

Kognition und Belohnungsverarbeitung bei chronischen Cannabiskonsumenten

Eine neuropsychologische und neurophysiologische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Marcel Matthias Daamen

aus

Goch

Bonn, 2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Philosophischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Zusammensetzung der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Michael Wagner
(*Vorsitzender*)

Prof. Dr. Martin Reuter
(*Betreuer und Gutachter*)

Prof. Dr. Henning Boecker
(*Gutachter*)

Prof. Dr. Ulrich Ettinger
(*Weiteres prüfungsberechtigtes Mitglied*)

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Juni 2016

Danksagungen:

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Martin Reuter, ohne dessen beharrliche und geduldige Betreuung die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Henning Boecker für die langjährige Unterstützung und die Begutachtung der Arbeit bedanken, und bei Herrn Dr. Lukas Scheef, der mir bereits seit der anfänglichen Planung der fMRI-Experimente mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat.

Mein Dank gilt gleichermaßen Prof. Dr. Christian Schütz, der mir die Gestaltung und praktische Umsetzung der dargestellten Untersuchungen im Rahmen der „*Intervention and Neurobiology in Cannabis Abuse*“ (INCA) - Studie ermöglicht hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Wagner für die freundliche Bereitschaft, den Vorsitz der Prüfungskommission zu übernehmen, und Herrn Prof. Dr. Ulrich Ettinger für die freundliche Bereitschaft, als weiteres Mitglied an der Prüfungskommission mitzuwirken.

Die praktische Umsetzung der vorgestellten Untersuchungen wäre nicht möglich gewesen ohne die tatkräftige Mitwirkung meiner Kolleginnen in der Arbeitsgruppe Klinische Neurowissenschaften in der Psychiatrie: Dr. Gisela Axmacher-Bopp, Julia Rittenbruch, Daniela Rottländer, Friederike Schildberg, Sandra Peters, Christina Huttman, Dana Beck, Tamara Freede und Wieslawa Trocka.

Nicht vergessen möchte ich natürlich die Cannabiskonsumenten und Kontrollprobanden, die an den dargestellten Studien teilgenommen haben.

Last, but not least, danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir in den ganzen Jahren ihren emotionalen Rückhalt (und manchmal: hilfreiche Ablenkungen) geschenkt haben, und mir dadurch eine unverzichtbare Stütze waren.

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
2	Allgemeiner Hintergrund	2
2.1	Was ist Cannabis?.....	2
2.2	Neuropharmakologische Grundlagen des Cannabiskonsums.....	3
2.3	Epidemiologie des Cannabiskonsums	5
2.4	Die nichtakuten Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum.....	6
2.4.1	Relevante Ursachen für nichtakute Störungen.....	7
2.4.2	Nichtakute Störungen von kognitiven Funktionen.....	11
2.4.2.1	Deklarative Lern- und Langzeitgedächtnisleistungen	12
2.4.2.2	Kurz- und Arbeitsgedächtnisleistungen	12
2.4.2.3	Aufmerksamkeitsleistungen.....	13
2.4.2.4	Exekutive Kontrollfunktionen	15
2.4.2.5	Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit	16
2.4.3	Nichtakute Störungen von motivationalen Funktionen.....	17
2.4.3.1	Klinische Berichte über "amotivationale" Syndrome.....	18
2.4.3.2	Observationsstudien bei nichtklinischen Populationen	18
2.4.3.3	Verhaltens- und Bildgebungsstudien mit motivationalen Paradigmen.....	19
2.4.3.4	Motivationale Entscheidungsleistungen	22
2.4.3.5	Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit	25
2.5	Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	27
3	Studie A: Kognitive Funktionen bei beratungssuchenden Cannabiskonsumern.....	28
3.1	Allgemeine Hintergründe	28
3.1.1	Kognitive Leistungen bei klinisch rekrutierten Populationen.....	28
3.1.2	Die subjektive Wahrnehmung der kognitiven Leistungen.....	30
3.2	Fragestellungen und Hypothesen.....	32
3.3	Methodik.....	33
3.3.1	Studienhintergrund	33
3.3.2	Probandenrekrutierung	34
3.3.2.1	Cannabiskonsumern	34
3.3.2.2	Kontrollgruppe	35
3.3.3	Allgemeiner Studienablauf.....	35
3.3.4	Verwendete Messinstrumente	36
3.3.4.1	Rationale der Testauswahl	36

3.3.4.2	Psychiatrisches Interview.....	37
3.3.4.3	Neuropsychologische Untersuchungssitzung	39
3.3.4.4	Weitere Testverfahren.....	45
3.3.5	Ablauf der neuropsychologischen Testung	46
3.3.6	Abschließende Gruppeneinteilung	46
3.3.7	Statistische Analysen.....	48
3.4	Resultate	48
3.4.1	Stichprobencharakterisierung.....	48
3.4.1.1	Allgemeine Hintergrundmerkmale	48
3.4.1.2	Psychiatrische Hintergrundmerkmale.....	50
3.4.1.3	Gebrauch von legalen und illegalen Rauschmitteln.....	51
3.4.1.4	Charakterisierung des Cannabiskonsums	53
3.4.1.5	Toxikologische Analysen.....	54
3.4.2	Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie	54
3.4.3	Zusammenhänge mit Cannabis-Konsumparametern	58
3.4.4	Zusammenhänge mit Hintergrundvariablen.....	59
3.4.5	Zusammenhänge zwischen CFQ und kognitiven Verhaltenstests	60
3.5	Diskussion	61
3.5.1	Hypothese 1: Kognitive Defizite.....	62
3.5.2	Hypothese 2: Subjektive kognitive Defizite.....	65
3.5.3	Hypothese 3: Kognitive Assoziationen zu Cannabis-Konsumparametern	68
3.5.4	Allgemeine methodische Diskussion	71
3.5.4.1	Rekrutierung und Stichprobenselektion.....	71
3.5.4.2	Die Einflüsse von Hintergrundvariablen	72
3.5.4.3	Quantifizierung des Substanzkonsums	73
3.5.4.4	Testauswahl.....	74
3.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	76
4	Studie B: Umkehrlernen bei Cannabiskonsumern.....	78
4.1	Allgemeiner Hintergrund.....	78
4.1.1	Grundsätzliche Begrifflichkeiten	78
4.1.2	Neurobiologische Korrelate von Umkehrlernleistungen.....	80
4.1.3	Umkehrlernen in der Suchtforschung	82
4.1.4	Der Einfluss von Cannabiskonsum auf Umkehrlernleistungen	83
4.2	Fragestellungen und Hypothesen.....	84

4.3	Methodik.....	86
4.3.1	Probandenrekrutierung.....	86
4.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	86
4.3.3	Allgemeiner Untersuchungsablauf.....	87
4.3.3.1	Probandenscreening.....	87
4.3.3.2	Vorabtermin.....	87
4.3.3.3	fMRI-Untersuchungstag.....	88
4.3.3.4	Dauer der Gesamtuntersuchung und Vergütung.....	88
4.3.3.5	Ethik.....	88
4.3.4	Aufgabenbeschreibung: Probabilistisches Umkehrlernen.....	89
4.3.4.1	Aufgabenprinzip.....	89
4.3.4.2	Zeitliche Struktur der Aufgabe.....	90
4.3.4.3	Probandeninstruktion.....	91
4.3.4.4	Abgeleitete Verhaltensparameter.....	93
4.3.5	Technische Ausstattung.....	94
4.3.5.1	Stimulusdarbietung.....	94
4.3.5.2	MRT-Datenakquisition.....	94
4.3.6	Begleitende Messinstrumente.....	95
4.3.7	Datenauswertung.....	96
4.3.7.1	Toxikologische Analysen der Urinproben.....	96
4.3.7.2	Demographische und Verhaltensdaten.....	96
4.3.7.3	MRT-Daten.....	97
4.4	Resultate.....	100
4.4.1	Stichprobenselektion.....	100
4.4.2	Allgemeine Hintergrundmerkmale und Konsumcharakteristika.....	100
4.4.3	Verhaltensdaten.....	103
4.4.4	Bildgebungsdaten.....	105
4.4.4.1	Aktivierungshaupteffekte innerhalb der beiden Gruppen.....	105
4.4.4.2	Direkter Gruppenvergleich.....	109
4.4.4.3	Beziehungen zu Cannabis-Konsumvariablen.....	110
4.5	Diskussion.....	112
4.5.1	Hypothese 1: Beeinträchtigte Umkehrlernleistungen.....	112
4.5.2	Hypothese 2: Abweichungen bei Hirnaktivierungsmustern.....	113
4.5.3	Hypothese 3: Assoziationen zu cannabisbezogenen Konsummerkmalen.....	118
4.5.4	Hypothese 4: Konfundierender Einfluss von Hintergrundmerkmalen.....	119

4.5.5	Allgemeine methodische Aspekte	121
4.5.5.1	Stichprobengröße	121
4.5.5.2	Stichprobencharakteristika.....	122
4.5.5.3	Wahl des Paradigmas	124
4.5.5.4	Technische Beschränkungen.....	125
4.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	126
5	Studie C: Risikowahlverhalten bei Cannabiskonsumenten.....	128
5.1	Allgemeiner Hintergrund.....	128
5.1.1	Risiko: Allgemeine Begrifflichkeiten und Konzepte	128
5.1.2	Neurale Korrelate der Risikoverarbeitung	130
5.1.3	Risikoverarbeitung innerhalb der Suchtforschung.....	132
5.1.4	Der Einfluss von Cannabis auf Risikowahlverhalten.....	133
5.2	Fragestellungen und Hypothesen.....	136
5.3	Methodik.....	137
5.3.1	Aufgabenbeschreibung: Risky Gains-Paradigma.....	137
5.3.1.1	Probandeninstruktion	140
5.3.1.2	Verhaltensparameter	140
5.3.2	Begleitende Fragebögen und Skalen	141
5.3.3	MRT-Datenakquisition.....	142
5.3.4	Datenauswertung.....	143
5.3.4.1	Hintergrundvariablen und Verhaltensdaten	143
5.3.4.2	Datenauswertung MRT-Daten	143
5.4	Resultate	145
5.4.1	Stichprobenselektion	145
5.4.2	Demographische und Konsummerkmale der Stichprobe.....	146
5.4.3	Persönlichkeitsfragebögen	148
5.4.4	Verhaltensdaten	149
5.4.5	Bildgebungsdaten	152
5.4.5.1	Aktivierungshaupteffekte innerhalb der beiden Gruppen.....	152
5.4.5.2	Direkter Gruppenvergleich	153
5.4.5.3	Beziehungen zu Cannabis-Konsumvariablen	155
5.4.5.4	Ergänzende Analysen zu methodischen Randfaktoren.....	156
5.5	Diskussion	160
5.5.1	Hypothese 1: Abweichungen beim Risikowahlverhalten	161

5.5.2	Hypothese 2: Abweichungen bei den Hirnaktivierungsmustern.....	162
5.5.3	Hypothese 3: Assoziationen zu cannabisbezogenen Konsumparametern.....	166
5.5.4	Hypothese 4: Konfundierende Einflüsse von Hintergrundmerkmalen	168
5.5.5	Allgemeine methodische Aspekte.....	171
5.5.5.1	Stichprobenmerkmale	171
5.5.5.2	Methodische Probleme des Paradigmas.....	171
5.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	173
6	Abschließende Diskussion	175
6.1	Cannabis und das Default Mode Network.....	178
6.2	Notwendige Stichprobenumfänge	179
6.3	Mögliche Moderatorvariablen	180
6.4	Konfundierende Einflüsse durch Hintergrundvariablen.....	183
6.5	Die Rolle von prädispositionellen Unterschieden	185
6.6	Die Auswahl der Testverfahren.....	186
6.7	Ausblick.....	187
	Literaturverzeichnis.....	190
	Abkürzungsverzeichnis	243
	Abbildungsverzeichnis	246
	Tabellenverzeichnis.....	247
	Anhänge	248

1 Zusammenfassung

Cannabis ist die gebräuchlichste illegale Rauschdroge der Welt. Seine akuten psychischen Rauschwirkungen wurden in zahlreichen tier- und humanexperimentellen Studien charakterisiert, aber es bleibt umstritten, in welchem Ausmaß regelmäßiger Cannabiskonsum längerfristige (und möglicherweise: dauerhafte) Veränderungen von Hirnfunktionen auslöst, die über den akuten Rauschzustand hinaus reichende psychische Störungen verursachen, und dadurch das Alltagsleben negativ beeinflussen können.

Die vorliegende Arbeit betrachtete die nichtakuten Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum auf zwei psychische Funktionsbereiche: Kognitive Leistungen, sowie motivationale Lern- bzw. Entscheidungsleistungen (Übersicht: *Kapitel 2*). Sie wurden bei einer Kohorte von regelmäßigen Cannabiskonsumern untersucht, die überwiegend im Rahmen einer therapeutischen Interventionsstudie rekrutiert wurden. Dabei untersuchte Studie A (*Kapitel 3*) das kognitive Leistungsvermögen der Konsumenten bei einer neuropsychologischen Testbatterie, die sprachlich-deklarative Lern- und Gedächtnis-, Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis-, sowie Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen prüfte, und zusätzlich die subjektive Wahrnehmung von kognitiven Ausfällen im Alltagsleben durch die Konsumenten selbst erfasste. Ausgehend von Studien, die bei Cannabiskonsumern abweichende Verhaltens- und Hirnaktivierungsmuster bei der *Iowa Gambling Task* beobachtet hatten, einer komplexen motivationalen Entscheidungsaufgabe, wurden bei einem Teil der Konsumenten zwei zusätzliche funktionelle Magnetresonanz-Tomographie (fMRI) – Experimente durchgeführt: Sie sollten neben den Verhaltensleistungen auch die hirnphysiologischen Korrelate zweier motivationaler Funktionsbereiche untersuchen, die nicht nur als kritisch für die Bewältigung der *Iowa Gambling Task* angesehen werden, sondern für die Suchtforschung im Allgemeinen eine hohe Augenscheinvalidität besitzen: Dabei untersuchte Studie B (*Kapitel 4*) die Fähigkeit der Cannabiskonsumern zur flexiblen Anpassung an wechselnde Belohnungs- bzw. Bestrafungskontingenzen im Rahmen eines probabilistischen Umkehrlernparadigmas, während Studie C (*Kapitel 5*) die Verarbeitung einer Risikowahlaufgabe betrachtete.

Keine der drei Studien konnte statistisch robuste Belege für kognitive oder motivationale Störungen bei den hier untersuchten Cannabiskonsumern liefern, was mit einer Reihe von anderen Negativbefunden in der Cannabisliteratur vereinbar ist, aber gleichermaßen mit verschiedenen methodischen Beschränkungen der Experimente zusammenhängen könnte. In diesem Sinne werden in der abschließenden Diskussion (*Kapitel 6*) mögliche Implikationen für eine optimierte Gestaltung von zukünftigen Forschungsstudien diskutiert.

2 Allgemeiner Hintergrund

2.1 Was ist Cannabis?

Cannabis ist ein Sammelbegriff für Rauschmittel, die aus der Hanfpflanze gewonnen werden (Potter, 2014). In Europa sind besonders zwei Erscheinungsformen verbreitet, die häufig als Synonym für Cannabis betrachtet werden: Dabei bezeichnet **Marijuana** ein Krautgemisch aus Blüten, Blättern und Stängeln („Gras“), während **Haschisch** aus den Harzabsonderungen der Pflanze gewonnen wird, die vom übrigen Pflanzenmaterial getrennt und zu Klumpen gepresst werden (Earleywine, 2002; L. Iversen, 2000). Daneben haben **Sinsemilla**-Präparationen stark an Bedeutung gewonnen, die aus den reinen, nicht bestäubten Blütenständen der weiblichen Pflanzen hergestellt werden, und besonders hohe Konzentrationen der psychotropen Wirkstoffe enthalten können (Slade, Mehmedic, Chandra, & ElSohly, 2012).

Cannabis kann auf unterschiedliche Weise konsumiert werden: Während die intravenöse Verabreichung hauptsächlich in laborexperimentellen Studien angewandt wird (z.B. D'Souza et al., 2004), ist die **orale Einnahme**, z.B. in fetthaltigen Nahrungsmitteln oder Teegetränken, in manchen nah- und fernöstlichen Kulturen seit Jahrhunderten bekannt (Earleywine, 2002; L. Iversen, 2000). Am gebräuchlichsten dürfte aber das **Rauchen bzw. Inhalieren** sein: Meist wird Cannabis in **Zigaretten** („Joints“) **oder Pfeifen** konsumiert, denen Tabak zugemischt wird, um eine gleichmäßigere Verbrennung zu erreichen (vgl. Agrawal, Budney, & Lynskey, 2012). Beim Konsum mittels **Wasserpfeifen** („Bong“) wird der heiße Rauch durch Wasser geleitet, um den Rauch abzukühlen, und atemreizende Bestandteile auszufiltern (L. Iversen, 2000). Eine aktuellere Entwicklung sind **Vaporisatoren**, bei denen (wie bei E-Zigaretten) das Cannabis nicht verbrannt, sondern soweit erhitzt wird, dass nur die psychisch aktiven Bestandteile in den gasförmigen Zustand übergehen, was deren effizientere Aufnahme ermöglichen, und schädliche Nebenwirkungen durch das Inhalieren von toxischen oder karzinogenen Verbrennungsprodukten verringern soll (Budney, Sargent, & Lee, 2015).

Cannabis löst einen charakteristischen Rauschzustand aus, der durch komplexe physiologische und psychologische Effekte gekennzeichnet ist. Dazu gehören **körperliche Veränderungen**, z.B. ein Anstieg der Herzschlagrate, eine Ausweitung von peripheren Blutgefäßen (die äußerlich häufig als Augenrötung sichtbar wird), Trockenheitsgefühle im Mund, aber gelegentlich auch aversivere Symptome wie Übelkeit, Schwindel, oder Kopfschmerzen (Earleywine, 2002; Grotenhermen, 2003; L. Iversen, 2000; Zuurman, Ippel, Moin, & van Gerven, 2009). Außerdem kommt es häufig zu **psychomotorischen Beeinträchtigungen**

(Broyd, van Hell, Beale, Yücel, & Solowij, 2016; Zuurman et al., 2009), und es treten charakteristische **sensorische und kognitive Veränderungen** ein: Die Betroffenen nehmen häufig eine Intensivierung von sensorischen Eindrücken, und teilweise eine Verbesserung der Konzentrations-, Kreativitäts- und Denkleistungen an sich wahr, berichten aber auch über eine verlangsamte Zeitwahrnehmung und stärkere Vergesslichkeit (Earleywine, 2002; Green, Kavanagh, & Young, 2003; L. Iversen, 2000). Laborexperimentelle Studien mit objektiven Verhaltenstests unterstützen die subjektiv wahrgenommenen Störungen der Zeitwahrnehmung (Atakan, Morrison, Bossong, Martin-Santos, & Crippa, 2012) und der deklarativen Lern- und Gedächtnisleistungen (z.B. Curran, Brignell, Fletcher, Middleton, & Henry, 2002; Schoeler & Bhattacharyya, 2013), können die subjektiven Berichte über kognitive Verbesserungen aber nur selten bestätigen: Stattdessen werden häufig (wenngleich nicht durchgängig) akute Leistungsdefizite berichtet, z.B. bei Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnistests (Curran et al., 2002; Morrison et al., 2009; Schoeler & Bhattacharyya, 2013), Aufmerksamkeitstests (z.B. Curran et al., 2002; D'Souza et al., 2004; Hunault et al., 2009), oder bei Aufgaben zur Verhaltensunterdrückung (McDonald, Schleifer, Richards, & de Wit, 2003; Metrik et al., 2012), zum planenden (Ramaekers et al., 2006), schlussfolgernden oder divergenten Denken (Curran et al., 2002; Morrison et al., 2009). Zu den wichtigsten Gründen, Cannabis zu konsumieren, dürfte aber seine Fähigkeit gehören, **affektive Veränderungen** auszulösen, d.h. positive Stimmungszustände zu fördern (z.B. subjektive Zustände von Euphorie, Neigung zu Lachanfällen), bzw. negative Stimmungszustände zu reduzieren (z.B. Stress, Anspannung: Green et al., 2003; Reilly, Didcott, Swift, & Hall, 1998). Allerdings machen Konsumenten gelegentlich auch die gegensätzliche Erfahrung, dass Cannabis aversive Zustände nicht nur *dämpfen*, sondern auch *auslösen* kann (z.B. Angst-, Depersonalisations- oder psychotische Zustände), obwohl diese Nebenwirkungen bevorzugt bei hohen Dosierungen auftreten, und von situativen und individuellen Faktoren (z.B. der Ausgangsstimmung, Erwartungen an das Rauscherleben) beeinflusst werden (Crippa et al., 2009; D'Souza et al., 2004; Green et al., 2003; L. Iversen, 2000; Moreira & Lutz, 2008; Morrison et al., 2009).

2.2 Neuropharmakologische Grundlagen des Cannabiskonsums

Die Cannabispflanze enthält über 100 charakteristische Verbindungen, die als pflanzliche (=Phyto-) Cannabinoide bezeichnet werden (ElSohly & Gul, 2014). Dabei beruhen die berauschenden Wirkungen von Cannabis hauptsächlich auf einem Bestandteil, dem **Δ^9 -Tetrahydrocannabinol** (THC: Gaoni & Mechoulam, 1964), während andere Phytocannabinoide keine oder allenfalls schwache Rauschwirkungen entfalten (L. Iversen, 2000): Allerdings wird

zumindest einem anderen Hauptbestandteil, dem **Cannabidiol** (CBD), eine eigenständige angst- und psychosehemmende Wirkung zugeschrieben (Zuardi, Crippa, Hallak, Moreira, & Guimaraes, 2006), und es wird diskutiert, dass CBD nicht nur die angst- und psychosefördernden Wirkungen von THC einschränkt, sondern auch seine negativen kognitiven Effekte dämpft (Earleywine, 2002; C. J. A. Morgan & Curran, 2008; C. J. A. Morgan et al., 2012; kritische Diskussion: Niesink & van Laar, 2013).

Der pharmakologische Hauptansatzpunkt von THC ist das körpereigene **endocannabinoide (eCB) Transmittersystem**, dem mindestens zwei Rezeptorklassen (CB1 und CB2) und verschiedene Endocannabinoid-Transmitter angehören, z.B. Anandamid (N-arachidonoyl-ethanolamin) und 2-AG (2-arachidonylglycerol), deren Produktion und Abbau durch spezifische eCB-Enzyme reguliert wird, z.B. die Fettsäure-Amid-Hydroxylase (FAAH: Howlett et al., 2002; Lu & Mackie, 2016). Die Rauschwirkung von Δ^9 -THC wird primär durch die Aktivierung von CB1-Rezeptoren vermittelt (Huestis et al., 2001; Pertwee, 2008), dem vorherrschenden eCB-Rezeptor im Gehirn, der in zahlreichen motorisch, kognitiv und affektiv relevanten Hirnstrukturen (z.B. den Basalganglien, Cerebellum, Hippocampus, der basolateralen Amygdala, und assoziativen und limbischen Cortexarealen) in hohen Konzentrationen nachzuweisen ist (Glass, Dragunow, & Faull, 1997; Herkenham et al., 1990).

Allerdings bleiben die neurophysiologischen Mechanismen des Cannabisrauschs weitgehend unklar. Grundsätzlich agiert das eCB-System auf synaptischer Ebene als retrograder Messenger, d.h. die Aktivierung von postsynaptischen Neuronen bewirkt eine zeitlich und räumlich begrenzte Ausschüttung von Endocannabinoiden, die jenseits des synaptischen Spalts an die präsynaptisch lokalisierten CB1-Rezeptoren binden: Die Rezeptoraktivierung löst intrazelluläre Mechanismen in der präsynaptischen Zelle aus, welche die Ausschüttung des jeweiligen exzitatorischen oder inhibitorischen Transmitters zeitweilig unterdrücken (allgemeine Übersicht: Lu & Mackie, 2016). Da CB1-Rezeptoren auf exzitatorischen (z.B. Glutamat) wie auf inhibitorischen Synapsen (besonders: γ -Aminobuttersäure, GABA) vorkommen, kann ihre Aktivierung sowohl eine inhibierende, als auch eine disinhibierende Wirkung entfalten. eCB-Mechanismen spielen eine bahnende Rolle bei bestimmten synaptischen Plastizitätsformen (Ohno-Shosaku, Tanimura, Hashimoto, & Kano, 2012), und unterstützen die Synchronisierung von oszillatorischen Aktivitäten in neuronalen Netzwerken (Soltesz et al., 2015). Anders als natürliche eCB-Mechanismen bewirkt die äußerliche Einnahme von Cannabis aber eine zeitlich und räumlich unspezifische CB1-Aktivierung, die diese Feinabstimmung beeinträchtigen sollte (Riedel & Davies, 2005): Dies unterstützen Elektroenzephalographie (EEG) – Humanstudien, die eine schwächere Kohärenz der frontalen Aktivität im

Theta-Frequenzband (Morrison et al., 2011), und gestörte Oszillationen im Gamma-Frequenzband (Cortes-Briones et al., 2015) berichten. Synchronisierten Oszillationen im Gamma- und Theta-Frequenzbereich wird eine wichtige Vermittlerrolle bei Wahrnehmungs- bzw. Gedächtnisprozessen zugeschrieben: Cannabisinduzierte Störungen dieser Mechanismen könnten in diesem Sinne zu den kognitiven Symptomen des Rauschzustands beitragen (Übersicht: Skosnik, Cortes-Briones, & Hajós, 2016). Allerdings scheint diese beeinträchtigte Synchronisation der neuronalen Netzwerke die Hirnaktivität nicht zwingend zu dämpfen, denn SPECT (*Single Photon Emission Tomography*) und PET (*Positron Emission Tomography*) – Studien zeigen häufig eine Zunahme des zerebralen Blutflusses bzw. Glukosemetabolismus (besonders in präfrontalen, cingulären und insulären Arealen; Übersicht: Martin-Santos et al., 2010). Die systemischen Effekte von Cannabis sind also komplexer, als seine inhibitorische Wirkung auf synaptischer Ebene vermuten lässt, und bedürfen vertiefter Forschung.

2.3 Epidemiologie des Cannabiskonsums

Cannabis ist die weltweit gebräuchlichste illegale Droge, mit einer geschätzten Ein-Jahres-Konsumprävalenz von 2,7-4,9% in der Altersklasse der 15-64-jährigen (UNODC, 2014). Während die Prävalenzraten in Deutschland zwischen 1980 und 2003 kontinuierlich zunahmen, wiesen aktuellere epidemiologische Daten zunächst auf eine Stabilisierung hin, bzw. zeigten sogar auf eine leicht rückläufige Entwicklung bei jungen Erwachsenen, welche die hauptsächliche Konsumentengruppe darstellen (Kraus, Pabst, Piontek, & Gomes de Matos, 2013): So beobachtet der aktuellste *Epidemiologische Suchtsurvey 2012* (Pabst, Kraus, Matos, & Piontek, 2013) die höchsten Ein-Jahres- bzw. 30-Tage-Konsumprävalenzen bei den jungen Erwachsenen zwischen 18-20 Jahren (16,2% bzw. 7,3%), während die Raten bei 21-24-Jährigen (13,7% bzw. 6,5%) und 24-29-Jährigen (9,8% bzw. 4,8%) bereits rückläufig waren (Kraus, Pabst, Gomes de Matos, & Piontek, 2014). Andererseits weisen jüngste Daten aus dem *Alkoholsurvey 2014* der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung darauf hin, dass die Konsumprävalenzen bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wieder steigen: So stieg zwischen 2010 und 2014 die 30-Tage-Prävalenz bei den 12- bis 17-jährigen von 1,7% auf 3%, und bei den 18- bis 25-jährigen von 5,3% auf 7,4% (Orth & Töppich, 2015).

Allerdings zeigt nur ein Teil der aktuellen Konsumenten ein problematisches Konsummuster: Die Ein-Jahres-Prävalenzschätzungen für Cannabismisbrauch und -abhängigkeit im *Epidemiologischen Suchtsurvey 2012* fielen mit je 0,5% der 18-64-jährigen erheblich niedriger als die Ein-Jahres- und 30-Tage-Konsumprävalenzen aus, erreichten aber bei den 21- bis

29-jährigen weiter bis zu 2,3%: Rechnet man die Schätzungen auf die deutsche Gesamtbevölkerung der 18-64-jährigen hoch, müssten über 500000 Menschen einen missbräuchlichen oder abhängigen Cannabiskonsum zeigen (Pabst et al., 2013). Dabei kommt vermutlich nur ein geringer Teil mit therapeutischen Angeboten in Kontakt, obwohl die *Deutsche Suchthilfestatistik 2013* zeigt, dass der Anteil der Klienten in ambulanten oder stationären Suchthilfeeinrichtungen, die hauptsächlich wegen cannabisbezogener Diagnosen Behandlung suchten, stark angestiegen ist, und mit 15,4% der ambulanten und 7,1% der stationären Behandlungen die zweitgrößte Gruppe darstellt (H. Brand, Steppan, Künzel, & Braun, 2014). Aus dieser Perspektive sind missbräuchlicher Cannabiskonsum und seine Folgen für die öffentliche Gesundheitsversorgung also durchaus von praktischem Interesse.

2.4 Die nichtakuten Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum

Angesichts des vergleichsweise hohen Verbreitungsgrads von regelmäßigem Cannabiskonsum wird häufig die Frage nach seinen gesundheitlichen Risiken gestellt: Sie ist nicht nur für die öffentliche Gesundheitsversorgung relevant (z.B. für die Planung von Aufklärungs- und Präventionsmaßnahmen, oder die Bereitstellung von therapeutischen Angeboten), sondern kann im Sinne einer evidenzbasierten Drogenpolitik auch die gesetzliche Regulierung von Cannabiskonsum, -besitz und -handel rational beeinflussen (Hall & Degenhardt, 2012).

Dabei sind neben den Risiken des **akuten** Cannabisrauschs (z.B. durch Fahren unter Drogeneinfluss: Asbridge, Hayden, & Cartwright, 2012) die **nichtakuten** (d.h. über den Rauschzustand hinaus bestehenden) Risiken eines regelmäßigen Cannabiskonsums zu erwägen. Gerade die epidemiologische Forschungsliteratur diskutiert Zusammenhänge mit körperlichen (z.B. pulmologischen, kardiovaskulären, onkologischen) und psychiatrischen Erkrankungen (allgemeine Übersichten: Hall, 2015; Volkow, Baler, Compton, & Weiss, 2014). Dazu gehört die „gateway“-Hypothese (Kandel, 1975), wonach Cannabis als Einstiegsdroge in den Konsum von „härteren“ Drogen dient (kritische Diskussionen: Degenhardt et al., 2010; Fergusson, Boden, & Horwood, 2006), oder die fortdauernde Diskussion, in welchem Umfang chronischer Cannabiskonsum die Entstehung von psychotischen, depressiven oder Angsterkrankungen begünstigt (Übersichten: Crippa et al., 2009; Degenhardt, Hall, Lynskey, Coffey, & Patton, 2012; Moore et al., 2007; Radhakrishnan, Wilkinson, & D'Souza, 2014). Allerdings bleibt zu klären, inwieweit chronischer Cannabiskonsum tatsächlich eine kausale Rolle spielt, oder konfundierte Hintergrundfaktoren bzw. gemeinsame Risikofaktoren (z.B. genetische, Persönlichkeits- und psychosoziale Merkmale) die Assoziation vermitteln (Degenhardt et al., 2012; Gage, Hickman, & Zammit, 2016; Hall, 2015). Die robustesten Be-

lege für Kausalzusammenhänge existieren bei psychotischen Erkrankungen, wobei auch hier der moderierende Einfluss von zusätzlichen Vulnerabilitätsfaktoren (z.B. familiären Prädispositionen, genetischen Merkmalen) im Sinne eines Diathese x Stress-Modells zu erwägen ist (ausführliche Diskussionen: Gage et al., 2016; Moore et al., 2007; Radhakrishnan et al., 2014; Volkow et al., 2016).

Die vorliegende Arbeit wird näher auf mögliche nichtakute Effekte von chronischem Cannabiskonsum auf zwei übergeordnete psychische Funktionsbereiche eingehen: **Kognitive** und **motivationale Funktionen**. Dazu soll zunächst der aktuelle Forschungsstand zu diesen beiden Themenbereichen kurz zusammengefasst werden, um die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchungen herzuleiten. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die vorhandenen Humanbefunde überwiegend aus quasi-experimentellen Fall-Kontroll-Studien stammen, die meist aktuelle Cannabiskonsumern außerhalb des akuten Rauschzustands untersuchen, und mit nichtkonsumierenden Kontrollprobanden (und vereinzelt: ehemaligen Konsumenten, z.B. Fried, Watkinson, & Gray, 2005) vergleichen (Volkow et al., 2016). Hier ist zu beachten, dass auftretende Abweichungen der Konsumenten durch eine Reihe von Mechanismen verursacht werden können, deren hirnhysiologischen und psychologischen Auswirkungen unterschiedlich dauerhaft sind, und sich besonders bei Untersuchungen nach kurzen Abstinenzintervallen (Stunden bis Tage) zeitlich überlagern können, was die Interpretation von gefundenen Unterschieden komplex macht. Aus diesem Grund beginnen die folgenden Darstellungen mit einer kurzen Erörterung von relevanten Ursachenfaktoren für nichtakute Störungen bei Cannabiskonsumern.

2.4.1 Relevante Ursachen für nichtakute Störungen

Die meisten Forschungsdaten, die auf nichtakute Störungen bei chronischen Cannabiskonsumern hindeuten, stammen aus Studien, bei denen Konsumenten nach minimalen Abstinenzintervallen von Stunden bis Tagen getestet wurden (z.B. Solowij et al., 2002; Whitlow et al., 2004): So beobachtete eine quantitative Metaanalyse (Schreiner & Dunn, 2012) schwache bis moderate kognitive Defizite (mit standardisierten Mittelwertdifferenzen [SMD] bis zu 0,36), solange Studien mit kurzen Abstinenzintervallen eingeschlossen wurden, fand aber erheblich niedrigere und nichtsignifikante Effektstärken, wenn nur Studien mit Abstinenzintervallen ≥ 28 Tagen berücksichtigt wurden. Eine aktuellere Metaanalyse, die sich auf Gedächtnistests beschränkte (Schoeler, Kambeitz, Behlke, Murray, & Bhattacharyya, 2016), beobachtete ebenfalls, dass die Defizite bei Studien mit durchschnittlich < 10 Tagen Abstinenzdauer (SMD=0,33) erheblich stärker ausfielen als bei Studien mit ≥ 10 Tagen Abstinenz-

dauer (SMD=0,15). Außerdem weisen Studien, bei denen kognitive Leistungen längsschnittlich untersucht wurden, auf eine graduelle Rückbildung anfänglicher Defizite hin (Hanson et al., 2010; Pope, Gruber, Hudson, Huestis, & Yurgelun-Todd, 2001). Das spricht insgesamt dafür, dass die kognitiven Defizite bei chronischen Cannabiskonsumenten stark durch *reversible* Faktoren beeinflusst werden (Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2001; Schreiner & Dunn, 2012).

Die Latenz, Stärke und Dauer des akuten Cannabisrauschs hängt vom Aufnahmeweg und der verwendeten THC-Dosis ab: Während die Rauschwirkung bei oraler Aufnahme verzögert einsetzt, und bis zu 12 Stunden andauern kann, setzen die subjektiven Rauschwirkungen beim Rauchen bzw. Inhalieren typischerweise innerhalb von Sekunden bis Minuten ein, und erreichen nach 15-30 Minuten ein Maximum, um innerhalb von 2-3 Stunden abzuklingen (Grotenhermen, 2003). Ähnliches gilt für kognitive Effekte in laborexperimentellen Studien: Obwohl bei extrem komplexen Anforderungen (Flugsimulator-Training) vereinzelt auch nach 24 Stunden noch Störungen berichtet wurden (Leirer, Yesavage, & Morrow, 1991), klingen die kognitiven Akutwirkungen einzelner THC-Gaben wie das subjektive Rauscherleben meist innerhalb weniger Stunden ab (Chait & Perry, 1994; Curran et al., 2002). Durch ausreichend lange minimale Abstinenzintervalle (z.B. 12 Stunden) lassen sich die potenziellen Einflüsse von akuten Rauschwirkungen also minimieren. Allerdings ist zu beachten, dass Cannabinoide stark fettlöslich sind, und von stark durchblutetem Gewebe (z.B. im Gehirn) rasch absorbiert werden, um erst stark verzögert ins Blut zurückgegeben, und abschließend metabolisiert bzw. ausgeschieden zu werden (Grotenhermen, 2003): Gerade bei Individuen mit hoher Konsumhäufigkeit, bei denen über einen längeren Zeitraum eine kontinuierliche Akkumulation von Cannabinoiden im Körper stattfinden konnte, können Drogentests auch nach mehreren Wochen Abstinenz noch Rückstände im Urin nachweisen (Grotenhermen, 2003; Huestis & Smith, 2014). Zu erwägen ist also, ob **subakute Anreicherungen von Cannabinoid-Residuen** über den Rauschzustand hinaus eine unspezifische Aktivierung von CB1-Rezeptoren im Hirngewebe auslösen können, die normale hirnphysiologische Prozesse behindert. Allerdings liefern gängige toxikologische Methoden zur Erfassung von Cannabinoid-Residuen im *peripheren* Blutplasma oder Urin nur ungenaue Anhaltspunkte für die aktuellen Cannabinoid-Anreicherungen *innerhalb des Gehirns*: Das mag erklären, warum Studien, die korrelative Analysen zwischen den Cannabinoid-Metabolit-Konzentrationen und kognitiven Tests berichten, bislang häufig keine oder schwache Zusammenhänge finden (z.B. Ehrenreich et al., 1999; Kanayama, Rogowska, Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2004; Solowij et al., 2011; Solowij, Michie, & Fox, 1995).

Andererseits existieren Beobachtungen, dass chronische (besonders: tägliche) Cannabiskonsumenten eine Toleranzentwicklung für bestimmte Akuteffekte von Cannabis aufweisen können, und z.B. bei kognitiven Tests eine geringere Anfälligkeit für THC-induzierte Leistungsdefizite zeigen als gelegentliche Konsumenten (D'Souza et al., 2008; Hart, van Gorp, Haney, Foltin, & Fischman, 2001; Ramaekers, Kauert, Theunissen, Toennes, & Moeller, 2009), was auf **neuroadaptive Veränderungen** im Gehirn der Dauerkonsumenten hinweisen könnte. Tatsächlich zeigen Tierexperimente, dass die chronische Behandlung mit Cannabinoiden eine Desensitisierung bzw. Herunterregulierung von CB1-Rezeptoren auslöst, wengleich Ausmaß, Geschwindigkeit und Dauer dieser Adaptation für unterschiedliche Hirnstrukturen variieren, und z.B. für den Hippocampus stärker ausfallen als für das Striatum (Sim-Selley, 2003; Sim-Selley et al., 2006). Neben vereinzelt autoradiographischen Studien an den autopsierten Gehirnen von verstorbenen Konsumenten (Villares, 2007) existieren erste *in vivo* PET-Studien mit CB1-spezifischen Liganden (Ceccarini et al., 2015; D'Souza et al., 2016; Hirvonen et al., 2012), die eine analoge Abnahme der regionalen CB1-Rezeptordichte (bzw. -affinität) bei chronischen Cannabiskonsumenten vermuten lassen, von der bevorzugt neocorticale und limbische Areale betroffen sind, während andere Strukturen, z.B. Mittelhirn, Thalamus, Pons oder Kleinhirn keine Abweichungen gegenüber Kontrollprobanden zeigen. Außerdem weisen die ersten längsschnittlichen PET-Daten auf eine schnelle (wengleich nicht zwingend vollständige) Rückbildung dieser Abweichungen nach Tagen bis Wochen Abstinenz hin (D'Souza et al., 2016; Hirvonen et al., 2012).

Weiter ist an einen zeitweiligen Einfluss von **cannabisinduzierten Entzugssymptomen** zu denken, die von chronischen Cannabiskonsumenten häufiger berichtet werden, und typischerweise nach etwa 3-4 Tagen Abstinenz die stärkste Ausprägung erreichen (Gorelick et al., 2012): Während die Existenz eines Cannabis-Entzugssyndroms in der klinischen Forschung lange umstritten war, haben aktuellere Forschungsbefunde diese Einschätzung verändert (Budney & Hughes, 2006), und jüngst zu seiner Aufnahme ins DSM-5 geführt (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: American Psychiatric Association, 2013). Zwar fallen die typischen vegetativen (z.B. Appetitverlust, Schlafprobleme, Ruhelosigkeit) und affektiven Symptome (z.B. Ängstlichkeit, Reizbarkeit) des Cannabisentzugs (Budney & Hughes, 2006; Gorelick et al., 2012) subtiler aus als bei anderen Rauschdrogen, aber es ist vorstellbar, dass sie z.B. die Performanz bei anspruchsvollen kognitiven Tests stören (Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001): Diese Annahme wird durch erste Studien unterstützt, die Korrelationen zwischen dem Ausmaß von subjektiven Entzugssymptomen und

kognitiven Verhaltensleistungen (Solowij et al., 2011) oder den Hirnaktivierungsmustern bei motivationalen Aufgaben (Filbey, Dunlop, & Myers, 2013) berichten.

Grundsätzlich schließen die oben diskutierten reversiblen Einflussmechanismen nicht aus, dass ein Teil der Auffälligkeiten, die chronische Cannabiskonsumenten nach Abstinenzintervallen von Stunden bis Tagen zeigen, auf längerfristigen (und potenziell irreversiblen) Störungen von Hirnfunktionen basieren. Einerseits könnten solche dauerhaften Störungen auf **neurotoxischen Schädigungen** beruhen, die bevorzugt bei Intensivkonsumenten sichtbar werden sollten, die über lange Zeiträume konsumiert haben, bzw. eine hohe kumulative Lebenszeitdosis aufweisen, weil sich hier selbst minimale Schädigungswirkungen von Cannabis zu klinisch relevanten Störungen aufsummieren können (vgl. Solowij, 1998). Andererseits weist eine wachsende Zahl von Tierstudien (z.B. Rubino et al., 2009) und Humanstudien (z.B. Gruber, Dahlgren, Sagar, Gonenc, & Killgore, 2012; Meier et al., 2012; Solowij et al., 2011) darauf hin, dass dauerhafte Störungen bevorzugt auftreten, wenn der regelmäßige **Cannabiskonsum bereits in der Adoleszenz (bzw. Pubertät)** beginnt (Übersichten: Crane, Schuster, Fusar-Poli, & Gonzalez, 2013; Lubman, Cheetham, & Yucel, 2015; Rubino & Parolaro, 2016): Das erscheint insofern plausibel, als das adoleszente Gehirn aufgrund der laufenden Reifungsprozesse besonders vulnerabel für Störeinflüsse sein sollte. Hinzu kommt, dass eCB-Mechanismen eine wichtige regulierende Rolle bei Hirnreifungsprozessen spielen (Galve-Roperh, Palazuelos, Aguado, & Guzman, 2009), obwohl einzuschränken ist, dass die vorhandenen Erkenntnisse über die Beteiligung des eCB-System in der Pubertät bislang beschränkt sind (Rubino & Parolaro, 2016).

Die nachhaltigsten Hinweise auf dauerhafte Veränderungen dürften Studien liefern, die nach chronischem Cannabiskonsum mikro- oder makrostrukturelle Hirnveränderungen nachweisen. Während histologische und -chemische Studien bei Tieren vereinzelt längerfristige zellmorphologische und biochemische Veränderungen berichten (z.B. Rubino et al., 2009; Übersicht: Scallet, 1991; Solowij, 1998), fehlen analoge Humanbefunde. Zwar berichtet eine wachsende Zahl von strukturellen Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) – Studien über hirnmorphologische Abweichungen bei Cannabiskonsumenten, aber betrachtet man einzelne Hirnstrukturen (z.B. Hippocampus, Amygdala, Kleinhirn), bleiben die vorhandenen Positivbefunde widersprüchlich, und stehen zahlreichen Nullbefunden gegenüber (vgl. Weiland et al., 2015), was teilweise mit den häufig geringen Stichprobenumfängen, und mit Variationen bei den Konsummerkmalen der untersuchten Populationen und bei den Analysemethoden zusammenhängen mag (ausführliche Übersicht: Lorenzetti, Solowij, Fornito, Lubman, & Yucel, 2014; Lorenzetti, Solowij, & Yücel, 2016). Eine quantitative Meta-

Analyse (Rocchetti et al., 2013) bestätigt Volumenminderungen des Hippocampus (z.B. Ashtari et al., 2011; Schacht, Hutchison, & Filbey, 2012; siehe aber: Weiland et al., 2015). Außerdem existieren vermehrte Hinweise auf strukturelle Abweichungen in frontalen Arealen, z.B. im orbitofrontalen Cortex (z.B. Churchwell, Lopez-Larson, & Yurgelun-Todd, 2010; vgl. aber: Pagliaccio et al., 2015). Gerade beim Frontallappen wird eine gesteigerte Vulnerabilität für die schädlichen Auswirkungen von adolescentem Cannabiskonsum diskutiert (Churchwell et al., 2010; Lorenzetti et al., 2014), da dieser Konsum mit parallel ablaufenden Reifungsprozessen des Frontallappens (vgl. Paus, 2005) interferieren kann: Dies wäre auch mit Diffusionstensor-Bildgebungsstudien kompatibel, die bei Jugendlichen, oder bei Erwachsenen, deren Cannabiskonsum meist im Jugendalter begonnen hatte, häufiger Indizien für eine gestörte Integrität von Fasertrakten in der frontalen weißen Substanz finden (z.B. Arnone et al., 2008; Gruber, Silveri, Dahlgren, & Yurgelun-Todd, 2011; Shollenbarger, Price, Wieser, & Lisdahl, 2015).

Allerdings ist gerade bei den Studien, die dauerhafte hirnstrukturelle oder psychische Auffälligkeiten bereits bei jugendlichen Konsumenten beobachten (wo der Cannabiskonsum aufgrund der kurzen Dauer und kumulativen Dosis nur einen verhältnismäßig begrenzten Einfluss ausüben konnte), kritisch zu prüfen, ob die beobachteten Abweichungen durch den konfundierenden Einfluss von **nicht cannabisbezogenen Hintergrundfaktoren** verursacht werden (Broyd et al., 2016; Volkow et al., 2016): Dazu gehören z.B. klinische oder subklinische psychiatrische Erkrankungen (z.B. depressive Symptome), oder der Begleitkonsum von Alkohol, Nikotin oder anderen Drogen, der gerade bei Studien mit jugendlichen Konsumenten häufig zu beobachten ist (z.B. Bava et al., 2009). Außerdem ist zu erwägen, dass beobachtete Anomalien keine Auswirkung des Cannabiskonsums darstellen, sondern stattdessen mit prädisponierenden Faktoren zusammenhängen (z.B. impulsiven Persönlichkeitsmerkmalen: Churchwell et al., 2010; genetischen Faktoren: Pagliaccio et al., 2015; Volkow et al., 2016), die *umgekehrt* sogar die Anfälligkeit für das Experimentieren mit Cannabis oder anderen Drogen gefördert haben könnten (Cheetham et al., 2012; Lorenzetti et al., 2014).

2.4.2 Nichtakute Störungen von kognitiven Funktionen

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit wird bei den kognitiven Funktionen von chronischen Cannabiskonsumern liegen, wobei sich die folgende Übersicht auf die aktuelle Befundlage zu Funktionsbereichen konzentrieren wird, die in der aktuellen neuropsychologischen Forschung eine prominente Rolle spielen: Deklarative Lern- und Langzeitgedächtnis-,

Kurzzeitgedächtnis- (KZG) und Arbeitsgedächtnis-, Aufmerksamkeits- sowie exekutive Funktionen.

2.4.2.1 Deklarative Lern- und Langzeitgedächtnisleistungen

Die meistreplizierte Störung bei regelmäßigen Cannabiskonsumern dürften deklarative Lern- und Gedächtnisdefizite sein, besonders beim freien Abruf von Wortlisten (Broyd et al., 2016; z.B. Meier et al., 2012; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001; Solowij et al., 2011; Solowij et al., 2002). Zwar weisen Metaanalysen allgemein auf schwache Effektstärken hin (SMD=-0,20 bis -0,35: I. Grant, Gonzalez, Carey, Natarajan, & Wolfson, 2003; Schreiner & Dunn, 2012), aber spezifische Analysen für den *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT: Rey, 1958) zeigen moderate Effektstärken von bis zu SMD=-0,52 (Schoeler et al., 2016).

Manche Studien betrachten den längsschnittlichen Verlauf der deklarativen Lern- und Gedächtnisleistungen mit wachsender Abstinenzdauer, und beobachten ein Nachlassen von anfänglichen Störungen (Hanson et al., 2010; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001), was auf eine Beteiligung von reversiblen Störmechanismen hinweist, wobei vereinzelt auch nach Abstinenzintervallen von ≥ 4 Wochen noch persistierende Defizite berichtet werden (z.B. Medina et al., 2007). Außerdem berichten verschiedene Studien Assoziationen zur Konsumdauer oder zur kumulativen Lebenszeitdosis (z.B. Bolla, Brown, Eldreth, Tate, & Cadet, 2002; Jager et al., 2007; Meier et al., 2012; Messinis, Kyprianidou, Malefaki, & Papathanasopoulos, 2006; Solowij et al., 2002; Wagner, Becker, Gouzoulis-Mayfrank, & Daumann, 2010), die für längerfristige kumulative Effekte regelmäßigen Konsums sprechen könnten. Außerdem wird diskutiert, ob chronische Defizite durch einen adoleszenten Konsumbeginn begünstigt werden (z.B. Medina et al., 2007; Meier et al., 2012; Pope et al., 2003).

2.4.2.2 Kurz- und Arbeitsgedächtnisleistungen

Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnistests bieten ein deutlich variableres Bild (Broyd et al., 2016). Klassische KZG-Aufgaben, bei denen primär die Aufrechterhaltung der enkodierten Informationen erfasst wird, wirken meist intakt, z.B. die *Zahlenspanne vorwärts* (z.B. Chang, Yakupov, Cloak, & Ernst, 2006; Gruber, Sagar, Dahlgren, Racine, & Lukas, 2012), *Sternberg-* (z.B. Jager, Block, Luijten, & Ramsey, 2010; Jager, Kahn, Van Den Brink, Van Ree, & Ramsey, 2006) oder *Delayed Match to Sample*-Aufgaben (z.B. Kanayama et al., 2004; Whitlow et al., 2004). Andererseits beobachten funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) - Studien, dass die intakten Verhaltensleistungen häufig von Mehraktivierungen (oder Kombinationen aus Mehr- und Minderaktivierungen) begleitet werden, vor allem in frontalen und parietalen Arealen (z.B. Jager et al., 2010; Jager et al., 2006; Kanayama et al., 2004;

Schweinsburg et al., 2008). Folglich wird diskutiert, ob diese Mehraktivierungen eine verstärkte Rekrutierung von aufgabenrelevanten Arealen oder alternativen Verarbeitungsrouten widerspiegeln, die helfen, latente Störungen der beteiligten Verarbeitungsnetzwerke zu kompensieren (Bossong, Jager, Bhattacharyya, & Allen, 2014; Kanayama et al., 2004; Solowij & Battisti, 2008). Komplexere Arbeitsgedächtnis-Paradigmen, die ein aktives Monitoring oder Manipulieren der KZG-Inhalte verlangen (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012), sollten solche Kompensationen erschweren, und dadurch sensitiver für cannabisinduzierte Defizite sein (vgl. Crane et al., 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013): Allerdings werden auch bei solchen Tests nur unregelmäßig Störungen beobachtet, z.B. bei der Zahlenspanne rückwärts (M. P. Becker, Collins, & Luciana, 2014; Gruber, Sagar, et al., 2012), dem *Letter-Number Sequencing* (Hanson et al., 2010), *N-Back*-Paradigmen (Ehrenreich et al., 1999; Verdejo-Garcia et al., 2013), oder der *CANTAB® Spatial Working Memory*- Aufgabe (M. P. Becker et al., 2014; M. A. Harvey, Sellman, Porter, & Frampton, 2007).

Wie bei deklarativen Lern- und Gedächtnistest ist die Heterogenität der Befunde durch die variablen Konsumcharakteristika der untersuchten Populationen nur bedingt zu erklären. Manche Studien zeigen Zusammenhänge mit der Abstinenzdauer (Hanson et al., 2010), Konsumfrequenz (M. A. Harvey et al., 2007; Jager et al., 2010) oder Konsumdauer (Schweinsburg et al., 2008; Solowij et al., 2002), aber dem stehen zahlreiche Studien gegenüber, die keine vergleichbaren Assoziationen finden (z.B. B. Becker, Wagner, Gouzoulis-Mayfrank, Spuentrup, & Daumann, 2010; Ehrenreich et al., 1999; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001). Wieder weisen Verhaltens- (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Hanson et al., 2010; M. A. Harvey et al., 2007) und fMRI-Studien (Jacobsen, Mencl, Westerveld, & Pugh, 2004; Jager et al., 2010; Schweinsburg et al., 2008) darauf hin, dass jugendliche Konsumenten, bzw. erwachsene Konsumenten mit frühem Konsumbeginn, häufiger zu Störungen neigen (vgl. auch: B. Becker et al., 2010; siehe aber: M. P. Becker et al., 2014; Gruber, Sagar, et al., 2012).

2.4.2.3 Aufmerksamkeitsleistungen

Bei den Aufmerksamkeitsfunktionen scheint eine differenziertere Betrachtung sinnvoll: Zunächst existieren kaum Hinweise, dass Cannabiskonsumenten unter nichtakuten Störungen bei basalen Aspekten der Aufmerksamkeitsintensität leiden, d.h. bei der Regulation des Wachheitsniveaus (=Arousal), das grundlegend für die situative Reaktionsbereitschaft eines Organismus auf äußerliche Stimuli (=Alertness) ist (Sturm, 2005): Tatsächlich wirken die Reaktionszeiten (RT) bei Einfach- (und Wahl-) Reaktionsaufgaben typischerweise nicht verlang-

samt (z.B. Abdullaev, Posner, Nunnally, & Dishion, 2010; Chang et al., 2006; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Rodgers, 2000; Whitlow et al., 2004), obwohl gelegentliche Defizite berichtet werden (Bolla et al., 2002; Ehrenreich et al., 1999). Ähnliches gilt für Daueraufmerksamkeitstests wie den *Continuous Performance Test* (CPT), bei denen das Wachheitsniveau aktiv über längere Zeit aufrechterhalten werden muss (z.B. Chang et al., 2006; Fridberg, Skosnik, Hetrick, & O'Donnell, 2013; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001).

Ein komplexeres Bild zeigt sich im Bereich der Aufmerksamkeitsselektivität (d.h. der Fähigkeit, Aufmerksamkeit auf aufgabenrelevante Stimuli auszurichten: vgl. Sturm, 2005). Einerseits weisen EEG-Messungen von ereigniskorrelierten Potenzialen (ERP) auf subtile Störungen von basalen Filtermechanismen hin, z.B. schwächere *Mismatch Negativity*-Potenziale für abweichende auditive Reize (z.B. Rentzsch, Buntebart, Stadelmeier, Gallinat, & Jockers-Scherübl, 2011). Studien mit dichotischen selektiven Aufmerksamkeitsparadigmen beobachten abweichende *Processing Negativity* - Potenzialmuster für Nicht-Zielreize, die auf eine schwächere willentliche Ausfilterung dieser Distraktoren hinweisen (z.B. Kempel, Lampe, Parnefjord, Hennig, & Kunert, 2003; Solowij et al., 1995). Außerdem wurden bei diesen und anderen (z.B. „*Oddball*“-) Paradigmen Latenz- oder Amplitudenveränderungen von P300-Potenzialen bei der Identifikation von aufgabenkritischen Stimuli beobachtet, wengleich die Richtung der Befunde hier nicht einheitlich ist (z.B. de Sola et al., 2008; Fridberg et al., 2013; Solowij et al., 1995). Andererseits wirken klassische „Papier und Bleistift“-Verhaltenstests nur unregelmäßig beeinträchtigt: Zwar werden schwächere Leistungen bei visuellen Suchaufgaben (z.B. *Trail Making Test* [TMT] – A: Gruber, Sagar, et al., 2012; Messinis et al., 2006), Durchstreichtests (z.B. Hanson et al., 2010; Hermann et al., 2007) oder Zahlen-Symbol-Tests (z.B. Jockers-Scherübl et al., 2007; Meier et al., 2012) berichtet, aber dem stehen zahlreiche Nullbefunde gegenüber (z.B. M. P. Becker et al., 2014; Bolla et al., 2002; Chang et al., 2006; Lamers, Bechara, Rizzo, & Ramaekers, 2006).

Es wäre möglich, dass vorhandene Aufmerksamkeitsdefizite bevorzugt in komplexeren Aufgabenkontexten sichtbar werden (vgl. Solowij, 1998): Während die flexible Aufmerksamkeitsverschiebung zwischen Zahlen und Buchstaben beim TMT-B oft intakt wirkt (Gruber, Sagar, et al., 2012; Lamers et al., 2006; Medina et al., 2007; Meier et al., 2012), werden bei anderen Tests, die ein Alternieren zwischen Aufgabenbedingungen verlangen, gelegentliche Ausfälle beobachtet (Solowij et al., 2002). Gleichzeitig existieren Hinweise auf Defizite bei geteilten Aufmerksamkeitsaufgaben, die eine gleichzeitige Bearbeitung von unterschiedlichen Teilaufgaben („*dual tasking*“) verlangen (Ehrenreich et al., 1999; Fletcher et al., 1996; siehe aber: Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Jager et al., 2006): Diese Störungen

scheinen gelegentlich auch nach mehrwöchiger Abstinenz fortzubestehen (Bosker et al., 2013).

2.4.2.4 Exekutive Kontrollfunktionen

Allgemein wird spekuliert, dass die störende Einflüsse von Cannabis bevorzugt in komplexeren Aufgabenkontexten sichtbar werden, die eine verstärkte „top-down“-Kontrolle von kognitiven Prozessen (im Sinne eines "*supervisory attentional system*": Shallice, 1982) verlangen (Crane et al., 2013). Solche Leistungen werden meist als Ausdruck von exekutiven Kontrollprozessen interpretiert, wobei kein Konsens über Anzahl und Natur dieser Prozesse existiert (z.B. "*shifting*", "*updating*", "*inhibition*": Lezak et al., 2012; Miyake et al., 2000). Außerdem bleibt zu klären, inwieweit diese Funktionen auf überlappenden oder distinkten neuroanatomischen und –pharmakologischen Mechanismen basieren, wenngleich diese bevorzugt in fronto-striatalen Schaltkreisen vermutet werden (z.B. Robbins & Arnsten, 2009; Stuss, 2007): In diesem Sinne ist zu erwägen, dass die einzelnen Funktionen, und die Testverfahren, die sie erfassen sollen, unterschiedlich anfällig für die akuten und nichtakuten Einflüsse von Cannabiskonsum sind.

Das könnte helfen zu erklären, warum chronische Cannabiskonsumenten bei klassischen exekutiven Tests kein homogeneres Störungsmuster zeigen (Broyd et al., 2016; Crane et al., 2013; Crean, Crane, & Mason, 2011). Manche Paradigmen liefern ein gemischtes Bild mit Positiv- und Negativbefunden, z.B. der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) und verwandte Aufgaben zur Erfassung von kognitiver Flexibilität (z.B. Bolla et al., 2002; Lamers et al., 2006; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001; Solowij et al., 2002; Verdejo-Garcia et al., 2013; Whitlow et al., 2004), oder komplexe Planungsaufgaben (z.B. Turm von London: M. P. Becker et al., 2014; J. E. Grant, Chamberlain, Schreiber, & Odlaug, 2012; Medina et al., 2007; Verdejo-Garcia et al., 2013; Whitlow et al., 2004). Bei Wortflüssigkeitsaufgaben werden neben gelegentlichen Defiziten manchmal sogar *bessere* Leistungen beobachtet (M. P. Becker et al., 2014; McHale & Hunt, 2008; Messinis et al., 2006; Tapert et al., 2007). Die Unterdrückung von motorischen Verhaltenstendenzen bei *Go/Nogo*- und *Stop Signal Task*-Paradigmen wirkt häufig intakt (Gonzalez et al., 2012; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; J. E. Grant et al., 2012; siehe aber: Moreno et al., 2012; Tapert et al., 2007), was Cannabis von anderen Substanzklassen (z.B. Kokain, Amphetamine, Alkohol) unterscheidet, bei denen regelmäßig moderate Defizite berichtet werden (Meta-Analyse: Smith, Mattick, Jamadar, & Iredale, 2014). Ähnliches gilt für den *Stroop*-Farbwort-Interferenz-Test und ähnliche Verfahren (z.B. *Flanker*-Aufgaben), bei denen präpotente Reaktionstendenzen zugunsten irrelevanter

Stimuli (bzw. Stimulusmerkmale) zu kontrollieren sind: Sie werden häufig verwendet, zeigen aber nur unregelmäßig Verhaltensdefizite (z.B. Abdullaev et al., 2010; Bolla et al., 2002; Fontes et al., 2011b; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001; Solowij et al., 2002).

Allerdings wächst auch die Zahl der ERP-, PET-, und fMRI-Studien, bei denen die Verarbeitung von *Go/Nogo*- (Tapert et al., 2007), *Stroop*- (Battisti et al., 2010; Eldreth, Matochik, Cadet, & Bolla, 2004; Gruber & Yurgelun-Todd, 2005) oder verwandten Aufgaben (Abdullaev et al., 2010; Gruber, Dahlgren, et al., 2012) bei Cannabiskonsumenten mit abweichenden Hirnaktivierungen assoziiert ist: Manche Studien finden gedämpfte Aktivierungen, besonders in Arealen, die häufig mit Konfliktmonitoring und -kontrolle assoziiert werden, z.B. im dorsalen anterioren Cingulum (ACC) und dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC: z.B. Eldreth et al., 2004; Gruber & Yurgelun-Todd, 2005; Hester, Nestor, & Garavan, 2009). Andererseits werden häufiger Mehraktivierungen in benachbarten (vor allem: frontalen und parietalen) Arealen berichtet (Abdullaev et al., 2010; Eldreth et al., 2004; Gruber, Dahlgren, et al., 2012; Gruber & Yurgelun-Todd, 2005), die angesichts von meist intakten Verhaltensleistungen auf kompensatorische Mechanismen hinweisen könnten, die latente Funktionsstörungen überdecken (vgl. auch: Fridberg et al., 2013).

Wie bei den anderen Funktionsbereichen ist zu diskutieren, ob die Heterogenität der Befunde durch Unterschiede bei den Konsumcharakteristika der Konsumenten beeinflusst wird: So werden vereinzelte Assoziationen zwischen *Stroop*- und WCST-Leistungen und der Konsumhäufigkeit berichtet (Bolla et al., 2002), zwischen *Stroop*-Leistungen und der Konsumdauer (Solowij et al., 2002), oder zwischen Defiziten bei WCST-, *Stroop*- und Wortflüssigkeitstests und einem frühen Einstieg in den regelmäßigen Cannabiskonsum (Fontes et al., 2011b; Gruber, Sagar, et al., 2012).

2.4.2.5 Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit

Zusammenfassend berichtet eine wachsende Zahl von Studien über nichtakute kognitive Störungen bei chronischen Cannabiskonsumenten, wenngleich allgemein anzumerken ist, dass die durchschnittlichen Effektstärken meist im niedrigen Bereich angesiedelt sind, und dass unklar bleibt, inwieweit die vorhandenen Störungen auch nach längeren Abstinenzintervallen fortbestehen (Schreiner & Dunn, 2012). Aktuelle Studien weisen verstärkt auf Zusammenhänge mit cannabisbezogenen Konsumparametern hin, wenngleich einzuschränken ist, dass die Befundmuster bislang keine konsistenten Assoziationen erkennen lassen.

Allerdings stammen die meisten Erkenntnisse aus Studien an Freiwilligen, die sich aktiv auf Anzeigen oder Flyer für wissenschaftliche Studien gemeldet hatten (z.B. Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001), und teilweise unmittelbar im universitären Umfeld rekrutiert wurden (z.B. Ehrenreich et al., 1999; McHale & Hunt, 2008; Montgomery, Seddon, Fisk, Murphy, & Jansari, 2012). Hier ist nicht auszuschließen, dass eine implizite Selbstselektion „gut funktionierender“ (z.B. wissenschaftlich interessierter) Konsumenten stattfindet, bei denen der Cannabiskonsum keine oder geringe Defizite verursacht, was zu einer Unterschätzung der Defizite bei klinischen Populationen führen könnte (Earleywine, 2002; Riedel & Davies, 2005). Tatsächlich betrachten wenige Studien die **kognitiven Leistungen von klinisch rekrutierten Populationen** (z.B. Fontes et al., 2011a; Messinis et al., 2006; Solowij et al., 2002), so dass unklar bleibt, ob dieses Klientel unter häufigeren bzw. stärkeren kognitiven Defiziten leidet als „typische“ Teilnehmer wissenschaftlicher Cannabisstudien. Das könnte auch für die klinische Behandlung solcher Konsumenten von praktischem Interesse sein, in dem Sinne, dass z.B. bei kognitiv-verhaltenstherapeutischen Behandlungen Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- oder exekutive Störungen die Fähigkeit einschränken könnten, den Sitzungen aufmerksam zu folgen, und das Gelernte zu behalten und praktisch anzuwenden (Aharonovich, Brooks, Nunes, & Hasin, 2008; Blume & Marlatt, 2009; Crean et al., 2011).

Außerdem existieren kaum Erkenntnisse über die **subjektive Wahrnehmung des kognitiven Leistungsvermögens (bzw. kognitiver Defizite) durch die Cannabiskonsumenden selbst**. Zwar weisen einzelne Studien darauf hin, dass gerade behandlungssuchende Konsumenten häufiger subjektive kognitive Defizite an sich wahrnehmen (Solowij et al., 2002), aber diese subjektiven Ratings werden selten im direkten Kontext von *objektiven* Verhaltenstests untersucht, so dass unklar bleibt, inwieweit diese Selbstberichte die Wahrnehmung von tatsächlichen Defiziten reflektieren, oder ein Epiphänomen darstellen.

Diese beiden Aspekte, das kognitive Leistungsprofil von klinisch rekrutierten Cannabiskonsumenden, und die subjektive Wahrnehmung von kognitiven Leistungsdefiziten durch die Cannabiskonsumenden selbst, sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit genauer untersucht werden.

2.4.3 Nichtakute Störungen von motivationalen Funktionen

Ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit liegt bei einem Reizthema der Cannabisforschung: Den motivationalen Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum. Mit der wachsenden Verbreitung von Cannabis in den westlichen Industriegesellschaften ab den 1960er Jahren

(Booth, 2003) begann man in der psychiatrischen Literatur verstärkt zu diskutieren, ob chronischer Cannabiskonsum „amotivationale Syndrome“ auslöst, d.h. andauernde motivationale Defizite hervorruft, die durch Symptome wie Antriebsmangel und Passivität, In-sich-gekehrt-Sein, Anhedonie und mangelnder Zukunftsplanung beschrieben, und als Auslöser für klinisch signifikante Alltagsprobleme angesehen wurden (z.B. McGlothlin & West, 1968; Tennant & Groesbeck, 1972). Während die folgende Übersicht der Forschungsliteratur wenige Anhaltspunkte liefert, dass regelmäßiger Cannabiskonsum basale Störungen der motivationalen Verarbeitung verursacht, die als Grundlage für solche klinischen Störungen dienen können, lassen aktuelle Studien aber vermuten, dass chronischen Cannabiskonsumenten wie die Konsumenten von anderen Substanzklassen nichtakute Auffälligkeiten bei komplexen motivationalen Entscheidungsprozessen aufweisen können.

2.4.3.1 Klinische Berichte über ”amotivationale” Syndrome

Die klinische Validität von cannabisinduzierten amotivationalen Symptomen bleibt unklar (Bonnet, Harries-Hedder, Leweke, Schneider, & Tossmann, 2004; Johns, 2001). Frühe psychiatrische Berichte beruhten meist nicht auf konkreten Fallbeschreibungen (McGlothlin & West, 1968), oder auf klinischen Beobachtungen bei therapiesuchenden Patienten (Kolansky & Moore, 1971; Tennant & Groesbeck, 1972), bei denen *post hoc* schwer zu beurteilen ist, ob der Cannabiskonsum die Störungen verursachte, oder psychiatrische Komorbiditäten ausschlaggebend waren, die mit ähnlichen motivationalen Negativsymptomatiken assoziiert werden, z.B. depressive und psychotische Störungen (D'Souza, Sewell, & Ranganathan, 2009; Hatzigiakoumis, Martinotti, Giannantonio, & Janiri, 2011; Nelson, 1994). Teilweise wird spekuliert, dass amotivationale Symptome bei aktiven Intensivkonsumenten schlicht einen andauernden Intoxikationszustand widerspiegeln können (Johns, 2001).

