KZG, Aufmerksamkeit, Konzentration und AG erfassen und daher auf THC-Wirkung ansprechbar sein sollten, differenzierten nicht zwischen den Untersuchungsgruppen, wie schon bei Müller-Vahl et al. (2001). Außerdem schien der D2 nicht die Aufmerksamkeitskomponenten zu messen, welche durch die gewählte THC-Dosis beeinflussbar gewesen wären (s. Earleywine, 2002; Iversen, 2003, Julien, 1997).

**Einfluss von  $\Delta^9$ -THC auf implizites LZG und einfache Anforderungen an das AG.** Das Ergebnis, dass Dronabinol keine Wirkung im Bilderergänzungstest zeigte, entspricht den Erwartungen. Wie bei Curran et al. (2002) wurde das implizite LZG beim *Bilderergänzungstest* nicht beeinträchtigt. Desweiteren wurde der *Wortschatz* durch die Substanz nicht eingeschränkt. Dies repliziert übereinstimmend Befunde anderer Untersuchungen (Curran et al., 2002; Earleywine, 2002; Iversen, 2003, Julien, 1997). Für die THC-Gruppe, welche prä- wie postexperimentell eine schlechtere Leistung in der Wortflüssigkeit zeigte (auf dem Signifikanzniveau von  $p < .1$ ), bestand ein nichtsignifikant größerer Lerneffekt mittlerer Stärke von

der Vor- zur Hauptuntersuchung als für die Plazebogruppe. Auch Curran et al. (2002) hatten durch 15 mg  $\Delta^9$ -THC nach 6 Stunden eine Verbesserung der Wortflüssigkeit beobachtet und dies mit der Möglichkeit einer Abrufenthemmung erklärt. Beim Paarassoziationslernen der *Firmenzeichen* wurde wie angenommen kein Einfluss des  $\Delta^9$ -THC festgestellt. Leistungen des impliziten LZG (Bilderergänzen) und bei einfachen Anforderungen an das AG (Wortflüssigkeit, Firmenzeichen) werden nicht durch  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigt. Diese Aussage ist allerdings mit einer gewissen Einschränkung behaftet: Die expliziten und schwierigeren Gedächtnisanforderungen, welche bei höheren THC-Dosen typischerweise beeinträchtigt werden (vgl. Kap. 2.3), blieben in dieser Studie ebenso unsignifikant beeinflusst. Daher kann aber nicht davon ausgegangen werden, dass eine höhere THC-Dosis gleichfalls die eben geprüfte Erwartung bestätigen würde.

**Hypothese H3:  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigt bei komplexen Anforderungen an das AG.** Beim Test im *Turm von Hanoi* führte  $\Delta^9$ -THC zu keiner signifikant veränderten Leistung. Es trat aber eine schwache Tendenz mit kleiner Effektstärke zur schnelleren Aufgabenlösung der THC-Gruppe in der Hauptuntersuchung hervor, wobei sie mehr Fehler bei mittlerer Effektgröße beging. Im Farbwörterlesen und im Farbstrichebenennen des *FWIT* verbesserte sich die THC-Gruppe von der Vor- zur Hauptuntersuchung stärker als die Plazebogruppe – signifikant beim erstgenannten Subtest, nichtsignifikant und von geringer Effektstärke beim zweiten. Der Interferenzversuch zeigte infolge des  $\Delta^9$ -THC keine Beeinträchtigung in der Geschwindigkeit der Aufgabenlösung, aber eine erhöhte Anzahl unbemerkter Fehler, die zwar nicht signifikant, doch von mittlerer Effektgröße auftrat. Die Hypothese H3 kann zwar aufgrund unsignifikanter Ergebnisse nicht bestätigt werden, obwohl sie eine Unterstützung erfährt, indem die Leistungen der THC-Gruppe in Tests zur Messung komplexerer Anforderungen an das AG (*Hanoi*, *FWIT*) bei Berücksichtigung der Fehleranzahl eine tendenzielle Beeinträchtigung von mittlerer Effektstärke aufweisen. Das Reaktionsmuster einer verbesserten (bzw. zumindest unbeeinträchtigten) Aufgabenbearbeitungsgeschwindigkeit in Begleitung einer erhöhten Fehleranzahl repliziert das bei Curran et al. (2002) berichtete Speed-accuracy trade-off, ein gewagteres Geschwindigkeits-Genauigkeitsverhältnis. Dort war die Leistung in der Wortflüssigkeit und bei der wahrnehmungs-motorischen Aufgabe verbessert, während bei letzteren die Fehlerquote erhöht war. Die Fehlerquote war in ihrer Studie ebenso in den Aufgaben zur fokussierten Aufmerksamkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit/ Aufmerksamkeit erhöht. Einbußen in der Genauigkeit traten auch in den Tests zur anhaltenden Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis und zur zentralen Exekutive auf, ohne eine Auswirkung auf die Reaktionszeit zu haben (vgl. Tab. 2-1 S. 32). Möglicherweise unterstützt  $\Delta^9$ -THC die Motivation für und eine Konzentration auf die Hauptaspekte einer Aufgabe bei gleichzeitiger Vernachlässigung pe-

ripherer Aufgabenteile. Dies könnte im Sinne einer Enthemmung oder riskantem Verhalten interpretiert werden, wovon auch andere Autoren berichten (Earleywine, 2002; McDonald et al., 2003).

Zehn Milligramm  $\Delta^9$ -THC haben keine negativen Auswirkung auf einfache Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistungen (VLMT, D2, FWIT, WMS 8. und 9.), verbales Lernen mit kurz- (VLMT, WMS 8. und 9.) und langzeitiger (VLMT) Merkfähigkeit, nonverbales Lernen und mittelfristige Merkfähigkeit (LGT 6.), perzeptuelles Priming und Gestaltschließen (Bildergänzungstest) sowie divergierendes Denken beim Worteinfall (LPS 5. und 6.). Die in dieser Studie verwendeten Tests, welche in psychologischen Untersuchungen zur Erfassung kognitiver Leistungen weit verbreitet sind und in Untersuchungen zu Cannabiswirkungen in gängiger Weise eingesetzt werden, führten zu keinen signifikanten Messunterschieden. Eine Beeinträchtigung durch Cannabis in der kognitiven Leistungsfähigkeit erweist sich daher insgesamt als geringfügig. Die **Voraussetzung V3 zur Unabhängigkeit des Extinktionsverlaufs von Aufmerksamkeit sowie expliziten Lern- und Gedächtnisleistungen** konnte insofern nicht überprüft werden. Dadurch war es nicht möglich einen Beleg, der auf die selektive nachteilige Beeinflussung expliziten Gedächtnisses durch  $\Delta^9$ -THC gedeutet und somit für eine Dissoziation von impliziten und expliziten Gedächtnisanteilen gesprochen hätte, zu erbringen.

Die geringen Anzeichen für Veränderungen in kognitiven Funktionen (s.o. Tendenzen von kleiner oder mittlerer Effektgröße) deuten darauf hin, dass es für eine Messung dieser subtilen Wirkungen vermutlich komplexerer Tests bedarf. Außerdem ist es schwierig, einzelne neuropsychologische Tests eindeutig auf einen Leistungsaspekt zu definieren, da in den Tests verschiedene Aufmerksamkeits- und Gedächtniskomponenten zugleich involviert sind, wie z.B. Konzentration, Merkspanne, KZG und LZG im VLMT. Dabei kommt auch dem Arbeitsgedächtnis eine wichtige Funktion zu. Daher dürfte sich eine Aussage über eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen durch Cannabis, wie es in der Literatur oft zu lesen ist (z.B. Earleywine, 2002; Julien, 1997), nicht auf eine Gedächtniskomponente beziehen, sondern sollte nur zu dem jeweils durchgeführten Test in Abhängigkeit der methodischen Bedingungen (THC-Dosis, -Applikation und Stichprobe) erfolgen. Von diesem Standpunkt aus wirkt es fraglich, ob ein Formulieren allgemeiner Hypothesen zur Erwartung kognitiver Beeinträchtigung und deren Operationalisierung durch eine nachfolgende Testauswahl überhaupt sinnvoll ist.

Das Ausbleiben erwarteter Leistungseinbußen in den Aufmerksamkeits- und expliziten Gedächtnisaufgaben ist wahrscheinlich letzten Endes auf die relativ geringe Dosis von 10 mg zurückzuführen, was auch die ausgebliebenen Nebenwirkungen erklären würde. Im Grund ist

eine geringe Auswirkung von  $\Delta^9$ -THC auf explizite kognitive Leistungen wünschenswert, nicht nur hinsichtlich geringer negativer Nebenwirkungen. Dabei ist das Ausmaß an expliziter kognitiver Beeinträchtigung durch  $\Delta^9$ -THC vermutlich gering oder gar nicht relevant für einen begleitenden extinktionsfördernden Einsatz selbst. Doch mit dem medikamentösen Einsatz von  $\Delta^9$ -THC einhergehende Beeinträchtigungen des episodischen (deklarativen) Gedächtnisses könnten möglicherweise das Lernen in kognitiven Verhaltenstherapien vermindern oder infolge einer Beeinträchtigung von Entscheidungen den Fortschritt bei motivationsbasierten Ansätzen behindern (Curran et al., 2002). Eine pharmakologische Kombination von  $\Delta^9$ -THC mit dem nicht psychoaktiven Cannabidiol hemmt seine Umwandlung zum stärker psychoaktiven 11-OH- $\Delta^9$ -THC. Bei einem solchen Einsatz treten weniger der nachteiligen Nebenwirkungen des  $\Delta^9$ -THC auf, während die medizinische-therapeutische Wirksamkeit (z.B. in der Behandlung von Spastik oder Krebschmerzen) bestehen bleibt (Russo & Guy, 2006). Inwieweit Gedächtnisbeeinträchtigungen auf diese Weise vermindert werden könnten und auf welche Lernprozesse dieser kombinatorische Einsatz Einfluss ausübt, ist noch nicht bekannt. Möglicherweise könnte es auch für den Rahmen der Extinktionsprozesse an Bedeutung gewinnen. Sollte sich  $\Delta^9$ -THC in Zukunft förderlich für Extinktionsprozesse erweisen, spricht für einen vorteilhaften Einsatz der Substanz im psychotherapeutischen Bereich, dass sie bereits als Therapeutikum beim Menschen eingesetzt wurde, so dass mögliche Nebenwirkungen bekannt und kalkulierbar sind. Die Belastung der Patienten durch das Pharmakum wäre auch nur akut, in einem engen zeitlichen Rahmen notwendig, nämlich während der Expositionssitzungen. Dadurch würde eine dauerhafte Einnahme anderer Psychopharmaka wie z.B. von Anxiolytika entfallen, die sonst bei schweren Angst- und Furchtstörungen angezeigt ist. Damit würden auch begleitende Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch deren sedierende oder amnestische Eigenschaften, bzw. deren Suchtpotenzial, reduziert werden (Koch, 2002). Aufgrund der Eigenschaften von  $\Delta^9$ -THC eröffnen sich aussichtsreiche therapeutische Möglichkeiten, die eine weitere Erforschung vielversprechend machen.

### 5.3 EINORDNUNG DER ERGEBNISSE

Wie kann man die prozeduralen Mängel erklären, welche dazu geführt haben, dass eine Furchtakquisition, wie sie zur Untersuchung der Extinktion notwendig gewesen wären, nämlich in beiden Untersuchungsgruppen zum gleichen Ausmaß, nicht stattgefunden hat? Inwieweit lässt sich dieses Mißlingen der experimentellen Manipulation auf die Stimuli, das Ver-

suchsdesign oder die Messvariablen zurückführen? Es folgen Überlegungen zur Klärung des Zustandekommens der Ergebnisse.

### ***5.3.1 Gruppenunterschiede und Stimuli des Lernexperimentes***

Die Untersuchungsgruppen (THC versus Plazebo) des Konditionierungsexperimentes waren abgesehen vom Alter (22.8 vs. 26.1 Jahre) in ihren **soziodemografischen Merkmalen**, in Persönlichkeitseigenschaften, der psychopathologischen Vorbelastung und dem Intelligenzniveau miteinander vergleichbar. Aufgrund der zufälligen Zuteilung von Probanden zu den Untersuchungsgruppen innerhalb des randomisierten doppelblinden Designs, konnte kein Einfluss auf die Verteilung von Stichprobenmerkmalen auf die Gruppen ausgeübt werden. Es ist jedoch kaum wahrscheinlich, dass der signifikante mittlere Altersunterschied von 3.3 Jahren bei den jungen aber dennoch nicht mehr jugendlichen Probanden einen Effekt auf Lern- oder Gedächtnisprozesse hatte.

Der **elektrische Reiz für den UCS** wurde von allen Personen als schmerzhaft, unangenehm und im mittleren Maße erregend eingeschätzt. Die notwendigen Voraussetzungen, um als unconditionierter Furchtreiz zu fungieren, waren somit gegeben. Das Lernmuster in der Akquisition war zwischen den Untersuchungsgruppen uneinheitlich. Dieses könnte bei Betrachtung der THC-Gruppe mit ihrer höheren **subjektiven Einschätzung des UCS** hinsichtlich seiner Schmerz- und Erregungsstärke, sowie ihren **höheren Stresswerten** während der Akquisition in Anlehnung an allgemeine Aktivierungskonzepte (z.B. Arousal-Konzept von Duffy, 1972; Konzept der kognitiven Sets von Sternbach, 1966) verständlicher werden. In den Konzepten wird angenommen, dass Aktivierung umso größer ist, je intensiver eine emotionale Bewertung und kognitive Bearbeitung der Stimuli durch den Rezipienten erfolgt. Eine solche Aktivierung könnte in der THC-Gruppe von größerem Ausmaß stattgefunden und folglich eine Erleichterung im Erwerb der CR bewirkt haben. Möglicherweise könnte aber auch das in der Akquisition erhöhte Stressgefühl der THC-Gruppe für den erfolgreichen Erwerb der konditionierten SCR im Vergleich zur Plazebogruppe aufschlussreich sein, wenn der Stresswert die Bemühung einer simultanen Konzentration auf Distraktionsaufgabe und die Töne des Konditionierungsexperimentes widerspiegeln würde. Falls die Belastung durch die Konzentration nicht im gleichen Maß für die Plazebogruppe auftrat, gelang es diesen Probanden eventuell die (für eine Ausführung der Aufmerksamkeitsaufgabe störenden) Töne erfolgreicher auszublenzen. Dies könnte einer Konditionierung im Wege gestanden haben.

Eine weitere Erklärung für den ungleichen Verhaltenserwerb könnte infolge des nicht erworbenen Kontingenzwissens das unberechenbare Auftreten des elektrischen Reizes liefern. Denn unvorhersehbare aversive Ereignisse führen zu einer anhaltenden erhöhten Angst, wie durch Schreckreflexpotenzierung nachgewiesen wurde (Grillon, Baas, Lissek, Smith & Milstein, 2004). Würde die Unbewusstheit der CS-UCS-Kontingenz durch die Unvorhersehbarkeit des aversiven Reizes zu generell erhöhten elektrodermalen Reaktionen infolge eines anhaltenden Angstniveaus führen, dann würde dies möglicherweise trotz eines stattgefundenen Lernens die Beobachtung einer Differenzierung zwischen  $CS^+$  und  $CS^-$  erschweren (vgl. hierbei den größer als mittelstarken Effekt der differentiellen SCR bei der Placebogruppe, welcher jedoch keine Signifikanz erreichte, S. 68).

Die **Töne (500 Hz und 800 Hz)**, welche als CS verwendet wurden, waren beide für die Probanden anfangs von neutraler Valenz und erzeugten eine geringe Erregung. Gemäß dem Gesetz des Anfangswertes von Wilder (1967) kann eine umso größere Aktivierung erfolgen, je geringer das Ausgangsniveau einer physiologischen Aktivierung ist. Im Hinblick auf Konditionierungsvorgänge dürfte deswegen niedrig erregendes Stimulusmaterial für die CS eine Ausbildung der physiologischen CR fördern. Auch Hamm et al. (1993) zeigten die stärkste Ausbildung klassisch konditionierter Reaktionen bei visuellen CS, die ursprünglich weder negativ noch erregend von den Versuchspersonen eingeschätzt wurden. Davon ausgehend erfüllten beide Töne diese Eigenschaften und schienen somit ideal geeignet, um sie für eine Konditionierung als konditionierte Reize einzusetzen.

Die **Reihenfolge der Töne in ihrer Verwendung als CS**, i.e. ob der hohe Ton als  $CS^+$  und der tiefe Ton als  $CS^-$  oder ob der tiefe Ton als  $CS^+$  und der hohe Ton als  $CS^-$  diene, hatte keinen Einfluss auf die von den Versuchspersonen erlebte Belastung während des Experimentes in der Stresseinschätzung. Die Probanden in der Tonbedingung  $CS^+_{\text{Ton tief}}$  empfanden den elektrischen Reiz und beide Töne in allen Konditionierungsphasen deutlich erregender als die Personen in der Tonbedingung  $CS^+_{\text{Ton hoch}}$ . Die Zugehörigkeit der Probanden zu einer der beiden Tonbedingungen resultierte in keinem unterschiedlichen Lernen einer differentiellen Reaktion in Bezug auf die Einschätzungen subjektiver Valenz und Erregung der Töne. Im Hinblick auf die subjektiven Einschätzungen hatte die Reihenfolge der Tonpräsentationen als  $CS^+$  und  $CS^-$  keine Relevanz für die Ausbildung der CR, genauer gesagt, für das Ausbleiben der differentiellen Reaktion. Allerdings unterschieden sich die zwei Gruppen der Tonbedingungen im Erwerb einer differentiellen elektrodermalen Reaktion auf  $CS^+$  und  $CS^-$ . In der Akquisitionsphase zeigte die Gruppe  $CS^+_{\text{Ton tief}}$  eine klare differentielle CR. Für die Gruppe  $CS^+_{\text{Ton hoch}}$  zeigte sich eine Interaktion zwischen dem Messzeitpunkt und dem CS-Typ. Sie wies die

erwartete, erhöhte elektrodermale Aktivität auf den  $CS^+$  nur während des ersten Drittels der Akquisition auf. Überraschenderweise zeigte sie dann kurzzeitig eine umgekehrte differentielle Reaktion, nämlich eine stärkere Reaktion auf den  $CS^-$  als den  $CS^+$  zur fünften der sechs Akquisitionsmessungen. Nur durch weitere Exploration in der Extinktionsphase wurde deutlich, dass ausgerechnet allein diese Tonbedingung in der Extinktion eine klare, differentiell konditionierte SCR mit einer erhöhten Reaktion auf den  $CS^+$  hervorbrachte. Auch wenn dies nicht in einer idealen Weise, nämlich als Haupteffekt in der Phase der Akquisition, erfolgte, lässt sich dennoch der Schluss ziehen, dass in beiden Gruppen der Tonbedingung ein assoziatives Lernen auf der Ebene der Hautleitfähigkeit stattgefunden hat. Die Erfahrung des tiefen Tons als  $CS^+$  und des hohen Tons als  $CS^-$  führte zum Erwerb einer erwarteten differentiell konditionierten SCR. Unter dieser Tonbedingung erfuhren die Versuchspersonen eine durchgehend stärkere Erregung der Töne und des UCS als unter der Bedingung  $CS^+_{\text{Ton hoch}}$ . Die Präsentation des hohen Tons als  $CS^+$  und des tiefen als  $CS^-$  führte vor allem in der Extinktionsphase, entgegen der angenommenen Natur der Extinktion als eine Verhaltenslöschung, zur verstärkten Reaktion auf den  $CS^+$  im Vergleich auf den  $CS^-$ . Dies ist nicht völlig unüblich, denn auch andere Studien berichten von einem Erstaufreten einer CR in der Extinktion (z.B. Hamm et al., 1993). Obwohl beide Tonbedingungsgruppen irgendwann im Lernexperiment konditionierte SCR aufwiesen, schafft dieser zeitliche Unterschied zwischen den Gruppen im Lernen auf der elektrodermalen Ebene nicht die optimal gleichen Voraussetzungen zur Untersuchung der nachfolgenden Extinktion der Furchtreaktion. Schließlich war für die Hälfte der Versuchspersonen, welche zufällig der Tonbedingung  $CS^+_{\text{Ton hoch}}$  zugeteilt waren, die differentielle Reaktion während der Löschungsphase, der Extinktion, unerklärlicherweise deutlicher ausgeprägt als in der Akquisition.

### ***5.3.2 Distraktionsaufgabe und Kontingenzbewusstheit***

Der von Clark und Squire (1999) entlehnte Kontingenztfragebogen ist, um entsprechender Kritik (Shanks, 2004, zu Clark & Squire, 1999) zu begegnen, geringfügig modifiziert und unter verbesserten Bedingungen eingesetzt worden. So ermöglichte eine Umwandlung der dichotomen Fragebogenitems zu einer Beantwortung auf 10 cm langen Analogskalen die Abstufung der Sicherheit des Probanden über seine Aussage und bot ein sensibleres Maß für unsicheres Wissen. Außerdem wurde der Fragebogen in dieser Studie den Versuchsteilnehmern unverzüglich nach der Akquisitionsphase zur Beantwortung vorgegeben, so dass in der vorliegenden Arbeit auch mögliche Interferenz- oder Vergessensprozesse minimiert waren.