2.4.3.2 Observationsstudien bei nichtklinischen Populationen

Außerdem liefern auch Studien bei nichtklinischen Populationen keine konsistenten Hinweise auf amotivationale Syndrome: Eine frühe Observationsstudie auf Jamaica beobachtete sogar, dass Landarbeiter konsumierten, um monotone und körperlich anstrengende Tätigkeiten besser zu bewältigen, d.h. motiviert zu *bleiben* (Booth, 2003; Comitas, 1976). Spätere Befragungen bei Schülern und Studenten (z.B. Kouri, Pope, Yurgelun-Todd, & Gruber, 1995; Kupfer, Detre, Koral, & Fajans, 1973), aber auch bei außeruniversitären Populationen (z.B. Barnwell, Earleywine, & Wilcox, 2006; Bloomfield, Morgan, Kapur, Curran, & Howes, 2014; Reilly et al., 1998), zeigen gleichermaßen nur unregelmäßige Assoziationen: Bestehen Auffälligkeiten, sind häufig konfundierende Einflüsse nicht auszuschließen, z.B. von Depressivität, Alkohol-

oder anderem illegalem Drogenkonsum (Looby & Earleywine, 2007; Musty & Kaback, 1995; ausführliche Diskussion: Nelson, 1994).

Das scheint epidemiologischen Studien zu widersprechen, die häufiger quer- und längsschnittliche Zusammenhänge zwischen Cannabiskonsum und z.B. geringem Schul- und Berufserfolg, oder vermehrten Arbeitsplatzverlusten herstellen (z.B. Fergusson & Boden, 2008; Hoffmann, Dufur, & Huang, 2007; Hyggen, 2012; Macleod et al., 2004; Silins et al., 2014), die man als distale Indikatoren für amotivationale Wirkungen deuten könnte (Volkow et al., 2016). Allerdings bleiben die Kausalmechanismen hinter diesen assoziativen Zusammenhängen unklar: So könnte selbst ein direkter Einfluss von Cannabis auf den Schul- oder Arbeitserfolg auch durch *nicht*-motivationale Mechanismen vermittelt werden, z.B. (sub-)akute kognitive Defizite (Volkow, Baler, et al., 2014). Außerdem könnten beide Phänomene durch überlappende genetische, Persönlichkeits- oder Umweltfaktoren begünstigt werden (Verweij, Huizink, Agrawal, Martin, & Lynskey, 2013): Hier ist besonders an soziale Einflussfaktoren zu denken, z.B. delinquente Peer-Kontakte, oder Subkulturen, die sich (wie die "Hippie"-Kultur: Booth, 2003) bewusst von gesellschaftlichen Leistungsansprüchen abgrenzen (Fergusson & Boden, 2008; Hyggen, 2012; Nelson, 1994).

2.4.3.3 Verhaltens- und Bildgebungsstudien mit motivationalen Paradigmen

Eine grundsätzliche Schwäche der bislang diskutierten Forschungsliteratur kann darin gesehen werden, dass der motivationale Einfluss von Cannabis meist nicht durch *direkte* Verhaltensbeobachtungen objektiviert wurde, sondern aus retrospektiven Selbsteinschätzungen der Konsumenten oder aus distalen Leistungsindikatoren erschlossen wurde (Cherek, Lane, & Dougherty, 2002). Diese Erkenntnislücke kann theoretisch durch eine wachsende Zahl von Studien geschlossen werden, bei denen motivationale Funktionen unmittelbar durch experimentelle Verhaltenstests erfasst, bzw. deren neurophysiologischen Grundlagen mittels funktionseller Bildgebungsmethoden untersucht werden.

Dabei eröffnen gerade funktionelle Bildgebungsstudien wichtige Möglichkeiten, subtile Funktionsstörungen bei chronischen Substanzkonsumenten aufzudecken, die mit Verhaltenstests häufig nur schwer zu detektieren sind. Anfänglich wurde bevorzugt die Reizreaktivität von Substanzkonsumenten untersucht, d.h. die Hirnaktivierungen bei der Darbietung von *drogenassoziierten* Stimuli (Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011; Filbey, Schacht, Myers, Chavez, & Hutchison, 2009), die üblicherweise als Ausdruck einer übersteigerten motivationalen Signifikanz dieser Stimuli ("*incentive salience*": Robinson & Berridge, 1993) interpretiert werden. Diese übersteigerte Attraktivität von Drogen bzw. drogenbezogenen Rei-

zen impliziert nicht automatisch, dass sich die motivationale Wertigkeit von natürlichen Verstärkern für chronische Substanzkonsumenten verändert. Allerdings zeigen funktionelle Bildgebungsstudien bei Drogenkonsumenten ein wachsendes Interesse an der motivationalen Verarbeitung von natürlichen Belohnungs- (und: Bestrafungs-) Reizen. Aktuelle Suchtmodelle formulieren häufiger die Annahme, dass chronische Substanzkonsumenten entweder aufgrund von prädisponierenden Faktoren (z.B. genetischen Merkmalen: Blum et al., 2000; Persönlichkeitsmerkmalen: Verdejo-Garcia, Lawrence, & Clark, 2008), und/ oder als unmittelbare Folge des Drogenkonsums (z.B. Leyton & Vezina, 2014; Robinson & Berridge, 1993; Volkow, Fowler, Wang, Baler, & Telang, 2009), eine gestörte Empfänglichkeit für natürliche Verstärkerreize zeigen, die möglicherweise die Anfälligkeit dieser Konsumenten für Drogen und andere Aktivitäten erhöht, die intensive Belohnungs- oder Erregungszustände auslösen (Übersichten: Goldstein, 2011; Hommer, Bjork, & Gilman, 2011; Limbrick-Oldfield, Van Holst, & Clark, 2013).

Häufig sind diese Modellvorstellungen durch Tierexperimente und PET-Humanstudien beeinflusst, die zeigen, dass die meisten klassischen Rauschdrogen akute Steigerungen der **Dopamintransmission im mesocorticolimbischen dopaminergen (DA) System** auslösen (besonders im Nucleus accumbens bzw. ventralen Striatum: Di Chiara & Imperato, 1988; Martinez & Narendran, 2009), während umgekehrt die chronische Einnahme von Drogen zu nichtakuten Einschränkungen von DA-Funktionen führen kann (Melis, Spiga, & Diana, 2005; Trifilieff & Martinez, 2014). Das ist insofern relevant, als der mesocorticolimbischen DA-Transmission eine prominente Rolle bei motivationalen Prozessen *im engeren Sinne* zugeschrieben wird, welche das Verhalten energetisieren und aufrechterhalten, und auf appetitive (und aversive) Stimuli ausrichten (Robinson & Berridge, 1993; Salamone & Correa, 2012). Außerdem wird diskutiert, dass transiente DA-Ausschüttungen, die durch das phasische Feuerverhalten von DA-Neuronen im Mittelhirn ausgelöst werden, bei bestimmten Formen des Verstärkungslernens („*reinforcement learning*“, RL) positive Vorhersagefehler („*prediction error*“) kodieren, d.h. das Auftreten von *unerwarteten* Belohnungen, während umgekehrt das Ausbleiben von *erwarteten* Belohnungen dieses Feuerverhalten unterdrückt, d.h. negative Vorhersagefehler kodieren könnte (Schultz, 2007). eCB-Mechanismen sind an der Bahnung solcher phasischer DA-Signale beteiligt (Covey, Wenzel, & Cheer, 2015). Außerdem zeigt eine wachsende Zahl von Tierexperimenten, dass die motivationale Verarbeitung von natürlichen Verstärkern oder anderen Rauschdrogen durch CB1-Agonisten und –antagonisten pharmakologisch beeinflusst werden kann (Übersicht: Parsons & Hurd, 2015). Gleichzeitig bestätigen Tierexperimente, dass Cannabis (bzw. THC) akute Steigerungen der mesocorticolimbi-

schen DA-Transmission hervorrufen (z.B. French, Dillon, & Wu, 1997), und dass die chronische Behandlung mit THC nichtakute Störungen von DA-Funktionen in mesocorticolimbischen Arealen auslösen kann (z.B. Diana, Melis, Muntoni, & Gessa, 1998; Ginovart et al., 2012; Übersichten: Melis et al., 2005; Oleson & Cheer, 2012; siehe aber: Tanda, Loddo, & Di Chiara, 1999). Allerdings werden diese Beobachtungen durch Humanstudien kaum unterstützt (Sami, Rabiner, & Bhattacharyya, 2015): PET- und SPECT-Humanstudien mit DA-Liganden liefern nur unregelmäßige Belege für akute striatale DA-Ausschüttungen (Bossong et al., 2015), und finden meist keine nichtakuten Abweichungen von DA-Funktionen auf Gruppenebene (Albrecht et al., 2013; Mizrahi et al., 2013; Sami et al., 2015; Urban et al., 2012; siehe aber: Volkow, Wang, et al., 2014), obwohl vereinzelte Korrelationen zum aktuellen Konsumgrad (Albrecht et al., 2013) oder Einstiegsalter (Urban et al., 2012) berichtet werden. Eine seltene Ausnahme bildet eine PET-Studie, die zumindest bei Cannabisabhängigen eine verminderte striatale DA-Synthesekapazität fand, deren Ausprägungsgrad mit selbstberichteten apathischen Symptomen der Konsumenten korrelierte (Bloomfield, Morgan, Kapur, et al., 2014; Bloomfield, Morgan, Egerton, et al., 2014). Sollte Cannabiskonsum die DA-Neurotransmission auch bei menschlichen Konsumenten beeinflussen, scheint dieser Einfluss vergleichsweise subtil zu sein, und bietet bislang keine überzeugende Erklärung für potenzielle amotivationale Effekte (vgl. aber Volkow et al., 2016).

Darüber hinaus liefern Studien, bei denen die motivationale Anstrengungsbereitschaft von Cannabiskonsumern direkt mit experimentellen Verhaltensaufgaben untersucht wurde, neben zahlreichen Nullbefunden nur vereinzelte Hinweise auf akute (z.B. Cherek et al., 2002; Lane, Cherek, Pietras, & Tcheremissine, 2004) oder nichtakute Defizite (z.B. Lane, Cherek, Pietras, & Steinberg, 2005; M. J. Morgan, Impallomeni, Pirona, & Rogers, 2006). Das gilt auch für die Verhaltensdaten in verschiedenen fMRI-Studien, bei denen Cannabiskonsumern mit dem *Monetary Incentive Delay* (MID) - Paradigma (Knutson, Westdorp, Kaiser, & Hommer, 2000) untersucht wurden (Enzi et al., 2015; Filbey et al., 2013; Jager, Block, Luijten, & Ramsey, 2013; Nestor, Hester, & Garavan, 2010; van Hell et al., 2010; Yip et al., 2014): Bei dieser Aufgabe können die Probanden nach bestimmten Ankündigungsreizen Geldbeträge gewinnen (und bei manchen Varianten: Verluste vermeiden = negative Verstärkung), wenn sie ausreichend schnell auf einen nachfolgenden Zielreiz reagieren. Zwar beobachten sämtliche dieser fMRI-Studien abweichende Hirnaktivierungen der Konsumenten, die bislang aber kein konsistentes Störungsmuster erkennen lassen, weder in Hinblick auf die anatomische Lokalisation, noch auf die Richtung der Aktivierungsunterschiede (im Sinne von Hypo- versus Hyperaktivierungen). Das gilt vor allem für das ventrale Striatum, das bei der

MID-Aufgabe als klassische „*region of interest*“ (ROI) gilt, gerade für die antizipatorische Aufgabenphase zwischen Ankündigungs- und Zielreiz (Balodis & Potenza, 2015): Während eine Studie (van Hell et al., 2010) während der Antizipation von möglichen Gewinnen *Min-*deraktivierungen in striatalen (und frontalen) Arealen berichtet, zeigen andere Studien striatale *Mehr*aktivierungen (Jager et al., 2013; Nestor et al., 2010), oder finden gar keine signifikante Abweichungen von einer Kontrollgruppe (Enzi et al., 2015; Filbey et al., 2013; Karoly et al., 2015; Yip et al., 2014). Diese Widersprüche könnten mit methodischen Unterschieden zwischen den Studien (z.B. bei Alter, Konsum- und Abstinenzdauer) zusammenhängen, und ähneln den heterogenen Befundmustern für andere Substanzklassen (Balodis & Potenza, 2015; Hommer et al., 2011; Limbrick-Oldfield et al., 2013), stellen aber (gerade im Zusammenhang mit den meist intakten Verhaltensleistungen) die klassische Vorstellung einer amotivationalen Wirkung von chronischem Cannabiskonsum zusätzlich in Frage.

2.4.3.4 Motivationale Entscheidungsleistungen

Zu berücksichtigen ist, dass die bislang genannten Studien hauptsächlich *basale* Reaktionen auf *einzelne* motivationale Stimuli betrachten (z.B. Ankündigungsreize für einzelne Gewinn- oder Verlustoptionen beim MID-Paradigma): Unklar bleibt, ob eine störende Wirkung sichtbar würde, wenn eine komplexere Integration von Informationen über motivational relevante Variablen im Rahmen von Entscheidungsaufgaben notwendig ist. Motivationale Entscheidungsleistungen haben sich in der Suchtforschung zu einem prominenten Forschungsgebiet entwickelt (Bickel, Jarmolowicz, Mueller, Koffarnus, & Gatchalian, 2012; Gowin, Mackey, & Paulus, 2013): Obwohl Tier- und Humanstudien darauf hinweisen, dass klassisch und operant konditionierte („*Habit*“) Verhaltensmechanismen mit wachsender Häufigkeit und Dauer des Substanzkonsums eine zunehmende Kontrolle über das Konsumverhalten ausüben (Everitt & Robbins, 2005; Hogarth, Balleine, Corbit, & Killcross, 2013), lassen andere Befunde vermuten, dass der schädliche Einfluss dieser unwillkürlichen „*bottom-up*“-Verhaltenstendenzen durch eine gleichzeitige Schwächung von Entscheidungsmechanismen gefördert wird, die normalerweise eine „*top-down*“-Kontrolle über die willentliche Verhaltensauswahl ausüben (Bechara, 2005; Goldstein & Volkow, 2011; Jentsch & Taylor, 1999).

Diese Annahme wird durch zahlreiche Studien unterstützt, bei denen Substanzkonsumenten defizitäre Entscheidungsleistungen in Situationen zeigen, in denen keine drogenassoziierten Stimuli, sondern ausschließlich natürliche oder abstrakte Verstärker zur Auswahl stehen (z.B. Punkte oder Geldbeträge). Die meisten Erkenntnisse stammen aus Studien, bei denen das Entscheidungsverhalten von Drogenkonsumenten mit der *Iowa Gambling Task* (IGT:

Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994) untersucht wurde (Buelow & Suhr, 2009; Mukherjee & Kable, 2014). Bei dieser Aufgabe ziehen die Probanden Karten von vier alternativen Decks, wobei jeder Ziehung ein direktes Feedback über einen Geldgewinn bzw. -verlust folgt. Die Probanden müssen im Verlauf von 100 Durchgängen durch Versuch und Irrtum lernen, dass sich die Verteilung der Gewinne und Verluste für die einzelnen Decks unterscheidet: Die Wahl von zwei „schlechten“ Decks A und B wird durchgängig mit hohen Gewinnen belohnt, ist aber bei einem Teil der Durchgänge mit zusätzlichen, noch höheren Verlusten assoziiert (Deck A: 50%, Deck B: 10% der Durchgänge), die bei wiederholten Ziehungen von diesen Decks langfristig zu Netto-Verlusten führen. Die Wahl der „guten“ Decks C und D wird umgekehrt mit niedrigeren unmittelbaren Gewinnen belohnt, aber dafür fallen die gelegentlichen Bestrafungen (Deck C: 50%, Deck D: 10% der Durchgänge) niedriger aus, so dass wiederholte Ziehungen längerfristig zu Netto-Gewinnen führen. Klassischerweise zeigen Gesunde anfänglich eine Präferenz für die „schlechten“ Decks, lernen aber graduell, die „guten“ Decks zu bevorzugen, während Probanden mit beeinträchtigten Leistungen die anfängliche Präferenz für die schlechten Decks beibehalten (Bechara et al., 1994; siehe aber: Steingroever, Wetzels, Horstmann, Neumann, & Wagenmakers, 2013).

Die IGT wurde entwickelt, um das Alltagsverhalten von Patienten mit ventromedial präfrontalen (VMPFC) Läsionen zu modellieren, deren Entscheidungen häufig am kurzfristigen Nutzen orientiert sind, und langfristige negative Folgen vernachlässigen (Bechara et al., 1994; Bechara, Tranel, & Damasio, 2000). PET- und fMRI-Studien bestätigen eine Beteiligung des VMPFC bzw. OFC, zeigen aber auch Aktivierungen in anderen frontalen Arealen, z.B. im ACC bzw. medialen PFC, DLPFC, und der anterioren Insula (Bolla, Eldreth, Matochik, & Cadet, 2005; Ernst et al., 2002; Fukui, Murai, Fukuyama, Hayashi, & Hanakawa, 2005; Vaidya et al., 2012). Das modellierte Verhalten zeigt augenscheinliche Parallelen zu Substanzabhängigen, deren Konsumverhalten ebenfalls auf die unmittelbaren positiven Rauschwirkungen der Droge ausgerichtet ist, und die längerfristigen gesundheitlichen, finanziellen und sozialen Konsequenzen vernachlässigt. Tatsächlich wurden IGT-Defizite bei chronischen (bzw. abhängigen) Konsumenten der meisten Substanzklassen nachgewiesen, z.B. Kokain (Stout, Busemeyer, Lin, Grant, & Bonson, 2004), Opiaten (Mintzer & Stitzer, 2002), Ecstasy (Lamers et al., 2006; Quednow et al., 2007), oder Alkohol (Fein, Klein, & Finn, 2004). Außerdem beobachten PET- und fMRI-Studien bei chronischen Substanzkonsumenten abweichende Aktivierungsmuster in aufgabentypischen Arealen, z.B. im OFC, ACC, DLPFC und der Insula (z.B. Bolla et al., 2003; Gowin et al., 2013; Tanabe et al., 2007).

Die meisten Anhaltspunkte für motivationale Entscheidungsdefizite bei Cannabiskonsumern stammen gleichermaßen aus IGT-Studien: Zwar existieren keine klaren Belege für einen *akuten* Einfluss von Cannabis (z.B. Ramaekers et al., 2006), aber eine Reihe von Studien berichtet über *nichtakute* Defizite bei chronischen Cannabiskonsumern (M. P. Becker et al., 2014; Bishara et al., 2009; Bolla et al., 2005; Fridberg et al., 2010; Lamers et al., 2006; Moreno et al., 2012; Wesley, Hanlon, & Porrino, 2011; Whitlow et al., 2004). Manche Studien beobachten keine systematischen Gruppenunterschiede (Cousijn et al., 2013; Dougherty et al., 2013; Quednow et al., 2007; Vaidya et al., 2012), finden teilweise aber assoziative Zusammenhänge der Aufgabenleistungen mit dem klinischen Abhängigkeitsgrad (Gonzalez et al., 2012), dem aktuellen Konsumumfang (Crane, Schuster, Mermelstein, & Gonzalez, 2015; Hermann et al., 2009; Verdejo-Garcia et al., 2007), und dem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum (Tamm et al., 2013), oder berichten Genotyp-abhängige Defizite (bei Konsumenten mit s/s-Allelausprägung des 5-HTTLPR-Gens: Verdejo-Garcia et al., 2013). Außerdem finden fMRI- und PET-Studien abweichende Aktivierungsmuster bei Cannabiskonsumern, deren anatomische Lokalisation nicht konsistent ist, aber bevorzugt frontale Hirnareale betrifft (Bolla et al., 2005; Cousijn et al., 2013; Vaidya et al., 2012; Wesley et al., 2011).

Allerdings hat die Aufgabe einen wichtigen Nachteil: Die Komplexität der Aufgabe erschwert spezifische Aussagen darüber, welche kognitiven oder affektiven Störungen für die Entscheidungsdefizite verantwortlich zu machen sind, da eine Reihe von alternativen Mechanismen diskutiert wird (Dunn, Dalgleish, & Lawrence, 2006; Fellows, 2011; Schonberg, Fox, & Poldrack, 2011). Ein Störmechanismus, der besonders als Erklärung für die IGT-Defizite bei VMPFC-Patienten diskutiert wurde, ist eine „Myopie“ für längerfristige Handlungskonsequenzen, d.h. eine Neigung, die unmittelbaren Folgen von Handlungen zu beachten, aber die längerfristigen Auswirkungen zu vernachlässigen (Bechara et al., 2000). Oberflächlich wäre eine mangelnde Fähigkeit, die längerfristigen Auswirkungen von Handlungen zu beachten, durchaus mit dem Mangel an längerfristigen Zielsetzungen vereinbar, der bei klassischen psychiatrischen Beschreibungen des amotivationalen Syndroms diskutiert wurde (McGlothlin & West, 1968).

Grundsätzlich stellt die Beobachtung, dass die subjektive motivationale Wertigkeit von Verstärkern mit wachsendem zeitlichem Abstand nachlässt, ein natürliches Phänomen dar, das im Tier- und Humanbereich experimentell durch *Delay Discounting*-Paradigmen modelliert werden kann (Bickel et al., 2012; Fineberg et al., 2014; Jentsch et al., 2014). Bei solchen Paradigmen treffen die Probanden bei jedem Aufgabendurchgang eine Entscheidung

zwischen einem kleineren, unmittelbar verfügbaren Verstärker, und einem größeren, aber zeitlich verzögerten Verstärker, dessen Größe und zeitlicher Abstand systematisch variiert wird, um zu bestimmen, ab welchem Punkt die unmittelbar verfügbare Option bevorzugt wird: Dabei impliziert ein früherer Wechsel zum unmittelbar verfügbaren Verstärker eine schnellere Abnahme der Wertigkeit des verzögerten Verstärkers, d.h. ein impulsiveres Entscheidungsverhalten, das stärker an unmittelbaren Verstärkern orientiert ist. Anders als Studien bei Konsumenten von anderen Substanzklassen (z.B. Opiaten, Kokain, Alkohol, Nikotin), die häufig ein stärkeres *Delay Discounting* zeigen (bevorzugt bei Abhängigen: z.B. Bickel, Odum, & Madden, 1999; Jentsch et al., 2014; Kirby & Petry, 2004; Übersicht: MacKillop et al., 2011), finden Studien bei Cannabiskonsumenten bislang keine, oder allenfalls subtile Auffälligkeiten: Das gilt für Akutstudien (McDonald et al., 2003; Metrik et al., 2012), wie für Studien, bei denen die Konsumenten im nichtakuten Zustand untersucht wurden (Johnson et al., 2010; Stea, Hodgins, & Lambert, 2011). Eine Ausnahme bildet eine Studie (Pagliaccio et al., 2015), die stärkeres *Delay Discounting* bereits bei Probanden mit *jeglicher* Cannabiserfahrung nachweisen konnte, und Assoziationen mit der kumulativen Cannabis-Lebenszeitdosis und einem frühen Einstiegsalter beobachtete (vgl. auch Heinz, Peters, Boden, & Bonn-Miller, 2013; Kollins, 2003), was teilweise der außergewöhnlich hohen statistischen Power der Studie zu verdanken sein könnte (mit N=483 Probanden, und N=262 Cannabiserfahrenen). Sollte chronischer Cannabiskonsum impulsive Entscheidungstendenzen zugunsten unmittelbarer Verstärker fördern, scheint dieser Einfluss vergleichsweise subtil zu sein.

2.4.3.5 Schlussfolgerungen für die vorliegende Arbeit

Während die aktuelle Literatur kaum Anhaltspunkte liefert, dass chronische Cannabiskonsumenten amotivationale Symptome bei basalen motivationalen Leistungen zeigen, weist eine Reihe von Studien auf Defizite bei komplexeren motivationalen Entscheidungsleistungen hin, bevorzugt im Rahmen der IGT. Auf welchen kognitiven oder affektiven Störungen diese Entscheidungsdefizite beruhen, bleibt aber unklar: Die vorliegende Arbeit wird sich mit zwei Störmechanismen beschäftigen, die in der allgemeinen IGT-Literatur häufiger als Ursache für defizitäre Leistungen diskutiert werden (z.B. Dunn et al., 2006): Störungen von Umkehrlernleistungen, und Störungen bei der Verarbeitung von Risikosituationen.

Zunächst stellt die IGT keine reine Entscheidungsaufgabe dar, weil das Wissen über die längerfristig günstigeren Decks durch „Versuch und Irrtum“ gelernt werden muss. Ein Störmechanismus, der gerade bei OFC- und VMPFC-Patienten diskutiert wird, sind **Probleme beim Umkehrlernen**, d.h. bei assoziativen Lernprozessen, bei denen zuvor gelernte

Verbindungen zwischen Stimuli (oder Verhaltensweisen) und Verstärkern (d.h. Belohnungen oder Strafen) flexibel an auftretende Veränderungen der Verstärkerkontingenzen angepasst werden müssen (Clark, Cools, & Robbins, 2004; Dunn et al., 2006; Zald & Andreotti, 2010). Dafür spricht, dass die ersten Ziehungen von den „schlechten“ Decks unmittelbar mit hohen Gewinnen belohnt werden, aber erst bei der 3. (Deck A) bzw. 9. Ziehung (Deck B) erstmals zu massiven Bestrafungen führen (Bechara et al., 1994, Abbildung 1). Es ist vorstellbar, dass mangelnde IGT-Leistungen teilweise durch Probleme verursacht werden, die anfänglich positiven Verstärkererwartungen für die „schlechten“ Decks aufgrund der verzögert auftretenden Strafen umzukehren, und eine Präferenz für die „guten“ Decks aufzubauen (Fellows, 2011; Fellows & Farah, 2005). Außerdem beobachtet eine wachsende Zahl von Studien, dass auch chronische Drogenkonsumenten Defizite bei Umkehrlernaufgaben zeigen (z.B. Ersche, Roiser, Robbins, & Sahakian, 2008; Verdejo-Garcia et al., 2015). Allerdings fehlen komplementäre Erkenntnisse darüber, ob vergleichbare Verhaltensdefizite auch bei Cannabiskonsumenten auftreten, und welche funktionellen Veränderungen des Gehirns für etwaige Störungen verantwortlich zu machen sind.

Darüber hinaus ist zu erwägen, dass dysfunktionale Entscheidungen bei der IGT eine allgemeine Bereitschaft widerspiegeln, riskante Wahlentscheidungen zu treffen (M. Brand, Recknor, Grabenhorst, & Bechara, 2007; Dunn et al., 2006): Die „schlechten“ Decks der IGT besitzen im Vergleich zu den „guten“ Decks ein größeres Risikopotenzial, da sie sowohl höhere Gewinn- als auch höhere Verlustaussichten versprechen (Schonberg et al., 2011), was Individuen mit stärkeren Risikoneigungen als attraktiver (bzw. weniger aversiv) wahrnehmen könnten. Störungen der Risikoverarbeitung sind gerade für die Suchtforschung von zentralem Interesse (Gowin et al., 2013): Einerseits stellt Drogenkonsum selbst ein Verhalten dar, das neben positiven Rauschwirkungen auch das Risiko von akuten (z.B. Übelkeit, Schwindel, Panikzustände) und längerfristigen Nebenwirkungen (z.B. körperliche Erkrankungen, psychosozialen Konflikten) bergen kann. Umgekehrt scheinen Prädispositionen zu riskanten Verhaltensweisen (z.B. *Sensation Seeking*, d.h. die traitartige Neigung, nach neuen und intensiven Erfahrungen zu suchen: Zuckerman, 2007; Zuckerman, Eysenck, & Eysenck, 1978) auch das Experimentieren mit Drogen zu begünstigen (Lauriola, Panno, Levin, & Lejuez, 2014; Nees et al., 2012; Verdejo-Garcia et al., 2008). Bislang existieren nur wenige Studien, bei denen das Risikowahlverhalten von Cannabiskonsumenten unmittelbar mit experimentellen Aufgaben (jenseits der IGT) geprüft wurde (z.B. Bishara et al., 2009; J. E. Grant et al., 2012), und es wurde erst jüngst begonnen, die neurophysiologischen Grundlagen dieser Prozesse bei

Cannabiskonsumenten mittels funktioneller Bildgebungsmethoden zu untersuchen (De Bellis et al., 2013; Reske, Stewart, Flagan, & Paulus, 2015).

2.5 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit setzt sich aus drei Studien zusammen: Die Studie A (*Kapitel 3*) untersucht die kognitiven Leistungen von regelmäßigen Cannabiskonsumenten, die im Rahmen eines ambulanten Cannabis-Beratung mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht wurden. Dabei wird neben dem objektiven Leistungsvermögen begleitend die subjektive Wahrnehmung der eigenen kognitiven Leistungen (bzw. Leistungsdefizite) durch die Konsumenten selbst betrachtet. Ausgehend von Studien mit chronischen Cannabiskonsumenten, die defizitäre motivationale Entscheidungsleistungen bevorzugt im Zusammenhang mit der IGT beobachten, prüfen zwei fMRI-Experimente die Verhaltensleistungen und Hirnaktivierungen von regelmäßigem Cannabiskonsumenten bei zwei motivationalen Funktionen, deren Störung als mögliche Ursachen für beeinträchtigte IGT-Leistungen diskutiert wurden: Dabei verwendet Studie B (*Kapitel 4*) eine probabilistische Umkehrlernaufgabe, um die Fähigkeit von regelmäßigen Cannabiskonsumenten zu untersuchen, Wahlverhalten flexibel an unregelmäßige Veränderungen von Belohnungs- bzw. Bestrafungskontingenzen anzupassen. Die dritte Studie (*Kapitel 5*) untersucht, ob chronische Cannabiskonsumenten abweichende Verhaltens- und Hirnaktivierungsmuster bei einer Risikowahlaufgabe zeigen.

3 Studie A: Kognitive Funktionen bei beratungssuchenden Cannabiskonsumenten

Mittlerweile weist eine Reihe von neuropsychologischen Studien zumindest subtile kognitive Störungen bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten nach, die über den akuten Rauschzustand hinausreichen (Crane et al., 2013; Schoeler et al., 2016; Schreiner & Dunn, 2012). Allerdings stammt bislang nur ein geringer Teil der Erkenntnisse aus klinisch rekrutierten Populationen (z.B. Messinis et al., 2006; Solowij et al., 2002; Wartberg, Thomsen, & Thomasius, 2014). Um diese Datenlage zu erweitern, untersuchte die vorliegende Studie die kognitiven Leistungen von regelmäßigen Cannabiskonsumenten, die im Rahmen eines ambulanten therapeutischen Beratungsangebots rekrutiert wurden, wobei neben den objektiven Leistungen bei Lern- und Gedächtnis-, Kurzzeit- und Aufmerksamkeitsgedächtnis-, Aufmerksamkeits- und exekutiven Tests auch die subjektive Einschätzung der Häufigkeit von kognitiven Ausfällen im Alltagsleben erfragt wurde.

3.1 Allgemeine Hintergründe

3.1.1 Kognitive Leistungen bei klinisch rekrutierten Populationen

Die bislang umfangreichste Studie (N=102: Solowij et al., 2002) untersuchte behandlingssuchende Konsumenten aus einer multizentrischen Behandlungsstudie nach nur durchschnittlich 17 Stunden Abstinenz. Kognitive Defizite wurden hauptsächlich bei Langzeitkonsumenten (mit M=23,9 Jahren Konsumdauer) beobachtet, aber nicht bei einer Gruppe mit kürzerer Konsumgeschichte (M=10,2 Jahre), wobei die gefundenen Störungen bevorzugt sprachlich-deklarative Lern- und Gedächtnisparameter betrafen. Eine andere Studie (Messinis et al., 2006) berichtete ebenfalls deklarative Gedächtnisdefizite, mit dem Unterschied, dass die Probleme bereits bei Konsumenten mit erheblich kürzerer Konsumdauer (M=6,95 Jahre) auftraten. Roebke *et al.* (2014) verglichen die deklarativen Gedächtnisleistungen von Cannabisabhängigen mit und ohne depressive Störungen mit Normdaten, und fanden unabhängig vom Depressionsstatus signifikante Störungen, deren Ausmaß teilweise mit der aktuellen Konsumhäufigkeit korrelierte. Zusätzliche Hinweise auf Gedächtnisdefizite liefern Studien bei Jugendlichen (Schwartz, Gruenewald, Klitzner, & Fedio, 1989; Wartberg et al., 2014). Andere fanden keine deklarativen Gedächtnisdefizite, untersuchten die Probanden aber nach mehrwöchiger Abstinenz, so dass nicht auszuschließen ist, dass sich anfängliche Defizite zwischenzeitlich zurückbilden konnten (Ashtari et al., 2011; Hooper, Woolley, & De Bellis, 2014; Jockers-Scherübl et al., 2007). Die Befunde für sprachlich-deklarative Lern- und Gedächtnis-

leistungen bei klinischen Populationen bestätigen also die allgemeine Cannabisliteratur (Schoeler et al., 2016; Schreiner & Dunn, 2012).

Andere kognitive Funktionen wurden weniger systematisch untersucht: Während Solowij et al. (2002) neben schlechteren Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnisleistungen subtile Störungen bei einem modifizierten *Stroop*-Paradigma, und allenfalls grenzwertige Auffälligkeiten beim WCST fanden, beobachteten Messinis et al. (2006) signifikante Defizite beim TMT und Wortflüssigkeitsaufgaben. Fontes et al. (2011a) untersuchten Cannabiskonsumenten mit M=10 Jahren Konsumerfahrung, die nach M=4 Tagen Abstinenz schwächere Gesamtleistungen bei einer klinischen exekutiven Testbatterie zeigten. Eine spätere Arbeit (Fontes et al., 2011b) lässt darauf schließen, dass diese Beeinträchtigungen, genauso wie ergänzend berichtete Defizite beim WCST und *Stroop*, hauptsächlich Klienten mit einem Konsumbeginn vor dem 15. Lebensjahr betrafen, was die Rolle eines frühen Konsumbeginns unterstützen würde. Das trifft teilweise auch auf die Ergebnisse einer Studie (Jockers-Scherübl et al., 2007) zu, die nach >28 Tagen Abstinenz keine Defizite beim TMT, aber schwächere Konzentrationsleistungen beim Zahlen-Symbol-Test fand, sowie eine erhöhte Fehlerrate beim WCST, die aber auf die Probanden mit frühem Konsumbeginn beschränkt war. Allerdings konnten andere Studien, die Jugendliche bzw. junge Erwachsenen nach mehrwöchiger Abstinenz testeten, keine signifikante Defizite bei exekutiven Tests (z.B. WCST, TMT, *Stroop*, oder Planungsaufgaben) und einem CPT-Paradigma (Hooper et al., 2014), oder bei einem Konzentrations-test (Wartberg et al., 2014) nachweisen. Obwohl die geringe Zahl der Studien und die Variabilität der verwendeten Testverfahren eine Synthese der Befunde erschwert, sprechen die vorhandenen Befunde dafür, dass klinisch rekrutierte Cannabiskonsumenten zumindest nach kurzen Abstinenzphasen häufiger kognitive Defizite bei Aufgaben zeigen, die mit exekutiven Funktionen assoziiert werden (z.B. WCST, *Stroop*), wobei eine kritische Rolle des Einstiegsalters nicht auszuschließen ist. Allerdings wären zusätzliche Forschungserkenntnisse wünschenswert, um ein klareres Bild zu erhalten.

Bei der Untersuchung von klinisch rekrutierten Populationen muss noch stärker auf methodische Probleme geachtet werden, die bereits bei nichtklinischen Populationen verlässliche Rückschlüsse darüber erschweren, ob der Cannabiskonsum tatsächlich *ursächlich* für kognitive Defizite ist, oder ob das vermehrte Auftreten von Begleiterkrankungen oder prä-morbide Hintergrundmerkmale eine konfundierende Rolle spielen, z.B. sozioökonomische und Bildungsunterschiede (für ausführlichere Diskussionen: Gonzalez, Carey, & Grant, 2002; Pope, 2002; Rogeberg, 2013). Grundsätzlich lassen epidemiologische Studien vermuten, dass gerade beratungssuchende Cannabiskonsumenten eine erhöhte Prävalenz für psychiatrische

Störungen zeigen (z.B. Teesson et al., 2012; van der Pol, Liebrechts, et al., 2013a; van der Pol, Liebrechts, de Graaf, Ten Have, et al., 2013), bei denen ein unabhängiger negativer Einfluss auf kognitive Leistungen diskutiert werden kann. So zeigen abhängige Cannabiskonsumenten eine höhere Prävalenz für **depressive Störungen** (Übersicht: Degenhardt et al., 2012), die klinisch relevante kognitive Störungen auslösen können (Bortolato, Carvalho, & McIntyre, 2014; Lezak et al., 2012). Außerdem besteht eine erhöhte Komorbidität mit **Angststörungen** (z.B. sozialen Phobien: Buckner et al., 2012; Übersicht: Crippa et al., 2009), deren Einfluss auf kognitive Leistungen aber variabel ist: Während posttraumatische Belastungsstörungen mit robusten Defiziten assoziiert sind (aktuelle Meta-Analyse: Scott et al., 2015), sind vergleichbare Störungen z.B. für soziale Phobien nicht nachzuweisen (Übersicht: O'Toole & Pedersen, 2011). Außerdem zeigen chronische bzw. beratungssuchende Cannabiskonsumenten häufig einen vermehrten **Konsum von Alkohol und anderen illegalen Drogen** (Connor et al., 2013; Duncan et al., 2015; Teesson et al., 2012), deren regelmäßiger Konsum ebenfalls mit kognitiven Störungen assoziiert wird (z.B. Methamphetamin: Dean, Groman, Morales, & London, 2013; Ecstasy: Parrott, 2013; Alkohol: Peeters, Vollebergh, Wiers, & Field, 2014; Kokain: Spronk, van Wel, Ramaekers, & Verkes, 2013; allgemeine Übersicht: van Holst & Schilt, 2011). Schließlich besteht eine erhöhte Komorbidität mit **Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörungen** (ADHS: S. S. Lee, Humphreys, Flory, Liu, & Glass, 2011; van Emmerik-van Oortmerssen et al., 2012), die naturgemäß die kognitiven Leistungen negativ beeinflussen (Tamm et al., 2013). Es erscheint also ratsam, bei Studien mit klinisch rekrutierten Studienkollektiven solche Einflussfaktoren routinemäßig zu prüfen.

3.1.2 Die subjektive Wahrnehmung der kognitiven Leistungen

Ein weiterer Aspekt, der bislang weniger systematisch untersucht wurde, ist die subjektive Wahrnehmung der eigenen kognitiven Defizite durch die Cannabiskonsumenten selbst. Deren Güte ist besonders für die klinisch-therapeutische Beratung und Behandlung von praktischem Interesse, wo eine ausführliche Diagnostik mit objektiven Tests häufig nur bedingt möglich ist: Reflektieren subjektive Störungen objektive kognitive Defizite, ist zu erwägen, die Gestaltung der Therapie an die beschränkten Kapazitäten der Klienten anzupassen (siehe: Blume & Marlatt, 2009; Richardson-Vejlgaard, Dawes, Heaton, & Bell, 2009). Fehlt die subjektive Einsicht in vorhandene Defizite, könnte ein therapeutisches Ziel in der Bewusstmachung der Problematik bestehen, die als motivationale Grundlage für eine Änderung des Konsumverhaltens dienen kann (Lisdahl, Gilbert, Wright, & Shollenbarger, 2013).

Tatsächlich existieren Hinweise, dass Cannabiskonsumenten häufiger über kognitive Ausfälle berichten. So berichten Solowij *et al.* (2002), dass über 80% ihrer therapiesuchenden Langzeitkonsumenten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen an sich wahrnahmen. Bei einer anderen Studie (Wartberg *et al.*, 2014) berichten behandlungssuchende Jugendliche über vermehrte Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen, Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten, und mangelnden Antrieb. Solche Einschätzungen sind aber nicht auf behandlungssuchende Populationen beschränkt, sondern werden auch außerhalb klinischer Settings berichtet (z.B. Cuttler, McLaughlin, & Graf, 2012; Fisk & Montgomery, 2008; Kouri *et al.*, 1995), wenngleich die Befundlage nicht vollkommen konsistent ist (z.B. Bartholomew, Holroyd, & Heffernan, 2010; Rodgers, 2000).

Unklar bleibt, inwieweit diese Selbsturteile das *tatsächliche* kognitive Leistungsvermögen der Konsumenten widerspiegeln. Einerseits wird in der Suchtforschung diskutiert, dass die „Verdrängung“ von Krankheitssymptomen bei Substanzabhängigen nicht zwingend eine aktive Unterdrückung von unangenehmen Wahrnehmungsinhalten widerspiegelt, sondern auf Störungen von Selbstwahrnehmungsprozessen basieren könnte (Goldstein *et al.*, 2009): Diese Annahme wäre mit Studien kompatibel, bei denen Cannabiskonsumenten beeinträchtigte Leistungen bei objektiven kognitiven Tests zeigten, aber die Häufigkeit von kognitiven Ausfällen subjektiv nicht höher einschätzten als Kontrollprobanden (Bartholomew *et al.*, 2010; Rodgers, 2000). Andere Studien weisen umgekehrt auf eine *Überschätzung* von kognitiven Defiziten hin: So verglich eine Studie (Fisk & Montgomery, 2008) die Selbstbeurteilungen von Cannabiskonsumenten mit Fremdbeurteilungen durch nahestehende Personen, wobei die Konsumenten selbst die Häufigkeit von kognitiven Ausfällen im Alltagsleben höher einschätzten als die Außenstehenden. Es ist nicht auszuschließen, dass die günstigeren Einschätzungen der Außenstehenden darauf beruhen, dass sie vorhandene Probleme der Betroffenen seltener registrieren. Andererseits existieren mehrere Studien, bei denen die subjektiven kognitiven Defizite der Konsumenten *nicht* durch Leistungsminderungen bei parallelen objektiven Tests für den fraglichen Funktionsbereich unterstützt wurden (Cuttler *et al.*, 2012; Fisk & Montgomery, 2008; Solowij *et al.*, 2002; Wartberg *et al.*, 2014).

Verschiedene Faktoren könnten zu einer Überschätzung von kognitiven Defiziten beitragen. *Erstens* ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der erinnerten kognitiven Ausfälle eher akute Defizite im Rauschzustand widerspiegelt als nichtakute Effekte: Die Methodenbeschreibungen der vorhandenen Studien lassen üblicherweise nicht erkennen, inwieweit die Konsumenten bei den Beurteilungen akute Rauschzustände explizit ausklammern sollten. *Zweitens* ist zu erwägen, dass die metakognitive Einschätzung der eigenen kognitiven Leis-

tungen durch stereotype Vorstellungen über die negativen Effekte von Cannabiskonsum (z.B. "Cannabisrauchen macht vergesslich": vgl. Solowij & Battisti, 2008) überlagert wird: Eine Studie beobachtete sogar, dass die experimentelle Induktion solcher Erwartungen einen direkten negativen Einfluss auf kognitive Testleistungen ausübte, zumindest bei männlichen Konsumenten („*stereotype threat*“: Looby & Earleywine, 2010). *Drittens* weisen klinische und nichtklinische Studien auf eine Beeinflussung solcher Selbstbeurteilungen durch Trait-Merkmale hin, die mit kritischeren Selbstbewertungen assoziiert sind, z.B. Neurotizismus oder Depressivität (z.B. Benedict, Gorman, van Gorp, Foltin, & Vadhan, 2014; Merckelbach, Muris, Nijman, & de Jong, 1996; Richardson-Vejlgaard et al., 2009; Wilhelm, Witthöft, & Schipolowski, 2010). Dieser Aspekt wurde bei Cannabiskonsumenten bislang kaum untersucht: Eine Ausnahme bildet eine Studie (Cutler et al., 2012), die mittels Mediationsanalysen prüfte, ob Assoziationen zwischen Cannabiskonsum und subjektiven Defiziten im prospektiven Gedächtnisbereich durch Ängstlichkeit und Depressivität vermittelt wurden, was sich aber nicht bestätigte.

3.2 Fragestellungen und Hypothesen

Die vorhandene Forschungsliteratur zu chronischem Cannabiskonsum beschäftigt sich selten unmittelbar mit den kognitiven Leistungen von klinischen Populationen. Außerdem liegen nur begrenzte Erkenntnisse über die subjektive Wahrnehmung von kognitiven Defiziten durch die Konsumenten selbst vor. Um diese Fragen näher zu untersuchen, wurde auf neuropsychologische und klinisch-diagnostische Daten aus einer Interventionsstudie zurückgegriffen, bei der die therapeutische Effektivität eines ambulanten Beratungs- und Selbstmodifikationsprogramms für beratungssuchende Cannabiskonsumenten untersucht wurde. Dabei wurden folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

Hypothese 1: Beratungssuchende Cannabiskonsumenten zeigen im Vergleich zu nicht konsumierenden Kontrollprobanden kognitive Defizite bei einer neuropsychologischen Testbatterie. Dabei wurden Defizite bevorzugt bei deklarativen Lern- und Gedächtnistests erwartet, da sie den meistreplizierten Befund in diesem Bereich darstellen (I. Grant et al., 2003; Schoeler et al., 2016; Schreiner & Dunn, 2012). Aufgrund von früheren Positivbefunden (Ehrenreich et al., 1999; siehe auch: Solowij et al., 1995), und theoretischen Erwägungen, dass kognitive Defizite bevorzugt in komplexeren Aufgabenkontexten sichtbar werden sollten (d.h. bei ausreichender kognitiver Belastung: vgl. Solowij et al., 2002), wurden Aufgaben zur Aufmerksamkeitsteilung und schnellen willentlichen Aufmerksamkeitsverschiebung in die Batte-

rie aufgenommen, und neben einfacheren Kurzzeitgedächtnis- auch komplexere Arbeitsgedächtnisleistungen erfasst. Schließlich sollten mögliche Auswirkungen auf klassische exekutive Funktionstest erfasst werden (z.B. Bolla et al., 2002; vgl. Schreiner & Dunn, 2012).

Hypothese 2: Beratungssuchende Cannabiskonsumenten zeigen eine verstärkte Neigung, kognitive Beeinträchtigungen im Alltagsleben bei sich wahrzunehmen. Es sollte geprüft werden, ob sich frühere Berichte über klinische Populationen bestätigen ließen (Solowij et al., 2002; siehe auch: Wartberg et al., 2014). Außerdem sollte untersucht werden, ob die subjektiven Defizite mit den objektiven Testleistungen der Konsumenten zusammenhängen, d.h. deren tatsächliches Funktionsniveau widerspiegeln (*Hypothese 2a*). Alternativ sollte geprüft werden, ob die subjektiven Einschätzungen mit nichtkognitiven Faktoren zusammenhängen, z.B. depressiven Symptomen oder Ängstlichkeit (Merckelbach et al., 1996), die gerade bei behandlingssuchenden Cannabiskonsumenten gehäuft auftreten könnten (*Hypothese 2b*).

Hypothese 3: Die kognitiven Leistungen der Cannabiskonsumenten hängen mit cannabisbezogenen Konsumparametern zusammen. Die Variabilität der Befunde in Cannabis-Studien könnte teilweise auf Unterschieden bei den Konsumgewohnheiten und -erfahrungen beruhen, die bestimmte Konsumenten anfälliger für die negativen Effekte von Cannabis machen als andere (z.B. Solowij & Battisti, 2008). Basierend auf vorhandenen Studien, die z.B. auf Zusammenhänge zwischen den kognitiven Leistungen und der aktuellen Konsumhäufigkeit (Bolla et al., 2002), der Konsumdauer (Solowij et al., 2002) und dem Einstiegsalter in den regelmäßigen Konsum hinwiesen (z.B. Ehrenreich et al., 1999), sollten innerhalb der Cannabisgruppe potenzielle Assoziationen mit diesen Konsummerkmalen geprüft werden.

3.3 Methodik

3.3.1 Studienhintergrund

Die Cannabiskonsumenten waren Teilnehmer der „*Intervention and Neurobiology in Cannabis Abuse*“ (INCA) – Studie¹, die an der Psychiatrischen Universitätsklinik Bonn (Leitung: Prof. Dr. W. Maier) und der Klinik für abhängiges Verhalten und Suchtmedizin der Rheinischen Landeskliniken Essen (Leitung: Prof. Dr. N. Scherbaum) unter der Bonner Studienlei-

¹ Gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Fördernummer: GF 01 EB 0432

² Kostenloser Download: http://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_test/en/index.html

³ Der Fragebogen wurde erst nach Beginn der Datenerhebung in die Testbatterie aufgenommen. Darum liegen für N=6 der anfänglich untersuchten Probanden keine Daten vor.

tung von Prof. Dr. Christian G. Schütz durchgeführt wurde. Die verwendeten Daten stammen aus dem Bonner Studienzentrum.

Ein Hauptziel der Studie bestand in der Evaluation einer therapeutischen Kurzintervention, die das Konsumverhalten von regelmäßigen Cannabiskonsumenten durch ein ambulantes Beratungsgespräch mit *Motivational Interviewing*-Techniken (Miller & Rollnick, 1999) in Kombination mit einem Selbsthilfemanual der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beeinflussen sollte. Ein integraler Bestandteil des Studiendesigns war die Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie, deren Resultate in der Beratungssitzung individualisiert zurückgemeldet wurden, um ggf. als zusätzliche Motivationsgrundlage für eine Änderung des Konsumverhaltens diskutiert zu werden (siehe auch: Lisdahl et al., 2013).

3.3.2 Probandenrekrutierung

3.3.2.1 Cannabiskonsumenten

Die Cannabiskonsumenten wurden zwischen Juni 2005 und Dezember 2007 über Inserate, Aushänge, Flyer und Pressemitteilungen rekrutiert. Beim telefonischen Erstkontakt wurde zunächst das drogenbezogene Konsumverhalten mit dem WHO ASSIST-Fragebogen (*Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*: Humeniuk et al., 2008; deutsche Übersetzung: Schütz, Daamen, & van Niekerk, 2005)² erfasst. Der WHO ASSIST-Fragebogen ist ein Screening-Verfahren, das eine zeitökonomische Erfassung von problematischem Substanzkonsum bei Patienten in der primären Gesundheitsversorgung (z.B. Hausarzt) ermöglichen soll. Die acht Fragen erfassen die Häufigkeit des Substanzkonsums und konsumbezogener Probleme, jeweils separat für die folgenden Substanzklassen: Tabak, Alkohol, Cannabis, Kokain, Amphetamine, Inhalantien, Beruhigungsmittel, Halluzinogene, und Opiate. Der Summenwert der Items 2-7 dient jeweils als Indikator für die Problemhaftigkeit des Konsumverhaltens in den einzelnen Substanzklassen. Dabei werden drei Problemgrade unterschieden: 0-3 Punkte – gering, 4-26 Punkte – moderat, 27+ Punkte – hoch.

Das Zielklientel der Intervention waren junge Erwachsene, deren hauptsächliche Problematik in einem regelmäßigen Cannabiskonsum bestand, d.h. der Cannabiskonsum sollte keine Begleitsymptomatik einer behandlungsbedürftigeren psychiatrischen Erkrankung sein. Da der zeitliche Umfang der Intervention begrenzt war, sollte außerdem von einem Einschluss von Probanden abgesehen werden, bei denen der Schweregrad der Problematik auf die Not-

² Kostenloser Download: http://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_test/en/index.html

wendigkeit einer regelmäßigen ambulanten oder stationären Behandlung hinwies: Diese Probanden wurden an entsprechende Behandlungseinrichtungen weiterverwiesen.

Dadurch galten die folgenden Ausschlusskriterien:

- Alter: < 16 Jahre oder > 36 Jahre
- cannabisspezifische ASSIST-Werte ≤ 3 (gering=kein aktueller Beratungsbedarf)
- cannabisspezifische ASSIST-Werte ≥ 27 (hoch=dringender Behandlungsbedarf)
- höhere ASSIST-Werte bei einer anderen Substanz (=Cannabis *nicht* Hauptproblem)
- aktueller intravenöser Drogenkonsum
- chronische Psychosen
- aktuelle Behandlung wegen anderer psychiatrischer Erkrankungen
- regelmäßige Einnahme von zentralnervös wirksamen Medikamenten
- bekannte neurologische Erkrankungen
- schwere innere Erkrankungen
- mangelnde deutsche Sprachkenntnisse

Es wurden insgesamt N=98 Cannabiskonsumenten in die Studie eingeschlossen, von denen bei N=78 Probanden vollständige neuropsychologische Testergebnisse und psychiatrische Interviews vorlagen.

3.3.2.2 Kontrollgruppe

Ergänzend wurde im Studienverlauf eine Gruppe von N=28 Kontrollprobanden ohne regelmäßigen Cannabis- oder anderen Drogenkonsum untersucht. Diese Probanden wurden durch Inserate und Aushänge rekrutiert. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Cannabiskonsumenten, wobei der zulässige Substanzkonsum weiter eingeschränkt wurde:

- begrenzte Konsumerfahrungen mit Cannabis (d.h. <50x/ Lebenszeit)
- aktuell kein regelmäßiger Cannabiskonsum (d.h. 1x/ Monat oder häufiger)
- höchstens Probierkonsum von andere illegalen Drogen (d.h. <5x/ Lebenszeit)

3.3.3 Allgemeiner Studienablauf

Das Studienprotokoll bestand aus drei Modulen: Einer **neuropsychologischen Untersuchung** und einem **psychiatrischen Interview** (die für die vorliegende Arbeit von zentralem Interesse sind), sowie der **therapeutischen Intervention**. Aus organisatorischen Gründen mussten die

Module meist an separaten Terminen durchgeführt werden. Die Cannabiskonsumenten wurden zufällig einer Interventions- oder Warte-Kontrollgruppe zugewiesen.

- Die Teilnehmer der Interventionsbedingung absolvierten zunächst die neuropsychologische Untersuchung, und erhielten möglichst zeitnah das psychiatrische Interview und die therapeutische Intervention. Folgetermine nach 3 und 6 Monaten (persönlich) und 12 Monaten (telefonisch) dienten zur längsschnittlichen Erfassung der Interventionseffekte.
- Bei der Warte-Kontrollbedingung wurde das psychiatrische Interview bereits beim Ersttermin durchgeführt, und Baseline-Informationen über den aktuellen Cannabiskonsum gesammelt. Die neuropsychologische Untersuchung und die therapeutische Intervention folgten nach einem Warteintervall von 3 Monaten. Wie bei der Interventionsbedingung wurde der Therapieerfolg bei Folgeterminen nach 3, 6 und 12 Monaten überprüft.

Bei den Kontrollprobanden wurde das identische neuropsychologische und psychiatrische Untersuchungsprotokoll wie bei den Konsumenten durchgeführt, ohne abschließende Beratung. Allerdings mussten die beiden Untersuchungsteile aus organisatorischen Gründen meist am selben Tag stattfinden, wobei zunächst die neuropsychologische Testung durchgeführt wurde, um potenzielle Einflüsse durch Ermüdungseffekte zu minimieren.

Die Cannabiskonsumenten erhielten keine finanzielle Vergütung für die Basisuntersuchungen und Intervention, wurden aber für das persönliche Erscheinen bei den Folgeterminen nach 3 und 6 Monaten mit jeweils 10,- Euro entschädigt. Die Kontrollprobanden wurden für die Teilnahme mit 30,- Euro vergütet.

3.3.4 Verwendete Messinstrumente

3.3.4.1 Rationale der Testauswahl

Aufgrund des Studienkontexts unterlag die Testauswahl praktischen Beschränkungen:

- Aus Zeitgründen konnte nur eine **begrenzte Auswahl von kognitiven Funktionen** untersucht werden: Auf Basis der damals vorhandenen Literatur wurde der Fokus auf sprachliche Lern- und Gedächtnisleistungen (I. Grant et al., 2003), komplexe Aufmerksamkeitsleistungen (Ehrenreich et al., 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000; Solowij et al., 1995) und exekutive Funktionen (Bolla et al., 2002) gelegt.

- Zusätzlich wurden **kognitive Basisfunktionen** (Alertness, Kurzzeitgedächtnisspanne) geprüft, bei denen Gruppenunterschiede als nicht wahrscheinlich erachtet wurden, die aber für die diagnostische Einzelfallbewertung benötigt wurden, um basale Verarbeitungsdefizite ausschließen zu können (Lezak et al., 2012).
- Außerdem wurden verschiedene **Skalen zu Hintergrundvariablen** erhoben, bei denen ein konfundierender Störeinfluss auf kognitive Leistungen nicht auszuschließen war (Depressivität, Ängstlichkeit, Verdacht auf kindliche ADHS).
- Weil den Konsumenten beim abschließenden Beratungsgespräch eine personalisierte Rückmeldung der Testresultate gegeben werden sollte, wurden bevorzugt **Standardverfahren mit altersangepassten Normdaten** verwandt.

3.3.4.2 Psychiatrisches Interview

Das Interview umfasste die folgenden Untersuchungsteile:

- **Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV** (SKID: Wittchen, Zaudig, & Fydrich, 1997). Zur Abklärung von psychiatrischen Hintergrunderkrankungen wurde die Achse-I-Sektion des SKID durchgeführt. Das semistrukturierte Interview erfasst die *aktuelle* und *lebenszeitbezogene* Prävalenz von affektiven Störungen, psychotischen Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen (außer: Tabak), Angststörungen, somatoformen Störungen, Essstörungen sowie Anpassungsstörungen.
- **Soziodemographie/ Substanzkonsum-Interview**: Neben dem SKID wurde ein Fragenkatalog zu psychosozialen Hintergrundmerkmalen (familiärer Hintergrund, etc.), und Konsumerfahrungen mit legalen (Nikotin, Alkohol) und illegalen Rauschmitteln (Cannabis, Kokain, Amphetamine, Sedativa, Opiate, PCP, Halluzinogene, Lösungsmittel, Ecstasy) erhoben. Der Katalog umfasste Fragen, die aus dem *European Addiction Severity Index* (Gsellhofer, Fahrner, & Platt, 1994) und dem *Semistrukturierten Interviews zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit* (Keppel, Dilg, & Franke, 2001) stammten.
- **Quantitative Schätzung der Konsumerfahrungen**. Ergänzend wurden quantitative Informationen zu Dauer und Umfang der Konsumerfahrungen in den einzelnen Substanzklassen gesammelt. Dabei sollten für die Einzelkategorien retrospektiv die *Gesamtdauer des Substanzkonsums*, sowie die *durchschnittliche wöchentliche Konsumhäufigkeit* und *typische Konsummenge pro Konsumtag* während aktiver Konsumphasen abgeschätzt werden: Variierte das Ausmaß des Substanzkonsums für unterschiedliche Zeitabschnitte, wurden die Probanden aufgefordert, die Dauer der fraglichen

Zeitabschnitte, sowie die dazugehörige Konsumhäufigkeit und –mengen zu schätzen. Diese Angaben wurden verwendet, um durch Multiplikation (Dauer x Häufigkeit x Menge) Schätzer für die *kumulative Lebenszeitdosis* zu berechnen.

Bei der Quantifizierung der Cannabismengen in Gramm ist zu beachten, dass keine standardisierten Konsumeinheiten existieren: Manche Konsumenten konnten nur Gramm-Angaben machen, andere nur die Anzahl der Cannabis-Zigaretten („Joints“) schätzen. Die Forschungsliteratur liefert äußerst variable Schätzungen der Cannabis-Menge, die in einer typischen Zigarette enthalten sind (z.B. 0,5 g: Ashtari et al., 2011; 0,25-0,5 g: Parnefjord, 2005; z.B. 0,5-1 g: World Health Organization, 1997). Für die Analysen wurde ein Umrechnungsfaktor von **1 Joint = 0,3 Gramm** angewendet (Hunault et al., 2009; siehe auch: van der Pol, Liebrechts, et al., 2013b).

Um den variablen Alkoholgehalt von Getränken zu berücksichtigen, wurde jeweils Art und Menge der Getränke erfasst, und die enthaltenen Alkoholmengen in Gramm umgerechnet ($\text{Gramm Alkohol} = \text{Getränkemenge (in Liter)} * \text{Alkoholgehalt (in \% Vol.)} * \text{Skalierungsfaktor: } 10 * \text{Dichte von Alkohol (}\sim 0,8 \text{ g/ ml)}$). Dabei wurden die folgenden Standardwerte zugrunde gelegt (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1 **Berechnungswerte für Alkohol-Konsummengen**

Getränk	Menge (Liter)	% Alkohol
Glas Bier	0,25	5
kleine Flasche Bier	0,33	5
Flasche Bier	0,5	5
Liter Bier	1,00	5
Glas Mixery	0,25	3
kleine Flasche Mixery	0,33	3
Flasche Mixery	0,5	3
Liter Mixery	1,00	3
Glas Wein	0,2	10
Flasche Wein	0,75	10
Glas Sekt	0,1	10
„Kurze“, Spirituosen	0,04	40
Liter Spirituosen (Whiskey etc.)	1	40

Bei den anderen illegalen Substanzen wurde vereinfacht abgeschätzt, wie viele Male die Substanz pro Gelegenheit konsumiert wurde, da die meisten Probanden nur unre-

regelmäßigen Konsum berichteten, und häufig keine verwertbaren quantitativen Angaben (z.B. Gramm-Anzahl) machen konnten.

- **Fagerström-Test für Nikotinabhängigkeit** (FTND: Fagerstrom, Heatherton, & Kozlowski, 1990). Der Fragebogen wurde nur den aktuellen Rauchern vorgelegt. Er erfasst die tägliche Konsummenge und die Häufigkeit von Verhaltensweisen, die auf abhängiges Konsumverhalten hinweisen. Die Summe der Punktwerte für die 6 Fragen kann zwischen 0 (=keine oder schwache Abhängigkeit) und 10 Punkten (sehr starke Abhängigkeit) liegen.

3.3.4.3 Neuropsychologische Untersuchungssitzung

- **Anamnese des aktuellen Substanzkonsums.** Zu Beginn der neuropsychologischen Testung wurden die aktuellen Konsumgewohnheiten der oben genannten Substanzklassen in einem semistrukturierten Interview exploriert. Erfasst wurden: (a) Die *Abstinenzdauer* (in Stunden), sowie (b) die *durchschnittliche Konsumhäufigkeit* (in Tagen/ Woche), und bei Cannabis und Alkohol (c) die *durchschnittliche Konsummenge pro Konsumtag*, jeweils in Bezug auf die vorangegangenen drei Monate. Die Berechnungen der Konsummengen erfolgten analog zum Abschnitt „Quantitative Schätzungen der Konsumerfahrungen“.
- **Toxikologisches Drogenscreening.** Neben den subjektiven Angaben zur Abstinenz von illegalen Drogen wurde bei den Cannabiskonsumenten vor der neuropsychologischen Testung eine Urinprobe erbeten, die toxikologisch analysiert wurde (Rechtsmedizinisches Institut der Universität Bonn, Prof. Dr. F. Mußhoff). Diese Proben wurden immunchemisch auf die Nachweisbarkeit von Amphetamin- und Kokainmetaboliten untersucht, und mittels Gaschromatographie/ Massenspektrometrie die Konzentration des THC-Metaboliten THC-Carbonsäure (THC-COOH) bestimmt.
- **Craving-Skalen.** Jeweils am Beginn und Ende wurde mittels visueller Analogskalen (VAS) erfragt, wie stark das *momentane* Verlangen ausgeprägt war, Cannabis zu konsumieren (von „0 – nicht vorhanden“ bis „100 – sehr stark“).
- **Wenders-Utah Rating Scale – Kurzform** (WURS-k: Retz-Junginger et al., 2002): Als Screening für ADHS im Kindes- und Jugendalter wurde die deutsche Kurzfassung des WURS erhoben. Beim WURS-k sollen die Probanden retrospektiv den Ausprägungsgrad von Verhaltensmustern im Kindesalter beurteilen, die Aufmerksamkeitsstörungen und Überaktivität, Impulsivität, ängstlich-depressive Symptomatiken, Protestverhalten und Störung der sozialen Adaptation erfassen sollen. Der Fragebogen um-

fasst 21 ADHS-bezogene Items und 4 Kontroll-Items. Die Punktwerte der 21 ADHS-Items werden zu einem Gesamtwert aufsummiert, wobei Werte ≥ 30 als Indikator für ADHS im Kindesalter dienen (Retz-Junginger et al., 2007).

- **State-Trait Anxiety Inventory** (STAI-G: Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981)³. Zur Erfassung der situativen und Trait-Ängstlichkeit. Die State-Skala wurde erhoben, um eventuelle Einflüsse von situativer Ängstlichkeit auf kognitive Testleistungen zu kontrollieren (Eysenck, Derakshan, Santos, & Calvo, 2007). Die Trait-Skala sollte das typische Ängstlichkeitsniveau erfassen.
- **Beck Depressionsinventar** (BDI: Hautzinger, Bailer, Worall, & Keller, 1994). Der BDI wurde aufgenommen, um tagesaktuelle Einflüsse von depressiven Symptomen auf die kognitiven Testleistungen kontrollieren zu können.
- **Wortschatztest** (WST: Schmidt & Metzler, 1992). Der WST wurde als Schätzer für das prämorbid kognitive Leistungsniveau (im Sinne eines Verbal-IQ) verwendet (vgl. Bolla et al., 2002). Bei dem Test werden 42 Wortreihen präsentiert, die jeweils aus einem realen Zielwort und fünf sinnfreien Distraktor-Wörtern bestehen. Die Probanden sollen die Zielwörter erkennen und markieren. Die Gesamtzahl der richtigen Antworten wurde anhand von Normdaten in ein Wechsler-IQ-Äquivalent ($M=100$, $SD=15$) umgerechnet.
- **Edinburgh Handedness Inventory** (EHI: Oldfield, 1971): Zur Bestimmung der Händigkeit soll für 10 alltägliche Tätigkeiten beurteilt werden, welche Hand bevorzugt zur Verrichtung verwendet wird. Auf Grundlage der Punktsommen für die linke und rechte Hand wurde ein Lateralitätsquotient (LQ) berechnet, der zwischen -100 (starke Linkshändigkeit) und +100 (starke Rechtshändigkeit) liegen konnte:

$$LQ = \left(\frac{\text{Summe rechte Hand} - \text{Summe linke Hand}}{\text{Summe rechte Hand} + \text{Summe linke Hand}} \right) * 100$$

Bislang existieren keine anerkannten Cut-Offs für Links-, Beid- und Rechtshänder. Angelehnt an Dragovic (2004) wurden $LQ \leq -60$ als linkshändig, $LQ \geq +60$ als rechtshändig, und Werte im mittleren Bereich als beidhändig klassifiziert.

- **Barratt Impulsiveness Scale-11** (BIS-11: Patton, Stanford, & Barratt, 1995): Dieser Test dient der Einschätzung des Impulsivitätsniveaus. Er umfasst 30 Items, wobei Faktorenanalysen beim amerikanischen Original zur Unterscheidung von drei Subskalen

³ Der Fragebogen wurde erst nach Beginn der Datenerhebung in die Testbatterie aufgenommen. Darum liegen für $N=6$ der anfänglich untersuchten Probanden keine Daten vor.

(„*Attentional*“, „*Motor*“, „*Non-Planning*“) führten (Patton et al., 1995). Allerdings wird diese Faktorstruktur durch aktuellere Studien in Frage gestellt: Das gilt auch für eine Studie an einer umfangreichen deutschen Stichprobe (Preuss et al., 2008), die in konfirmatorischen Faktorenanalysen die 3-Faktoren-Struktur nicht bestätigen konnte, und den reliableren Gesamtwert *BIS-11_{Gesamt}* empfiehlt, welcher im Folgenden als abhängige Variable verwendet wird.

- **Zahlenspanne vorwärts** (Wechsler Adult Intelligence Scales, Third edition [WAIS-III]: Wechsler, 1997): Zur Bestimmung der sprachlichen Kurzzeitgedächtniskapazität. Dabei werden zufällige Ziffernfolgen vorgelesen, die in der identischen Reihenfolge wiederholt werden müssen. Die Länge der Folgen wird von 3-8 Items gesteigert, wobei pro Sequenzlänge je 2 alternative Ziffernfolgen präsentiert werden. Die Aufgabe wird abgebrochen, sobald beide Ziffernfolgen einer Sequenzlänge falsch wiedergegeben wurden. Verwendet wurde die *Summe der richtig wiedergegebenen Folgen*.
- **Letter-Number Sequencing** (WAIS-III: Wechsler, 1997): Zur Erfassung der sprachlichen Arbeitsgedächtnisleistung. Dabei werden unsortierte Abfolgen von Buchstaben und Zahlen vorgelesen, mit der Instruktion, zunächst die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, und anschließend die Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge wiederzugeben. Analog zur Zahlenspanne vorwärts wird die Länge der Sequenzen von 2-8 Items gesteigert, wobei pro Sequenzlänge drei Abfolgen präsentiert werden. Es wird abgebrochen, sobald keine der drei Sequenzen richtig wiedergegeben wird. Verwendet wurde die *Summe der richtig wiedergegebenen Folgen*.
- **Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest** (VLMT: Helmstaedter, Lendt, & Lux, 2001): Zur Erfassung der sprachlich-deklarativen Lern- und Behaltensleistungen wurde der VLMT verwendet, die deutschsprachige Adaptation des RAVLT (Rey, 1958). Dabei wird eine Liste aus 15 Wörtern präsentiert, die über fünf Lerndurchgänge (A1-A5) möglichst vollständig gelernt und frei reproduziert werden soll. Bei jedem Lerndurchgang wird zunächst die gesamte Wortliste vorgelesen, und der freie Abruf der Items abgefragt. Als nächstes wird einmalig eine zweite Wortliste (B) präsentiert, die ebenfalls möglichst vollständig frei abgerufen werden soll. Im unmittelbaren Anschluss wird erneut der freie Abruf der Liste A geprüft (A6), *ohne* dass die Liste zuvor noch einmal präsentiert wird. Dieser verzögerte freie Abruf wird nach 30 Minuten wiederholt (A7). Um bewerten zu können, ob Defizite beim freien Abruf ein mangelndes Behalten, oder Störungen beim Aktivieren der vorhandenen Gedächtnisinhalte

reflektieren (Lezak et al., 2012), prüft der VLMT die Wiedererkennung nach 30 Minuten. Dazu wird eine Wortliste aus 50 Items vorgelesen, die sämtliche Wörter der Listen A und B, sowie phonetisch oder semantisch ähnliche Ablenkungswörter enthält. Bei jedem Wort soll beurteilt werden, ob es zur Liste A gehört, oder nicht.

Aus den Verhaltensdaten wurden abhängige Variablen für Kurz- und Langzeitgedächtnisleistungen abgeleitet.

- Die Zahl der richtig erinnerten Wörter beim ersten Durchgang (A1) diene als Maß für die *Supraspanne*, d.h. für die Kurzzeitgedächtniskapazität unter Interferenzbedingungen (Lezak et al., 2012).
 - Die *Lernleistung* wurde durch die Summe der richtig erinnerten Wörter in den 5 Lerndurchgängen ($\sum A1-A5$) operationalisiert.
 - Als Maße für die *unmittelbaren* bzw. *verzögerten Abrufleistungen* wurde die Anzahl der richtig erinnerten Wörter bei den beiden verzögerten freien Abrufbedingungen (A6 und A7) verwendet.
 - Außerdem wurde die *Wiedererkennungsleistung* für Liste A erfasst: Um stärker zu gewichten, ob die Wiedererkennung durch Antworttendenzen beeinflusst wurde, Items als bekannt zu klassifizieren (was die Zahl der falsch positiven, aber auch die Zahl der richtig positiven Antworten erhöhen sollte), wurde (gemäß VLMT-Manual) die *Anzahl der richtig wiedererkannten Wörter aus Liste A nach Subtraktion der falsch wiedererkannten Wörter* verwendet.
- **Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung** (TAP: Zimmermann & Fimm, 1993): Es wurden drei Untertests der computerisierten TAP-Batterie (Version 1.7) durchgeführt. Zur Stimulusdarbietung wurde ein Desktop-PC (Pentium II, 133 Mhz) mit Microsoft MS-DOS-Betriebssystem verwendet. Die Darbietung erfolgte auf einem 14“-Farbmonitor (Abstand Proband – Bildschirm: ca. 50 cm).
 - **TAP Alertness:** Der Untertest erfasst basale Aspekte der Aufmerksamkeits*intensität*. Die Probanden sollen auf das Erscheinen eines Kreuzes in der Bildschirmmitte möglichst schnell mit einem Tastendruck reagieren. Es werden 4 Blöcke mit je 20 Stimuli präsentiert. Im 1. und 4. Block werden die Kreuze *ohne Warnreize* präsentiert, wobei die durchschnittlichen Reaktionszeiten als Indikator für die intrinsische oder **tonische Alertness** interpretiert werden, d.h. der Fähigkeit, das Aktivierungsniveau selbständig aufrechtzuerhalten (Sturm, 2005). Im 2. und 3. Aufgabenblock

werden die Zielreize jeweils durch einen Warnton angekündigt. Typischerweise löst der Warnton eine kurzfristige Erhöhung der Alertness („**physische Alertness**“) aus, die zur Abnahme der mittleren Reaktionszeiten führt.

Die TAP stellt dem Testleiter eine Palette von Reaktionszeit (RT) - Maßen zur Verfügung. Für die Analysen wurden folgende Parameter als abhängige Variablen ausgewählt:

- (a) *Median der RT in Blöcken ohne Ankündigungsreiz* [$\text{Mdn}(\text{RT}_{\text{ohne Warnton}})$]
- (b) *Standardabweichung (SD) der RT in Blöcken ohne Ankündigungsreiz* [$\text{SD}(\text{RT}_{\text{ohne Warnton}})$],
- (c) *Median der RT in Blöcken mit Ankündigungsreizen* [$\text{Mdn}(\text{RT}_{\text{mit Warnton}})$]
- (d) *Standardabweichung der RT in Blöcken mit Ankündigungsreizen* [$\text{SD}(\text{RT}_{\text{mit Warnton}})$], und
- (e) *Der Kennwert für physische Alertness*, der erfasst, wie stark die RT durch die Ankündigungsreize beschleunigt werden (Formel [$\text{Mdn}(\text{RT}_{\text{ohne Warnton}}) - \text{Mdn}(\text{RT}_{\text{mit Warnton}}) / \text{Mdn}(\text{RT}_{\text{gesamt}})$]).

Die Analysen der Standardabweichungen war explorativ: Sie basierten auf der Überlegung, dass die Aufmerksamkeitsdefizite von Cannabiskonsumenten möglicherweise nicht tonischer Natur sind, d.h. zu einer generellen Verlangsamung der mittleren RT führen, sondern auf vermehrten Fluktuationen des Aufmerksamkeitsniveaus beruhen, die zu stärkeren Streuungen der RT führen sollten. Solche Analysen der intraindividuellen RT-Variabilität sind z.B. in der ADHS-Forschung verbreitet (Kofler et al., 2013), wurden bei Studien mit Cannabiskonsumenten bislang aber nicht vorgenommen.

- **TAP Geteilte Aufmerksamkeit:** Dieser Subtest erfasst die Fähigkeit, die Aufmerksamkeitsressourcen auf mehrere sensorische Informationsquellen gleichzeitig zu verteilen (siehe: Sturm, 2005). Der Test umfasst zwei Teilaufgaben, die gleichzeitig bearbeitet werden müssen. Zum einen wird auf dem Bildschirm eine quadratische Matrix mit 4 x 4 Bildpunkten präsentiert, wobei jeweils auf einem Teil dieser Positionen in unregelmäßigen Abständen Kreuze dargeboten werden. Die Probanden sollen so schnell wie möglich per Tastendruck reagieren, sobald vier Kreuze an benachbarten Bildpunkten ein Quadrat bilden. Parallel wird eine alternierende Abfolge von hohen und tiefen Tönen dargeboten, wobei in unregelmäßigen Ab-

ständen zwei hohe oder zwei niedrige Töne nacheinander präsentiert werden, auf die ebenfalls möglichst schnell reagiert werden soll. Analysiert wurden

(a) *Median der RT für kritische Reize,*

(b) *Standardabweichung der RT für kritische Reize, und*

(c) *Anzahl der validen Reaktionen* (d.h. abzüglich der Auslassungen und verspätete Reaktionen: da diese beiden Reaktionsklassen selten waren, wurde auf eine separate Analyse verzichtet).

- **TAP Reaktionswechsel (verbale Bedingung):** Dieser Test erfasst die Fähigkeit, den Aufmerksamkeitsfokus flexibel zwischen Reizmerkmalen zu verschieben. Bei jedem der 100 Durchgänge wird ein Buchstaben-Zahlen-Paar präsentiert, wobei der eine Stimulus in der linken und der andere in der rechten Bildschirmhälfte erscheint. Die Probanden werden instruiert, abwechselnd auf den Buchstaben oder die Zahl zu reagieren, indem sie durch möglichst schnelles Drücken einer Links- bzw. Rechtstaste (die mit der linken bzw. rechten Hand bedient werden) angeben, auf welcher Seite der aktuell kritische Stimulus präsentiert wird. Die räumlichen Positionen von Buchstabe und Zahl wechseln nach einem pseudorandomisierten Schema, bei dem in der einen Hälfte der Durchgänge der Kriterienwechsel mit einem Wechsel der Reaktionshand assoziiert ist, z.B. „L-2“ (Kriterium Buchstabe: linke Hand) → „M-3“ (Kriterium Zahl: rechte Hand), während bei der anderen Hälfte das Kriterium wechselt, aber die Reaktionshand die gleiche bleibt, z.B. „4-X“ (Kriterium Zahl: linke Hand) nach „N-1“ (Kriterium Buchstabe: linke Hand).

Typischerweise fallen die Reaktionszeiten und Fehlerraten bei Durchgängen mit Handwechsel niedriger aus als bei Durchgängen ohne Handwechsel, was darauf hinweist, dass bei den Durchgängen ohne Handwechsel eine stärkere Interferenz bzw. ein vermehrter Bedarf an kognitiver Kontrolle besteht. Als abhängige Variable wurde folglich die *Differenz der Durchgänge ohne minus mit Handwechsel* für Median-Reaktionszeiten berechnet, wobei höhere Werte stärkere Reaktionszeit-Zunahmen (=ineffizientere Kontrolle) abbilden sollten. Analoge Differenzmaße wurden für die RT-Standardabweichung und die Fehleranzahl gebildet.

- **Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT: Aschenbrenner, Tucha, & Lange, 2000):** Zur Erfassung der phonematischen und semantischen Wortflüssigkeit wurden vier Kategorien des RWT durchgeführt.

- **Phonematische Wortflüssigkeit (Buchstaben S, M, K):** Bei drei Teilaufgaben sollen jeweils innerhalb einer Minute möglichst viele unterschiedliche Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben (S, M oder K) produziert werden. Dabei dürfen keine Eigennamen (z.B. Personen, Länder- oder Städtenamen) verwendet werden, und genannte Wörter oder Wortstämme sollen sich nicht wiederholen. Analysiert wurden die *Gesamtzahl der richtigen Nennungen*, summiert über die drei Teilbedingungen.
- **Semantische Wortflüssigkeit (Tierarten):** Dabei sollen innerhalb einer Minute möglichst viele unterschiedliche Tierarten benannt werden, ohne sich zu wiederholen. Analysiert wurde die *Gesamtzahl der richtigen Nennungen*.
- **Cognitive Failures Questionnaire (CFQ: Broadbent, Cooper, FitzGerald, & Parkes, 1982):** Der Selbstbeurteilungsfragebogen erfasst die Häufigkeit von motorischen, perceptuellen und gedächtnisbezogenen Fehlleistungen in alltäglichen Routinesituationen. Um das Risiko zu reduzieren, dass die Beurteilungen hauptsächlich auf Erinnerungen an *akute* Beeinträchtigungen während des Cannabisrauschs beruhen, wurden die Konsumenten ausdrücklich instruiert, auf Zeiträume Bezug zu nehmen, in denen sie sich *nicht* bewusst im akuten Rauschzustand befanden. Bei der deutschen Adaptation (Klumb, 1995) ist zu beachten, dass die 25 Fragen des Originals um 7 Items erweitert wurden. Um die Vergleichbarkeit mit den fremdsprachigen Arbeiten zu gewährleisten, wurde nicht der Summenwert für sämtliche 32 Items (vgl. Indlekofer et al., 2009) verwendet, sondern der reguläre *CFQ-Summenwert für die ersten 25 Items*.

3.3.4.4 Weitere Testverfahren

Ursprünglich umfasste die Batterie zwei weitere Testverfahren: Den **TAP Subtest Visuelles Scannen**, sowie die **CANTAB© Intradimensional/ Extradimensional Shift (ID/ED)** – Aufgabe (Cambridge Cognition, Cambridge, Großbritannien), die inhaltlich dem WCST ähnelt, und als weiterer exekutiver Funktionstest zur Erfassung der kognitiven Flexibilität dienen sollte. Aufgrund von zeitlichen und organisatorischen Beschränkungen musste aber bereits kurz nach Studienbeginn auf die beiden Tests verzichtet werden, so dass besonders für die Kontrollgruppe keine verwertbaren Daten vorlagen. Die Tests werden folglich nicht weiter berücksichtigt.

3.3.5 Ablauf der neuropsychologischen Testung

Vorbereitung

Beide Gruppen wurden bei der Terminvereinbarung für die neuropsychologische Testung gebeten, (a) in der Woche vor der Untersuchung auf den Konsum von anderen illegalen Drogen zu verzichten, (b) Alkoholkonsum am Vorabend möglichst zu vermeiden, und (c) am Untersuchungstag kein Cannabis zu konsumieren, um potenzielle Akuteffekte zu minimieren.

Zeitlicher Ablauf der neuropsychologischen Testsitzung

- Erhebung des aktuellen Craving-Niveaus (1)
- Fragebogen zum aktuellen Substanzkonsum
 - Abstinenzdauer
 - Aktuelle Konsumhäufigkeit und Menge/ Konsumtag
- Urinprobe für ergänzendes Drogenscreening
- Cognitive Failures Questionnaire (CFQ)
- Wenders-Utah Rating Scale –kurz (WURS-k)
- State-Trait Anxiety Inventory (STAI)
- Wortschatztest (WST)
- Edinburgh Handedness Inventory (EHI)
- Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)
- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)
 - Subtest Alertness
 - Subtest Geteilte Aufmerksamkeit
 - Subtest Reaktionswechsel
- VLMT: Verzögerter freier Abruf und Wiedererkennung nach 30 Minuten
- Kurzzeit-/ Arbeitsgedächtnistests
 - WAIS-III: Zahlenspanne vorwärts
 - WAIS-III: Letter-Number-Sequencing
- Regensburger Wortflüssigkeitstest
 - Phonematisch: Buchstaben “S”, “M” und “K” (jeweils 1 Minute)
 - Semantisch: Kategorie “Tierarten” (1 Minute)
- Beck Depressionsinventar (BDI)
- Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)
- Erhebung des aktuellen Craving-Niveaus (2)

3.3.6 Abschließende Gruppeneinteilung

Aufgrund der Einbettung der neuropsychologischen Untersuchung in ein klinisches Beratungsangebot bestanden praktische Beschränkungen bei der Strenge der Ausschlusskriterien. Tatsächlich stellte sich im Studienverlauf heraus, dass ein erheblicher Teil der Cannabiskon-

sumenten zum Untersuchungszeitpunkt Auffälligkeiten bei Hintergrundvariablen aufwies, bei denen ein konfundierender Einfluss auf die kognitiven Leistungen nicht ausgeschlossen werden kann, wodurch das theoretische Risiko besteht, dass auftretende Defizite fälschlich dem chronischen Cannabiskonsum zugeschrieben werden (Gonzalez et al., 2002; Pope, 2002). Um derartige Einflüsse stärker kontrollieren zu können, wurde *post hoc* eine weitere Gruppeneinteilung anhand von stringenteren „Ausschlusskriterien“ vorgenommen.

1. **Aktuelle psychiatrische Diagnosen im SKID (außer: Cannabismissbrauch oder -abhängigkeit und Phobien):** Auf den Ausschluss von aktuellen Phobien wurde verzichtet, da keine spezifischen Einflüsse auf kognitive Leistungen erwartet wurden (siehe auch: Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001).
2. **BDI-Werte > 10** (=milde oder ausgeprägtere depressive Symptomatiken)
3. **WURS-k \geq 30** (=wahrscheinliches Vorliegen ADHS im Kindes- und Jugendalter)
4. **Substanzielle Konsumerfahrungen mit anderen Drogen** (d.h. >50x/ Lebenszeit)
5. **Abstinenzdauer < 12 Stunden für Cannabis und Alkohol:** Bei einem Teil der Probanden lag der letzte Alkohol- oder Cannabiskonsum erst wenige Stunden zurück. Um die potenziellen Einflüsse von Akuteffekten einzuschränken, wurde eine Mindestabstinenzdauer von 12 Stunden für Alkohol und Cannabis definiert.

Von den N=78 Cannabiskonsumenten mit vollständigen neuropsychologischen und psychiatrischen Charakterisierungen erfüllten nur N=30 Probanden die stringenteren Ausschlusskriterien, während bei N=48 Probanden ein (oder mehrere) Ausschlusskriterien vorlagen. Von N=28 Kontrollprobanden erfüllten N=24 Probanden die stringenteren Ausschlusskriterien, während bei N=4 Probanden ein (oder mehrere) Ausschlusskriterien vorlagen. Angesichts dieser ungünstigen Stichprobenverteilung wurde für die vorliegenden Analysen entschieden, die (A) *Kontrollprobanden ohne Auffälligkeiten*, (B) die *Cannabiskonsumenten ohne Auffälligkeiten*, und (C) die *Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten* zu vergleichen. Die *Kontrollprobanden mit Auffälligkeiten* wurden aufgrund der geringen Zahl nicht als separate Gruppe berücksichtigt. Auf diese Weise sollte systematischer geprüft werden, ob nichtakute kognitive Defizite bereits bei Cannabiskonsumenten ohne Auffälligkeiten auftraten (was cannabisbedingte Defizite unterstützen würde), oder bevorzugt bei Konsumenten sichtbar wurden, bei denen ein konfundierender Einfluss durch andere Hintergrundfaktoren nicht ausgeschlossen werden konnte.

3.3.7 Statistische Analysen

Vereinzelt fehlten bei den Fragebogenmaßen (STAI, BIS-11, CFQ, WURS-k) einzelne Items. Fehlten weniger als 10% der Antworten für die betreffende Skala, wurden die fehlenden Werte durch den Mittelwert der beantworteten Items ersetzt (vgl. das übliche Vorgehen beim STAI: Laux et al., 1981). Andernfalls wurde die Skala als fehlend kodiert.

Die statistischen Analysen erfolgten mit IBM SPSS 23 (SPSS, Chicago, USA). Häufigkeitsunterschiede für kategoriale Variablen wurden mittels χ^2 -Tests überprüft, und falls die erwarteten Zellbelegungen nicht den gebräuchlichen Mindestanforderungen entsprachen (d.h. erwartete Zellhäufigkeiten <1 , bzw. $>20\%$ kleiner als 5: Cochran, 1952), alternativ der exakte Test von Fisher verwendet. Explorative Datenanalysen (Shapiro-Wilk-Test) und visuelle Inspektionen der Datenverteilungen bei den kontinuierlichen Variablen wiesen bei zahlreichen Variablen (besonders bei den Substanzkonsum-Parametern) auf Verstöße gegen die Normalverteilungsannahme hin. Darum werden als deskriptive Kennwerte jeweils der Median (*Mdn*) und der Interquartil-Range (*IQR*) mitgeteilt (Field, 2013). Außerdem wurden Unterschiede zwischen den drei Gruppen mit dem Kruskal-Wallis-H-Test geprüft (Kruskal & Wallis, 1952), dem nichtparametrischen, rangsummenbasierten Äquivalent zur einfaktoriellem Varianzanalyse. Die H-Teststatistik besitzt eine ungefähre χ^2 -Verteilung (mit [Gruppenzahl-1] Freiheitsgraden). *Post hoc*- Einzelgruppenvergleiche wurden mittels Mann-Whitney U-Test durchgeführt, und die zugehörigen standardisierte Effektstärken *r* anhand der Umrechnungsformel $r = z / (\sqrt{N})$ berechnet, wobei $r \geq 0,1$ schwache, $r \geq 0,3$ moderate und $r \geq 0,5$ starke Effekte kennzeichnen (vgl. Field, 2013). Korrelative Beziehungen zwischen kontinuierlichen Variablen wurden analog mit nichtparametrischen Spearman-Rangkorrelationsanalysen geprüft.

3.4 Resultate

3.4.1 Stichprobencharakterisierung

3.4.1.1 Allgemeine Hintergrundmerkmale

Deskriptive Statistiken der allgemeinen Hintergrundmerkmale sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Die Gruppen wiesen keine signifikanten Altersunterschiede auf, und hatten eine vergleichbare Händigkeits- und Geschlechterverteilung (mit rund 80% Männern). Außerdem bestanden keine signifikanten Verteilungsunterschiede beim Bildungsgrad: Bei sämtlichen Gruppen hatten mindestens zwei Drittel der Probanden ein (Fach-) Abitur abgeschlossen, wengleich dieser Anteil in der Kontrollgruppe sogar noch höher ausfiel.

Tabelle 3-2 Deskriptive Statistiken für Hintergrundmerkmale

		A: Kontrollen <i>n</i> =24	B: Cannabis ohne Auffälligkeiten <i>n</i> =30	C: Cannabis mit Auffälligkeiten <i>n</i> =48			
Parameter		<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	Teststatistik	<i>p</i> -Wert	<i>post hoc</i>
Alter (Jahre)		24 (3)	24,5 (7)	24 (6)	$\chi^2_{(2,102)}=0,14$	0,931	
Geschlecht	Weiblich	<i>n</i> =5 (21%)	<i>n</i> =7 (23%)	<i>n</i> =9 (19%)	$\chi^2_{(2,102)}=0,24$	0,888	
	Männlich	<i>n</i> =19 (79%)	<i>n</i> =23 (77%)	<i>n</i> =39 (81%)			
Wortschatztest	IQ-Äquivalent	114 (8)	110 (15)	104 (11)	$\chi^2_{(2,102)}=12,8$	0,002	A > C
Bildungsgrad	Haupt-/ Realschule	<i>n</i> =4 (17%)	<i>n</i> =9 (30%)	<i>n</i> =17 (35%)	$\chi^2_{(4,102)}=5,5$	0,239	
	(Fach-) Abitur	<i>n</i> =9 (38%)	<i>n</i> =5 (17%)	<i>n</i> =14 (29%)			
	Studium	<i>n</i> =11 (46%)	<i>n</i> =16 (53%)	<i>n</i> =17 (35%)			
Edinburgh Handedness Inventory	Linkshändig	<i>n</i> =2 (8%)	<i>n</i> =1 (3%)	<i>n</i> =3 (6%)	Fisher Exakt	0,758	
	Beidhändig	<i>n</i> =2 (8%)	<i>n</i> =5 (17%)	<i>n</i> =4 (8%)			
	Rechtshändig	<i>n</i> =20 (83%)	<i>n</i> =24 (80%)	<i>n</i> =41 (85%)			
State-Trait Anxiety Inventory	State	34,5 (8)	32,5 (8)	29 (21)	$\chi^2_{(2,95)}=16,3$	<0,001	A,B < C
	Trait	31 (12)	34 (11)	41 (17)	$\chi^2_{(2,94)}=25,6$	<0,001	A,B < C
Beck Depressionsinventar		3 (5)	5 (4)	10,5 (12)	$\chi^2_{(2,102)}=32,1$	<0,001	A,B < C
Wenders-Utah Rating Scale (kurz)		15 (12)	16 (12)	29 (21)	$\chi^2_{(2,102)}=22,5$	<0,001	A,B < C

Anmerkungen: *Fehlt bei N=4 Cannabis ohne Auffälligkeiten, und N=3 Cannabis mit Auffälligkeiten.

** Fehlt bei N=3 Cannabis ohne Auffälligkeiten, und N=3 Cannabis mit Auffälligkeiten. *Mdn* – Median. *IQR* – Inter-Quartil-Range.

Dies wird auch durch die Befundmuster beim Wortschatztest unterstützt, wo die Kontrollgruppe signifikant höhere Werte aufwies als die Konsumenten mit Auffälligkeiten ($U=271$, $p<0,001$; $r=0,43$), während die Konsumenten ohne Auffälligkeiten zwischen den beiden anderen Gruppen lagen, und sich weder von den Kontrollprobanden ($U=267$, $p=0,101$; $r=0,22$) noch von den Konsumenten mit Auffälligkeiten ($U=567$, $p=0,114$; $r=0,18$) signifikant unterschieden.

Wie aufgrund der Gruppenaufteilung zu erwarten, wiesen die Konsumenten mit Auffälligkeiten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant höhere Depressivitätswerte (Kontrollen: $U=173$, $p<0,001$, $r=0,57$; Konsumenten ohne Auffälligkeiten: $U=301$, $p<0,001$, $r=0,49$) und vermehrte Anzeichen für ADHS-Symptome im Kindes- und Jugendalter auf (Kontrollen: $U=224$, $p<0,001$, $r=0,47$; Konsumenten ohne Auffälligkeiten: $U=346$, $p<0,001$, $r=0,43$): Bei 25% der Konsumenten mit Auffälligkeiten lag der BDI im mild bis mäßig ausgeprägten Bereich (11-17 Punkte), und für weitere 25% dieser Konsumenten sogar im klinischen Bereich (>17 Punkte). Außerdem lagen bei 50% der Konsumenten mit Auffälligkeiten die WURS-k-Werte über dem kritischen Cut-off. Zwischen den beiden anderen Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede, obwohl auch die Cannabiskonsumenten ohne Auffälligkeiten tendenziell höhere BDI-Werte aufwiesen als die Kontrollprobanden ($U=264$, $p=0,094$; $r=0,23$). Außerdem bestanden signifikante Gruppenunterschiede beim STAI, bei dem die Konsumenten mit Auffälligkeiten signifikant höhere Werte zeigten als die anderen beiden Gruppen, sowohl bei der State- (Kontrollen: $U=315$, $p=0,005$, $r=0,33$; Konsumenten ohne Auffälligkeiten: $U=277$, $p<0,001$, $r=0,42$) als auch bei der Trait-Skala (Kontrollen: $U=192$, $p<0,001$, $r=0,52$; Konsumenten ohne Auffälligkeiten: $U=276,5$, $p<0,001$, $r=0,44$). Wieder waren die Kontrollprobanden und Konsumenten ohne Auffälligkeiten nicht signifikant verschieden (State: $U=279$, $p=0,527$, $r=0,09$; Trait: $U=266$, $p=0,273$, $r=0,15$).

3.4.1.2 Psychiatrische Hintergrundmerkmale

Die Angaben aus den SKID-Interviews wiesen auf eine breite Palette von früheren oder aktuellen psychiatrischen Störungen hin, die (gemäß der Gruppenaufteilung) hauptsächlich Teilnehmer aus der Cannabisgruppe mit Auffälligkeiten betrafen: Zu den aktuellen Störungsbildern gehörten insbesondere spezifische und soziale Phobien, depressive Störungen und Zwangsstörungen. Bei den früheren Störungen herrschten ebenfalls soziale Phobien und depressive Störungen vor (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3 Häufigkeit psychiatrischer Hintergrunddiagnosen (laut SKID-Interview)

Diagnosekategorien	Kontrollen	Cannabis ohne Auffälligkeiten	Cannabis mit Auffälligkeiten
Aktuelle depressive Episode/ Dysthymie	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =3
Frühere depressive Episode/ Dysthymie	<i>n</i> =1	<i>n</i> =0	<i>n</i> =12
Aktuelle Zwangsstörung	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =3
Frühere Zwangsstörung	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2	<i>n</i> =1
Aktuelle spezifische Phobie	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =5
Frühere spezifische Phobie	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2
Frühere soziale Phobie	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2	<i>n</i> =6
Aktuelle soziale Phobie	<i>n</i> =1	<i>n</i> =0	<i>n</i> =5
Aktuelle Posttraumatische Belastungsstörung	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =1
Frühere Essstörungen	<i>n</i> =1	<i>n</i> =0	<i>n</i> =1
Aktuelle Essstörungen	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =1
Aktuelle Kokainabhängigkeit	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =1
Frühere Kokainabhängigkeit	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2
Frühere Stimulanzienabhängigkeit	<i>n</i> =0	<i>n</i> =0	<i>n</i> =2
Früherer Alkoholmissbrauch	<i>n</i> =2	<i>n</i> =1	<i>n</i> =1

Anmerkung: Mehrfachdiagnosen möglich.

3.4.1.3 Gebrauch von legalen und illegalen Rauschmitteln

Die Cannabiskonsumenten wiesen insgesamt umfangreichere Konsumerfahrungen mit psychotropen Substanzen auf (Tabelle 3-4). Der Anteil der aktuellen Raucher in den Gruppen, sowie der Grad der Nikotinabhängigkeit (gemäß FTND) waren nicht signifikant zwischen den Gruppen verschieden, obwohl beide Parameter in der Gruppe der Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten am höchsten ausgeprägt waren.

Tabelle 3-4 Substanzkonsum-Charakteristika für die Einzelgruppen

Substanz	Parameter	A: Kontrollen	B: Cannabis ohne Auffälligkeiten	C: Cannabis mit Auffälligkeiten	Teststatistik	p-Wert	post hoc
		n=24	n=30	n=48			
		Mdn (IQR)	Mdn (IQR)	Mdn (IQR)			
Nikotin	Aktuell	n=13 (54%)	n=17 (57%)	n=34 (71%)	$\chi^2_{(2,102)}=2,6$	0,276	
	Fagerström	1 (4)	2 (3)	4 (4)	$\chi^2_{(2,64)}=2,6$	0,271	
Alkohol	Abstinenz (Stunden)	60 (158)	48 (132)	36 (98)	$\chi^2_{(2,102)}=3,3$	0,192	
	Häufigkeit (Tage/Woche)	1 (1,4)	1 (1,33)	2 (1,6)	$\chi^2_{(2,102)}=6,7$	0,035	B < C
	Lebenszeitdosis (in g)	16140 (26421)	27497 43853	32916 53383	$\chi^2_{(2,102)}=4,6$	0,099	(A < C)
Cannabis	Jemals	n=11 (46%)	n=30 (100%)	n=48 (100%)	Fisher Exakt	<0,001	
	Abstinenz (Stunden)	35040 (36600)	18 (24)	17,5 (35)	U=703*	0,853	
	Häufigkeit (Tage/Woche)	- -	7 (4)	7 (1,9)	U=764*	0,610	
	Einstiegsalter (Jahre)	- -	18 (5)	18 (3)	U=573*	0,347	
	Dauer (Monate)	- -	83 (53)	93 (80)	U=778*	0,388	
	Lebenszeitdosis (in g)	0,04 (1,5)	738 (1662)	1762 (3787)	U=798*	0,125	
Kokain	Male (Lebenszeit)	0 (0) (n=0)	0 (1) (n=8)	0 (4) (n=20)	$\chi^2_{(2,102)}=13,5$	0,001	A < B,C
Stimulanzien	Male (Lebenszeit)	0 (0) (n=1)	0 (2) (n=10)	3 (29) (n=27)	$\chi^2_{(2,102)}=20,9$	< 0,001	A < B < C
Halluzinogene	Male (Lebenszeit)	0 (0) (n=1)	0 (4) (n=16)	2 (13) (n=27)	$\chi^2_{(2,102)}=19,4$	< 0,001	A < B,C
Ecstasy	Male (Lebenszeit)	0 (0) (n=1)	0 (1) (n=11)	0,5 (n=24)	$\chi^2_{(2,102)}=16,1$	< 0,001	A < B,C

Anmerkungen: Mdn – Median. IQR – Inter-Quartil-Range. * Statistischer Vergleich auf die beiden Cannabisgruppen beschränkt.

Andererseits bestanden signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit des aktuellen Alkoholkonsums: Die Konsumenten mit Auffälligkeiten tranken häufiger Alkohol, obwohl nur der Vergleich zu den Konsumenten ohne Auffälligkeiten Signifikanzniveau erreichte ($U=473$, $p=0,011$, $r=0,29$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bei der Abstinenzdauer für Alkohol, wobei anzumerken ist, dass die Dauer bei $N=4$ Konsumenten mit Auffälligkeiten unter 12 Stunden lag (Minimum: 5 Stunden). Außerdem bestanden grenzwertig signifikante Unterschiede bei der geschätzten Alkohol-Lebenszeitdosis, da die beiden Cannabisgruppen im Gruppenmittel höhere Schätzungen abgaben als die Kontrollprobanden, obwohl bei explorativen *post hoc*-Vergleichen nur der Unterschied der Konsumenten mit Auffälligkeiten zu den Kontrollprobanden Signifikanzniveau erreichte ($U=394$, $p=0,039$, $r=0,34$).

Außerdem zeigten die Cannabiskonsumenten häufiger Erfahrungen mit anderen illegalen Rauschdrogen. Allerdings hatte in beiden Cannabisgruppen nicht mehr als etwa die Hälfte der Konsumenten *jemals* Erfahrungen gemacht, und selbst bei den Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten erfüllte nur eine Minderheit das eingangs definierte Auswahlkriterium für substanzielle Konsumerfahrungen (>50 Male Lebenszeit), sowohl bei Kokain (8%), Stimulanzien (17%), und Halluzinogenen (4%), als auch Ecstasy (10%).

3.4.1.4 Charakterisierung des Cannabiskonsums

Grundsätzlich wiesen die beiden Cannabisgruppen keine signifikanten Unterschiede bei den Cannabis-Konsumparametern auf, wenngleich die Konsumenten mit Auffälligkeiten ihre Cannabis-Lebenszeitdosis tendenziell höher einschätzten (aber gleichzeitig eine größere Streuung dieser Schätzwerte aufwiesen). Allerdings ist anzumerken, dass die Konsumenten mit Auffälligkeiten gemäß SKID-Interview signifikant häufiger (92%) als die Konsumenten ohne Auffälligkeiten (53%) eine aktuelle Cannabisabhängigkeit zeigten ($\chi^2_{(1,78)}=15,2$, $p<0,001$). Beide Gruppen bestanden überwiegend (60 bzw. 63%) aus täglichen Konsumenten. Während das durchschnittliche Einstiegsalter in den regelmäßigen Konsum (d.h. täglichen, oder fast täglichen Gebrauch über mehrere Wochen) in beiden Gruppen bei 18 Jahren lag, hatte ein Drittel (32%) der Konsumenten ohne Auffälligkeiten und ein Viertel (26%) der Konsumenten mit Auffälligkeiten schon früh (d.h. vor dem 17. Lebensjahr) regelmäßig konsumiert ("early onset" im Sinne von: Ehrenreich et al., 1999; Pope et al., 2003).

Mit den überwiegend täglichen Konsumgewohnheiten stimmt überein, dass 70% der Konsumenten ohne Auffälligkeiten, und 65% der Konsumenten mit Auffälligkeiten nach eigenen Angaben in den letzten 24 Stunden Cannabis konsumiert hatten. Eine Minderheit der Konsumenten mit Auffälligkeiten ($n=9$, 19%) gab an, weniger als 12 Stunden (Minimum: 3

Stunden) abstinent zu sein. Das subjektive Verlangen nach Cannabis zu Beginn der neuropsychologischen Testung war bei den Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($Mdn = 3$, $IQR = 16$) niedriger ausgeprägt als bei den Konsumenten mit Auffälligkeiten ($Mdn = 10,3$; $IQR = 29$), wobei der Gruppenunterschied nur grenzwertig signifikant war ($U=871$, $p=0,06$). Das subjektive Verlangen nach Cannabis war nach der neuropsychologischen Testung bei den Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($Mdn = 6$, $IQR = 30$), aber besonders bei den Konsumenten mit Auffälligkeiten höher ausgeprägt ($Mdn = 24,7$, $IQR = 54$), und unterschied sich nun signifikant zwischen den Gruppen ($U=925$, $p=0,015$).

3.4.1.5 Toxikologische Analysen

Für zwei Cannabiskonsumenten ohne Auffälligkeiten waren aus technischen Gründen keine toxikologischen Analyseergebnisse für Kokain und Stimulanzien verfügbar. Zwei Konsumenten mit Auffälligkeiten wiesen einen positiven Kokain- bzw. Stimulanzien-Befund auf. Ansonsten bestanden keine weiteren Positivbefunde, die einen zeitnahen Konsum von Kokain oder Stimulanzien als konfundierenden Störeinfluss nahelegten.

3.4.2 Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie

Zunächst bestanden signifikante Gruppenunterschiede des Impulsivitätsniveaus bei der **BIS-11-Gesamtskala** (Tabelle 3-5). Konsumenten ohne Auffälligkeiten wiesen signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden auf ($U=240$, $p=0,036$, $r=0,28$), während die Impulsivität der Konsumenten mit Auffälligkeiten gleichermaßen die Kontrollprobanden ($U=115$, $p<0,001$, $r=0,64$) als auch die Konsumenten ohne Auffälligkeiten übertraf ($U=342$, $p<0,001$, $r=0,43$).

Außerdem bestanden signifikante Gruppenunterschiede beim **CFQ** (Tabelle 3-5): Die Konsumenten mit Auffälligkeiten berichteten signifikant häufiger über kognitive Ausfälle im Alltagsleben als die Kontrollprobanden ($U=246$, $p<0,001$, $r=0,46$) und die Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($U=399$, $p=0,001$, $r=0,37$), während sich die beiden letztgenannten Gruppen nicht signifikant voneinander unterschieden ($U=317$, $p=0,454$, $r=0,1$).

Währenddessen bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede bei den **VLMT-Gedächtnismaßen** (Tabelle 3-5). Das galt auch für explorative Einzelvergleiche der beiden Cannabisgruppen mit der Kontrollgruppe (alle $p>0,1$): Zwar waren insbesondere die Lernleistungen der Konsumenten ohne Auffälligkeiten tendenziell schwächer als in der Kontrollgruppe, aber selbst diese Gruppenunterschiede besaßen nur geringe Effektstärken (z.B. *Unmittelbarer freier Abruf* (A1), $r=-0,22$; *Lernsumme* ($\sum A1-A5$), $r=-0,2$).

Tabelle 3-5 Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie (A): Impulsivität, CFQ, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit

	A: Kontrollen <i>n</i> =24	B: Cannabis ohne Auffälligkeiten <i>n</i> =30	C: Cannabis mit Auffälligkeiten <i>n</i> =48				
<i>Testverfahren</i>	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>Mdn (IQR)</i>	<i>Teststatistik</i>	<i>p-Wert</i>	<i>Post hoc</i>	
Barratt Impulsiveness Scale – 11 : Gesamtskala	59 (9)	63,5 (14)	71 (10)	$\chi^2_{(2,102)}=34,9$	<0,001	A < B < C	
Cognitive Failures Questionnaire: Gesamtskala	25 (10)	27 (15)	34,5 (12)	$\chi^2_{(2,102)}=19,6$	<0,001	A, B < C	
Zahlenspanne: Summe Richtige	9,5 (3)	8 (4)	8 (3)	$\chi^2_{(2,102)}=5,5$	0,066	(A > B, C)	
Letter-Number Sequencing (Summe Richtige)	13,5 (5)	13 (4)	13 (3)	$\chi^2_{(2,102)}=2,7$	0,266		
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest	Unmittelbarer freier Abruf (A1)	8 (2)	7 (3)	8 (3)	$\chi^2_{(2,102)}=3,1$	0,212	
	Lernsumme ($\sum A1-A5$)	62,5 (7)	60 (10)	60 (10)	$\chi^2_{(2,102)}=2,3$	0,311	
	Freier Abruf nach Interferenzliste (A6)	14 (2)	14 (2)	14 (1)	$\chi^2_{(2,102)}=1,8$	0,406	
	Freier Abruf nach 30 Minuten (A7)	14 (2)	14 (2)	14 (1)	$\chi^2_{(2,102)}=1,7$	0,423	
	Wiedererkennung nach 30 Minuten	15 (1)	15 (1)	15 (1)	$\chi^2_{(2,102)}=1,5$	0,485	
Regensburger Wortflüssigkeitstest	Summe: Richtige (Buchstaben: S, M, K)	48 (12)	49 (12)	46,5 (12)	$\chi^2_{(2,102)}=0,7$	0,715	
	Summe Richtige (Kategorie: Tiere)*	26 (8)	25 (5)	24 (4)	$\chi^2_{(2,101)}=1,2$	0,557	

Anmerkungen: *Mdn* – Median, *IQR* – Interquartil-Range. * Fehlender Wert bei N=1 Kontrollprobanden

Tabelle 3-6 Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie (B): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

		A: Kontrollen	B: Cannabis ohne Auffälligkeiten	C: Cannabis mit Auffälligkeiten			
		<i>n</i> =24	<i>n</i> =30	<i>n</i> =48			
Testverfahren		<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	<i>Mdn</i> (<i>IQR</i>)	<i>Teststatistik</i>	<i>p</i> -Wert	<i>post hoc</i>
Alertness	Mdn (RT) ohne Warnton (ms)	203,5 (19)	205 (26,4)	205,8 (30,8)	$\chi^2_{(2,102)}=0,8$	0,686	(A < B,C)
	SD (RT) ohne Warnton (ms)	23,3 (9,2)	24,4 (11,7)	24,3 (9,5)	$\chi^2_{(2,102)}=4,8$	0,090	
	Mdn (RT) mit Warnton (ms)	199 (24,5)	204,8 (23,4)	201,5 (27,9)	$\chi^2_{(2,102)}=0,3$	0,871	
	SD (RT) mit Warnton (ms)	26,1 (18)	26,7 (11,1)	28 (14,4)	$\chi^2_{(2,102)}=0,2$	0,917	
	Kennwert Phasische Alertness	0,007 (0,04)	0,03 (0,07)	0,008 (0,07)	$\chi^2_{(2,102)}=1,4$	0,497	
Geteilte Aufmerksamkeit	Mdn (RT) (ms)	622,5 (92,6)	628,8 (64)	641,8 (77)	$\chi^2_{(2,102)}=1,5$	0,464	
	SD (RT) (ms)	188 (74,2)	177,3 (39,1)	178,7 (72,2)	$\chi^2_{(2,102)}=0,3$	0,877	
	Valide Reaktionen (N)	31 (2)	30,5 (2)	30,5 (2)	$\chi^2_{(2,102)}=0,4$	0,817	
Reaktionswechsel	Δ Mdn (RT): Ohne <i>minus</i> mit Handwechsel	49,8 (109,4)	75,5 (135,3)	62,8 (81,5)	$\chi^2_{(2,102)}=1,2$	0,544	
	Δ SD (RT): Ohne <i>minus</i> mit Handwechsel	28,8 (47,5)	19,6 (72,2)	13,5 (65,9)	$\chi^2_{(2,102)}=1,2$	0,555	
	Δ Fehleranzahl: Ohne <i>minus</i> mit Handwechsel	2 (2,8)	2 (3)	2 (3)	$\chi^2_{(2,101)}=0,2$	0,908	

Anmerkungen: *Mdn* – Median, *IQR* – Interquartil-Range. * Fehlender Wert bei N=1 Kontrollprobanden

Bei der **WAIS-III Zahlenspanne vorwärts** bestand ein grenzwertig signifikanter Gruppenunterschied im Kruskal-Wallis-H-Test ($p=0,066$): Explorative *post hoc*-Einzelgruppenvergleiche zeigten, dass die Kontrollprobanden höhere Summenwerte aufwiesen als die Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($U=240$, $p=0,035$, $r=-0,29$) und die Konsumenten mit Auffälligkeiten ($U=414$, $p=0,049$, $r=-0,23$), wenngleich diese Unterschiede nur ohne Bonferroni-Korrektur ($\alpha=0,05/3=0,017$) Bestand hatten. Auf der anderen Seite bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede beim **WAIS-III Letter-Number Sequencing**, auch bei explorativen *post hoc*-Einzelgruppenvergleichen (alle $p>0,1$): Die Leistungen der Kontrollgruppe waren tendenziell besser als bei den beiden Cannabisgruppen, aber die Gruppenunterschiede erreichten wieder nur niedrige Effektstärken (Kontrollen – Cannabis ohne Auffälligkeiten: $r=-0,13$; Kontrollen – Cannabis mit Auffälligkeiten: $r=-0,19$).

Darüber hinaus waren keine signifikanten Unterschiede bei der **phonematischen und semantischen Wortflüssigkeit** nachzuweisen, weder im Omnibus-Vergleich, noch bei explorativen Einzelgruppenanalysen (alle $p>0,1$, alle $r<0,1$).

Schließlich zeigten sich auch bei den TAP-Aufmerksamkeitstests keine signifikanten Gruppenunterschiede, weder bei der **Alertness**, noch bei der **Geteilten Aufmerksamkeit**, noch beim **Reaktionswechsel**. Der einzige grenzwertige Gruppenunterschied ($p=0,09$) bestand für die RT-Standardabweichung der Alertness-Bedingung ohne Warnton: Explorative Einzelgruppen-Vergleiche zeigten, dass die RT-Streuungen in der Kontrollgruppe tendenziell niedriger ausfiel als bei den Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($U=262$, $p=0,088$, $r=0,23$) und den Konsumenten mit Auffälligkeiten ($U=296$, $p=0,032$, $r=0,25$), während keine Unterschiede zwischen den Cannabis-Gruppen bestanden ($U=720$, $p=1,000$, $r=0$). Allerdings fielen auch diese Effekte bei Bonferroni-Korrektur unter die Signifikanzschwelle. Ansonsten zeigten selbst explorative Einzelgruppen-Vergleiche keine signifikanten Unterschiede (alle $p<0,1$), und allenfalls niedrige Effektstärken (alle $r<0,2$).

Abschließend ist zu ergänzen, dass explorative Einzelgruppenvergleiche mit parametrischen Analysemethoden vergleichbare Signifikanzmuster zeigten, wobei die standardisierten Mittelwertdifferenzen (*Hedges' g*: Hedges, 1981) ebenfalls auf niedrige Effektstärken hinwiesen, mit Ausnahme der bereits beschriebenen Gruppenunterschiede bei der Zahlenspanne und den RT-Standardabweichungen für TAP Alertness-Durchgänge ohne Warnton, die moderate Effektstärken zeigten (siehe Anhang 1). Das Befundmuster scheint insofern nicht primär auf der Wahl der statistischen Analysemethode zu beruhen. Außerdem sei darauf hingewiesen, dass auch explorative Vergleiche der Kontrollgruppe mit der Gesamtstichprobe

der Cannabiskonsumenten mit *und* ohne Auffälligkeiten (d.h. $n=78$) keine signifikanten Gruppenunterschiede gegenüber den Kontrollprobanden zeigten.

3.4.3 Zusammenhänge mit Cannabis-Konsumparametern

Während die Gruppenvergleiche keine signifikanten Unterschiede zu den Kontrollprobanden nachweisen konnten, sollte mittels Korrelationsanalysen innerhalb der Cannabisgruppe geprüft werden, ob die kognitiven Leistungen der Konsumenten mit interindividuellen Unterschieden bei Konsumparametern zusammenhängen. Allerdings waren selbst bei liberaler Signifikanzschwelle ($p<0,05$, *ohne* Korrektur für multiple Tests) nur vereinzelte schwache Assoziationen (Spearman $\rho=0,2$ bis $0,3$) zu beobachten (siehe auch: Anhang 2).

Am deutlichsten waren Zusammenhänge mit dem **BIS-11**, der signifikante negative Korrelationen zur Abstinenzdauer ($\rho=-0,23$, $p=0,03$) und zum Einstiegsalter ($\rho=-0,27$, $p=0,02$) und eine positive Korrelation zur geschätzten Lebenszeitdosis zeigte ($\rho=0,4$, $p<0,001$). Es bestanden keine signifikanten Assoziationen mit der **Zahlenspanne**, dem **Letter-Number Sequencing**, oder der **phonematischen und semantischen Wortflüssigkeit**. Beim **CFQ** bestand ausschließlich eine negative Korrelation mit dem Einstiegsalter in den Cannabiskonsum ($\rho=-0,26$, $p=0,025$). Beim **VLMT** bestand eine schwache negative Korrelation zwischen dem Einstiegsalter und den Leistungen beim freien Abruf nach 30 Minuten (A7: $\rho=-0,28$, $p=0,017$), sowie den Wiedererkennungslleistungen und der aktuellen Konsumhäufigkeit ($\rho=-0,28$, $p=0,014$). Beim **TAP Alertness**-Test bestand eine positive Korrelation der Abstinenzdauer mit dem Kennwert Phasische Alertness ($\rho=0,24$, $p=0,033$), d.h. eine längere Abstinenzdauer war mit einer stärkeren Modulation der Reaktionszeiten durch den Warnton assoziiert. Bei der **TAP Geteilten Aufmerksamkeit** bestand ein positiver Zusammenhang zwischen der Konsumhäufigkeit und der Standardabweichung der Reaktionszeiten ($\rho=0,28$, $p=0,014$), d.h. häufigerer Konsum war mit variableren Reaktionszeiten verknüpft. Außerdem korrelierte eine längere Konsumdauer mit einer geringeren Anzahl valider Reaktionen ($\rho=-0,24$, $p=0,034$). Schließlich war beim **TAP Reaktionswechsel** eine längere Konsumdauer mit größeren Reaktionszeit-Zuwächsen bei Durchgängen ohne Handwechsel assoziiert ($\rho=0,24$, $p=0,034$). Allerdings bestand auch eine schwache negative Korrelation zwischen der Lebenszeitdosis und der Zunahme von Fehlreaktionen in den Durchgängen ohne Handwechsel ($\rho=-0,25$, $p=0,033$).

Die schwachen Assoziationen könnten teilweise auf eine begrenzte Streuung der Konsumparameter zurückzuführen sein. Das gilt insbesondere für die aktuelle Konsumhäufigkeit, da mehr als die Hälfte der Probanden angab, täglich zu konsumieren. Darum wurde explorativ

geprüft, ob in der Extremgruppe der täglichen Konsumenten deutlichere kognitive Unterschiede gegenüber den Kontrollen nachweisbar waren. Für die Gesamtgruppe der täglichen Konsumenten (=mit und ohne Auffälligkeiten, $N=48$) waren neben einem signifikant höheren **BIS-11** ($U=926$, $p<0,001$, $r=0,52$) und **CFQ** ($U=771$, $p=0,02$, $r=0,27$) und einer niedrigeren **Zahlenspanne** ($U=409$, $p=0,043$, $r=-0,24$) eine geringere **VLMT-Lernsumme** ($U=407$, $p=0,043$, $r=-0,24$) und eine höhere Standardabweichung der Reaktionszeiten bei der **Alertness**-Bedingung ohne Warnton ($U=760$, $p=0,028$, $r=0,26$) zu beobachten. Beschränkte man aber die Analysen auf die täglichen Konsumenten ohne Auffälligkeiten ($N=18$), blieb nur der höhere **BIS-11** signifikant ($U=302$, $p=0,029$, $r=0,34$).

Außerdem wurde angesichts der häufig diskutierten Rolle eines frühen Konsumbeginns (z.B. Ehrenreich et al., 1999; Pope et al., 2003) eine explorative Subgruppen-Analyse für die Konsumenten mit frühem Konsumbeginn (=vor dem 17. Lebensjahr) durchgeführt. Wieder waren in der Gesamtgruppe der Konsumenten mit frühem Konsumbeginn ($N=21$) neben signifikant höheren **BIS-11**- ($U=434$, $p<0,001$, $r=0,52$) und **CFQ**-Werten ($U=371$, $p=0,007$, $r=0,4$) eine niedrigere **Zahlenspanne** ($U=152$, $p=0,020$, $r=-0,35$), und eine höhere Standardabweichung der Reaktionszeiten bei der **TAP Alertness**-Bedingung ohne Warnton ($U=349$, $p=0,027$, $r=0,33$) zu beobachten. Innerhalb der Gruppe der Konsumenten ohne Auffälligkeiten wiesen nur $N=9$ Konsumenten einen frühen Konsumbeginn auf, was den Aussagewert von statistischen Analysen naturgemäß beschränkt: Allerdings waren weiter höhere **BIS-11**-Impulsivitätswerte nachweisbar ($U=172$, $p=0,008$, $r=0,45$).

3.4.4 Zusammenhänge mit Hintergrundvariablen

Da auch innerhalb der Cannabisgruppe erhebliche Variationen bei den Konsumerfahrungen mit Alkohol und anderen illegalen Drogen, und Hintergrundvariablen wie WST, BDI, STAI und WURS-k bestanden, wurde explorativ geprüft, ob diese Parameter innerhalb der Cannabisgruppe korrelative Zusammenhänge mit den kognitiven Testleistungen aufwiesen, die einen möglichen Störeinfluss dieser Variablen untermauern würden.

Bei den Substanz-Konsumparametern waren selbst bei liberaler Signifikanzschwelle ($p<0,05$, ohne Bonferroni-Korrektur) nur vereinzelte schwache Assoziationen nachweisbar (siehe auch: Anhang 3). Die Konsumhäufigkeit und Lebenszeitdosis für Alkohol zeigten keine Assoziationen zu den kognitiven Tests. Andererseits waren höhere **BIS-11**-Werte signifikant positiv mit höheren Lebenszeitkonsum-Schätzungen für Kokain ($\rho=0,21$, $p=0,033$), Stimulanzien ($\rho=-0,33$, $p=0,001$), Halluzinogenen ($\rho=0,25$, $p=0,011$) und Ecstasy ($\rho=0,2$, $p=0,048$) assoziiert. Ein höherer Lebenszeitkonsum von Halluzinogenen war schwach mit

einer höheren **Zahlenspanne** ($\rho=0,27, p=0,017$), einer besseren **phonematischen Wortflüssigkeit** ($\rho=0,32, p=0,004$), und einer geringeren RT-Standardabweichung bei **TAP Alertness-Durchgängen** mit Warnton ($\rho=-0,23, p=0,042$) assoziiert. Bei Stimulanzen ($\rho=-0,28, p=0,013$) und Ecstasy ($\rho=-0,29, p=0,009$) bestanden schwache negative Assoziationen zur Anzahl der validen Reaktionen bei der **TAP Geteilten Aufmerksamkeit**.

Die anderen Hintergrundvariablen zeigten gleichermaßen nur vereinzelte Assoziationen zu den objektiven Verhaltenstests, selbst bei liberaler Signifikanzschwelle ($p<0,05$, ohne Bonferroni-Korrektur; siehe auch: Anhang 4): Der WST zeigte positive Assoziationen zur **Zahlenspanne** ($\rho=0,44, p<0,001$), zum **Letter-Number Sequencing** ($\rho=0,34, p=0,002$) und zur **phonematischen Wortflüssigkeit** ($\rho=0,33, p=0,003$). Der WURS-k war nur mit dem **BIS-11** positiv assoziiert ($\rho=0,28, p=0,013$). Höhere BDI-Werte waren schwach mit einer besseren **VLMT Supraspanne** ($\rho=0,23, p=0,039$) und niedrigeren Reaktionszeiten bei der **TAP Geteilten Aufmerksamkeit** ($\rho=-0,26, p=0,020$) assoziiert. Vergleichbare Assoziationen zur **VLMT Supraspanne** bestanden für den STAI-State ($\rho=0,26, p=0,029$) und STAI-Trait ($\rho=0,33, p=0,005$).

Währenddessen zeigte der **CFQ** keine Assoziationen zum WST und WURS-k, war aber positiv mit dem BDI ($\rho=0,4, p<0,001$), STAI-State ($\rho=0,32, p=0,007$) und STAI-Trait ($\rho=0,44, p<0,001$) assoziiert. Das heißt: Stärker ausgeprägte Symptome bei diesen Skalen gingen mit häufigeren Berichten über kognitive Ausfälle im Alltag einher.

3.4.5 Zusammenhänge zwischen CFQ und kognitiven Verhaltenstests

Abschließend wurde geprüft, ob die CFQ-Selbstbeurteilungen der kognitiven Leistungsausfälle im Alltagsleben durch die Cannabiskonsumenten einen korrelativen Zusammenhang mit den objektiven Verhaltensleistungen bei der kognitiven Testbatterie aufwiesen. Dabei ist wieder zu beachten, dass eine liberale Signifikanzschwelle ($p<0,05$, ohne Bonferroni-Korrektur) zugrunde gelegt wurde.

Abgesehen von einer moderaten positiven Korrelation zum **BIS-11** ($\rho=0,34, p=0,002$) waren nur vereinzelte, und kontraintuitive Assoziationen zu den objektiven Verhaltenstests zu beobachten (siehe auch: Anhang 4): Einerseits waren höhere CFQ-Werte mit *besseren* Lern- und Behaltensleistungen beim **VLMT** assoziiert, sowohl bei der Supraspanne ($\rho=0,38, p=0,001$), als auch bei der Lernsumme ($\rho=0,37, p=0,001$), und dem unmittelbaren freien Abruf (A6: $\rho=0,27, p=0,017$), und grenzwertig mit dem verzögerten freien Abruf nach 30 Minuten (A7: $\rho=0,21, p=0,070$) und der Wiedererkennungslleistung ($\rho=0,19, p=0,093$). Andererseits waren höhere CFQ-Werte beim **TAP Reaktionswechsel** mit *niedrigeren* Zunahmen der

Reaktionszeiten für Durchgänge ohne Handwechsel assoziiert ($\rho=-0,27$, $p=0,016$), also einer *geringeren* Interferenzneigung.

3.5 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, das kognitive Leistungsvermögen von chronischen Cannabiskonsumenten zu prüfen, die im Rahmen einer therapeutischen Interventionsstudie rekrutiert wurden, wobei neben den objektiven kognitiven Testleistungen auch die subjektiven Einschätzungen der alltäglichen Häufigkeit von kognitiven Ausfällen betrachtet wurden.

Grundsätzlich wurden Rückschlüsse darüber, ob auftretende kognitive Defizite als Folge des Cannabiskonsums zu interpretieren sind, dadurch erschwert, dass beim überwiegenden Teil der Probanden die störenden Einflüsse von Hintergrundvariablen nicht ausgeschlossen werden konnten, besonders von depressiven und residualen ADHS-Symptomatiken, sowie von Konsumerfahrungen mit anderen illegalen Drogen. Trotzdem waren weder bei den Konsumenten mit solchen Auffälligkeiten, noch bei einer selektierten Stichprobe von Konsumenten ohne Auffälligkeiten, signifikante kognitive Einschränkungen gegenüber einer nicht-konsumierenden Kontrollgruppe nachzuweisen, vor allem im Bereich der sprachlich-deklarativen Lern- und Gedächtnisleistungen. Außerdem bestanden innerhalb der Cannabisgruppe keine, oder allenfalls schwache Assoziationen der kognitiven Leistungen mit Cannabis-Konsumparametern. Andererseits bestanden auch nur vereinzelte (und teilweise kontraintuitive) Zusammenhänge mit den konfundierten Hintergrundvariablen, die gegen einen systematischen verzerrenden Einfluss dieser Faktoren auf die kognitiven Leistungen sprachen.

Den mangelnden objektiven Defiziten standen vermehrte Selbstberichte über kognitive Ausfälle im Alltagsleben gegenüber, die aber auf die Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten beschränkt waren. Gleichzeitig zeigten die Selbstbeurteilungen der Konsumenten keine, oder allenfalls kontraintuitive Korrelationen zu den objektiven kognitiven Leistungen. Stattdessen waren besonders konfundierende Einflüsse von depressiven oder ängstlichen Symptomatiken nicht auszuschließen, die gerade bei Konsumenten mit Auffälligkeiten gehäuft auftraten: Die Befunde lieferten insofern keine Anhaltspunkte, dass die subjektiven Wahrnehmungen der Konsumenten das tatsächliche kognitive Leistungsvermögen widerspiegeln.

Im Folgenden werden die Einzelbefunde im Kontext der Studienhypothesen diskutiert, und anschließend allgemeine methodische Aspekte erörtert.

3.5.1 Hypothese 1: Kognitive Defizite

Abgesehen von den höheren BIS-11-Impulsivitätswerten der Konsumenten, die mit Berichten aus anderen Untersuchungen übereinstimmen (z.B. Dafters, 2006; Moreno et al., 2012), widersprachen die nicht signifikanten Befunde bei der kognitiven Testbatterie einer wachsenden Zahl von Studien, die bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten kognitive Defizite finden, zumindest nach kurzen Abstinenzintervallen von Stunden bis Tagen, wie sie auch bei den meisten der hier untersuchten Konsumenten vorlagen (Übersichten und Meta-Analysen: Broyd et al., 2016; Crane et al., 2013; Schoeler et al., 2016; Schreiner & Dunn, 2012). Die eingangs geäußerte Annahme, dass Cannabiskonsumenten, die in klinischen Behandlungskontexten rekrutiert werden, möglicherweise ausgeprägtere Defizite aufweisen als Probanden aus konventionellen Freiwilligenstudien, weil letztere einer impliziten Positivselektion von „gut funktionierenden“ Konsumenten unterliegen könnten (Riedel & Davies, 2005), konnte durch die vorliegenden Daten also nicht untermauert werden.

Am auffälligsten ist das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden bei den sprachlich-deklarativen Lern- und Gedächtnistests, die zu den robustesten Befunden innerhalb der Cannabis-Literatur gehören, und auch bei anderen Studien mit beratungssuchenden Populationen regelmäßig beobachtet wurden (Messinis et al., 2006; Solowij et al., 2002; Wartberg et al., 2014). Allerdings zeigen Meta-Analysen, dass die *durchschnittlichen* Effektstärken im niedrigen Bereich angesiedelt sind (I. Grant et al., 2003; Schreiner & Dunn, 2012), obwohl eine aktuelle Meta-Analyse moderate Effektstärken ($SMD=0,52$) bei lernbezogenen Parametern des VLMT/RAVLT beobachtete (Schoeler et al., 2016). Grundsätzlich zeigte besonders die Cannabisgruppe ohne Auffälligkeiten tendenziell schwächere Lernleistungen als die Kontrollprobanden, wobei die Effektstärken aber im niedrigen Bereich angesiedelt blieben (siehe Anhang 1: $SMD < 0,5$): Angesichts der begrenzten Stichprobengrößen könnten die Nullbefunde also auf mangelnder statistischer Power beruhen. Die Positivbefunde in anderen Studien (Lamers et al., 2006; Wartberg et al., 2014) gründen teilweise auf Gruppenunterschieden mit moderaten bis hohen Effektstärken. Es bleibt unklar, warum die Gruppenunterschiede bei der vorliegenden Studie niedriger ausfallen. Der überwiegende Teil der Konsumenten verfügte über die (Fach-) Hochschulreife, oder hatte sogar ein Studium begonnen bzw. abgeschlossen, was sich auch beim Wortschatztest widerspiegelte, dessen Gruppenmittel selbst in der schlechtesten Gruppe (Konsumenten mit Auffälligkeiten) im gut durchschnittlichen Bereich lag (Tabelle 3-2). Es wäre vorstellbar, dass die Konsumenten aufgrund der Schulbildung häufiger über effiziente Lernstrategien verfügten, die eine Kompensation von subtilen Gedächtnisdefiziten gestattete (vgl. die Argumentation bei Pope et al., 2003). Das

wäre auch mit anderen Studien kompatibel, die bei Konsumentenpopulationen mit einem gut durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen Bildungshintergrund keine signifikanten Defizite beim VLMT/RAVLT (Quednow et al., 2006) oder ähnlichen Gedächtnistests beobachteten (Gruber, Sagar, et al., 2012). Außerdem berichtet eine Meta-Analyse (Schoeler et al., 2016), dass der prämorbid IQ (der häufig anhand von bildungsabhängigen Maßen wie z.B. Wortschatztests geschätzt wird) einen moderierenden Einfluss auf die beobachteten Gedächtnisdefizite hatte, in dem Sinne, dass Populationen mit niedrigerem durchschnittlichen IQ ausgeprägtere Gedächtnisdefizite aufwiesen als solche mit höherem IQ.

Das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden bei den KZG- und Arbeitsgedächtnistests ist weniger unerwartet: Die Cannabis-Gruppen schnitten tendenziell schlechter als die Kontrollprobanden ab, aber die Effektstärken blieben im niedrigen Bereich (siehe: Anhang 1). Tatsächlich widersprechen die grenzwertig schlechteren Leistungen der Konsumenten bei der **Zahlenspanne vorwärts** einer Reihe von anderen Studien, die beim Zahlenspannen-Test (Chang et al., 2006; Macher & Earleywine, 2012; Rodgers, 2000), und der Zahlenspanne vorwärts im Besonderen (M. P. Becker et al., 2014; Gruber, Sagar, et al., 2012; Hanson, Thayer, & Tapert, 2014), keine signifikanten Defizite berichten (siehe aber: Mendhiratta et al., 1988). Angesichts einer positiven Korrelation zwischen der Zahlenspanne vorwärts und dem Wortschatztest innerhalb der Cannabisgruppe kann über einen konfundierenden Einfluss der vorhandenen Gruppenunterschiede bei diesem Hintergrundmerkmal spekuliert werden. Für das **Letter-Number Sequencing** lagen bei Studienplanung keine relevanten Befunde vor: An dessen Aufnahme in die Testbatterie war die Hoffnung geknüpft, ein sensitiveres Maß für etwaige Störungen zu erhalten als z.B. bei der weniger komplexen Zahlenspanne rückwärts. Allerdings decken sich die fehlenden Gruppenunterschiede mit zwischenzeitlich erschienenen Studien mit dem Paradigma: Während einzelne Hinweise auf Defizite bei adoleszenten Konsumenten existieren (Hanson et al., 2010), können andere Studien dies mehrheitlich nicht bestätigen (z.B. Chang et al., 2006; de Sola et al., 2008). Den Gesamteindruck unterstützt eine aktuelle Meta-Analyse (Schoeler et al., 2016), die keine bzw. extrem schwache Effektstärken für verbale bzw. visuelle Arbeitsgedächtnismaße (SMD=0,11 bzw. -0,02) berichtet.

Die Entscheidung für computerisierte Aufmerksamkeitstests war teilweise an die Erwartung geknüpft, durch die automatisierte RT-Erfassung subtile Defizite aufdecken zu können, die mit konventionellen Papier- und Bleistift-Tests nicht verlässlich zu erfassen sind. Dazu gehörte, dass neben den RT-Medianen auch die RT-Standardabweichungen analysiert wurden, um Hinweise auf stärkere Fluktuationen des Aufmerksamkeitsniveaus zu erhalten.

Außerdem wurde erwartet, dass Aufmerksamkeitsdefizite, soweit vorhanden, bevorzugt komplexe Leistungen betreffen, die eine flexible willentliche Kontrolle der Aufmerksamkeitsressourcen verlangen (Solowij, 1998; Solowij et al., 2002). Aus diesem Grund wurden neben dem allgemeinen Wachheitsniveau (=TAP Alertness) die Fähigkeit zur Aufmerksamkeitssteilung (=TAP Geteilte Aufmerksamkeit) und zum schnellen Wechsel zwischen Aufmerksamkeitskriterien (=TAP Reaktionswechsel) geprüft.

Die vorliegende Studie konnte nicht die Ergebnisse einer früheren Studie (Ehrenreich et al., 1999) bestätigen, die bei einer Kohorte von N=99 Cannabiskonsumenten zwar keine generellen RT-Verlangsamungen beim **TAP Alertness**-Subtest beobachtete, aber niedrigere phasische Alertness-Kennwerte, die auf eine schwächere Modulation der RT durch die Ankündigungsreize hinwiesen. Den einzigen schwachen Hinweis auf Alertness-Defizite lieferte eine *tendenziell* stärkere Streuung der RT-Standardabweichung der Cannabisgruppen in der Bedingung ohne Warnton, die *spekulativ* auf stärkere Fluktuationen der tonischen Alertness hinweisen könnte. Das Fehlen von signifikanten Unterschieden bei den RT-Medianen deckt sich aber nicht nur mit Negativbefunden einer anderen Studie, die das gleiche Paradigma verwendete (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000), sondern mit der allgemeinen Cannabisliteratur bei einfachen RT-Maßen (vgl. die Meta-Analyse von Schreiner & Dunn, 2012).

Außerdem konnten die vorliegenden Daten keine Unterstützung für frühere Berichte über Defizite bei der **TAP Geteilte Aufmerksamkeit** oder verwandten „*dual tasking*“-Aufgaben liefern (Bosker et al., 2013; Ehrenreich et al., 1999; siehe auch: Fletcher et al., 1996). Allerdings ist anzumerken, dass andere Studien ebenfalls keine Verhaltensdefizite zeigen konnten (Jager et al., 2006), sogar beim identischen Paradigma (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000): Insofern scheinen die variablen Befunde nicht alleine durch unterschiedliche Schwierigkeitsgrade der verwendeten Paradigmen zu erklären zu sein. Allerdings wäre es interessant, den Einfluss von unterschiedlichen kognitiven Belastungsstufen (z.B. durch Variationen bei der Zahl der parallel zu verarbeitenden Items, oder der Präsentationsgeschwindigkeit) systematischer zu untersuchen (vgl. Crane et al., 2013).

Schließlich fanden sich keine Belege, dass die Konsumenten Einschränkungen der flexiblen willkürlichen Aufmerksamkeitsverschiebung beim **TAP Reaktionswechsel** zeigten. Grundsätzlich wirken die Leistungen bei inhaltsverwandten Papier-und-Bleistift-Aufgaben häufig intakt, z.B. beim Wechsel zwischen Zahlen und Buchstaben im Rahmen des TMT-B (z.B. Gruber, Sagar, et al., 2012; Lamers et al., 2006; Medina et al., 2007; Meier et al., 2012), wengleich die bisherigen Studien mit behandlingssuchenden Populationen teilweise (Messinis et al., 2006), aber nicht durchgängig (Jockers-Scherübl et al., 2007) Einschränkungen

gen finden. Andere Studien, bei denen der TAP Reaktionswechsel bei nichtklinischen Populationen eingesetzt wurde, fanden gleichermaßen keine Unterschiede (Ehrenreich et al., 1999; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2000). Die vorliegenden Daten liefern keine Hinweise, dass die Verhaltensleistungen von klinisch rekrutierten Cannabiskonsumenten anfälliger für Probleme bei diesem Aufgabenformat sind.