**Voraussetzung V<sub>2</sub>: Impliziter Erwerb der CR.** Die Versuchspersonen waren sich im Mittel der CS-UCS-Kontingenz nicht bewusst. Fünf Probanden zeigten im Vergleich zur Gesamtstichprobe leicht erhöhte Werte (zwischen 1.95 und 5.01) hinsichtlich des Erwerbs einer Kontingenzbewusstheit. Ein Wert von 2 ist als die Überzeugung des Probanden mit einer 2 %-igen Gewissheit von einer Verstärkung des CS<sup>+</sup> durch den elektrischen Reiz zu interpretieren. Dieser Wert wirkt sehr niedrig und könnte eher mit richtiger *Intuition* als mit explizitem Kontingenzwissen bezeichnet werden. So erreichte auch nur die Versuchsperson mit dem höchsten Indexwert knapp den Bewusstheits-Cutt-off nach Clark und Squire (1999; kritischer Wert  $\geq 13$ ) mit dem umgerechneten Score von 13. In Bezug auf die Gesamtstichprobe kann daher ein Erwerb von explizitem Kontingenzwissen bei der Konditionierung ausgeschlossen werden. Entsprechend der Erwartung bestand kein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad von Kontingenzbewusstheit und der Stärke der konditionierten SCR. Für das stattgefunden Assoziationslernen ist ein impliziter Vorgang anzunehmen. Die Tatsache der Ausbildung einer differentiellen SCR bei Unbewusstheit einer CS-UCS-Kontingenz widerspricht der Literatur, in welcher eine Möglichkeit zur impliziten Konditionierung abgelehnt wird (u.a. Dawson & Biferno, 1973; Lovibond & Shanks, 2002; Shanks, 2004; Shanks & Lovibond, 2002) und stützt die Annahmen dieser Arbeit (vgl. u.a. Carter et al., 2003; Clark & Squire, 1999).

Die Distraktionsaufgabe, welche in der zweiten Hälfte der Habituationsphase startete, ging mit keiner parallelen Erhöhung der Stresswerte einher. Sie stellte folglich keine Belastung für die Versuchspersonen dar. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Aufgabenschwierigkeit erträglich hoch war und dadurch vermutlich auch keinen stark beeinträchtigenden Einfluss auf den Erwerb einer CR hatte. Eine Verminderung in der Ausprägung der CR kann nicht ausgeschlossen werden (vgl. Nelson & Ross, 1974). Die intendierte Ablenkung von den Konditionierungsreizen zog die Aufmerksamkeitskapazitäten höchstwahrscheinlich nicht vollständig ab, so dass über das Bearbeiten der Aufgabe hinaus auch noch weitere Umweltreize über die Sinneskanäle – offensichtlich unbewusst (s. folgenden Absatz) – aufgenommen werden konnten. Das Vorliegen differentieller SCR bei Betrachtung der Gesamtstichprobe und die fehlende Kontingenzbewusstheit sprechen für einen erfolgreichen Einsatz der Distraktionsaufgabe. Der wesentlich geringere Konditionierungseffekt in der Placebogruppe im Vergleich zur THC-Gruppe verbietet dennoch die Aussage über eine erfolgreiche Replikation von konditionierten SCR in einem verzögerten Furchtkonditionierungsparadigma mit Distraktionsaufgabe, wie es bei Carter et al. (2003) vorzufinden war. Aber auch die Schlussfolgerung, neben der Ausführung von dualen Aufgaben könne keine verzögerte Konditionierung stattfinden, ist widerlegt (Carrillo et al., 1996; Wilson et al., 1974).

Die verwendete 1-zurück-Aufgabe war eine erleichterte Adaption – da sie in vorliegender Studie durch langsamere Reizdarbietung an Schwierigkeit verlor – aus der Untersuchung von Carter und Kollegen (2003). In ihrer Studie hatte die Aufgabe eine verzögerte Furchtkonditionierung nicht beeinträchtigt. Dennoch könnte ein Einfluss der Ablenkungsaufgabe durch die Auslastung des Arbeitsgedächtnisses hier eine Erklärung für die vorgefundenen, unerwarteten Lernprozesse auf der Ebene der Hautleitfähigkeit bieten. Möglicherweise hat sie Anteil an dem unterschiedlichen Lernmuster in den Konditionierungsphasen zwischen den beiden Tonbedingungsgruppen. Sie könnte auch einen Beitrag zum ungleichen Lernerfolg von THC- und Plazebogruppe geleistet haben. Um diesen Vermutungen nachzugehen, hätte die Leistung in der Distraktionsaufgabe als Korrelat der Aufmerksamkeit in Verbindung mit der Ausprägung der CR gesetzt werden müssen. Solches war hier nicht möglich, da keine Aufzeichnung der Reaktionen bei der 1-zurück-Aufgabe stattgefunden hatte, was für weitere Untersuchungen dieser Art zu empfehlen wäre. Zukünftige Studien könnten des Weiteren in Erwägung ziehen, zum Zwecke einer impliziten Konditionierung die CS-Darbietung subliminal durchzuführen (vgl. Katkin, Wiens & Öhman, 2001; Nguyen & Bandettini, 2003; Olsson & Phelps, 2004). Zumindest könnte auf diese Weise die mit dem Einsatz von Distraktionsaufgaben verbundene, potenziell nachteilige Auswirkung für den Erwerb einer CR umgangen werden.

### ***5.3.3 Diskussion zu Konditionierungsindikatoren***

Das Furchtlernen in der vorliegenden Studie verlief unerwartet und untypisch. Denn innerhalb des impliziten Konditionierungsparadigmas hatte nur eine der untersuchten Stichproben deutliche konditionierte SCR gezeigt. Darüber hinaus wurden die elektrodermalen CR überraschenderweise nicht von differentiellen subjektiven Valenz- und Erregungseinschätzungen begleitet. Ist die EDA überhaupt ein valider Konditionierungsparameter, welcher den Rückschluss zum Fehlgang der Furchtkonditionierung zulässt und welcher sich in der Zukunft zur erneuten Überprüfung einer Extinktionsförderung eignen würde? EDA alleine ist zur Messung von Furchtlernen gut geeignet, wie die folgende Diskussion um die Bedeutsamkeit der Indikatoren und ihr Zusammenspiel bei der bisher gering erforschten impliziten klassischen Konditionierung darlegt.

#### **5.3.3.1 Stellenwert der EDA und ihrer FAR**

In dieser Studie wurde nicht die SAR, welche als besser geeigneter emotionaler Indikator für die CR bei einer Furchtkonditionierung gilt (Knight et al., 2003; Öhman et al., 1983), sondern

die FAR als abhängige Variable gemessen. Stellt die FAR ein repräsentatives Maß für die elektrodermale Aktivität als Konditionierungsindikator dar? Dies gilt es positiv zu beantworten, um von validen Aussagen hinsichtlich des Lernexperimentes ausgehen zu können.

Die FAR ist abhängig von den Merkmalen des CS. Bei einer differentiellen Konditionierung ist die FAR neben Konditionierungseinflüssen aber auch von der Orientierungsreaktion (OR) und anderen reiznahen Prozessen geprägt. Typisch für die Habituation einer Orientierungsreaktion zeigt die FAR im Konditionierungsverlauf nach einem anfänglichen starken Anstieg einen exponentiellen Abfall – so wurde er auch hier beobachtet. Die OR ist unspezifisch, d.h. sie ist durch jede Reizmodalität auslösbar und tritt bei jeder Reizveränderung auf. Die SCR-Amplitude weist auf eine enge, quantitative Beziehung zwischen Stimulusintensität und OR hin. Die OR scheint eine wichtige Überlebensfunktion einzunehmen, indem sie den Organismus in Handlungsbereitschaft auf eine möglicherweise drohende Gefahr versetzt. Zwar sind beide antizipatorischen Komponenten, FAR und SAR, konditionierbar, doch kann die SAR, da sie nicht konfundiert ist, als reinerer Indikator der Assoziationsstärke (Kontingenzerwartung) genutzt werden (Boucsein, 1988; Lachnit, 1993). Das Interstimulusintervall (ISI) zwischen CS-Beginn und dem Einsetzen des UCS muss mindestens 4 Sekunden betragen, um eindeutig unterschiedliche SCR identifizieren zu können (Boucsein, 1988). Das Vorliegen sehr kurzer ISI (< 4 sek, s.o. Schreckreize) ermöglichte in dieser Studie aber keine Auswertung der SAR. Wäre das ISI ausreichend lang, so dass FAR und SAR gemessen werden könnten, erwiese sich nach Furedy (1983) die FAR allerdings als robusteres Maß für den Beweis einer differentiellen CR. Trotz der Nachteile einer Konfundierung von CR und OR in der Messung der FAR, lässt die Ausbildung einer differentiellen Reaktion auf die als CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup> verwendeten Töne dennoch keine andere Erklärung zu, als eine unterschiedlich erworbene Signalfunktion der konditionierten Reize, welche auf die Kopplung des CS<sup>+</sup> mit dem UCS in der Akquisitionsphase zurückgeht.

Dies steht mit Ansichten anderer Forscher im Einklang: Die Tatsache, dass die FAR auf den CS<sup>+</sup>, auch nachdem den Versuchspersonen die Kontingenz bewusst ist, weiterhin zunehmen könne, spricht nicht für das Verständnis der FAR als Orientierungsreaktion (welche i.R. habituiere). Es sei denn, man verstünde Orientierung als eine Richtungsänderung der Aufmerksamkeit oder als das Auftreten neuer kognitiver Prozesse (Biferno & Dawson, 1977). Woher weiß man aber, dass eine physiologische Reaktion infolge eines CS auf die CS-UCS-Kontingenz zurückgeht und nicht eine einfache Orientierungsreaktion auf einen CS ist, der z.B. nach einer Habituationsphase erstmals mit einem UCS gepaart worden ist, welcher als dishabituerender Reiz gewirkt hat? Siddle (1991) demonstrierte das Auftreten einer OR auf einen CS infolge eines spontanen Ausfalls eines folgenden UCS. Darf diese Orientierungsre-

aktion als CR betrachtet werden? Damit eine mutmaßliche CR auf die CS-UCS-Kontingenz und somit auf eine stattgefundene Konditionierung zurückgeführt werden kann, bedarf es eines Kontrollvorgehens. Um daraus schließen zu können, dass eine Reaktion aus der Bedeutung eines auslösenden Reizes als Prädiktor für einen UCS hervorgeht, ist es nötig aufzuzeigen, dass diese Reaktion größer ist als eine, die durch einen ähnlichen Reiz ohne diese Beziehungsbedeutung hervorgerufen worden ist. Das differentielle Konditionierungsparadigma, wie es für die hiesige Untersuchung verwendet wurde, stellt in diesem Sinne ein geeignetes Kontrollvorgehen dar. Eine neu auftretende differentielle Reaktion, wie z.B. die einer Orientierungsreaktion, ist somit auf Konditionierung, das assoziative Lernen der CS-UCS-Relation, zurückzuführen. In einer großen Zahl von Studien zu differentiellen Konditionierungsparadigmen, in denen aversive Stimuli (UCS) wie elektrische Reize oder laute Geräusche eingesetzt wurden, zeigten sich größere SCR auf die Reize, welche als CS<sup>+</sup> dienten als auf Reize für den CS<sup>-</sup> (s. Öhman, 1983, für einen Überblick). Öhman, Hamm und Hugdahl (2000) sind der Meinung, Orientierungsreaktionen auf einen Signalreiz oder einen ausgefallenen UCS basierten auf der Ausbildung einer gewissen Assoziation zwischen CS und UCS und könnten in diesem Sinne einem Konditionierungsprozess zugeschrieben werden. Die klassische Konditionierung zeichnet sich durch zwei bedeutende Merkmale aus: (a) dem Ausbilden von Assoziationen zwischen zwei gepaarten Reizen und (b) der Verwendung eines ersten Reizes zur Vorbereitung auf einen zweiten. Dies stellt die FAR als Reaktion auf den ersten Reiz (den CS) und Orientierungsreaktion als nützlichen Konditionierungsindikator zur Debatte. Denn eine Aussage über eine differentielle Reaktion auf den ersten Reiz würde auf eine differentielle Vorbereitung auf den UCS, also eine gelernte CS-UCS-Assoziation, deuten. Autonome Reaktionen auf den CS-Beginn gelten als sinnvolles Maß für die klassische Konditionierung: „Thus, it is clear that modified orienting is an important effect of Pavlovian contingencies“ (Öhman et al., 2000, S. 557). Die zu Beginn des Abschnitts formulierte Frage nach der FAR als repräsentativem Maß der EDA ist zu bejahen. Doch kann EDA als einziger Indikator konditionierter Furcht überhaupt valide Ergebnisse erbringen?

Es stellt sich die Frage, ob Aussagen über assoziatives Lernen auf alleiniger Grundlage von Hautleitwerten als autonomen Parametern grundsätzlich Gültigkeit haben. Die Diskussion zur FAR spricht für die EDA als gutes Maß für eine CR. So wird sie in vielen Untersuchungen als alleiniger peripherphysiologischer Konditionierungsindikator verwendet (z.B. Carter et al., 2003; Katkin et al., 2001; Knight et al., 2004; Knight et al., 2003). Leider konnten die weiteren erhobenen peripherphysiologischen Parameter, i.e. EKG und EMG des M. orbicularis oculi und M. corrugator, im Rahmen dieser Arbeit aus Gründen des Umfangs nicht ausge-

wertet werden. Für eine Bekräftigung der Ergebnisse und eine endgültige Aussagefähigkeit über den Erfolg bzw. Misserfolg eines auf eine Untersuchungsgruppe beschränkten Furchterwerbs in der Akquisitionsphase wäre das sehr wünschenswert gewesen. Häufig wird der Standpunkt vertreten, peripherphysiologische Daten erhielten erst im konkreten Untersuchungskontext und im Vergleich zueinander ihre Bedeutung. Es stellt sich also die Frage, ob die SCR als repräsentativ für eine konditionierte Furchtreaktion in dieser Studie betrachtet werden darf. Cacioppo et al. (2000) befinden die EDA zu unspezifisch für die Furchtkonditionierung, da sie auch unter appetitiver Konditionierung ausschlaggebend sei. Sie sei daher als Index für psychologische Vorgänge problematisch und unter Vorbehalt zu verwenden. Nur das gemeinsame Ausschlagen mehrerer abhängiger Variablen könne das Eintreffen einer Hypothese stützen bzw. das Ausschließen von Alternativhypothesen ermöglichen. Dawson et al. (2000) empfehlen daher eine Erhebung von EDA in Ergänzung mit der Herzrate. Die EDA aufgrund ihrer Einfachheit, Sichtbarkeit der Reaktion auf Einzeltrials und als allgemeines Erregungsmaß; die Herzrate wegen ihrer potenziellen Differenzierung von subtileren psychologischen Prozessen. Widersprüchlich dazu erscheint das Ergebnis einer Untersuchung von EDA und Herztätigkeit hinsichtlich kognitiver Leistungen und Reaktionszeiten bei Bildschirm-Dialogtätigkeiten: Eine aktive und gezielte Auseinandersetzung mit Umweltreizen hing mit der Herztätigkeit zusammen, während emotionale Reaktionen unter Belastungen mit Hautleitfähigkeitsänderungen einhergingen (Boucsein, Greif & Wittekamp, 1984).

Greenwald et al. (1989) untersuchten physiologische Reaktionen auf visuelle Stimuli, die auf den Dimensionen Erregung und Valenz systematisch variierten. Sie berichteten, dass die SCR auf die Bilder sehr sensitiv und spezifisch auf den Erregungsgrad reagierten, aber unabhängig von der Valenz waren. Eine Studie zur Furchtkonditionierung von Hamm, Greenwald, Bradley & Lang (1993) schließt sich diesem Befund zur Hautleitfähigkeit an. Viszerale Veränderungen werden als indizierende Aspekte eines zentralen Angstzustandes gesehen. Allerdings können andere Reaktionen auf einen Reiz ähnliche Veränderungen bewirken, wie z.B. körperliche Anstrengung oder positive Verstärkung. Lang und Kollegen (1990) sehen daher viele der autonomen Reaktionen nicht als spezifisch für eine furchtkonditionierte Reaktion. Hautleitfähigkeitsreaktionen sind weder als Angst- noch als Wut- oder Aufmerksamkeitsreaktionen identifizierbar. Anders sei es bei der Schreckreflexpotenzierung. Sie begründe auf keiner direkten Reizreaktion, sondern sei eine zusätzliche defensive Reaktion und geschehe ausschließlich, wenn sich das Individuum in einem aversiv motivierten Zustand befände (Bradley, Cuthbert & Lang, 1990). Andere Forschergruppen konnten diese spezifische Zuweisung der physiologischen Parameter zu den zwei von Lang (1980) geprägten Emotionsdimensionen, i.e. Schreckreflexpotenzierung als Maß der Valenz (Richtung des Verhaltens) und SCR

als Maß der Erregung (Intensität des Verhaltens), nicht bestätigen. In einer australischen Studie spiegelte die Schreckreflexveränderung während der Antizipation von bestimmtem Bildmaterial eher als die Valenz das Interesse für die Bilder bzw. den mit ihnen assoziierten Erregungsgrad wider (Lipp, Cox & Siddle, 2001; Lipp, Siddle & Dall, 2003). Morris et al (1991) fanden bei einem Patienten, dem der vordere Temporallappen einschließlich Amygdala entfernt worden war, verminderte SCR auf negative, aber nicht positive Bildreize. Die EDA reagierte folglich auf die Valenzdimension. Auch Öhman und Kollegen (1993, S. 556) sind der Meinung, „[...] electrodermal activity is closely and specifically associated with *emotional* [Hervorhebung v. Verf.] arousal processes“. Zwar beschreiben Dawson et al. (2000) EDA als oft kritisiertes Maß, weil sie multipel verursacht sein kann und unspezifisch für eine bestimmte Art von Ereignis oder Situation ist. Allerdings wird sie für die Messung einer Reaktion auf diskrete Reize trotzdem für geeignet befunden, denn: „In using EDA as a response measure, one must simply take care to control experimental conditions – that is, to be sure that one is varying only a single process that may influence EDA at a time“ (Dawson et al., 2000, S. 211). Je kontrollierter das Experiment, desto schlüssiger die Interpretation. „However, the psychological meaning of an SCR becomes interpretable by taking into account the stimulus condition or experimental paradigm in which the SCR occurred“ (Dawson et al., 2000, S. 212). Wird nur ein Reizaspekt variiert (Bedeutungsgehalt), während andere Merkmale konstant gehalten (Intensität des Reizes) bzw. eliminiert werden (Neuheit des Reizes durch eine vorgeschaltete Habituationsphase, wie in diesem Experiment geschehen), ist es möglich, auf den zugrunde liegenden psychologischen Prozess, der die SCR vermittelt hat, genauer zu schließen. Viele Studien zur klassischen Konditionierung weisen darauf hin, dass die SCR hoch sensitiv für die Reizbedeutung ist (s. Dawson et al., 2000, für einen Überblick).

Die Wahl der elektrodermalen Aktivität als alleinigen peripherphysiologischen Indikator und der FAR als ihrem Maß könnte somit eine Beeinträchtigung für das Auffinden einer Signifikanz der untersuchten Effekte bedeuten und zur eingeschränkten Prüfung der Hypothese zur Extinktionsförderung durch  $\Delta^9$ -THC beigesteuert haben. Es ist nicht auszuschließen, dass unter der Verwendung der SAR oder anderer autonomer Reaktionen eine signifikante Konditionierung auch bei der Placebogruppe beobachtbar gewesen wäre. Doch konnten die Umstände, die zum Ausbleiben einer Konditionierung der Experimentalgruppe führten, bei der Versuchsplanung nicht vorhergesehen und einberechnet werden, zumal sie auch im Nachhinein unerklärlich bleiben. In dem mir gesteckten Rahmen hatte sich zudem für die explorative Pilotstudie keine Möglichkeit einer intensiven Vorbereitung des Konditionierungsexperimentes mit entsprechenden Voruntersuchungen geboten.

### 5.3.3.2 Subjektive Einschätzungen im impliziten Paradigma

Ist eine Aussage über eine konditionierte Reaktion von Gültigkeit, wenn sie nicht von einer differentiellen Valenz- und Erregungseinschätzung begleitet wird, d.h. kann assoziatives Lernen stattfinden, ohne sich auf einer expliziten subjektiven Ebene zu äußern? Es ist die Frage, ob unser Körper über gefahrenvolle Reize gelernt haben kann, ohne dass wir uns der aversiven Bedeutung dieser konditionierten Reize bewusst sind, ohne dass wir unserer Furcht vor ihnen ahnen. Oder ist eine kollektive Expression der CR auf peripherphysiologischen und subjektiven Indikatoren zu fordern, um von einem emotionalen Assoziationslernen im Sinne der Furchtkonditionierung ausgehen zu dürfen?

Neben differentiellen physiologischen Reaktionen spiegelt sich die CR auch als differentielle Einschätzung der  $CS^+$  und  $CS^-$  hinsichtlich Valenz oder Erregung (z.B. an SAMs) wider (Hamm et al., 1993; Hermann et al., 2002; Lipp et al., 2003). Nicht so bei Probanden einer Studie zur Furchtkonditionierung von Hodes et al. (1985), die trotz Kontingenzbewusstheit und differentiell konditionierter Herzrate keine Veränderungen von subjektiven Reizeinschätzungen zeigten. Personen, die auf negativ verstärkte Bilder mit einer Herzratenakzeleration reagierten, berichteten auch einen verstärkten negativen Affekt. Doch Personen, die auf negativ verstärkte Bilder mit einer Dezeleration reagierten, schienen die CS-UCS-Assoziation zwar gelernt zu haben, aber berichteten keine affektiven Distress. Der Erwerb von Kontingenzbewusstheit und einer differentiellen autonomen Reaktion scheint keine hinreichende Bedingung für das Ausbilden einer differentiellen subjektiven Reizeinschätzung zu sein. Dabei könne ohne Kontingenzbewusstheit – davon ist in der vorliegenden Studie auszugehen – schon gar keine evaluative Konditionierung<sup>16</sup> stattfinden, meint Field (2000). Wie kann infolge einer durchgeführten Furchtkonditionierung und erworbenen autonomen CR das Ausbleiben subjektiver Valenz- und Erregungseinschätzungen, welche nach Lang (1980) Emotionen begründen, möglich sein? Es stellt sich die Frage, ob hier tatsächlich eine emotionale Reaktion, nämlich Furcht, gelernt wurde.

Dies soll im Hinblick auf die Bewusstheit von Emotionen, Erregungszuständen und Reizkontingenzen beantwortet werden. Dabei nimmt die klassische Zwei-Faktoren-Theorie der Emotion von Schachter und Singer (1962) eine zentrale Bedeutung ein. Diese besagt, die physiologische Erregung sei unabhängig von der Qualität der Gefühle immer dieselbe. Das spezifische Erleben erfolge dann erst durch kognitive Bewertung der Erregung im Situationskontext. Diese Interpretation von Emotionen hat sich z.B. in der heutigen Medienpsychologie weitgehend durchgesetzt (Kempster & Bente, 2004). Gleichgerichtet ist auch Tomkins (1962) Sicht-

---

<sup>16</sup> Bei der evaluativen Konditionierung verändert sich nach mehrfacher gemeinsamer Präsentation eines neutralen Reizes (CS) mit einem valenten Reiz (UCS) die Bewertung des CS, i.e. seine Qualität, in Richtung der Valenz des UCS.

weise: In seiner Facial-Feedback-Theorie der Emotionen nimmt er an, die Wahrnehmung der beobachteten Reize löse eine unmittelbare vegetative Reaktion (Reafferenz der Gesichtsmuskeln) aus, die nicht immer sichtbar, aber stets interozeptiv registriert und vom Rezipienten als Emotion wahrgenommen werden könnte. Diese autonomen Gefühlsreaktionen würden dann die Grundlage für eine subjektive Beurteilung der präsentierten Reize bilden. Bei einer Untersuchung mit klassisch konditionierten rückwärts maskierten und nicht-maskierten CS in der fMRT (der Amygdala und Insula) von Gesunden und Patienten mit einer peripheren autonomen Denervation zeigte sich, dass der Ausdruck konditionierter neuronaler Aktivität sowohl von bewusster Reizwahrnehmung wie auch von Repräsentationen über die autonome Erregung des Körperzustandes ausgemacht wird (Critchley, Mathias & Dolan, 2002). Die Insula scheint für Repräsentationen von Bewusstseinszuständen bezüglich Gefahr von außen, ebenso wie für Repräsentationen von inneren Erregungszuständen bedeutsam zu sein (Critchley, Melmed, Featherstone, Mathias & Dolan, 2001). Sie liefert vermutlich durch die Förderung von Feedbackrepräsentationen der peripheren autonomen Erregung einen Beitrag für die bewusste Wahrnehmung emotionaler Zustände. Die Insula und mit ihr die Wahrnehmung autonomer Veränderungen seien möglicherweise eine zentrale Komponente für die subjektive Repräsentation von Emotionen, die sogenannten Gefühlszustände (Critchley et al., 2002). Die Amygdala steht in Verbindung mit dem anterioren Cingulum und dem orbitalen Kortex und projiziert auch zu Systemen, die für die Regulierung der kortikalen Erregung und physiologische Reaktionen (behaviorale, autonomen, endokrine) zuständig sind. Diese senden wieder Rückmeldungen, welche die kortikale Verarbeitung indirekt beeinflusst. Das Arbeitsgedächtnis erhält so eine hohe Anzahl und große Vielfalt an Eingängen. Die simultane Repräsentation der involvierten verarbeitenden Systeme im Arbeitsgedächtnis beschließt die Erfahrung einer Emotion (LeDoux, 2000). Deutlich wird hiermit die Rolle von Rückmeldungen physiologischer Reaktionen für das Entstehen von Emotionen wie Furcht. So unterstützten auch neuere Befunde die Möglichkeit des Entstehens von Emotionen durch eine erste Wahrnehmung der physiologischen Erregung und einer anschließenden Kognitionsleistung, welche die Qualität der Emotion durch eine emotionsrelevante Einschätzung der Situation und die Kausalattribution der Erregung auf diese Einschätzung bedingt (Schachter, 1964). Dabei weist Reisenzein (1983) nach, dass die Beziehung zwischen Erregung und Emotionen teilweise über kausale Attribution hinsichtlich der Quelle der Erregung vermittelt wird. Konform zu Schachter und Singer (1962) wirken sich durch „priming“-Stimuli vorbereitete Zielreize und durch hypnotische Amnesie unterdrückte Inhalte auf die Interpretation zur Herkunft einer unerklärbaren Erregung aus (David, Moore & Rusu, 2002; Sinclair, Hoffman, Mark, Martin & Pickering, 1994). Durch Adrenalin erhöhte physiologische Erregung verstärkt die Intensität von (durch

Videofilme induzierten) Emotionen (Mezzacappa, Katkin & Palmer, 1999). Wird körperliche Erregung nicht bewusst wahrgenommen, weil sie in geringem Ausmaß vorliegt oder keine Aufmerksamkeitskapazitäten vorhanden sind – schließlich waren hier SCR-Amplituden generell verhältnismäßig niedrig ausgeprägt und es erfolgte keine differentielle Erregungseinschätzung – so ist verständlich, warum sich auch keine Veränderung in der bewussten Einschätzung der Reizvalenz ereignet. Kognitive Bewertung wie z.B. Neubeurteilung kann verschiedene Arten emotionaler Verarbeitungsprozesse beeinflussen (Ochsner, Bunge, Gross & Gabrieli, 2002). Wenn jedoch keine kognitive Bewertung stattfinden kann, da das Assoziationslernen unbewusst verläuft, warum sollten Personen – von ihrem Blickpunkt annehmbar grundlos – präsentierte Reize verändert bewerten? Eine Veränderung ihrer Einschätzung der Reizvalenz würde bei fehlender Attribution für diese Handlungsgrundlage zu inkonsistentem Verhalten in ihren Augen und einem Gefühl von Irrationalität, d.h. zu kognitiver Dissonanz (Festinger, 1978), führen. Sollten die Versuchspersonen auch die Reize in ihrer Valenz verändert empfunden haben, ist fraglich, ob sie es daher geäußert oder diese Kognition nicht abgewertet bzw. verdrängt hätten. Möglicherweise sind subjektive Einschätzungen eher ungeeignet zur Messung einer differentiellen CR bei impliziten klassischen Konditionierungsparadigmen. Dies sollte für zukünftige Untersuchungen bedacht werden. Bisher haben keine der Verfasserin bekannten Studien zu impliziter Konditionierung Reaktionen mit subjektiven Maßen erhoben. Die anfangs gestellte Frage, ob Furcht als emotionale Reaktion bei der vorliegenden Untersuchung gelernt wurde, ist nicht eindeutig zu beantworten. Es kann der Schluß gezogen werden, dass der Körper gelernt hat, auf die Wahrnehmung eines bestimmten Reizes ( $CS^+$ ) mit Aktivierung zu reagieren. Eine bewusste emotionale Reaktion erfolgte dabei offensichtlich nicht, sondern die CR ereignete sich auf einer niedrigeren Ebene, welche eher mit dem, was als Intuition, Vorahnung oder Bauchgefühl bezeichnet wird, in Verbindung stehen könnte. Vermutlich stellt diese Reaktion eine Grundlage für verspürte Furcht dar. Offen bleibt, inwieweit derartige körperliche Zustände, welche nur an der Schwelle zur Bewusstheit stehen, für menschliches Verhalten ausschlaggebend sind. Oft berichten Personen, Entscheidungen „aus dem Bauch heraus“ gefällt zu haben, ohne sie rational hätten begründen zu können. Eine Untersuchung von Katkin et al. (2001) scheint die Annahme zu unterstützen. Sie führten eine Furchtkonditionierung mit rückwärts maskierten Bildern von Spinnen und Schlangen durch, so dass die Versuchspersonen die konditionierten Reize während der Prozedur nicht wahrnahmen. Als abhängige Variable diente die differentielle FAR der EDA. Die Autoren gehen davon aus, dass viszerale Hinweisreize hilfreich sind für die Einschätzung angstrelevanter Reize ( $CS^+$ ) als solche. Probanden, welche ihren eigenen Herzschlag wahrnehmen konnten, sagten die negative Konsequenz bei Reizen, denen der UCS folgte, mit einer

größer als zufälligen Wahrscheinlichkeit vorher. Die viszerale Reize traten auf, ohne dass eine Bewusstheit der Reizkontingenzen bestand. So genannte „Bauchgefühle“ beruhen wahrscheinlich auf der Wahrnehmung implizit gelernter viszeraler Reaktionen (Katkin et al., 2001). Die Wahrnehmung innerer physiologischer Zustände kann vermittelt von der Insula offensichtlich zur bewussten Erfahrung von Gefühlen beitragen. Mithilfe des Einsatzes von Herzschlagerkennungsaufgaben wurde dies in Form einer Korrelation von negativen Gefühls-erfahrungen und interozeptiver Genauigkeit (Critchley, Wiens, Rotshtein, Öhman & Dolan, 2004) sowie hinsichtlich der Intensität negativer Emotionen in Abhängigkeit von interozeptiver Bewusstheit nachgewiesen (Bechara und Naqvi, 2004). Im Hinblick auf diesen Hintergrund bedeutet das Ausbleiben subjektiver Valenz- und Erregungseinschätzungen nicht notwendigerweise, dass ein Furchtlernen nicht stattgefunden haben kann. Im Gegenteil scheint dieses Ausbleiben in der vorliegenden Arbeit für eine vollkommen unbewusst stattgefunden Konditionierung, wie sie in dem Ausmaß gar nicht erwartet war, zu sprechen.

**Fazit.** Die in diesem Kapitel geführte Diskussion zu den Konditionierungsparametern gewährte einen Einblick in die derzeitige Debatte um die elektrodermale Aktivität als geeigneten Furchtindikator und rechtfertigt, warum die FAR als alleinige abhängige Variable in dieser Arbeit ein valider Indikator ist. Darüberhinaus wurden Erklärungsansätze zum Ausbleiben subjektiver Reizeinschätzungen bei der Furchtkonditionierung wurden besprochen. Insofern wird eine Forderung nach subjektiven CS-Einschätzungen als Kriterium für eine erfolgreiche Konditionierung für das implizite Paradigma in den Hintergrund gestellt. Zwar verringert sich die Aussicht eine CR zu messen, wenn nur ein einziger peripherphysiologischer Indikator verwendet wird. Dennoch ist das, was infolge der klassischen Konditionierung mit Hautleitfähigkeit gemessen wurde, gewiss auf eine erworbene Furchtreaktion zurückzuführen und von ausreichender Gültigkeit, um die Aussagen einer Studie zur impliziten Konditionierung, wie der vorliegenden, formulieren zu können.

## 5.4 AUSBLICK

Angst kann zu einer der emotional herausragendsten Erfahrungen unseres Lebens werden. Die Erklärung für die Intensität dieses Erlebnisses liegt wahrscheinlich in der für höhere Wirbeltiere überlebenswichtigen Funktion von Furcht. Furcht aktiviert ein defensives Verhaltenssystem, ein begrenztes Set an bestimmten Reaktionsstrategien, welches uns ermöglicht, sich vor potenziellen Bedrohungen aus der Umwelt zu schützen. Eine furchteinflößende Erfahrung

kann zur Bildung eines emotionalen Gedächtnisses führen, welches ein dauerhaft verändertes Verhalten begründet. Während Furcht als eine adaptive Komponente einer Reaktion auf bedrohliche Reize dient, kann übertriebene Furcht zur Entstehung psychischer Erkrankungen beitragen. Die Unfähigkeit, bestimmte aversive Gedächtnisinhalte mit neutralem Inhalt zu überlernen, ist ein psychopathologisches Konzept zur Erklärung der Entstehung von Angst- bzw. Furchtstörungen (Koch, 2002). Wie bei phobischen Personen ersichtlich wird, beruhen Angststörungen, wie spezifische Phobien (z.B. Agoraphobie), soziale Phobie, Panikstörungen und generalisierte Angststörungen, auf unbegründeter Furcht oder unangemessen extremen Emotionen. Angststörungen zählen zu den am häufigsten auftretenden psychischen Störungen der Industriestaaten (Fendt & Fanselow, 1999). Zwei weitere Klassen von psychischen Störungen beruhen auf ebenfalls übersteigter Furcht: Zwangsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen. Klinische Furcht wird als das Ergebnis eines assoziativen Lernprozesses betrachtet.

Das Paradigma der klassischen Konditionierung eignet sich dabei ideal zur Erforschung der Prozesse und Mechanismen, welche dem Lernen und Gedächtnis von Angst zugrunde liegen. Denn die verwendeten Furchtreize (UCS) rufen viele der Verhaltensreaktionen hervor, die auch durch natürliche Furchtreize ausgelöst werden. Die Validität dieses Ansatzes beruht auf der gemeinsamen neuronalen Grundlage der perzeptuell-motorische Organisation und dem Nervensystem, welches Furcht und Angst vermittelt. Die Wirksamkeit von Pharmaka zur Beeinflussung von Furcht und Angst geht mit ihrer Effektivität, die entsprechenden Verhaltensweisen im Modell verändern zu können, einher (Fendt & Fanselow, 1999).

Auf dieser Grundlage setzte die vorliegende Diplomarbeit an. Hinweise auf einen positiven Zusammenhang zwischen Furchtextinktion und einer Aktivierung des Endocannabinoidsystems (Cannich et al., 2004; Chatwal et al., 2005; Marsicano et al., 2002) gaben Anlass zur Untersuchung einer Extinktionsförderung unter  $\Delta^9$ -THC beim Menschen. Eine Überprüfung der pharmakologischen Wirkung im Modell ist hier nicht gelungen, da notwendige Bedingungen für die Untersuchung einer Extinktion nicht erfüllt wurden. Die Konditionierung sollte implizit erfolgen, u.a. um eine Konfundierung der typischerweise durch  $\Delta^9$ -THC beeinträchtigten, expliziten kognitiven Prozesse bei der Konditionierung mit einer potenziellen Förderung der impliziten, inhibitorischen Extinktionsprozesse zu vermeiden. Zwar ist die Unbewusstheit in der Konditionierung geglückt, denn aus der Akquisitionsphase gingen Probanden hervor, die über kein Kontingenzwissen verfügten. Doch die Plazebogruppe hatte im Gegensatz zur THC-Gruppe keine signifikante konditionierte Reaktion erworben (auch wenn diese mit mittelgroßer Effektstärke auftrat). Eine befriedigende Erklärung für die unterschiedliche Furchtakquisition zwischen den Untersuchungsgruppen konnte nicht gefunden werden. Die

Verletzung der Voraussetzung verhindert Rückschlüsse zur darauf folgenden Extinktion unter  $\Delta^9$ -THC. In der Extinktion zeigte alleine die THC-Gruppe geringe differentielle Reaktionen, womit auch kein Hinweis auf eine verbesserte Extinktion vorliegt. Ebenso ist es unzulässig eine Bilanz zur Wirkungslosigkeit von  $\Delta^9$ -THC zu ziehen. Die Untersuchung einer extinktionsfördernden Wirkung durch 10 mg  $\Delta^9$ -THC steht demnach weiterhin aus. Zukünftige Studien sollten, um den Schwierigkeiten, die sich in der vorliegenden Arbeit ereigneten, zu entgehen, zur Untersuchung der  $\Delta^9$ -THC-Wirkung an ein bereits bewährtes implizites Konditionierungsdesign anknüpfen. Die Verwendung mehrerer physiologischer Konditionierungsindikatoren könnte eine CR mit größerer Sicherheit erfassbar machen. Außerdem ist anzunehmen, dass zufällige Gruppenunterschiede bei einer größeren Stichprobe geringer ins Gewicht fallen würden, als es bedauerlicherweise hier der Fall war.

In dieser Arbeit führten 10 mg  $\Delta^9$ -THC zu keinen psychotropen, vegetativen oder kognitiven Nebenwirkungen – im Gegensatz zu anderen Studien mit einer ähnlichen Dosis (z.B. Borg et al., 1975; Chait & Pierri, 1992; Curran et al., 2002; Göthert et al., 2005; Hampson & Deadwyler, 1999; Hart et al., 2001; Müller-Vahl et al., 2003; Pope & Yurgelun-Todd, 1996; Volicer et al., 1997). Leistungen in verschiedenen neuropsychologischen Tests, welche Aspekte der zentralen Exekutive, des Arbeits-, Kurz- und Langzeitgedächtnisses, implizite und vor allem explizite Funktionen maßen, wurden nicht signifikant beeinträchtigt. Lediglich zeichnete sich eine schwache Tendenz hin zu einem Speed-accuracy trade-off im Test des Turm von Hanoi und FWIT ab. Der Beweis für eine selektive Beeinträchtigung expliziter kognitiver Funktionen durch  $\Delta^9$ -THC konnte nicht erbracht werden. Trotz des streng standardisierten Versuchsablaufs mit strikter Probandenauswahl konnten die Leistungseinbußen in den von ähnlichen Studien verwendeten Tests nicht repliziert werden. Es könnte sein, dass die Nebenwirkungen von niedrigen THC-Dosen in der Literatur überschätzt werden. Eine Dosis von 10 mg ist offensichtlich als sehr niedrig einzustufen, da sie die  $\Delta^9$ -THC-typischen zentralnervösen Auswirkungen unter kontrollierten Bedingungen nicht deutlich hervorruft. Untersuchungen, die sich künftig mit der Auswirkung von  $\Delta^9$ -THC auf implizites und explizites Lernen und Gedächtnis befassen, könnten mit höheren Dosen wahrscheinlich eindeutiger Ergebnisse erzielen. Sensitivere, das heißt komplexere, neuropsychologische Tests als hier verwendet wurden, würden vermutlich die Möglichkeit erhöhen auch bei geringer  $\Delta^9$ -THC-Dosis Effekte zu beobachten.

In der vorliegenden Studie wurde, um die Löschung von Furcht zu untersuchen, das klassische Konditionierungsparadigma verwendet. Doch kontextuelle Reize aus der Hintergrundumgebung eines spezifischen Reizes – welchen mit diesem Paradigma kaum Rechnung getragen werden kann – spielen eine wichtige Rolle bei der Akquisition und Hemmung von Furcht

(Bouton, 2002). Hinsichtlich der Methodik ist daher anzumerken, dass eine neue Entwicklung experimenteller Methoden Möglichkeiten eröffnet, welche über die hier verwendete klassische Konditionierung hinaus gehen: Sie erlauben es Verfahren, wie Kontextkonditionierung, Furchtgeneralisierung über Kontexte hinweg und hemmende Furchtprozesse im sicheren Kontext, zu erforschen. Computergenerierte virtuelle Realitätsumwelten stellen ein innovatives Werkzeug zur Untersuchung in verschiedenen räumlichen Kontexten dar, so dass die Versuchspersonen in ruhender Lage (z.B. mit Hilfe peripherphysiologischer Ableitungen fMRT) untersucht werden können und Aspekte des Zeitverlaufs oder Empfänglichkeit pharmakologischer Interventionen erfassbar werden (Baas, Nugent, Lissek, Pine & Grillon, 2004; Ressler et al., 2004). Dennoch liefert das derzeitige kognitive Modell zur humanen klassischen Konditionierung einen wertvollen konzeptuellen Rahmen für das Verständnis von Ätiologie, Aufrechterhaltung und Behandlung menschlicher Ängste und Phobien (Eelen, Hermans & Baeyens, 2001).