Durch den frühzeitigen Wegfall des CANTAB® ID/ED-Shift-Paradigmas beschränkte sich die Prüfung von klassischen exekutiven Funktionen auf die Wortflüssigkeitsleistungen. Während Wortflüssigkeitstests teilweise als Sprachtests kategorisiert werden (z.B. in der Meta-Analyse von Schreiner & Dunn, 2012), gelten besonders phonematische Wortflüssigkeitstests als Maß für exekutive Funktionen, da die Aufgabenregeln verstärkte Anforderungen an strategisch-planende Denkprozesse, die bewusste Überwachung der Regelmäßigkeit der gemachten Reaktionen, und die Unterdrückung von inadäquaten Verhaltensreaktionen (z.B. Wiederholungen) stellen (Lezak et al., 2012). In diesem Sinne könnten wiederholte Berichte über verminderte Wortflüssigkeitsleistungen bei Cannabiskonsumenten (z.B. Gruber, Dahlgren, et al., 2012; McHale & Hunt, 2008), einschließlich beratungssuchenden Konsumenten (Messinis et al., 2006), als Indiz für exekutive Störungen interpretiert werden. Die vorliegenden Daten konnten dies nicht bestätigen. Allerdings deckt sich dieser Nullbefund mit einer Reihe von anderen Studien (z.B. Fisk & Montgomery, 2008; Medina et al., 2007; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001), die gelegentlich sogar *bessere* Leistungen von Cannabiskonsumenten beobachten (M. P. Becker et al., 2014): Die Sensitivität dieser Aufgaben für cannabisinduzierte Hirnfunktionsstörungen bleibt insofern unklar. Ein möglicher Ansatz zur Steigerung der Sensitivität könnte in komplexeren Wortflüssigkeitsaufgaben bestehen, bei denen die Probanden bei der Wortproduktion zwischen zwei Kriterien alternieren müssen.

Zusammenfassend konnte die Hypothese 1, dass beratungssuchende Cannabiskonsumenten im Vergleich zu nicht konsumierenden Kontrollprobanden kognitive Beeinträchtigungen bei einer neuropsychologischen Testbatterie zeigen, nicht bestätigt werden.

3.5.2 Hypothese 2: Subjektive kognitive Defizite

Hypothesenkonform berichteten die Cannabiskonsumenten beim CFQ über häufigere kognitive Ausfälle im Alltagsleben, wenngleich dieser Neigung auf die Gruppe der Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten beschränkt war, während sich die Konsumenten ohne Auffälligkeiten nicht signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden. Dieser Widerspruch spiegelt die gegensätzlichen Beobachtungen wider, die andere Cannabis-Studien mit dem CFQ

und verwandten subjektiven Ratingskalen machen: Bei verschiedenen Arbeiten berichten Cannabiskonsumenten über häufigere kognitive Ausfälle (Cuttler et al., 2012; Fisk & Montgomery, 2008; Solowij et al., 2002; Wartberg et al., 2014), aber daneben existieren andere Studien, die entweder keine Unterschiede zu Kontrollprobanden finden (Bartholomew et al., 2010), oder vereinzelt sogar tendenziell *niedrigere* CFQ-Skalenwerte beobachten (Rodgers, 2000). Selbst bei einer Studie mit behandlingssuchenden Konsumenten (Solowij et al., 2002) bestanden subjektive kognitive Ausfälle nur bei den Teilnehmern mit extrem langer Konsumdauer, nicht bei solchen mit kürzerer Konsumdauer. Cannabiskonsumenten scheinen also nicht grundsätzlich unter subjektiven Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen zu leiden, selbst im klinischen Kontext.

Wie frühere Studien beobachtete die vorliegende Studie eine Diskrepanz zwischen der subjektiven Häufung von kognitiven Ausfällen und den objektiven kognitiven Leistungen, zumindest für die Teilgruppe der Konsumenten mit Auffälligkeiten. Bei manchen Studien stehen objektive Leistungsdefizite normalen Selbstbeurteilungen gegenüber (Bartholomew et al., 2010), während in anderen (wie in der vorliegenden Arbeit) die subjektiv wahrgenommenen Ausfälle nicht von defizitären Verhaltensleistungen begleitet wurden (Fisk & Montgomery, 2008; siehe auch die "Kurzzeit"-Konsumenten bei Solowij et al., 2002). Anders als bei früheren Studien wurde bei der vorliegenden Arbeit eine explorative Prüfung der Korrelationen zwischen dem CFQ und den objektiven Testleistungen innerhalb der Konsumentengruppe vorgenommen (Hypothese 2a). Allerdings zeigten diese Analysen kaum Zusammenhänge, und soweit vorhanden, waren die Bezüge meist kontraintuitiv: So bestanden positive Assoziationen des CFQ mit VLMT-Maßen, d.h. je stärker die Beschwerden, desto *besser* waren die objektiven Lern- und Gedächtnisleistungen. Die Daten liefern also keine Hinweise, dass die subjektiven Ratings der Konsumenten prädiktiv für deren objektive kognitive Leistungsfähigkeit waren. Allerdings stimmt diese Beobachtung mit Studien bei nichtklinischen Populationen überein, die keine regelhaften querschnittlichen Assoziationen zwischen subjektiven und objektiven Leistungsdefiziten nachweisen können (Carrigan & Barkus, 2016; Hohman, Beason-Held, Lamar, & Resnick, 2011), und auch mit Arbeiten bei chronischen Konsumenten von anderen Substanzklassen (Benedict et al., 2014; Horner, Harvey, & Denier, 1999; Richardson-Vejlgaard et al., 2009).

Prinzipiell kann eingewandt werden, dass der CFQ, der „kognitive“ Ausfälle sowohl auf perzeptueller, Gedächtnis- als auch motorischer Ebene erfasst (Broadbent et al., 1982), auf der Konstruktebene zu unspezifisch ist, um starke Korrelationen zu spezifischen kognitiven Tests zu zeigen (Rabbitt & Abson, 1990). Andererseits werden die im CFQ erfasste Verhal-

tensweisen teilweise als Ausdruck einer vermehrten Ablenkbarkeit, oder einer allgemeineren Neigung zu kurzen Aufmerksamkeitslücken („*lapses*“) interpretiert, und spezifischere Bezüge zu Aufmerksamkeitstests hergestellt, wenngleich die Befunde auch hier nicht einheitlich sind (Übersicht: Ishigami & Klein, 2009; Smilek, Carriere, & Cheyne, 2010). Abweichend von dieser Vorstellung fand die vorliegende Studie keine hypothesenkonformen Assoziationen zwischen dem CFQ und TAP-Aufmerksamkeitsmaßen der Konsumenten: Die einzige, schwach signifikante Korrelation wies kontraintuitiv *bessere* Leistungen beim Reaktionswechsel für Probanden mit höheren CFQ-Werten aus. Man könnte spekulieren, dass eine solche Ablenkbarkeit stärkere Aufmerksamkeitsfluktuationen, und folglich eine stärkere Streuung der Reaktionszeiten bei den Konsumenten auslösen sollte: Allerdings waren auch für die RT-Standardabweichungsmaße keine signifikanten Assoziationen zum CFQ nachzuweisen.

Allgemein ist aufgrund der mangelnden Spezifität zu erwägen, in künftigen Studien statt des CFQ andere Fragebögen zu verwenden, die spezifischer Ausfälle von Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- oder exekutiven Funktionen erfassen, z.B. den „Fragebogen zur Erfassung erlebter Defizite der Aufmerksamkeit“ (FEDA: Arbeitskreis Aufmerksamkeit und Gedächtnis, siehe Sturm, 2005). Allerdings ist kritisch anzumerken, dass diese Fragebögen meist auf die Symptome von neurologischen Patienten ausgelegt sind, so dass die Sensitivität für subtilere Störungen beschränkt sein dürfte: In diesem Sinne findet eine jüngst erschienene Studie (Buchanan, 2016) bei nichtklinischen Populationen *keine* Zusammenhänge zwischen Fragebögen und objektiven Tests für exekutive Funktionen.

Stattdessen fand die genannte Studie (Buchanan, 2016) substanzielle Korrelationen zwischen einem Fragebogen für exekutive Defizite und Persönlichkeitsmerkmalen, insbesondere Neurotizismus. Diese Beobachtung ähnelt dem vorliegenden Studienbefund, dass die CFQ-Werte innerhalb der Cannabisgruppe positive Korrelationen zum BDI und den beiden STAI-Skalen aufwiesen. Diese positiven Korrelationen bestätigen die Hypothese 2b, und stimmen mit anderen Studien überein, die positive Assoziationen zwischen Depressions- oder Neurotizismus-Scores und der subjektiven Häufigkeit von kognitiven Ausfällen finden (Merckelbach et al., 1996; Wilhelm et al., 2010), einschließlich Studien bei chronischen Substanzkonsumenten (Benedict et al., 2014; Horner et al., 1999; Richardson-Vejlgaard et al., 2009). Es ist zu erwägen, dass die erhöhten CFQ-Scores eine dispositionelle Neigung zu einer kritischen Selbstwahrnehmung bei Individuen mit solchen Hintergrundmerkmalen widerspiegeln (Wilhelm et al., 2010). Dies ist insofern kritisch, als die Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten nicht nur häufigere kognitive Ausfälle im CFQ berichteten, sondern gleichzeitig signifikant höhere BDI- und STAI-Werte als die beiden anderen Gruppen aufwiesen, so dass

ein verzerrender Einfluss dieser Hintergrundmerkmale auf die subjektive Wahrnehmung der kognitiven Leistungen nicht auszuschließen ist – was es noch unwahrscheinlicher macht, dass die subjektiven kognitiven Defizite das objektive Funktionsniveau widerspiegeln.

Ein methodischer Unterschied zwischen dieser Studie und früheren Arbeiten besteht darin, dass die Konsumenten ausdrücklich instruiert wurden, bei der Häufigkeitsschätzung von kognitiven Ausfällen die Zeiträume im akuten Cannabisrausch auszusparen. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Ausfälle, die in anderen Studien berichtet werden, akute oder subakute Rauschzustände widerspiegelt, deren Einflüsse auf die Ratings in der vorliegenden Studie durch die veränderte Instruktion reduziert wurden. Allerdings bleibt unklar, wie verlässlich die Konsumenten bei den Ratings zwischen akuten und nichtakuten Zuständen unterscheiden konnten: In diesem Zusammenhang wäre es interessant gewesen, in einem separaten CFQ-Fragebogen die Häufigkeit der Symptome im akuten Rauschzustand zu erheben, und zu betrachten, inwieweit die akuten und nichtakuten Einschätzungen abweichen. Eine weitere Ergänzung hätte darin bestehen können, die subjektiven Angaben der Konsumenten mit den Einschätzungen von nahestehenden Personen zu vergleichen, um mögliche Diskrepanzen zwischen der Selbst- und Fremdwahrnehmung näher zu untersuchen (Fisk & Montgomery, 2008).

Zusammenfassend kann die Hypothese 2, dass beratungssuchende Cannabiskonsumenten eine verstärkte Neigung zeigen, im Alltagsleben kognitive Beeinträchtigungen an sich wahrzunehmen, zumindest für einen Teil der Konsumenten bestätigt werden. Allerdings waren diese subjektiven Wahrnehmungen nicht mit den tatsächlichen kognitiven Leistungen der Konsumenten korreliert, sondern hauptsächlich mit konfundierten Hintergrundmerkmalen, insbesondere Depressivität und Ängstlichkeit.

3.5.3 Hypothese 3: Kognitive Assoziationen zu Cannabis-Konsumparametern

Eine wachsende Zahl von Studien liefert Hinweise, dass kognitive Defizite bei Cannabiskonsumenten kein „Alles-oder-Nichts“-Phänomen darstellen, sondern von deren Konsummerkmalen beeinflusst werden (Schoeler & Bhattacharyya, 2013; Schoeler et al., 2016; Solowij & Battisti, 2008). Daher wurde auch bei der vorliegenden Population exploriert, ob korrelative Zusammenhänge mit kognitiven Maßen bestanden. Allerdings lieferten die Analysen insgesamt nur schwache Hinweise auf einen Einfluss von Cannabis-Konsumparametern.

Die meisten Cannabiskonsumenten hatten in den vergangenen 24 Stunden Cannabis konsumiert, wobei meist eine **Abstinenzdauer** von >12 Stunden berichtet wurde, was die

residuale Störeinflüsse von akuten oder subakuten Rauschwirkungen minimieren sollte: Den einzigen Hinweis auf residuale Effekte lieferte eine schwache positive Korrelation der Abstinenzdauer mit dem TAP Kennwert für Phasische Alertness, die implizierte, dass eine kürzere Abstinenzdauer mit einer geringeren Modulation der Reaktionszeiten durch die Warntöne assoziiert war.

Es wird spekuliert, dass **cannabisbezogene Entzugssymptome** einen störenden Einfluss auf die kognitiven Leistungen von Cannabiskonsumenten ausüben können (Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2001; Solowij et al., 2011). Bedauerlicherweise können die vorliegenden Daten keine direkten Aussagen machen: Zwar berichteten die Konsumenten besonders nach der Untersuchung über ein stärkeres Verlangen, Cannabis zu konsumieren, das aber nicht mit den kognitiven Leistungen korrelierte. Allerdings erfasste die Skala genau genommen keine Entzugserscheinungen, sondern allenfalls deren motivationalen Auswirkungen (d.h. den Wunsch, Cannabis zu konsumieren, um die Entzugssymptome zu reduzieren): Eine spezifische Erfassung der vegetativen und affektiven Entzugssymptome, z.B. anhand des *Marijuana Withdrawal Questionnaire* (Budney, Novy, & Hughes, 1999), wäre wünschenswert gewesen, und sollte in künftigen Studien stärker berücksichtigt werden.

Verschiedene Studien weisen auf den negativen Einfluss einer hohen **Konsumhäufigkeit** hin, die z.B. mit schlechteren Gedächtnis- (z.B. Bolla et al., 2002), Aufmerksamkeits- (Solowij et al., 1995), und exekutiven Funktionen (Bolla et al., 2002; Gruber, Sagar, et al., 2012) einhergeht. Die vorhandenen Daten lieferten kaum Hinweise auf vergleichbare Zusammenhänge: So war die Konsumhäufigkeit zwar negativ mit den WiedererkennungslLeistungen beim VLMT assoziiert, aber nicht, wie bei anderen Studien, mit den Lern- oder freien Abrufleistungen (z.B. Solowij et al., 2011; Wagner et al., 2010). Außerdem korrelierte häufigerer Konsum hypothesenkonform mit variableren Reaktionszeiten bei der TAP Geteilten Aufmerksamkeit. Da mehr als die Hälfte angab, täglich zu konsumieren, ist zu erwägen, dass die eingeschränkte Varianz den statistischen Nachweis von Korrelationen behinderte: Daher wurde explorativ ein Extremgruppenvergleich der täglichen Konsumenten mit der Kontrollgruppe vorgenommen, der aber Defizite in anderen Bereichen als bei der Korrelationsanalyse (BIS-11, CFQ, Zahlenspanne, VLMT Lernsumme und TAP Alertness) zeigte, die außerdem nicht länger bestanden, wenn man sich auf die kleinere Gruppe der Konsumenten ohne Auffälligkeiten bei Hintergrundvariablen beschränkte. Folglich brachte auch die Beschränkung auf die täglichen Konsumenten kein Befundmuster, das spezifischere Schlussfolgerungen über unmittelbar cannabisinduzierte Störungen erlaubt.

Außerdem werden häufiger negative Assoziationen der **Konsumdauer** bzw. **geschätzten Lebenszeitdosis** mit Gedächtnis- (Solowij et al., 2002; Wagner et al., 2010), Aufmerksamkeits- (Medina et al., 2007) oder exekutiven Funktionen (Solowij et al., 2002) diskutiert. Die vorliegenden Daten unterstützen diese Beobachtungen zumindest ansatzweise: Während keine Zusammenhänge zu Gedächtnismaßen nachzuweisen waren, bestanden hypothesenkonforme schwache Assoziationen zwischen einer längeren Konsumdauer und einer geringeren Anzahl von validen Reaktionen bei der TAP Geteilten Aufmerksamkeit, und größeren RT-Zuwächsen für Durchgänge ohne Handwechsel beim TAP Reaktionswechsel. Der letztere Befund ähnelt einer Studie mit beratungssuchenden Konsumenten, die mit wachsender Konsumdauer einen stärkeren Zuwachs der Bearbeitungszeit für ein Paradigma mit alternierenden Aufgabenbedingungen zeigten (Solowij et al., 2002): Allerdings ist das vorliegende Befundmuster nicht widerspruchsfrei, da umgekehrt eine wachsende Lebenszeitdosis mit einer geringeren Zunahme der Fehlreaktionen bei dieser Aufgabe assoziiert war.

Die aktuelle Forschung zeigt ein besonderes Interesse an möglichen Folgen eines **frühen Konsumbeginns**, und diskutiert Zusammenhänge mit Gedächtnis- (Pope et al., 2003; Solowij et al., 2011), Aufmerksamkeits- (z.B. Ehrenreich et al., 1999) und exekutiven Defiziten (Fontes et al., 2011b; Gruber, Sagar, et al., 2012). Allerdings können die vorhandenen Daten diese Annahme nicht unterstützen, und liefern, soweit vorhanden, widersprüchliche Positivbefunde: Während ein früherer Konsumbeginn hypothesenkonform schwach negativ mit höheren Werten beim CFQ assoziiert war, bestand gleichzeitig eine nicht hypothesenkonforme negative Korrelation zwischen einem früherer Konsumbeginn und *besseren* verzögerten Abrufleistungen beim VLMT. Eine explorative Analyse, die sich auf die Konsumenten mit regelmäßigem Konsum vor dem 17. Lebensjahr beschränkte, wies zwar auf schlechtere Leistungen bei der Zahlenspanne und eine größere RT-Streuung beim TAP Alertness-Test hin, aber diese Unterschiede waren nur innerhalb der größeren Gesamtpopulation nachweisbar, d.h. bei Einschluss von Konsumenten mit Auffälligkeiten, und sollten folglich mit Vorsicht interpretiert werden.

Zusammenfassend kann die Hypothese 3, dass die kognitiven Leistungen der Cannabiskonsumenten mit cannabisbezogenen Konsumparametern zusammenhängen, prinzipiell bestätigt werden. Allerdings sind die Zusammenhänge nur bei liberalen Signifikanzschwellen nachweisbar, insgesamt schwach ausgeprägt, und unsystematisch.

3.5.4 Allgemeine methodische Diskussion

3.5.4.1 Rekrutierung und Stichprobenselektion

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass durch das Studiendesign nur eine begrenzte Zahl von Cannabiskonsumenten rekrutiert werden konnte, bei denen gewisse Minimalkriterien gewährleistet werden konnten, die bei Studien zu den nichtakuten Effekten von Cannabiskonsum üblicherweise vorausgesetzt werden, z.B. durch den Ausschluss von aktuellen psychiatrischen Störungen, eines substanziellen Begleitkonsums von anderen illegalen Substanzen, oder von akuten Rauschwirkungen (Gonzalez et al., 2002). Mit N=30 Fällen entsprachen nur etwa 40% der Probanden diesen stringenteren Anforderungen. Zwar war dieser Probanden-Pool umfangreicher als in vielen anderen Studien (z.B. Hanson et al., 2010; Jockers-Scherübl et al., 2007; Lamers et al., 2006; Quednow et al., 2006; Rodgers, 2000; Whitlow et al., 2004), aber er bleibt hinter verschiedenen Studien zurück, bei denen 50-150 Konsumenten untersucht wurden (z.B. Ehrenreich et al., 1999; Fontes et al., 2011a; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001; Solowij et al., 2002; Verdejo-Garcia et al., 2013; Wagner et al., 2010). Da Meta-Analysen auf schwache bis moderate Effekte hinweisen (I. Grant et al., 2003; Schreiner & Dunn, 2012), erscheint die Rekrutierung solcher großen Populationen sinnvoll, um die statistische Power für subtile Effekte zu erhöhen (vgl. auch: 6.2 Allgemeine Diskussion).

Es wurde bereits angesprochen, dass ein großer Teil der Cannabiskonsumenten über ein gehobenes Bildungsniveau verfügte, das kognitive Reserven für eine Kompensation von subtilen Störeffekten vermitteln könnte (Bolla et al., 2002). Gleichzeitig ist aber zu berücksichtigen, dass das Studiendesign ungewollt die Rekrutierung von „gut funktionierenden“ Konsumenten begünstigt haben könnte: Bereits beim initialen Screening wurde eine Vorauswahl von Konsumenten getroffen, die laut WHO ASSIST-Score zwar problematische Konsummuster aufwiesen, aber nicht in eine ambulante oder stationäre Dauerbehandlung vermittelt werden mussten (Abschnitt 3.3.2.1). Obwohl die Mehrheit dieser Probanden die formalen Voraussetzungen für eine aktuelle Cannabisabhängigkeit erfüllte, ist nicht auszuschließen, dass bei Konsumenten mit signifikanteren klinischen Problemen stärkere kognitive Defizite zu beobachten gewesen wären. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass trotz der Rekrutierung über ein klinisches Beratungsangebot auch Konsumenten angezogen wurden, die hauptsächlich ein wissenschaftliches Interesse an der Studie hatten, und die Gelegenheit nutzten, ein objektives Feedback über die eigenen Leistungen zu erhalten. Bedauerlicherweise wurde die anfängliche Motivation zur Studienteilnahme nicht systematisch erfragt, stellt aber eine Hintergrundvariable dar, die in künftigen Studien systematischer geprüft werden könnte.

3.5.4.2 Die Einflüsse von Hintergrundvariablen

Die Gruppen zeigten signifikante oder tendenzielle Unterschiede bei verschiedenen Hintergrundvariablen, die einen konfundierenden Einfluss auf die kognitiven Leistungen von Cannabiskonsumenten ausüben könnten (Gonzalez et al., 2002; Pope et al., 2003): Zumindest ein Teil der Konsumenten mit Auffälligkeiten verfügte über substanzielle Konsumerfahrungen mit anderen Substanzen, und beide Konsumentengruppen wiesen tendenziell umfangreichere Erfahrungen mit Alkohol auf. Darüber hinaus erscheinen besonders die signifikanten Unterschiede beim prämorbidem Verbal-IQ (geschätzt durch den WST) und die höheren Depressivitätswerte relevant, die selbst bei den Konsumenten ohne Auffälligkeiten tendenziell erhöht waren: Wie eine Metaanalyse von Gedächtnisstudien (Schoeler et al., 2016) vermuten lässt, sind Abweichungen bei diesen Variablen häufiger in Studien mit Cannabiskonsumenten zu beobachten. Schließlich wiesen die Cannabiskonsumenten mit Auffälligkeiten häufig erhöhte Skalenwerte beim WURS-k auf, die auf eine ADHS-Vorgeschichte hinwiesen.

Andererseits bestanden selbst bei liberalem Signifikanzniveau (d.h. ohne Bonferroni-Korrektur) kaum Hinweise, dass diese Merkmale in der Cannabisgruppe signifikant mit kognitiven Parametern korrelierten. Das galt besonders für die Alkoholparameter. Währenddessen korrelierte das Ausmaß der Konsumerfahrungen mit Kokain, Stimulanzien, Halluzinogenen und Ecstasy positiv mit den BIS-11-Impulsivitätswerten: Dies ist vereinbar mit zahlreichen Studien, die bei Konsumenten dieser Substanzklassen erhöhte Impulsivitätswerte zeigen, wobei unklar bleibt, ob die Auffälligkeiten eine Folge des Drogenkonsums darstellen, oder umgekehrt eine Prädisposition widerspiegeln, die das Experimentieren mit Drogen begünstigten (vgl. Perry & Carroll, 2008; Verdejo-Garcia et al., 2008). Die einzigen Hinweise auf negative Zusammenhänge waren schwache negative Korrelationen der Stimulanzien- und Ecstasy-Erfahrungen mit der Zahl der richtigen Reaktionen bei der TAP Geteilten Aufmerksamkeit.

Währenddessen zeigte der WST als Verbal-IQ-Schätzer nur begrenzte Assoziationen mit den KZG- bzw. Arbeitsgedächtnismaßen und der phonematischen Wortflüssigkeit, was aber mit Beobachtungen aus anderen Studien vereinbar ist (vgl. Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Außerdem bestanden wenige schwache Zusammenhänge zwischen dem BDI und kognitiven Parametern, die außerdem kontraintuitiv waren, weil höhere BDI-Werte ein Prädiktor für eine *bessere* VLMT Supraspanne, und *niedrigere* Reaktionszeiten bei der Geteilten Aufmerksamkeit waren. Dieser mangelnde negative Einfluss von Depressivitätssymptomen entspricht den Beobachtungen einer aktuellen Studie, die bei Cannabisabhängigen mit und ohne Depressionen vergleichbare Gedächtnisdefizite fand (Roebke et al., 2014; siehe auch: Solowij

et al., 2002). Es kann kritisch angemerkt werden, dass die erhöhten BDI-Werte nur bedingt mit den SKID-Diagnosen korrespondierten: Hier ist zu berücksichtigen, dass die SKID-Interviews und BDI-Ratings häufig mit zeitlichem Abstand stattfanden, also nicht zwingend identische Ergebnisse produzieren mussten. Außerdem lassen Nachbefragungen der Probanden mit klinischen BDI-Werten vermuten, dass sich die Betroffenen häufig nicht bewusst als depressiv wahrnahmen, aber eine allgemeine Unzufriedenheit mit der aktuellen Lebenssituation (z.B. Studium, Beruf, Beziehung) zeigten.

Schließlich zeigten auch die WURS-k-Skalenwerte keine systematischen Zusammenhänge mit den kognitiven Testleistungen. Bei diesem Test ist kritisch anzumerken, dass die Fragen der Skala retrospektiv das selbstbeurteilte Verhalten während der Kindheit erfassen, und weder eine klinische Diagnose einer kindlichen ADHS ersetzen, noch direkte Rückschlüsse darüber zulassen, ob die Problematiken im Erwachsenenalter in klinischer oder subklinischer Form fortbestehen.

Zusammenfassend kann also in Frage gestellt werden, ob die Hintergrundvariablen tatsächlich einen relevanten Einfluss auf die kognitiven Leistungen hatten, und folglich, ob deren Berücksichtigung eine übermäßige Klassifikation von Probanden als „auffällig“ zur Folge hatte, die zu einer unnötigen Zweiteilung der Stichprobe führte: Allerdings sei darauf hingewiesen, dass auch für die nicht selektierte Gesamtgruppe (d.h. Konsumenten mit *und* ohne Auffälligkeiten) keine signifikanten kognitiven Defizite gegenüber der Kontrollgruppe nachzuweisen waren.

3.5.4.3 Quantifizierung des Substanzkonsums

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Anamnese des legalen und illegalen Substanzkonsums auf den subjektiven Angaben der Probanden basierte, deren Validität nicht verifiziert werden konnte (abgesehen von toxikologischen Urin-Analysen, mit denen kürzlicher Konsum von Stimulanzien und Kokain ausgeschlossen wurde). Angesichts von einzelnen Probanden, bei denen der letzte Alkoholkonsum nur wenige Stunden zurücklag, wäre der objektive Ausschluss einer akuten Alkoholisierung durch ein Atem-Messgerät wünschenswert gewesen.

Besonders bei den subjektiven Schätzungen der kumulativen Alkohol- und Cannabis-Lebenszeitdosis ist mit erheblichen Ungenauigkeiten zu rechnen, da retrospektive Einschätzungen von Konsumgewohnheiten vorgenommen werden mussten, die teilweise lang zurückliegende Zeiträume betreffen, und folglich Gedächtnislücken und –verzerrungen unterliegen können (Lorenzetti et al., 2016). Es ist nicht auszuschließen, dass gerade die schwachen Kor-

relationen der kognitiven Tests mit diesen Parametern teilweise auf deren mangelnden Reliabilität beruhten.

Bei der Quantifizierung des Cannabiskonsums kommt erschwerend hinzu, dass (anders als bei den legalen Drogen Alkohol und Nikotin: Norberg, Mackenzie, & Copeland, 2012) keine standardisierten Konsumeinheiten verfügbar sind, so dass vereinfachende Annahmen gemacht werden mussten, gerade beim Umrechnen zwischen „Joint“ und Gramm-Angaben. Außerdem wurde bei der Anamnese nicht zwischen den Erscheinungsformen von Cannabis differenziert, die einen unterschiedlichen typischen THC-Gehalt aufweisen (Marijuana < Haschisch < Sinsemilla), wobei einzuschränken ist, dass die THC-Konzentrationen auch innerhalb dieser Klassen stark schwanken (Slade et al., 2012). Zwar gestatten z.B. Haaranalysen objektivere Messungen der in letzter Zeit konsumierten THC-Mengen (Skopp, Strohecker-Kuehner, Mann, & Hermann, 2007), aber diese Analysemethoden sind teuer, und nicht bei jedem Konsumenten anwendbar (z.B. aufgrund mangelnder Haarlänge).

Allgemein wird diskutiert, dass die Cannabisforschung bei der Charakterisierung der Konsumverhaltens von einer stärkeren Standardisierung profitieren könnte (Broyd et al., 2016): Zwar existieren Vorschläge für Minimalkriterien, die quantitative und auch qualitative Aspekte (d.h. den klinischen Schweregrad) des Cannabiskonsums umfassen (Lorenzetti et al., 2016), aber es mangelt bislang an konsensfähigen Messinstrumenten, um solche Merkmale einheitlich zu operationalisieren. Möglicherweise können aktuelle Initiativen des US-amerikanischen *National Institute of Health*, die Entwicklung von derartigen Instrumenten zu fördern (z.B. im Rahmen des "PhenX Toolkit": siehe Barch et al., 2016), die fehlenden Impulse geben.

3.5.4.4 Testauswahl

Abschließend kann diskutiert werden, ob die fehlenden signifikanten Gruppenunterschiede schlicht auf einer Auswahl von Tests beruhten, die nicht ausreichend sensitiv für latente cannabisinduzierte Defizite waren. Die Auswahl wurde dadurch beschränkt, dass aufgrund des übergeordneten Studiendesigns standardisierte Verfahren mit Normdaten verwandt werden mussten, was einen Einsatz von experimentelleren Paradigmen behinderte. Allerdings können Überlegungen angestellt werden, wie die Testauswahl künftig optimiert werden kann.

Zunächst scheint der hier verwendete VLMT/RAVLT das Testverfahren der Wahl darzustellen, um deklarative Lern- und Gedächtnisstörungen bei Cannabiskonsumenten zu erfassen, was auch eine Meta-Analyse (Schoeler et al., 2016) nahelegt, die überdurchschnittlich hohe Effektstärken (bis zu $SMD=0,52$) bei dem Test nachweist. Obwohl die neurophysio-

logische Basis dieser Defizite nicht abschließend geklärt ist, kann von einer prominenten Rolle der hippocampalen Region ausgegangen werden, die als kritisch für deklarative Gedächtnisleistungen gilt (Nadel & Hardt, 2011; Squire, 2004), und über eine hohe Dichte an CB1-Rezeptoren verfügt (Glass et al., 1997), die durch chronischen Cannabiskonsum zeitweilig herunterreguliert zu werden scheinen (D'Souza et al., 2016; Hirvonen et al., 2012; Sim-Selley, 2003). Ein Ansatzpunkt könnte also in Paradigmen bestehen, die als besonders abhängig von **hippocampalen Funktionen** gelten, z.B. Aufgaben zum assoziativen Lernen oder zum räumlich-topographischen Navigieren, die komplexe Repräsentationen von situationsspezifischen Beziehungen zwischen elementaren Gedächtnisinhalten verlangen (Eichenbaum & Cohen, 2014; Nadel & Hardt, 2011). Tatsächlich zeigen erste fMRI-Studien mit Cannabiskonsumenten abweichende (para)hippocampale Aktivierungen bei solchen Paradigmen, die auf funktionelle Veränderungen hinweisen, obwohl einzuschränken ist, dass dabei meist keine Verhaltensdefizite beobachtet werden (z.B. Jager et al., 2007; Sneider, Gruber, Rogowska, Silveri, & Yurgelun-Todd, 2013). Möglicherweise erweisen sich andere hippocampusassoziierte Tests, z.B. zur „*pattern separation*“ (d.h. der Fähigkeit, zwischen ähnlichen, aber distinkten episodischen Gedächtnisinhalten zu unterscheiden: Yassa & Stark, 2011) als sensitiver für cannabisinduzierte Verhaltensdefizite.

Eine aktuellere Entwicklung in der Cannabisforschung ist der Gebrauch von **prospektiven Gedächtnisaufgaben**, bei denen die Fähigkeit erfasst wird, sich rechtzeitig an zuvor geplante Verhaltensabsichten zu erinnern ("*remember to remember*": Crystal, 2013). Zwar berichten Cannabiskonsumenten in bisherigen Studien nicht durchgängig über subjektive Defizite bei prospektiven Gedächtnisleistungen (Bartholomew et al., 2010; Fisk & Montgomery, 2008), aber die wenigen experimentellen Studien mit prospektiven Gedächtnisaufgaben (z.B. Bartholomew et al., 2010; McHale & Hunt, 2008) weisen auf vergleichsweise ausgeprägte Defizite (durchschnittliche SMD=0,61) hin (Schoeler et al., 2016). Angesichts der Alltagsrelevanz von prospektiven Gedächtnisleistungen stellen solche Aufgaben auf jeden Fall eine interessante Ergänzung zu den gebräuchlichen kognitiven Testbatterien dar.

Angesichts der überwiegend intakten Verhaltensleistungen von Cannabiskonsumenten bei **KZG- und Arbeitsgedächtnistests**, und verschiedenen fMRI-Studien, die bei solchen Aufgaben Hinweise auf kompensatorische Mehraktivierungen finden (z.B. Kanayama et al., 2004), kann diskutiert werden, ob diese Standardverfahren nicht ausreichend schwierig sind, um latente Defizite der Konsumenten auf Verhaltensebene zu objektivieren. Es wäre denkbar, dass komplexere Paradigmen aus der experimentellen Arbeitsgedächtnisforschung, z.B. Aufgaben zur Arbeitsgedächtnisspanne (Conway et al., 2005) oder „*Random Generation*“

(Baddeley, Emslie, Kolodny, & Duncan, 1998), sensitiver für cannabisinduzierte Verhaltensdefizite sind: Allerdings können die bislang vorhandenen Studien mit solchen Paradigmen diese Erwartung nicht erfüllen (z.B. Fisk & Montgomery, 2008).

Auf dem Gebiet der **exekutiven Funktionen** berichten aktuellere Studien weiter über Leistungsdefizite beim WCST (Fontes et al., 2011b; Gruber, Sagar, et al., 2012), oder beim verwandten *CANTAB® ID/ED-Shift*-Paradigma (Dougherty et al., 2013), wobei diese Abweichungen teilweise durch genetische Faktoren moderiert zu werden scheinen (Verdejo-Garcia et al., 2013). Es ist also bedauerlich, dass das *CANTAB® ID/ED-Shift*-Paradigma frühzeitig aus der Testbatterie genommen werden musste. Ansonsten bietet die aktuelle Literatur kaum methodische Innovationen. Eine mögliche Ausnahme bietet der Bereich der kognitiven Impulsivität: Hatten frühere Studien beim klassischen *Matching Familiar Figures Test* (Kagan, Rosman, Day, Albert, & Phillips, 1964) keine Hinweise geliefert, dass Cannabiskonsumenten zu einem schnelleren, aber fehleranfälligeren Bearbeitungsstil neigen (Quednow et al., 2007), lassen aktuelle Studien vermuten, dass Konsumenten bei der inhaltlich verwandten *Information Sampling Task* eine verstärkte Neigung zeigen, voreilige Entscheidungen zu treffen, ohne ausreichend Informationen gesammelt zu haben (Clark, Roiser, Robbins, & Sahakian, 2009; Solowij et al., 2012).

3.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, nähere Erkenntnisse über das kognitive Leistungsprofil von Cannabiskonsumenten zu gewinnen, die im Rahmen eines klinisch-therapeutischen Beratungsangebots rekrutiert wurden. Die implizite Annahme, dass bei solchen klinisch rekrutierten Konsumenten noch ausgeprägtere kognitive Beeinträchtigungen zu beobachten sind als in den üblichen Freiwilligen-Studien, konnte nicht bestätigt werden: Tatsächlich bestanden keine signifikanten Defizite, selbst bei der Mehrheit der rekrutierten Konsumenten, die bei anderen neuropsychologischen Studien meist ausgeschlossen werden, weil ein konfundierender Einfluss von komorbiden Auffälligkeiten (z.B. depressiven Symptomen, aktuellen psychiatrischen Diagnosen, Verdacht auf kindliche ADHS) nicht ausgeschlossen werden konnte (Gonzalez et al., 2002). Gleichzeitig bestanden nur schwache Zusammenhänge mit cannabisbezogenen Konsumparametern. Das Fehlen von signifikanten Defiziten widerspricht einer Reihe von anderen Studien, einschließlich Studien bei behandlungssuchenden Populationen. Zwar schnitten die Cannabiskonsumenten bei einzelnen Tests tendenziell schlechter ab als die Kontrollgruppe, aber die Effektstärken dieser Gruppenunterschiede waren insgesamt im niedrigen Bereich angesiedelt, so dass der Einfluss von mangelnder statistischer Power angesichts

der beschränkten Stichprobengrößen nicht auszuschließen ist. Außerdem ist zu erwägen, ob eine unbeabsichtigte Selektion von „gut funktionierenden“ Konsumenten stattfand, die vorhandene Störeinflüsse des Cannabiskonsums effektiver kompensieren konnten. Schließlich schienen vermehrte Berichte über kognitive Ausfälle im Alltagsleben nicht mit objektiven kognitiven Leistungen, sondern mit begleitenden depressiven und ängstlichen Symptomen zusammenzuhängen, was daran zweifeln lässt, dass die Selbstberichte von Konsumenten valide Rückschlüsse auf deren kognitive Funktionsfähigkeit zulassen.

Diese Negativbefunde sollten nicht zum Anlass genommen werden, die kognitiven Leistungen von Cannabiskonsumenten in klinischen Behandlungskontexten zu vernachlässigen. Allerdings macht die Studie deutlich, dass bei dieser Rekrutierungsstrategie mit dem gehäuften Auftreten von Komorbiditäten zu rechnen ist, die Rückschlüsse erschweren, ob auftretende kognitive Defizite *kausal* auf den Cannabiskonsum zurückzuführen sind. Gleichzeitig wären jenseits dieser grundlagenwissenschaftlichen Fragestellung weitere Erkenntnisse über typische kognitive Leistungsdefizite bei beratungssuchenden Cannabiskonsumenten wünschenswert, da diese Klienten eine zunehmend wichtige Rolle in der ambulanten und stationären Suchthilfe spielen (H. Brand et al., 2014), und kognitive Beeinträchtigungen möglicherweise den therapeutischen Behandlungserfolg bei diesen Klienten beeinflussen (Aharonovich et al., 2008; Blume & Marlatt, 2009).

4 Studie B: Umkehrlernen bei Cannabiskonsumenten

Die meisten Anhaltspunkte für die Annahme, dass Cannabiskonsumenten motivationale Entscheidungsdefizite zeigen, stammen aus Studien, bei denen die *Iowa Gambling Task* (IGT: Bechara et al., 1994) verwendet wurde (z.B. Bolla et al., 2005; Lamers et al., 2006; Wesley et al., 2011). Eine mögliche Ursache könnte in basalen Störungen bei der Verhaltensadaptation an sich verändernde Verstärkerkontingenzen zu suchen sein, die in der neuropsychologischen Literatur häufig durch Umkehrlernaufgaben erfasst werden (Clark et al., 2004; Dunn et al., 2006; Fellows, 2011). In diesem Sinne weist eine wachsende Zahl von Studien darauf hin, dass chronische Substanzkonsumenten häufiger Probleme bei solchen Umkehrlernaufgaben zeigen (z.B. Ersche et al., 2008; Verdejo-Garcia et al., 2015). Allerdings fehlen Erkenntnisse, ob das auch auf chronische Cannabiskonsumenten zutrifft.

4.1 Allgemeiner Hintergrund

4.1.1 Grundsätzliche Begrifflichkeiten

Meist wird die Fähigkeit zum Umkehrlernen mit Diskriminationslernaufgaben untersucht, bei denen Tiere oder Menschen zwischen zwei Stimulus- (bzw. Verhaltens-) Alternativen wählen sollen, von denen die eine bevorzugt an den Erhalt von Belohnungen gekoppelt ist, während die andere entweder keine Belohnungen, oder sogar Strafen auslöst (Izquierdo & Jentsch, 2012). Dabei muss in einer **initialen Lernphase** zunächst anhand von Feedbacks gelernt werden, den „richtigen“ Stimulus mit den günstigeren Verstärkerkontingenzen zu entdecken und beizubehalten, um die Gewinne zu maximieren. Nach dem Erreichen eines Lernkriteriums werden in der **Umkehrlernphase** die Verstärkerkontingenzen für die beiden Alternativen vertauscht, so dass die Wahl des ursprünglich „richtigen“ Stimulus keine Belohnungen (oder sogar: Strafen) auslöst, während der anfänglich „falsche“ Stimulus fortan belohnt wird.

Dieser Kontingenzwechsel kann einmalig stattfinden, wird aber gerade bei funktionellen Bildgebungsstudien meistens mehrfach wiederholt, um die Hirnaktivierungen aus mehreren Umkehrphasen mitteln zu können (z.B. Cools, Clark, Owen, & Robbins, 2002; O'Doherty, Critchley, Deichmann, & Dolan, 2003). Dabei liegt das Hauptaugenmerk meist bei den Strafen, denen im nächsten Durchgang ein Verhaltenswechsel zum anderen Stimulus folgt („Switch“-Events): Die Hirnaktivierungen während dieser kritischen Feedbacks werden häufig mit denen während Belohnungsfeedbacks verglichen (Cools, Lewis, Clark, Barker, & Robbins, 2007; Freyer et al., 2009), oder direkt mit Bestrafungsfeedbacks ohne anschließenden Wechsel kontrastiert, um die umkehrlernspezifischen Aktivierungen von generellen Re-

aktionen auf den Erhalt von Strafen zu trennen (z.B. Cools et al., 2002; O'Doherty et al., 2003).

Bei Umkehrlernaufgaben sind sowohl **deterministische** als auch **probabilistische Verstärkerkontingenzen** gebräuchlich (Izquierdo & Jentsch, 2012). Tierstudien verwenden meist ein deterministisches Kontingenzschema, bei dem die Wahl der einen Alternative durchgängig (=100%) zu Belohnungen führt, und die Wahl der anderen Alternative durchgängig (=100%) nicht belohnt bzw. sogar bestraft wird. Es gestattet simple „*win-stay/lose-shift*“-Strategien: Eine Alternative wird gewählt, solange ein positives Feedback folgt, und ein Wechsel zur anderen Alternative ausgeführt, sobald das positive Feedback ausbleibt, bzw. Bestrafungen folgen. Darum werden im Humanbereich häufig schwierigere probabilistische Kontingenzschemata verwendet: Hier führt die Wahl eines Stimulus nicht durchgängig, sondern nur bei einem prozentualen Anteil (<100%) der Fälle zu Belohnungen (bzw. Strafen), während in den übrigen Durchgängen das alternative Feedback folgt („probabilistische Fehler“). Ein Beispiel wäre ein Schema, bei dem der „richtige“ Stimulus bei 80% der Durchgänge zu Belohnungen und bei 20% der Durchgänge zu Strafen führt, während der „falsche“ Stimulus umgekehrt zu 20% zu Belohnungen und zu 80% zu Strafen führt. Hier sind „*win-stay/lose-shift*“-Strategien nicht hilfreich, da Strafen wegen der probabilistischen Fehler nicht automatisch einen Wechsel signalisieren: Stattdessen muss die Verstärkungsgeschichte der Vordurchgänge im Gedächtnis behalten und integriert werden, um abschätzen zu können, welches die aktuell günstigere Alternative ist (Clarke & Roberts, 2011).

Klassischerweise werden Störungen beim Umkehrlernen aus **perseverativen Verhaltensmustern** erschlossen, bei denen die Probanden trotz ausbleibender positiver Verstärkung nach einem Regelwechsel die bislang belohnte Alternative wählen: Sie werden häufig als inhibitorisches Defizit interpretiert, präpotente Verhaltenstendenzen zur abgewerteten Alternative zu unterdrücken (Clark et al., 2004; Dias, Robbins, & Roberts, 1996; S. D. Iversen & Mishkin, 1970; Izquierdo & Jentsch, 2012). Allerdings ist zu beachten, dass mangelndes Umkehrlernen nicht immer auf dem unflexiblen Verharren bei der abgewerteten Alternative beruht, sondern auch durch **nichtperseverative Fehler** verursacht werden kann, z.B. durch eine mangelnde Fähigkeit, eine stabile Präferenz für die andere Wahlalternative aufzubauen (Clarke & Roberts, 2011; Noonan, Kolling, Walton, & Rushworth, 2012): Tatsächlich beobachten manche klinische Studien kein perseveratives Verhaltensmuster, sondern berichten umgekehrt vermehrte spontane Verhaltenswechsel (vgl. Camille, Tsuchida, & Fellows, 2011; Patzelt, Kurth-Nelson, Lim, & Macdonald, 2014; Tsuchida, Doll, & Fellows, 2010).

4.1.2 Neurobiologische Korrelate von Umkehrlernleistungen

Beeinträchtigt Umkehrlernen gilt als ein klassisches Verhaltensdefizit bei OFC-Schädigungen (Clark et al., 2004; Dias et al., 1996; Fellows, 2011; S. D. Iversen & Mishkin, 1970; Tsuchida et al., 2010; Zald & Andreotti, 2010), obwohl aktuelle Läsionsstudien bei Primaten in Frage stellen, ob tatsächlich Läsionen des zentralen OFC (Brodmann-Areale 11/13) selbst die Störungen auslösen, oder ob kollaterale Schädigungen von vorbeilaufenden frontotemporalen Fasertrakten in der benachbarten weißen Substanz verantwortlich sind, die andere frontale Strukturen diskonnektieren (Rudebeck & Murray, 2014; Rudebeck, Saunders, Prescott, Chau, & Murray, 2013; Stalnaker, Cooch, & Schoenbaum, 2015). In diesem Sinne beobachten funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) - Studien mit Umkehrlernparadigmen, dass die kritischen „Switch“-Events meist nicht mit medialen OFC-Aktivierungen assoziiert sind⁴, sondern bevorzugt ventrolaterale präfrontale (VLPFC) Bereiche aktivieren, besonders im lateralen OFC (O'Doherty et al., 2003), am Übergang zum inferioren frontalen Gyrus (*pars orbitalis*) und zur anterioren Insula (Budhani, Marsh, Pine, & Blair, 2007; Cools et al., 2002; Freyer et al., 2009; Ghahremani, Monterosso, Jentsch, Bilder, & Poldrack, 2010; Gläscher, Hampton, & O'Doherty, 2009; Jocham et al., 2009). Es wird diskutiert, dass insbesondere der laterale OFC die spezifischen Assoziationen zwischen sensorischen Stimuli und Verstärkerstimuli lernt und aktualisiert, um Vorhersagen über das künftige Auftreten dieser Verstärker zu ermöglichen (Rudebeck & Murray, 2014; Stalnaker et al., 2015), und benötigt wird, um Belohnungs- und Bestrafungsfeedbacks dem zugehörigen Ankündigungsreiz zuzuordnen („*credit assignment*“): Das sollte besonders in Situationen sichtbar werden, in denen (wie beim probabilistischen Umkehrlernen) unmittelbar nach Verhaltenswechseln, oder aufgrund von probabilistischen Verstärkererfahrungen, widersprüchliche Stimulus-Verstärker-Assoziationen im Arbeitsgedächtnis repräsentiert sind, die eine präzise Zuordnung der Belohnung bzw. Strafe zum direkt vorher gewählten Stimulus verlangen (Clarke & Roberts, 2011; Noonan et al., 2012). Der mediale OFC und VMPFC scheint eine stärkere Rolle bei der vergleichenden subjektiven Bewertung dieser Verstärkerrepräsentationen zu spielen, und komplexere Entscheidungen zu unterstützen, die auf Grundlage dieser Wertigkeiten getroffen werden (Fellows, 2011; Noonan et al., 2012; Rudebeck & Murray, 2014).

⁴ Einzuschränken ist, dass bei fMRI-Studien häufig nicht auszuschließen ist, dass vorhandene mediale OFC-Aktivierungen durch Auslöschungs- oder Verzerrungsartefakte in den Bildgebungsdaten (Ojemann et al., 1997) verschleiert werden (Wallis, 2012).

Allerdings sind neben dem ventralen Frontallappen weitere Hirnstrukturen beteiligt: Tierexperimentelle Läsionsstudien weisen seit langem auf eine Beteiligung des ventralen Striatums (d.h. des ventralen Nucleus caudatus und Nucleus accumbens) hin (Clark et al., 2004; Clarke & Roberts, 2011; Divac, Rosvold, & Szwarcbart, 1967; Izquierdo & Jentsch, 2012). Komplementäre Läsionsbefunde bei Menschen sind selten, und zeigen eher eine dorsale striatale Beteiligung (Bellebaum, Koch, Schwarz, & Daum, 2008). Andererseits beobachten fMRI-Studien bei „Switch“-Events teilweise ventrale striatale Aktivierungen (Cools, 2011; Cools et al., 2002; Dodds et al., 2008; Jocham et al., 2009), obwohl auch hier dorsale striatale Aktivierungen berichtet werden (Budhani et al., 2007; Ghahremani et al., 2010; Waegeman, Declerck, Boone, Seurinck, & Parizel, 2014). Striatale Aktivierungen werden insbesondere bei Studien sichtbar, bei denen der modulierende Einfluss von Dopamin (DA) - Mechanismen untersucht wird, z.B. durch pharmakologische DA-Stimulation oder Blockade (Cools, 2011; Cools et al., 2007; Dodds et al., 2008; Izquierdo & Jentsch, 2012) oder bei Vergleichen von Individuen mit unterschiedlichen DA-Genpolymorphismen (Jocham et al., 2009; Krugel, Biele, Mohr, Li, & Heekeren, 2009). Außerdem beobachten fMRI-Studien, dass das Aktivierungsverhalten im ventralen Striatum mit „Vorhersagefehler“-Signalen korreliert (z.B. Deserno et al., 2015; Gläscher et al., 2009; Krugel et al., 2009), die in bestimmten *Reinforcement Learning* (RL) – Modellen für feedbackbasierte Lernprozesse die Abweichung zwischen erwarteten und tatsächlichen Ergebniszuständen abbilden, und mit phasischen DA-Signalmechanismen assoziiert werden (Niv, 2009; Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, & Frith, 2006; Schultz, 2007).

Außerdem beobachten fMRI-Studien Aktivierungen in anderen corticalen Strukturen, z.B. in lateralen parietalen (Cools et al., 2002; Freyer et al., 2009; Linke et al., 2010; Waegeman et al., 2014), und dorsolateral präfrontalen (DLPFC) Arealen (Budhani et al., 2007; Dodds et al., 2008; Freyer et al., 2009; Gläscher et al., 2009; Linke et al., 2010; Remijnse, Nielen, Uylings, & Veltman, 2005; Waegeman et al., 2014), die ein Ausdruck von übergeordneten kognitiven Kontrollprozessen (z.B. Arbeitsgedächtnisprozessen) sein könnten (Culbreth, Gold, Cools, & Barch, 2016; Niendam et al., 2012). Dazu gehören auch Aktivierungen im dorsalen anterioren Cingulum (ACC) und angrenzenden dorsomedialen präfrontalen Cortex (DMPFC: Cools et al., 2002; Freyer et al., 2009; Jocham et al., 2009; O'Doherty et al., 2003; Remijnse et al., 2005). Der dorsalen ACC-Region wird eine Reihe von kognitiven Funktionen zugeschrieben, die auch für Umkehrlernen von Interesse sind, z.B. das Monitoring von Fehlreaktionen, oder von Konflikten zwischen widersprüchlichen Verhaltensoptionen (Botvinick, 2007; Holroyd & Coles, 2002). Andere Theorien nehmen an, dass das ACC bei

instabilen Umweltbedingungen die Volatilität von Verstärkerkontingenzen (d.h. deren Fluktuationsrate im zeitlichen Verlauf) überwacht, und auftretende Veränderungen detektiert (Behrens, Woolrich, Walton, & Rushworth, 2007). Außerdem wird diskutiert, dass das ACC bevorzugt an Entscheidungsprozessen mitwirkt, bei denen neben möglichen Handlungsausgängen auch die Anstrengungen bzw. möglichen Kosten berücksichtigt werden, die mit der Ausführung von (oder dem Wechsel zwischen) Handlungsalternativen verbunden sind (Wallis & Rushworth, 2014).

4.1.3 Umkehrlernen in der Suchtforschung

Das perseverative Verharren bei einer etablierten Verhaltensweise trotz nachlassender Belohnung (bzw. expliziter Bestrafung), das mit Umkehrlernparadigmen modelliert werden kann, weist augenscheinliche Parallelen zum kompulsiven Substanzkonsum von Drogenabhängigen auf, der häufig trotz negativer gesundheitlicher, sozialer oder finanzieller Konsequenzen fortgesetzt wird: In diesem Sinne werden Umkehrlernaufgaben als mögliches Verhaltensmodell für drogeninduzierte Störungen der kognitiven Flexibilität diskutiert (Fineberg et al., 2014; Izquierdo & Jentsch, 2012; Jentsch et al., 2014).

Tierexperimente zeigen, dass besonders die chronische Verabreichung von Stimulanzien längerfristige perseverative Umkehrlerndefizite auslöst (Izquierdo & Jentsch, 2012; Jentsch, Olausson, De La Garza, & Taylor, 2002). Humanstudien bieten ein komplexeres Bild: Grundsätzlich wurde wiederholt berichtet, dass Abhängige unterschiedlicher Substanzklassen (z.B. Kokain, Amphetamine, Alkohol) bei probabilistischen Umkehrlernaufgaben eine geringere Zahl von Regelwechseln absolvieren, bzw. länger bis zum Erreichen des Wechselkriteriums brauchen (Camchong et al., 2011; de Ruiter et al., 2009; Deserno et al., 2015; Ersche et al., 2011; Ersche et al., 2008; Park et al., 2010; Verdejo-Garcia et al., 2015), obwohl die Störungen nicht immer spezifisch für die Umkehrlernphase sind, sondern manchmal bereits das initiale Diskriminationslernen betreffen (Jokisch, Roser, Juckel, Daum, & Bellebaum, 2014), d.h. globalere Lerndefizite reflektieren könnten. Andererseits weisen manche Studien auf substanzspezifische Defizite bei Kokain- (im Vergleich zu Amphetamin- und Opiat-) Abhängigen hin (Ersche et al., 2008), bzw. auf eine Abhängigkeit vom Schweregrad des Kokainkonsums (Moreno-Lopez et al., 2015). Außerdem scheinen die beobachteten Defizite häufig (z.B. Ersche et al., 2008; Fillmore & Rush, 2006; Verdejo-Garcia et al., 2015), aber nicht durchgängig auf perseverativen Tendenzen zu beruhen: Teilweise wird umgekehrt eine stärkere Neigung zu spontanen Verhaltenswechseln berichtet (z.B. Ersche et al., 2011;

Fernandez-Serrano, Perales, Moreno-Lopez, Perez-Garcia, & Verdejo-Garcia, 2012; Patzelt et al., 2014).

Gleichzeitig liefern funktionelle Bildgebungsstudien erste Hinweise auf neurophysiologische Grundlagen dieser Auffälligkeiten: So beobachtete eine fMRI-Studie bei Stimulanzienabhängigen Minderaktivierungen des rechten Nucleus caudatus und mittleren frontalen Gyrus (MFG) während perseverativer Reaktionen (Ersche et al., 2011), während eine Studie bei Kokainabhängigen Minderaktivierungen des DLPFC und VLPFC während „Switch“-Events berichtete (Verdejo-Garcia et al., 2015), was insgesamt auf eine schwächere Rekrutierung von aufgabentypischen fronto-striatalen Arealen hinweist. Daneben beobachtet eine *resting state* - fMRI-Studie eine positive Korrelation zwischen der Perseverationsneigung von Kokainabhängigen und einer erhöhten Ruhekonnektivität des perigenualen ACC mit DLPFC-Arealen (Camchong et al., 2011). Zwei Studien bei entgifteten Alkoholabhängigen beobachteten grundsätzlich vergleichbare Korrelationen zwischen den Aktivierungsmustern im ventralen Striatum und Vorhersagefehler-Signalen aus RL-Modellierungen wie bei Kontrollprobanden, obwohl subtile Abweichungen der funktionellen Konnektivität des ventralen Striatums mit dem DLPFC (Park et al., 2010), bzw. negative Korrelationen der ventralen striatalen Aktivierungen mit dem aktuellen Verlangen nach Alkohol bestanden (Deserno et al., 2015): Anders als bei Kontrollprobanden war das Ausmaß dieser Aktivierungen außerdem nicht negativ mit der dopaminergen Synthesekapazität im ventralen Striatum korreliert, was auf subtile Störungen von vermittelnden dopaminergen Mechanismen hinweisen könnte (Deserno et al., 2015). Schließlich fand eine Studie bei Rauchern (de Ruiters et al., 2009) verstärkte Aktivierungen der rechten anterioren Insula, rechter präfrontaler und bilateral parietaler Regionen beim Erhalt von Belohnungen, aber schwächere rechtsseitige VLPFC-Aktivierungen beim Erhalt von Strafen: Allerdings lösten „Switch“-Events mit anschließenden Verhaltenswechseln umgekehrt *stärkere* Aktivierungen der rechten Insula aus, was auf die Möglichkeit hinweist, dass sich funktionelle Veränderungen bei Substanzkonsumenten nicht immer auf eine Minderaktivierung von aufgabenrelevanten Arealen beschränken, sondern Mehraktivierungen nicht ausschließen, die möglicherweise als Ausdruck von kompensatorischen Mechanismen zu interpretieren sind.

4.1.4 Der Einfluss von Cannabiskonsum auf Umkehrlernleistungen

Wie Cannabis das Umkehrlernen beeinflusst, ist nur ansatzweise untersucht: Einzelne Tierexperimente zeigen, dass die *akute* Gabe von THC nicht das initiale Unterscheidungslernen, sondern primär das anschließende Umkehrlernen stört, sowohl bei Nagern (z.B. Egerton,

Brett, & Pratt, 2005) als auch bei Affen (z.B. Wright Jr, Vandewater, Parsons, & Taffe, 2013). Außerdem existieren Hinweise, dass Nager, die in der Adoleszenz eine chronische Behandlung mit THC erhalten hatten, längerfristige Defizite bei einer aversiven Umkehrleraufgabe zeigen (Harte & Dow-Edwards, 2010) – wobei kritisch anzumerken ist, dass hier nicht (wie bei den anderen Studien) Stimulus-Verstärker-Kontingenzen für appetitive Nahrungsreize, sondern die aktive Vermeidung von Elektroschocks gelernt werden musste, was andere neurale Mechanismen beanspruchen könnte. Dies gilt auch für eine Studie an Mäusen, die noch 21 Tage nach einer ultraniedrigen THC-Dosis räumliche Umkehrlerndefizite bei *Morris Water Maze*- und *Water T-Maze*- Aufgaben fand (Senn, Keren, Hefetz, & Sarne, 2008).

Gleichzeitig existieren kaum Erkenntnisse, welche Auswirkungen Cannabiskonsum auf das Umkehrlernen von *menschlichen* Cannabiskonsumenten hat. Eine jüngst erschienene Studie (Spronk et al., 2016) berichtet nach akuter THC-Gabe höhere Fehlerraten bei einem deterministischen Umkehrlernparadigma, aber diese Fehlerneigung war nicht spezifisch für die Durchgänge nach Regelwechseln, sondern bestand auch bei Durchgängen ohne Regelwechsel, was auf unspezifischere kognitive Störungen hinweist. Ob regelmäßige Cannabiskonsumenten nichtakute Defizite zeigen, ist bislang unerforscht: Zwar verwenden mehrere Studien das *CANTAB® ID/ED Shift*-Paradigma, das auch Umkehrlernphasen enthält, aber die diesbezüglichen Verhaltensparameter werden nicht mitgeteilt (Dougherty et al., 2013; M. A. Harvey et al., 2007; Piechatzek et al., 2009; Verdejo-Garcia et al., 2013; Whitlow et al., 2004). Fraglich ist aber, ob das deterministische Verstärkungsschema dieser Aufgabe ausreichend sensitiv für cannabisinduzierte Störungen wäre: Es erscheint naheliegender, dass Defizite bei komplexeren probabilistischen Umkehrleraufgaben sichtbar werden, die bislang überhaupt nicht bei Cannabiskonsumenten untersucht wurden.

4.2 Fragestellungen und Hypothesen

Bislang fehlen im Humanbereich empirische Befunde darüber, welchen nichtakuten Einfluss regelmäßiger Cannabiskonsum auf Umkehrlernleistungen ausübt. Diese Fragestellung sollte durch ein fMRI-Experiment mit einem probabilistischen Umkehrlernparadigma untersucht werden, das nicht nur eine Untersuchung der Verhaltensleistungen, sondern eine zusätzliche Betrachtung der lernassoziierten Hirnaktivierungen gestattete. Dabei wurden die folgenden Hypothesen zugrunde gelegt:

Hypothese 1: Regelmäßige Cannabiskonsumenten zeigen bei probabilistischen Umkehrleraufgaben beeinträchtigte Lernleistungen. Es wurde erwartet, dass Cannabiskonsumenten we-

niger Umkehrlernphasen absolvieren als nichtkonsumierende Kontrollprobanden. Die vorhandenen Befunde bei anderen Substanzklassen (z.B. Kokain) lassen keine gerichteten Hypothesen zu, ob diese Defizite auf perseverativen Tendenzen basieren (d.h. die Konsumenten trotz Bestrafung länger beim bislang gewählten Stimuli verbleiben: Ersche et al., 2008), oder umgekehrt eine vermehrte Neigung zu Verhaltenswechseln widerspiegeln (z.B. als Reaktion auf "probabilistische Fehler", oder spontan, d.h. auch nach dem Erhalt von Gewinnen: Patzelt et al., 2014).

Hypothese 2: Regelmäßige Cannabiskonsumenten zeigen abweichende Aktivierungen in Hirnstrukturen, die typischerweise an der Verarbeitung von probabilistischen Umkehrlernparadigmen beteiligt sind. Angesichts vorhandener Befunde bei Konsumenten aus anderen Substanzklassen (z.B. Ersche et al., 2011; Verdejo-Garcia et al., 2015) wurden bevorzugt Minderaktivierungen von Arealen erwartet, die in fMRI-Studien mit Umkehrlernaufgaben regelmäßige Aktivierungen zeigen: Dazu gehörten besonders der VLPFC (der laterale OFC und angrenzende Bereiche des inferioren frontalen Gyrus *pars orbitalis* und der anterioren Insula), das dorsale ACC/ DMPFC, der DLPFC, und das ventrale Striatum (z.B. Cools et al., 2002; Freyer et al., 2009; Remijnse et al., 2005).

Hypothese 3: Die Verhaltens- und Aktivierungsmuster bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten hängen mit cannabisbezogenen Konsummerkmalen zusammen. Explorativ sollte geprüft werden, ob das Verhalten bzw. die Aktivierungsmuster der Konsumenten wie in früheren Studien mit motivationalen Paradigmen Assoziationen zu Cannabis-Konsumparametern zeigen, z.B. einer höheren aktuellen Konsumhäufigkeit (Bolla et al., 2005; Cousijn et al., 2013), einer kürzeren Abstinenzdauer, stärkerem Entzug (Filbey et al., 2013; Nestor et al., 2010), einem frühen Einstiegsalter (Jager et al., 2013; Vaidya et al., 2012), und einer längeren Konsumdauer bzw. höheren kumulativen Lebenszeitdosis (Enzi et al., 2015; Nestor et al., 2010).

Hypothese 4: Vorhandene Unterschiede zu nichtkonsumierenden Kontrollprobanden sind durch konfundierende Gruppenunterschiede bei Hintergrundmerkmalen zu erklären. Mögliche konfundierende Einflüsse von Hintergrundvariablen müssen kritisch berücksichtigt werden. Dabei ist eine Reihe von Faktoren zu erwägen, bei denen sich Cannabiskonsumenten häufig von Kontrollprobanden unterscheiden: Zunächst ist an den **Einfluss von anderen Substanzen** zu denken, die mit abweichendem Verhalten oder Hirnaktivierungen bei Umkehrlernaufgaben assoziiert wurden, besonders Alkohol (Deserno et al., 2015; Park et al.,

2010) und Nikotin (de Ruiter et al., 2009). Außerdem weisen Studien darauf hin, dass klinisch Depressive bei Umkehrlernaufgaben auf probabilistische Fehler mit einer erhöhten Wechselneigung reagieren (z.B. Murphy, Michael, Robbins, & Sahakian, 2003; Taylor Tavares et al., 2008), und abweichende Hirnaktivierungen zeigen (Remijnse et al., 2009; Taylor Tavares et al., 2008): Folglich ist zu erwägen, ob auch **subklinische depressive Symptome** einen störenden Einfluss ausüben können. Außerdem berichten Verhaltensstudien Zusammenhänge mit **Impulsivitätsfragebögen** (I. H. A. Franken, van Strien, Nijs, & Muris, 2008; Gullo, Jackson, & Dawe, 2009). Eine dieser Studien (Gullo et al., 2009) weist zusätzlich auf korrelative Zusammenhänge mit dem Persönlichkeitsmerkmal der **Belohnungssensitivität** hin (im Sinne des "*Behavioral Activation System*" (BAS) nach Gray, 1982). Vor diesem Hintergrund wurden etwaige Zusammenhänge der Befundmuster mit solchen Hintergrundvariablen exploriert.

4.3 Methodik

Das folgende Experiment wurde gemeinsam mit dem Experiment durchgeführt, das in Studie C (*Kapitel 5*) beschrieben wird. Folglich gestalteten sich die Probandenrekrutierung, die Ein- und Ausschlusskriterien, die allgemeinen Untersuchungsabläufe, und die begleitend erhobenen Messinstrumente für beide Studien identisch.

4.3.1 Probandenrekrutierung

Die teilnehmenden Cannabiskonsumenten wurden (mit einer Ausnahme) aus dem Probandenkollektiv der INCA-Studie rekrutiert, das im Rahmen der Studie A (*Kapitel 3*) beschrieben wurde. Anhand der anamnestischen Informationen aus der Hauptstudie wurden bevorzugt Probanden kontaktiert, bei denen keine Hinweise auf aktuelle psychiatrische Erkrankungen bestanden, und die allenfalls begrenzte Erfahrungen mit anderen illegalen Drogen hatten.

Die Kontrollprobanden wurden unter den Mitarbeitern der Psychiatrischen Uniklinik Bonn sowie durch Anzeigen in lokalen Zeitungen und Aushänge rekrutiert.

4.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Männlich oder weiblich
- Über 18 Jahre
- Deutschsprachig
- *Spezifisch für Cannabisgruppe*: Wöchentlicher (d.h. $\geq 1x$ / Woche) Cannabiskonsum

Ausschlusskriterien

- Aktuelles Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung (ausgenommen: Phobien, Cannabis- und Nikotinabhängigkeit)
- Bekannte Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie oder psychotischen Störung
- Bekannte Lebenszeitdiagnose einer bipolaren Störung
- Bekannte Alkoholabhängigkeit
- Bekannte neurologische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose)
- Bekannte schwere Schädel-Hirn-Traumata mit Bewusstseinsverlust
- Regelmäßiger Gebrauch von psychotropen Medikamenten
- Schwerwiegende internistische Erkrankungen
- Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen (z.B. ferro- oder elektromagnetische Implantate, Prothesen, Gefäßclips, Spirale, nicht abnehmbare Piercings, großflächige Tätowierungen; Schwangerschaft; Klaustrophobie)
- Mehr als begrenzte Konsumerfahrung (>50x/ Lebenszeit) mit illegalen Drogen, insbesondere: Kokain, Amphetaminen, Ecstasy
- *Spezifisch für die Kontrollgruppe*: Mehr als begrenzte (>50x/ Lebenszeit) Konsumerfahrungen mit Cannabis
- *Spezifisch für die Kontrollgruppe*: Regelmäßiger (>1x/ Monat) Cannabiskonsum

4.3.3 Allgemeiner Untersuchungsablauf

4.3.3.1 Probandenscreening

Die Probanden wurden in einem telefonischen Vorgespräch zunächst nach möglichen Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen befragt, bekannte internistische, neurologische und aktuelle psychiatrische Erkrankungen exploriert, und die aktuellen Konsumgewohnheiten für Nikotin und Alkohol, sowie Lebenszeiterfahrungen mit anderen Substanzen erfragt.