Aus diesem Blickpunkt ist Exposition das klinische Analogon der Extinktion: CS-Darbietungen ohne UCS-Folge nach der Akquisition. Die Erforschung von Extinktionsprozessen entspricht der Untersuchung von Behandlungen klinischer Ängste durch Konfrontationen. Die Möglichkeiten einer Förderung der Extinktion im klassischen Konditionierungsparadigma, womit sich die vorliegende Diplomarbeit beschäftigte, kann somit eine Verbesserung der therapeutischen Ergebnisse durch Expositionsübungen implizieren. Eine weitere Erforschung der Methoden zur Förderung von Extinktion, wie z.B. eine Wiederholung dieser Arbeit unter verbesserten Bedingungen, ist von großem Vorteil. Denn auf diese Weise können neue Möglichkeiten entdeckt werden, um die Dauer von psychotherapeutischen Behandlungen zu verkürzen, mit dem Vorzug niedrigerer Kosten und schnellerer Minderung psychischen Leides. Die Nutzung des endogenen Cannabinoidsystems für therapeutische Ziele offenbart eine hoffnungsvolle zukünftige Unterstützung für die Behandlung psychischer Störungen, welche mit einem Übermaß an emotionalen oder Verhaltensreaktionen auf aversive Ereignisse verbunden sind.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Arnold, W., (1975). *Der Pauli-Test*. Berlin: Springer.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence & J.T. Spence (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Ayres, J.J.B. (1998). Fear conditioning and avoidance. In W. O'Donohue (Ed.), *Learning and behavior therapy* (pp. 122-145). Boston: Allyn & Bacon.
- Azad, S.C., Eder, M., Marsicano, G., Lutz, B., Zieglgänsberger, W. & Rammes, G. (2003). Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral Amygdala of the mouse. *Learning & Memory*, *10*, 116-128.
- Azad, S.C., Hüge, V., Schöps, P., Hilf, C., Beyer, A., Dodt, H.-U., Rammes, G. & Zieglgänsberger, W. (2005). Endogenes Cannabinoidsystem. Einfluss auf neuronale Plastizität und Schmerzgedächtnis. *Der Schmerz*, *19*, 521-527.
- Baas, J.M., Nugent, M., Lissek, S., Pine, D.S. & Grillon, C. (2004). Fear conditioning in virtual reality contexts: A new tool for the study of anxiety. *Biological Psychiatry*, *55*, 1056-1060.
- Baddeley, A.D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*, 417-423.
- Baer, P.E. & Fuhrer, M.J. (1982). Cognitive factors in the concurrent differential conditioning of eyelid and skin conductance responses. *Memory & Cognition*, *10*(2), 135-140.
- Bäumler, G. (1974). *LGT3 Lern- und Gedächtnistest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Bastine, R.H.E. (1998). *Klinische Psychologie. Band 1*. (3. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Bechara, A. & Naqvi, N. (2004). Listening to your heart: Interoceptive awareness as a gateway to feeling. *Nature Neuroscience*, *7* (2), 102-103.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C. & Damasio, A.R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, *269*, 1115-1118.
- Ben-Shakhar, G. (1994). The roles of stimulus novelty and significance in determining the electrodermal orienting response: Interactive versus additive approaches. *Psychophysiology*, *31*, 402-411.
- Benton, A.L. (1945). A visual retention test for clinical use. *Archives of Neurology & Psychiatry (Chicago)*, *54*, 212-216.
- Berman, D.E. & Dudai, Y. (2001). Memory extinction, learning anew, and learning the new: Dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science*, *291*, 2417-2419.
- Biferno, M.A. & Dawson, M.E. (1977). The onset of contingency awareness and electrodermal classical conditioning: An analysis of temporal relationships during acquisition and extinction. *Psychophysiology*, *14* (2), 164-171.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (2006). *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Blumenthal, T.D., Cuthbert, B.N., Filion, D.L., Hackley, S., V. Lipp, O. & Van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, *42*, 1-15.
- Bohme, G.A., Laville, M., Ledent, C., Parmentier, M. & Imperato, A. (2000). Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience*, *95*, 5-7.

- Bond, A. & Lader, M. (1974). The use of analogue scales in rating subjective feelings. *British Journal of Medical Psychology*, 47 (3), 211-218.
- Borg, J. Gershon, S. & Alpert, M. (1975). Dose effects of smoked marihuana on human cognitive and motor functions. *Psychopharmacologia*, 42, 211-218.
- Borkenau, P. & Ostendorf, F. (1993). *NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Bortz, J. & Döring, N. (2002). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Bortz, J. (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Boucsein, W. (1988). *Elektrodermale Aktivität. Grundlagen, Methoden und Anwendung*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Boucsein, W., Greif, S. & Wittekamp, J. (1984). Systemresponsezeiten als Belastungsfaktor bei Bildschirm-Dialogtätigkeiten. *Zeitschrift für Arbeitswissenschaften*, 4, 113-122.
- Bouton, M.E. (2002). Context, ambiguity, and sources of unlearning: Sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, 52, 976-986.
- Bouton, M.E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 485-494.
- Bouton, M.E., Woods, A.M., Moody, E.W., Sunsay, C. & Garcia-Guitierrez, A. (2006). Counteracting the context-dependence of extinction: Relapse and some tests of possible methods of relapse prevention. In M.G. Craske, D. Hermans & D. Vansteenwegen (Eds.), *Fear and learning: Basic science to clinical application*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Braden W., Stillman R.C. & Wyatt R.J. (1974). Effects of marihuana on contingent negative variation and reaction time. *Archives of General Psychiatry*, 31 (4), 537-541.
- Bradley, M.M., Cuthbert, B.N. & Lang, P.J. (1990). Startle reflex modification: Emotion of attention? *Psychophysiology*, 27, 513-522.
- Brewer, W.F. (1974). There is no convincing evidence for operant or classical conditioning in adult humans. In W. Weimer & D. Palermo (Eds.), *Cognition and the symbolic process* (pp. 1-42). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Brickenkamp, R. (2002). *D2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Brown. J.S., Kalish, H.I. & Farber, I.E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41, 317-328.
- Bunce, S.C., Bernat, E., Wong, P.S. & Shevrin, H. (1999). Further evidence for unconscious learning: Preliminary support for the conditioning of facial EMG to subliminal stimuli. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 341-347.
- Cacioppo, T.J., Tassinary, L.G. & Berntson, G.G. (2000). Psychophysiological Science. In T.J. Cacioppo, L.G. Tassinary & G.G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 3-23). Cambridge: Cambridge University Press.
- Cain, C.K., Bouin, A.M. & Barad, M. (2002). L-type voltage-gated calcium channels are required for extinction, but not acquisition or expression, of conditional fear in mice. *The Journal of Neuroscience*, 22 (20), 9113-9121.
- Cannich, A., Wotjak, C.T., Kamprath, K., Hermann, H., Lutz, B. & Marsicano, G. (2004). CB1 cannabinoid receptors modulate kinase and phosphatase activity during extinction of conditioned fear in mice. *Learning & Memory*, 11, 625-632.
- Carrillo, M.C., Gabrieli, J.D.E. & Disterhoft, J.F. (1996). Distraction disrupts discrimination and reversal of eyeblink conditioning in humans. *Neuroscience Abstracts*, 22, 1866.

- Carter, R.M., Hofstötter, C., Tsuchiya, N. & Koch, C. (2003). Working memory and fear conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (3), 1399-1404.
- Chait L.D. & Pierri J. (1992). Effects of smoked marijuana on human performance: A critical review. In: L. Murphy & A. Bartke (Eds.), *Marijuana/cannabinoids: Neurobiology and neurophysiology* (pp. 387-423). Boca Raton: CRC.
- Chapman, W.P., Schroeder, H.R., Geyer, G., Brazier, M.A.B., Fager, C., Poppen, J.L., Solomon, H.C. & Yakovlev, P.I. (1954). Physiological evidence concerning the importance of the amygaloid nuclear region in the integration of circulating function and emotion in man. *Science*, 129, 949-950.
- Chhatwal, J.P., Davis, M., Maguschak, K.A. & Ressler, K.J. (2005). Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 30 (3), 516-524.
- Clark, R.E. & Squire, L.R. (1998). Classical conditioning and brain systems: The role of awareness. *Science*, 280, 77-81.
- Clark, R.E. & Squire, L.R. (1999). Human eyeblink conditioning: Effects of manipulating awareness of the stimulus contingencies. *Psychological Science*, 10 (1), 14-18.
- Clark, R.E., Manns, J.R. & Squire, L.R. (2002). Classical conditioning, awareness, and the brain systems. *Trends in Cognitive Sciences*, 6 (12), 524-531.
- Cohen, J. (1990). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale, NY: Lawrence Erlbaum.
- Cousens, K. & DiMascio, A. (1973). (-) $\Delta^9$ THC as an hypnotic. An experimental study of three dose levels. *Psychopharmacologia*, 33, 355-364.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J. & Dolan, R.J. (2002). Fear conditioning in humans: The influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron*, 33, 653-663.
- Critchley, H.D., Melmed, R.N., Featherstone, E., Mathias, C.J. & Dolan, R.J. (2001). Brain activity during biofeedback relaxation: a functional neuroimaging investigation. *Brain*, 124, 1003-1012.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Öhman, A. & Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7 (2), 189-190.
- Curran, H.V., 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, 61-70.
- Daniel, J.M., Winsauer, P.J., Brauner, I.N. & Moerschbaecher, J.M. (2002). Estrogen improves response accuracy and attenuates the disruptive effects of  $\Delta^9$ -THC in ovariectomized rats responding under a multiple schedule of repeated acquisition and performance. *Behavioral Neuroscience*, 116 (6), 989-998.
- David, A., Moore, M. & Rusu, D. (2002). Unconscious information processing, hypnotic amnesia, and the misattribution of arousal; Schachter and Singer's theory revised. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*, 2 (1), 23-33.
- Davies, S.N., Perwee, R.G. & Riedel, G. (2002). Function of cannabinoid receptors in hippocampus. *Neuropharmacology*, 42, 993-1007.
- Davis, M. (2002). Role of NMDA receptors and MAP kinase in the amygdala in extinction of fear: Clinical implications for exposure therapy. *European Journal of Neuroscience*, 16, 395-398.
- Davis, M., Walker, D. L. & Myers, K. M. (2003). Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 218-232.

- Dawson, M.E. & Biferno, M.A. (1973). Concurrent measurement of awareness and electrodermal classical conditioning. *Journal of Experimental Psychology*, 101, 55-62.
- Dawson, M.E. & Schell, A.M. (1985). Information processing and human autonomic classical conditioning. In P.K. Ackles, J.R. Jennings & M.G.H. Coles (Eds.), *Advances in psychophysiology* (pp. 89-165). Greenwich, CT: JAI Press.
- Dawson, M.E. (1990). Psychophysiology at the interface of clinical science, cognitive science, and neuroscience. *Psychophysiology*, 27 (3), 243-255.
- Dawson, M.E., Catania, J.J., Schell, A.M. & Grings, W.W. (1979). Autonomic classical conditioning as a function of awareness of stimulus contingencies. *Biological Psychology*, 9 (1), 23-40.
- Dawson, M.E., Schell, A.M. & Filion, D.L. (2000). The Electrodermal System. In T.J. Cacioppo, L.G. Tassinary & G.G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 200-223). Cambridge: Cambridge University Press.
- Di Marzo, V., Melck, D., Bisogno, T. & De Petrocellis, L. (1998). Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends in Neurosciences*, 21, 521-528.
- Domjan, M. (1998). *The principles of learning and behavior*. Pacific Grove: Brooks/Cole Publishing Company.
- Dornbusch, R.L., Fink, M. & Freedman, A.M. (1971). Marijuana, memory, and perception. *American Journal of Psychiatry*, 128 (2), 194-197.
- Dudai, Y. (2002). Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 211-216.
- Duden „Rechtschreibung der deutschen Sprache und der Fremdwörter“ (1980). Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut.
- Duffy, E. (1972). Activation. In N.S. Greenfield & R.A. Sternbach (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (577-622). New York: Holt, Reinhart & Winston
- Earleywine, M. (2002). *Understanding Marijuana. A new look at the scientific evidence*. Oxford: University Press.
- Eelen, P., Hermans, D. & Baeyens, F. (2001). Learning perspectives on anxiety disorders. In E.J.L. Griez, C. Faravelli, D. Nutt, & J. Zohar, (Eds.), *Anxiety disorders: An introduction to clinical management and research* (pp. 249-264). London: Wiley.
- El-Ghundi, M., O'Dowd, B.F. & George, S.R. (2001). Prolonged fear responses in mice lacking dopamine D<sub>1</sub> receptor. *Brain Research*, 892, 86-93.
- Engel, B.T. (1960). Stimulus-response and individual-response specificity. *Archives of General Psychiatry*, 2, 305-313.
- Falls, W.A., Misrendino, M.J. & Davis, M. (1992). Extinction of fear-potentiated startle: Blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 12, 854-863.
- Fendt, M. & Fanselow, M.S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 743-760.
- Festinger, L. (1978). *Theorie der kognitiven Dissonanz*. Bern, Stuttgart, Wien: Huber.
- Field, A.P. & Lawson, J. (2003). Fear information and the development of fears during childhood: Effects on implicit fear responses and behavioural avoidance. *Behaviour Research and Therapy*, 41 (11), 1277-1293.
- Fowles, D.C., Christie, M.J., Edelberg, R., Grings, W.W., Lykken, D.T. & Venables, P.H. (1981). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, 18, 232-239.

- Franke, G.H. (2000). *Brief Symptom Inventory von Derogatis (BSI)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Franklin, N., Tversky, B. & Coon, V. (1992). Switching points of view in spatial mental models. *Memory & Cognition*, 20 (5), 507-518.
- Frcka, G., Beyts, J., & Levey, A.B. (1983). The role of awareness in human conditioning. *Pavlovian Journal of Biological Science*, 18 (2), 69-76.
- Fridlund, A.J. & Cacioppo, J.T. (1986). Guidelines for human electromyographic research. *Psychophysiology*, 23, 567-589.
- Frischknecht, H.F., Siegfried, B., Schiller, M. & Waser, P.G. (1985). Hashish extract impairs retention of defeat-induced submissive behavior in mice. *Psychopharmacology*, 86, 270-273.
- Furedy, J.J. (1983). Operational, analogical and genuine definitions of psychophysiology. *International Journal of Psychophysiology*, 1, 13-19.
- Furedy, J.J. (1988). Towards evidentially based non-circular explanations of human Pavlovian autonomic conditioning as a genuine phenomenon: A realist perspective [Special issue: Issues in human Pavlovian autonomic conditioning]. *Biological Psychology*, 27 (2), 191-194.
- Furedy, J.J. (1993). Electrodermal activity as a tool for differentiating psychological processes in human experimental preparations: Focus on the psyche of psychophysiology. In J.-C., Roy, W., Boucsein, D.C., Fowles & J.H. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research* (pp. 61-71). New York: Plenum Press.
- Gabrieli, J.D.E., McGlinchey-Berroth, R., Carillo, M.C., Gluck, M.A., Cermak, L.S. & Disterhoft, J.F. (1995). Intact delay-eyeblick classical conditioning in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 109 (5), 819-827.
- Goff, D., Tsai, G., Levitt, J., Amico, E., Manoach, D., Schönfeld, D., Hayden, D., McCarley, R., Coyle, J. (1999). A placebo-control trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 56 (1), 21-27.
- Göthert, M., Bönisch, H., Schlicker, E. & Maier, W. (2005). Psychopharmaka – Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen. In K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, & K. Starke (Eds.), *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (pp. 313-345). München: Urban & Fischer Verlag.
- Greenspoon, J. (1955). The reinforcing effect of two spoken sounds on the frequency of two responses. *American Journal of Psychology*, 68, 409-416.
- Greenwald, M.K., Cook, E.W. & Lang, P.J. (1989). Affective judgement and psychophysiological response: Dimensional covariation in the evaluation of pictorial stimuli. *Journal of Psychophysiology*, 3, 51-64.
- Grillon, C., Baas, J.P., Lissek, S., Smith, K. & Milstein, J. (2004). Anxious responses to predictable and unpredictable aversive events. *Behavioral Neuroscience*, 118 (5), 916-924.
- Hamm, A.O. & Vaitl, D. (1996). Affective learning: Awareness and aversion. *Psychophysiology*, 33, 698-710.
- Hamm, A.O., Greenwald, M.K., Bradley, M.M. & Lang, P.J. (1993). Emotional learning, hedonic change, and the startle probe. *Journal of Abnormal Psychology*, 102 (3), 453-465.
- Hampson, R.E. & Deadwyler, S.A. (1998). Role of cannabinoid receptors in memory storage. *Neurobiology of Disease*, 5 (6), 474-482.
- Hampson, R.E. & Deadwyler, S.A. (1999). Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sciences*, 65 (6), 715-723.
- Hampson, R.E. & Deadwyler, S.A. (2000). Cannabinoids reveal the necessity of hippocampal neural encoding for short-term memory in rats. *Journal of Neuroscience*, 20, 8932-8942.

- Harris, J.A. & Westbrook, R.F. (1998). Evidence that GABA transmission mediates context-specific extinction of learned fear. *Psychopharmacology (Berl.)*, 140, 105-115.
- Hart, C.L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R.W. & Fischman, M.W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25, 757-765.
- Härtig, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P. & Deisinger, K. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung (WMS-R)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Weinheim: Beltz Test.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- Heishman, S.J., Arasteh, K. & Stitzer, M.L. (1997). Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 58 (1), 92-101.
- Helmstaedter, C. & Durwen, H.F. (1990). VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 141, 21-30.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *VLMT. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Hogrefe.
- Hermann, C. (2002). Neurobiologische Aspekte und lerntheoretische Grundlagen der Sozialen Phobie. In U. Stangier & T. Fydrich (Eds.), *Soziale Phobie und soziale Angststörung* (pp. 112-156. Göttingen: Hogrefe-Verlag.
- Hermann, C., Ziegler, S., Birbaumer, N. & Flor, H. (2002). Psychophysiological and subjective indicators of aversive pavlovian conditioning in generalized social phobia. *Biological Psychiatry*, 52, 328-337.
- Hermans, D., Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Van den Bergh, O. & Eelen, P. (2005). Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behavior Research and Therapy*, 43 (4), 533-551.
- Herry, C. & Garcia, R. (2002). Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice. *The Journal of Neuroscience*, 22 (2), 577-583.
- Holland, P.C. & Bouton, M.E. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 195-202.
- Hölter, S.M., Kallnik, M., Wurst, W., Marsicano, G., Lutz, B. & Wotjak, C.T. (2005). Cannabinoid CB receptor is dispensable for memory extinction in an appetitively-motivated learning task. *European Journal of Pharmacology*, 510, 69-74.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem (LPS)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Howlett, A.C., Breivogel, C.S., Childers, S.R., Deadwyler, S.A. Hampson, R.E. & Porrino, L.J. (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, 47, Supplement 1, 345-358.
- Iversen, L. (2003). Cannabis and the brain. *Brain*, 126, 1252-1270.
- Julien, R.M. (1997). *Drogen und Psychopharmaka*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- Kempter, G. & Bente, G. (2004). Erfassung und Analyse psychophysiologischer Verlaufsdaten. In R. Mangold, P. Vorderer & G. Bente (Eds.), *Lehrbuch der Medienpsychologie* (pp. 271-296). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Kessler, J., Schaaf, A. & Mielke, R. (1993). *Der Fragmentierte Bildertest (FBT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Kirk, J.M. & de Wit, H. (1999). Responses of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 63 (1), 137-142.