4.3.3.2 Vorabtermin

Die Probanden wurden 1-2 Tage vor der MRT-Untersuchung zu einem Vorabtermin eingeladen. Dabei wurde eine ausführliche Substanzkonsum-Anamnese vorgenommen, und begleitende Fragebögen vorgelegt. Außerdem wurden die Cannabiskonsumenten am Tag der Voruntersuchung um eine Urinprobe gebeten. Es wurde mitgeteilt, dass die Erhebung dieser Urinprobe zusammen mit einer zweiten Probe am fMRI-Untersuchungstag dazu diente, die zwischenzeitliche Cannabis-Abstinenz anhand der abnehmenden Cannabinoid-

Konzentrationen zu verifizieren (Solowij et al., 2002). Bedauerlicherweise standen aus den toxikologischen Analysen nur die absoluten THC-Carbonsäure- (THC-COOH) Metaboliten-Konzentrationen zur Verfügung (d.h. ohne Normalisierung anhand der Kreatinin-Werte), so dass die Abnahme der Konzentrationen nicht geprüft werden konnte. Allerdings wird diskutiert, dass bereits die Prozedur selbst im Sinne eines *Bogus Pipeline*-Paradigmas (Jones & Sigall, 1971) helfen kann, die Genauigkeit von selbstberichteten Konsumangaben zu erhöhen (vgl. Filbey et al., 2009).

Anschließend wurden den Probanden Fragebögen vorgelegt (siehe Abschnitt 4.3.6), und die fMRI-Paradigmen anhand von computerisierten Instruktionen vorgestellt und eingeübt. Abschließend wurden die Probanden bei der Verabschiedung gebeten, bis zur MRT-Untersuchung auf den Konsum von Cannabis oder anderen illegalen Rauschmitteln zu verzichten, und am Vorabend der fMRI-Untersuchung keinen Alkohol zu trinken.

4.3.3.3 fMRI-Untersuchungstag

Die Probanden wurden über den genauen Ablauf der Untersuchungen informiert, und die Instruktionen für die fMRI-Aufgaben wiederholt. Danach wurden weitere Fragebogenmaße erhoben, noch einmal ausdrücklich nach zwischenzeitlichem Substanzkonsum gefragt, und beide Gruppen um eine Urinprobe gebeten. Anschließend wurden die Probanden zum MRT-Scanner-Raum begleitet, und für die MRT-Untersuchung vorbereitet.

Das eigentliche MRT-Protokoll bestand aus einer Reihe von strukturellen und funktionellen Sequenzen, und hatte eine Gesamtdauer von etwa 90 Minuten. Dabei wurde das probabilistische Umkehrlern-Paradigma als Hauptexperiment jeweils vor dem ergänzend erhobenen fMRI-Paradigma der Studie C (*Risky Gains*-Aufgabe: Kapitel 5) präsentiert.

4.3.3.4 Dauer der Gesamtuntersuchung und Vergütung

Die Untersuchungen dauerten insgesamt rund 4 Stunden (1 Stunde Vorabtermin, 3 Stunden Hauptuntersuchung). Die Probanden erhielten eine Grundvergütung von 10€/Stunde, sowie eine gewinnabhängige Vergütung, die sich aus dem abschließenden Guthaben beim probabilistischen Umkehrlernparadigma und einem umgerechneten Betrag für das *Risky Gains*-Paradigma (Punktzahl / 1000) zusammensetzte.

4.3.3.5 Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Laufende Nummer: 098/05) genehmigt. Sämtliche Teilnehmer gaben eine schriftliche Einverständniserklärung.

4.3.4 Aufgabenbeschreibung: Probabilistisches Umkehrlernen

Das verwendete probabilistische Umkehrlern-Paradigma basierte auf einer Arbeit von O'Doherty und Mitarbeitern (2003), wobei insbesondere bei der Gestaltung der Instruktionen Aufgabenmerkmale einer anderen Studie (Cools et al., 2002) einfließen.

4.3.4.1 Aufgabenprinzip

Bei der Aufgabe handelte es sich um ein Diskriminationslernparadigma, bei dem die Probanden bei jedem Durchgang zwischen zwei wiederkehrenden abstrakten Fraktal-Stimuli wählen sollten (siehe: Abbildung 4-1). Auf jede Wahlreaktion folgte eine unmittelbare Ergebnismeldung, die entweder in einem Gewinn oder einem Verlust eines kleinen Geldbetrags bestand (jeweils 5, 10, 15, 20, oder 25 Cent, in zufälliger Abfolge). Dabei wurde der eine der beiden Stimuli vom Computer als „richtig“ und der andere als „falsch“ definiert. Während die Wahl des falschen Stimulus mit 100% Wahrscheinlichkeit zu einem Geldverlust führte, wurde die Wahl des „richtigen“ Stimulus mit 70% Wahrscheinlichkeit mit einem Gewinn belohnt, führte aber in 30% der Durchgänge zu Geldverlusten (=„probabilistische Fehler“). Die Probanden wurden instruiert, durch Versuch und Irrtum anhand der Rückmeldungen den „richtigen“ Stimulus zu identifizieren, und möglichst durchgängig zu wählen.

Wurde der richtige Stimulus verlässlich identifiziert (Kriterium: 5 richtige Reaktionen innerhalb der letzten 6 Durchgänge), wechselte der Computer nach einem zufällig gewählten Verzögerungsintervall (1-4 Durchgänge: siehe O'Doherty et al., 2003; Remijne et al., 2005) das Verstärkungsschema, so dass der bislang „richtige“ Stimulus zum „falschen“ Stimulus wurde, der durchgängig (100%) zu Strafen führte, während der vorherige „falsche“ Stimulus zum „richtigen“ Stimulus wurde, der mit 70% Wahrscheinlichkeit belohnt und 30% Wahrscheinlichkeit bestraft wurde. Typischerweise setzen die Probanden nach dem unangekündigten Regelwechsel zunächst die Wahl des ursprünglich richtigen Stimulus fort, und machen dabei kontinuierliche Bestrafungserfahrungen (siehe Abbildung 4-1 B: Durchgänge $x+4$ und $x+5$): Um die Entwicklung von expliziten Verhaltensstrategien (z.B. „Zwei Bestrafungen nacheinander bedeuten Regelwechsel“) zu erschweren, wurden in das Verstärkungsschema gezielt doppelte probabilistische Fehler eingestreut (d.h. die Wahl des richtigen Stimulus wurde zweimal nacheinander bestraft: Cools et al., 2002). Die Probanden wurden explizit instruiert, erst dann den gewählten Stimulus zu wechseln, wenn sie sich *sicher* waren, dass ein Regelwechsel stattgefunden hatte (Cools et al., 2002).

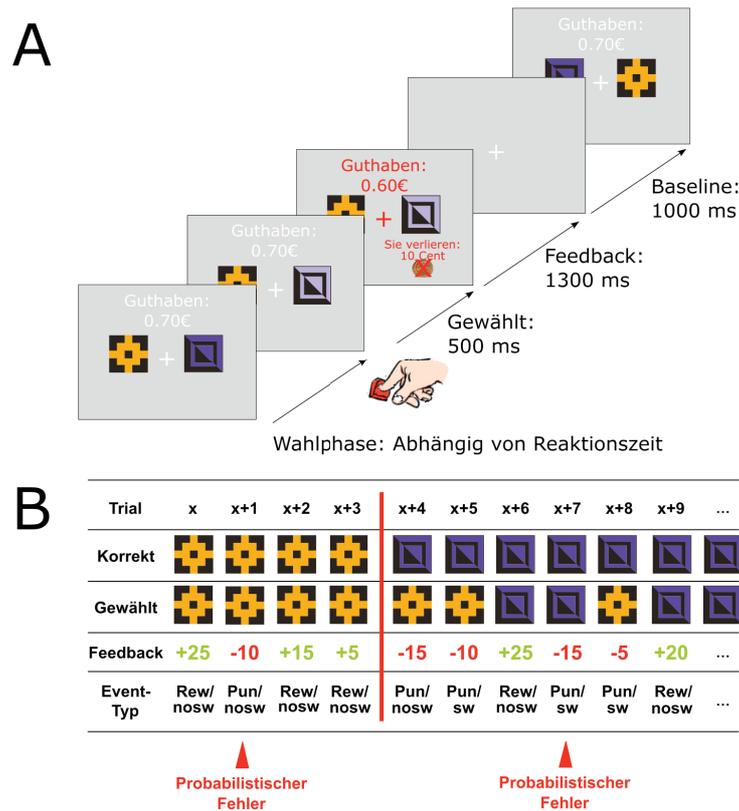


Abbildung 4-1 Probabilistisches Umkehrlernparadigma: Darstellung des Aufgabenprinzips. A: Zeitlicher Ablauf eines Einzeldurchgangs. B: Darstellung eines typischen Aufgabenablaufs. Charakteristisch für diese Art von Paradigma sind die „probabilistischen Fehler“-Rückmeldungen (Durchgänge: x+1 und x+7), bei denen die Probanden für richtige Reaktionen ein Bestrafungsfeedback erhalten. Der Regelwechsel zwischen den Durchgängen x+3 und x+4 ist durch den roten Balken markiert. Die Kodierung der Event-Typen für die Datenauswertung erfolgte anhand des erhaltenen Feedbacks (Belohnung=Rew[ard], Bestrafung=Pun[ishment]), und des Verhaltens im folgenden Durchgang (Beibehalten des gewählten Stimulus=nosw[witch], Wechsel zum anderen Stimulus=sw[itc]).

4.3.4.2 Zeitliche Struktur der Aufgabe

Die zeitliche Struktur eines Aufgabendurchgangs ist in Abbildung 4-1 (A) dargestellt: Bei jedem Durchgang variierte die Position der beiden Fraktale in der linken bzw. rechten Bildschirmhälfte nach einem pseudorandomisiertem Schema. Das Stimuluspaar blieb so lange sichtbar, bis die Probanden durch Drücken einer Links- bzw. Rechtstaste (mit Zeige- bzw. Mittelfinger) eine Auswahl trafen (d.h. die Dauer eines Durchgangs hing vom Reaktionstempo der Probanden ab: O'Doherty et al., 2003). Die Auswahl wurde unmittelbar

nach dem Tastendruck durch eine farbliche Aufhellung des ausgewählten Stimulus markiert, die für 500 ms auf dem Bildschirm sichtbar blieb. Danach folgte unter dem markierten Stimulus eine Ergebnisrückmeldung, wobei Gewinne durch grüne Schrift und eine grafische Darstellung der Cent-Beträge in Münzen signalisiert wurden, während Verluste analog in roter Schrift und mit rot durchgestrichenen Cent-Münzen rückgemeldet wurden. Das Feedback wurde für 1300 ms dargeboten, gefolgt von einem Baseline-Stimulus (Fadenkreuz in der Bildschirmitte), der für 1000 ms auf dem Bildschirm blieb, bevor der nächste Durchgang begann. Bei 20% der Durchgänge wurde nach dem Zufallsprinzip als zusätzliches Null-Event ein Baseline-Stimulus (=Fadenkreuz) von 3000 ms Dauer eingefügt.

Das Paradigma dauerte 22 Minuten. Zu beachten ist, dass aufgrund der probandenabhängigen Dauer der Einzeldurchgänge die Anzahl der absolvierten Durchgänge zwischen den Probanden variierte.

4.3.4.3 Probandeninstruktion

Sämtliche Probanden erhielten am Vorabtermin eine standardisierte Instruktion, die auf einem Laptop präsentiert wurde, und die Aufgabendurchführung praktisch einübte. Anders als beim eigentlichen Experiment wurde hier zunächst noch mit Punkten gearbeitet:

- *Das Grundprinzip der Aufgabe ist einfach: Der Computer wird Ihnen immer dieselben beiden Muster präsentieren. Sie sollen jeweils eines dieser Muster auswählen. Drücken Sie dazu jeweils die Taste auf der Seite, auf der das Muster erscheint. Der Computer wird Ihnen dann eine Rückmeldung geben, entweder eine Belohnung (= Punktgewinn), oder eine Bestrafung (= Punktverlust).*
- *Sie werden schnell merken, dass das eine Muster bevorzugt zu Punktgewinnen führt, während das andere Muster zu Punktverlusten führt.*
- *Um Sie mit diesem Grundprinzip der Aufgabe vertraut zu machen, präsentieren wir Ihnen vorab eine stark vereinfachte Übungsaufgabe.*

Um die Probanden mit der Tastenbedienung vertraut zu machen (und theoretisch: um schwerwiegendere sensorische oder Lernstörungen auszuschließen), wurde zuerst ein kurzer Übungsdurchgang mit deterministischem Verstärkungsschema durchgeführt (d.h. 100% Belohnungen für den richtigen Stimulus, bzw. 100% Strafen für Falschreaktionen). Nach Erreichen des Kriteriums wurde die Instruktion fortgesetzt:

- *Wie Sie bemerkt haben werden, wurde das eine der beiden Muster DURCHGÄNGIG belohnt, während das andere DURCHGÄNGIG bestraft wurde.*
- *Um die Aufgabe schwieriger zu gestalten, wird der Computer richtige Reaktionen nicht durchgängig belohnen, sondern gelegentlich auch Strafen austeilen, OBWOHL Sie das korrekte Muster ausgewählt haben,*
- *Der Computer streut diese Verlustmeldungen nicht nach einer festen, logischen Regel ein, sondern folgt einem zufälligen Muster, ähnlich wie beim Werfen einer Münze oder beim Würfeln.*
- *Auch dieses Aufgabenprinzip wollen wir zunächst an einem Beispiel demonstrieren.*

Um das Prinzip der probabilistischen Fehler kennenzulernen, absolvierten die Probanden dann eine Aufgabenbedingung *ohne Regelumkehr*, die aber bereits das probabilistische Verstärkungsschema der eigentlichen Aufgabe verwendete (d.h. 70% Belohnung und 30% Bestrafung für die Wahl des korrekten Stimulus, 100% Bestrafung für Fehler).

- *Um abschätzen zu können, welches Muster aktuell richtig ist, müssen Sie also das Antwortverhalten des Computers aufmerksam verfolgen.*
- *Allerdings wird der Computer diese Regel gelegentlich umdrehen: Dann wird das Muster, das vorher Punktgewinne gebracht hat, zu Verlusten führen, während das Muster, das vorher Punktverluste brachte, nun bevorzugt zu Punktgewinnen führt. Wann sich die Regel umkehrt, entscheidet der Computer nach dem Zufallsprinzip: Es gibt keine Regel, um den Wechsel vorherzusagen.*
- *Das Verhalten des Computers macht es schwieriger abzuschätzen, wann sich die Regel ändert, denn Punktverluste signalisieren nicht automatisch, dass ein Wechsel stattgefunden hat.*
- *Um abschätzen zu können, wann sich die Regel geändert hat, müssen Sie also das Antwortverhalten des Computers ständig beobachten.*
- *Damit Sie bei der Untersuchung ausreichend vertraut mit der Aufgabe sind, werden wir zunächst ein kleines Training mit einem neuen Paar Mustern durchführen. Versuchen Sie, möglichst viele Punkte zu sammeln.*

Abschließend folgten 100 Übungsdurchgänge des eigentlichen Umkehrlernparadigmas. Dieses abschließende Training wurde am Untersuchungstag unmittelbar vor dem fMRI-Experiment mit weiteren 50 Übungsdurchgängen wiederholt, um das Aufgabenprinzip in Erinnerung zu rufen, und mögliche technische Probleme innerhalb der Scanner-Umgebung auszuschließen (z.B. bei der Tastaturbedienung, oder durch mangelnde Sichtbarkeit bzw. Unterscheidbarkeit der dargebotenen Stimuli).

4.3.4.4 Abgeleitete Verhaltensparameter

Zunächst wurde die *Anzahl der Durchgänge bis zum Erreichen des initialen Lernkriteriums* geprüft (d.h. bis zu Beginn des Paradigmas konsistent der anfänglich richtige Stimulus gewählt wurde). Auf diese Weise sollte ausgeschlossen werden, dass Defizite der Cannabiskonsumenten nicht auf Störungen der Umkehrkernleistungen selbst, sondern auf unspezifischen assoziativen Lerndefiziten beruhten (z.B. Jokisch et al., 2014).

Darüber hinaus wurde die *Anzahl der absolvierten Durchgänge* erfasst, die aufgrund des Aufgabendesigns interindividuell variieren konnte. Da die *Anzahl der absolvierten Regelwechsel* als Maß für die Umkehrlernleistungen von der Anzahl der absolvierten Durchgänge abhing, wurde als Indikator für das *Lerntempo* die absolute Zahl der absolvierten Regelwechsel zur Gesamtzahl der absolvierten Durchgänge ins Verhältnis gesetzt (so dass höhere Werte eine relativ größere Zahl von erfolgreichen Regelwechseln reflektieren).

$$\text{Lerntempo} = \frac{N(\text{absolvierte Regelwechsel})}{N(\text{absolvierte Durchgänge})}$$

Ein langsames Erreichen des Umkehrlern-Kriteriums kann verschiedene Gründe haben: Es kann nicht nur auf perseverativen Tendenzen beruhen, sondern auch auf einer vermehrten Neigung zu vorzeitigen Verhaltenswechseln (Patzelt et al., 2014). Daher wurden für die Verhaltens- und fMRI-Analysen vier Klassen von Durchgängen unterschieden (vgl. auch Cohen, Krohn-Grimberghe, Elger, & Weber, 2007; O'Doherty et al., 2003): (1) Belohnungsdurchgänge ohne anschließenden Verhaltenswechsel („Reward, no switch“: *rew_nosw*), (2) Belohnungsdurchgänge mit anschließendem Verhaltenswechsel („Reward, switch“: *rew_sw*), (3) Bestrafungsdurchgänge ohne anschließenden Verhaltenswechsel („Punishment, no switch“: *pun_nosw*), und (4) Bestrafungsdurchgänge mit anschließendem Verhaltenswechsel („Punishment, switch“: *pun_sw*). Die Kodierung der Durchgänge ist in Abbildung 4-1 (Teil B) veranschaulicht. Aufgrund der variablen Anzahl an absolvierten Durchgängen wurden jeweils die Prozentanteile an der Gesamtzahl der absolvierten Durchgänge berechnet, also: % *rew_nosw*, % *rew_sw*, % *pun_nosw*, und % *pun_sw*. Als spezifischer Indikator für die Neigung, auf Strafen mit Verhaltenswechseln zu reagieren, wurde angelehnt an frühere Studien (z.B. Culbreth et al., 2016; Murphy et al., 2003) ergänzend eine *Switch-Rate* berechnet, die den Anteil der *pun_sw*- Durchgänge an der Gesamtzahl der Bestrafungsdurchgänge abbildete.

$$\text{Switch-Rate (in \%)} = \frac{\% \text{ pun_sw}}{\% \text{ pun_sw} + \% \text{ pun_nosw}} * 100$$

Dabei bilden niedrigere Werte eine stärkere Neigung zu perseverativen Reaktionen ab, während höhere Werte eine stärkere Neigung reflektieren, auf Strafen mit Verhaltenswechsel zu reagieren.

4.3.5 Technische Ausstattung

4.3.5.1 Stimulusdarbietung

Zur Stimulusdarbietung und Reaktionsaufzeichnung wurde Presentation© (Neurobehavioral System Inc., Berkeley, USA) verwendet. Die Stimulusdarbietung im Scanner erfolgte über eine Projektionsfläche im Scanner-Raum, die über eine Spiegelkonstruktion auf der Kopfspule innerhalb des Scanners sichtbar gemacht wurde. Für die Aufzeichnung der Reaktionen wurde eine MR-taugliche Lumitouch-Tastatur (Photon Control, Burnaby, Kanada) verwendet.

4.3.5.2 MRT-Datenakquisition

Die Akquisition der strukturellen und fMRI-Daten wurde an der Radiologischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. H. H. Schild) auf einem Philips Intera Achieva 3T – MRT-System (Philips Medical Systems, Best, Niederlande) durchgeführt, unter Verwendung einer 8-Kanal-SENSE (Sensitivity Encoding) - Kopfspule.

Während des Experiments wurden 620 Volumen einer BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) - sensitiven T2*-gewichteten Gradienten-Echo Echo-Planar Imaging (EPI) – Sequenz verwendet (Time of Repetition (TR) = 2135 ms, Time of Echo (TE) = 35 ms, Flip Angle = 90°, SENSE-Faktor = 2; 39 Schichten in aufsteigender geschachtelter Akquisition, Schichtdicke = 3,59 mm, Field of View = 230 x 230 mm, Rekonstruktionsmatrix = 64 x 64, rekonstruierte Voxelgröße = 3,59 x 3,59 x 3,59 mm). Die oblique-axiale Schichtführung wurde mit etwa 30° Kippung gegen die Verbindungslinie zwischen anteriorer Kommissur und posteriorer Kommissur geplant, um den Einfluss von Suszeptibilitätsartefakten in der OFC-Region zu reduzieren (Deichmann, Gottfried, Hutton, & Turner, 2003).

Begleitend wurden drei identische T1-gewichtete 3D-Turbo Field Echo-Sequenz akquiriert (TR = 7,7 ms, TE = 3,9 ms, Flip Angle = 90°, SENSE-Faktor = 2; 180 sagittale Schichten, Schichtdicke = 1 mm, Field of View = 256 x 256 mm, Rekonstruktionsmatrix = 256 x 256, rekonstruierte Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm), die anschließend gemittelt wurden, um ein probandenspezifisches anatomisches Referenzbild zu erhalten.

4.3.6 Begleitende Messinstrumente

Begleitend wurden an den beiden Untersuchungstagen verschiedene Skalen und Fragebögen erhoben. Dazu gehörten:

Erster Untersuchungstermin

- **Wortschatztest** (Schmidt & Metzler, 1992)
- **Edinburgh Handedness Inventory** (EHI: Oldfield, 1971)
- **Barratt Impulsiveness Scale** (BIS-11: Patton et al., 1995): Verwendet wurde der *Gesamtwert* (vgl. Preuss et al., 2008). Vorhandene Verhaltensstudien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Impulsivität und den Leistungen bei probabilistischen Umkehrlernaufgaben hin (I. H. A. Franken et al., 2008; Gullo et al., 2009). Da Cannabiskonsumenten häufig erhöhte BIS-11-Impulsivitätswerte zeigen (Moreno et al., 2012), sollte ein möglicher konfundierender Einfluss geprüft werden.
- **Sensation Seeking Scale** (SSS-V: Beauducel, Strobel, & Brocke, 2003; Zuckerman et al., 1978). Die Skala umfasst einen Gesamtscore, sowie die Subskalen *Thrill and Adventure Seeking* (TAS), *Disinhibition* (DIS), *Boredom Susceptibility* (BS) und *Experience Seeking* (ES). Bei der Berechnung der Gesamtskala und ES wurden die drogenassoziierten Items ausgeschlossen, um einen Bias zugunsten der Cannabisgruppe zu vermeiden. Der Fragebogen wurde hauptsächlich im Zusammenhang mit dem anderen Paradigma (Kapitel 5) erhoben, und wird im Folgenden zunächst nicht weiter diskutiert.
- **Brief Five-Factor Inventory** (BFI-K: Rammstedt & John, 2005): Zur Bestimmung der Persönlichkeitsmerkmale *Extraversion*, *Neurotizismus*, *Gewissenhaftigkeit*, *Verträglichkeit*, und *Offenheit*. Der Fragebogen wurde im Zusammenhang mit dem anderen Paradigma (Kapitel 5) erhoben, und im Folgenden zunächst nicht weiter diskutiert.
- **BIS/BAS-Skala** (Carver & White, 1994; Strobel, Beauducel, Debener, & Brocke, 2001): Zur Bestimmung der *Behavioral Approach System* (BAS) und *Behavioral Inhibition System* (BIS) im Sinne von Gray (1982). Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen keine Befunde über Zusammenhänge dieser Persönlichkeitsmerkmale mit probabilistischen Umkehrlernaufgaben vor. Allerdings existierten bereits Hinweise für einen modulatorischen Einfluss von BIS und BAS auf das fMRI-Aktivierungsverhalten bei anderen motivationalen Paradigmen (z.B. Beaver et al., 2006; aktuelle Übersicht: Kennis, Rademaker, & Geuze, 2013): Daher wurde die Skala explorativ erhoben.
- **Substanzkonsumanamnese**: Analog zu Studie A (Kapitel 3) wurde mit einem semi-strukturierten Interview die aktuelle Konsumhäufigkeit (bezogen auf die letzten drei Mo-

naten) und Abstinenzdauer, sowie der Konsumbeginn, die Konsumdauer, und die geschätzte Lebenszeitdosis (in Gramm) für Alkohol und Cannabis bestimmt. Außerdem wurden die geschätzten Lebenszeiterfahrungen mit Kokain, Stimulanzien, Sedativa, Opiaten, Halluzinogenen, Lösungsmittel und Ecstasy erfragt. Abschließend wurde erhoben, ob die Probanden aktuell regelmäßig rauchten.

Zweiter Untersuchungstermin

- **Beck Depression Inventory** (BDI: Hautzinger et al., 1994): Sie diene der Beurteilung möglicher konfundierender Einflüsse von Depressivitätssymptomen.
- **State-Trait-Anxiety Inventory - State** (STAI: Laux et al., 1981): Sie diene dazu, mögliche konfundierende Einflüsse durch Variationen des situativen Ängstlichkeitsniveaus vor der fMRI-Untersuchung zu erfassen.
- **Marijuana Withdrawal Checklist** (MWC: Budney et al., 1999): Nur für aktive Cannabiskonsumenten. Mit der Skala sollte kontrolliert werden, ob die Probanden durch die Konsumpause unter aktuellen Entzugserscheinungen litten. Verwendet wurde der *Withdrawal Discomfort Score*, der die zehn häufigsten Symptome zusammenfasst.

4.3.7 Datenauswertung

4.3.7.1 Toxikologische Analysen der Urinproben

Die Urinproben wurden am Rechtsmedizinischen Institut der Universität Bonn (Prof. Dr. F. Mußhoff) toxikologisch untersucht. Die Proben wurden immunchemisch auf die Nachweisbarkeit von Amphetamin- und Kokainmetaboliten untersucht, und mittels Gaschromatographie/ Massenspektrometrie die Konzentration des THC-Metaboliten THC-Carbonsäure (THC-COOH) bestimmt. Aus technischen Gründen konnten die Proben von einem Cannabiskonsumenten und zwei Kontrollprobanden nicht analysiert werden. Die toxikologischen Befunde der übrigen Kontrollprobanden waren negativ. Bei den Cannabiskonsumenten war mit einer Ausnahme durchgängig THC-COOH, aber keine Kokain- und Amphetamin-Metaboliten nachweisbar.

4.3.7.2 Demographische und Verhaltensdaten

Die statistischen Analysen der demographischen Hintergrundvariablen, Persönlichkeitsfragebögen, Konsumvariablen, sowie der Verhaltensdaten der probabilistischen Umkehrlernaufgabe erfolgten mit IBM SPSS 23 (SPSS, Chicago, USA). Häufigkeitsverteilungsunterschiede

für kategoriale Variablen wurden mittels χ^2 -Tests überprüft, und falls die erwarteten Zellbelegungen nicht den Mindestanforderungen entsprachen (d.h. erwartete Zellhäufigkeiten <1 , bzw. $>20\%$ kleiner als 5: Cochran, 1952), alternativ der exakte Test von Fisher verwendet. Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen erfolgten grundsätzlich mittels Student t -Tests für unabhängige Stichproben: Falls der Levene-Test auf Verstöße gegen die Annahme der Varianzgleichheit hinwies, wurden die von SPSS bereitgestellten t -Teststatistiken mit Welch–Satterthwaite-Korrektur verwendet. Allerdings waren besonders bei den Konsumparametern und fMRI-Verhaltensparametern Abweichungen von der Normalverteilungsannahme zu beobachten, die auch durch Transformationen nicht befriedigend zu korrigieren waren: Hier wurde bei Bedarf der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test angewendet. Wurden t -Tests verwendet, wurden Effektstärken anhand standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g : Hedges, 1981) berechnet, wobei $g \geq 0,2$ als niedrige, $g \geq 0,5$ als moderate, und $g \geq 0,8$ als starke Effekte gewertet wurden. Bei nichtparametrischen Tests wurden analoge Effektstärken r anhand der Formel $r = z / (\sqrt{N})$ berechnet, wobei $r \geq 0,1$ schwache, $r \geq 0,3$ moderate und $r \geq 0,5$ starke Effekte kennzeichnen (vgl. Field, 2013).

Außerdem wurde innerhalb der Cannabisgruppe mittels Spearman-Rangkorrelationen geprüft, ob Assoziationen der fMRI-Verhaltensparameter mit den erhobenen cannabispezifischen Konsumparametern bestanden: Aktuelle Konsumhäufigkeit, Dauer der Abstinenz, aktuelle Entzugssymptomatik, Alter bei Konsumbeginn, Konsumdauer und geschätzte kumulative Lebenszeitdosis. Ergänzend wurden in der Gesamtgruppe korrelative Zusammenhänge zwischen den Verhaltensparametern und Alkoholkonsumparametern (aktuelle Konsumhäufigkeit, Dauer der Abstinenz, geschätzter Lebenszeitkonsum) und sowie den Hintergrundmerkmalen (BDI, STAI, BIS-11, BIS/BAS-Skala) exploriert.

4.3.7.3 MRT-Daten

Die fMRI-Datenauswertung wurde mit dem Statistik-Paket SPM8 (Statistical Parametric Mapping: Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, Großbritannien: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in einer MATLAB 7.5 (Mathworks, Natick, USA) - Softwareumgebung durchgeführt.

Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung: Die Vorverarbeitung der funktionellen Bildserien umfasste (1) Slice-timing (d.h. die Phasenkorrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeiten der EPI-Bildschichten auf eine Referenzschicht, hier: die räumlich mittlere Schicht), (2) Realignement (d.h. die räumliche Ausrichtung der EPI-Volumen auf das erste Volumen der Bildserie), (3) Koregistrierung des anatomischen T1-gewichteten Scans auf das Mittelbild der funk-

tionellen Serie, (4) Segmentierung des anatomischen Scans in graue Substanz, weiße Substanz und cerebrospinale Flüssigkeit mittels „Unified Segmentation“ (Ashburner & Friston, 2005), und (5) die Anwendung der resultierenden Normalisierungsparameter auf die koregistrierte EPI-Bildserie, um die unterschiedlichen Probanden in einen gemeinsamen anatomischen Bezugsraum zu transformieren. Abschließend erfolgte (6) eine räumliche Glättung der funktionellen Bildserie mit einem Gauss-Filter mit 10 mm FWHM (*Full Width Half Maximum*).

Statistische Modellierung auf Einzelprobandenebene: Die funktionellen Bildserien wurden in einem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) modelliert. Die Designmatrix umfasste drei aufgabenbezogene Regressoren (Cohen et al., 2007; O'Doherty et al., 2003): Belohnungsdurchgänge ohne anschließenden Verhaltenswechsel ($=rew_nosw$), Bestrafungsdurchgänge ohne anschließenden Verhaltenswechsel ($=pun_nosw$), und Bestrafungsdurchgänge mit anschließendem Verhaltenswechsel ($=pun_sw$). Die verbleibende Kategorie Belohnungsdurchgänge mit Verhaltenswechsel ($=rew_sw$) wurde nicht eingeschlossen, weil diese Durchgänge besonders bei den Kontrollprobanden selten waren ($Median_{Kontrollgruppe} = 1$, $Median_{Cannabis} = 4,5$), und bei manchen Probanden komplett fehlten (vgl. auch: O'Doherty et al., 2003). Die Events wurden durch Impulsfunktionen modelliert, deren Beginn jeweils durch den Start des Feedbacks definiert wurde. Ergänzend wurden sechs Regressoren für die Realignment-Bewegungsparameter hinzugefügt, um residuale Störeinflüsse durch Kopfbewegungen statistisch zu kontrollieren (Friston, Williams, Howard, Frackowiak, & Turner, 1996). Die aufgabenbezogenen Regressoren wurden mit der SPM-Standardfunktion für die hämodynamische Antwortfunktion gefaltet, und ein Hochpassfilter (Cut-off: 128 s) angewendet, um die Einflüsse langsamer Signalveränderungen (Scannerdrifts, etc.) zu reduzieren. Die Parameterschätzung erfolgte mit der *Restricted Maximum-Likelihood-Methode*, wobei zeitliche Autokorrelationen durch ein AR(1)-Modell modelliert wurden.

Für jeden Probanden wurde der Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen* berechnet: Dieser Kontrast wurde verwendet, weil durch die Subtraktion der beiden Bestrafungsbedingungen (d.h. pun_sw und pun_nosw) diejenigen Aktivierungen isoliert werden sollten, die über den Erhalt einer Strafe hinaus mit dem lernbedingten Wechsel des Verhaltens im Folgedurchgang assoziiert sind (Cools et al., 2002; Linke et al., 2010; O'Doherty et al., 2003; siehe auch: Remijne et al., 2005).

Gruppenanalysen: Die Kontrastbilder aus den Einzelprobandenanalysen wurden in *Random Effects*-Gruppenanalysen (Penny & Holmes, 2007) übernommen, bei denen die beiden Grup-

pen in Zwei-Stichproben-*t*-Test-Modellen verglichen wurden. Zur besseren Veranschaulichung wurden zunächst separate Aktivierungskarten für die beiden Einzelgruppen berechnet, und grafisch überlagert, um (a) sicherzustellen, dass bei der vorhandenen Gruppengröße überhaupt signifikante Aktivierungsveränderungen nachgewiesen werden konnten, und (b) um einen qualitativen Eindruck der beteiligten Areale und deren Überlappungen in den Gruppen zu gewinnen. Diese Aktivierungskarten geben keinen direkten Aufschluss über signifikante Gruppenunterschiede: Für diese Bewertung sind ausschließlich die direkten Gruppenkontraste im *t*-Test (d.h. *Cannabis* > *Kontrollen* bzw. *Kontrollen* > *Cannabis*) relevant.

Um zu kontrollieren, ob beobachtete Aktivierungsunterschiede durch systematische Einflüsse von Hintergrundvariablen beeinflusst wurden, wurde eine Reihe von zusätzlichen *t*-Test-Modellen mit ergänzenden statistischen Kovariaten berechnet. Dazu gehörten neben der Anzahl der absolvierten Durchgänge (die zwischen den Probanden variierte, s.o.) die BDI-Depressivitätswerte (Remijnse et al., 2009; Taylor Tavares et al., 2008), die STAI-State-Ängstlichkeit, die BIS-11-Impulsivitätswerte, die BIS- und BAS-Skalen, der aktuelle Raucherstatus (de Ruiter et al., 2009), sowie die Abstinenzdauer, aktuelle Konsumhäufigkeit und die geschätzte Lebenszeitkonsumdosis für Alkohol.

Schließlich wurde innerhalb der Cannabisgruppe eine Reihe von einfachen Regressionsanalysen durchgeführt, um potenzielle Assoziationen zwischen dem Aktivierungsverhalten und Cannabis-Konsumparametern (Konsumhäufigkeit, Abstinenzdauer, Ausmaß der Entzugssymptome, Alter bei Konsumbeginn, Konsumdauer des Konsums, und geschätzte Lebenszeitkonsummenge) zu explorieren.

Als statistische Signifikanzschwelle für die Gruppenanalysen wurde eine Einzelvoxel-Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ in Verbindung mit einer Cluster-Signifikanzschwelle von $p < .05$ FWE_c (family-wise error, Cluster-level) verwendet, unter Verwendung der Korrekturmethode von Worsley und Mitarbeitern (1996), die auf der Theorie der Gauss'schen Zufallsfelder (*Random Field Theory*, RFT) basiert. Für explorative Analysen wurde zusätzlich eine liberalere Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) auf Einzelvoxel-Ebene in Verbindung mit einer Clustergröße von $k \geq 10$ verwendet.

Die anatomische Benennung der Aktivierungsmaxima erfolgte mit dem *Talairach Daemon Client* (www.talairach.org), nach *icbm2tal*-Transformation (Lancaster et al., 2007) der Koordinaten vom MNI- (*Montreal Neurological Institute*) in den Talairach-Referenzraum.

4.4 Resultate

4.4.1 Stichprobenselektion

Für die Studie wurden 15 Cannabiskonsumenten und 19 Kontrollprobanden untersucht. Ein Kontrollproband musste wegen pathologischer Strukturbefunde ausgeschlossen werden. Zwei Probanden (1 Cannabiskonsument, 1 Kontrollproband) wurden ausgeschlossen, weil sie am Untersuchungstag BDI-Werte im klinischen Bereich (>17 Punkten) aufwiesen.

Für die dargestellten Analysen wurden zwei weitere Cannabiskonsumenten ausgeschlossen. Ein Konsument gab nach der Untersuchung zu, zwei Tage vor der Untersuchung noch Amphetamin konsumiert zu haben (was durch die toxikologischen Analysen der Urinproben bestätigt wurde). Außerdem wiesen die EPI-Daten verstärkte Auslöschungsartefakte im frontopolen Bereich auf, die zu einem Ausfall dieser Areale in der SPM-Gruppenanalyse geführt hätten. Ein anderer Cannabiskonsument war ursprünglich mit der Überlegung rekrutiert worden, neben der aktiven Konsumentengruppe noch eine weitere Gruppe von ehemaligen Konsumenten einzuschließen: Der Proband gab an, seit 4 Monaten abstinent zu sein, während die toxikologischen Analysen einen positiven THC-COOH-Spiegel auswiesen, der aktuellen Cannabiskonsum anzeigt. Da keine verwertbaren Angaben zum aktuellen Cannabiskonsum vorlagen, und da angesichts der Falschangaben auch nicht auszuschließen war, dass der Proband noch im (sub)akuten Rauschzustand war, wurde auf einen formalen Einschluss verzichtet. Allerdings wurde bei den Gruppenvergleichen jeweils geprüft, ob ein explorativer Einschluss dieser beiden Probanden angesichts der zusätzlichen statistischen Freiheitsgrade zu deutlicheren Gruppenunterschieden geführt hätte.

Die finale Stichprobe umfasste somit 12 Cannabiskonsumenten und 17 Kontrollprobanden.

4.4.2 Allgemeine Hintergrundmerkmale und Konsumcharakteristika

Die Hintergrundmerkmale der beiden Gruppen sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlechtsverteilung, Händigkeit, oder der STAI-State-Skala. Andererseits schnitten die Konsumenten tendenziell schlechter beim Wortschatztest ab. Der Unterschied besaß eine niedrige bis moderate Effektstärke, erreichte aber nicht Signifikanzniveau. Trotz Ausschluss der beiden Probanden mit klinischen BDI-Werten wies die Cannabis-Gruppe weiter signifikant höhere Depressivitätswerte auf. Schließlich zeigten die Konsumenten moderat erhöhte BIS-11-Impulsivitätswerte, und tendenziell höhere BAS- bzw. niedrigere BIS-Skalenwerte, wenngleich diese Unterschiede erneut nicht statistisch signifikant waren.

Tabelle 4-1 Allgemeine Hintergrundmerkmale

	Cannabis (<i>n</i> =12)	Kontrollen (<i>n</i> =17)	Test- statistik	<i>p</i>	Effekt- stärke
Alter (in Jahren): <i>M</i> ± <i>SD</i>	24,4 ± 3,9	25,2 ± 4,3	$t_{(27)} = -0,5$	0,630	$g = 0,19$
Geschlecht (männlich/ weiblich): <i>Anzahl</i>	9/3	11/6	Fisher Exakt	0,694	
Wortschatztest: <i>M</i> ± <i>SD</i>	104,6 ± 10,9	109,6 ± 9,3	$t_{(27)} = -1,3$	0,194	$g = -0,49$
Edinburgh Handedness Inventory (Links-/ beid-/ rechtshändig): <i>Anzahl</i>	1/3/8	0/3/14	Fisher Exakt	0,478	
Beck-Depressionsinventar <i>Median (Range)</i>	8 (0-15)	2 (0-11)	$U = 154,5$	0,018	$r = 0,44$
State-Trait Anxiety Inventory: State <i>M</i> ± <i>SD</i>	36 ± 4,8	37,6 ± 8,3	$t_{(26)} = -0,6$	0,504	$g = -0,22$
Barratt Impulsiveness Scale - 11: Gesamtskala <i>M</i> ± <i>SD</i>	70,8 ± 11,7	63,8 ± 12,2	$t_{(27)} = 1,6$	0,133	$g = 0,57$
BIS/BAS-Skala					
Behavioral Inhibition System (BIS) <i>M</i> ± <i>SD</i>	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,6	$t_{(25)} = -1,2$	0,234	$g = -0,39$
Behavioral Approach System (BAS) <i>M</i> ± <i>SD</i>	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,4	$t_{(26)} = 0,8$	0,436	$g = 0,27$

Abkürzungen: *M* - Mittelwert. *SD* – Standardabweichung.

Darüber hinaus neigte die Cannabisgruppe zu umfangreicheren Konsumerfahrungen mit Alkohol und Nikotin, obwohl angesichts der kleinen Stichproben und der teilweise erheblichen Streuung der Variablen in den Gruppen kein statistischer Vergleich signifikant wurde (Tabelle 4-2). Auf der einen Seite war ein höherer Anteil von Cannabiskonsumenten (67%) als Kontrollprobanden (35%) gleichzeitig Tabakraucher. Auf der anderen Seite war die aktuelle Alkohol-Konsumfrequenz in beiden Gruppen vergleichbar, aber die Cannabiskonsumenten gaben im Gruppenmittel erheblich höhere Schätzungen der Alkohol-Lebenszeit-Dosis ab. Obwohl die mittlere Abstinenzdauer für Alkohol in beiden Gruppen jeweils mehrere Tage betrug, ist anzumerken, dass einzelne Probanden zugaben, am Vorabend noch geringe Mengen Alkohol konsumiert zu haben, wodurch die minimale Abstinenzdauer für Alkohol in beiden Gruppen auf 11 Stunden sank. Vorhandene Konsumerfahrungen mit anderen Drogen waren fast ausschließlich auf die Cannabisgruppe beschränkt, und minimal (d.h. <10 Male).

Tabelle 4-2 Konsumcharakteristika der Stichprobe

	Cannabis (n=12)	Kontrollen (n=17)	Test- statistik	P	Effekt- stärke
Cannabiskonsum	n=12	n=9			
Dauer (in Jahren): <i>Median (Range)</i>	8 (2-14)	7 (0-15)	U=59	0,720	r=0,08
Alter bei Konsumbeginn (Jahre): <i>Median (Range)</i>	16 (13-22)	18 (16-24)	U=30	0,095	r=-0,38
Geschätzte Lebenszeitdosis (in Gramm): <i>Median (Range)</i>	862 (202-5947)	0 (0-11)	U=192	<0,001	r=0,85
Aktuelle Häufigkeit (Tage pro Woche): <i>Median (Range)</i>	3,8 (1-7)	-	-	-	
Dauer Abstinenz (in h): <i>Median (Range)</i>	63 (16-363)	3600 (720-112320)	W=78	<0,001	r=-0,84
Marijuana Withdrawal Checklist <i>Median (Range)</i>	3 (0-18)	-	-	-	
Raucher (ja/ nein): n	8/4	6/11	$\chi^2_{(1,28)}=2,3$	0,127	
Alkoholkonsum					
Aktuelle Häufigkeit (Tage/ Woche) <i>Median (Range)</i>	1 (0-6)	1 (0-3,5)	U=103,5	0,948	r=0,01
Abstinenzdauer (in h): <i>Median (Range)</i>	102,8 (11-1440)	48 (11-764)	U=96,5	0,811	r=-0,05
Geschätzte Lebenszeitdosis (in Gramm) <i>Median (Range)</i>	37356 (0-76392)	18525 (72-112385)	U=130,5	0,211	r=0,23
Illegale Drogen					
Kokain (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-5) (n=2)	0 (0-2) (n=1)	-	-	
Amphetamine (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-5) (n=4)	0 (0-4) (n=1)	-	-	
Halluzinogene (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-7) (n=5)	0 (0-0) (n=0)	-	-	
Ecstasy (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-5) (n=3)	0 (0-0) (n=0)	-	-	

4.4.3 Verhaltensdaten

Der überwiegende Teil der Probanden in beiden Gruppen erreichte das Lernkriterium für den anfänglich richtigen Stimulus in der minimalen Anzahl von Durchgängen: Der Anteil war bei den Cannabiskonsumenten (92%) sogar höher als bei der Kontrollgruppe (71%), wobei kein signifikanter Gruppenunterschied bestand (Fisher Exakter Test: $p=0,354$).

Die anderen Verhaltensparameter sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant bei der mittleren *Anzahl der der absolvierten Durchgänge*. Gleichzeitig deuteten sich allenfalls subtile Unterschiede bei den Umkehrlernleistungen an: Die Cannabiskonsumenten schnitten beim kritischen Parameter *Lerntempo* tendenziell ($p=0,088$) schlechter ab, d.h. vollendeten verhältnismäßig weniger Regelwechsel in der absolvierten Zahl von Durchgängen. Betrachtete man die Prozentanteile der Gewinn- und Verlustdurchgänge mit und ohne Verhaltenswechsel einzeln, bestand eine häufigere Neigung der Konsumenten, auf den Erhalt von Belohnungen spontan mit Verhaltenswechseln (Kategorie % *rew_sw*) zu reagieren, die aber nur *ohne* Bonferroni-Korrektur signifikant war. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bei den Reaktionen auf Strafen, oder der *Switch-Rate*.

Tabelle 4-3 Gruppenvergleich der Verhaltensleistungen beim Umkehrlernen

	Cannabis (<i>n</i> =12)	Kontrollen (<i>n</i> =17)	Test- statistik	<i>p</i>	Effektstärke
Absolvierte Durchgänge <i>Median (Range)</i>	309 (237-321)	304 (288-328)	<i>U</i> =104	0,948	<i>r</i> =0,02
Lerntempo <i>Median (Range)</i>	0,108 (0,09-0,11)	0,113 (0,09-0,12)	<i>U</i> =63	0,088	<i>r</i> =-0,32
% Belohnungen ohne Ver- haltenswechsel (<i>rew_nosw</i>): <i>Median (Range)</i>	55,9 (44-59,5)	57,6 (43,1-62)	<i>U</i> =84	0,427	<i>r</i> =-0,15
% Belohnungen mit Ver- haltenswechsel (<i>rew_sw</i>): <i>Median (Range)</i>	1,5 (0-7,2)	0,4 (0-6,6)	<i>U</i> =153	0,024	<i>r</i> =0,42
% Bestrafungen ohne Verhaltenswechsel (<i>pun_nosw</i>): <i>Median (Range)</i>	27,8 (24,3-32,7)	26,7 (7,6-34,4)	<i>U</i> =121	0,419	<i>r</i> =0,16
% Bestrafungen mit Ver- haltenswechsel (<i>pun_sw</i>): <i>Median (Range)</i>	14,7 (12-21,1)	15,6 (10,9-37,4)	<i>U</i> =91	0,647	<i>r</i> =-0,09
Switch-Rate (in %): <i>Median (Range)</i>	35 (27-43)	37 (24-83)	<i>U</i> =89	0,586	<i>r</i> =-0,11

Darüber hinaus wurden innerhalb der Cannabisgruppe explorativ die korrelativen Zusammenhänge zwischen den Verhaltensparametern und den Cannabis-Konsumparametern geprüft (Tabelle 4-4). Zwar bestanden nominell vereinzelt moderate bis starke Korrelationen, die hauptsächlich auf die aktuellen Konsumparameter (d.h. aktuelle Konsumfrequenz, Abstinenzdauer, Ausmaß der cannabisbezogenen Entzugssymptome) beschränkt waren. Allerdings erreichte selbst ohne Bonferroni-Korrektur nur eine starke positive Korrelation ($\rho=0,656$) zwischen der aktuellen Konsumfrequenz und dem Anteil der Bestrafungsdurchgänge ohne anschließenden Verhaltenswechsel ein Signifikanzniveau von $p<0,05$.

Tabelle 4-4 Verhaltensdaten: Korrelationen mit den Cannabis-Konsumparametern

Spearman ρ	Aktuelle Frequenz	Abstinenzdauer	Entzugssymptome	Beginn Konsum	Dauer Konsum	Lebenszeitdosis
Anzahl der Durchgänge	-0,079 ($p=0,808$)	-0,431 ($p=0,162$)	-0,534 ($p=0,074$)	0,252 ($p=0,430$)	-0,283 ($p=0,373$)	-0,045 ($p=0,888$)
Lerntempo	-0,021 ($p=0,947$)	-0,315 ($p=0,319$)	-0,399 ($p=0,199$)	-0,154 ($p=0,632$)	0,229 ($p=0,475$)	0,322 ($p=0,308$)
% <i>rew_nosw</i>	-0,242 ($p=0,448$)	-0,210 ($p=0,531$)	-0,215 ($p=0,502$)	-0,047 ($p=0,885$)	0,107 ($p=0,740$)	-0,175 ($p=0,587$)
% <i>rew_sw</i>	0,086 ($p=0,791$)	0,538 ($p=0,071$)	0,187 ($p=0,561$)	0,093 ($p=0,773$)	0,011 ($p=0,974$)	0,329 ($p=0,297$)
% <i>pun_nosw</i>	0,656 ($p=0,021$)	-0,224 ($p=0,484$)	0,335 ($p=0,287$)	-0,330 ($p=0,294$)	-0,171 ($p=0,594$)	0,126 ($p=0,697$)
% <i>pun_sw</i>	-0,203 ($p=0,526$)	0,448 ($p=0,145$)	0,060 ($p=0,853$)	0,384 ($p=0,217$)	-0,150 ($p=0,642$)	0,021 ($p=0,948$)
Switch-Rate	-0,464 ($p=0,129$)	0,573 ($p=0,051$)	0,067 ($p=0,836$)	0,384 ($p=0,217$)	0,029 ($p=0,930$)	-0,070 ($p=0,829$)

Abkürzungen: *rew_nosw*: Belohnungsdurchgänge ohne Verhaltenswechsel. *rew_sw*: Belohnungsdurchgänge mit Verhaltenswechsel. *pun_nosw*: Bestrafungsdurchgänge ohne Verhaltenswechsel. *pun_sw*: Bestrafungsdurchgänge mit Verhaltenswechsel.

Noch schwächer fielen die korrelativen Assoziationen zu den anderen Hintergrundmerkmalen (Alkoholkonsumparameter, BDI, STAI, BIS-11, BIS/BAS-Skala) aus, sieht man von einer signifikanten negativen Korrelation ($\rho=-0,483$) zwischen der BIS-11-Impulsivität und der *Anzahl der absolvierten Durchgänge* ab (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5 Verhaltensdaten: Korrelationen mit Hintergrundvariablen

Spearman ρ	Anzahl Durchgänge	Lern-tempo	% <i>rew_nosw</i>	% <i>rew_sw</i>	% <i>pun_nosw</i>	% <i>pun_sw</i>	Switch-Rate
Alkohol Frequenz	-0,090 (<i>p</i> =0,644)	-0,071 (<i>p</i> =0,716)	0,063 (<i>p</i> =0,747)	-0,186 (<i>p</i> =0,335)	0,111 (<i>p</i> =0,565)	-0,086 (<i>p</i> =0,658)	-0,091 (<i>p</i> =0,640)
Alkohol Abstinenz	-0,032 (<i>p</i> =0,870)	-0,055 (<i>p</i> =0,778)	-0,118 (<i>p</i> =0,542)	0,163 (<i>p</i> =0,397)	-0,089 (<i>p</i> =0,646)	0,123 (<i>p</i> =0,525)	0,096 (<i>p</i> =0,620)
Alkohol Lebenszeit	0,077 (<i>p</i> =0,690)	-0,084 (<i>p</i> =0,665)	-0,051 (<i>p</i> =0,792)	0,044 (<i>p</i> =0,821)	0,163 (<i>p</i> =0,399)	-0,121 (<i>p</i> =0,532)	-0,173 (<i>p</i> =0,369)
BDI	-0,055 (<i>p</i> =0,777)	-0,351 (<i>p</i> =0,062)	-0,350 (<i>p</i> =0,063)	0,243 (<i>p</i> =0,204)	0,319 (<i>p</i> =0,092)	0,011 (<i>p</i> =0,954)	-0,072 (<i>p</i> =0,711)
STAI	-0,222 (<i>p</i> =0,248)	0,016 (<i>p</i> =0,935)	-0,08 (<i>p</i> =0,650)	-0,104 (<i>p</i> =0,591)	0,112 (<i>p</i> =0,563)	-0,042 (<i>p</i> =0,828)	-0,015 (<i>p</i> =0,938)
BIS-11 Gesamt	-0,483 (<i>p</i> =0,008)	-0,102 (<i>p</i> =0,597)	-0,078 (<i>p</i> =0,688)	0,312 (<i>p</i> =0,100)	-0,088 (<i>p</i> =0,649)	0,292 (<i>p</i> =0,125)	0,289 (<i>p</i> =0,128)
BIS	0,189 (<i>p</i> =0,327)	-0,095 (<i>p</i> =0,626)	-0,215 (<i>p</i> =0,262)	-0,259 (<i>p</i> =0,176)	0,234 (<i>p</i> =0,221)	-0,090 (<i>p</i> =0,641)	-0,137 (<i>p</i> =0,479)
BAS	0,338 (<i>p</i> =0,073)	-0,097 (<i>p</i> =0,615)	0,067 (<i>p</i> =0,729)	-0,075 (<i>p</i> =0,699)	0,078 (<i>p</i> =0,687)	-0,192 (<i>p</i> =0,319)	-0,200 (<i>p</i> =0,297)

Abkürzungen: *rew_nosw*: Belohnungsdurchgänge ohne Verhaltenswechsel. *rew_sw*: Belohnungsdurchgänge mit Verhaltenswechsel. *pun_nosw*: Bestrafungsdurchgänge ohne Verhaltenswechsel. *pun_sw*: Bestrafungsdurchgänge mit Verhaltenswechsel.

4.4.4 Bildgebungsdaten

4.4.4.1 Aktivierungshaupteffekte innerhalb der beiden Gruppen

Der unmittelbare Vergleich zwischen Bestrafungsdurchgängen mit (*pun_sw*) und ohne anschließenden Verhaltenswechsel (*pun_nosw*) zeigte in beiden Gruppen stark überlappende Mehraktivierungen für Strafen mit Verhaltenswechsel (Abbildung 4-2 oben). Eine tabellarische Auflistung der signifikanten Aktivierungscluster findet sich in Anhang 5.

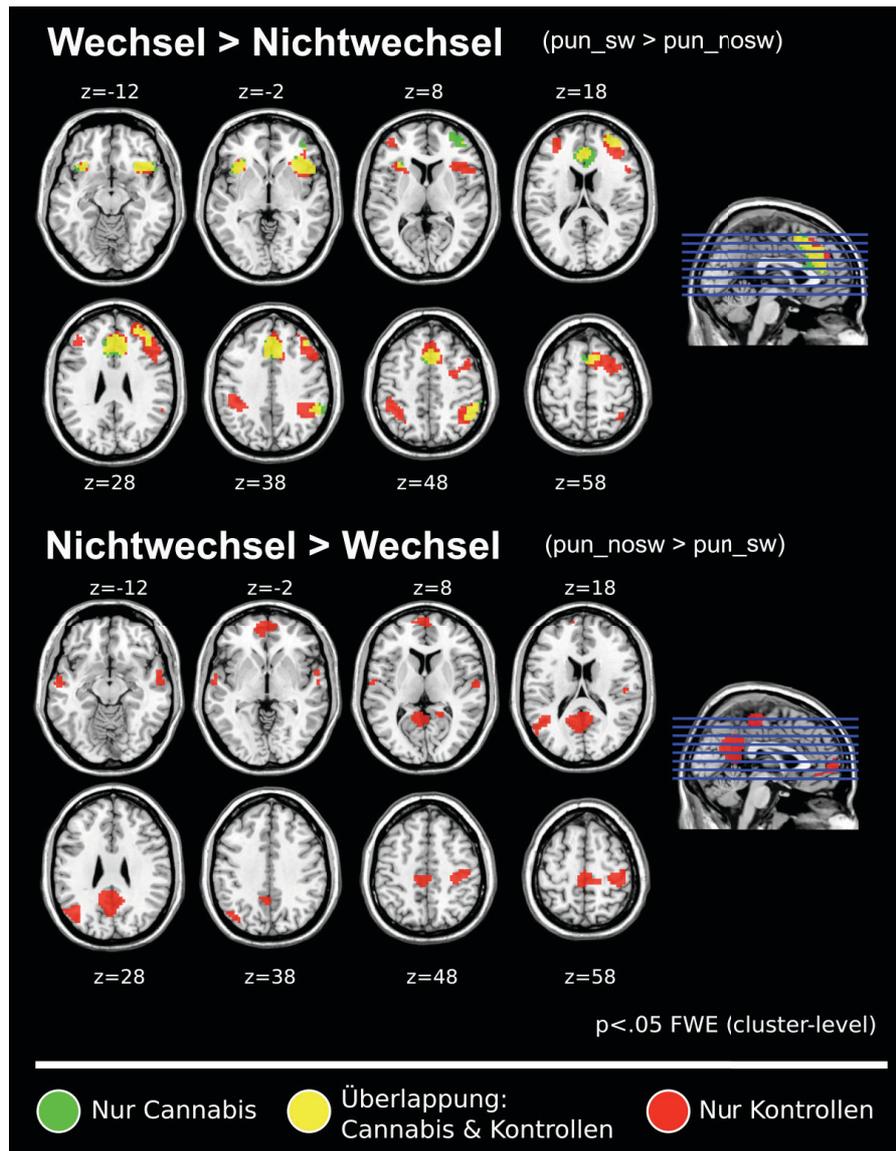


Abbildung 4-2 Probabilistisches Umkehrlernen: Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel* nach Strafen für die beiden Einzelgruppen. Anatomische Überlappung der signifikanten Haupteffekte innerhalb der beiden Gruppen (Signifikanzniveau: $p < 0,05$ FWE (family-wise error) auf Cluster-Niveau). Abkürzungen: *pun_sw*: Strafen mit anschließendem Verhaltenswechsel. *pun_nosw*: Strafen ohne anschließenden Verhaltenswechsel.

Dazu gehörten signifikante bilaterale Aktivierungen in der anterioren Insula (und im benachbarten inferioren frontalen Gyrus *pars orbitalis*) und dorsomedialen frontalen Arealen (besonders im mittleren und dorsalen ACC, supplementär-motorischen Areal, und medialen superioren frontalen Gyrus), sowie in rechtshemisphärische Bereichen des inferioren Parietallappens und des anterioren mittleren frontalen Gyrus (wenngleich bei der Kontrollgruppe eine weitere Ausdehnung in den superioren und inferioren frontalen Gyrus bestand). Außerdem

zeigte die Kontrollgruppe zusätzliche signifikante Mehraktivierungen in spiegelbildlichen Bereichen des linken mittleren frontalen Gyrius und inferioren Parietallappens, die bei der Cannabisgruppe vorhanden waren, aber nur bei einer gesenkten Signifikanzschwelle ($p < 0,005$ unkorrigiert, $k \geq 10$) sichtbar wurden. Betrachtet man exemplarisch die Betagewichte der Regressoren für die beiden Einzelbedingungen in den Clustermaxima der Kontrollgruppe (Abbildung 4-3), zeigen beide Gruppen grundsätzlich ähnliche Aktivierungszunahmen für die *pun_sw*- gegenüber der *pun_nosw*-Bedingung, wobei diese relative Zunahme bei der Cannabisgruppe im linken inferioren parietalen Lobulus tatsächlich tendenziell schwächer auszufallen scheint. Andererseits weisen innerhalb der Cannabis-Gruppe die Beta-Gewichte der Einzelregressoren besonders für den linken mittleren frontalen Gyrius breitere Konfidenzintervalle auf: Die geringere Robustheit der Schätzer könnte dazu beitragen, dass die Aktivierungsunterschiede nicht bzw. nur bei niedrigerem Signifikanzniveau nachzuweisen waren.

Wechsel > Nichtwechsel

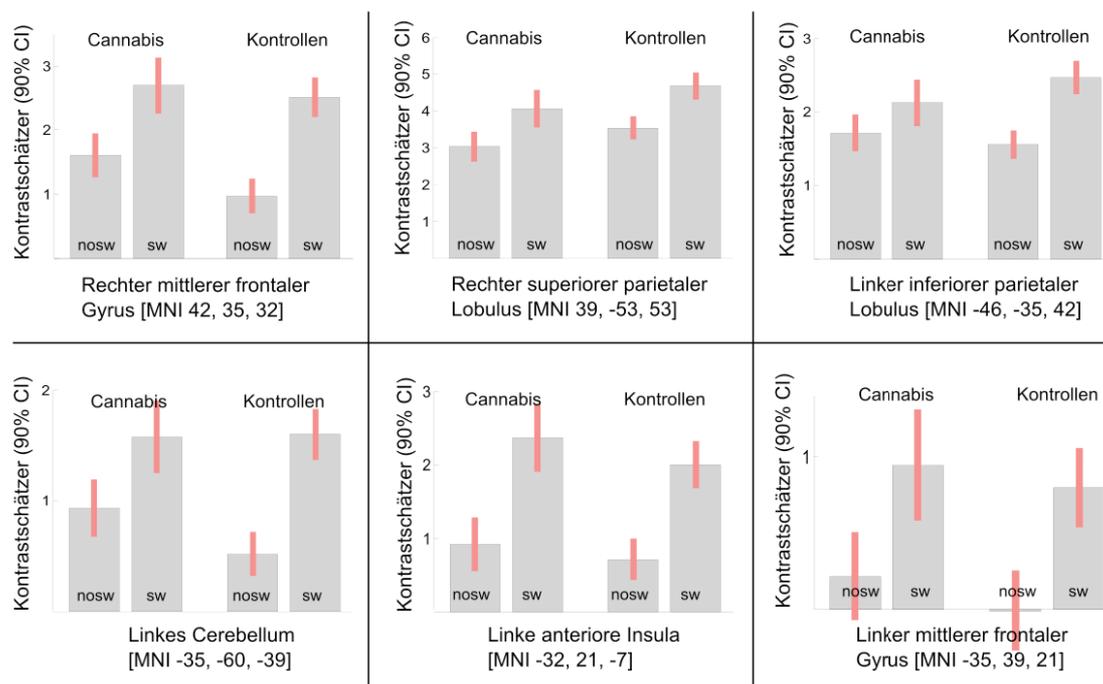


Abbildung 4-3 Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel* nach Strafen: Durchschnittliche Betagewichte (mit 90%-Konfidenzintervall) der kontrastierten Einzelbedingungen *pun_sw* und *pun_nosw* in den beiden Gruppen, bezogen auf die Clustermaxima der Kontrollprobanden. Zu beachten ist, dass für den relevanten Kontrast (*pun_sw* > *pun_nosw*) nicht die absolute Amplitude der Balken, sondern die Amplitudendifferenz zwischen *pun_sw* und *pun_nosw* ausschlaggebend ist.

Andere Studien berichten gelegentlich, dass Strafen mit Verhaltenswechsel zusätzliche Aktivierungen im ventralen Striatum (bzw. Nucleus accumbens) auslösen (Cools et al., 2002; Cools et al., 2007). Solche Aktivierungen waren in der vorliegenden Studie nicht nachweisbar. Das galt auch, wenn die Analyse auf eine kugelförmige „*region of interest*“ (ROI) um den Nucleus accumbens beschränkt wurde (MNI-Koordinaten [± 10 , 8, -4], Radius: 10 mm (=Glättungsfilter): siehe Cools et al., 2002). Anders als bei der Original-Studie (Cools et al., 2002) wurden die kritischen Bestrafungsdurchgänge mit anschließendem Verhaltenswechsel nicht mit Belohnungsdurchgängen als Aktiv-Baseline kontrastiert, sondern der stringendere Vergleich mit den Bestrafungsdurchgängen ohne Verhaltenswechsel gewählt: Allerdings zeigte auch eine explorative Modellierung gegenüber den Belohnungsdurchgängen (im Sinne von Cools) keine signifikanten ventralen striatalen Aktivierungen.

Für den umgekehrten Kontrast *Nichtwechsel > Wechsel nach Strafen* waren nur in der Kontrollgruppe signifikante Mehraktivierungen für die Strafen nachweisbar, denen kein Verhaltenswechsel folgte: Sie betrafen bilaterale mesiale Areale (z.B. Präcuneus, posteriores Cingulum, parazentraler Lobulus und frontopolare Bereiche des medialen frontalen Gyri), den linken Gyrus angularis und angrenzenden mittleren temporalen Gyri, den rechten postzentralen Gyrus, sowie bilaterale Areale im anterioren mittleren temporalen Gyri und posterioren superioren temporalen Gyri (Abbildung 4-2 unten). Bei den Cannabiskonsumenten waren selbst bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$ unkorrigiert, $k \geq 10$) keine signifikanten Aktivierungsunterschiede festzustellen. Explorative Betrachtungen der Beta-Gewichte für die Einzelregressoren in den Cluster-Maxima der Kontrollgruppe (Abbildung 4-4) zeigten, dass die Mehraktivierungen der Kontrollprobanden bei Bestrafungsdurchgängen ohne Verhaltenswechsel tatsächlich durch eine *schwächere Deaktivierung* als bei Strafen mit anschließendem Verhaltenswechseln zu erklären war. Die Cannabiskonsumenten zeigten in den fraglichen Arealen grundsätzlich ähnliche Trends zur Deaktivierung, wenngleich die kritischen Amplituden-Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen weniger ausgeprägt waren, und die Beta-Gewichte in der Cannabisgruppe teilweise ausgeprägtere Konfidenzintervalle aufwiesen, was den robusten statistischen Nachweis erschwert haben könnte.

Nichtwechsel > Wechsel

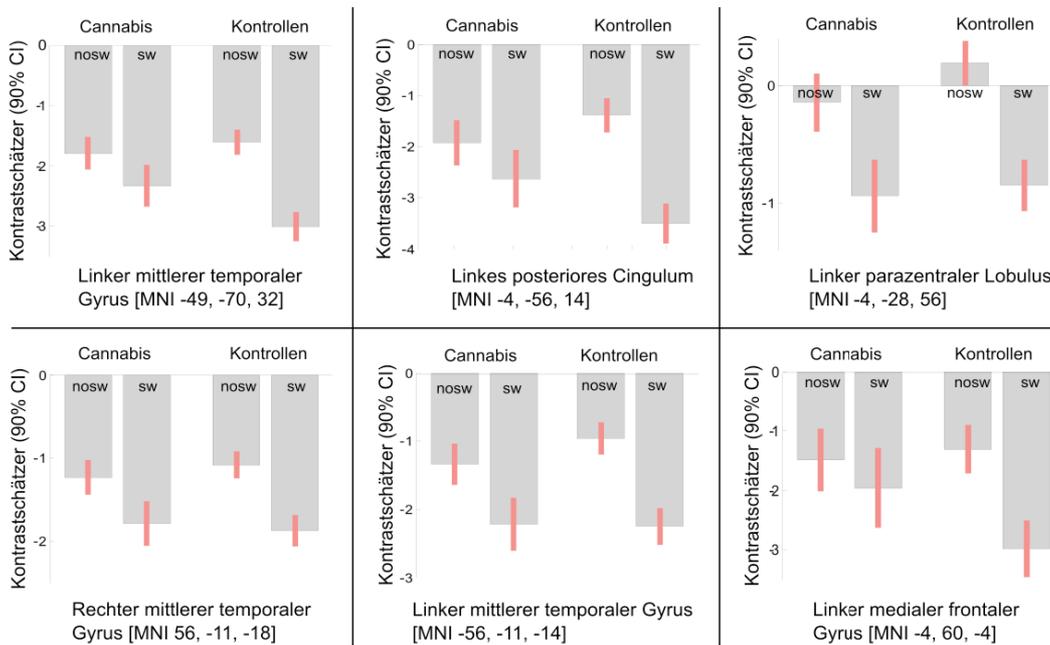


Abbildung 4-4 Kontrast *Nichtwechsel > Wechsel* nach Strafen: Durchschnittliche Beträge (mit 90%-Konfidenzintervall) der beiden Einzelbedingungen *pun_sw* und *pun_nosw* in den beiden Gruppen, für die Clustermaxima der Kontrollgruppe. Die Plots zeigen, dass die Mehraktivierungen für die *pun_nosw*-Bedingung in der Kontrollgruppe tatsächlich auf eine schwächere Deaktivierung als bei der *pun_sw*-Bedingung zurückzuführen waren.