- Kirschbaum, C., Wolf, O.T., May, M., Wippich, W. & Hellhammer, D.H. (1996). Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sciences*, 58 (17), 1475-1483.
- Knight, D.C., Cheng, D.T., Smith, C.N., Stein, E.A. & Helmstetter, F.J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 24 (1), 218-228.
- Knight, D.C., Smith, C.N., Cheng, D.T., Stein, E.A. & Helmstetter, F.J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4 (3), 317-325.
- Knuttninen, M.-G., Power, J.M., Preston, A.R. & Disterhoft, J.F. (2001). Awareness in classical differential eyeblink conditioning in young and aging humans. *Behavioral Neuroscience*, 115 (4), 747-757.
- Koch, M. (2002). Pharmakologische Unterstützung der Expositionstherapie bei Angststörungen. *Nervenarzt*, 73, 481-483.
- Kosiorek, P., Hryniewicz, A., Bialuk, I., Zawadzka A. & Winnicka M.M. (2003). Cannabinoids alter recognition memory in rats. *Polish Journal of Pharmacology*, 55, 903-910.
- Krausz, M. & Lambert, M. (2000). Cannabis. In A. Uchtenhagen & W. Zieglgänsberger (Eds.), *Suchtmedizin* (pp. 77-82). München: Urban & Fischer Verlag.
- LaBar, K.S. & Disterhoft, J.F. (1998). Conditioning, awareness, and the hippocampus. *Hippocampus*, 8, 620-626.
- Lachnit, H. (1993). *Assoziatives Lernen und Kognition: Ein experimenteller Brückenschlag zwischen Hirnforschung und Kognitionswissenschaften*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Land, C. & Riccio, D. (1999). D-cycloserine: Effects on long-term retention of a conditioned response and on memory for contextual attributes. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72 (3), 158-168.
- Lang, P.J. (1980). Behavioral treatment and bio-behavioral assesement: Computer applications in Technology. In J.B. Sidowski, J.H. Johnson & T.A. Williams (Eds.), *Mental Health Care Delivery Systems* (pp. 119-137). Norwood, NJ: Ablex.
- Lang, P.J., Bradley, M.M. & Cuthbert, B.N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97, 377-395.
- Larsen, J.T., Norris, C.J. & Cacioppo, J.T. (2003). Effects of positive and negative affect on electromyographic activity over zygomaticus major and corrugator supercillii. *Psychophysiology*, 40, 776-785.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Weinheim: Beltz Verlag.
- Ledgerwood, L., Richardson, R. & Cranney, J. (2004). D-Cycloserine and the facilitation of extinction of conditioned fear: Consequences for Reinstatement. *Behavioral Neuroscience*, 118, 505-513.
- LeDoux, J.E. (1987). Emotion. In V.B. Mountcastle, F. Plum, & S.R. Geiger (Eds.), *Handbook of physiology. Section 1: The nervous system* (pp. 419-459). Bethesda, MD: American Physiological Association.
- LeDoux, J.E. (1996). *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster.
- LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Lehrl, S., Merz, J., Burkhard, G. & Fischer, S. (1991). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.

- Lichtman, A.H. (2000). SR 141716A enhances spatial memory as assessed in a radial-arm maze task in rats. *European Journal of Pharmacology*, 404, 175-179.
- Lichtman, A.H., Dimen, K.R. & Martin, B.R. (1995). Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rats. *Psychopharmacology*, 119, 282-290.
- Lipp, O.V., Cox, D. & Siddle, D.A.T. (2001). Blink startle modulation during anticipation of pleasant and unpleasant stimuli. *Journal of Psychophysiology*, 15, 155-162.
- Lipp, O.V., Siddle, D.A.T. & Dall, P.J. (2003). The effects of unconditional stimulus valence and conditioning paradigm on verbal, skeleto-motor and autonomic indices of human pavlovian conditioning. *Learning and Motivation*, 34 (1), 32-51.
- Lovibond, P.E. & Shanks, D.R. (2002). The role of awareness in pavlovian conditioning: Empirical evidence and theoretical implications. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 28 (1), 3-26.
- Lovibond, P.F. (2004). Cognitive processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 495-500.
- Lu, K.-T., Walker, D.L. & Davis, M. (2001). Mitogen-activated protein kinase cascade in the basolateral nucleus of amygdala is involved in extinction of fear-potentiated startle. *The Journal of Neuroscience*, 21:RC162 (1-5).
- Luo, J., Yin, J.-H., Wu, H.-Z. & Wei, Q. (2003). Extract from fructus cannabis activating calcineurin improved learning and memory in mice with chemical drug-induced dysmnesia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24 (11), 1137-1142.
- MacLeod, C. & Rutherford, E. M. (1998). Automatic and strategic cognitive biases in anxiety and depression. In K. Kirsner, C. Spielman, M. Mayberry, A. O'Brien-Malone, M. Anderson, & C. MacLeod (Eds.), *Implicit and explicit mental processes* (pp. 233-254). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Manns, J.R., Clark, R.E. & Squire, L.R. (2002). Standard delay eyeblink classical conditioning is independent of awareness. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 28 (1), 32-37.
- Markgraf, J. (1994). *Mini-DIPS Diagnostisches Kurz-Interview bei psychischen Störungen*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Marks, I. & Dar, R. (2000). Fear reduction by psychotherapies. *The British Journal of Psychiatry*, 176, 507-511.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C, Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V. & Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418, 530-534.
- Matsuoka, N. & Aigner, T. (1996). D-cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to N-methyl-D-aspartate receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278 (2), 891-897.
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J.B. & de Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1356-1365.
- Medina, J.F., Repa, F., Mauk, M.D. & LeDoux J.E. (2002). Parallels between cerebellum and amygdala-dependent conditioning. *Nature*, 3, 122-131.
- Mezzacappa, E.S, Katkin, E.S. & Palmer, S.N. (1999). Epinephrine, arousal, and emotion: A new look at two-factor theory. *Cognition & Emotion*, 13 (2), 181-199.
- Möller, H.-J., Laux, G. & Deister, A. (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Thieme.
- Morgan, M. & LeDoux, J.E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109 (4), 681-688.

- Morris, J.S., Öhman, A. & Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating “unseen” fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96 (4), 1680-1685.
- Morris, M., Bradley, M., Bowers, D., Lang, P. & Heilman, K. (1991). Valence-specific hypoarousal following right temporal lobectomy [Abstract]. *Journal of Clinical and Experimental neuropsychology*, 14, 105.
- Mowrer, O.H. (1947). On the dual nature of learning: A reinterpretation of “conditioning” and “problem-solving”. *Harvard Educational Review*, 17, 102-148.
- Müller-Vahl, K.R., Koblenz, A., Jöbges, M., Kolbe, H., Emrich, H.M. & Schneider, U. (2001). Influence of treatment of Tourette Syndrome with  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry*, 34, 19-24.
- Müller-Vahl, K.R., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe H., Emrich, H.M. & Schneider, U. (2003). Treatment of Tourette Syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC): No influence on neuropsychological Performance. *Neuropsychopharmacology*, 28, 384-388.
- Myers, K. M. & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36, 567-584.
- Naef, M., Curatolo, M., Petersen-Felix, S., Arendt-Nielsen, L., Zbinden, A. & Brenneisen, R. (2003). The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain*, 105, 79-88.
- Nelson, M.N. & Ross, L.E. (1974). Effects of masking tasks on differential eyelid conditioning: A distinction between knowledge of stimulus contingencies and attentional or cognitive activities involving them. *Journal of Experimental Psychology*, 102 (1), 1-9.
- Norris, H. (1971). The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology*, 10, 181-191.
- Noyes, R. & Hoehn-Saric, R. (1998). *The anxiety disorders*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J. & Gabrieli, J.D.E (2002). Rethinking feelings: An fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14 (8), 1215-1229.
- Öhman, A. (1979). The orienting response, attention, and learning: An information-processing perspective. In H. D. Kimmel, E. H. van Olst, & J. F. Orlebeke (Eds.), *The Orienting Reflex in Humans* (pp. 443-471). Hillsdale: Erlbaum.
- Öhman, A. (1983). The orienting response during pavlovian conditioning. In D. Siddle (Ed.), *Orienting and Habituation: Perspectives in Human Research*, (pp. 315-369). Chichester, U.K.: Wiley.
- Öhman, A., Esteves, F., Flykt, A. & Soares, J.J. (1993). Gateways to consciousness: Emotion, attention, and electrodermal activity. In J.-C., Roy, W., Boucsein, D.C., Fowles & J.H. Gruzelier (Eds.), *Progress in Electrodermal Research* (pp.137-157). New York: Plenum Press.
- Öhman, A., Hamm, A. & Hugdahl, K. (2000). Cognition and the autonomic nervous system. Orienting, anticipation, and conditioning. In T.J. Cacioppo, L.G. Tassinary & G.G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 533-575). Cambridge: Cambridge University Press
- Olsson, A. & Phelps, E.A. (2004). Learned fear of “unseen” faces after pavlovian, observational and instructed fear. *Psychological Science*, 15 (12), 822-828.
- Pape, H.-C. & Stork, O. (2003). Genes and mechanisms in the amygdala involved in the formation of fear memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 92-105.

- Pezze, M.A. & Feldon, J. (2004). Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress in Neurobiology*, 74 (5), 301-320.
- Phelps, E. A., Delgado, M.R., Nearing, K.I. & LeDoux, J.E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the Amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43, 897-905.
- Pope, H.R. & Yurgelun-Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *Journal of the American Medical Association*, 275, 521-527.
- Pope, Jr. H.G., Gruber, A.J., Hudson, J.I., Huestis, M.A. & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*, 58 (10), 909-915.
- Pörsel, E. & Juschus, K. (2000). *Turm von Hanoi*. www.Osborn-Software.de
- Pritzel, M., Brand, M. & Markowitsch, H.J. (2003). *Gehirn und Verhalten. Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Prokasky, W.F. & Ebel, H.C. (1967). Three components of the classically conditioned GSR in human subjects. *Journal of Experimental Psychology*, 73, 247-256.
- Prokasky, W.F. & Raskin, D.C. (1973). *Electrodermal Activity in Psychological Research*. New York: Academic Press.
- Purkis, H.M. & Lipp, O.V. (2001). Does affective learning exist in the absence of contingency awareness? *Learning and Motivation*, 32, 84-99.
- Pussinen, R., Niememinen, S., Koivisto, E., Haapalinna, A., Riekkinen, S. & Sirvio, J. (1997). Enhancement of intermediate-term memory by an  $\alpha 1$  agonist or a partial agonist at the glycine site of the NMDA receptor. *Learning & Memory*, 6, 69-74.
- Reibaud, M., Obinu, M.C., Ledent, C., Parmentier, M., Böhme, G.A. & Imperato, A. (1999). Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *European Journal of Pharmacology*, 379, R1-R2.
- Reisenzein, R. (1983). The Schachter theory of emotion: Two decades later. *Psychological Bulletin*, 94 (2), 239-264.
- Ressler, K.J., Rothbaum, B.O., Tannenbaum, L., Anderson, P., Graap, K., Zimand E., Hodges, L. & Davis, M. (2004). Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy. Use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Archives of General Psychiatry*, 61, 1136-1144.
- Richardson, R., Riccio, D.C. & Ress, J. (1988). Extinction of Avoidance through Response Prevention: Enhancement by Administration of Epinephrine or ACTH. *Behavior Research Therapy*, 26 (1), 23-32.
- Riedel, G. (1999). If phosphatases go up, memory goes down. *Cell and Molecular Life Sciences*, 55 (4), 549-553.
- Robson, P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *British Journal of Psychiatry*, 178, 107-115.
- Roldan, G., Cobos-Zapiain, G., Quirarte, G.L. & Prado-Alcalá, R.A. (2001). Dose- and time-dependent scopolamine-induced recovery of an inhibitory avoidance response after its extinction in rats. *Behavioural Brain Research*, 121, 173-179.
- Rouach, N. & Nicoll, R.A. (2003). Endocannabinoids contribute to short-term but not long-term mGluR-induced depression in the hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 18, 1017-1020.
- Rukwied, R., Gauter, G., Schley, M. & Konrad, C. (2005). Cannabinoide – Signaltransduktion und Wirkung. *Der Schmerz*, 19, 528-534.
- Russo, E.B. & Guy, G.W. (2006). A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical Hypotheses*, 66 (2), 234-246.

- Santini, E., Muller, R.U. & Quirk, G.J. (2001). Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent Memory. *The Journal of Neuroscience*, 21 (22), 9009-9017.
- Schachter, S. & Singer, J.E. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69, 379-399.
- Schachter, S. (1964). The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional state. In L. Berkowitz (Ed.), *Advances in experimental social psychology* (pp. 49-80). New York: Academic Press.
- Schandry, R. (2003). *Biologische Psychologie*. Weinheim, Basel, Berlin: Beltz Verlag Programm Psychologie Verlags Union.
- Schell, A.M., Dawson, M.E. & Marinkovic, K. (1991). Effects of potentially phobic conditioned stimuli on retention, reconditioning, and extinction of the conditioned skin conductance response. *Psychophysiology*, 28, 38-42.
- Shanks, D.R. & Lovibond, P.F. (2002). Autonomic and eyeblink conditioning are closely related to contingency awareness: Reply to Wiens and Öhman (2002) and Manns et al. (2002). *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 28 (1), 38-42.
- Shanks, D.R. & St. John, M.F. (1994). Characteristics of dissociable human learning systems. *Behavioral and Brain Sciences*, 17, 367-447.
- Shanks, D.R. (2004). Implicit Learning. In J.M. McQueen (Ed.), *The Handbook of Cognition* (pp. 202-220). London: Sage.
- Siddle, D.A.T. (1991). Orienting, habituation, and resource allocation: An associative analysis. *Psychophysiology*, 28, 245-259.
- Sinclair, R.C., Hoffman, C., Mark, M.M. Martin, L.L. & Pickering, T.L. (1994). Construct accessibility and the misattribution of arousal: Schachter and Singer revisited. *Psychological Science*, 5 (1), 15-19.
- Solomon, P.R. (2002). Classical Conditioning: Applications and extensions to clinical neuroscience. In J.W. Moore (Ed.), *A Neuroscientist's Guide to Classical Conditioning* (pp. 147-170). New York: Springer.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. Oxford: Oxford University Press.
- Sternbach, R.A. (1966). *Principles of psychophysiology: An introductory text and readings*. New York: Academic Press.
- Stevens, A. (2002). Cannabis und Cannabinoide als Medizin. *Sucht*, 48 (5), 329-335.
- Suzuki, A., Josselyn, S.A., Frankland, P.W., Masushige, S., Silva, A.J. & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience*, 24 (20), 4787-4795.
- Swets, J.A., Green, D.M., Getty, D.J. & Swets, J.B. (1978). Signal detection and identification at successive stages of observation. *Perception and Psychophysics*, 23 (4), 275-289.
- Szapiro, G., Vianna, M.R.M., McGaugh, J.L., Medina, J.H. & Izquierdo, I. (2002). The role of NMDA glutamate receptors, PKA, MAPK and CaMKII in the hippocampus in extinction of conditioned fear. *Hippocampus*, 13 (1), 53-58.
- Tabbert, K., Stark, R., Kirsch, P. & Vaitl, D. (2005). Brain activation and electrodermal responses during fear conditioning with and without awareness of stimulus contingencies. *Psychophysiology*, 42, Supplement 1, S120.
- Tassinari, L.G. & Cacioppo, J.T. (2000). The skeletomotor system. Surface electromyography. In T.J. Cacioppo, L.G. Tassinari & G.G. Berntson (Eds.), *Handbook of Psychophysiology* (pp. 163-199). Cambridge: Cambridge University Press.
- Teachman, B.A. & Woody, S.R. (2003). Automatic processing in spider phobia: Implicit fear associations over the course of treatment. *Journal of Abnormal Psychology*, 110 (2), 100-109.

- Terranova, J.P., Storme, J.J., Lafon, N., Perio, A., Rinaldi-Carmona, M., Le Fur, G. & Sobrie, P. (1996). Improvement of memory in rodents by the selective CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology*, *126*, 165-172.
- Thompson, L.T., Moskal, J.R. & Disterhoft, J.F. (1992). Hippocampus-dependent learning facilitated by a monoclonal antibody of D-cycloserine. *Nature*, *359*, 638-641.
- Thompson, R.F. & Krupa, D.J. (1994). Organization of memory traces in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, *17*, 519-549.
- Tomkins, S.S. (1962). *Affect, imagery, consciousness*. New York: Springer.
- Tsai, G., Falk, W. & Gunther, J. & Coyle, J. (1999). Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 467-469.
- Tseng, A.H. & Craft, R.M. (2001). Sex differences in antinociceptive and motoric effects of cannabinoids. *European Journal of Pharmacology*, *430*, 41-47.
- Tsvetkov, E., Shin, R.-M. & Bolshakov, V.Y. (2004). Glutamate uptake determines pathway specificity of long-term potentiation in the neural circuitry of fear conditioning. *Neuron*, *31*, 139-151.
- Tulving, E. & Markowitsch, H.J. (in Vorb.). *Where is the uniqueness of human memory in the brain?*
- Vaitl, D. & Hamm, A.O. (1998). Assoziationslernen: Klassisches Konditionieren. In F. Rösler (Ed.), *Enzyklopädie der Psychologie: Biologische Psychologie, Band 5, Ergebnisse und Anwendungen der Psychophysiologie* (pp. 47-94). Göttingen: Hogrefe.
- Varvel, S.A. & Lichtman, A.H. (2002). Evaluation of CB<sub>1</sub> receptor knockout mice in the Morris Water Maze. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *301* (3), 915-924.
- Varvel, S.A., Anum, E., Niyuhire, F., Wise, L.E. & Lichtman, A.H. (2005).  $\Delta^9$ -THC-induced cognitive deficits in mice are reversed by the GABA<sub>A</sub> antagonist bicuculline. *Psychopharmacology*, *178*, 317-327.
- Venables, P.H. & Christie, M.J. (1980). Electrodermal activity. In I. Martin & P.H. Venables (Eds.), *Techniques in psychophysiology* (pp. 4-67). New York: Wiley.
- Volicer, L., Stelly, M., Morris, J., McLaughlin, J. & Volicer, B.J. (1997). Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *12*, 913-919.
- Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J. & Dolan, R.J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: An event-related fMRI study. *Neuron*, *30*, 829-841.
- Walker, D.L., Ressler, K.J., Lu, K.-T. & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-Cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *The Journal of Neuroscience*, *22* (6), 2343-2351.
- Wechsler, D.A. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, *19*, 87-95.
- Weinberger, N.M. (1995). Retuning the brain by fear conditioning. In M. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 1071-1089). Cambridge (MA): MIT Press.
- Wiens, S. & Öhman, A. (2002). Unawareness is more than a chance event: Comment on Lovibond and Shanks (2002). *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *28* (1), 27-31.
- Wilder, J.F. (1967). *Stimulus and response: The law of initial value*. Bristol: Wright.
- Wiley, J.L. (2003). Sex-dependent effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on locomotor activity in mice. *Neuroscience Letters*, *352*, 77-80.

- Wilson, R.A., Fuhrer, M.J. & Baer, P.E. (1974). Differential conditioning of electrodermal responses: Effects of performing a masking task during the interstimulus and intertrial intervals. *Biological Psychology*, 2, 33-46.
- Wilson, R.I. & Nicoll, R.A. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, 410, 588-592.
- Witvliet, C.V. & Vrana, S.R. (1995). Psychophysiological responses as indices of affective dimensions. *Psychophysiology*, 32, 436-443.
- Wolpe, J. & Plaud, J.J. (1997). Pavlov's contributions to behavior therapy. *American Psychologist*, 52 (9), 966-972.
- Woodruff-Pak, D.S. (1993). Eyeblink classical conditioning in H.M.: Delay and trace paradigms. *Behavioral Neuroscience*, 107, 911-925.
- Zimmermann, P. & Fimm, B. (1989). *Neuropsychologische Testbatterie zur Erfassung von Aufmerksamkeitsdefiziten*. Psychologisches Institut der Universität Freiburg.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AG	Arbeitsgedächtnis
AMPA	Alpha amino 3-hydroxy 5-methyl 4-isoxazole Propionsäure
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BLA	Basolaterale Amygdala
CB	Cannabinoid
CR	Konditionierte Reaktion
CS	Konditionierter Reiz
DCS	D-Cycloserin
EDA	Elektrodermale Aktivität
EMG	Elektromyogramm
FAR	First-interval anticipatory response
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ISI	Interstimulusintervall
ITI	Intertrialintervall
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LA	Laterale Amygdala
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
LVGCC	Spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ (L-typ voltage-gated calcium channels)
LZG	Langzeitgedächtnis
M.	Musculus
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse (Multivariate Analysis of Variance)
mPFK	Medialer präfrontaler Kortex
N.	Nucleus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	Orientierungsreaktion
PFK	Präfrontaler Kortex
PKA	Proteinkinase A
SAM	Self-Assessment-Manikin
SAR	Second-interval anticipatory response
SCR	Skin conductance response (Hautleitwertsreaktion)
UCS	Unkonditionierter Reiz
VAS	Visuelle Analogskalen
ZA	Zentrale Amygdala

## ANHANG A. EXKURSE IN ERGÄNZUNG DER THEORIE

Zu Kapitel 2.1.1.2 Neuronale Grundlagen von Gedächtnis und Lernen.

### EXKURS I. Zelluläre Grundlagen von Gedächtnis und Lernen

**Langzeitpotenzierung (LTP).** Durch eine dauerhafte Erregung bestimmter Neuronen, d.h. hochfrequente Aktivierung der Synapsen und daraus entstehenden Depolarisation der postsynaptischen Membran, erhöht sich mittelfristig die intrazelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration. Dieses Ereignis wird über die NMDA-Rezeptoren (durchlässig für  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{++}$ , transmitter- und spannungssensitiv) des glutaminergen Systems vermittelt und als Langzeitpotenzierung beschrieben. Eine Kaskade biochemischer Prozesse (v.a. die Aktivität von  $\text{Ca}^{++}$ -abhängiger Kinasen) wird angeregt, die eine Bildung von second messenger bewirkt. So regen die neu phosphorylierten cAMP<sup>17</sup>-Reaktions-Element-Bindungsproteine (CREB) die RNS-Transkription an. Sie diffundieren zum Zellkern, verändern das Erbgut der Zelle und damit die Produktion neuer Proteine. Die Menge und Wirkung von Neurotransmittern, wie die Struktur von Zellmembranmolekülen, kann so spezifisch verändert werden. Auf diese Weise können auch weitere Rezeptoren ausgebildet werden, welche bestimmte Verbindung zwischen den Nervenzellen stärken (Birbaumer, 2006).