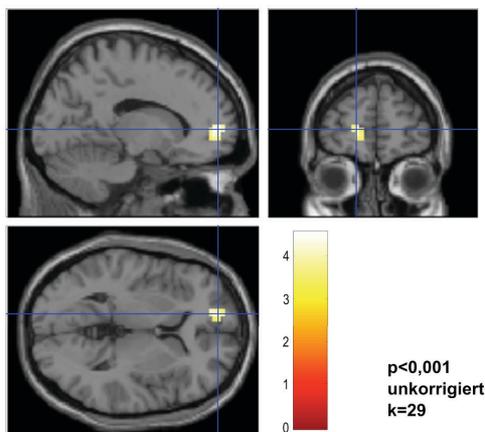
4.4.4.2 Direkter Gruppenvergleich

Trotz dieser qualitativen Unterschiede zeigte der unmittelbare Gruppenvergleich keine signifikanten Gruppenunterschiede ($p < 0,05$ FWE_c). Allerdings zeigte ein Areal im linken medialen frontalen Gyrus (Brodmann-Areal 10, MNI_{Maximum} [-14, 56, 4], Clustergröße=29, $Z_{\text{Max}}=3,9$) bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < .001$ unkorrigiert, Clustergröße $k \geq 10$) eine relative Mehraktivierung der Cannabiskonsumenten im Vergleich zu den Kontrollprobanden (**Abbildung 4-5**, links). Eine visuelle Inspektion der durchschnittlichen Kontrastschätzer für die beiden Einzelbedingungen im Cluster-Maximum (**Abbildung 4-5** rechts) macht deutlich, dass diese Mehraktivierung der Cannabiskonsumenten tatsächlich auf einer (im Vergleich zur Kontrollgruppe) fehlenden Deaktivierung während der *pun_sw*- Bedingung beruhte.

Dieser Unterschied blieb auch nach statistischer Kontrolle der meisten Hintergrundvariablen trotz variierender Clustergröße (k) erhalten (STAI: $k=22$; Raucherstatus: $k=38$; Dauer der Alkoholabstinenz: $k=27$; aktuelle Häufigkeit des Alkoholkonsums: $k=22$; Alkohol-Lebenszeitdosis: $k=26$; BIS-11: $k=18$; BIS: $k=20$; BAS: $k=24$; Anzahl der durchgeführten

Durchgänge: $k=31$). Die einzige Ausnahme bildete der BDI, dessen Einschluss als Kovariate die Clustergröße unter die liberale Signifikanzschwelle abschwächte ($k=6$), so dass der Effekt nur noch bei einer weiter gesenkten Signifikanzschwelle ($p<0,005$, $k\geq 10$) nachweisbar war. Der Gruppenunterschied war in leicht abgeschwächter Form ($k=19$) auch bei explorativer Hinzunahme der beiden ausgeschlossenen Cannabiskonsumenten zu beobachten, ohne das anderweitige Gruppenunterschiede sichtbar wurden.

Kontrast Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen: Cannabiskonsumenten > Kontrollen



Linker medialer frontaler Gyrus
MNI [-14, 56, 4]

(Brodmann-Areal 10)

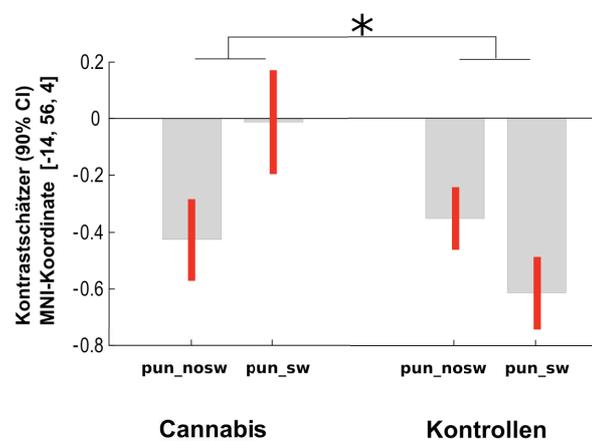


Abbildung 4-5 Probabilistisches Umkehrlernen, Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen*: Unterschiede im direkten Gruppenvergleich. *Links*: Gruppenunterschied Cannabis > Kontrollen im linken medialen frontalen Gyrus, bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$ unkorrigiert, $k \geq 10$). *Rechts*: Plot der Beta-Gewichte für die beiden Einzelregressoren *pun_sw* und *pun_nosw* im Cluster-Maximum (MNI-Koordinate [-14, 56, 4]).

4.4.4.3 Beziehungen zu Cannabis-Konsumvariablen

Ergänzend wurde geprüft, ob das Ausmaß der Aktivierungsveränderungen innerhalb der Cannabisgruppe mit Cannabis-Konsumparametern korrelierte. Signifikante Assoziationen bestanden hauptsächlich für die aktuelle Konsumhäufigkeit (Abbildung 4-6; siehe Anhang 6 für eine tabellarische Darstellung der signifikanten Aktivierungscluster). Auf der einen Seite zeigten Cannabiskonsumenten mit höherer aktueller Konsumhäufigkeit stärkere Mehraktivierungen bei Strafen mit anschließendem Verhaltenswechsel (d.h. $pun_sw > pun_nosw$), besonders in

beiden Putamen, aber auch in occipitalen und fusiformen Regionen, dem linken inferioren und mittleren frontalen Gyrus, sowie im Kleinhirn. Auf der anderen Seite zeigten die Cannabiskonsumenten mit höherer Konsumfrequenz schwächere relative Mehraktivierungen für die Bestrafungsdurchgänge ohne Verhaltenswechsel (d.h. *Nichtwechsel* > *Wechsel*) in einer linksseitigen temporo-parietalen Region (am Übergang vom superioren temporalen Gyrus zum Gyrus angularis), sowie in einer benachbarten lateral occipitalen Region.

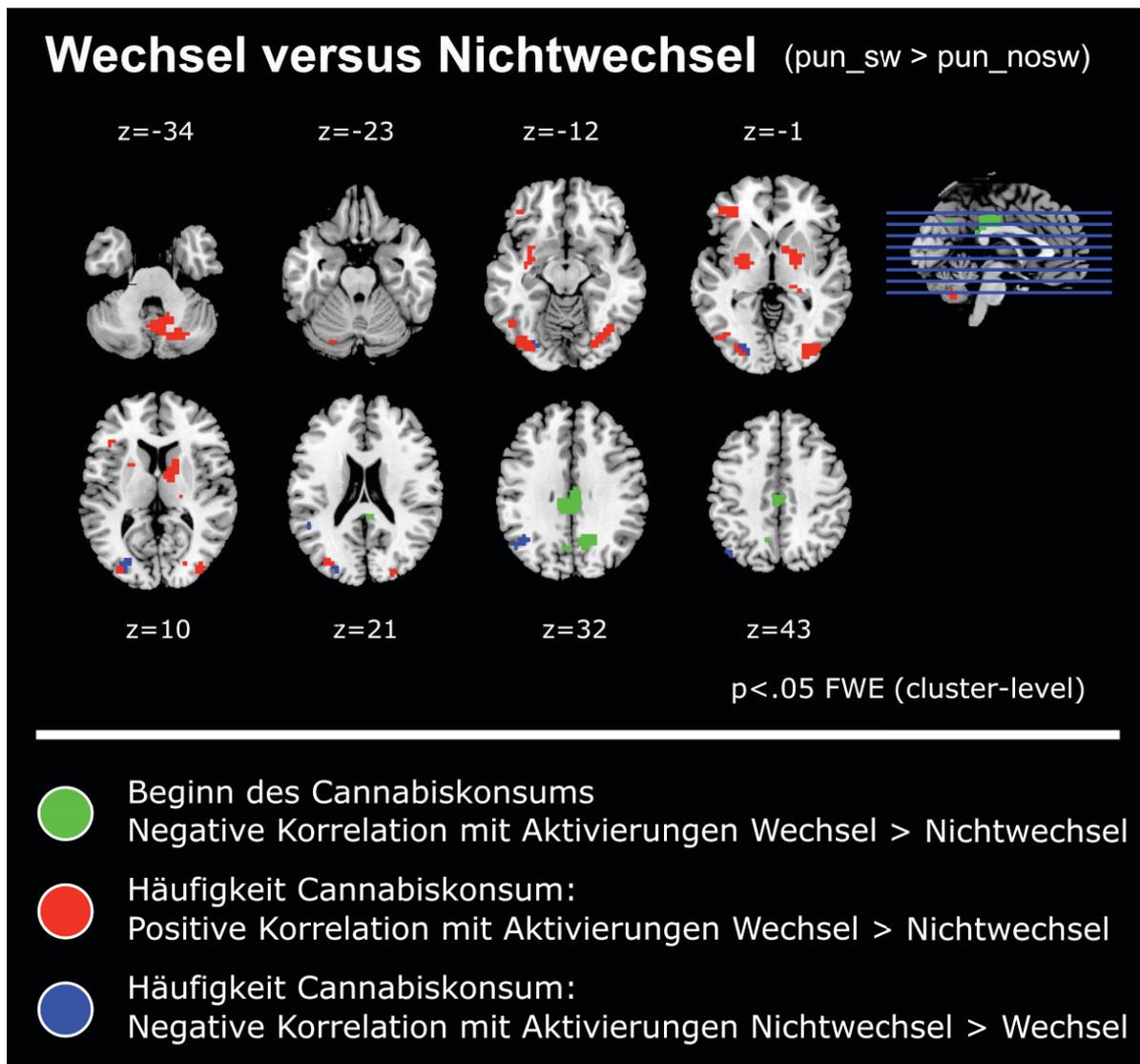


Abbildung 4-6 Probabilistisches Umkehrlernen, Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel* nach *Strafen*: Assoziationen mit den Cannabis-Konsumvariablen innerhalb der Cannabisgruppe. Dargestellt sind signifikante Zusammenhänge bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ FWEc (family-wise error, Cluster-Level).

Schließlich bestand in einzelnen Bereichen des posterioren Cingulums und des Präcuneus eine negative Assoziation des Einstiegsalters mit den Aktivierungsunterschieden *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen*. Das heißt: Cannabiskonsumenten mit frühem Einstieg zeigten in den betreffenden Regionen vermehrte Aktivierungen während Strafen, die anschließend zu Verhaltenswechseln führten.

4.5 Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die neuronalen Korrelate von probabilistischen Umkehrlernleistungen bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten und nichtkonsumierenden Kontrollprobanden. Auf der Verhaltensebene waren nur tendenziell schlechtere Umkehrlernleistungen der Cannabiskonsumenten zu beobachten, die nicht durch eine vermehrte perseverative Neigung zu erklären waren, nach Strafen beim bislang gewählten Stimulus zu verbleiben: Stattdessen neigte ein Teil der Cannabiskonsumenten eher dazu, nach Belohnungen spontan zum anderen Stimulus zu wechseln. Auf der Bildgebungsebene bestanden für den kritischen Vergleich zwischen Strafen mit und ohne anschließenden Verhaltenswechsel (welcher die umkehrlernspezifischen Aktivierungen unabhängig von Bestrafungen isoliert) bei stringenter Signifikanzkorrektur keine Aktivierungsunterschiede. Allerdings deuteten sich bei liberaler Signifikanzschwelle Aktivierungsunterschiede im linken ventromedialen PFC (Brodmann-Areal 10) an, wengleich ein konfundierender Einfluss von erhöheten Depressivitätssymptomen bei den Cannabiskonsumenten nicht ausgeschlossen werden kann. Gleichzeitig bestanden assoziative Zusammenhänge der Aktivierungsmuster mit der aktuellen Konsumhäufigkeit und dem Einstiegsalter der Cannabiskonsumenten. Die Relevanz der Ergebnisse für die Fragestellungen der Studie wird im Folgenden diskutiert.

4.5.1 Hypothese 1: Beeinträchtigte Umkehrlernleistungen

Aufgrund von Befunden bei Konsumenten aus anderen Substanzklassen war angenommen worden, dass auch regelmäßige Cannabiskonsumenten beeinträchtigte Leistungen bei probabilistischen Umkehrlernparadigmen aufweisen. Diese Annahme konnte durch die vorliegende Studie nicht zweifelsfrei belegt werden: Zwar tendierten die Konsumenten dazu, verhältnismäßig seltener Regelwechsel zu vollenden, aber der Gruppenunterschied war bei moderater Effektstärke ($r=0,32$) nur grenzwertig ($p=0,088$) signifikant.

Zunächst liefert die Beobachtung, dass den Konsumenten das anfängliche Lernen des „richtigen“ Stimulus sogar häufiger in der minimalen Anzahl von Durchgängen gelang als der Kontrollgruppe, keine Hinweise auf generalisierte Defizite beim Feedback-Lernen. Zusatzli-

che Analysen für die relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Reaktionsklassen deuteten an, dass die Konsumenten auf Belohnungen häufiger mit spontanen Wechseln zum anderen Stimulus reagierten – also paradoxerweise nach Rückmeldungen, die eigentlich signalisierten, dass die aktuelle Wahl richtig war. Die vermehrten Wechsel nach Belohnungen beruhten scheinbar nicht auf einer allgemeinen impulsiven Neigung der Konsumenten zu Verhaltenswechseln, da gleichzeitig keine deutliche Neigung zu vermehrten Verhaltenswechseln nach Strafen bestand. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die fraglichen Probanden versuchten, erwartete Regelwechsel zu antizipieren, statt lange genug abzuwarten, und das tatsächliche Eintreten des Regelwechsels aus den fortgesetzten Bestrafungen des bisher „richtigen“ Stimulus zu erschließen. Der Befund ähnelt anderen Studien, die vermehrte spontane Verhaltenswechsel bei Stimulanzienkonsumenten berichten (Ersche et al., 2011; Fernandez-Serrano et al., 2012; Patzelt et al., 2014). Sie machen deutlich, dass Umkehrlerndefizite bei Drogenkonsumenten nicht ausschließlich auf perseverativen Verhaltensmustern basieren (Ersche et al., 2008), sondern auch durch impulsive Verhaltensneigungen beeinflusst werden können (Patzelt et al., 2014). Tatsächlich lieferten die Verhaltensdaten keine Hinweise auf eine starke perseverative Neigung der Cannabiskonsumenten, die einen höheren prozentualen Anteil von Strafen ohne Verhaltenswechsel (*% pun_nosw*), bzw. eine niedrigere *Switch-Rate* hätten erwarten lassen.

Grundsätzlich ist aber kritisch anzumerken, dass die Analysen aufgrund der mangelnden Normalverteilung der abhängigen Variablen auf nichtparametrische Analysen beschränkt werden mussten, und die vorhandenen (grenzwertig) signifikanten Unterschiede nur ohne Bonferroni-Korrektur Bestand hatten, und folglich als explorative Trends aufgefasst werden sollten.

Zusammenfassend kann die Hypothese 1, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten bei probabilistischen Umkehrlernaufgaben beeinträchtigte Lernleistungen zeigen, nicht eindeutig bestätigt werden.

4.5.2 Hypothese 2: Abweichungen bei Hirnaktivierungsmustern

Das Hauptaugenmerk der fMRI-Analysen lag beim Vergleich zwischen den Bestrafungsdurchgängen mit anschließendem Verhaltenswechsel (*pun_sw*) und den Bestrafungsdurchgängen ohne Verhaltenswechsel (*pun_nosw*), da der Kontrast zwischen diesen beiden Aufgabenbedingungen die stringenteste Isolierung der Hirnaktivierungen gestattet, die im unmittelbaren Zusammenhang mit den Verhaltenswechseln stehen (= das mutmaßliche Korrelat des Umkehrlernvorgangs bilden), ohne die konfundierenden Einflüsse der Bestrafung als solche.

Grundsätzlich zeigte die Kontrollgruppe beim Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen* (Abbildung 4-2 oben) robuste bilaterale Mehraktivierungen in zahlreichen Hirnarealen, die auch in anderen Studien mit probabilistischen Umkehrlernaufgaben identifiziert wurden, und die Validität der Analyseergebnisse unterstützen: Die Aktivierungen betrafen hauptsächlich den VLPFC (besonders den inferioren frontalen Gyrus *pars orbitalis* und die anteriore Insula), das dorsale ACC und den benachbarten DMPFC, den DLPFC, sowie inferiore und superiore parietale Areale (Cools et al., 2002; Freyer et al., 2009; Linke et al., 2010; O'Doherty et al., 2003; Remijnse et al., 2005; Waltz et al., 2013). Eine Ausnahme bildete das ventrale Striatum (bzw. der Nucleus accumbens), das im Gegensatz zu früheren Arbeiten (Cools et al., 2002) keine signifikante Mehraktivierung für Strafen mit anschließendem Verhaltenswechsel zeigte, selbst in ROI-Analysen, und bei vergleichbarer statistischer Modellierung wie in den fraglichen Studien. Allerdings stimmt dieser Nullbefund mit einer Reihe von anderen Studien überein (z.B. Freyer et al., 2009; Remijnse et al., 2005; Verdejo-Garcia et al., 2015; Waegeman et al., 2014), und könnte auf methodischen Faktoren (z.B. Verstärkungsschema, Länge des Experiments, Inter-Trial-Intervalle zwischen den Einzeldurchgängen, MR-Sequenzeigenschaften, etc.) beruhen.

Das anatomische Muster der Aktivierungen innerhalb der Cannabisgruppe war weitgehend identisch mit den Kontrollprobanden, wengleich die Aktivierungen im rechten DLPFC weniger ausgedehnt waren, und eine Aktivierung im linken DLPFC und linken inferioren parietalen Lobulus erst bei einer gesenkten Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ sichtbar wurde. Tatsächlich lässt eine visuelle Inspektion der Beta-Gewichte in den betroffenen Regionen vermuten, dass die Aktivierungen in diesen beiden Region schwächer und variabler ausfielen als bei der Kontrollgruppe (Abbildung 4-3).

Allerdings zeigte der direkte statistische Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede in den aufgabentypischen Hirnstrukturen, selbst bei Anwendung einer liberalen Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$), was aber auch mit den insgesamt geringen Stichprobengrößen zusammenhängen mag. Dieser Nullbefund widerspricht fMRI-Studien mit Stimulanzien- und Kokainabhängigen, die bei probabilistischen Umkehrlernparadigmen Hinweise auf Minderaktivierungen im Nucleus caudatus, VLPFC oder DLPFC gefunden hatten (Ersche et al., 2011; Verdejo-Garcia et al., 2015), und einer Studie bei Rauchern (de Ruiter et al., 2009), die umgekehrt eine *verstärkte* Aktivierung der rechten anterioren Insula bei Strafen mit anschließendem Verhaltenswechsel berichtete. Gleichzeitig liefern die vorliegenden Befunde keine Bestätigung für frühere PET- und fMRI-Studien mit Cannabiskonsumenten, die im Rahmen von anderen motivationalen Paradigmen (z.B. der IGT) vereinzelt abweichende

Aktivierungen in Arealen fanden, die mit Umkehrlernen assoziiert werden, z.B. im lateralen OFC (Bolla et al., 2005; Cousijn et al., 2013; De Bellis et al., 2013), ventralen Striatum (Nestor et al., 2010; van Hell et al., 2010) oder im DLPFC (Bolla et al., 2005; Filbey et al., 2013). Außerdem bestanden keine Aktivierungsunterschiede im dorsalen ACC und benachbarten DMPFC, wo Cannabiskonsumenten bei kognitiven Paradigmen zur Konflikt- oder Fehlerverarbeitung (d.h. Leistungen, die theoretisch auch für erfolgreiches Umkehrlernen relevant sind) in anderen Studien Auffälligkeiten gezeigt hatten (z.B. Eldreth et al., 2004; Hester et al., 2009).

Der einzige Gruppenunterschied, der für den Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen* zumindest bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$) nachweisbar war, war eine relative Mehraktivierung der Cannabisgruppe in einem ventromedialen Bereich des linken medialen frontalen Gyrus (Brodmann-Areal 10). Eine genauere Betrachtung zeigte, dass die vermeintliche Mehraktivierung tatsächlich auf eine *fehlende Deaktivierung* der Cannabiskonsumenten in der kritischen Bestrafungsbedingung mit Verhaltenswechsel zurückzuführen war (Abbildung 4-3). Dieser Befund war unerwartet, weil das Cluster außerhalb der Hirnareale lag, die typischerweise in fMRI-Studien zu Umkehrlernparadigmen berichtet werden. Dabei ist anzumerken, dass sich Ergebnisdarstellungen häufig darauf beschränken, die *Mehraktivierungen* für Bestrafungsdurchgänge mit anschließendem Verhaltenswechsel gegenüber der jeweiligen Baseline-Bedingung zu berichten (z.B. Cools et al., 2002; Remijne et al., 2005). Allerdings lassen die Darstellungen bei manchen Studien erkennen, dass die kritischen „Switch“-Ereignisse neben Mehraktivierungen auch systematische *Deaktivierungen* im VMPFC und anderen Hirnregionen auslösen, z.B. im posterioren Cingulum (z.B. Gläscher et al., 2009; Linke et al., 2012; O'Doherty et al., 2003; Verdejo-Garcia et al., 2015). Das Fehlen einer solchen Deaktivierung könnte darauf hinweisen, dass bei den Konsumenten die Verarbeitung der Strafen (bzw. der feedbackassoziierten Signale, die im folgenden Durchgang den Verhaltenswechsel auslösen) in diesem Areal beeinträchtigt ist. Eine derartige Funktionsstörung wäre mit vorhandenen Befunden aus IGT-Studien mit Cannabiskonsumenten vereinbar, die abweichende Aktivierungen in ähnlichen OFC/VMPFC-Bereichen berichten (Bolla et al., 2005; Vaidya et al., 2012; Wesley et al., 2011): Allerdings ist anzumerken, dass die fraglichen Studien sowohl Hypo- (Bolla et al., 2005; Wesley et al., 2011) als auch Hyperaktivierungen des VMPFC (Vaidya et al., 2012) bei den Konsumenten berichten, wobei zu klären bleibt, in welchem Umfang diese Diskrepanzen auf methodischen Variationen (z.B. Aufgabengestaltung und -analyse) oder Unterschieden bei den Stichprobencharakteristika (z.B. Konsumhäufigkeit, Abstinenzdauer) beruhen.

Grundsätzlich besteht das Problem, dass unklar bleibt, welche kognitiven oder motivationalen Funktionen diese Deaktivierungen widerspiegeln. Auf der einen Seite spricht eine wachsende Zahl von funktionellen Bildgebungsstudien dafür, dass die VMPFC-Region die subjektive hedonistische Wertigkeit von primären und sekundären Verstärkerreizen kodiert, und im Rahmen von Entscheidungssituationen die erwartete Wertigkeit solcher Verstärker vorhersagt und abwägt (z.B. Clithero & Rangel, 2014; Kable & Glimcher, 2007). In diesem Sinne wurde spekuliert, dass die Deaktivierungen nach dem Erhalt von Strafen im Sinne eines „negativen Vorhersagefehlers“ das Ausbleiben von erwarteten Belohnungen kodieren, und schließlich zu einer Aktualisierung der Verstärkererwartungen führen (Budhani et al., 2007). Aktuelle Studien bringen solche Deaktivierungen mit kurzzeitigen Unterbrechungen der dopaminergen Innervierung dieser Strukturen in Verbindung, die den VMPFC-Arealen ein Ausbrechen aus aktivierten (und durch Dopamin stabilisierten) „Verhaltenssets“ ermöglichen (Shiner et al., 2015).

Der letztere Aspekt wäre teilweise mit einem alternativen Erklärungsansatz kompatibel: Die VMPFC-Region gehört zum „*default mode network*“ (DMN), einem funktionellen Netzwerk aus mesialen und lateralen Hirnstrukturen, z.B. dem parahippocampalen Cortex, Hippocampus, Gyrus angularis und der temporo-parietalen Übergangsregion, das besonders bei Konnektivitätsanalysen der BOLD-Signalfluktuationen in „*resting state*“-fMRI-Daten regelmäßig identifiziert wird (allgemeine Übersicht: Andrews-Hanna, Smallwood, & Spreng, 2014). Das DMN zeigt ein hohes Aktivitätsniveau im Ruhezustand, und wird häufig mit nach innen gerichteten gedanklichen Prozessen assoziiert (z.B. Tagträumen, Vorstellungsleistungen), während umgekehrt die Aufmerksamkeitsfokussierung auf saliente äußerliche Stimuli (z.B. bei kognitiven Experimenten) zu relativen Deaktivierungen führt, weswegen teilweise auch vom „*task-negative network*“ gesprochen wird (Andrews-Hanna et al., 2014; Fox et al., 2005; Raichle et al., 2001). Diese Herunterregulierung der DMN-Aktivität spiegelt möglicherweise eine zeitweilige Unterdrückung von internal ausgerichteten geistigen Prozessen zugunsten einer aufmerksameren Verarbeitung der äußerlichen Aufgabenreize wider: In diesem Sinne weisen funktionelle Bildgebungsstudien darauf hin, dass insbesondere kognitive Störungen bei manchen psychiatrischen Störungen mit einer mangelnden Fähigkeit zusammenhängen, die Aktivität des DMN während der Verarbeitung von kognitiven Aufgaben adäquat zu unterdrücken (Übersicht: Anticevic et al., 2012).

Wie die Aktivierungen für den umgekehrten Kontrast *Nichtwechsel > Wechsel nach Strafen* (Abbildung 4-2 unten) und die Betagewichte der Einzelregressoren in den zugehörigen Aktivierungsmaxima (Abbildung 4-4) nahelegen, waren diese Deaktivierungen in der

Kontrollgruppe nicht auf den VMPFC beschränkt, sondern betrafen auch andere DMN-relevante Areale, z.B. das posteriore Cingulum und den linken Gyrus angularis (vgl. auch: Verdejo-Garcia et al., 2015): Darum ist zu erwägen, dass die beobachteten VMPFC-Veränderungen nicht unmittelbar mit der Aktualisierung der subjektiven Bewertung des bestraften Stimulus assoziiert sind, sondern die adaptive Herunterregulierung des DMN angesichts eines verhaltensrelevanten Ereignisses widerspiegeln, die bei den Cannabiskonsumenten zumindest in dem betroffenen VMPFC-Areal gestört sein könnte. Allgemein zeigten die Cannabiskonsumenten im Vergleich *Nichtwechsel > Wechsel nach Strafen* keine signifikanten Aktivierungsunterschiede in den betreffenden Regionen, selbst bei liberaler Signifikanzschwelle: Wie die grafischen Plots der Betagewichte für die Einzelregressoren in den Aktivierungsmaxima der Kontrollprobanden (Abbildung 4-4) andeuten, zeigten die Cannabiskonsumenten grundsätzlich ähnliche Deaktivierungen in den relevanten Arealen wie die Kontrollprobanden, wobei aber die kritischen Unterschiede zwischen Strafen mit und ohne anschließenden Verhaltenswechsel häufig schwächer ausgeprägt erschienen.

Allerdings wird der qualitative Eindruck von DMN-Gruppenunterschieden durch die direkten statistischen Vergleiche nicht bestätigt, wobei die begrenzte Stichprobengröße besonders der Cannabisgruppe die statistische Power für solche Vergleiche naturgemäß beschränkte. Während „*resting state*“-fMRI-Studien mit Cannabiskonsumenten erste Hinweise auf subtile DMN-Konnektivitätsveränderungen liefern (Pujol et al., 2014; Wetherill et al., 2015), kann gegen die Idee einer allgemeineren Störung der DMN-Regulation angeführt werden, dass abweichende Aktivierungsmuster in DMN-Arealen gegenüber Kontrollprobanden auch in anderen kognitiven Aufgabenkontexten sichtbar werden sollten, bei denen typischerweise eine Herunterregulierung von DMN-Arealen zu erwarten wäre, z.B. Arbeitsgedächtnis- oder anderen exekutiven Aufgaben: Das wurde bislang aber nicht regelmäßig zu beobachten (z.B. Kanayama et al., 2004; Tapert et al., 2007).

Zusammenfassend kann die Hypothese 2, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten abweichendes Aktivierungsverhalten in Hirnstrukturen zeigen, die typischerweise an der Verarbeitung von probabilistischen Umkehrlernparadigmen beteiligt sind, anhand der vorliegenden Daten nicht bestätigt werden, wenngleich subtile Abweichungen in nicht antizipierten mesialen frontalen Hirnarealen beobachtet wurden, deren funktionelle Relevanz weiter untersucht werden muss.

4.5.3 Hypothese 3: Assoziationen zu cannabisbezogenen Konsummerkmalen

Betrachtet man zunächst die Verhaltensparameter der probabilistischen Umkehrlernaufgabe (Tabelle 4-4), bestanden zumeist schwache, nichtsignifikante Assoziationen zu den Cannabiskonsum-Parametern. Eine seltene Ausnahme bildete eine starke positive Korrelation zwischen der aktuellen Konsumhäufigkeit und dem prozentualen Anteil der Bestrafungsdurchgänge, denen kein Verhaltenswechsel folgte (% *pun_nosw*): Konsumenten mit höherer Konsumfrequenz neigten dazu, länger bei einem bestraften Stimulus zu verbleiben (was auch durch eine moderate, aber nichtsignifikante negative Assoziation zur *Switch-Rate* untermauert wurde). Das könnte auf den ersten Blick vermuten lassen, dass zumindest die Konsumenten mit höherer Konsumfrequenz tendenziell stärker zu einem perseverativen Wahlverhalten neigten: Allerdings ist zu beachten, dass in die Variable nicht nur die falschen perseverativen Reaktionen nach Regelwechseln einfließen, sondern auch die „erwünschten“ perseverativen Reaktionen auf probabilistische Fehler. Tatsächlich bestanden keine parallelen Assoziationen zum *Lerntempo*, die darauf hätten schließen lassen, dass die Konsumenten mit häufigerem Konsum seltener Regelwechsel absolvieren. Allgemein beschränkten sich die nominellen moderaten bis starken Korrelationen hauptsächlich auf die aktuellen Konsumparameter (Konsumhäufigkeit, Abstinenzdauer, Entzugssymptome), was dafür spräche, dass ein potenzieller Einfluss von regelmäßigem Cannabiskonsum, falls überhaupt vorhanden, bevorzugt durch (sub-)akute Effekte der Droge bestimmt wird.

Dieser Eindruck stimmt weitgehend mit den funktionellen Bildgebungsdaten überein. Signifikante Korrelationen wurden hauptsächlich für die aktuelle Konsumhäufigkeit beobachtet: Sie zeigte überwiegend positive Assoziationen mit dem Grad der Aktivierungssteigerungen im Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen*, d.h. Konsumenten mit häufigerem Konsum zeigten stärkere Aktivierungen in striatalen (hauptsächlich: Putamen), inferioren frontalen, aber auch in occipitalen oder cerebellären Arealen (Abbildung 4-6). Das heißt: Der Verhaltenswechsel war bei häufigerem Cannabiskonsum nicht mit einer gedämpften, sondern einer stärkeren Rekrutierung von bestimmten Hirnregionen assoziiert. Allerdings ist einzuschränken, dass die relevanten Areale kaum mit den aufgabentypischen Regionen aus den Gruppenanalysen überlappten, was konkrete funktionelle Interpretationen (z.B. im Sinne von kompensatorischen Aktivierungen) erschwert. Das gleiche gilt für negative Assoziationen zwischen dem Beginn des Cannabiskonsums und den Aktivierungen *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen*, die im posterioren Cingulum und Präcuneus zu beobachten waren. Angesichts der geringen Stichprobengröße sollte unbedingt ins Auge gefasst werden, dass die beobachte-

ten Assoziationen ein Stichprobenartefakt darstellen. Eine Bestätigung anhand einer unabhängigen und größeren Stichprobe ist zwingend notwendig.

Zusammenfassend kann die Hypothese 3, dass die Verhaltens- und Aktivierungsmuster bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten mit cannabisbezogenen Konsummerkmalen zusammenhängen, teilweise bestätigt werden. Während bei den Verhaltensdaten selbst bei unkorrigierter Signifikanzschwelle nur vereinzelte Assoziationen bestanden, zeigte besonders die Häufigkeit des aktuellen Cannabiskonsums signifikante Zusammenhänge mit dem Ausmaß der Hirnaktivierungen, die aber schwer zu interpretieren sind, und dringend einer Replikation bedürfen.

4.5.4 Hypothese 4: Konfundierender Einfluss von Hintergrundmerkmalen

Abschließend sollte geprüft werden, inwieweit auftretende Gruppenunterschiede durch Hintergrundvariablen beeinflusst wurden, bei denen vorherige Studien Zusammenhänge mit den Verhaltensleistungen oder Hirnaktivierungsmustern bei Umkehrlernaufgaben gezeigt hatten, vor allem mit Blick auf Impulsivität (I. H. A. Franken et al., 2008), chronischen Alkohol- (Park et al., 2010) oder Nikotinkonsum (de Ruiter et al., 2009), und Depressivität (Murphy et al., 2003).

Regelmäßige Cannabiskonsumenten zeigen bei Selbstbeurteilungsfragebögen häufig erhöhte Impulsivitätswerte (z.B. beim BIS-11: Moreno et al., 2012; siehe auch: Studie A), und ein moderater, wenngleich nichtsignifikanter Trend war auch bei der vorliegenden Stichprobe zu beobachten. Verhaltensstudien weisen auf Zusammenhänge zwischen Impulsivität und der Fehlerneigung bei Umkehrlernaufgaben hin (I. H. A. Franken et al., 2008), wobei sich die berichteten korrelativen Zusammenhänge als schwach erweisen ($r=0,16$; Gullo et al., 2009): Das mag erklären, warum auch diese Studie nur schwache bis moderate Assoziationen zu den Verhaltensparametern beobachtete, die im Übrigen nicht durchgängig hypothesenkonform waren. So war die einzige signifikante Assoziation eine negative Korrelation der BIS-11-Werte mit der *Anzahl der absolvierten Durchgänge*, was bedeutet, dass impulsivere Probanden nicht mehr, sondern weniger Durchgänge absolvierten. Andererseits bestanden schwache bis moderate (aber nichtsignifikante) positive Assoziationen zur Häufigkeit von Verhaltenswechseln, sowohl nach Belohnungen, als auch nach Strafen, was mit impulsiveren Verhaltensstrategien vereinbar wäre (vgl. Patzelt et al., 2014). Auf der anderen Seite führte die Einbeziehung der BIS-11-Impulsivitätswerte in die Bildgebungsanalyse zwar zu einer gewissen Schwächung der medial frontalen Gruppenunterschiede beim Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen*, aber das Cluster blieb bei liberaler Signifikanzschwelle weiter signifikant, so dass die Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen nicht alleine durch die tendenzielle

Konfundierung beim BIS-11 zu erklären sein scheinen (wobei ergänzend zu erwähnen ist, dass auch explorative Tests auf direkte linearen Zusammenhänge des Aktivierungsverhaltens mit dieser Kovariate keine signifikanten Assoziationen zeigten, auch bei einer liberalen Signifikanzschwelle von $p < 0,001$, unkorrigiert).

Augenscheinlich liegen bislang keine Studien vor, bei denen die BIS/BAS-Skala zwischen regelmäßigen Cannabiskonsumenten und Kontrollprobanden verglichen wurde, so dass der fehlende Gruppenunterschied schwer einzuordnen ist. Grundsätzlich neigten die Konsumenten erwartungsgemäß zu höheren BAS- und niedrigeren BIS-Skalenwerten (z.B. I. H. Franken & Muris, 2006), aber die Effektstärken der Gruppenunterschiede waren niedrig ausgeprägt. Eine der bereits genannten Studien (Gullo et al., 2009) hatte eine moderate negative Assoziation zwischen der Fehlerzahl bei einer Umkehrlernaufgabe und dem Persönlichkeitsmerkmal Belohnungssensitivität berichtet, das der vorliegenden BAS-Skala ähnelt. Allerdings zeigen sowohl die BIS- als auch die BAS-Skala in der vorliegenden Studie keine, oder allenfalls schwache Assoziationen zu Verhaltensparametern, abgesehen von einer grenzwertig signifikanten positiven Assoziation der BAS-Skala zur Anzahl der absolvierten Durchgänge. Außerdem hatte die statistische Kontrolle der Skalen keine substanziellen Auswirkungen auf die Gruppenvergleiche (was auch für explorative Zusatzanalysen galt, bei denen lineare Zusammenhänge der Hirnaktivierungen mit den Kovariaten direkt geprüft wurden). Während eine wachsende Zahl von Studien Hinweise auf einen modulatorischen Effekt dieser Persönlichkeitsmerkmale auf die Hirnaktivierungen bei motivationalen Paradigmen liefert (Beaver et al., 2006; Kennis et al., 2013), zeigten sich bei den vorliegenden Analysen keine robusten Einflüsse auf das Aktivierungsverhalten.

Innerhalb der beiden Gruppen bestanden erhebliche Variationen hinsichtlich des Alkoholkonsums, wobei insbesondere die kurze Abstinenzdauer einiger Probanden eine mögliche Störquelle darstellt. Allerdings zeigten die Alkohol-Konsumparameter durchgängig keine oder nur schwache, nichtsignifikante Assoziationen zu den Verhaltensparametern, und die statistische Kontrolle hatte keinen Einfluss auf die Gruppenvergleiche der Bildgebungsdaten. Umgekehrt führte die Berücksichtigung des Raucherstatus als statistische Kovariate sogar zu einer Akzentuierung des Gruppenunterschieds, was einen moderierenden Einfluss des aktuellen Nikotinkonsums nahelegt, der in der Cannabisgruppe tendenziell gebräuchlicher war als bei den Kontrollprobanden (wobei explorative Tests auf direkte Zusammenhänge mit dieser Kovariaten keine signifikanten Zusammenhänge zeigten).

Schließlich ist ein möglicher Einfluss der Depressivitätssymptome zu diskutieren, die bei den Cannabiskonsumenten signifikant stärker ausgeprägt waren – was nicht untypisch für

Studien mit chronischen Cannabiskonsumenten ist (vgl. die Meta-Analyse von Schoeler et al., 2016). Bei klinisch depressiven Patienten wurden wiederholt subtile Störungen bei Umkehrlernaufgaben berichtet, im Sinne einer erhöhten Neigung, auf Strafen mit Verhaltenswechseln zu reagieren (Murphy et al., 2003; Taylor Tavares et al., 2008), obwohl nicht sämtliche Studien diesen Befund replizieren (Remijnse et al., 2009). Es wäre vorstellbar, dass auch die subklinischen depressiven Symptome der Cannabisgruppe einen konfundierenden Einfluss auf die Aufgabenperformanz ausübten. Tatsächlich bestand auf der Verhaltensebene zumindest eine grenzwertig signifikante negative Assoziation zum *Lerntempo*, d.h. depressivere Probanden absolvierten seltener erfolgreiche Regelwechsel, wobei die Verhaltensmuster aber insofern von genannten Vorbefunden bei klinisch Depressiven abwichen, als die Neigung, auf Strafen mit Verhaltenswechseln zu reagieren, nahezu unkorreliert mit den BDI-Werten war. Auf der anderen Seite bewirkte die statistische Kontrolle der BDI-Werte bei der Bildgebungsanalyse eine substanzielle Schwächung des VMPFC-Gruppenunterschieds für den Kontrast *Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen*: Wenngleich der Gruppenunterschied bei einer liberaleren Signifikanzschwelle ($p < 0,005$ unkorrigiert) weiter vorhanden war, kann ein konfundierender Einfluss der erhöhten Depressivität auf die Gruppenunterschiede nicht ausgeschlossen werden. Tatsächlich existieren Hinweise, dass nicht nur klinische Depressionen (Koenigs & Grafman, 2009), sondern bereits subklinische Neigungen zur Anhedonie mit funktionellen Auffälligkeiten im VMPFC einhergehen können (z.B. P. O. Harvey, Pruessner, Czechowska, & Lepage, 2007). Bedauerlicherweise lassen sich derartige Konfundierungen mit dem Gruppenstatus statistisch nicht zufriedenstellend kontrollieren (vgl. Field, 2013), und aufgrund der geringen Stichprobenumfänge war es nicht möglich, die Konfundierungen z.B. durch Subgruppen-Analysen von Probanden mit parallelisierten Depressivitätswerten aufzulösen.

Zusammenfassend kann die Hypothese 4, dass vorhandene Unterschiede zu nichtkonsumierenden Kontrollprobanden durch konfundierende Gruppenunterschiede bei Hintergrundmerkmalen zu erklären sein können, teilweise bestätigt werden. Zumindest ein konfundierender Einfluss der erhöhten Depressivitätsneigung innerhalb der Cannabisgruppe ist nicht auszuschließen.

4.5.5 Allgemeine methodische Aspekte

4.5.5.1 Stichprobengröße

Die augenscheinlichste Beschränkung dieser Studie ist die begrenzte Probandenzahl, die naturgemäß die statistische Power zur Aufdeckung von Gruppenunterschieden beschränkt. Es ist

möglich, dass vorhandene Defizite bei Cannabiskonsumenten in der vorliegenden Studie nicht ausreichend sensitiv erfasst werden konnten. Wenngleich der Stichprobenumfang anderen fMRI-Studien mit Cannabiskonsumenten ähnelt (De Bellis et al., 2013: N=16; Enzi et al., 2015: N=15; Nestor et al., 2010: N=14; van Hell et al., 2010: N=14; Wesley et al., 2011: N=16), haben aktuelle Studien mit vergleichsweise großen (N>30) Konsumentenpopulationen (Cousijn et al., 2013; Filbey et al., 2013; Reske et al., 2015) den Vorteil, dass subtile Einflüsse von Cannabiskonsum auf die Hirnfunktion verlässlicher nachgewiesen werden können: Meta-Analysen weisen darauf hin, dass publizierte Bildgebungsstudien an kleineren Stichproben anfälliger für „*reporting bias*“-Effekte sind, d.h. häufiger eine größere Zahl von Clustern mit Aktivierungsunterschieden mitteilen als aufgrund der geringen Gruppengröße zu erwarten wäre, was auf eine Kombination von methodischen Faktoren zurückzuführen sein könnte, z.B. eine Neigung zur Verwendung von liberaleren Signifikanzschwellen, eine stärkere Anfälligkeit für falsch positive Ergebnisse, und einen Publikationsbias zugunsten von Studien mit Positiv- (gegenüber Null-) Befunden (für eine ausführliche Diskussion: David et al., 2013).

4.5.5.2 Stichprobencharakteristika

Außerdem variierte die Konsumentenstichprobe stark in Hinblick auf die Häufigkeit des Cannabiskonsums, und umfasste neben täglichen Konsumenten auch Probanden, die aktuell nur einmal pro Woche konsumierten. Angesichts von Beobachtungen in der Bildgebungsanalyse, dass das Aktivierungsverhalten in der Cannabisgruppe mit der aktuellen Konsumhäufigkeit assoziiert war, ist nicht auszuschließen, dass eine homogenere Gruppe aus täglichen Intensivkonsumenten robustere Aktivierungsunterschiede gezeigt hätte.

Daneben sind weitere Beschränkungen der Stichprobenauswahl und Hintergrundcharakterisierung zu diskutieren. Aus organisatorischen Gründen konnte keine ausführliche Exploration von psychiatrischen Hintergrunderkrankungen mittels standardisierter Interviews durchgeführt werden. Ein unkontrollierter Einfluss von nicht diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen kann also nicht ausgeschlossen werden, wenngleich diese Problematik vorwiegend die Kontrollgruppe betraf (während bei den Konsumenten eine Vorauswahl anhand der klinischen Interview-Daten aus Studie A stattfand). Allgemein wäre eine Beschränkung auf Probanden wünschenswert gewesen, bei denen keinerlei Lebenszeitdiagnosen für psychiatrische Störungen vorliegen. Bedauerlicherweise erwies sich eine derartig stringente Beschränkung angesichts des klinischen Probanden-Pools, aus dem die Cannabiskonsumenten aufgrund des Studiendesigns hauptsächlich rekrutiert wurden, nicht als praktikabel.

Darüber hinaus umfasste die Cannabisgruppe einen deutlich höheren Anteil von aktuellen Rauchern, obwohl dieser Gruppenunterschied aufgrund des begrenzten Stichprobenumfangs nicht signifikant wurde. Derartige Konfundierungen mit dem Raucherstatus werden bei zahlreichen Bildgebungsstudien mit Cannabiskonsumenten mitgeteilt (z.B. Reske et al., 2015; Vaidya et al., 2012; Wesley et al., 2011; Yip et al., 2014), und stellen eine potenzielle Störvariable dar, nicht zuletzt, weil eine frühere fMRI-Studie mit einem probabilistischen Umkehrlernparadigma bei Rauchern abweichende Aktivierungsmuster in einer aufgabentypischen Region (der rechten anterioren Insula) beobachtete (de Ruiter et al., 2009). Obwohl die statistische Kontrolle des Raucherstatus den beobachteten subtilen Gruppenunterschied im VMPFC nicht abschwächte, wäre es wünschenswert gewesen, die Kontrollgruppe in Hinblick auf den Nikotinkonsum mit den Cannabiskonsumenten stärker zu parallelisieren, oder eine eigenständige Raucher-Kontrollgruppe ins Studiendesign einzubinden (vgl. van Hell et al., 2010), was aber den Untersuchungsaufwand naturgemäß noch einmal beträchtlich erhöht hätte.

Schließlich waren beide Gruppen heterogen in Hinblick auf den begleitenden Alkoholkonsum. Als kritisch ist besonders die geringe Abstinenzdauer bei einzelnen Probanden zu sehen, die – anders als erbeten – am Vorabend noch Alkohol konsumiert hatten. Diese Probanden gaben durchgängig an, nur geringe Mengen Alkohol getrunken zu haben, und berichteten keine „Kater“-Effekte. Bedauerlicherweise stand am Untersuchungsort kein Alkohol-Atemmessgerät zur Verfügung, um diese Angaben zu verifizieren. Darüber hinaus bestanden starke interindividuelle Variationen beim geschätzten Alkohol-Lebenszeitkonsum. Während verschiedene Studien mit klinischen Alkoholpatienten Störungen bei Umkehrlernaufgaben beobachten (Deserno et al., 2015; Jokisch et al., 2014; Park et al., 2010), bleibt weitgehend unklar, ob auch nichtabhängiger Alkoholkonsum die Leistungen bei solchen Aufgaben beeinflussen kann, oder ob sich solche Defizite erst nach langjährigem schwerem Konsum nachweisen lassen: Für letztere Annahme spricht zumindest, dass eine Studie mit amerikanischen Studenten (Gullo et al., 2009) keine Assoziation zwischen dem Grad des missbräuchlichen Alkoholkonsums und den Leistungen bei einer Umkehrlernaufgabe fand. Die vorliegenden Daten lieferten ebenfalls keine Hinweise, dass die Alkoholkonsum-Parameter mit den Verhaltensparametern korrelierten, oder dass die Variablen als statistische Kovariate einen konfundierenden Einfluss auf die fMRI-Analysen hatten. Trotzdem sollten die potenziellen Einflüsse von Alkoholkonsum in künftigen Studien stringenter kontrolliert werden.

4.5.5.3 Wahl des Paradigmas

Das verwendete Paradigma weist methodische Schwächen auf, die in künftigen Studien vermieden werden sollten. In Anlehnung an eine Vorläuferstudie (O'Doherty et al., 2003) hing die Dauer der Einzeldurchgänge von der Reaktionslatenz der individuellen Probanden ab, was zur Folge hatte, dass die Gesamtzahl der absolvierten Durchgänge zwischen den Probanden variierte. Zwar unterschied sich die durchschnittliche Zahl der absolvierten Durchgänge nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, und der Einschluss des Parameters als statistische Kovariate hatte keinen signifikanten Einfluss auf die fMRI-Ergebnisse des Gruppenvergleichs (und korrelierte im Übrigen, wie explorative Zusatzanalysen für diese Kovariate zeigten, auch nicht signifikant mit dem Grad der Aktivierungsänderungen). Allerdings verursachte dieses Aufgabenmerkmal erhebliche Unterschiede innerhalb der Gruppen, die eine unnötige Varianzquelle darstellen, und einen Nachweis von subtilen Verhaltens- oder Aktivierungsunterschieden verhindert haben könnten. Künftige Studien sollten folglich die Dauer der Entscheidungsphasen für die Einzeldurchgänge festlegen (z.B. Cools et al., 2002), um eine stärkere experimentelle Kontrolle zu erreichen.

Grundsätzlich besitzt die verwendete Umkehrlernaufgabe eine einfachere Aufgabenstruktur als die IGT, und gestattet dadurch eine spezifischere experimentelle Analyse von neuronalen Lernmechanismen, die mit der Adaptation an veränderliche Verstärkerkontingenzen assoziiert sind. Anders als bei der IGT kann das Verstärkungsprinzip einer probabilistischen Umkehrlernaufgabe den Probanden weitgehend offengelegt werden. Die kritische psychische Leistung, das Anpassen des Wahlverhaltens an veränderte Verstärkerkontingenzen, kann mehrfach und zu experimentell definierten Zeitpunkten erfasst werden, was gerade die Anwendung in fMRI-Experimenten gegenüber der klassischen IGT erleichtert: Bei der IGT werden zwar *event-related-Designs* genutzt, um die spezifischen Aktivierungen bei der Wahl der „schlechten“ und „guten“ Decks, oder beim Erhalt von Gewinnen und Verlusten zu isolieren (Cousijn et al., 2013; Wesley et al., 2011), aber der graduelle Lernprozess (d.h. die allmähliche Verschiebung des Wahlverhaltens von den „schlechten“ hin zu den „guten“ Decks) wird meist nicht modelliert. Möglicherweise lassen sich diese analytischen Probleme der IGT durch Analysemethoden zur kognitiven Modellierung von Entscheidungsverhalten überwinden (z.B. Fridberg et al., 2010; Patzelt et al., 2014; Stout et al., 2004), bei denen aus dem sichtbaren Wahlverhalten auf latente Lern- und Entscheidungsparameter geschlossen wird, die im Aufgabenverlauf fluktuieren, und als parametrische Regressoren in fMRI-Modelle aufgenommen werden können (allgemeine Übersicht zu modell-basierten fMRI-Analysen: Gläscher & O'Doherty, 2010; für ein aktuelles Beispiel zur IGT bei Substanzabhängigen:

Tanabe et al., 2013). Derartige Analysemethoden lassen sich grundsätzlich auch auf Umkehrlernparadigmen anwenden (Deserno et al., 2015).

Während Umkehrlern-Paradigmen eine einfachere Aufgabenstruktur besitzen als die IGT, bleiben die Aufgaben komplex, da die Aktivierungen, die durch die kritischen Strafen mit anschließendem Verhaltenswechsel ausgelöst werden, verschiedene, sich möglicherweise überlagernde Signale widerspiegeln können, z.B. (a) die Notwendigkeit, eine Assoziation zwischen dem bislang „richtigen“ Stimulus und Bestrafung herzustellen, (b) eine Assoziation zwischen dem bislang „falschen“ Stimulus und Belohnung herzustellen, (c) Reaktionen auf den bislang „richtigen“ Stimulus zu unterdrücken, und (d) Reaktionen auf den bislang „falschen“ Stimulus zu bahnen (Cools, 2011). Um diese Komponenten stärker zu differenzieren, wurden inzwischen Abwandlungen des klassischen Paradigmas entwickelt (z.B. Ghahremani et al., 2010; Hampshire, Chaudhry, Owen, & Roberts, 2012). Als praktisches Beispiel sei ein Paradigma von Cools und Mitarbeitern (2006) angeführt: Hier können die Probanden nicht länger frei zwischen einem richtigen und falschen Stimuli wählen, sondern bekommen die Auswahl vom Computer vorgegeben, wobei die Aufgabe der Probanden in einer passiven Vorhersage besteht, ob der ausgewählte Stimulus zu einem positiven oder negativen Ergebnis führen wird. Eintretende Regelwechsel können folglich nicht alleine durch unerwartete *Verluste* nach Vorhersagen für den bislang „richtigen“ Stimulus signalisiert werden, sondern auch durch nicht vorhergesagte *Gewinne* für bislang „falsche“ Stimuli, was eine separate Betrachtung von belohnungs- und bestrafungsbedingten Umkehrlernprozessen ermöglicht (Cools, 2011). Dieses Paradigma wurde erst jüngst verwendet, um die *akuten* Effekte von THC auf Umkehrlernleistungen zu prüfen (Spronk et al., 2016): Während diese Studie keine spezifischen Umkehrlerndefizite fand (sondern Anzeichen für eine global erhöhte Fehlerneigung, die ein generelles kognitives Defizit vermuten ließ), schließt das nicht aus, dass Cannabiskonsumenten im *nichtakuten* Zustand spezifische Defizite zeigen, die mit solchen Aufgaben differenzierter zu erfassen sind als mit der vorliegenden „klassischen“ Umkehrlernaufgabe.

4.5.5.4 Technische Beschränkungen

Während der OFC bei Umkehrlernparadigmen von traditionellem Interesse ist, stellt gerade die fMRI-Messung dieser Region ein klassisches technisches Problem dar, weil seine anatomische Lage an der Grenze zu den luftgefüllten Nebenhöhlen bei gebräuchlichen Gradienten-Echo-EPI-Sequenzen zu Signalauslöschungen und geometrischen Verzerrungen führt, wodurch besonders bei höheren Magnetfeldstärken häufig kein auswertbares fMRI-Signal aus der Region gemessen werden kann (Ojemann et al., 1997; Wallis, 2012). Um diese Störein-

flüsse zu reduzieren, wurde die EPI-Daten mit oblique-axialer Schichtführung akquiriert (Deichmann et al., 2003), in Kombination mit paralleler Bildgebung (Pruessmann, Weiger, Scheidegger, & Boesiger, 1999). Allerdings waren in der zentralen orbitofrontalen und ventromedialen frontalen Region weiter deutliche Auslöschungen zu beobachten, so dass über Aktivierungsunterschiede in dieser Region keine Aussagen möglich sind. Aktuellere Entwicklungen auf dem Gebiet der MRT-Sequenztechniken (Weiskopf, Hutton, Josephs, Turner, & Deichmann, 2007) könnten helfen, derartige Probleme künftig weiter einzuschränken.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Aufgaben zum Umkehrlernen werden als ein Verhaltensmaß zur Erfassung von mangelnder kognitiver Flexibilität bei chronischen Substanzkonsumenten diskutiert, die möglicherweise zur Entstehung und Aufrechterhaltung des kompulsivem Substanzkonsums beiträgt (Everitt, 2014; Fineberg et al., 2014; Jentsch et al., 2014). Die vorliegende Studie lieferte die ersten Einblicke in die Verhaltensleistungen und Hirnaktivierungsmuster von regelmäßigen Cannabiskonsumenten bei einem probabilistischen Umkehrlernparadigma. Sie fand allenfalls subtile Hinweise auf Verhaltensdefizite bei den Cannabiskonsumenten, und bei den vorhandenen subtilen Aktivierungsunterschieden im ventromedialen Frontallappen sind konfundierende Einflüsse von Hintergrundvariablen (besonders: Depressivität) nicht auszuschließen. Diesem Nullbefund sollte aber aufgrund methodischer Beschränkungen (besonders der begrenzten Stichprobengröße, der variablen Konsumhäufigkeit innerhalb der Kohorte, und Schwächen des Paradigmas selbst) kein zu starkes Gewicht beigemessen werden. Auf jeden Fall sollte ein stärkerer Fokus auf Intensivkonsumenten (d.h. tägliche bzw. abhängige Cannabiskonsumenten) gelegt werden, da etwaige Auswirkungen des chronischen Konsums hier am wahrscheinlichsten zu Tage treten (z.B. Bolla et al., 2005). Außerdem kann die Sensitivität für potenzielle Defizite möglicherweise durch die Verwendung von neu entwickelten, differenzierteren Umkehrlern-Paradigmen erhöht werden.

Manche Studien weisen darauf hin, dass die Konsumenten bestimmter Substanzklassen anfälliger für Umkehrlerndefizite sind als die Konsumenten anderer Substanzklassen (Ersche et al., 2008), so dass kritisch zu erwägen ist, ob Cannabiskonsumenten weniger anfällig für Umkehrlerndefizite sind. Die konsistentesten Defizite werden bislang bei Kokainabhängigen beobachtet, also einer Substanz, die unmittelbar auf die Dopamintransmission einwirkt, und durch PET-Ligandenstudien bei Abhängigen mit nichtakuten Störungen von dopaminergen Funktionen (z.B. einer geringeren striatalen D2/D3-Rezeptorverfügbarkeit und Dopaminausschüttung) in Verbindung gebracht wird (Sulzer, 2011; Volkow et al., 2009). Pa-

rallel weisen bei Gesunden besonders pharmakologische (Cools et al., 2007; Dodds et al., 2008) und genetische Imaging-Studien mit Umkehrlernaufgaben (Jocham et al., 2009; Krugel et al., 2009) auf einen modulatorischen Einfluss von dopaminergen Mechanismen hin (Cools, 2011). Dopaminerge Störungen bieten in diesem Sinne einen möglichen, biologisch plausiblen Wirkmechanismus für veränderte Umkehrlernprozesse bei Substanzkonsumenten (vgl. auch: Deserno et al., 2015). Obwohl endocannabinoide Mechanismen eine regulierende Funktion bei der mesocorticolimbischen Dopamintransmission erfüllen (Oleson & Cheer, 2012), und tierexperimentelle Studien akute und nichtakute Effekte von Cannabinoiden auf die Dopamintransmission zeigen (Melis et al., 2005), sind empirische Belege für komplementäre Effekte bei menschlichen Cannabiskonsumenten rar (Bloomfield, Morgan, Egerton, et al., 2014; Bossong et al., 2015), und weisen insgesamt auf allenfalls subtile Veränderungen hin (für eine aktuelle Übersicht: Sami et al., 2015). Hier mag ein kritischer Unterschied zwischen Cannabis und anderen Rauschdrogen liegen. Andererseits kann spekuliert werden, ob die Vulnerabilität von Cannabiskonsumenten von genetischen Merkmalen abhängt, die einen modulatorischen Einfluss auf dopaminerge Funktionen ausüben (z.B. dem DRD2/ANKK-Genotyp: Verdejo-Garcia et al., 2015), d.h. Umkehrlerndefizite bevorzugt bei Cannabiskonsumenten mit bestimmten genetischen Risikofaktoren auftreten, wobei derartige Analysen naturgemäß erheblich umfangreichere Probandenkollektive voraussetzen.

Auf jeden Fall stellen Umkehrlernparadigmen ein interessantes Forschungsinstrument dar, dessen Potenziale im Bereich der Cannabisforschung bislang nicht ausreichend geprüft wurden. Die vorliegende Studie stellte einen ersten Schritt auf diesem Weg dar, gestattet aber keine abschließenden Bewertungen.

5 Studie C: Risikowahlverhalten bei Cannabiskonsumenten

Eine weitere Ursache für defizitäre Leistungen von chronischen Cannabiskonsumenten bei der *Iowa Gambling Task* (IGT: Bolla et al., 2005; Lamers et al., 2006), die aufgrund der allgemeineren Literatur zu dieser Aufgabe diskutiert werden kann, könnte in einer generellen Bereitschaft der Betroffenen liegen, sich häufiger auf riskante Situationen einzulassen, in denen (ähnlich wie bei den „schlechten“ Decks der IGT) sowohl die Aussicht auf hohe Belohnungen, als auch die Gefahr von hohen Strafen besteht (M. Brand et al., 2007; Dunn et al., 2006). Die Anfälligkeit von Cannabiskonsumenten zu riskanten Verhaltensentscheidungen wird erst in jüngster Zeit systematischer mit experimentellen Methoden untersucht, und die Erkenntnisse zu den neurophysiologischen Grundlagen der Risikoverarbeitung bleiben beschränkt (De Bellis et al., 2013; Reske et al., 2015). Vor diesem Hintergrund sollte die folgende fMRI-Studie prüfen, ob regelmäßige Cannabiskonsumenten veränderte Verhaltens- und Hirnaktivierungsmuster bei der Bearbeitung einer Risikowahlaufgabe zeigen.

5.1 Allgemeiner Hintergrund

5.1.1 Risiko: Allgemeine Begrifflichkeiten und Konzepte

Die psychologischen und neurophysiologischen Grundlagen von Risikowahlverhalten stellen ein Forschungsgebiet dar, das in der neurologischen bzw. psychiatrischen Forschung wie in der Ökonomie einen starken Bedeutungszuwachs erfahren hat. Grundsätzlich ist zu beachten, dass „Risiko“ in der Ökonomie nicht (wie im alltäglichen Verständnis, oder in der klinischen Forschung üblich) zwingend einen Konflikt zwischen unsicheren Gewinn- *und* Verlustaussichten voraussetzt, sondern sich an der statistischen Varianz der unsicheren Handlungsausgänge orientiert, unabhängig davon, ob Gewinne oder Verluste angekündigt werden (Figner & Weber, 2011; Schonberg et al., 2011; Tobler & Weber, 2014). Allerdings werden die meisten der folgenden Befunde aus Studien stammen, bei denen riskante Wahloptionen mit möglichen Gewinnen *und* Verlusten verknüpft sind. Außerdem wird in der Ökonomie häufig zwischen **riskanten** Entscheidungen im engeren Sinne unterschieden, bei denen die Höhe der möglichen Gewinne und Verluste sowie deren Auftretenswahrscheinlichkeiten explizit definiert sind, und **unsicheren** Entscheidungen, bei denen diese objektiven Informationen fehlen ("decision under risk" vs. "decision under ambiguity": siehe Schonberg et al., 2011). Die IGT wird häufig als Mischung dieser Entscheidungsformen aufgefasst: Dabei stellen die frühen Durchgänge eine unsichere Entscheidungssituation dar, weil keine Informationen über die Risiken der Decks zur Verfügung gestellt werden, während die späteren Durchgängen den

Charakter einer Risikoaufgabe entwickeln, *falls* die Probanden lernen, aus den Feedbacks den Risikogehalt der Decks abzuschätzen (M. Brand et al., 2007). Um diese impliziten Lernanforderungen der IGT zu minimieren, wurde eine Reihe von experimentellen Paradigmen entwickelt, die (in Anlehnung an klassische Lotterie-Aufgaben aus der ökonomischen Forschung) die Höhe der Gewinn- und Verlustalternativen, sowie deren Auftretenswahrscheinlichkeiten explizit darbieten, und eine arithmetische Abschätzung des Risikogehalts der Alternativen ermöglichen, z.B. die *Cambridge Gambling Task* (Rogers, Everitt, et al., 1999), die *Cambridge Risk Task* (Rogers, Owen, et al., 1999), oder die *Game of Dice* (M. Brand et al., 2005) - Aufgabe (allgemeine Übersicht: Schiebener & Brand, 2015).

Während ein Einfluss von affektiven Prozessen auf Risikoentscheidungen seit langem diskutiert wird (Übersicht: Loewenstein, Weber, Hsee, & Welch, 2001), wurde diese Annahme in den Neurowissenschaften besonders durch frühe Studien mit der IGT gefördert, die beobachteten, dass Gesunde bei Wahlen von den riskanteren „schlechten“ Decks im Aufgabenverlauf gesteigerte Hautleitfähigkeitsreaktionen entwickeln, die als körperlicher (und mutmaßlich: unbewusster) Ausdruck von affektiven Reaktionen auf die riskanten Wahloptionen interpretiert wurden (Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1997). Sie bilden einen wichtigen Anhaltspunkt für die einflussreiche „somatische Marker“-Hypothese (Damasio, Tranel, & Damasio, 1991), die annimmt, dass die gedankliche oder physische Konfrontation mit Stimuli, die das mögliche Eintreten von Belohnungen oder Strafen ankündigen, emotionale körperliche Reaktionen (=somatische Marker) auslöst, deren interozeptive Wahrnehmung als „Bauchgefühl“ laufende Entscheidungsprozesse beeinflusst (Bechara & Damasio, 2005; für eine kritische Diskussion: Dunn et al., 2006). Allerdings wird diskutiert, in welchem Umfang klassische ökonomische Risikoaufgaben, bei denen die Wahrscheinlichkeiten und Punkt- oder Geldbeträge der Wahloptionen explizit dargeboten werden, geeignet sind, die starke Zunahme der affektiven Erregung abzubilden, die häufig als ein kritisches Bestimmungsstück von alltäglichem Risikoverhalten angesehen wird (Figner & Weber, 2011; Lauriola et al., 2014; Schonberg et al., 2011).

Möglicherweise wird dieser Aspekt effizienter durch Risiko-Aufgaben abgebildet, bei denen die Probanden mit einer Sequenz von aufeinander aufbauenden Entscheidungen konfrontiert werden, die mit eskalierenden Gewinn- und Verlustaussichten assoziiert sind, und dadurch ein Gefühl von wachsender Anspannung oder Erregung auslösen sollen. Ein prominentes Beispiel bietet die *Balloon Analogue Risk Task* (BART: Lejuez et al., 2002): Bei der Aufgabe wird auf einem Bildschirm ein Luftballon präsentiert, den die Probanden durch das wiederholte Drücken einer Taste sukzessive aufblasen können, wobei jede Pumpreaktion ei-

nen angebotenen Geldgewinn um einen festen Betrag erhöht. Die Probanden können nach jeder erfolgreichen Pumpreaktion entscheiden, ob sie den gesammelten Geldbetrag kassieren, oder eine weitere Pumpreaktion riskieren, denn für jeden Ballon ist eine zufällige Anzahl von Pumpreaktionen definiert, die zu einer Explosion des Ballons und zum Verlust des bislang angebotenen Betrags führt. Dabei wird meist die durchschnittliche Anzahl der Pumpreaktionen in den erfolgreichen Durchgängen (=ohne Explosionen) als Indikator für die Risikoneigung verwendet. Für die vorliegende Studie ist eine andere Aufgabe mit einem ähnlichen Prinzip von besonderem Interesse, das *Risky Gains*-Paradigma (Paulus, Rogalsky, Simmons, Feinstein, & Stein, 2003): Hier haben die Probanden bei jedem Durchgang die Möglichkeit, anfangs einen kleinen, sicheren Gewinn von +20 Punkten zu kassieren, oder abzuwarten, ob ein Gewinn von +40 Punkten, und anschließend ein Gewinn von +80 Punkten angeboten wird, wobei aber auch das Risiko besteht, -40 bzw. -80 Punkte zu verlieren. Anders als bei der BART, wo die Probanden das Tempo der Pumpreaktionen selbst bestimmen, steht für jede Wahlphase (+20→+40→+80) nur jeweils eine Sekunde zur Verfügung, was einen zusätzlichen Zeitdruck herstellt.

5.1.2 Neurale Korrelate der Risikoverarbeitung

Mittlerweile gestatten Läsions- und funktionelle Bildgebungsstudien genauere Einblicke in die Hirnstrukturen, die an Risikoentscheidungen mitwirken (Fellows, 2011; Mohr, Biele, & Heekeren, 2010; Schonberg et al., 2011; Tobler & Weber, 2014). So wurde bei Amygdala- (z.B. Weller, Levin, Shiv, & Bechara, 2007) und besonders bei VMPFC-Patienten (z.B. Clark et al., 2008; Weller et al., 2007; Xi et al., 2011) wiederholt eine vermehrte Neigung zu riskanten Wahlentscheidungen beobachtet. Dieses *risikosuchende* Verhalten nach VMPFC-Läsionen könnte erwarten lassen, dass stärkere VMPFC-Aktivierungen bei Gesunden mit risikovermeidendem Verhalten einhergehen, aber das scheint nicht zwingend der Fall zu sein (Zald & Andreotti, 2010), denn es wurden wiederholt *positive* Assoziationen zwischen dem VMPFC-Aktivitätsniveau und *risikosuchendem* Wahlverhalten beobachtet (Kuhnen & Knutson, 2005; Tobler, O'Doherty, Dolan, & Schultz, 2007).

Abweichende Verhaltensmuster werden auch bei Insula-Läsionen beobachtet, denn es werden sowohl gesteigerte (Clark et al., 2008) als auch geringere Risikoneigungen (Weller, Levin, Shiv, & Bechara, 2009) berichtet. Allerdings finden beide Studien, dass die Insula-Patienten ihr Entscheidungsverhalten weniger variabel an den jeweiligen Risikogehalt der angebotenen Optionen anpassen, was auf eine Beteiligung der Insula an der Risikoadaptation hinweist (Levin et al., 2012). Dies wird auch durch funktionelle Bildgebungsstudien nahege-

legt, die regelmäßig risikobedingte Aktivierungssteigerungen in der anterioren Insula (z.B. Paulus et al., 2003; Preuschoff, Bossaerts, & Quartz, 2006; Preuschoff, Quartz, & Bossaerts, 2008; Rao, Korczykowski, Pluta, Hoang, & Detre, 2008; Schonberg et al., 2012; Xue et al., 2009) bzw. benachbarten Bereichen des inferioren frontalen Gyrus (Christopoulos, Tobler, Bossaerts, Dolan, & Schultz, 2009) bzw. lateralen OFC (Rogers, Owen, et al., 1999; Tobler et al., 2007) finden. Manche Studien beobachten, dass Individuen, die allgemein eine stärkere Neigung zu risikovermeidendem Verhalten zeigen, während riskanter Entscheidungen (d.h. entgegen ihrer natürlichen Neigung) ausgeprägtere insuläre Aktivierungen zeigen (Rudorf, Preuschoff, & Weber, 2012; Tobler et al., 2007). Andere Studien berichten, dass Verhaltenswechseln hin zu risikovermeidendem Wahlverhalten verstärkte anteriore Insula-Aktivierungen im Vordurchgang vorausgehen (Fukunaga, Brown, & Bogg, 2012; Helfinstein et al., 2014; Kuhnen & Knutson, 2005; Paulus et al., 2003). Solche Befunde sind mit Vorstellungen vereinbar, wonach diese insulären Aktivierungen ein aversives Warnsignal reflektieren, das mit wachsendem Risiko ansteigt, und ab einer bestimmten Schwelle eine Abwendung vom riskanten Verhalten bewirkt (Claus, Ewing, Filbey, Sabineni, & Hutchison, 2011; Gowin et al., 2013; Levin et al., 2012). Sie passen auch zur „somatischen Marker“-Hypothese, die annimmt, dass die Insula eine kritische Rolle bei der bewussten interozeptiven Wahrnehmung der körperlichen affektiven Reaktionen auf antizipierte Belohnungs- oder Bestrafungsreize spielt (Bechara & Damasio, 2005).

Ähnliche risikoassoziierte Aktivierungen werden auch im dorsalen ACC bzw. angrenzenden DMPFC-Bereichen beobachtet (z.B. Brown & Braver, 2007; Christopoulos et al., 2009; Rao et al., 2008; Rudorf et al., 2012; Schonberg et al., 2012; Xue et al., 2009). Teilweise werden vergleichbare negative Assoziationen zwischen dem Grad der risikoassoziierten Aktivierungen und der individuellen Neigung zu riskantem Wahlverhalten berichtet (Brown & Braver, 2007; Claus & Hutchison, 2012). Darüber hinaus wurde bei einer fMRI-Adaptation der BART-Aufgabe beobachtet, dass *sichere* Wahlentscheidungen (d.h. gegen weitere Pumpreaktionen) mit steigender Zahl der zuvor ausgeführten Pumpreaktionen (=wachsendem Risiko) mit einer zunehmenden Aktivierung des dorsalen ACC (und der anterioren Insula) assoziiert waren (Fukunaga et al., 2012; vgl. auch: Helfinstein et al., 2014). Auch diese Befunde könnten als Warnsignal interpretiert werden, das wachsende Risikoerwartungen (Brown & Braver, 2007), oder stärker werdende Verlustaversion (Fukunaga et al., 2012) widerspiegelt.

Daneben können risikoassoziierte Aktivierungen eine Reihe von anderen Strukturen betreffen, z.B. den Thalamus (Rao et al., 2008; Xue et al., 2009), Parietallappen (Fishbein et

al., 2005; Huettel, 2006; Schonberg et al., 2012; Xue et al., 2009), das ventrale (und dorsale) Striatum (Kuhnen & Knutson, 2005; Rudorf et al., 2012; Xue et al., 2009), oder den DLPFC (Rao et al., 2008; Schonberg et al., 2012): Vereinzelt berichten Studien, dass die zeitweilige Blockade des rechten DLPFC durch niederfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation riskante Entscheidungen bei der *Cambridge Risk Task* fördert (Knoch et al., 2006), während umgekehrt eine Stimulation des rechten DLPFC durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) zu weniger riskantem Verhalten führt (Fecteau et al., 2007), was eine regulatorisch-inhibitorische Rolle des DLPFC nahelegt. Allerdings existieren auch Studien, die umgekehrt bei DLPFC-geschädigten Patienten keine signifikant gesteigerte Risikoneigung beobachten (Manes et al., 2002; Xi et al., 2011), so dass zu klären bleibt, in welchen Kontexten die Region kritisch für die Risiko-Kontrolle ist.

5.1.3 Risikoverarbeitung innerhalb der Suchtforschung

Störungen der Risikowahrnehmung bzw. -präferenz sind auch für die Suchtforschung von zentralem Interesse (Gowin et al., 2013): Drogenkonsum kann nicht nur selbst als Verhalten aufgefasst werden, das neben belohnenden Rauschwirkungen gelegentlich auch das Risiko von akuten und längerfristigen negativen Folgen (z.B. Übelkeit, Schwindel, Panikzustände, Krankheiten) birgt. Darüber hinaus kann der Drogenrausch durch seine enthemmende Wirkung die Bereitschaft zu anderen riskanten Verhaltensweisen (z.B. Autofahrten unter Drogeneinfluss, ungeschützten Sexualverkehr) fördern. Zu beachten ist, dass die Zusammenhänge zwischen vermehrten Risikoneigungen und Substanzkonsum auf bidirektionalen Kausalbeziehungen beruhen können: Einerseits können vorhandene Prädispositionen zu vermehrtem Risikoverhalten (z.B. *Sensation Seeking*, d.h. die traitartige Neigung, nach neuen und intensiven Erfahrungen zu suchen: Zuckerman, 2007; Zuckerman et al., 1978) die Bereitschaft zum Experimentieren mit Drogen begünstigen (Lauriola et al., 2014; Nees et al., 2012; Verdejo-Garcia et al., 2008). Andererseits stellt sich aber die Frage, inwieweit Drogenkonsum akute (und möglicherweise: chronische) Störungen von Hirnfunktionen auslöst, die eine veränderte Wahrnehmung von Risikosituationen bzw. eine mangelnde Inhibition von riskanten Verhaltensimpulsen begünstigen (siehe: de Wit, 2009; Verdejo-Garcia et al., 2008).

Dies ist zu berücksichtigen, wenn man die wachsende Literatur von Studien betrachtet, die quer- und auch längsschnittliche Zusammenhänge zwischen chronischem Drogenkonsum und riskanten Verhaltenstendenzen bei experimentellen Risikoaufgaben berichten, wobei deren Stärke für unterschiedliche Substanzklassen zu variieren scheint (z.B. M. Brand, Roth-Bauer, Driessen, & Markowitsch, 2008; Ersche, Roiser, et al., 2005; Fernie et al., 2013;

Fishbein et al., 2005; Lejuez et al., 2003; Rogers, Everitt, et al., 1999). Das gilt auch für funktionelle Bildgebungsstudien mit Risikoaufgaben, die abweichende Aktivierungen in Arealen beobachten, die häufig mit Risikoverarbeitung assoziiert werden, z.B. im OFC (Ersche, Fletcher, et al., 2005; Ersche et al., 2006), rechten DLPFC (Ersche, Fletcher, et al., 2005; Galván et al., 2013; Reske et al., 2015), perigenualen (Gowin, Stewart, et al., 2014) und dorsalen ACC bzw. DMPFC (Bjork, Momenan, Smith, & Hommer, 2008; Bogg, Fukunaga, Finn, & Brown, 2012; Claus & Hutchison, 2012; Fishbein et al., 2005), oder in der Insula (Gowin, Harle, et al., 2014; Gowin, Stewart, et al., 2014; Reske et al., 2015).

Gerade die Insula hat sich in der Suchtforschung zu einem prominenten Forschungsthema entwickelt: Sie wird nicht nur als kritisch für die bewusste interozeptive Wahrnehmung der körperlichen und affektiven Veränderungen im akuten Rauschzustand angesehen (Naqvi & Bechara, 2006), oder für die Wahrnehmung der motivationalen Bedürfniszustände („Craving“) während des Verlangens nach der Droge (Naqvi, Rudrauf, Damasio, & Bechara, 2007). Darüber hinaus wird im Sinne der „somatischen Marker“-Hypothese diskutiert, dass interozeptive Funktionsstörungen der Insula bei chronischen Substanzkonsumenten negative Auswirkungen auf motivationale Entscheidungsprozesse haben können, weil sie die Wahrnehmung von somatischen Markern stören, die das potenzielle Auftreten von aversiver Handlungsauswirkungen bzw. -risiken) ankündigen: Das könnte helfen, bei Abhängigen die Aufrechterhaltung des riskanten Konsumverhaltens trotz vorhersehbarer negativer Konsequenzen zu erklären (z.B. Naqvi, Gaznick, Tranel, & Bechara, 2014; Verdejo-García & Bechara, 2009). Dafür spricht z.B. eine fMRI-Studie mit dem *Risky Gains*-Paradigma (Gowin, Harle, et al., 2014), die berichtet, dass entgiftete Methamphetamin-Abhängige, die während riskanter Wahlentscheidungen stärkere Aktivierungen der anterioren Insula aufwiesen als während sicherer Wahlentscheidungen, eine bessere Rückfallprognose besaßen als Abhängige, die eine unspezifische Aktivierung der Insula bei beiden Aufgabenbedingungen zeigten, d.h. nicht zwischen riskanten und sicheren Wahlen differenzierten.

5.1.4 Der Einfluss von Cannabis auf Risikowahlverhalten

Weitgehend unklar bleibt, ob vergleichbare Zusammenhänge mit Risikoverhalten auch bei chronischen Cannabiskonsumenten bestehen: Zwar werden häufiger Zusammenhänge zwischen akutem Cannabiskonsum und riskanten Verhaltensweisen im Alltagsleben hergestellt, z.B. ungeschütztem Geschlechtsverkehr (Anderson & Stein, 2011), oder rücksichtslosem Fahren unter Drogeneinfluss (Asbridge et al., 2012), aber es liegen begrenzte Erkenntnisse aus

Studien vor, bei denen der Einfluss von Cannabiskonsum auf das Risikoverhalten bei experimentellen Risikoaufgaben unmittelbar beobachtet wurde.

Zum einen zeigen Studien, bei denen der akute Einfluss von THC untersucht wurde, meist *keine* Steigerungen der Risikobereitschaft (Desrosiers, Ramaekers, Chauchard, Gorelick, & Huestis, 2015; Metrik et al., 2012; Weinstein, Brickner, Lerman, Greeland, Bloch, Lester, Chisin, Mechoulam, et al., 2008), oder weisen vereinzelt auf ein *konservativeres* Entscheidungsverhalten hin (Rogers, Wakeley, Robson, Bhagwagar, & Makela, 2007), das sogar darauf hindeuten könnte, dass die Probanden versuchen, die wahrgenommenen Rauschwirkungen bewusst durch vorsichtigeres Handeln zu kompensieren. Das wäre auch mit Beobachtungen aus Fahrsimulator-Studien kompatibel, die bei Probanden unter akutem THC-Einfluss häufiger eine langsamere und vorsichtiger Fahrweise beobachten (Sewell, Poling, & Sofuoglu, 2009). Gelegentliche Positivbefunde, die zumindest bei sehr hohen Dosierungen eine stärkere Risikoneigung beobachten (Lane, Cherek, Tcheremissine, Lieving, & Pietras, 2005; Weinstein, Brickner, Lerman, Greeland, Bloch, Lester, Chisin, Sarne, et al., 2008), könnten auch damit zusammenhängen, dass diese willentliche Selbstkontrolle bei stärkeren Rauschzuständen nicht länger aufrechterhalten werden kann.

Zum anderen berichten verschiedene Studien, bei denen Cannabiskonsumenten außerhalb des akuten Rauschzustands untersucht wurden, Verhaltensdefizite bei Risikoaufgaben (J. E. Grant et al., 2012; Griffith-Lendering, Huijbregts, Vollebergh, & Swaab, 2012; Hanson et al., 2014). Allerdings steht diesen Positivbefunden eine Reihe von Nullbefunden gegenüber (Bishara et al., 2009; Butler & Montgomery, 2004; Fischer et al., 2015; Gilman, Calderon, Curran, & Evins, 2015; Gonzalez et al., 2012; M. J. Morgan et al., 2006). Tatsächlich beobachtet eine tDCS-Studie (Boggio et al., 2010) sogar, dass Cannabiskonsumenten in der Kontrollbedingung ohne Stimulation ein *konservativeres* Risikoverhalten bei der Cambridge Risk Task zeigten als nichtkonsumierende Kontrollprobanden, was auf eine stärkere *Risikovermeidung* der Konsumenten hinweisen könnte. Allerdings zeigte diese Studie auch, dass eine aktive tDCS-Stimulation des DLPFC nicht (wie bei der Kontrollgruppe: Fecteau et al., 2007) mit einer weiteren *Abnahme* des Risikowahlverhaltens assoziiert war, sondern umgekehrt eine *Zunahme* an riskanten Wahlentscheidungen bewirkte (Boggio et al., 2010), was tatsächlich auf eine abweichende funktionelle Organisation der risikoverarbeitenden Hirnareale bei Cannabiskonsumenten hinweisen könnte. Möglicherweise ist regelmäßiger Cannabiskonsum mit subtilen Veränderungen der neuralen Risikoverarbeitung verbunden, die gerade in den bewussten Entscheidungssituationen, die durch die experimentellen Untersuchungen hergestellt werden, bis zu einem gewissen Grad kompensiert werden: Allerdings würden auch solche

kompensatorischen Mechanismen abweichende Hirnaktivierungen erwarten lassen, ggf. eine Mehraktivierung der aufgabenkritischen Strukturen, oder eine Aktivierung von ergänzenden Arealen (z.B. frontoparietalen Netzwerken, die im Allgemeinen mit kognitiven Kontrollprozessen assoziiert werden: Niendam et al., 2012).

Bedauerlicherweise liegen kaum Daten aus funktionellen Bildgebungsstudien vor, die eine spezifischere Prüfung dieser Annahme bei Cannabiskonsumenten gestatten. Dazu gehört eine fMRI-Studie bei männlichen Jugendlichen mit cannabisbezogenen Störungen, die nach einem Monat Abstinenz untersucht wurden (De Bellis et al., 2013): Das Paradigma umfasste eine „Risiko“-Bedingung mit zwei Wahlalternativen, von denen jeweils die eine mit einem finanziellen Gewinn assoziiert war, wobei die Probanden aber zum Entscheidungszeitpunkt nicht wussten, welche Alternative richtig war (=50:50 Risiko). Verglichen mit gesunden und psychiatrischen Kontrollprobanden zeigten die abstinenten Cannabiskonsumenten stärkere risikoassoziierte Aktivierungen, die hauptsächlich posteriore Areale im linken superioren parietalen und lateralen occipitalen Cortex, sowie im Präcuneus betrafen.

Weitere Hinweise liefert eine jüngst erschienene fMRI-Studie mit dem *Risky Gains*-Paradigma (Reske et al., 2015), die gelegentliche Stimulanzienkonsumenten untersuchte, aber für Zusatzanalysen zwei Subgruppen mit begrenzten (<50x Lebenszeit) und umfangreichen (>1000x Lebenszeit) Cannabiserfahrungen bildete. Dabei zeigten die Stimulanzienkonsumenten mit umfangreichen Cannabiserfahrungen im Vergleich zu Kontrollprobanden und Stimulanzienkonsumenten mit geringen Cannabiserfahrungen abweichende risikoassoziierte Aktivierungen in der rechten anterioren Insula und dorsalen, inferioren und medialen PFC-Arealen, im dorsalen Striatum und Thalamus, im posterioren Cingulum sowie parietalen und temporalen Arealen. Allerdings werden neben der kumulativen Lebenszeiterfahrung keine genaueren Informationen zum aktuellen Konsumverhalten der cannabiserfahrenen Konsumenten mitgeteilt. Außerdem ist angesichts des Beikonsums von Stimulanzien (und eines tendenziell häufigeren Konsums von Alkohol und anderen psychotropen Substanzen) schwer abzugrenzen, ob die vorhandenen Unterschiede spezifische Auswirkungen des Cannabiskonsums darstellen, oder alternativ eine vermehrte Bereitschaft zum polytoxikomanen Konsum von multiplen Substanzen widerspiegeln. Weitere Erkenntnisse bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten ohne größeren Stimulanzienbeikonsum wären insofern wünschenswert.

5.2 Fragestellungen und Hypothesen

Die vorliegende Studie sollte das Risikoentscheidungsverhalten und assoziierte Hirnaktivierungen bei regelmäßigen Cannabiskonsumenten mit dem *Risky Gains*-Paradigma (Paulus et al., 2003) untersuchen.

Dabei wurden die folgenden Hypothesen zugrunde gelegt.

Hypothese 1: Regelmäßige Cannabiskonsumenten zeigen eine stärkere Neigung zu Risikowahlverhalten als nichtkonsumierende Kontrollprobanden. Angesichts von früheren Studien mit Cannabiskonsumenten, die bei der IGT eine Präferenz für die riskanteren „schlechten“ Decks gezeigt hatten, wurde eine vermehrte Neigung zu riskanten Wahlreaktionen erwartet.

Hypothese 2: Regelmäßige Cannabiskonsumenten zeigen abweichende Aktivierungsmuster in risikoassoziierten Hirnarealen. Vorhandene Studien bei Konsumenten aus anderer Substanzklassen legen vor allem beeinträchtigte Aktivierungen der Insula und des dorsalen anterioren Cingulums bzw. benachbarter dorsomedial präfrontaler Cortexbereiche nahe, die meist in der antizipatorischen bzw. Entscheidungsphase beobachtet werden (d.h. bevor die riskanten Wahlentscheidungen zu einem negativen Feedback führen konnten). Sollten die Cannabiskonsumenten intakte Verhaltensleistungen zeigen, ist analog zu Beobachtungen in anderen Funktionsbereichen (z.B. Arbeitsgedächtnis: Kanayama et al., 2004) zu erwägen, dass vorhandene Funktionsdefizite durch Mehraktivierungen in anderen Netzwerken kompensiert werden: Diese Kompensation könnte in einer Mehraktivierung der aufgabentypischen Areale bestehen, die auch von den Kontrollprobanden aktiviert werden, oder in einer zusätzlichen Rekrutierung von anderen Regionen, z.B. dorsalen frontoparietalen Arealen, die häufig mit kognitiven (z.B. inhibitorischen) Kontrollprozessen assoziiert werden (Niendam et al., 2012).

Hypothese 3: Das Verhalten und die Hirnaktivierungsmuster der regelmäßigen Cannabiskonsumenten hängen mit cannabisbezogenen Konsummerkmalen zusammen. Basierend auf einer Reihe von Studien mit motivationalen Paradigmen (z.B. der IGT), bei denen Assoziationen zu Cannabis-Konsumparametern berichtet wurden, sollte explorativ geprüft werden, ob vergleichbare Assoziationen innerhalb der Cannabisgruppe bestehen: Dabei wäre zu erwarten, dass eine höhere Konsumhäufigkeit (Bolla et al., 2005), kürzere Abstinenzdauer, stärkere Entzugssymptome (Filbey et al., 2013; Nestor et al., 2010), ein früheres Einstiegsalter (Jager et al., 2013; Vaidya et al., 2012), und eine längere Konsumdauer bzw. höhere kumulative Le-

benszeitdosis (Nestor et al., 2010) mit stärkeren Verhaltens- und Bildgebungsveränderungen assoziiert ist.

Hypothese 4: Beobachtete Gruppenunterschiede können durch konfundierte Unterschiede bei affektiven Hintergrundmerkmalen oder risikoassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen zu erklären sein. Angesichts der zentralen Rolle von affektiven Prozessen bei Risikoentscheidungen (Figner & Weber, 2011; Loewenstein et al., 2001; Schiebener & Brand, 2015) ist mit der Möglichkeit zu rechnen, dass situative oder dispositionelle Veränderungen der Affektverarbeitung (z.B. Ängstlichkeit, Depressivität) das Risikowahlverhalten beeinflussen. Zum Beispiel wurde bei klinisch depressiven Patienten wiederholt abweichendes Entscheidungsverhalten in Risikosituationen berichtet (Murphy et al., 2001; Must et al., 2006). Außerdem existieren Hinweise, dass Verhaltensleistungen und Hirnaktivierungen bei Risikoaufgaben mit risikoassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen wie *Sensation Seeking* und Impulsivität korrelieren (z.B. Bogg et al., 2012; Kruschwitz, Simmons, Flagan, & Paulus, 2012; Lauriola et al., 2014; Leland & Paulus, 2005; Paulus et al., 2003). Da regelmäßige Cannabiskonsumenten häufiger stärkere Ausprägungen dieser Persönlichkeitsmerkmale zeigen (Dougherty et al., 2013; Moreno et al., 2012; Reske et al., 2015), ist kritisch zu erwägen, dass beobachtete Verhaltens- und Aktivierungsunterschiede zwischen Cannabis- und nichtkonsumierenden Kontrollprobanden nicht durch den Cannabiskonsum selbst zu erklären sind, sondern mit diesen konfundierten (und möglicherweise prämorbid) Hintergrundfaktoren zusammenhängen.

5.3 Methodik

Das folgende Experiment wurde gemeinsam mit dem probabilistischen Umkehrlernparadigma durchgeführt, das bereits in Studie B beschrieben wurde. Folglich wird für eine ausführlichere Beschreibung der Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien, und allgemeinen Untersuchungsabläufe auf Kapitel 4 verwiesen, und hauptsächlich auf die studienspezifischen Aspekte eingegangen.

5.3.1 Aufgabenbeschreibung: Risky Gains-Paradigma

Es wurde eine Adaptation des *Risky Gains*-Paradigmas (Paulus et al., 2003) verwendet. Bei jedem Durchgang wird in aufsteigender Reihenfolge ein möglicher Gewinn von +20, +40 oder +80 Punkten auf dem Bildschirm angeboten, wobei die Probanden durch einen ausreichend schnellen Tastendruck den aktuell präsentierten Punktwert akzeptieren können (siehe Abbildung 5-1). Allerdings wird nur der Erhalt der +20 Punkte garantiert, da bei jedem

Durchgang das Risiko besteht, dass anstatt einer Gewinnmöglichkeit von +40 Punkten ein Bestrafungsfeedback über -40 Punkten erscheint, bzw. dass statt einer Gewinnmöglichkeit von +80 Punkten ein Bestrafungsfeedback über -80 Punkte erscheint.

Das Originalparadigma umfasst 96 Durchgänge, wurde aber für die Studie auf 144 Durchgänge verlängert, um die statistische Power des Paradigmas auf Einzelprobandenebene zu erhöhen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die relative Verteilung der Bestrafungswahrscheinlichkeiten aus der Originalaufgabe erhalten blieb: Bei 81 Durchgängen bestand die Möglichkeit, durch Abwarten einen Gewinn von +80 zu erreichen, bei 27 Durchgängen wurde nur das Abwarten bis zur +80 bestraft (=ein Gewinn von +40 war möglich), und bei 36 Durchgängen wurde bereits das Abwarten bis zur +40 bestraft (=ein Gewinn von +20 war möglich). Die Darbietung erfolgte in randomisierter Folge. Die Häufigkeiten der drei Trial-Bedingungen waren so gewählt, dass eine durchgängige Wahl von +20, +40 oder +80 am Ende zu einer identischen Punktzahl führen würde, d.h. weder eine durchgängig „sichere“ noch eine durchgängig „riskante“ Wahlstrategie vorteilhaft ist, was den Proband/innen aber nicht mitgeteilt wird (Paulus et al., 2003).

Die tatsächliche Frequenz von Gewinn- und Verlustdurchgängen hing vom individuellen Reaktionsverhalten ab. Für die Analysen wurden insgesamt 6 Typen von Durchgängen unterschieden: „+20“ (Proband/in drückt rechtzeitig und erhält +20 Punkte, „sichere Wahl“), „+40“ (Proband/in drückt rechtzeitig und erhält +40 Punkte, „riskante Wahl“) und „+80“ (Proband/in drückt rechtzeitig und erhält +80 Punkte, „riskante Wahl“), „-40“ (Proband/in drückt nicht rechtzeitig und wird mit -40 Punkten bestraft: „riskanter Verlust“) und „-80“ (Proband/in drückt nicht rechtzeitig und erhält -80 Punkte: „riskanter Verlust“), sowie „Missing“ (Proband/in hat nicht gedrückt, obwohl ein Gewinn von +80 möglich gewesen wäre, was zu einem automatischen Punktabzug von 80 Punkten führt).

Der zeitliche Ablauf eines Einzeldurchgangs ist am Beispiel eines „+80“-Durchgangs in Abbildung 5-1 dargestellt. Jeder Durchgang dauerte insgesamt 4500 ms. Nach einem Ankündigungsreiz (Ausrufezeichen in der Mitte des Bildschirms, für 500 ms) wurden aufeinanderfolgend die +20, +40 und +80 Punkte für jeweils 1000 ms auf dem Bildschirm dargeboten. Wurde die Reaktionstaste während der Darbietung eines angebotenen Punktwerts gedrückt, folgte auf dem Bildschirm eine unmittelbare Rückmeldung („Sie gewinnen [20/40/80]... Punkte“). Handelte es sich um Bestrafungsdurchgänge, wurde anstelle von +40 bzw. +80 sofort eine -40 bzw. -80 Rückmeldung präsentiert, wobei die Farbe der Zahlen zusätzlich von schwarz nach rot wechselte. Sämtliche Rückmeldungen blieben bis zum Ende des Durchgangs (nach 4500 ms) auf dem Bildschirm. Abschließend erfolgte eine Aktualisierung des

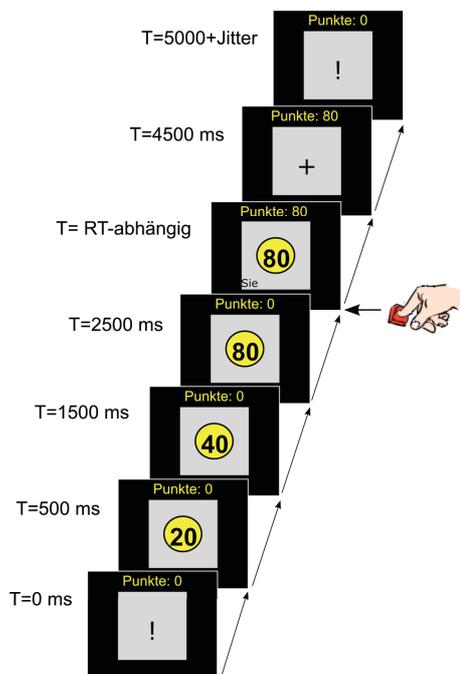
gesammelten Punktestands, der während des gesamten Experiments am oberen Bildschirmrand präsentiert wurde.

Jedem Einzeldurchgang folgte der Baseline-Stimulus in Form eines Fadenkreuzes in der Bildschirmmitte. Abweichend vom Originalparadigma wurde die Präsentationsdauer der Baseline variiert (jeweils 24 Durchgänge mit 500, 836, 1172, 1508, 1844, 2180, 2516 oder 2852 ms Dauer), und ergänzend 48 Null-Events mit dem Baseline-Stimulus (Dauer: jeweils 4500 ms) hinzugefügt, die zufällig in die Sequenz der aktiven Trials eingestreut wurden. Durch diese Modifikation sollte eine stärkere Variation der Inter-Stimulus-Intervalle, und eine effizientere statistische Modellierung der zeitlich überlappenden hämodynamischen Reaktionen auf die Einzel-Events erreicht werden (Amaro & Barker, 2006). Um zu vermeiden, dass Probanden aufgrund der variierenden zeitlichen Abstände gelegentlich den Beginn des Trials (d.h. die „+20“-Phase) verpassen, wurde als weitere Modifikation der oben beschriebene Ankündigungsreiz hinzugefügt.

Das Experiment dauerte insgesamt 20 Minuten.

Risky Gains-Paradigma

Zeitlicher Ablauf Trial
(Beispiel: "+80")



Trial-Klassen:

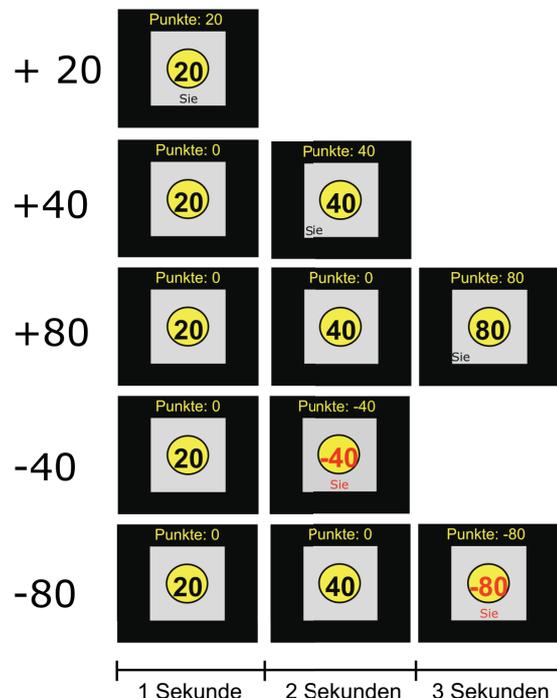


Abbildung 5-1 *Risky Gains*: Grafische Darstellung des Aufgabenprinzips. *Links*: Zeitlicher Ablauf eines Einzeldurchgangs. *Rechts*: Die fünf möglichen Ergebnisausgänge der Aufgabe.

5.3.1.1 Probandeninstruktion

Die Aufgabe wurde anhand von Originalinstruktionen (Leland & Paulus, 2005)⁵ vorgestellt:

- *Bei jeder Runde dieses Spiels werden Sie zunächst eine schwarze 20 sehen. Sie können die Reaktionstaste drücken, um den Betrag auf ihr Konto zu übertragen, ODER...*
- *Sie können warten, um nach dem Prinzip doppelt oder nichts um 40 Punkte zu spielen. Wenn Sie warten, und dann eine schwarze 40 erscheint, können Sie drücken, um den Betrag einzusammeln, ODER*
- *Sie können weiterspielen, indem Sie noch eine Sekunde länger auf die 80 warten.*
- *Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass eine rote 40 mit einem Minusvorzeichen erscheint. Das bedeutet, dass Ihnen 40 Punkte abgezogen werden, bevor es in die nächste Runde geht. Das gleiche gilt für den Fall, dass Sie eine schwarze 40 sehen, aber auf die 80 warten. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass eine rote 80 mit Minusvorzeichen erscheint, so dass Sie 80 Punkte verlieren.*
- *Wenn Sie eine schwarze 80 sehen, müssen Sie darauf achten, dass Sie rechtzeitig die Taste drücken. Ansonsten werden Sie 80 Punkte verlieren, weil Sie nicht aufgepasst haben.*
- *Also ist die 20 die sichere Wahl, weil Sie immer einen kleinen Betrag gewinnen. Die 40 und 80 dagegen sind die riskanten Wahlmöglichkeiten, weil Sie mehr gewinnen, aber auch mehr verlieren können.*
- *Denken Sie daran, dass Sie jedes Mal, wenn Sie eine schwarze Zahl sehen, genau eine Sekunde haben, um die Zahl mit einem Tastendruck zu wählen.*

Die Instruktionen wurden auf einem Laptop dargeboten, und endeten mit 10 Beispieldurchgängen, bei denen sich die Probanden mit der Darbietungsgeschwindigkeit und Bedienung vertraut machen konnten.

5.3.1.2 Verhaltensparameter

Zunächst wurde der prozentuale Anteil der sechs möglichen Ergebnisausgänge bestimmt (d.h. *sicherer Gewinn*: % (+20); *riskante Gewinne*: % (+40), % (+80); *riskante Verluste*: % (-40), % (-80); % (Auslassungen)). Um die allgemeine Risikobereitschaft der Probanden bei dieser Aufgabe zu erfassen, wurde als abhängige Variable zunächst der Prozentanteil der Risikowahlreaktionen berechnet: Da auch in den Durchgängen, bei denen eine Bestrafung erfolgte, eine Entscheidung für die riskante Wahlalternative vorausging, kann die Risikowahlbereit-

⁵ David Leland, persönliche Mitteilung. Übersetzung durch den Autor.

schaft als die Summe der Prozentanteile der Durchgänge mit riskanten Gewinnen und Verlusten operationalisiert werden:

$$\% \text{ Risikowahlreaktionen} = \sum \% (+40) + \% (+80) + \% (-40) + \% (-80).$$

Analog zu früheren Studien mit dem *Risky Gains*-Paradigma, bei denen eine Abnahme der Risikoneigung nach dem Erhalt von Strafen berichtet wurde (Gowin, Stewart, et al., 2014; Leland & Paulus, 2005; Paulus et al., 2003), wurden zusätzlich die *% Risikowahlreaktionen nach Gewinnen*, und die *% Risikowahlreaktionen nach Strafen* bestimmt. Um die Abhängigkeit des Risikowahlverhaltens vom vorherigen Feedback zu prüfen, wurden der Prozentanteil der Risikowahlreaktionen in einer zweifaktoriellen gemischten Varianzanalyse mit dem Messwiederholungsfaktor „Vorausgehendes Feedback“ (nach Gewinnen *versus* nach Strafen) und dem Zwischensubjekt-Faktor „Gruppenzugehörigkeit“ (Cannabis- *versus* Kontrollgruppe) ausgewertet. Um die Neigung zu einer Anpassung des Risikowahlverhaltens nach Strafen mit den Konsumparametern und anderen Hintergrundvariablen korrelieren zu können, wurde als ergänzende abhängige Variable das Differenzmaß *Risikoanpassung nach Strafen* berechnet:

$$\text{Risikoanpassung nach Strafen} = \begin{array}{l} \% \text{ Risikowahlverhalten nach Strafen} \\ \textit{minus} \\ \% \text{ Risikowahlverhalten nach Gewinnen} \end{array}$$

Bei der späteren Interpretation des Parameters ist zu beachten, dass *negative* Werte eine *Abnahme* des Prozentanteils von Risikowahlreaktionen nach bestraften Durchgängen (im Vergleich zu Durchgängen nach Gewinnen) widerspiegeln, während *positive* Werte eine *verstärkte* Neigung zu Risikowahlverhalten nach Strafen (im Vergleich zu Durchgängen nach Gewinnen) repräsentieren.

5.3.2 Begleitende Fragebögen und Skalen

Die begleitend erhobenen Messinstrumente wurden bereits in Studie B ausführlich vorgestellt (Abschnitt 4.3.6), weswegen sich die folgende Beschreibung auf die Ergänzung von einzelnen studienspezifischen Anmerkungen beschränkt:

Erster Untersuchungstermin

- **Substanzkonsum-Anamnese**
- **Wortschatztest** (Schmidt & Metzler, 1992)
- **Edinburgh Handedness Inventory** (EHI: Oldfield, 1971)

- **Barratt Impulsiveness Scale** (BIS-11: Patton et al., 1995): Die Skala wurde basierend auf einer früheren Studie erhoben, die Zusammenhänge zwischen *Risky Gains*-Verhaltensmaßen und BIS-11-Skalenwerten beobachtet hatte (Leland & Paulus, 2005).
- **Sensation Seeking Scale** (SSS-V: Beauducel et al., 2003; Zuckerman et al., 1978). Die Skala wurde aufgrund einer früheren Untersuchung eingesetzt, die Zusammenhänge zwischen *Risky Gains*-Verhaltensmaßen und SSS-V-Skalenwerten beobachtet hatte (Leland & Paulus, 2005).
- **Brief Five-Factor Inventory** (BFI-K: Rammstedt & John, 2005): Zur Bestimmung der Persönlichkeitsmerkmale *Extraversion*, *Neurotizismus*, *Gewissenhaftigkeit*, *Verträglichkeit*, und *Offenheit*. Die Skala wurde aufgenommen, weil die Originalstudie zur *Risky Gains*-Aufgabe (Paulus et al., 2003) korrelative Zusammenhänge zwischen Neurotizismus und dem insulären Aktivierungsverhalten beobachtet hatte.
- **BIS/BAS-Skala** (Carver & White, 1994; deutsche Adaptation: Strobel et al., 2001): Für die Skala lagen keine unmittelbaren Befunde zum *Risky Gains*-Paradigma vor. Allerdings existierten bei Studienplanung erste Hinweise auf einen modulatorischen Einfluss von BIS und BAS auf das fMRI-Aktivierungsverhalten bei motivationalen Paradigmen (z.B. Beaver et al., 2006; aktuelle Übersicht: Kennis et al., 2013).

Zweiter Untersuchungstermin

- **Beck Depression Inventory** (BDI: Hautzinger et al., 1994): Die Skala wurde erhoben, um mögliche konfundierende Einflüsse von Depressivitätssymptomen auf das Risikowahlverhalten (Murphy et al., 2001) zu evaluieren.
- **State-Trait-Anxiety Inventory** (STAI: Laux et al., 1981) – State Skala
- **Marijuana Withdrawal Checklist** (MWC: Budney et al., 1999)

5.3.3 MRT-Datenakquisition

Die technische Ausstattung und die verwendeten MRT-Sequenzparameter waren praktisch identisch mit Studie B (siehe: Abschnitt 4.3.5). Der einzige Unterschied bestand in der Anzahl der akquirierten EPI-Volumen: Für das vorliegenden Experiment wurde eine Serie mit 565 Volumen akquiriert.

5.3.4 Datenauswertung

5.3.4.1 Hintergrundvariablen und Verhaltensdaten

Die statistischen Analysen der demographischen Hintergrundvariablen, Persönlichkeitsfragebögen, und *Risky Gains*-Verhaltensdaten erfolgten mit IBM SPSS 23 (SPSS, Chicago, USA). Häufigkeitsunterschiede für kategoriale Variablen wurden mittels χ^2 -Tests überprüft, und falls die erwarteten Zellbelegungen nicht den Mindestanforderungen entsprachen (d.h. erwartete Zellhäufigkeiten <1 , bzw. $>20\%$ kleiner als 5: Cochran, 1952), alternativ der exakte Test von Fisher verwendet. Gruppenvergleiche für kontinuierliche Variablen erfolgten prinzipiell mittels Student *t*-Tests für unabhängige Stichproben: Falls der Levene-Test auf Verstöße gegen die Annahme der Varianzgleichheit hinwies, wurden die von SPSS bereitgestellten *t*-Welch-Satterthwaite-Korrekturen verwendet. Allerdings waren besonders bei den Konsumparametern deutliche Abweichungen von der Normalverteilungsannahme zu beobachten: Hier wurde ggf. als nichtparametrische Alternative der Mann-Whitney U-Test angewendet. Wurden *t*-Tests verwendet, wurden Effektstärken anhand standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' *g*: Hedges, 1981) berechnet, wobei $g \geq 0,2$ als niedrige, $g \geq 0,5$ als moderate, und $g \geq 0,8$ als starke Effekte interpretiert wurden. Bei nichtparametrischen Tests wurden Effektstärken *r* mit der Formel $r = z / (\sqrt{N})$ berechnet, wobei $r \geq 0,1$ schwache, $r \geq 0,3$ moderate und $r \geq 0,5$ starke Effekte kennzeichnen (vgl. Field, 2013).

5.3.4.2 Datenauswertung MRT-Daten

Die Datenauswertung erfolgte mit SPM8 (Statistical Parametric Mapping: Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in einer MATLAB 7.5 (Mathworks, Natick, USA) – Umgebung.

Zeitliche und räumliche Vorverarbeitung: Die Vorverarbeitung der funktionellen EPI-Bilddaten umfasste die Schritte: (1) Slice-timing, (2) Realignment der Serie auf das erste Volumen, (3) Koregistrierung des strukturellen Datensatzes auf das Mittelbild der funktionellen Bildserie, (4) Segmentierung des strukturellen Datensatzes, (5) Anwendung der resultierenden Normalisierungsparameter auf die koregistrierte funktionelle Bildserie, und (6) Smoothing der funktionellen Bildserie mit 7 mm FWHM.

Statistische Modellierung auf Einzelprobandenebene: Aufgrund der zeitlichen Struktur der Durchgänge erscheint bei diesem Paradigma eine separate Modellierung von Entscheidungs- und Feedbackphase in einem gemeinsamen statistischen Modell problematisch, da beide Pha-

sen mangels Jittering zeitlich eng korrelieren, woraus sich eine starke Kollinearität der Regressoren ergibt. Analog zu den meisten Studien zu diesem Paradigma (z.B. Gowin, Harle, et al., 2014; Gowin, Stewart, et al., 2014; T. M. C. Lee, Leung, Fox, Gao, & Chan, 2008) betrachten die im Folgenden dargestellten Analysen die Entscheidungsphase (d.h. vor Erhalt des Feedbacks). Diese Fokussierung erscheint insofern gerechtfertigt, als auch fMRI-Studien, die Substanzkonsumenten mit anderen Risikoparadigmen (z.B. der BART) untersuchten, Auffälligkeiten bevorzugt in der Entscheidungsphase der jeweiligen Aufgabe berichten (z.B. Bogg et al., 2012; Claus & Hutchison, 2012; Galván et al., 2013; Gowin, Stewart, et al., 2014). Es sei darauf verwiesen, dass analoge Analysen für die Feedback-Phase berechnet wurden (vgl. Arce, Miller, Feinstein, Stein, & Paulus, 2006), die aber gerade für die riskanten Verluste kaum signifikante Aktivierungen innerhalb der Gruppen nachweisen konnten, und selbst bei liberaler Signifikanzschwelle keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigten.

Die statistische Modellierung erfolgte als „*event-related*“-fMRI Design, und umfasste 5 aufgabenbezogene Regressoren für die Entscheidungsphasen der verschiedenen Trial (+20, +40, +80, -40 und -80). Die Events wurden als Impulsfunktionen modelliert, bei denen der Onset jeweils durch den Beginn der Wahl- bzw. Antizipationsphase definiert wurde (d.h. das Erscheinen des „+20“-Angebots am Beginn des Trials). Auf einen Regressor für Missings wurde verzichtet, da diese Events bei nur drei Probanden, und in sehr geringer Zahl (1-4x) auftraten. Den Modellen wurden jeweils sechs Regressoren für die Bewegungsparameter aus dem Realignment-Schritt hinzugefügt, um residuale Störeinflüsse durch Kopfbewegungen zu kontrollieren (Friston et al., 1996). Die aufgabenbezogenen Regressoren wurden mit der hämodynamische Antwortfunktion von SPM gefaltet, und ein Hochpassfilter (Cut-off: 128 s) angewendet, um Einflüsse durch langsame Signalveränderungen (Scannerdrifts, etc.) zu reduzieren. Die Parameterschätzung erfolgte durch *Restricted Maximum-Likelihood*-Schätzung, wobei zeitliche Autokorrelationen durch ein AR(1)-Autoregressionsmodell korrigiert wurden.

Für die weiteren Datenanalysen wurde (analog zu früheren Studien, z.B. Arce et al., 2006; Gowin, Stewart, et al., 2014; Paulus et al., 2003) auf Einzelprobanden-Ebene der lineare Kontrast *Riskante > Sichere Wahl* zwischen den beiden riskanten Wahlbedingungen (+40 \cap +80) und der sicheren Wahlbedingung (+20) gebildet, der die Aktivierung während der Wahl (bzw. Antizipation) von riskanten Gewinnen im Vergleich zu sicheren Wahldurchgängen abbildet. Letztere dient als Aktiv-Baseline-Bedingung mit ähnlichen sensorischen, motorischen und aufmerksamkeitsbezogenen Anforderungen. Außerdem wurde später für explorative Zusatzanalysen der unspezifischere Kontrast *Riskante Wahl > Baseline* berechnet.

Gruppenanalysen: Die Kontrastbilder aus den Einzelprobandenanalysen wurden anschließend in eine *Random Effects*-Gruppenanalyse (Penny & Holmes, 2007) übernommen, und die beiden Gruppen in Zwei-Stichproben-*t*-Test-Modellen verglichen. Analog zum Vorgehen in Studie B (Abschnitt 4.3.7.3) wurden für einen qualitativen Vergleich zunächst separate Aktivierungskarten für die beiden Einzelgruppen berechnet. Der eigentliche statistische Gruppenvergleich im Zwei-Stichproben-*t*-Test erfolgte durch die direkten Gruppenkontraste (d.h. Cannabis > Kontrollen bzw. Kontrollen > Cannabis). Um zu prüfen, ob auftretende Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen durch Hintergrundvariablen beeinflusst wurden (STAI, BDI, Raucherstatus, Alkoholkonsum-Parameter, BIS-11, SSS-V, BFI-K, BIS/BAS-Skalen), wurden zusätzliche Zwei-Stichproben-*t*-Test-Modelle gerechnet, bei denen diese Parameter jeweils als Kovariaten hinzugefügt wurden.

Innerhalb der Cannabisgruppe wurden korrelative Zusammenhänge der Hirnaktivierungen mit den Cannabis-Konsumparametern (d.h. aktuelle Konsumfrequenz, Abstinenzdauer, Entzugssymptome, Konsumbeginn, Konsumdauer, Lebenszeitdosis) in einer Serie von einfachen Regressionsanalysen geprüft (aufgrund der begrenzten Freiheitsgrade musste auf ein gemeinsames multiples Regressionsmodell mit sämtlichen Prädiktoren verzichtet werden).

Als statistische Signifikanzschwelle diente eine Schwelle von $p=0,001$ auf Einzelvoxel-Ebene in Verbindung mit einer Cluster-Signifikanzschwelle von $p<.05$ FWE_c (family-wise error, cluster-level). Um mögliche Trendeffekte prüfen zu können, wurde ergänzend eine liberalere Signifikanzschwelle von $p<0,001$ (unkorrigiert) auf Einzelvoxel-Ebene in Verbindung mit einer minimalen Clustergröße von $k\geq 10$ verwendet.

Die anatomische Lokalisation der Aktivierungsmaxima erfolgte mit dem *Talairach Daemon Client* (www.talairach.org), nach *icbm2tal*-Transformation (Lancaster et al., 2007) der Ausgangskordinaten vom MNI- in den Talairach-Referenzraum.

5.4 Resultate

5.4.1 Stichprobenselektion

Die Studienergebnisse basierten auf der identischen Stichprobe aus 15 Cannabiskonsumenten und 19 Kontrollprobanden wie in Studie B. Allerdings musste ergänzend zu den bereits beschriebenen Probandenausschlüssen (vgl. Abschnitt 4.4.1) ein weiterer Kontrollproband ausgeschlossen werden, da aufgrund vom technischen Ausfällen keine funktionelle Bildserie zur Verfügung stand. Die finale Stichprobe reduzierte sich dadurch auf 12 Cannabiskonsumenten und 16 (statt 17) Kontrollprobanden.

5.4.2 Demographische und Konsumerkmale der Stichprobe

Die demographischen Hintergrundmerkmale der Probanden sind in Tabelle 5-1 dargestellt. Zwischen den Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlechtsverteilung, Händigkeit, oder der STAI-State-Ängstlichkeitsskala. Andererseits schnitten die Konsumenten tendenziell schlechter beim Wortschatztest ab. Der Unterschied besaß eine niedrige bis moderate Effektstärke, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau. Trotz Ausschluss der beiden Probanden mit klinischen BDI-Werten wies die Cannabis-Gruppe weiter signifikant höhere Depressivitätswerte auf.

Tabelle 5-1 **Risky Gains: Allgemeine Hintergrundmerkmale**

	Cannabis (<i>n</i> =12)	Kontrollen (<i>n</i> =16)	Test- statistik	<i>p</i>	Effekt- stärke
Alter (in Jahren) <i>M</i> ± <i>SD</i>	24,4 ± 3,9	25,4 ± 4,4	$t_{(26)} = .0,6$	0,552	$g = -0,23$
Geschlecht (männlich/ weiblich): <i>n</i>	9/3	10/6	Fisher Exakt	0,687	
Wortschatztest (IQ) <i>M</i> ± <i>SD</i>	104,6 ± 10,9	110,5 ± 8,8	$t_{(26)} = 1,6$	0,123	$g = -0,59$
Edinburgh Handedness Inventory (Links-/ beid-/ rechtshändig): <i>n</i>	1/3/8	0/3/13	Fisher Exakt	0,488	
Beck Depressionsinventar <i>Median (Range)</i>	8 (0-15)	2 (0-11)	U=145,5	0,02	$r = 0,44$
Stait-Trait Anxiety Inventory: State <i>M</i> ± <i>SD</i>	36 ± 4,8	38,3 ± 8	$t_{(26)} = -0,9$	0,385	$g = -0,33$

Abkürzungen: BDI – Beck Depressionsinventar. STAI – State-Trait Anxiety Inventory. EHI – Edinburgh Handedness Inventory. WST – Wortschatztest.

Außerdem zeigt Tabelle 5-2, dass die Cannabisgruppe tendenziell umfangreichere Erfahrungen mit anderen psychotropen Substanzen hatte, wenngleich die Unterschiede angesichts der begrenzten Stichprobenumfänge und der Varianz innerhalb der Gruppen nicht statistisch signifikant wurden. Zunächst war ein nominell höherer Anteil der Cannabiskonsumenten gleichzeitig (Tabak-) Raucher. Beide Gruppen berichteten eine vergleichbare aktuelle Alkoholkonsumhäufigkeit. Andererseits zeigte die Cannabisgruppe einen tendenziell höheren, aber extrem variablen Alkohol-Lebenszeitkonsum.

Tabelle 5-2 Risky Gains: Konsummerkmale der Stichprobe

	Cannabis (n=12)	Kontrollen (n=16)	Test- statistik	P	Effekt- stärke
Cannabiskonsum	n=12	n=9			
Dauer (in Jahren): <i>Median (Range)</i>	8 (2-14)	7 (0-15)	<i>U</i> =59	0,720	<i>r</i> =0,07
Alter bei Konsumbeginn (Jahre): <i>Median (Range)</i>	16 (13-22)	18 (16-24)	<i>U</i> =30	0,095	<i>r</i> =-0,33
Geschätzte Lebenszeitdosis (in Gramm): <i>Median (Range)</i>	862 (202-5947)	0 (0-11)	<i>U</i> =192	<0,001	<i>r</i> =0,84
Aktuelle Häufigkeit (Tage pro Woche): <i>Median (Range)</i>	3,8 (1-7)	-	-	-	-
Dauer Abstinenz (in h): <i>Median (Range)</i>	63 (16-363)	3600 (720-112320)	<i>W</i> =78	<0,001	<i>r</i> =0,72
Marijuana Withdrawal Checklist <i>Median (Range)</i>	3 (0-18)	-	-	-	-
Raucher (ja/ nein): <i>n</i>	8/4	6/10	$\chi^2_{(1,28)}=2,3$	0,127	
Alkoholkonsum					
Aktuelle Häufigkeit (Tage/ Woche) <i>Median (Range)</i>	1 (0-6)	1 (0-3,5)	<i>U</i> =98,5	0,909	<i>r</i> =0,02
Abstinenzdauer (in h): <i>Median (Range)</i>	102,8 (11-1440)	48 (11-764)	<i>U</i> =93,5	0,909	<i>r</i> =0,02
Geschätzte Lebenszeitdosis (in Gramm) <i>Median (Range)</i>	37356 (0-76392)	21806 (72-112385)	<i>U</i> =120,5	0,255	<i>r</i> =0,21
Illegale Drogen					
Kokain (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-5) (n=2)	0 (0-2) (n=1)	-	-	-
Amphetamine (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-5) (n=4)	0 (0-4) (n=1)	-	-	-
Halluzinogene (Male): <i>Median (Range)</i>	0 (0-7) (n=5)	0 (0-0) (n=0)	-	-	-
Ecstasy (Male): <i>Median</i> <i>(Range)</i>	0 (0-5) (n=3)	0 (0-0) (n=0)	-	-	-

In beiden Gruppen gaben einzelne Probanden an, entgegen den Instruktionen am Vorabend noch geringe Mengen Alkohol konsumiert zu haben, wodurch die minimale Abstinenzdauer nur 11 Stunden betrug. Konsumerfahrungen mit anderen Drogen waren für beide Gruppen selten, und minimal (d.h. <10 Male).

5.4.3 Persönlichkeitsfragebögen

Die statistischen Kennwerte für die Persönlichkeitsfragebögen sind in Tabelle 5-3 dargestellt. Die Cannabiskonsumenten wiesen höhere BIS-11-Impulsivitätswerte auf, wengleich dieser Unterschied nur grenzwertig signifikant war. Währenddessen zeigten die Konsumenten (trotz Ausschluss des drogenbezogenen Items) signifikant höhere SSS-V-Gesamtwerte, die primär durch signifikant höhere DIS-, und grenzwertig höhere TAS-Werte getrieben wurden. Andererseits waren bei den BIS/BAS-Skalen, und den meisten BFI-K-Skalen keine signifikanten Unterschiede festzustellen, mit Ausnahme der BFI-K-Skala Gewissenhaftigkeit, wo die Cannabis-Gruppe signifikant niedrigere Werte aufwies.

Tabelle 5-3 **Risky Gains: Persönlichkeitsfragebögen**

	Cannabis (n=12) <i>M ± SD</i>	Kontrollen (n=16) <i>M ± SD</i>	Test- statistik	p	Effekt- stärke
BIS-11 <i>Gesamt</i>	70,8 ± 11,7	62,4 ± 11,2	$t_{(26)} = 1,9$	0,068	$g = -0,71$
BIS/BAS <i>Behavioral Inhibition System</i>	2,6 ± 0,3	2,8 ± 0,6	$t_{(24)} = -1,1$	0,305	$g = -0,39$
<i>Behavioral Approach System</i>	3,2 ± 0,3	3,1 ± 0,4	$t_{(26)} = 0,8$	0,426	$g = 0,27$
SSS-V <i>Gesamt</i>	25,3 ± 3,5	19,4 ± 6	$t_{(26)} = 3$	0,006	$g = 1,12$
<i>Thrill & Adventure Seeking</i>	7,4 ± 2,2	5,4 ± 3,1	$t_{(26)} = 1,97$	0,059	$g = 0,72$
<i>Disinhibition</i>	7,3 ± 1,2	4,5 ± 2,8	$U = 149$	0,012	$r = 0,47$
<i>Experience Seeking</i>	6,1 ± 1,6	6 ± 1,3	$t_{(26)} = 0,2$	0,880	$g = 0,07$
<i>Boredom Susceptibility</i>	4,5 ± 1,4	3,6 ± 2	$U = 124,5$	0,177	$r = 0,26$
BFI-K <i>Extraversion</i>	14,3 ± 3,2	15,0 ± 3,3	$t_{(26)} = 0,6$	0,549	$g = -0,21$
<i>Neurotizismus</i>	10,2 ± 2,8	11,9 ± 4,2	$t_{(26)} = -1,3$	0,222	$g = -0,45$
<i>Offenheit</i>	19,5 ± 2	20,3 ± 3,5	$t_{(25)} = -0,7$	0,482	$g = -0,26$
<i>Verträglichkeit</i>	12,1 ± 2,7	13,1 ± 2,3	$t_{(26)} = -1$	0,308	$g = -0,4$
<i>Gewissenhaftigkeit</i>	11,8 ± 3,3	15,4 ± 3	$t_{(26)} = -3,1$	0,004	$g = -1,12$

Abkürzungen: BIS-11 – Barratt Impulsiveness Scale 11. BIS/BAS – BIS/BAS Scale. BFI-K – Kurzversion des Big Five Inventory. SSS-V – Sensation Seeking Scale V.

5.4.4 Verhaltensdaten

Die Verhaltensleistungen der beiden Gruppen beim *Risky Gains*-Paradigma sind in Tabelle 5-4 zusammengefasst. Die Cannabiskonsumenten zeigten nominell niedrigere Werte beim Parameter *% Risikowahlverhalten*, die für eine *geringere* Risikoneigung als bei den Kontrollprobanden sprechen würden, wenngleich dieser Gruppenunterschied nur eine niedrige Effektstärke besaß, und nicht statistisch signifikant war.

Tabelle 5-4 **Risky Gains: Verhaltensdaten**

	Cannabis (n=12) <i>M ± SD</i>	Kontrollen (n=16) <i>M ± SD</i>	Test- statistik	<i>p</i>	Effekt- stärke
% Risikowahlreaktionen	71,6 ± 12,7	77,8 ± 18,2	$t_{(26)} = -1$	0,324	$g = -0,37$
% Risikowahlreaktionen nach Gewinnen	71,7 ± 14,4	78,6 ± 18,9	$t_{(26)} = -1,1$	0,303	$g = -0,39$
% Risikowahlreaktionen nach Strafen	73,2 ± 16,2	76,4 ± 20,1	$t_{(26)} = -0,5$	0,654	$g = -0,17$
Risikoanpassung nach Strafen	1,5 ± 17,4	-2,1 ± 16,3	$t_{(26)} = 0,6$	0,573	$g = 0,21$

Andererseits zeigte eine Varianzanalyse für den Prozentanteil der Risikowahlreaktionen in Abhängigkeit vom vorherigen Feedback weder einen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit (Cannabis *versus* Kontrollen: $F_{(1, 26)} = 0,7$, $p = 0,409$) noch einen signifikanten Haupteffekt des vorangegangenen Feedbacks (nach Gewinn *versus* nach Strafen: $F_{(1, 26)} = 0,011$, $p = 0,918$), noch eine Interaktion der beiden Faktoren ($F_{(1, 26)} = 0,33$, $p = 0,573$). Explorative *post hoc*-Vergleiche innerhalb der Gruppen (mit *t*-Tests für abhängige Stichproben) bestätigten, dass *keine* der beiden Gruppen eine konservative Anpassung des Risikowahlverhaltens nach Erhalt von Bestrafungen (im Vergleich zu Gewinnen) zeigte (Kontrollen: $t_{(15)} = 0,53$, $p = 0,604$; Cannabis: $t_{(11)} = -0,299$, $p = 0,771$). Das illustriert auch der abgeleitete Parameter *Risikoanpassung nach Strafen*, der in beiden Gruppen im Mittelwert nahe bei Null lag (statt, wie im Falle einer konservativen Risikoanpassung zu erwarten, einen negativen Wert anzunehmen).

Tabelle 5-5 **Risky Gains: Korrelation der Verhaltensparameter mit Cannabis-Konsumvariablen in der Cannabisgruppe**

	% Risikowahlreaktionen	Risikoanpassung nach Strafen
Alter zu Konsumbeginn	$\rho = 0,474$ ($p=0,119$)	$\rho = -0,625$ ($p=0,03$)
Konsumdauer	$\rho = -0,332$ ($p=0,291$)	$\rho = 0,121$ ($p=0,707$)
Lebenszeitdosis	$\rho = -0,203$ ($p=0,527$)	$\rho = 0,168$ ($p=0,602$)
Konsumhäufigkeit	$\rho = -0,025$ ($p=0,939$)	$\rho = 0,467$ ($p=0,126$)
Dauer Abstinenz	$\rho = 0,056$ ($p=0,863$)	$\rho = -0,364$ ($p=0,245$)
Marijuana Withdrawal Checklist	$\rho = 0,021$ ($p=0,948$)	$\rho = 0,282$ ($p=0,374$)

Innerhalb der Cannabisgruppe bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Verhaltensparametern und den cannabisbezogenen, mit Ausnahme des Alters bei Konsumbeginn (Tabelle 5-5): Hier bestand eine signifikante negative Korrelation mit der *Risikoanpassung nach Strafen*, d.h. ein früherer Einstieg in den Cannabiskonsum war mit einer geringeren Abnahme bzw. einer *Zunahme* von riskanten Wahlreaktionen nach Strafen assoziiert (Abbildung 5-2).

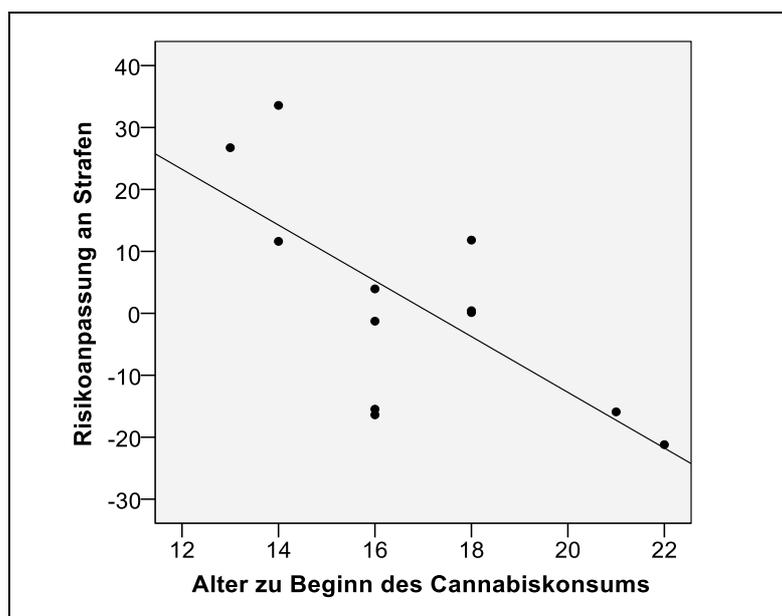


Abbildung 5-2 *Risky Gains*: Negative Korrelation der *Risikoanpassung nach Strafen* mit dem Alter zu Beginn des Cannabiskonsums. Positive Differenzwerte (auf der y-Achse) kennzeichnen *häufigere* Risikowahlen nach Strafen als nach Gewinnen.

Schließlich zeigten die % *Risikowahlreaktionen* und die *Risikoanpassung nach Strafen* schwache bis moderate, und durchgängig nichtsignifikante korrelative Zusammenhänge mit dem BDI, STAI sowie den erhobenen Persönlichkeitsmerkmalen (Tabelle 5-6).

Tabelle 5-6 Korrelationen der Verhaltensparameter mit Ängstlichkeit, Depressivität und Persönlichkeitsmerkmalen in der Gesamtgruppe

	% Risikowahlreaktionen	Risikoanpassung nach Strafen
State-Trait Anxiety Inventory: State	$\rho = 0,346$ ($p=0,071$)	$\rho = -0,192$ ($p=0,327$)
Beck Depression Inventory (BDI)	$\rho = -0,091$ ($p=0,647$)	$\rho = 0,297$ ($p=0,125$)
Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11)	$\rho = -0,108$ ($p=0,583$)	$\rho = 0,139$ ($p=0,481$)
BIS-BAS-Skala		
Behavioral Inhibition System (BIS)	$\rho = 0,171$ ($p=0,383$)	$\rho = 0,083$ ($p=0,673$)
Behavioral Activation System (BAS)	$\rho = -0,029$ ($p=0,883$)	$\rho = -0,242$ ($p=0,215$)
Sensation Seeking Scale (SSS-V)		
Gesamt	$\rho = -0,176$ ($p=0,371$)	$\rho = 0,218$ ($p=0,264$)
Thrill & Adventure Seeking	$\rho = -0,364$ ($p=0,057$)	$\rho = 0,182$ ($p=0,355$)
Disinhibition	$\rho = -0,172$ ($p=0,383$)	$\rho = 0,140$ ($p=0,477$)
Experience Seeking	$\rho = -0,046$ ($p=0,781$)	$\rho = 0,303$ ($p=0,070$)
Boredom Susceptibility	$\rho = 0,128$ ($p=0,561$)	$\rho = 0,243$ ($p=0,214$)
Big Five Inventory (BFI-K)		
Extraversion	$\rho = -0,287$ ($p=0,138$)	$\rho = -0,184$ ($p=0,349$)
Neurotizismus	$\rho = 0,041$ ($p=0,835$)	$\rho = 0,177$ ($p=0,367$)
Verträglichkeit	$\rho = -0,032$ ($p=0,870$)	$\rho = 0,042$ ($p=0,833$)
Gewissenhaftigkeit	$\rho = 0,136$ ($p=0,490$)	$\rho = -0,100$ ($p=0,614$)
Offenheit	$\rho = 0,121$ ($p=0,541$)	$\rho = 0,027$ ($p=0,890$)

5.4.5 Bildgebungsdaten

5.4.5.1 Aktivierungshaupteffekte innerhalb der beiden Gruppen

Während die Cannabisgruppe signifikante Aktivierungssteigerungen *Riskante > Sichere Wahl* der rechten anterioren Insula (bzw. des benachbarten inferioren frontalen Gyrus pars orbitalis), des rechten ventralen Nucleus caudatus, sowie im Mittelhirn und Thalamus, dorsomedialen PFC, linksseitigen präzentralen Gyrus, bilateralen Präcuneus und rechtshemisphärischen inferior-occipitalen Regionen aufwies ($p < .05$ FWE_c), war dieser Haupteffekt für die Kontrollgruppe auf die rechtsseitige Insula-Region beschränkt (siehe Anhang 7 für eine tabellarische Übersicht der signifikanten Aktivierungskluster). Eine explorative Betrachtung bei liberalerer Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$; siehe Abbildung 5-3, oben) veränderte dieses Befundmuster kaum, obwohl nun auch bei der Kontrollgruppe Aktivierungen im rechtshemisphärischen ventralen Striatum, im dorsomedialen PFC und im inferioren Occipitallappen sichtbar wurden.

Explorativ wurde auch der umgekehrte Kontrast *Sichere > Riskante Wahlen* betrachtet: Hier waren nur in der Kontrollgruppe signifikant stärkere Aktivierungen während sicherer Wahlentscheidungen nachweisbar, die vor allem bilaterale Bereiche des mittleren temporalen Gyrus und Gyrus angularis, den linksseitigen ventralen Präcuneus und benachbarten Gyrus calcarinus, den linksseitigen inferioren frontalen Gyrus und anteriore mesiale Bereiche des linken superioren frontalen Gyrus betrafen. Eine explorative Betrachtung bei liberalerer Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$) veränderte das Befundmuster kaum, obwohl bei dieser Schwelle auch in der Cannabisgruppe Aktivierungsunterschiede im linken inferioren frontalen Gyrus, anterioren mesialen Bereichen des superioren frontalen Gyrus, und mittleren temporalen Gyrus bzw. Gyrus angularis sichtbar wurden (Abbildung 5-3, unten). Explorative Prüfungen der durchschnittlichen Beta-Gewichte für die einzelnen Regressoren (Bedingungen +20, +40 und +80) in den jeweiligen Cluster-Maxima zeigten im Übrigen, dass die relativen Mehraktivierungen für die „sicheren“ Wahldurchgänge praktisch durchgängig durch Deaktivierungen der riskanten Bedingungen (+40 und +80) gegenüber der impliziten Baseline getrieben wurden, nicht durch tatsächliche Aktivierungen während der „sicheren“ Bedingung (siehe auch: Abbildung 5-7).

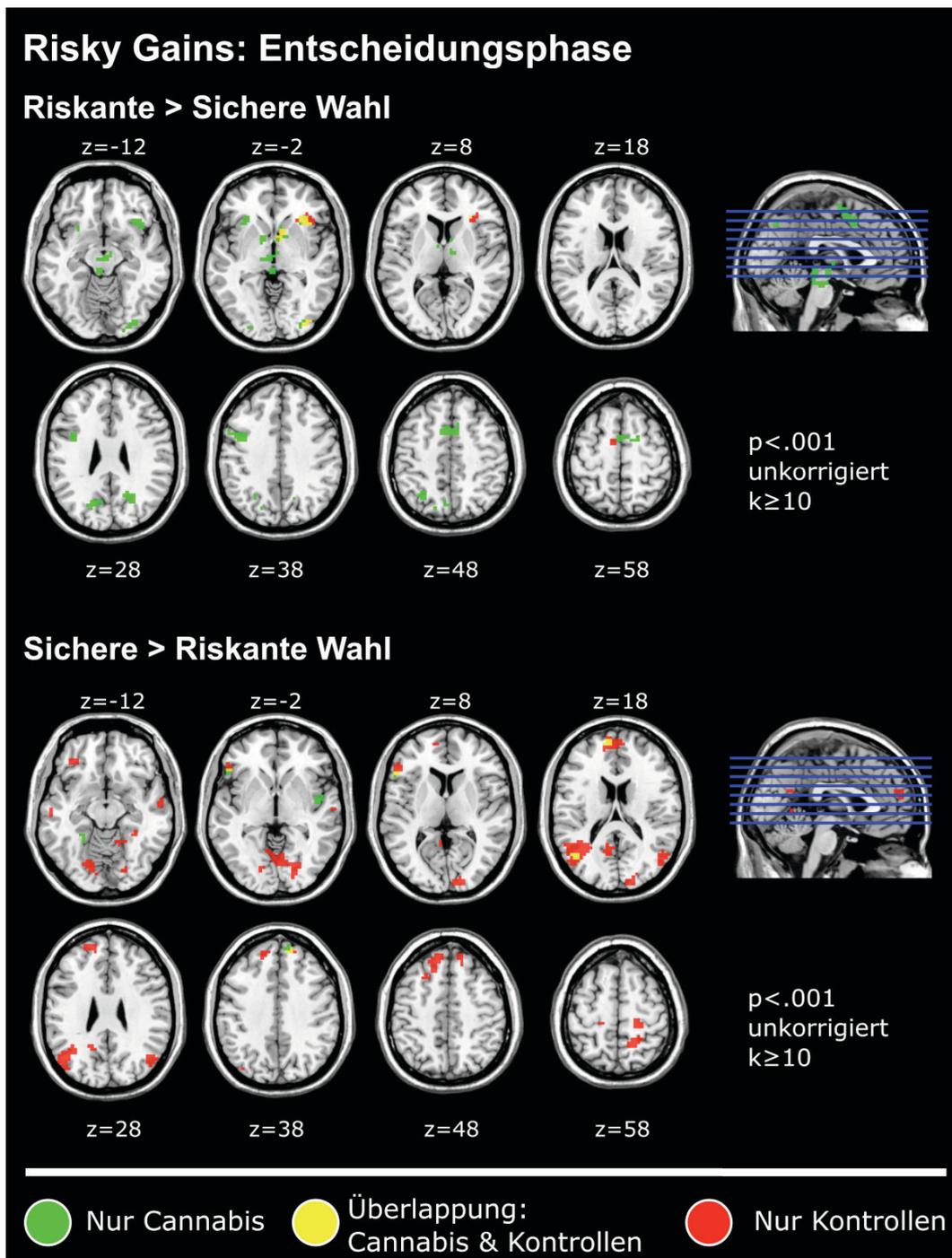


Abbildung 5-3 *Risky Gains*, Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*: Haupteffekte für die Einzelgruppen. Darstellung bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$ unkorrigiert, Clustergröße $k \geq 10$).