**Langzeitdepression (LTD).** Eine anhaltende niederfrequente Erregung bewirkt eine Hemmung erregender postsynaptischer Potentiale, unterdrückt die Erregbarkeit von Zellen über lange Zeiträume und schwächt somit synaptische Verbindungen zwischen den Zellen. LTD wird daher mit Vergessen, Extinktion und Gedächtnishemmung in Zusammenhang gebracht. Beim konditionierten Lidschlagreflex wird durch die kortikale LTD der N. interpositus, der sonst vom zerebellären Kortex gehemmt wird, enthemmt, so dass ein konditionierter Reiz die konditionierte Reaktion alleine auslösen kann. LTP und LTD sind durch die Entstehung von Zellensembles mit anhaltenden veränderten Entladungsmustern verantwortlich für alle Lernprozesse. Dem Hippokampus kommt aufgrund der hohen Dichte der NMDA-Rezeptoren und damit einhergehenden Fähigkeit zur Initiierung der Langzeitpotenzierung eine besonders wichtige Rolle für Lernen und Gedächtnis zu. Er ist von Bedeutung für das Verbinden neuer Informationen mit Kontextinformationen und bereits gemachten Erfahrungen und daher verantwortlich für das Ausbilden von Gedächtnisspuren (Holland & Bouton, 1991). Ähnliche Mechanismen sind auch in kortikalen Regionen vorhanden, anderen Orten für die längerfristigen Ablagerung von Gedächtnisinhalten (Pritzel et al., 2003).

Zu Kapitel 2.1.2.2 Neuroanatomischen und neurochemische Grundlagen konditionierter Furcht.

### EXKURS II. Neuroanatomische und zelluläre Grundlagen der klassischen Konditionierung

**Neuroanatomische Lokalisierung.** Die Amygdala ist ein Schnittpunkt für CS- und UCS-Informationen und vermittelt in erster Linie die Furchtkonditionierung. Die CS- und UCS-Leitungsbahnen kommen vom Kortex, Thalamus und der Hippokampusformation. Das Verarbeiten der Konvergenz erfolgt in der *dorsalen Subregion der lateralen Amygdala* (LA). Dies ist auch der Ort der ersten Plastizität und Langzeitspeicherung. Die zentrale Amygdala (ZA) erhält nozizeptive Informationen aus dem parabrachialen Gebiet und direkt aus dem Rückenmark. Inhalte werden zwischen der LA und ZA direkt oder über die basale Amygdala ausgetauscht. Sodann werden die entstandenen Repräsentationen infolge der CS-UCS-Konvergenz weiter modifiziert. Die ZA projiziert zum Nucleus reticularis pontis caudalis und zu Gebieten des *Hirnstammes*, welche für den beobachtbaren Ausdruck der Furchtreaktion zuständig sind. Die Furchtreaktion wird über verschiedene parallele und manchmal redundante Kanäle zum Ausdruck gebracht, die unterschiedliche Verhaltensaspekte hervorrufen (s. Konditionierungsindikatoren, Kap. 2.1.5): Der laterale Hypothalamus und Teile der Medulla oblongata vermitteln kardiovaskuläre Veränderungen, das periaquäduktale Grau Erstarren, Analgesie und furchtpotenziereten Schreckreflex, der Kern der Stria terminalis Stresshormone, der parabrachiale Nucleus Atmung, das ventrale tegmentale Gebiet und der paraventriculäre Hypothalamus beeinflussen Erregung und

<sup>17</sup> cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat.

Vigilanz (Fendt & Fanselow, 1999; Knight, Smith, Cheng, Stein & Helmstetter, 2004; LeDoux, 2000; Medina et al., 2002; Santini, Muller & Qirk, 2001).

**Molekulare Grundlagen des Lernens.** Bei der *Akquisition* führen afferente Leitungsbahnen der Amygdala zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft der Nervenzellen einhergehend mit LTP in der Amygdala. Die Potenzierung wird vermutlich durch einen präsynaptischen Mechanismus veranlasst. LTP erfolgt auf eine postsynaptische Depolarisierung und Kalziumeinstrom in die postsynaptische Zelle. Ampakine verstärken die Konditionierung. Sie gehören zu den AMPA-Agonisten, die an den Glutamaterezeptoren der Nervenzellen indirekt die NMDA-Rezeptor-Aktivierung erhöhen, auf der die Langzeitpotenzierung beruht. NMDA-Rezeptoren und spannungsabhängige Kalziumkanäle vom L-Typ sind der Ursprung intrazellulärer Signale, die eine Aktivierung der Proteinkinasen (MAPK und PKA) einleiten, welche zu proteinsyntheseabhängigen Veränderungen der Plastizität in der basolateralen Amygdala (BLA) führt. Auch die Beseitigung des furchtpotenzierten Schreckreflexes in der Extinktion ist ein NMDA-abhängiger Vorgang. Von sekundärer Bedeutung ist eine Plastizitätsveränderung in der ZA, die sich möglicherweise unabhängig von der LA ereignet.

Unterschiedliche Nervenzellpopulationen der dorsalen LA (LAd) leiten den *Lernbeginn* ein und das *langfristige Speichern* der Gedächtnisinhalte: Zellen an der dorsalen Spitze der LAd zeigen eine Verstärkung auditorischer Reaktionen bereits früh im Lernprozess, schon vor dem Auftreten einer CR. Diese von Medina et al. (2002) bezeichnete „Soft-„Plastizität könnte eine Bedeutung für die anfängliche Enkodierung haben. Ventrale Regionen der LAd erreichen später ihre höchsten Reaktionswerte, während die konditionierte Reaktion das Training hindurch und sogar über die Extinktion hinaus anhält. Es findet hier auch eine Aktivierung von MAPK statt, die eine entscheidende Bedeutung für die Konsolidierung von Langzeitgedächtnisinhalten der konditionierten Furcht hat. Diese Langzeitgedächtnisinhalte werden, zumindest teilweise, durch anhaltende Veränderungen in der synaptischen Transmission innerhalb der LA gespeichert. Die Speicherung bestimmter Aspekte von Furchterinnerungen kann über verschiedene Hirnanteile verteilt sein – andauernde Veränderung als Folge von Furchtkonditionierung finden auf jeden Fall in Kortex und Thalamus statt (Fendt & Fanselow, 1999; Medina et al., 2002).

Zu Kapitel 2.1.3 Implizites Lernen.

### **EXKURS III. Die Rolle der Kontingenzbewusstheit für unterschiedliche Konditionierungsparadigmen**

Bei der einfachen und differentiellen verzögerten Konditionierung des Lidschlagreflexes sind primär Zerebellum und Hirnstamm beteiligt; die Konditionierbarkeit besteht auch bei Amnesie. Ebenso wie bei der Spurenkonditionierung werden das anteriore Cingulate und der mediale Thalamus aktiviert. Die Spurenkonditionierung erfordert zusätzlich vor allem eine Aktivierung des Hippokampus und bestimmter präfrontaler Strukturen, des Weiteren auch ergänzender motorischer Areale, das frontale Operculum, mittlere frontale Gyri und inferiore parietale Lobus. Sie ist bei Amnesie beeinträchtigt. Der Hippokampus kodiert während der Spurenkonditionierung die temporalen Informationen, während Hirnregionen, welche Prozesse des Arbeitsgedächtnisses unterstützen (präfrontale und parietale Regionen), die CS-UCS-Repräsentation aufrecht erhalten (Knight, Cheng, Smith, Stein & Helmstetter, 2004). Beide Konditionierungsparadigmen werden anhand von Studien zur Bedeutsamkeit der Bewusstheit der CS-UCS-Kontingenz voneinander abgegrenzt. Während für die verzögerte Konditionierung, welche in dieser Arbeit eingesetzt wird, keine Notwendigkeit eines expliziten Erkennens der Reizkontingenz besteht, ist dies eine Voraussetzung bei der Spurenkonditionierung. Für die Spurenkonditionierung dürfte zusätzliches deklaratives Wissen benötigt werden, weil das Spurenintervall für das Zerebellum die Verarbeitung des CS und UCS und die Bildung eines prozeduralen Gedächtnisinhaltes erschwert (Clark, Manns & Squire, 2002). Aber auch bei der verzögerten Konditionierung wird vermutet, dass der Hippokampus einen modulierenden Einfluss auf die zerebellären Mechanismen hat und an der Bildung einer epiphänomenalen CS-US-Assoziation beteiligt ist, wenn eben auch nicht entscheidend für die Exprimierung der CR (Solomon, 2002).

Zu Kapitel 2.1.3.1 Meßmethoden der Kontingenzbewusstheit.

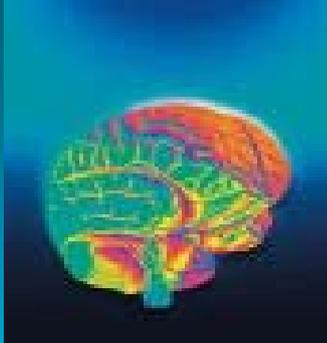
#### **EXKURS IV. Kontingenztests und ihre methodischen Nachteile**

Bei einer weiteren Vorgehensweise zur Kontingenzmessung werden die Teilnehmer *vor* dem Experiment über die Kontingenzen teilweise oder vollständig *informiert*. Nur Teilnehmer, die von vornherein ganz aufgeklärt worden waren, zeigten in solchen Studien eine konditionierte elektrodermale Reaktion (z.B. Dawson, Catania, Schell & Grings, 1979). Fraglich ist es, ob der eigentliche Lernprozess nicht bereits schon mit der Aufklärung über die Kontingenzen abgeschlossen ist, und es sich daher nicht mehr um ein Lernen, sondern eher explizite Erwartungen handelt, welche als differentielle autonome Reaktion gemessen werden.

Aus Konditionierungsstudien mit einer *online* Befragung gehen oftmals Versuchspersonen hervor, die konditionierte Reaktionen ausschließlich bei vorhandener Kontingenzbewusstheit zeigen, oder Versuchspersonen, die keine Konditionierung trotz verbalisierter UCS-Erwartung aufweisen (Biferno & Dawson, 1977; Dawson & Biferno, 1973; Furedy, 1993). Ein Nachteil dieser Kontingenzmessung ist eine Beeinflussung der Informationsverarbeitung, da gerade durch die Online-Erhebung Aufmerksamkeit auf die Kontingenzen gelenkt wird und somit auf das zu Messende Einfluss nimmt. Erfolgt die Kontingenzerhebung erst postexperimentell, besteht dagegen die Gefahr von Vergessen, Interferenz und Intrusion (Lovibond & Shanks, 2002). In einer Folge von Studien in den 80ern konnten Furedy und seine Kollegen keine signifikante Korrelation zwischen durch differentielle Konditionierung bedingten Hautleitfähigkeitsmagnituden und der online gemessenen Kontingenzbewusstheit demonstrieren (s. Furedy, 1988).

Die Mehrzahl aller Studien, denen eine Konditionierung ohne Kontingenzbewusstheit gelang, wurde hinsichtlich der Kontingenzerfassung von Lovibond und Shanks (2002) als methodisch ungenügend kritisiert. Ein angemessener Test zur Erhebung von Kontingenzwissen sollte zumindest zwei Kriterien, die als *Informationskriterium* bezeichnet werden, erfüllen. Zum einen muss der Test „erschöpfend“ sein, womit gemeint ist, dass er für alles bewusste Wissen, über das die Versuchsperson verfügt, sensitiv sein soll. Zum anderen darf er nur das gespeicherte Wissen messen, welches auch tatsächlich das Verhalten kontrolliert (Shanks & St. John, 1994). Wenn das Wissen erfasst wird, sollten die einzuschätzenden Reize ebenfalls präsent sein. So sind Wiedererkennungsmaße für Kontingenzwissen sensitiver als freie Abrufttests. Die Einschätzungen sollten auf kontinuierlichen oder mehrstufigen Skalen erfolgen, wie auf visuellen Analog- bzw. Likertskalen, um auch unsicheres oder teilweises Wissen erfassen zu können (Lovibond & Shanks, 2002).

## ANHANG B. AUSHANG ZUR REKRUTIERUNG DER VERSUCHSTEILNEHMER



### Männliche Probanden gesucht!!!

Wenn Sie gesund, zwischen 18 - 30 Jahren alt sind, und Deutsch Ihre Muttersprache ist, können Sie an einer Studie zur Erforschung von

### Cannabis & Gedächtnis

teilnehmen.

Zum Einsatz kommt Placebo oder Cannabis (in Tablettenform), in geringer, ungefährlicher Dosis. Die Studie ist mit keinem Risiko oder gar Spätfolgen verbunden. Die Untersuchung wird ärztlich beaufsichtigt.

Der Aufwand beträgt insgesamt ca. 9,5 h und wird mit einem Entgelt vergütet. Die Studie findet am Lehrstuhl Neuropsychologie, ZI Mannheim statt (Projektleitung: PD Dr. Christiane Hermann & PD Dr. med. Christoph Konrad).

Sie haben Interesse an unserer Studie teilzunehmen?

Sie können unter Angabe des Stichworts „Cannabis“ unverbindlich Name und Telefonnummer auf unserem Projekttelefon (0621/ 1703 6321) hinterlassen. Oder schicken Sie uns eine E-mail an die Adresse [jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de](mailto:jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de). Wir melden uns umgehend bei Ihnen.

Projekt „Cannabis“ Ltg.: PD Dr. Hermann 0621/1703 6321 <a href="mailto:jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de">jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de</a>				
--	--	--	--	--

## ANHANG C. PROTOKOLLBOGEN FÜR DAS TELEFONISCHE SCREENING

**Name:**

**Telefonnummer, E-mail:**

**Günstige Anrufzeit:**

**Datum des Screenings:**

**Aushangort:**

„Es gibt Ausschlusskriterien, die schon vorab per Telefon geklärt werden können.

### **Thema der Studie: Cannabis und Gedächtnis**

Wir untersuchen mögliche Veränderungen in der vergleichen die Reizverarbeitung Gedächtnisfunktion durch eine einmalige Einnahme von von Menschen, die Cannabis oder Placebo eingenommen haben. Deshalb ist es wichtig, etwas über Ihre Konsumgewohnheiten von psychoaktiven Substanzen zu erfahren.“

Also ein paar Fragen dazu:

- Nehmen Sie irgendetwas, um Ihre Stimmung zu beeinflussen? Ich meine Dinge wie z.B. Alkohol oder Medikamente oder auch illegale Drogen wie Kokain.....  ja  nein  
Wenn ja, was? Wie viel trinken/ nehmen sie gewöhnlich? (pro Tag, Woche, Monat)  
.....
- Fanden Sie oder jemand anders, dass Sie zuviel gebrachten? .....  ja  nein
- Hat ihr Gebrauch Ihnen oder Ihrer Familie Probleme verursacht? .....  ja  nein
- Nahm die Menge, bei der Sie (betrunken/high/angstfrei) wurden stark zu? .....  ja  nein
- Traten unangenehme Symptome auf, als Sie versuchten, den Gebrauch einzustellen?  ja  nein
- Haben Sie durch den Gebrauch wichtige Aktivitäten oder Verpflichtungen in Studium/  
Beruf, Familie oder Freizeit eingeschränkt? .....  ja  nein
- Haben Sie bereits Erfahrungen mit Cannabis gemacht? .....  ja  nein  
Wenn ja, welche (negative und positive)?.....  
Häufigkeit/ Menge d. Konsums .....
- Wären Sie bereit für 4 Wochen vor dem Untersuchungszeitpunkt auf die Einnahme von psychoaktiven Substanzen zu verzichten? (- gleich darauf hinweisen, dass wir das am Untersuchungstag testen).....**(Ausschluss)**.....  ja  nein
- Nehmen Sie gegenwärtig irgendwelche Medikamente?.....  ja  nein  
Wenn ja, Art, Dosis, Verschreiber, Dauer der Einnahme?  
.....
- Waren Sie schon einmal in einer psychotherapeutischen Behandlung?.....  ja  nein  
und in einer psychiatrischen Behandlung?.....  ja  nein  
Behandlungsursache:.....
- Haben Sie Angehörige, die schon einmal in einer psychiatrischen Behandlung waren oder schwerwiegende psychische Schwierigkeiten hatten? .....  ja  nein  
Welche: .....

Noch andere Kriterien zum Gesundheitszustand und zur Person:

(Hinweis : Nicht, dass es bei uns gefährlich wäre, nur können aufgrund von Erkrankungen und bestimmter Eigenschaften unsere Ergebnisse verfälscht werden.)

- Alter (<18 oder >45) .....
- In letzter Zeit wegen ernsthaften körperl. Erkrankungen beim Arzt gewesen?.....  ja  nein  
Welche? .....
- Bluthochdruck? (> 140/90 mmHG?) .....  ja  nein
- Herzerkrankungen, Herzschrittmacher, Operation am Herzen? (z.B. Bypass –OP)....  ja  nein
- Lungenerkrankungen? Asthma? .....**(Ausschluss)**.....  ja  nein
- Krampfanfälle bzw. Epilepsie? .....**(Ausschluss)**.....  ja  nein
- Bewusstlosigkeit/ Ohnmacht? .....  ja  nein
- Sonstige neurologische Erkrankungen?.....  ja  nein
- Diabetes mellitus? .....**(Ausschluss)**.....  ja  nein
- Hörstörung/ Probleme beim akustischen Verstehen? .....**(Ausschluss)**.....  ja  nein
- Allergie (auch Medikamente!), spezielle Pflasterallergie? **(Ausschluss)**.....  ja  nein  
Welche: .....
- Schwierigkeiten beim Blutabnehmen? ...**(Ausschluss)**.....  ja  nein  
(Es erfolgen mehrere Blutentnahmen in geringer Größe um den Blutspiegel zu messen)
- Kurzsichtigkeit/ Weitsichtigkeit: .....  ja  nein  
wenn ja, tragen Sie eine Brille/Kontaktlinsen?.....  ja  nein  
(wichtig, dass Reizdarbietung gut gesehen werden kann – Sehhilfe zur Untersuchung mitbringen)

Jetzt noch einige Fragen zum psychischen Wohlbefinden:

- zu Stimmungsschwankungen oder länger anhaltenden Stimmungen:
  - o wenn Sie an die letzten beiden Wochen denken: Waren Sie sehr niedergeschlagen, depressiv, traurig und hoffnungslos, fühlten sich ohne Energie/erschöpft oder hatten gar kein Interesse selbst an angenehmen Dingen, die Ihnen sonst Spaß machten hatten?.....  ja  nein
  - o wenn Sie an die letzten beiden Jahre denken: Waren sich über einen langen Zeitraum die die meiste Zeit niedergeschlagen oder traurig?.....  ja  nein
  - o gab es in der letzten Zeit eine Zeitraum von mind. 1 Woche, in dem Sie sich sich ganz extrem hochgestimmt und voller Energie gefühlt haben oder reizbar fühlten?.....  ja  nein
- zum Körpergewicht:
  - o Wie groß sind Sie? .....
  - o Wieviel wiegen Sie? ..... nur bei Verdacht weiterfragen:
  - o Haben Sie schon einmal viel weniger (mehr) gewogen, als Sie nach Meinung anderer Leute wiegen sollten, oder habe Sie schon einmal stark ab- (zu-)genommen?.....  ja  nein
  - o Brechanfälle?.....  ja  nein
- zu eigenartigen oder ungewöhnlichen Erfahrungen: Kennen Sie ...? **(Ausschluss)**
  - o das Gefühl oder den Gedanken, dass irgendwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung sein könnte?.....  ja  nein
  - o die Idee, dass irgendjemand Macht über ihre Gedanken hat?.....  ja  nein

- o den Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten?.....  ja  nein
- o Hören oder sehen Sie manchmal Dinge, die andere Menschen um sie herum nicht wahrnehmen?  
.....  ja  nein
- o Glauben Sie, dass Sie bestimmte, außergewöhnliche Fähigkeiten haben? ....  ja  nein  
.....

→ Interessent abgelehnt, weil .....

→ Termin vereinbart am .....

Wie Cannabis vom Körper aufgenommen wird, hängt davon ab, was man isst. Deshalb ist es nötig, dass alle Vpn das gleiche essen:

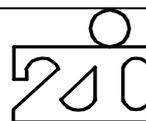
- o Morgens nur Wasser, Saft trinken erlaubt, nicht Milch, Kaffee, Schwarztee, o.k.?
- o Frühstück im ZI: Brötchen mit Butter und Marmelade, Orangensaft, o.k.?  
.....
- o Mittagessen: belegtes Brötchen mit Salat und gekochtem Schinken oder Käse o.k.?  
.....
- o Nahrungsmittelallergien, Vegetarier, andere Besonderheiten?  
.....
- o Drogentest!

→ Es wird ein Erinnerungsbrief für den Untersuchungstag geschickt.

**Probandenadresse:** .....

## ANHANG D. ERINNERUNGSBRIEF FÜR VERSUCHSTEILNEHMER

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit



Landesstiftung  
des öffentlichen Rechts

**Lehrstuhl für Neuropsychologie  
an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Prof. Dr. Herta Flor**

PD Dr. Christiane Hermann  
PD Dr. med Christoph Konrad  
J 5 68159 Mannheim  
Telefon (06 21) 17 03 - 912  
Telefax (06 21) 17 03 - 932

cand. psych. Johanna Koler  
Telefon (06221) 5898888  
E-mail jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de

### Information zum Ablauf der Studie „Reizverarbeitung und Cannabis“

Lieber Herr \_\_\_\_\_,

Sie haben einer Teilnahme an der o.g. Studie zugestimmt. Um den Ablauf möglichst reibungslos zu gestalten, wollen wir Ihnen heute weitere Detailinformationen zukommen lassen.

Wie telefonisch besprochen, findet die **Voruntersuchung** am \_\_\_\_\_ von \_\_\_\_\_ Uhr bis ca. \_\_\_\_\_ Uhr im \_\_\_\_\_ **Bitte kommen Sie an den**

**Haupteingang. Wir holen Sie dort ab.**

**Die Hauptuntersuchung findet am \_\_\_\_\_ von 8.00 Uhr bis ca. 16.00 Uhr im ZI Mannheim statt. Bitte kommen Sie pünktlich an die Pforte des Therapiegebäudes des ZI und melden Sie sich beim Pförtner. Wir holen Sie dort ab. Für Getränke und Verpflegung (Frühstück, Mittagessen) während der Untersuchung ist gesorgt.**

#### **Was Sie am Untersuchungstag beachten sollten:**

Da die Aufnahme von Cannabis im Körper von der Art und Menge konsumierter Nahrungsmittel abhängig ist, werden Sie bei uns ein standardisiertes Frühstück und einen Mittagssnack erhalten. Wir möchten Sie deshalb bitten, **am Morgen des Untersuchungstages nicht zu frühstücken**. Wenn Sie möchten, können Sie Wasser, Saft oder Früchtetee trinken, aber **keinesfalls Kaffee, Milch, oder Schwarztee**.

#### **Was Sie ab dem \_\_\_\_\_, also im Zeitraum 4 Wochen vor der Untersuchung beachten sollten:**

Wie Sie vermutlich wissen, hängt die Wirkung einer Substanz wie Cannabis von den Vorerfahrungen und vom früheren Gebrauch dieser Substanz ab. Die Ergebnisse der Untersuchung sind folglich nur dann aussagekräftig, wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Restwirkung früherer Substanzeinnahmen ausgeschlossen werden kann. Wir weisen deshalb darauf hin, dass Sie ab dem o.g. Zeitpunkt **kein Cannabis oder andere harte Drogen bis zum Untersuchungstermin** einnehmen dürfen! Außerdem sollten Sie **am Tag vor der Untersuchung keinen Alkohol** trinken. Das würde unsere Messungen verfälschen. Um dies sicherzustellen, werden wir gleich zum Untersuchungsbeginn ein Drogenscreening mittels eines Urinschnelltests durchführen. Sollte dieser Test positiv sein, so ist eine Teilnahme an der Studie leider nicht möglich.

#### **Was Sie unmittelbar nach der Untersuchung und bis 24 h später beachten müssen:**

Wir weisen darauf hin, dass **bei Einnahme von Cannabis in den nächsten 24 Stunden Fahruntüchtigkeit besteht und nicht aktiv am Straßenverkehr teilgenommen werden darf**. Sie sollten daher öffentliche Verkehrsmittel nutzen oder sich von jemandem abholen lassen.

Sollten Sie am Untersuchungstag kurzfristig verhindert sein, bitten wir Sie, uns dies so früh wie möglich mitzuteilen unter Tel: 06221/5898888 oder jkoler@ix.urz.uni-heidelberg.de. Bitte rufen Sie an, wenn Sie im Vorfeld der Untersuchung noch Fragen haben.

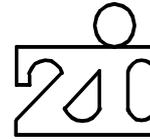
Wir freuen uns auf Ihre Teilnahme,

Johanna Koler

---

## ANHANG E. PROBANDENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit



Landesstiftung  
des öffentlichen Rechts

Lehrstuhl für Neuropsychologie  
an der  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Prof. Dr. Herta Flor

PD Dr. Christiane Hermann  
PD Dr. med Christoph Konrad

J 5 68159 Mannheim  
Telefon (06 21) 17 03 - 6314  
Telefax (06 21) 17 03 - 6305  
e-mail chermann@zi-mannheim.de

**Probandeninformation zur Untersuchung  
„Reizverarbeitung und Cannabis“  
am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim**

Sie haben die Möglichkeit, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, die am Lehrstuhl Neuropsychologie des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit in Kooperation mit dem Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim durchgeführt wird.

**Ziel** des Forschungsprojektes ist es, den Einfluss von Cannabis auf Reizverarbeitungsprozesse aufzuklären. Im Anschluss an die Untersuchung werden wir Ihnen im persönlichen Gespräch die genaue Fragestellung ausführlich erläutern. In diesem Informationsblatt möchten wir Ihnen kurz den Ablauf der Untersuchung erklären.

### **Die Untersuchung findet an zwei Untersuchungstagen statt:**

Am ersten Untersuchungstag werden Sie gebeten verschiedene Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests auszuführen. Diese Sitzung dauert ca. 1,5 Stunden.

Der zweite Untersuchungstag beginnt um 08.00 Uhr. Es wird Ihnen von einem Arzt am Arm ein venöser Zugang gelegt, der dazu dient, dass im Verlauf der Untersuchung wiederholt eine Blutentnahme ohne erneutes Einführen einer Nadel stattfinden kann. Mittels eines Urintests wird ein Drogenschnelltest durchgeführt.

Während der nächsten Stunde werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen zu beantworten. Die Untersuchungsleiterin wird ein kurzes psychologisches Gespräch mit Ihnen durchführen. Anhand dieses Gesprächs und der Fragebögen wollen wir mit Ihnen zusammen herausfinden, wie Sie sich in verschiedenen Situationen verhalten, und welche Probleme Sie belasten. Das Gespräch und die Fragebögen beinhalten keinen Leistungstest (z.B. Intelligenztest), sondern befassen sich thematisch mit Ihrem persönlichen bzw. sozialen Hintergrund, Ihrem Verhalten in verschiedenen Situationen und Ihrer körperlichen und psychischen Gesundheit. In dieser Untersuchungsphase erhalten Sie auch das Frühstück.

Danach beginnt der erste Teil der experimentellen Untersuchung. Hierbei werden Ihnen verschiedene akustische Reize (Töne und kurze, laute Geräusche) über Kopfhörer dargeboten, sowie leicht schmerzhaft elektrische Reize an der Hand. Ihre Hauptaufgabe wird jedoch sein, währenddessen eine Reaktionsaufgabe auszuführen. Die Intensität der elektrischen Reize wird vorab mit Ihnen zusammen

individuell eingestellt. Während der Untersuchung werden Sie wiederholt gebeten, die verschiedenen Reize einzuschätzen. Außerdem werden während der gesamten Untersuchung der Puls, die Schweißabsonderung an der Hand (Hautleitfähigkeit) und die Aktivität der Gesichtsmuskeln erfasst. Diese körperlichen Reaktionen werden durch Sensoren (Elektroden) gemessen, die mit Elektrodenpaste gefüllt, nach sorgfältiger Reinigung der Haut auf der Hautoberfläche angebracht werden.

Nach Abschluss dieser Phase werden Sie gebeten, entweder Cannabis oder ein Placebo einzunehmen. Jeweils die Hälfte der Teilnehmer nimmt Cannabis bzw. ein Placebo ein, wobei die Zuordnung per Zufall erfolgt. Ebenso wie Sie, weiß der Versuchsleiter zu diesem Zeitpunkt nicht, welche Substanz Sie einnehmen.

Es folgt eine einstündige Ruhephase, in der keine psychologische Testung vorgenommen wird.

Darauf wird die Untersuchungsleiterin verschiedenen Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests mit Ihnen durchführen. Es handelt sich dabei um keine Intelligenztests. Im Anschluss folgt der zweite Teil des Experiments, der ca. 30 Minuten dauert. Wie im ersten Teil des Experiments werden Sie gebeten eine Reaktionsaufgabe auszuführen, wobei Ihnen im Hintergrund verschiedene akustische und elektrische Reize dargeboten werden.

Während der kommenden Stunde werden Sie gebeten, weitere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben auszuführen.

Gegen 13.30 Uhr ist die experimentelle Testung weitgehend beendet. Sie erhalten einen Mittagssnack. In der darauf folgenden Zeit werden Sie mehr Pause haben. Bis zum Untersuchungsende folgen weitere Blutentnahmen im Abstand von 60 Minuten, und wir werden Sie bitte noch einige Fragebögen zu Ihrer Befindlichkeit und zu Ihren Eigenschaften auszufüllen.

Die Untersuchung endet um ca. 16.00 Uhr.

#### Blutentnahmen

Es werden Ihnen zu 10 Zeitpunkten Blutproben durch die gleich am Morgen eingeführte Venenverweilkanüle entnommen, es erfolgen also keine erneuten Punktionen. Die entnommene Blutmenge entspricht etwa 20 % der Menge, die Sie bei einer normalen Blutspende entnommen bekommen würden.

#### Cannabis

Das von uns eingesetzte Studienmedikament Dronabinol ist in Deutschland als Wirkstoff nach dem Betäubungsmittel Gesetz verschreibungsfähig. Die chemische Bezeichnung von Dronabinol ist (-)-trans-delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), es gehört somit zu den Cannabinoiden. Cannabinoide sind Verbindungen, welche ausschließlich in der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*) gefunden werden. Außer als Medikament kann THC/ Dronabinol auch als Rauschmittel eingesetzt werden. Die Dronabinoldosis, die Sie in Form einer Tablette erhalten werden, liegt unter der Dosis, die mit Nebenwirkungen verbunden ist und uns aus Voruntersuchungen bekannt ist. Die gesamte Untersuchung erfolgt unter ärztlicher Aufsicht.

*Nebenwirkungen*, die durch Dronabinol auftreten können, sind: leichte Euphorie, Intensivierung von sensorischen Wahrnehmungen, dosisabhängige Sedierung, Angstreduzierung, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Amnesie, Angstzustände bis zur Panik, toxische Psychose, beschleunigtes Auslösen einer latenten schizophrenen Psychose bei vulnerablen Personen, Störung der Zeitwahrnehmung, Beeinträchtigung der Denkfähigkeit und Psychomotorik, vermindertes Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, motorische Fähigkeiten, Veränderung der Reaktionszeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Hypertonie, Absenkung des inneren Augendruckes, konjunktivale Gefäßinjektion, Bronchodilatation, Mundtrockenheit, Appetitsteigerung. Dronabinol kann bei wiederholter Einnahme zu Missbrauch und Abhängigkeit führen.

**Es wird darauf hingewiesen, dass bei Einnahme von Dronabinol in den nächsten 24 Stunden Fahruntüchtigkeit besteht und nicht aktiv am Straßenverkehr teilgenommen werden darf.**

Während beider Untersuchungen besteht ständiger Kontakt zwischen Ihnen und dem Versuchsleiter. Die Untersuchung ist nicht mit Injektionen, Strahlung oder Kontrastmitteln verbunden. Nebenwirkungen oder Gefahren für Ihre Gesundheit sind durch das psychologische Gespräch bzw. das etablierte Experiment zur Reizverarbeitung nicht zu erwarten. Bei empfindlichen Personen kann es allenfalls durch die Hautreinigung und die Elektrodenpaste zu Hautrötungen kommen. Nach Beendigung der Untersuchung werden Sie ausführlich über die genaue Fragestellung aufgeklärt.

Für Teilnehmer, die Interesse an Versuchspersonenstunden haben, attestieren wir Versuchspersonenstunden. Anderenfalls erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung.

### Freiwilligkeit und Anonymität

Da die Teilnahme an der Untersuchung **freiwillig** ist, können Sie sie jederzeit abbrechen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen. Eine Aufwandsentschädigung, sofern vereinbart, erfolgt allerdings nur bei Teilnahme an der gesamten Untersuchung.

Die Untersuchung des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit, Mannheim erfolgt völlig **unabhängig** von irgendwelchen Maßnahmen bzw. Behandlungen, denen Sie sich ggf. gerade unterziehen bzw. unterzogen haben.

Alle von uns erhobenen Daten werden **anonym** behandelt und unter einer Codenummer gespeichert. Wir weisen Sie darauf hin, dass alle UntersucherInnen der gesetzlichen Verschwiegenheitsverpflichtung gemäß §40 Bundesdatenschutzgesetz unterliegen. Unter Einhaltung des Datenschutzgesetzes werden die Daten zu Forschungszwecken **ohne Angabe des Namens** unter einer Codenummer auf einer **EDV-Anlage gespeichert** und bearbeitet.

Die Untersuchung ist mit keinem Risiko für Ihre Gesundheit oder Ihre Befindlichkeit verbunden. Allenfalls kann es durch die aufgeklebten Messfühler zu einer vorübergehenden leichten Rötung der Haut kommen.

Für die Studienteilnehmer besteht eine Wege- und Unfallversicherung. Haftpflichtschäden sind ebenfalls durch das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit versichert.

Eine Kopie dieses Informationsblatts sowie der Einverständniserklärung wird Ihnen von der Versuchsleiterin für Ihre Unterlagen ausgehändigt.

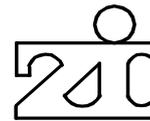
### Über Ihre Teilnahme würden wir uns freuen!

Bei zusätzlichen Fragen melden Sie sich bitte bei:

PD Dr. Christiane Hermann: **0621/1703-6314** bzw. [chermann@zi-mannheim.de](mailto:chermann@zi-mannheim.de)  
oder

PD Dr. Christoph Konrad: **0621/383-2608** bzw. [christoph.konrad@anaes.ma.uni-heidelberg.de](mailto:christoph.konrad@anaes.ma.uni-heidelberg.de)

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit

Landesstiftung  
des öffentlichen Rechts

Lehrstuhl für Neuropsychologie  
an der  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Prof. Dr. Herta Flor

PD Dr. Christiane Hermann  
PD Dr. med. Christoph Konrad

J 5 68159 Mannheim

Telefon (06 21) 17 03 - 6314  
Telefax (06 21) 17 03 - 6305  
e-mail chermann@zi-mannheim.de

**Einverständniserklärung für die Untersuchung  
"Reizverarbeitung und Cannabis (Studie A)"  
Bitte nach Beantwortung Ihrer Fragen unterschreiben.**

Name, Vorname des Versuchsteilnehmers.....

Geburtsdatum:..... Telefon:.....

Aktuelle Anschrift:.....

Ich habe den Informationsbogen über den Ablauf der Studie gründlich durchgelesen. Insbesondere habe ich die Information zum verwendeten Studienmedikament Dronabinol gelesen. Ich habe verstanden, dass ich jederzeit aus der Untersuchung ausscheiden kann, ohne dass mir persönliche Nachteile entstehen. Ich bin darüber informiert, dass meine Daten unter Einhaltung des Datenschutzgesetzes erhoben, gespeichert und verarbeitet werden, und dass die UntersucherInnen der Verschwiegenheitsverpflichtung nach §40 Bundesdatenschutzgesetz unterliegen. Mit meiner Unterschrift erkläre ich außerdem, dass ich das Vorhaben und die Informationen verstanden habe und freiwillig und aus eigenem Entschluss am diagnostischen Gespräch und der experimentellen Untersuchung teilnehme. Ich bin einverstanden, dass man mich unter der o.g. Adresse/ Telefonnummer zur Terminvereinbarung kontaktiert.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, mich bei der Versuchsleiterin über den Untersuchungshergang zu informieren sowie auftretende Fragen zu stellen. Die Fragen zu meinem Gesundheitszustand habe ich nach bestem Wissen beantwortet. Ich habe momentan keine weiteren Fragen und bin mit der Durchführung der weiteren Untersuchung einverstanden. Eine Kopie der Probandeninformation sowie der Einverständniserklärung wird mir von der Versuchsleiterin ausgehändigt.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Versuchsteilnehmers\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Versuchsleiters

## ANHANG F. ZEITPLAN DES VERSUCHSABLAUFS

### Ablauf der Hauptuntersuchung

ZEIT	LERNEXPERIMENT	TESTS & FRAGEBÖGEN	PHYSIOLOGIE & PHARMAKOKINETIK
08.00	<i>Eintreffen des Probanden Erklärung des Tagesablaufs</i>		Urinabnahme Drogenscreening
08.15	<i>Standardisiertes Frühstück</i>		<i>Legen des venösen Zugangs:</i> Blutabnahme
08.45 bis 09.45		ADS BSI STAI VAS	<i>Anbringen der Elektroden</i> UCS-Stärke Einstellung
09.50	Habituation & Akquisition		
10.35	<b>Dronabinoleinnahme</b>	Kontingenzfragebogen	
10.40		Kapselwirkungen VAS	
11.00 11.20 11.40			Blutabnahme Blutabnahme Blutabnahme
11.45		WMS	
12.00		<i>Süßes Stückchen</i> VLMT	Blutabnahme
12.20			Blutabnahme
12.25	<i>110 min nach Tabletteneinnahme: Extinktion</i>		
12.55		VLMT <i>Elektroden entfernen</i> Kapselwirkungen VAS Stroop	
13.20		<i>Raum wechseln</i>	Blutabnahme
13.25		LPS Firmenzeichen D2 Raum <i>3 min Pause</i> Bildergänzung Firmenzeichen Bildergänzung Hanoi	
14.20			Blutabnahme
14.23		Kapselwirkungen VAS	
14.35	<i>Pause: Mittagsnack</i>		
15.00		NEO-FFI WMT	
15.20			Blutabnahme
15.45		Mini-Dips Kapselwirkungen VAS	Blutabnahme + Urinabnahme
16.00	<i>Untersuchungsende</i>		

**Ablauf der Baselintestung mit der neuropsychologischen Testbatterie**

Probandeninformation	
	Dauer in min
1. Räumliches Gedächtnis	4
2. LPS 5. & 6.	7
3. VLMT	15
4. D2	5
5. Firmenzeichen	2
6. WMS (Zahlen/ Blöcke)	14
7. Firmenzeichen	5
8. VLMT	3
9. FWIT	8
10. Turm v. Hanoi	12

## ANHANG G. VERSUCHSDURCHGÄNGE IM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT

REIZABFOLGEN									SUBJEKTIVE EINSCHÄTZUNGEN		
<b>Baseline-Einschätzung</b>											
	CS+	CS-	UCS								CS+ SAM (Valenz, Erregung) CS- SAM (Valenz, Erregung) Stresskala UCS Schmerzskala, SAM (Valenz, Erregung)
<b>Habituationsphase</b>											
H1	CS-	CS+	CS-	CS+	CS-	CS-	CS+	CS+	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung) Stresskala		
H2	CS-	CS+	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung) Stresskala		
<b>Akquisitionsphase</b>											
A1	CS-	CS-	CS+	CS+	CS-	CS-	CS+	CS+	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)		
A2	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+	CS+	CS-	CS-	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)		
A3	CS+	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-	CS-	CS+ SAM (Valenz, Erregung) CS- SAM (Valenz, Erregung) Stresskala UCS Schmerzskala, SAM (Valenz, Erregung)		
A4	CS+	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-	CS-	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)		
A5	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)		
A6	CS-	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+	CS+ SAM (Valenz, Erregung) CS- SAM (Valenz, Erregung) Stresskala		
<b>Einnahme der Kapsel</b>									<b>&amp; Einschätzung der CS-UCS-Kontingenz</b>		
Nach 110 Minuten:									UCS Schmerzskala, SAM (Valenz, Erregung)		
<b>Extinktionsphase</b>											
E1	CS+	CS-	CS-	CS+	CS-	CS+					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)
E2	CS-	CS+	CS-	CS+	CS+	CS-					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)
E3	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+	CS-					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung) Stresskala
E4	CS-	CS+	CS+	CS-	CS+	CS-					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)
E5	CS-	CS+	CS-	CS-	CS+	CS+					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung)
E6	CS+	CS-	CS+	CS-	CS+	CS-					CS+ SAM (Valenz/ Erregung) CS- SAM (Valenz/ Erregung) Stresskala

Anmerkung: Die Zeitpunkte der UCS-Darbietungen sind rot unterlegt.

## ANHANG H. INSTRUKTIONEN ZUM KONDITIONIERUNGSEXPERIMENT

### Instruktion zum allgemeinen Ablauf

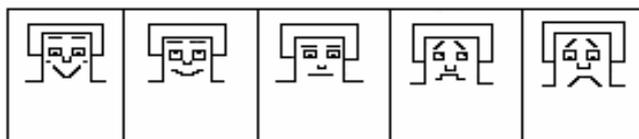
Die folgende Aufgabe besteht darin, dass mitten auf dem Bildschirm vor Ihnen rasch abwechselnd eine Zahl zwischen eins und vier erscheint. Sobald eine Zahl erscheint, die mit der gerade vorausgegangenen Zahl übereinstimmt, also z.B. 2mal die eins, 2mal die 2 usw., sollen Sie die schwarze Taste drücken. Bitte seien Sie sorgfältig in der Ausführung Ihrer Aufgabe.

Im Hintergrund werden Sie über Kopfhörer zwei verschieden hohe Töne hören, und ab und zu ein lautes Rauschen. Sie werden auch ab und zu den elektrischen Reiz am Finger erhalten. Die Aufgabe wird einige Male unterbrochen werden, und Sie werden dann am Bildschirm einige Einschätzungen zu den Tönen vornehmen. Ihre primäre Aufgabe ist jedoch bei dem Ganzen die Zahlenaufgabe auszuführen.

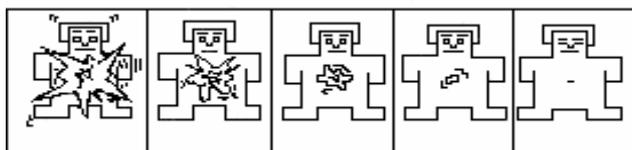
### Instruktion zu den Toneinschätzungen mittels der SAM

Bitte schätzen Sie den Ton ein, den Sie hören, indem sie den Cursor bewegen.

Wie angenehm wirkt der Ton auf Sie?



Wie aufregend wirkt der Ton auf Sie?





---

## ANHANG J. NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS

### Test zum räumlichen Denken (adaptiert von Franklin et al., 1992)

#### Version „Scheune“ Blatt 1.

**Lesen Sie bitte die untenstehende Beschreibung.**

**Stellen Sie sich den Raum vor, in dem Sie sich angeblich befinden. Versuchen Sie sich die Lage der fettgedruckten Gegenstände einzuprägen!**

**Sie haben dazu zwei Minuten Zeit – die Untersuchungsleiterin wird Sie danach unterbrechen.**

#### In der Scheune

Sie besuchen Ihren Freund Paul auf seinem Bauernhof und sind auf Ihrem Streifzug in die Scheune gelaufen. In der Mitte der Scheune steht ein Strohballen. Er ist über einen Meter hoch und aus fest gepresstem Stroh. Sie klettern auf ihn und können von ihm aus gut die Scheune überblicken. Über Ihrem Kopf hängt eine gerade **Leiter** der Länge nach an Haken von der Decke herunter. So, wie sie hängt, wirkt sie ein wenig wie eine Liane im Dschungel. Unter Ihnen befindet sich ein riesiger **Holzklotz**. Ein Riss erstreckt sich über die ganze Länge einer Seite. Hinter Ihnen hängt eine geflochtene **Hängematte**. Sie ist an zwei parallelen Holzbalken befestigt, die quer durch die Scheune verlaufen. Vor Ihnen liegt eine **Heugabel** auf einigen Kisten. Man kann kaum ihren Holzgriff erkennen vor lauter Schmutz, der sich darauf angesammelt hat. Rechts von Ihnen ist ein großes **Fass**. Das Holz aus dem es gemacht ist, sieht feucht aus und verrottet. Links von Ihnen hängt locker gewickelt eine **Rolle Seil** von einem großen Haken an der Scheunenwand herunter. Das Seil ist ausreichend stark um eine schwere Maschine auf den Heuboden zu heben. Hinter Ihrem Rücken bemerken sie eine buntgescheckte **Katze**, die auf einem anderen Strohballen sitzt. Sie werden von Ihr aufmerksam beobachtet. Ein **Feuerlöscher** hängt für den Notfall rechts von Ihnen an der Wand. Es wurde wohl schon lange keiner gebraucht, denn er ist ganz verstaubt. Pauls **Traktor** ist links von Ihnen abgestellt. Es ist ein nagelneues Modell. Über dem Tor vor Ihnen, durch das Sie eingetreten sind, hängt ein echtes **Hufeisen**. Es soll Glück bringen.

**Version „Scheune“ Blatt 2.**

**Stellen Sie sich nun vor, dass Sie sich auf der beschriebenen Stelle nach rechts um 90° wenden.**

In welcher neuen Lage liegen nun die Gegenstände zu Ihnen?

Bitte kreuzen Sie jeweils nur ein Kästchen an:

- |              |                                |                                 |                                |                                 |                               |                                |
|--------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Leiter       | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Holzklotz    | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Hängematte   | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Heugabel     | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Fass         | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Rolle Seil   | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Katze        | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Feuerlöscher | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Traktor      | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |
| Hufeisen     | <input type="checkbox"/> links | <input type="checkbox"/> rechts | <input type="checkbox"/> vorne | <input type="checkbox"/> hinten | <input type="checkbox"/> oben | <input type="checkbox"/> unten |

**Version „Schrebergarten“ Blatt 1.**

**Lesen Sie bitte die untenstehende Beschreibung.**

**Stellen Sie sich den Raum vor, in dem Sie sich angeblich befinden. Versuchen Sie sich die Lage der fettgedruckten Gegenstände einzuprägen!**

**Sie haben dazu zwei Minuten Zeit – die Untersuchungsleiterin wird Sie danach unterbrechen.**

**Im Garten**

Tante Martha hat Sie in Ihren Schrebergarten mitgenommen. Sie steigen auf den großen Baumstumpf in der Mitte des Gartens, das einzige, was von der alten Kastanie noch übrig geblieben ist. Es ist ein hoher Stumpf und sie stehen auf ihm recht wackelig, während Sie den Garten begutachten. Unter ihren Füße steht eine große **Gießkanne**. Sie ist aus Metall und ihre Farbe ist dunkel angelaufen. Über Ihrem Kopf hängt ein **Vogelhäuschen** aus der Krone des Kirschbaums. Die hellen Holzseiten aus Kiefer sind schief zusammengefügt, wahrscheinlich das Werk Ihres Neffen. Hinter Ihnen liegt auf dem Rasen zusammengerollt der grüne **Gartenschlauch**. Farblich hebt er sich kaum vom Rasen ab und wäre deswegen fast zu übersehen. Ein großer **Rosenstrauch** steht vor Ihnen. Er wirkt etwas verwuchert und hat viele rosa Blüten. Links von Ihnen steht eine **Regentonne** aus weißem Kunststoff. Sie ist halb gefüllt mit trübem Wasser; oben hat sie einen Riss. Auf der rechten Seite steht ein alter **Grill**. Er sieht so verrostet und verkrustet aus, dass er nicht mehr benutzbar wirkt. Neben dem Rosenstrauch steht aufgespannt ein weiß-gelb gestreifter **Sonnenschirm**, unter dem Tante Martha schläft. Er ist so groß, dass noch locker eine zweite Person unter ihm Platz hätte. Hinter Ihnen ist eine **Schubkarre** an den Gartenzaun gelehnt. Sie ist zum Zaun gekippt und die roten Griffe zeigen nach oben. Neben dem Grill ist der **Rasenmäher** unter einer Überdachung abgestellt. Er ist mit etwas Öl verschmiert und Gras klebt an ihm. Links von Ihnen liegt ein **Rechen** auf der Erde. Es könnte gefährlich werden, wenn man darauf tritt.

**Version „Schrebergarten“ Blatt 2.**

**Stellen Sie sich nun vor, dass Sie sich auf der beschriebenen Stelle nach rechts um 90° wenden.**

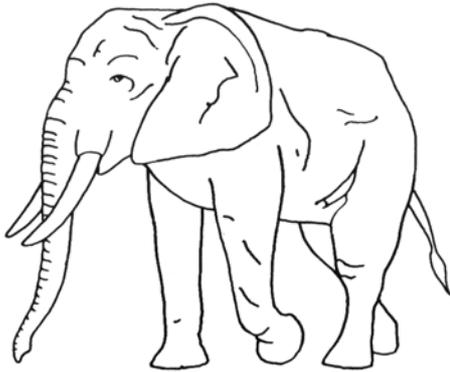
In welcher neuen Lage liegen nun die Gegenstände zu Ihnen?

Bitte kreuzen Sie jeweils nur ein Kästchen an:

Gießkanne	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Vogelhäuschen	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Gartenschlauch	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Rosenstrauch	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Regentonne	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Grill	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Sonnenschirm	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Schubkarren	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Rasenmäher	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten
Rechen	<input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> rechts	<input type="checkbox"/> vorne	<input type="checkbox"/> hinten	<input type="checkbox"/> oben	<input type="checkbox"/> unten

## Bilderergänzungstest

Bsp. Elefant (aus dem FBT; Kessler et al., 1993) als Priming-Stimulus in den zu kategorisierenden Karten.



### Instruktion

Sie werden jetzt Bilder sehen, die noch nicht fertig gemalt sind. Was erkennen Sie in diesen angedeuteten Umrissen? Sie haben 4 Sekunden Zeit für ein Bild zum Antworten.

Bsp. unvollständigste Umrissstufe des Elefantens, welcher zu identifizieren ist.



---

**ANHANG K. MESSUNG SUBJEKTIVER THC-WIRKUNGEN****Visuelle Analogskalen zur Stimmungseinschätzung (Bond & Lader, 1974)**

**Bitte schätzen Sie Ihre Stimmung auf den Skalen ein,  
indem Sie ein Kreuz zwischen die zwei Pole setzen.**

**Ich fühle mich...**

wachsam	●	—————	●	schläfrig
gelassen	●	—————	●	aufgeregt
stark	●	—————	●	schwach
benommen	●	—————	●	klar denkend
gut koordiniert	●	—————	●	unbeholfen
träge	●	—————	●	energiegeladen
zufrieden	●	—————	●	unzufrieden
beunruhigt	●	—————	●	ruhig
geistig ver- langsamt	●	—————	●	schlagfertig
angespannt	●	—————	●	entspannt
aufmerksam	●	—————	●	verträumt
unfähig	●	—————	●	fähig
fröhlich	●	—————	●	traurig
feindselig	●	—————	●	freundlich
interessiert	●	—————	●	gelangweilt
verschlossen	●	—————	●	gesellig

## Fragebogen zu Substanzwirkungen

**Die folgenden Fragen erheben, wie Sie die Wirkung der Tablette empfinden.**

Beschreiben Sie kurz und stichwortartig Ihre bisherigen Erfahrungen mit Cannabis  
(erstmalige Einnahme, Dosis, Häufigkeiten, Gewohnheiten, ...)

*Beantworten Sie die Frage nur, wenn Sie zum ersten Mal diesen Fragebogen ausfüllen.*

.....

.....

### Inwieweit spüren Sie eine Veränderung...

- ...in Ihrer Wahrnehmung des Raumes?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Sehfähigkeit?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Hörfähigkeit?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihres Bewusstseins?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Körperwahrnehmung?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Stimmung?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Konzentrationsfähigkeit?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...in der Intensität Ihrer Gefühle?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer geistigen Leistungsfähigkeit?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert
- ...Ihrer Merkfähigkeit?  

verschlechtert

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

verbessert

- ...Ihrer spirituellen Empfindungen?  
 verschlechtert 

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

 verbessert
- ...einer Offenheit für neue Erfahrungen?  
 verringert 

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

 verstärkt
- ...in Ihrer Ablenkbarkeit?  
 verschlechtert 

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

 verbessert
- ...in der Klarheit Ihres Denkens?  
 verschlechtert 

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

 verbessert
- ...in der Genauigkeit Ihrer Arbeitsweise?  
 verschlechtert 

-2	-1	0	1	2
----	----	---	---	---

 verbessert

**Es folgen weitere Fragen zu Ihren Empfindungen und Wohlbefinden:**

- Fühlen Sie sich „high“?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Gefallen Ihnen die Wirkungen der Tablette?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Würden sie gerne noch eine Tablette nehmen wollen?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Haben Sie den Wunsch einen Joint zu rauchen?  
 nicht vorhanden 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 sehr stark
- Fühlen Sie sich desorientiert?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Fühlen Sie sich ängstlich?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Fühlen Sie sich körperlich geschwächt?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Ist Ihnen schwindelig?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Hat sich Ihr Körpergefühl verändert?  ja  nein  
 wenn ja, wie und was?.....
- Haben Sie Kopfschmerzen?  
 gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst

- Fühlen Sie sich verwirrt?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Ist Ihnen übel?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Tauchen irgendwelche Schuldgefühle in Ihnen auf?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Fühlen Sie sich verfolgt?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Fühlen Sie sich unwirklich oder unklar über Ihre Identität?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Fühlen Sie sich verärgert?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Haben Sie Herzklopfen?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Haben Sie einen trockenen Mund?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Haben Sie Schwierigkeiten beim Atmen?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst
- Haben Sie Halluzinationen?  ja  nein  
wenn ja, was für welche?.....
- Kommen Ihnen seltsame Ideen oder Gedanken?  ja  nein  
wenn ja, was für welche?.....
- Fühlen Sie sich in einer seltsamen Gemütsverfassung?  ja  nein  
wenn ja, was für eine?.....
- Wie würden Sie selbst darüber hinaus die empfundene Wirkung der Tablette beschreiben?  
.....  
.....
- Wie stark spüren Sie eine Wirkung der Tablette im Ganzen?

gar nicht 

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

 äußerst

## ANHANG L. ERGEBNISSE IN TABELLARISCHER ÜBERSICHT

**Tabelle AL-1.** Ergebnisse der *t*-Tests für unabhängige Stichproben für den Vergleich der Toneinschätzungen vor dem Start des Konditionierungsexperimentes zwischen den Untersuchungsgruppen.

Ton	Einschätzung	THC ( <i>n</i> = 12)		Plazebo ( <i>n</i> = 13)		<i>t</i> ( <i>df</i> )	<i>d</i>	<i>p</i>
		<i>M</i>	( <i>SD</i> )	<i>M</i>	( <i>SD</i> )			
Hoch (800 Hz)	Valenz	4.92	(1.44)	5.54	(2.11)	0.85 (23)	.340	.402
	Erregung	2.75	(1.54)	2.46	(1.66)	-0.45 (23)	.180	.658
Tief (500 Hz)	Valenz	5.42	(2.19)	5.23	(1.42)	-0.25 (23)	.100	.802
	Erregung	2.67	(1.37)	2.31	(1.44)	-0.64 (23)	.256	.530

**Tabelle AL-2.** Verteilung der Probanden innerhalb der Experimental- und der Tonbedingungsgruppen.

	Tonbedingung	CS <sup>+</sup> <sub>Ton hoch</sub>	CS <sup>+</sup> <sub>Ton tief</sub>
Substanz			
THC		5	7
Plazebo		8	5

**Tabelle AL-3.** Ergebnisse der 2 x 6 ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Messzeitpunkten (6-stufig) für die Stresseinschätzung innerhalb der Tonbedingungsgruppen.

Effekt	<i>df</i>	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>
Tonbedingung	1, 23	0.45	.019	.508
Zeit	5, 115	7.83	.254	.000***
Tonbedingung x Zeit	5, 115	0.28	.012	.807

\*\*\**p*<.001

**Tabelle AL-4.** Ergebnisse der 2 x 2 x 6 (Bewusstheit x CS-Typ x Block) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Konditionierungsphasen für die elektrodermalen Reaktionen auf die CS<sup>+</sup> und CS<sup>-</sup> in den Gruppen der Kontingenzbewusstheit (vorhandene vs. nicht vorhandene Bewusstheit).

Lernphase	Effekt	<i>df</i>	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>
Akquisition	Bewusstheit	1, 23	0.13	.006	.720
	CS-Typ	1, 23	3.24	.124	.085 <sup>x</sup>
	Bewusstheit x CS-Typ	1, 23	1.24	.051	.278
	Block	5, 115	6.52	.221	.000***
	Bewusstheit x Block	5, 115	1.03	.043	.404
	CS-Typ x Block	5, 115	0.86	.036	.510
	Bewusstheit x CS-Typ x Block	5, 115	0.62	.026	.683
Extinktion	Bewusstheit	1, 23	1.32	.054	.263
	CS-Typ	1, 23	4.07	.150	.056 <sup>x</sup>
	Bewusstheit x CS-Typ	1, 23	1.13	.047	.299
	Block	5, 115	1.81	.073	.117
	Bewusstheit x Block	5, 115	0.90	.038	.485
	CS-Typ x Block	5, 115	0.77	.032	.576
	Bewusstheit x CS-Typ x Block	5, 115	1.73	.070	.132

<sup>x</sup>*p*<.10, \*\*\**p*<.001

**Tabelle AL-5.** Ergebnisse der 2 x 4 (Gruppe x Messzeitpunkt) ANOVA mit Messwiederholung zu den einzelnen Messzeitpunkten für Items des Fragebogens zu Substanzwirkungen.

Fragen	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
Gesamtwirkung	Gruppe	1, 36	3.08	.079	.088 <sup>x</sup>
	Messzeitpunkt	3, 108	3.59	.091	.039*
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 108	1.37	.037	.261
Stimmung	Gruppe	1, 36	0.24	.007	.630
	Messzeitpunkt	3, 108	3.58	.090	.030*
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 108	1.72	.046	.184
Gefühlsintensität	Gruppe	1, 36	0.00	.000	1.00
	Messzeitpunkt	3, 108	0.38	.010	.648
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 108	1.44	.038	.245
„high“-Gefühl	Gruppe	1, 36	0.64	.018	.428
	Messzeitpunkt	3, 108	1.41	.038	.252
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 108	1.16	.031	.317
Gefallen an Kapselwirkungen	Gruppe	1, 29	0.77	.026	.388
	Messzeitpunkt	3, 87	1.79	.058	.155
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 87	1.62	.053	.192
Verwirrung	Gruppe	1, 36	0.16	.055	.155
	Messzeitpunkt	3, 108	1.26	.034	.286
	Gruppe x Messzeitpunkt	3, 108	1.64	.043	.207

<sup>x</sup>p<.10, \*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

**Tabelle AL-6.** Ergebnisse der 4-Felder- $\chi^2$ -Tests zu den beiden Messzeitpunkten für die dichotomen Fragebogenitems zu Substanzwirkungen.

Fragen	Messzeitpunkt	$\chi^2_{(1)}$	$\eta^2$	p
verändertes Körpergefühl	5 min	0.42	.011	.605
	140 min	0.11	.000	.915
	240 min	0.21	.042	.405
	300 min	0.32	.026	.605
seltsame Gemütsverfassung	5 min	0.00	.000	1.00
	140 min	0.00	.000	1.00
	240 min	3.26	.086	.230
	300 min	2.00	.052	.487

\*p<.05, \*\*p<.01, \*\*\*p<.001

Anmerkung: Bei einer Zelhäufigkeit < 5, werden die p-Werte des exakten Fisher-Yates-Tests berichtet.

**Tabelle AL-7.** Ergebnisse der 2 x 2 ANKOVA mit dem Zwischengruppenfaktor Gruppe und der jeweils entsprechenden abhängigen Variable aus der Baselinetestung als Kovariaten für die Variablen Spieldauer, -züge und Anzahl der Fehler im Turm von Hanoi nach der Kapselinnahme.

Abhängige Variable	Effekt	df	F	$\eta^2$	p
<b>Hauptuntersuchung</b>					
	Dauer	Gruppe	1, 36	0.62	.017
	Dauer Baseline	1, 36	2.25	.059	.142
Züge	Gruppe	1, 36	0.03	.001	.855
	Züge Baseline	1, 36	0.00	.000	.954
Fehler	Gruppe	1, 36	1.11	.030	.300
	Fehler Baseline	1, 36	0.00	.000	.994

Ich versichere, dass ich die vorliegende Diplomarbeit mit dem Titel „Der Einfluss von Delta-9-Tetrahydrocannabinol auf Lernen und Gedächtnis“ selbständig verfasst und außer den angegebenen keine weiteren Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie alle Zitate kenntlich gemacht habe.

Heidelberg, den

Johanna I. Koler

Ich stimme ausdrücklich zu, dass meine durch PD Dr. Christiane Hermann betreute Diplomarbeit mit dem Titel „Der Einfluss von Delta-9-Tetrahydrocannabinol auf Lernen und Gedächtnis“ nach Beendigung der Diplomprüfung wissenschaftlichen Zwecken zugänglich gemacht und in der Institutsbibliothek aufgestellt wird (Veröffentlichung nach § 6 Abs. 1 UrhG), sowie im Rahmen des § 51 UrhG zitiert werden kann.

Sämtliche Verwertungsrechte nach § 15 UrhG verbleiben bei der Verfasserin der Diplomarbeit.

Heidelberg, den

Johanna I. Koler

Heidelbergerstr. 51

69126 Heidelberg