5.4.5.2 Direkter Gruppenvergleich

Obwohl die dargestellten Abweichungen bei den gruppenspezifischen Aktivierungsmustern Gruppenunterschiede nahelegen, zeigte der unmittelbare statistische Gruppenvergleich nur bei liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$) einen signifikanten Unterschied Cannabis >

Kontrollen im Grenzbereich zwischen dem linken Präcuneus und posterioren Cingulum (Brodmann-Areal 31: $MNI_{Maximum} [-13, -67, 23]$, Clustergröße $k=17$, $Z_{Max}= 3,8$; siehe Abbildung 5-4, links). Dabei macht die visuelle Darstellung der durchschnittlichen Beta-Gewichte im Clustermaximum (Abbildung 5-4, rechts) deutlich, dass die Cannabiskonsumenten während der riskanten Wahlreaktionen (+40, +80) eine Aktivierungssteigerung zeigten, während bei den Kontrollprobanden umgekehrt eine relative *Deaktivierung* gegenüber der impliziten Baseline zu beobachten war. Dieser Gruppenunterschied bestand auch bei explorativer Hinzunahme der ausgeschlossenen Cannabis-Probanden, war aber weiter nur bei liberaler Signifikanzschwelle ($p<0,001$, $k\geq 10$) nachweisbar. Der umgekehrte Kontrast Kontrollen > Cannabis zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Riskante > Sichere Wahl: Cannabis > Kontrollen

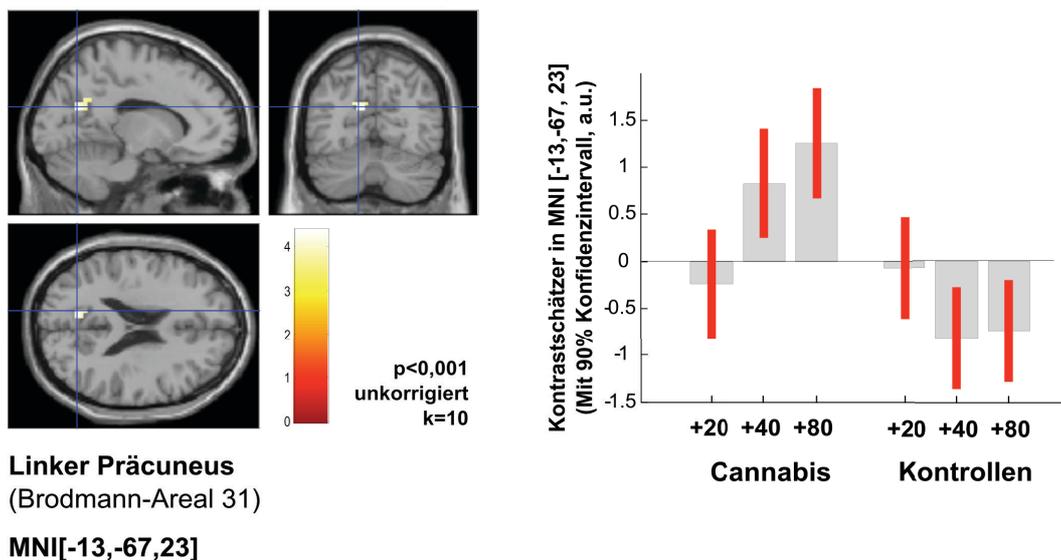


Abbildung 5-4 Risky Gains, Kontrast *Riskante > Sichere Wahl*: Direkter Gruppenvergleich Cannabis > Kontrollen. *Links*: Lokalisation des Gruppenunterschieds im linkshemisphärischen Übergangsbereich zwischen Präcuneus und posteriorem Cingulum (Brodmann-Areal 31), bei einer liberalen Signifikanzschwelle von $p<0,001$, Clustergröße $k\geq 10$. *Rechts*: Durchschnittliche Beta-Gewichte (mit 90% Konfidenzintervall) der Regressoren für die sicheren (+20) und riskanten (+40, +80) Wahldurchgänge in den beiden Gruppen, für das Clustermaximum (MNI-Koordinate [-13, -67, 23]). Positive Beta-Schätzer kennzeichnen Aktivitätszunahmen gegenüber der impliziten Ruhe-Baseline, negative Beta-Schätzer Aktivitätsabnahmen gegenüber Baseline.

Der Gruppenunterschied war auch bei statistischer Kontrolle einer Reihe von Hintergrundvariablen (Alkoholabstinenz, –konsumhäufigkeit, und –lebenszeitkonsum, Raucherstatus, STAI, BIS-Skala, BAS-Skala, SSS-V DIS, SSS-V ES) bei der gleichen Signifikanzschwelle nachweisbar. Andererseits wurde der Effekt durch die Hinzunahme der Variablen BDI, BIS-11, SSS-V Gesamtwert oder SSS-V BS soweit abgeschwächt, dass der Unterschied nicht länger bei $p < 0,001$ und $k \geq 10$, sondern nur bei einer weiter gesenkten Signifikanzschwelle von $p < 0,005$ und $k \geq 10$ nachweisbar war, was darauf hinweist, dass die Gruppenzugehörigkeit und die Kovariaten überlappende Varianzen aufklärten. Explorative Regressionsanalysen innerhalb der Gesamtgruppe zeigten zwar, dass erst bei einer niedrigen Signifikanzschwelle ($p < 0,01$ unkorrigiert auf Einzel-Voxelebene) positive Assoziationen zwischen den einzelnen Kovariaten und dem Aktivierungsverhalten von Voxeln in dem fraglichen Cluster sichtbar wurden, was gegen einen starken modulatorischen Effekt dieser Variablen spricht. Allerdings ist eine klare statistische Trennung zwischen den spezifischen Effekten der Gruppenzugehörigkeit und den Effekten der Kovariaten aufgrund der Konfundierung nicht möglich.

5.4.5.3 Beziehungen zu Cannabis-Konsumvariablen

Das Aktivierungsverhalten innerhalb der Cannabisgruppe war kaum mit cannabisbezogenen Konsumparametern assoziiert: Die einzige Ausnahme bildete das Ausmaß der cannabisbezogenen Entzugssymptome, das signifikant negativ mit der Stärke der risikobedingten Aktivierungen korrelierte (Abbildung 5-5, siehe Anhang 8 für eine tabellarische Übersicht der signifikanten Aktivierungscluster): Danach zeigten Konsumenten mit *stärkeren* Entzugssymptomen *schwächere* Aktivierungen, besonders im ventralen Striatum, der bilateralen anterioren Insula, dem posterioren und perigenualen anterioren Cingulum, Mittelhirn und Thalamus, sowie im linken DLPFC.

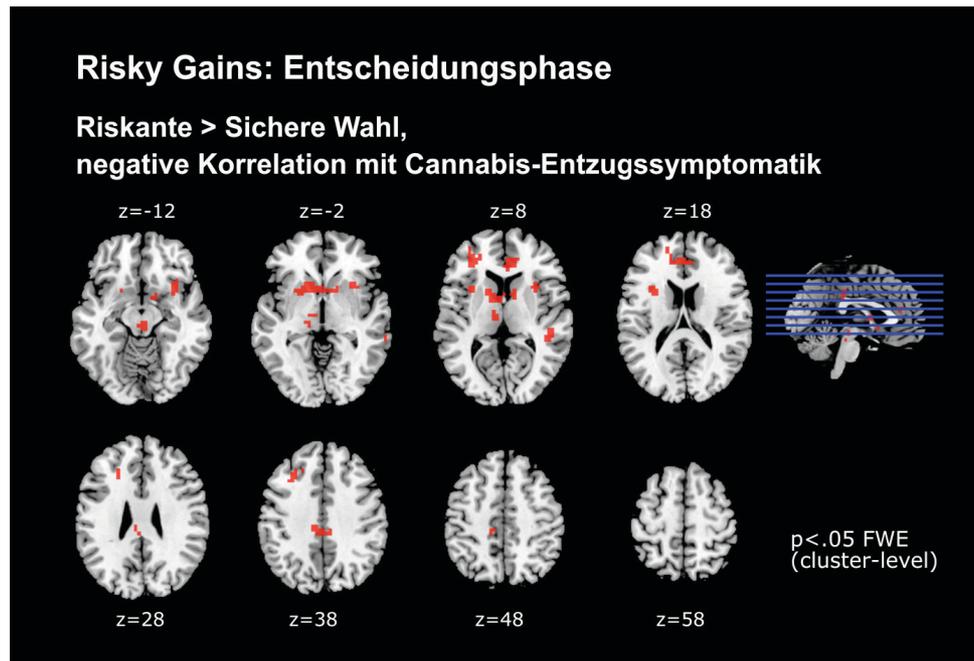


Abbildung 5-5 *Risky Gains*, Kontrast *Riskante > Sichere Wahl*: Negative Korrelation zum Ausmaß der berichteten Cannabis-Entzugssymptome innerhalb der Cannabisgruppe, bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ FWE (*family-wise error*, Cluster-Niveau).

5.4.5.4 Ergänzende Analysen zu methodischen Randfaktoren

Der beschränkte Umfang der signifikanten Aktivierungssteigerungen während riskanter Wahlentscheidungen in den beiden Einzelgruppen könnte angesichts der begrenzten Stichprobenumfänge auf mangelnde statistische Power zurückzuführen sein. Tatsächlich zeigte ein gruppenübergreifender Ein-Stichproben-*t*-Test für den Kontrast *Riskante > Sichere Wahl* erheblich umfangreichere signifikante Aktivierungen ($p < 0,05$ FWE_c) in einer Reihe von Arealen, die sich bei liberaler Signifikanzschwelle bereits im Einzelgruppenkontrast der Cannabisgruppe andeuteten: Dazu gehörten neben bilateralen Bereichen der anterioren Insula (bzw. des benachbarten inferioren frontalen Gyrus pars orbitalis) und dem ventralen Nucleus caudatus und Putamen auch dorsomediale frontale (caudales ACC und medialer frontaler Gyrus) sowie laterale parietale Regionen, Mittelhirn- und thalamische Bereiche, und der rechtshemisphärische inferiore und mittlere occipitale Gyrus (Abbildung 5-6; siehe Anhang 9 für eine tabellarische Auflistung der signifikanten Aktivierungscluster).

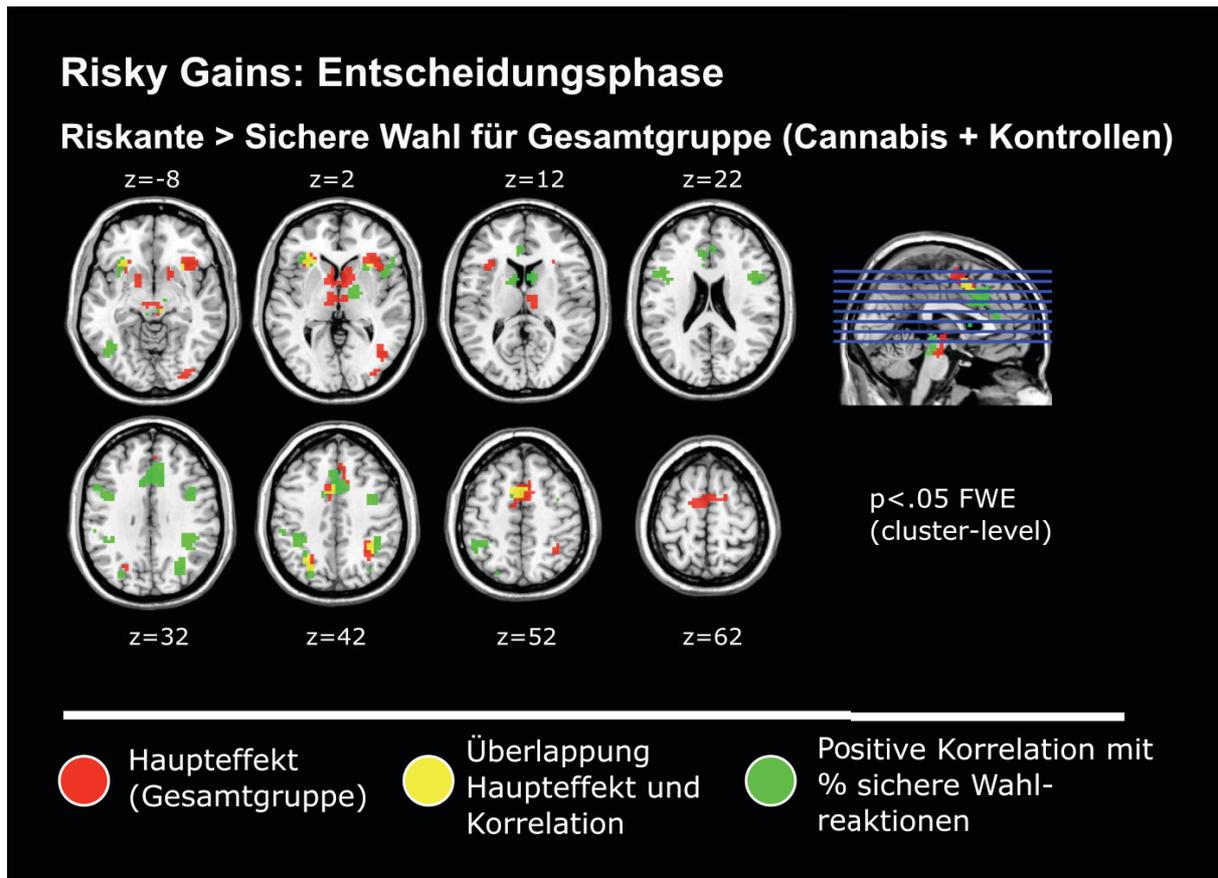


Abbildung 5-6 *Risky Gains*, Kontrast *Riskante > Sichere Wahl*: Explorative Analysen für die Gesamtgruppe. Dargestellt ist der Haupteffekt für die Gesamtgruppe (d.h. Cannabiskonsumenten \cap Kontrollprobanden: rot), sowie diejenigen Hirnareale, in denen positive Assoziationen zwischen den Aktivierungen *Riskante > Sichere Wahl* und dem prozentualen Anteil der sicheren Wahlreaktionen (d.h. Probanden mit häufigeren sicheren Reaktionen zeigen stärkere risikoassoziierte Aktivierungen: grün). Überlappende Bereiche sind gelb markiert. Signifikante Aktivierungen jeweils bei einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ FWE (cluster-level).

Allerdings kann diese Beobachtung nicht befriedigend erklären, warum die Kontrollgruppe trotz ihres größeren Stichprobenumfangs schwächere Aktivierungen zeigte. Zusätzliche experimentelle Randfaktoren könnten eine Rolle spielen: Wurde explorativ der prozentuale Anteil der sicheren Wahlreaktionen als Kovariate ins statistische Modell aufgenommen, bestanden für die Kovariate signifikant positive Assoziationen mit dem Ausmaß der Aktivierungen, in einem bilateralen Netzwerk von dorsalen fronto-cingulo-parietalen Arealen, aber auch in verschiedenen der bereits genannten Regionen (einschließlich der anterioren Insula und des caudalen ACC bzw. dorsomedialen PFC: Abbildung 5-6; siehe auch: Anhang 10). Das heißt: Probanden mit vorsichtigerem Wahlverhalten zeigten stärkere Aktivierungen dieser Struktu-

ren, oder umgekehrt betrachtet: Da die Probanden in beiden Gruppen mehrheitlich eine starke Präferenz für riskante Wahlreaktionen zeigten (die bei den Kontrollprobanden sogar tendenziell ausgeprägter war), ist zu erwägen, dass das Paradigma bei diesen risikotoleranteren Probanden keine ausreichend robusten Aktivierungssteigerungen auslöste.

Schließlich kann diskutiert werden, dass die dargestellten Analysen nicht die absoluten Aktivitätszunahmen während riskanter Wahlreaktionen (gegenüber einer impliziten Ruhe-Baseline), sondern die relativen Mehr- (oder Minder-) Aktivierung gegenüber den sicheren Wahldurchgängen erfassen. Darum wurde abschließend explorativ geprüft, welche Aktivierungsmuster zu beobachten waren, wenn ein Kontrast *Riskante Wahl > Baseline* berechnet wurde. Zur besseren Veranschaulichung sind in Abbildung 5-7 die Aktivierungen (und Deaktivierungen) beider Gruppen bei einem liberalen statistischen Schwellenwert ($p < 0,001$, $k \geq 10$) dargestellt: Beide Gruppen zeigten während riskanter Wahldurchgänge extensivere Aktivierungsveränderungen gegenüber Baseline, die neben den diskutierten Arealen (z.B. anteriore Insula, ventrales Striatum, Thalamus; vgl. Abbildung 5-3) verschiedene laterale frontoparietale Regionen, aber auch cerebelläre und visuelle Cortexbereiche umfassten. Andererseits waren Deaktivierungen bevorzugt in der Kontrollgruppe nachzuweisen: Zu den deaktivierten Arealen gehörten z.B. bilaterale Bereiche des Präcuneus und posterioren Cingulums, des lateralen und mesialen superioren frontalen Gyrus, Hippocampus und parahippocampalen Gyrus, mittleren und superioren temporalen Gyrus, sowie des Gyrus angularis.

Allerdings zeigte auch die explorative Analyse für diesen unspezifischeren Kontrast keine statistisch signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen: Erst bei Anwendung einer liberaler Signifikanzschwelle ($p < 0,001$, $k \geq 10$; Abbildung 5-8) deuteten sich stärkere Aktivierungen der Cannabisgruppe in kleinen Clustern im linken inferioren frontalen Gyrus (Brodmann-Areal 45: Clustergröße $k=11$, $MNI_{\text{Maximum}} [-41, 35, 16]$, $Z_{\text{max}}=3,8$), Gyrus calcarinus (Brodmann-Areal 17: Clustergröße $k=10$; $MNI_{\text{Maximum}} [-6, -60, 9]$, $Z_{\text{max}}=3,6$), und inferioren occipitalen Gyrus (Brodmann-Areal 18: Clustergröße $k=11$; $MNI_{\text{Maximum}} [26, -88, -6]$, $Z_{\text{max}}=4$) an.

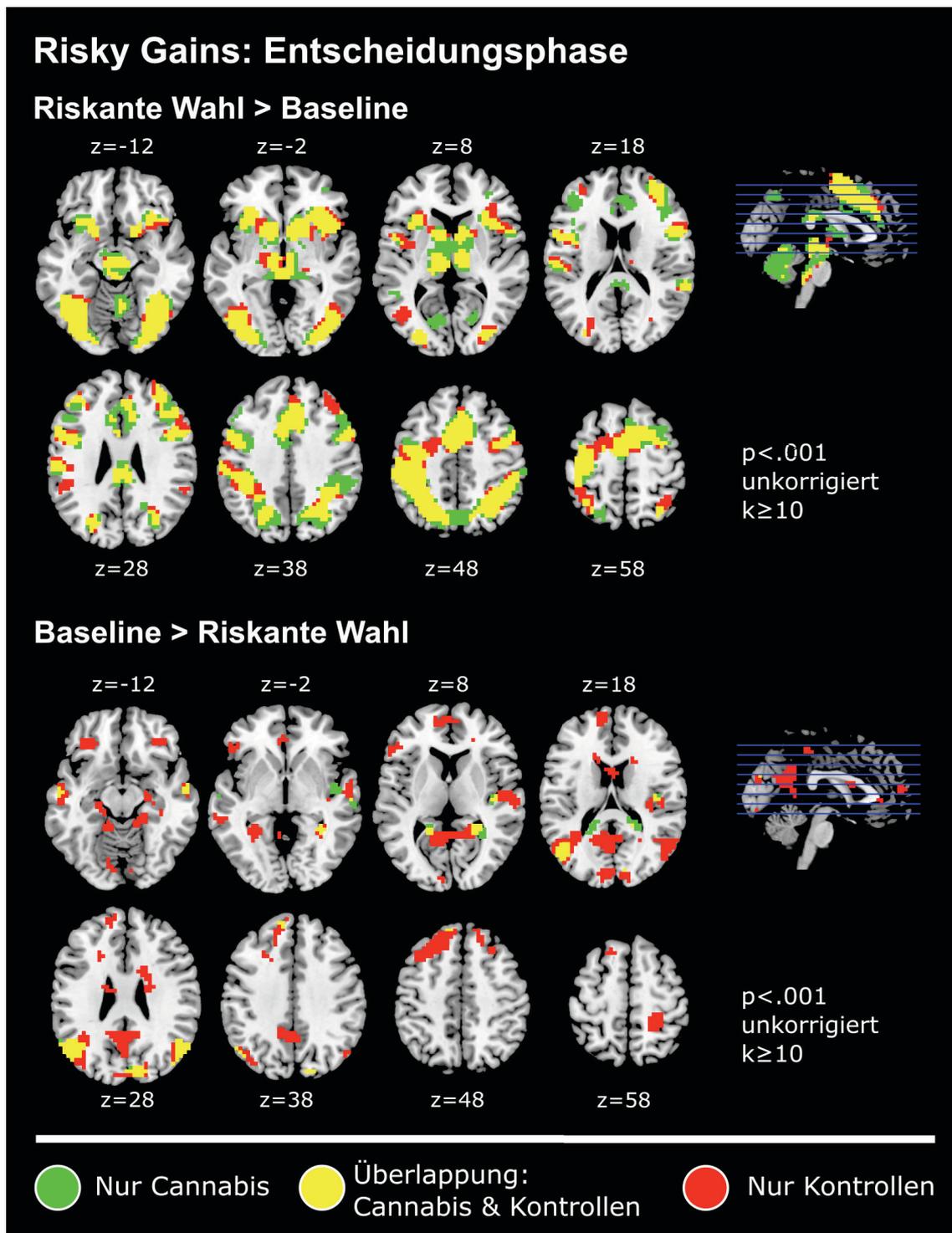


Abbildung 5-7 *Risky Gains*, Kontrast *Riskante Wahl > Baseline*: Explorative Analyse der Haupteffekte für die Einzelgruppen. Dargestellt sind Aktivierungcluster bei einer liberalen Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ und $k \geq 10$.

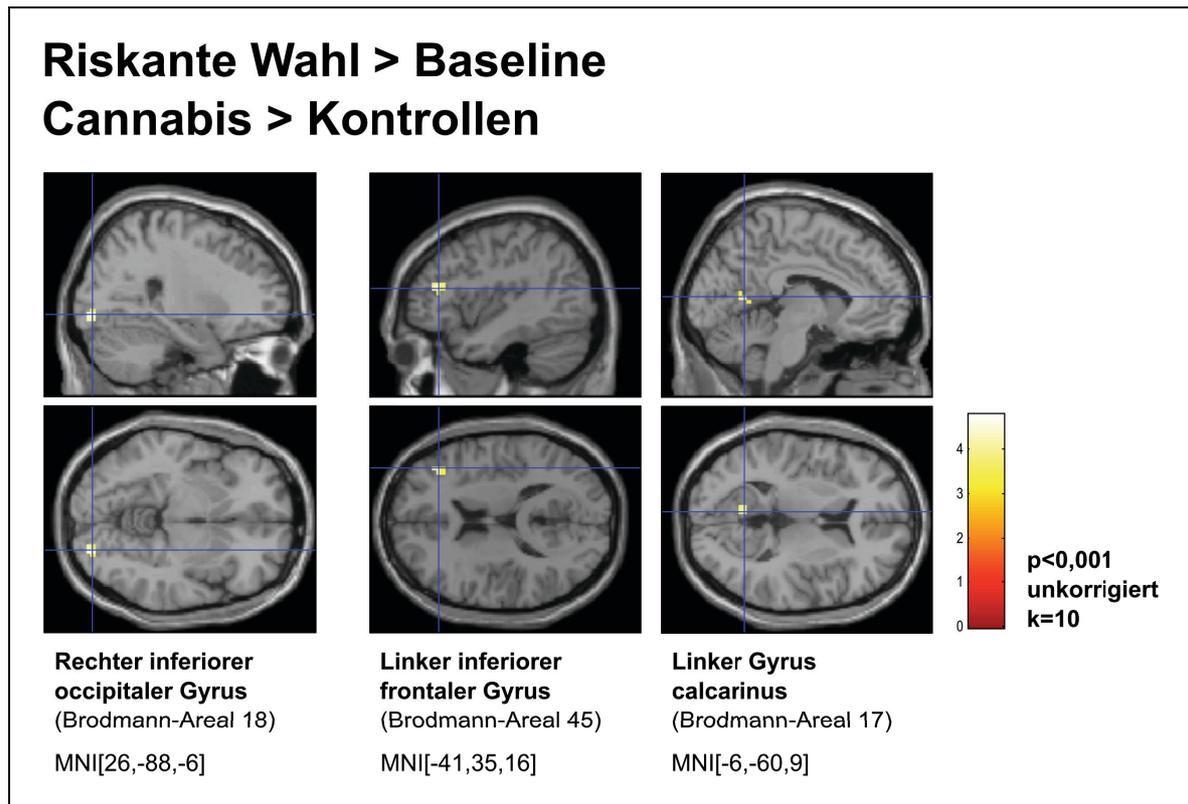


Abbildung 5-8 *Risky Gains*, Kontrast *Riskante Wahl > Baseline*: Explorativer Gruppenvergleich. Die Gruppenunterschiede sind dargestellt bei einer liberalen Signifikanzschwelle ($p < 0,001$ auf Voxel Ebene, Clustergröße $k \geq 10$).

5.5 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, das Verhalten und die Hirnaktivierungsmuster von chronischen Cannabiskonsumenten im Rahmen einer Risikowahlaufgabe zu untersuchen, dem *Risky Gains*-Paradigma. Das Experiment fand allenfalls schwache Abweichungen der Konsumenten von einer nichtkonsumierenden Kontrollgruppe. Es bestanden keine signifikanten Gruppenunterschiede auf der Verhaltensebene, und der Gruppenvergleich zeigte keine signifikanten Aktivierungsunterschiede in erwarteten risikoassoziierten Arealen, z.B. in der Insula oder im dorsalen ACC. Stattdessen war bei liberaler Signifikanzschwelle eine risikoassoziierte Mehraktivierung der Cannabiskonsumenten in einem linksseitigen Areal des ventralen Präcuneus bzw. posterioren Cingulums zu beobachten. Außerdem korrelierte innerhalb der Cannabis-Gruppe der Grad der Entzugssymptome signifikant negativ mit den Aktivierungen in verschiedenen risikoassoziierten Arealen. Die Einzelbefunde werden zunächst im Kontext der Studienhypothesen diskutiert, und anschließend auf allgemeine methodische Problematiken der Studie eingegangen.

5.5.1 Hypothese 1: Abweichungen beim Risikowahlverhalten

Die vorliegende Studie konnte keine signifikanten Unterschiede beim Risikowahlverhalten nachweisen (Tabelle 5-4). Das galt sowohl für die generelle Neigung zu riskanten Wahlreaktionen, als auch für die Anpassung des Risikoverhaltens nach erhaltenen Strafen (d.h. die Neigung, unmittelbar nach Strafen zu „sicheren“ Wahlreaktionen überzugehen). Falls überhaupt, zeigten die Cannabiskonsumenten eine tendenziell *schwächere* Neigung zu Risikowahlreaktionen als die Kontrollprobanden. Grundsätzlich deckt sich dieser Nullbefund mit zwischenzeitlich erschienenen Studien, die bei anderen experimentellen Paradigmen ebenfalls keine erhöhte Risikoneigung bei Cannabiskonsumenten nachweisen konnten (Bishara et al., 2009; Butler & Montgomery, 2004; Fischer et al., 2015; Gilman et al., 2015; Gonzalez et al., 2012; M. J. Morgan et al., 2006). Er stimmt insbesondere mit einer jüngst erschienenen fMRI-Studie (Reske et al., 2015) überein, die bei stimulanzienerfahrenen Cannabiskonsumenten keine Verhaltensabweichungen im *Risky Gains*-Paradigma nachweisen konnte, trotz eines erheblich größeren Stichprobenumfangs ($N=42$ Cannabiskonsumenten).

Allerdings ist auffällig, dass die Risikoneigung *beider* Gruppen mit durchschnittlich $>70\%$ riskanten Wahlreaktionen deutlich von früheren Studien zum *Risky Gains*-Paradigma abweicht (Gowin, Stewart, et al., 2014; Kruschwitz et al., 2012; Paulus et al., 2003; Reske et al., 2015). So berichtet die Originalarbeit von $M=46\pm 4\%$ „sicheren“ Wahlreaktionen (Paulus et al., 2003, S.1444), d.h. nur rund 54% riskanten Wahlreaktionen. Außerdem illustrieren die um Null liegenden Mittelwerte für den *Risikoanpassung nach Strafen*-Parameter (Tabelle 5-4), dass beide Gruppen auf den Erhalt von Bestrafungen nicht mit einer systematischen Abnahme des Risikowahlverhaltens reagierten, wie sie in anderen Studien (Paulus et al., 2003), und auch bei den stimulanzienerfahrenen Cannabiskonsumenten von Reske *et al.* (2015) zu beobachten war: Tatsächlich sprechen die positiven Anpassungswerte bei einer Reihe von Probanden dafür, dass sie nach Verlusten sogar eine vermehrte Neigung zeigten, riskante Wahlentscheidungen zu treffen (ähnlich wie beim Phänomen des "*loss chasing*", bei dem pathologische Spieler versuchen, gemachte Verluste durch noch riskanteres Spiel zu kompensieren: vgl. Campbell-Meiklejohn, Woolrich, Passingham, & Rogers, 2008).

Zwar existieren Studien mit dem *Risky Gains*-Paradigma, die eine vergleichbar niedrige Rate von „sicheren“ Wahlreaktionen (=erhöhte Risikoneigung) bei jungen Erwachsenen berichten (rund 30%: T. M. C. Lee et al., 2008), aber es ist zu erwägen, dass unbeabsichtigte Abweichungen im Untersuchungsablauf oder –kontext den subjektiven Charakter der Aufgabe für die Probanden verändert, und ein risikofreudiges Wahlverhalten gefördert haben. Hier ist vorzuschicken, dass das Experiment mit den Originalinstruktionen einer früheren Pub-

likation (Leland & Paulus, 2005) durchgeführt wurde. Allerdings erhielten zumindest die Probanden dieser früheren Studie keine performanzabhängige finanzielle Vergütung (David Leland, persönliche Mitteilung), während andere Veröffentlichungen (Gowin, Stewart, et al., 2014; Paulus et al., 2003; Reske et al., 2015) diesbezüglich keine Angaben machen. Die punktabhängigen finanziellen Anreize, die bei der vorliegenden Studie in Aussicht gestellt wurden, könnten die Risikobereitschaft der Probanden erhöht haben. Hinzu kommt, dass das Experiment als Ergänzung zum Hauptprotokoll stets nach dem probabilistischen Umkehrlern-Paradigma (Studie B) durchgeführt wurde: Die Tatsache, dass die meisten Probanden bei der vorherigen Aufgabe schon Gewinnrücklagen gebildet hatten (und eine Basisvergütung erhielten), könnte die Bereitschaft zu einem riskanterem Vorgehen erhöht haben.

Zusammenfassend betrachtet können die vorliegenden Verhaltensdaten die Hypothese 1, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten eine vermehrte Risikoneigung zeigen, nicht bestätigen.

5.5.2 Hypothese 2: Abweichungen bei den Hirnaktivierungsmustern

Mittlerweile weist eine wachsende Zahl von fMRI- (und PET-) Studien darauf hin, dass chronische Substanzkonsumenten bei der Verarbeitung von Risikoaufgaben abweichende Aktivierungen in risikoassoziierten Hirnstrukturen zeigen, wobei die berichteten Auffälligkeiten überwiegend die antizipatorische Phase der Aufgabe betreffen, d.h. bevor das Ergebnis von riskanten Wahlentscheidungen rückgemeldet wird (z.B. Bogg et al., 2012; Claus & Hutchison, 2012; Galván et al., 2013; Gowin, Stewart, et al., 2014).

Grundsätzlich zeigten die Cannabiskonsumenten während riskanter (*versus* sicheren) Wahlentscheidungen signifikante Mehraktivierungen einer Reihe von Arealen, die bereits in anderen Studien mit Risikoverarbeitung assoziiert wurden (Abbildung 5-3), z.B. im Übergangsbereich zwischen anteriorer Insula und dem inferioren frontalen Gyrus *pars orbitalis* (Christopoulos et al., 2009; Preuschoff et al., 2006), im dorsomedialen PFC (wenngleich der Schwerpunkt bei anderen Studien häufig weiter anterior liegt: Brown & Braver, 2007; Claus & Hutchison, 2012; Rao et al., 2008), Thalamus (Rao et al., 2008; Xue et al., 2009), ventralen Striatum (Christopoulos et al., 2009; Kuhnen & Knutson, 2005; Rudorf et al., 2012) und im Mittelhirn (Claus & Hutchison, 2012; Rao et al., 2008). Die Aktivierungen überlappen auch mit früheren Studien zur *Risky Gains*-Aufgabe, bei denen Haupteffekte für diesen Kontrast mitgeteilt werden, besonders in Hinblick auf die Aktivierung der rechten anterioren Insula (Arce et al., 2006; Paulus et al., 2003).

Interessanterweise zeigten die Cannabiskonsumenten ausgeprägtere Aktivierungen als die Kontrollprobanden, bei denen trotz eines größeren Stichprobenumfangs bei korrigierter Signifikanzschwelle nur eine rechtsseitige insuläre Aktivierung nachweisbar war, und die auch bei einer liberalen Signifikanzschwelle räumlich begrenzte Aktivierungssteigerungen als die Cannabiskonsumenten zeigten. Was auf den ersten Blick für eine *stärkere* Aktivierung von risikoassoziierten Netzwerken bei den Cannabiskonsumenten sprechen könnte, wird durch den direkten statistischen Gruppenvergleich aber *nicht* bestätigt: Das gilt besonders für risikotypische Areale, die bei anderen Substanzkonsumenten-Gruppen Auffälligkeiten gezeigt hatten, wie dem DMPFC (Bogg et al., 2012) sowie der Insula (Claus & Hutchison, 2012; Gowin, Stewart, et al., 2014; Reske et al., 2015).

Einerseits stimmt dieser Nullbefund mit einer Studie bei adoleszenten Cannabiskonsumenten überein, die bei einem anderen Risikoparadigma ebenfalls keine Aktivierungsunterschiede in risikotypischen Arealen fand, sondern stattdessen eine Mehraktivierung von mesialen und lateralen parieto-occipitalen Strukturen berichtete (De Bellis et al., 2013). Einschränkend ist anzumerken, dass der „Risiko“-Charakter der Aufgabe in Frage gestellt werden kann, da das Paradigma keine „sichere“ Wahlalternative zur Verfügung stellt. Andererseits widerspricht der aktuelle Befund einer jüngst erschienenen Studie (Reske et al., 2015), die ebenfalls die *Risky Gains*-Aufgabe verwendete, und bei Cannabiskonsumenten mit Stimulanzienenerfahrung im Bereich der rechten anterioren Insula (und im rechten Putamen) geringere Aktivierungsunterschiede zwischen riskanten und sicheren Wahlreaktionen fand als bei Kontrollprobanden, die auf cannabisbedingte Funktionsstörungen der Insula hinweisen könnten, analog zu Befunden bei anderen Substanzklassen (Naqvi et al., 2014). Diese Studie verfügte über einen erheblich größeren Stichprobenumfang (N=42) als die vorliegende Studie (oder De Bellis et al., 2013: N=15), was den Nachweis von subtileren Gruppenunterschieden erleichtert haben dürfte. Allerdings bleiben auch bei dieser Studie Unklarheiten: Zunächst basierten die Aktivierungsunterschiede der Kontrollgruppe, die in der Cannabisgruppe fehlten, hauptsächlich auf einer *Aktivitätsabnahme* der rechten anterioren Insula während *sicherer* Wahlreaktionen (Reske et al., 2015, Figure 5): Dies widerspricht früheren Studien zur *Risky Gains*-Aufgabe, die bei *riskanten* Wahlentscheidungen genuine *Aktivierungssteigerungen* der rechten anterioren Insula fanden (siehe: Paulus et al., 2003, Figure 3B). Auch die vorliegende Studie beobachtet insuläre Aktivierungssteigerungen während riskanter Wahldurchgänge (wie auch der explorative Vergleich der riskanten Durchgänge zur Ruhe-Baseline illustriert, der klare Insula-Aktivierungssteigerungen ausweist: Abbildung 5-7).

Außerdem wiesen die Cannabiskonsumenten bei Reske und Mitarbeitern (2015) im Gegensatz zur Kontrollgruppe neben Stimulanzenerfahrungen auch einen häufigeren Alkohol- (und Nikotin-) Konsum auf: Es ist nicht ganz auszuschließen, dass die Aktivierungsunterschiede nicht durch die Cannabiserfahrungen als solches, sondern durch das stärker polytoxikomane Konsumverhalten vermittelt wurden. Es wäre sogar denkbar, dass die Aktivierungsunterschiede prämorbid Auffälligkeiten widerspiegeln, welche die allgemeine Bereitschaft zum Substanzkonsum begünstigen (Hommer et al., 2011; Verdejo-Garcia et al., 2008): Diese spekulative Annahme lässt sich aber nur durch prospektive Studien prüfen, bei denen die Probanden bereits vor oder zu Beginn des psychotropen Substanzkonsums untersucht werden (Schneider et al., 2012). Angesichts von anderen fMRI-Studien, die bei Cannabiskonsumenten abweichende insuläre Aktivierungsmuster berichten, besonders im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Bestrafungen (Cousijn et al., 2013; Nestor et al., 2010; Vaidya et al., 2012) oder unbemerkten Fehlreaktionen (Hester et al., 2009), rechtfertigen solche Beobachtungen auf jeden Fall eine weitergehende Untersuchung.

Während die vorliegende Studie keine signifikanten Aktivierungsunterschiede in risikotypischen Strukturen beobachtete, deutete sich zumindest bei liberaler Signifikanzschwelle an, dass die Cannabisgruppe während riskanter Wahlphasen zu einer stärkeren linksseitigen Aktivierung eines Areals im ventralen Präcuneus und angrenzenden PCC (Brodmann-Areal 31)⁶ neigte als die Kontrollgruppe (Abbildung 5-4): Dabei zeigten die Cannabiskonsumenten *Aktivierungssteigerungen*, während Kontrollprobanden umgekehrt eine *Deaktivierung* aufwiesen. Die Region gilt als Bestandteil des „*Default Mode Network*“ (DMN), das ein hohes Aktivierungsniveau im Ruhezustand zeigt, während die Aufmerksamkeitsfokussierung auf spezifische äußerliche Stimuli (z.B. im Rahmen von kognitiven Experimenten) häufig zu Deaktivierungen gegenüber dem Ruhezustand führt (Andrews-Hanna et al., 2014; Raichle et al., 2001). Aufgabeninduzierte Deaktivierungen in retrosplenialen Arealen wurden im Zusammenhang mit Risikowahl-Paradigmen bislang selten explizit geprüft, werden aber vereinzelt berichtet (Schonberg et al., 2012: Figure 3). Folglich könnte das gegensätzliche Aktivierungsverhalten der Cannabiskonsumenten auf eine abweichende Aufgabenverarbeitung im DMN hinweisen, wobei zu klären bliebe, welche spezifischen Verarbeitungsmechanismen diese Aktivierungssteigerungen widerspiegeln, denn die funktionelle Rolle der posterioren DMN-Areale ist nicht abschließend geklärt: Ein aktuelles Modell (Leech & Sharp, 2014) diskutiert

⁶ Die neuroanatomische Zuordnung der Region zum Präcuneus oder posterioren Cingulum ist in der relevanten Literatur nicht einheitlich (Diskussion: Cavanna & Trimble, 2006)

z.B. eine kritische Beteiligung an der dynamischen Regulation von drei Aufmerksamkeitsdimensionen (Arousal; Orientierung: internal vs. external; Fokussierung: eng vs. weit). Man könnte die Aktivierungssteigerungen in diesem Sinne als Ausdruck einer stärkeren internalen (statt: externalen) Fokussierung der Aufmerksamkeit während der riskanten Wahldurchgänge interpretieren, aber solche Erwägungen bleiben ohne konkretere Aufmerksamkeitsmaße spekulativ.

Funktionelle Auffälligkeiten im posterioren DMN wären vereinbar mit Befunden aus aktuellen „*resting state*“-fMRI - Studien: Bei solchen Studien werden typischerweise die intrinsischen Fluktuationen des BOLD-Signals (als proximaler Indikator für zeitliche Veränderungen des Hirnaktivitätsniveaus) gemessen, um aus der zeitlichen Kovariation der Signalverläufe in unterschiedlichen Hirnstrukturen auf deren Organisation in gemeinsamen funktionellen Netzwerken („*resting state networks*“, RSN) zu schließen, wobei gerade das DMN zu den robustesten nachweisbaren Netzwerken gehört (allgemeine methodische Übersicht: Barkhof, Haller, & Rombouts, 2014). Zwei „*resting state*“-fMRI-Studien (Pujol et al., 2014; Wetherill et al., 2015) machen überlappende Beobachtungen, dass chronische Cannabiskonsumenten veränderte Konnektivitätsmuster des PCC aufwiesen, die für gestörte Interaktionen des posterioren DMN mit anderen Hirnarealen sprechen. Anzumerken ist, dass andere fMRI-Aktivierungsstudien, bei denen Cannabiskonsumenten mit motivationalen Paradigmen (Filbey et al., 2013), der IGT (Wesley et al., 2011) oder anderen Risikoaufgaben (De Bellis et al., 2013) untersucht wurden, zwar ebenfalls abweichende Aktivierungsmuster im Präcuneus zeigen, aber diese Unterschiede betreffen meist dorsalere Bereiche der Struktur, die nicht dem DMN zugerechnet werden (Zhang & Li, 2012). Angesichts einer wachsenden Studienliteratur, die eine Beteiligung von DMN-Regulationsstörungen an der Entstehung von kognitiven Störungen bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen diskutiert (Übersicht: Anticevic et al., 2012), liefern solche Beobachtungen interessante Forschungsperspektiven, bedürfen aber weiterer Replikationen.

Auch die beschränkten Mehraktivierungen, die für den umgekehrten Kontrast *Sichere > Riskante Wahl* in der Kontrollgruppe beobachtet wurden, betreffen neben dem bereits diskutierten ventralen Präcuneus hauptsächlich DMN-assozierte Areale (z.B. den bilateralen Gyrus angularis, und mesiale Anteile des PFC: Abbildung 5-4), und wurden praktisch durchgängig durch Deaktivierungen bei den riskanten Bedingungen (+40 und +80) getrieben, was der explorative Vergleich *Baseline > Riskante Wahl* (Abbildung 5-7) illustriert. Die robustere Nachweisbarkeit von Deaktivierungen in der Kontrollgruppe könnten auf den ersten Blick als weiterer Hinweis auf eine schwächere Modulation des DMN in der Cannabisgruppe interpretiert

tiert werden, könnten aber auch schlicht auf deren geringere Stichprobengröße zurückzuführen sein: Der unmittelbare statistische Gruppenvergleich konnte jedenfalls keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Zusammenfassend betrachtet kann die Hypothese 2, dass regelmäßige Cannabiskonsumenten abweichende Aktivierungsmuster in risikoassoziierten Hirnarealen zeigen, anhand der vorliegenden Daten nur teilweise bestätigt werden: Zwar deuten sich Gruppenunterschiede an, aber diese Unterschiede betrafen nicht die erwarteten risikoassoziierten Hirnareale.

5.5.3 Hypothese 3: Assoziationen zu cannabisbezogenen Konsumparametern

Betrachtet man die *Risky Gains*-Verhaltensdaten (Tabelle 5-5), bestanden keine signifikanten Assoziationen zur allgemeinen Risikobereitschaft der Cannabiskonsumenten: Zwar lagen die Korrelationskoeffizienten für das Einstiegsalter ($\rho = 0,474$, $p = 0,119$) und die Konsumdauer ($\rho = -0,332$, $p = 0,291$) nominell im moderaten Bereich, hatten aber nicht das hypothesenkonforme Vorzeichen (da ein niedrigeres Einstiegsalter und eine längere Konsumdauer mit *weniger* riskanten Wahlreaktionen assoziiert waren). Währenddessen zeigte die Variable *Risikoanpassung nach Strafen* hypothesenkonform gerichtete moderate Assoziationen mit der Konsumhäufigkeit und Abstinenzdauer, wobei aber nur eine negative Assoziation zum Einstiegsalter Signifikanzniveau erreichte: Danach zeigten die Konsumenten mit früherem Einstiegsalter nach Strafen eine schwächere Neigung, im nächsten Durchgang die riskanten Wahloptionen zu meiden, bzw. zeigten sogar eine vermehrte Tendenz zu riskanten Wahlreaktionen (siehe Abbildung 5-2). Da Konsumenten mit früherem Konsumbeginn insgesamt seltener zu Risikowahlen neigten (s.o.), erscheinen Erklärungen durch eine erhöhte Risikopräferenz oder eine geringere Bestrafungssensitivität (z.B. Fridberg et al., 2010; Wesley et al., 2011) aber nicht plausibel. Vorstellbar wäre, dass diese Probanden eher die strategische Annahme machten, dass zwei unmittelbar aufeinanderfolgende Bestrafungen weniger wahrscheinlich sind, d.h. riskante Wahlen nach Strafen verhältnismäßig sicher sind (im Sinne eines „gambler’s fallacy“- Bias: Fortune & Goodie, 2012). Allerdings sollten diese Verhaltenstrends wegen der geringen Stichprobengröße und der auffälligen Performanz in *beiden* Gruppen (vgl. Abschnitt 5.5.1) zurückhaltend bewertet werden.

Das gilt auch für die beobachteten Assoziationen auf Bildgebungsebene. Als einzige Variable zeigte das Ausmaß der cannabisbezogenen Entzugssymptome negative Assoziationen zum Ausmaß der Hirnaktivierungen während riskanter Wahlreaktionen, besonders im ventralen Striatum, der anterioren Insula, im posterioren und perigenualen anterioren Cingu-

lum, Mittelhirn und Thalamus, sowie im linken DLPFC (Abbildung 5-5). Die betroffenen Areale überlappen mit den Strukturen, die innerhalb der Cannabisgruppe bzw. der Gesamtgruppe signifikante Aktivierungssteigerungen zeigten, was darauf hinweist, dass die Konsumenten mit ausgeprägteren Entzugssymptomen die aufgabentypischen Netzwerke weniger stark aktivierten. Die fMRI-Daten könnten in diesem Sinne als Ausdruck einer gedämpften neuralen Verarbeitung der risikoassoziierten Stimuli im akuten Entzugszustand interpretiert werden. Hier bestehen Parallelen zu einer fMRI-Studie (Filbey et al., 2013), die beim MID-Paradigma (Knutson et al., 2000) negative Korrelationen zwischen dem subjektiven Entzugsniveau und den OFC- und ACC-Aktivierungen während der Antizipation von Belohnungen, und den Aktivierungen z.B. im Putamen, der Amygdala, fusiformen Gyrus (siehe auch: Nestor et al., 2010) und (para-) hippocampalen Arealen während der Antizipation von vermeidbaren Strafen beobachtete. Allgemein wird in der Suchtforschung verstärkt diskutiert, dass chronische Drogenkonsumenten eine neuroadaptive Hochregulierung der Stressregulationssysteme des Gehirn entwickeln, die zunächst darauf ausgerichtet ist, der drogeninduzierten Überaktivierung des Belohnungssystems homöostatisch entgegenzuwirken, aber mit zunehmender Stärke der Neuroadaption über den Rauschzustand hinaus erhalten bleibt, und nicht nur akute Entzugssymptome, sondern eine längerfristige Anfälligkeit für Stress (oder allgemeiner: negative Affektzustände) bewirkt ("Allostasis-Theorie der Sucht": Koob & Le Moal, 2001). Kritisch ist, dass solche Mechanismen theoretisch eine stärkere Sensitivität für aversive Stimuli im Entzugszustand erwarten lassen würden: Tatsächlich berichtet eine aktuelle Verhaltensstudie (Hefner, Starr, & Curtin, 2016), dass Cannabiskonsumenten nach dreitägiger Abstinenz eine verstärkte Aversion für Unsicherheit zeigen, d.h. im Rahmen einer ökonomischen Risikowahlaufgabe eine ausgeprägtere Tendenz als nicht entzückte Konsumenten aufwiesen, sichere Gewinnoptionen unsicheren Gewinnoptionen vorzuziehen, selbst wenn der arithmetische Erwartungswert der unsicheren Option erheblich höher ausfiel als für die jeweilige sichere Option. Auf die aktuelle Studie übertragen, könnte man vorhersagen, dass Konsumenten mit Entzugssymptomen bei potenziell aversiven Risikoentscheidungen stärkere Aktivierungen zeigen sollten. Warum ein umgekehrter Trend beobachtet wurde, bleibt unklar: Es kann allenfalls spekuliert werden, ob z.B. der Entzugszustand tonische Veränderungen der Hirnaktivität in den relevanten Arealen auslöst, die den Spielraum für phasische Aktivierungssteigerungen während der riskanten Wahlen einschränken. Systematischere Studien sind notwendig: Da cannabisassoziierte Entzugssymptome in bisherigen Bildgebungsstudien bei Cannabiskonsumenten kaum als Kovariate berücksichtigt wurden, kann abschließend zumindest die methodische Empfehlung gegeben werden, bei Bildgebungsstudien

zur affektiven und motivationalen Verarbeitung von aktiven Cannabiskonsumenten das situative Entzugsniveau als möglichen Einflussfaktor zu erfassen.

Zusammenfassend betrachtet kann die Hypothese 3, dass die Ausprägung der verhaltens- und aktivierungsbezogenen Abweichungen mit cannabisbezogenen Konsummerkmalen der regelmäßigen Konsumenten zusammenhängt, zumindest teilweise bestätigt werden (für die Variablen Einstiegsalter und Entzugssymptome).

5.5.4 Hypothese 4: Konfundierende Einflüsse von Hintergrundmerkmalen

Ergänzend zum fMRI-Experiment wurden Fragebögen zur Depressivität, situativen Ängstlichkeit sowie zu verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen erhoben, deren theoretische Konzeption einen Einfluss auf die Verarbeitung von Risikosituationen nahelegt (z.B. Sensation Seeking oder Impulsivität: Lauriola et al., 2014), bzw. bei denen unmittelbare Zusammenhänge mit den Verhaltensleistungen oder Hirnaktivierungen beim *Risky Gains*-Paradigma berichtet worden waren (Leland & Paulus, 2005; Paulus et al., 2003).

Während die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bei der situativen Ängstlichkeit (STAI-State) aufwiesen, zeigten die Konsumenten signifikant höhere Depressivitätswerte, was sich mit Beobachtungen bei anderen neuropsychologischen Studien an Cannabiskonsumenten deckt (vgl. Schoeler et al., 2016). Die beiden Gruppen wiesen zwar keine signifikanten Unterschiede bei der BIS- und BAS-Skala auf, aber die Konsumenten zeigten analog zu früheren Studien (z.B. Bishara et al., 2009; Dougherty et al., 2013; Griffith-Lendering et al., 2012; Moreno et al., 2012; Reske et al., 2015) grenzwertig höhere BIS-11-Impulsivitäts-, und signifikant höhere Sensation Seeking-Werte (Gesamtskala, DIS; tendenziell: TAS). Abweichend von früheren Studien mit Persönlichkeitsskalen zum Fünf-Faktoren-Modell (Fridberg, Vollmer, O'Donnell, & Skosnik, 2011) zeigten die Cannabiskonsumenten zwar signifikant niedrigere Werte bei der BFI-K Skala Gewissenhaftigkeit, aber keine höheren Offenheits-, oder niedrigere Verträglichkeitswerte. Außerdem bestanden keine Unterschiede bei den Neurotizismus-Werten, die in einer früheren Studien mit dem insulären Aktivierungsverhalten bei der *Risky Gains*-Aufgabe assoziiert wurden (Paulus et al., 2003).

Eine wachsende Zahl von Studien liefert Hinweise, dass klinisch Depressive eine verminderte Sensitivität für Belohnungen, und eventuell auch eine höhere Sensitivität für Strafen zeigen (Übersicht: Eshel & Roiser, 2010), was auch die Wahrnehmung von Risikosituationen beeinflussen könnte. Tatsächlich wurde bei Risikoaufgaben wie der *Cambridge Gambling Task* eine stärkere Neigung zu risikovermeidendem Verhalten beobachtet (z.B. Murphy et al.,

2001). Man könnte also erwarten, dass Depressive beim *Risky Gains*-Paradigma eine geringere Neigung zu riskanten Wahlreaktionen, und eine stärkere Verhaltensanpassung nach Strafen zeigen. Allerdings kann selbst die bislang einzige Studie bei klinisch depressiven Patienten (Engelmann, Maciuba, Vaughan, Paulus, & Dunlop, 2013) keine signifikanten Abweichungen nachweisen. Auch die subklinischen BDI-Werte der Probanden in der vorliegenden Studie zeigten keine signifikanten Korrelationen mit dem Risikoverhalten. Allenfalls deutete sich eine kontraintuitive positive Assoziation (Spearman $\rho=0,297$, $p=0,125$) mit der *Risikoanpassung nach Strafen* an – Probanden mit höheren Depressivitätswerten neigten *weniger* dazu, auf Strafen mit geringerer Risikobereitschaft zu reagieren. Da aber keine Gruppe eine systematische Anpassung des Risikowahlverhaltens an erhaltene Strafen zeigte, ist diese Beobachtung mit Vorsicht zu werten. Auf der anderen Seite führte die statistische Kontrolle der BDI-Werte dazu, dass der einzige tendenzielle Aktivierungsunterschied der Gruppen im linken Präcuneus/PCC unter die Signifikanzschwelle abgeschwächt wurde. Obwohl die BDI-Werte selbst nur einen schwachen linearen Zusammenhang mit den Hirnaktivierungen in dieser Region zeigten, und der Gruppenunterschied bei niedrigerer Signifikanzschwelle weiter bestand, lässt sich der relative Beitrag der depressiven Symptome und der Gruppenzugehörigkeit zu den beobachteten Gruppenunterschieden nicht verlässlich unterscheiden.

Eine frühe Studie mit dem *Risky Gains*-Paradigma (Leland & Paulus, 2005) hatte signifikante positive Assoziationen zwischen BIS-11-Impulsivitäts- und *Sensation Seeking*-Scores und der Neigung zu riskanten Wahlreaktionen beobachtet. Diese Zusammenhänge waren schwach (bis $r=0,25$), und konnten durch spätere Studien (Gowin, Stewart, et al., 2014; Kruschwitz et al., 2012) nicht repliziert werden, obwohl eine der Studien (Kruschwitz et al., 2012) eine spezifischere Assoziation der SSS-V TAS-Skala zur *Risikoanpassung nach Strafen* fand, in dem Sinne, dass Probanden mit hohen TAS-Werten anders als Probanden mit niedrigen TAS-Werten keine Verhaltensanpassung nach Strafen zeigten. Vor diesem Hintergrund ist das Fehlen von signifikanten Assoziationen in der vorliegenden Studie weitgehend mit der aktuellen Datenlage vereinbar, zumal der erheblich geringere Stichprobenumfang eine Replikation solcher schwacher Korrelationen erschwert. Anzumerken ist, dass die Richtung der nominellen Korrelationen teilweise kontraintuitiv waren (Tabelle 5-6), denn die schwachen negativen Korrelationen verschiedener SSS-V-Skalen zum *Prozentanteil der riskanten Wahlreaktionen* implizieren, dass Probanden mit höheren SSS-V-Werten *seltener* riskante Wahlreaktionen zeigten: Solche Beobachtungen stellen die Validität des hier verwendeten Paradigmas zusätzlich in Frage. Andererseits war auf der Bildgebungsebene zu beobachten, dass die Verwendung des BIS-11- sowie der SSS-V-Gesamt- und der SSS-V-BS-Skala als statistische

Kovariaten den Gruppenunterschied im linken Präcuneus (bzw. PCC) unter die liberale Signifikanzschwelle abschwächte. Obwohl die linearen Assoziationen der Kovariaten selbst mit den Aktivierungsveränderungen in der fraglichen Region schwach waren, und die Gruppenunterschiede bei niedrigerer Signifikanzschwelle weiter sichtbar blieben, kann wie beim BDI ein konfundierender Einfluss dieser Persönlichkeitsmerkmale nicht ausgeschlossen werden.

Das *Behavioral Approach System* (BAS) und *Behavioral Inhibition System* (BIS) wurde bislang nicht im Kontext der *Risky Gains*-Aufgabe untersucht. Die beiden Skalen zeigten keine signifikanten Zusammenhänge mit den Verhaltensleistungen, wobei zumindest die nominelle Assoziation zum BIS kontraintuitiv war, da höhere BIS-Werte (die eine stärkere Hemmung von Verhalten angesichts möglicher negativer Konsequenzen erwarten lassen: Carver & White, 1994) mit einer höheren Anzahl von riskanten Wahlreaktionen korreliert waren. Außerdem hatte der Einschluss der Kovariaten in die fMRI-Analysen keine deutliche Schwächung der Gruppenunterschiede im linken Präcuneus (bzw. PCC) zur Folge.

Schließlich bestanden analog zu früheren Untersuchungen keine signifikanten Assoziationen zwischen den *Risky Gains*-Verhaltensdaten und den STAI-State-Werten oder den Persönlichkeitsskalen des BFI-K (Kruschwitz et al., 2012; Leland & Paulus, 2005). Betrachtet man explorativ die nominellen Korrelationen, ist wieder festzustellen, dass die tendenziellen negativen Assoziationen der beiden Verhaltensparameter mit Extraversion (d.h. eine stärkere Tendenz zu risikovermeidendem Verhalten bei Extravertierten) und die positive Assoziation von Neurotizismus zur *Risikoanpassung nach Bestrafung* (bei der höhere Neurotizismus-Werte mit einer geringeren Risikovermeidung nach Erhalt von Strafen einhergehen) den theoretischen Erwartungen entgegenläuft. Gleiches gilt für die positive Assoziation zwischen der STAI-State-Skala und dem *Prozentanteil der Risikowahlreaktionen*. Außerdem führte die statistische Kontrolle bei keiner dieser Kovariaten zu einer deutlichen Schwächung des Gruppenunterschieds im Bereich des linken Präcuneus (bzw. PCC), die für einen konfundierenden Einfluss sprechen würde.

Allgemein zeigte also keine der begleitenden Skalen signifikante Assoziationen zum Risikoverhalten, aber es bestanden Hinweise auf einen konfundierenden Einfluss auf die Hirnaktivierungsmuster. Obwohl die statistische Kontrolle der BDI-, BIS-11- und SSS-V-Skalenwerte die Gruppenunterschiede nur abschwächte (d.h. bei niedrigerer Signifikanzschwelle noch Unterschiede nachweisbar blieben), erschwert die statistische Konfundierung der Gruppenzugehörigkeit mit diesen Variablen eine klare Interpretation, da beide überlappende Varianzen zu erklären scheinen, die sich nicht klar dem einen oder anderen Faktor zuweisen lassen (Field, 2013). Bedauerlicherweise war es aufgrund der geringen Stichpro-

benumfänge nicht möglich, die Konfundierungen z.B. durch Subgruppen-Analysen von Probanden mit parallelisierten Werten bei den Hintergrundmerkmalen aufzulösen.

Zusammenfassend betrachtet kann die Hypothese 4, dass beobachtete Gruppenunterschiede durch konfundierende Unterschiede bei affektiven Hintergrund- bzw. risikoassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen zu erklären sein können, anhand der vorhandenen Daten nicht eindeutig bestätigt werden, sollte in künftigen Studien aber weiter berücksichtigt werden.

5.5.5 Allgemeine methodische Aspekte

5.5.5.1 Stichprobenmerkmale

Eine Reihe von Beschränkungen, die bereits im Zusammenhang mit dem probabilistischen Umkehrlernparadigma in Studie B diskutiert wurden, treffen gleichermaßen auf das vorliegende Experiment zu (für eine ausführliche Beschreibung: Abschnitt 4.5.5.1). Dazu gehören (a) die mangelnde statistische Power aufgrund der geringen Stichprobengröße (die bei diesem Experiment durch den Ausfall eines Probanden noch verstärkt wurde), (b) die Heterogenität der Cannabis-Gruppe hinsichtlich der Konsumgewohnheiten (mit einem begrenzten Anteil von täglichen Konsumenten), (c) das begrenzte Screening von psychiatrische Hintergrunderkrankungen, (d) der höhere Anteil an Rauchern in der Cannabisgruppe, und (e) die Heterogenität der Gruppen hinsichtlich des Alkohol-Konsumparameter (wenngleich diese Parameter keinen signifikanten Einfluss auf die Verhaltens- und Hirnaktivierungsmuster zu haben scheinen). Diese methodischen Faktoren sollten in künftigen Studien stärker kontrolliert werden.

5.5.5.2 Methodische Probleme des Paradigmas

Die Problematik der begrenzten Stichprobengröße wird durch den Umstand verstärkt, dass der Kontrast *Riskante > Sichere Wahl* selbst innerhalb der Gesamtgruppe von N=28 Probanden mit verhältnismäßig diskreten Aktivierungen assoziiert war. Es ist nicht auszuschließen, dass die schwachen Aktivierungen teilweise eine unmittelbare Konsequenz des risikosuchenden Wahlverhaltens in beiden Gruppen darstellen: Tatsächlich zeigten Zusatzanalysen, dass Probanden mit einem höheren Anteil von sicheren Wahlreaktionen (=selteneren riskanten Wahlreaktionen) stärkere Aktivierungen in aufgabentypischen Regionen (z.B. anteriore Insula, ventrales Striatum) aufwiesen (Abbildung 5-6). Der Befund ähnelt Berichten aus früheren Studien, bei denen risikomeidende Probanden stärkere Aktivierungen während riskanten Wahlentscheidungen zeigen, die als Ausdruck von stärkeren Risikosignalen (oder deren Konfliktverarbeitung) zu interpretieren sein könnten (Brown & Braver, 2007; Fukunaga et al.,

2012). Während diese Assoziation für die inhaltliche Validität des Paradigmas an sich spricht, ist im Umkehrschluss zu erwägen, dass das Paradigma bei der Mehrzahl der verhältnismäßig risikotoleranten Probanden in beiden Gruppen die relevanten Areale nicht ausreichend robust zu aktivieren vermochte.

Es wäre auch möglich, dass das starke zahlenmäßige Ungleichgewicht zwischen sicheren und riskanten Wahldurchgängen, das sich aus dem risikosuchenden Verhalten der Probanden ergab, die statistische Modellierung des Kontrasts behinderte. Einerseits könnte eine geringe Zahl von „sicheren“ Durchgängen die reliable Schätzung der Beta-Gewichte für den zugehörigen Regressor erschweren. Hier ist anzumerken, dass die Verlängerung des Experiments von 96 auf 144 Durchgänge durch Pilotuntersuchungen motiviert war, bei denen einzelne Probanden kaum die „sichere“ (+20) Alternative gewählt hatten: Durch die Verlängerung sollte die absolute Zahl der verfügbaren Durchgänge auch bei Probanden mit starker Risikoneigung erhöht werden. Andererseits könnte umgekehrt die hohe zeitliche Frequenz von riskanten Wahldurchgängen die effiziente Modellierung der hämodynamischen Antworten auf die einzelnen Events erschweren, und die Detektion von vorhandenen Aktivierungen behindern (z.B. Amaro & Barker, 2006): Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass im Vergleich zum Originalexperiment (das nur 6 eingestreute Baseline-Trials enthält: Kruschwitz et al., 2012, S. 2853) bereits zusätzliche Null-Events und „Jitter“-Phasen zwischen den Durchgängen eingebaut wurden, die eine größere Variabilität der Zeitabstände zwischen den einzelnen Risikodurchgängen herstellen, und die Design-Effizienz des *rapid event-related*-fMRI-Designs erhöhen sollten. Außerdem lassen z.B. die ausgedehnteren Aktivierungsmuster beim explorativen Kontrast *Riskante Wahl > Baseline* (Abbildung 5-7) darauf schließen, dass die Regressoren durchaus ereigniskorrelierte Aktivitätssteigerungen im BOLD-Signal erfassten, die sich aber für die beiden Gruppen im direkten statistischen Vergleich nicht bedeutsam unterschieden, abgesehen von kleinen Clustern in occipitalen und inferior frontalen Arealen (Abbildung 5-8). Das Fehlen von Gruppenunterschieden scheint also nicht alleine durch die Wahl der aktiven Baseline-Bedingung zu erklären zu sein.

Die dargestellten Analysen beschränkten sich auf die Entscheidungsphase der Aufgabe. Analog zu früheren Studien (Arce et al., 2006) wurden vergleichbare Analysen für die Feedbackphase durchgeführt, die aber selbst in der Gesamtgruppe kaum signifikante Aktivierungssteigerungen zeigten, und keine signifikanten Gruppenunterschiede aufdeckten. Dieser Mangel an signifikanten Aktivierungen könnte teilweise eine Folge der speziellen Aufgabenstruktur des *Risky Gains*-Paradigma sein, die keine zeitliche Trennung zwischen Entscheidungs- und Feedbackphase durch Variationen des Inter-Stimulus-Intervall gestattet, was eine

starke Überlagerung der entscheidungs- und feedbackspezifischen hämodynamischen Antworten bei der statistischen Modellierung zur Folge hat. Andere Risikoparadigmen, besonders das BART-Paradigma (z.B. Bogg et al., 2012; Rao et al., 2008; Schonberg et al., 2012), gestatten eine effizientere Trennung der Entscheidungs- und Feedbackphasen (siehe auch: Preuschoff et al., 2008; Rudorf et al., 2012), und sollten künftig bevorzugt werden, da sie eine differenziertere Betrachtung gestatten, und möglicherweise subtilere Defizite aufdecken, als es mit dem vorliegenden Paradigma möglich ist.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Studie liefert keine belastbaren Hinweise, dass sich das Risikowahlverhalten von regelmäßigen Cannabiskonsumenten von nichtkonsumierenden Kontrollprobanden unterscheidet. Außerdem waren nur subtile Aktivierungsunterschiede nachweisbar, die aber nicht die erwarteten risikotypischen Areale betrafen, sondern den linkshemisphärischen Präcuneus (bzw. das angrenzende posteriore Cingulum), wobei deren Interpretation durch mögliche Konfundierungen mit Hintergrundmerkmalen erschwert wird. Andererseits werfen die Bildgebungsbefunde die Frage auf, ob akute Entzugssymptome die Risikoverarbeitung des Gehirns beeinflussen können.

Angesichts der methodischen Beschränkungen der Studie sollte besonders den Nullbefunden auf der Verhaltensebene kein starkes Gewicht beigemessen werden. Allerdings reiht sich diese Beobachtung in eine wachsende Zahl von zwischenzeitlich erschienenen Studien ein, die bei Cannabiskonsumenten *kein* gestörtes Risikowahlverhalten nachweisen konnten (Bishara et al., 2009; Butler & Montgomery, 2004; De Bellis et al., 2013; Fischer et al., 2015; Gilman et al., 2015; Gonzalez et al., 2012; M. J. Morgan et al., 2006). Die ursprüngliche Grundüberlegung der Studie – dass die wiederholt berichteten Defizite von Cannabiskonsumenten bei der IGT (Bolla et al., 2005; Lamers et al., 2006; Wesley et al., 2011; Whitlow et al., 2004) eine vermehrte Risikoneigung von Cannabiskonsumenten widerspiegeln – wird durch die vorhandene Literatur also kaum unterstützt.

Allerdings ist anzumerken, dass aktuellere Studien in Frage stellen, ob die IGT und andere experimentelle Risikoaufgaben überlappende Entscheidungsleistungen erfassen, oder unterschiedliche Aspekte von Risikoverhalten abbilden (Buelow & Blaine, 2015; Lejuez et al., 2003; Schonberg et al., 2011; Upton, Bishara, Ahn, & Stout, 2011). Hinzu kommt, dass häufig nur schwache Korrelationen zwischen solchen experimentellen Aufgaben und risikoassoziierten Persönlichkeitsmaßen bestehen: So zeigen die Verhaltensleistungen bei der BART in einer aktuellen Meta-Analyse (Lauriola et al., 2014) nur schwache bis moderate Assoziatio-

nen zu *Sensation Seeking* ($r=0,14$) bzw. Impulsivitätsmaßen ($r=0,10$), also in einer Größenordnung, die sich mit größeren Studien zum *Risky Gains*-Paradigma deckt (Kruschwitz et al., 2012; Leland & Paulus, 2005). Es ist zu beachten, dass die Neigung zu riskantem Verhalten kein globales Persönlichkeitsmerkmal darstellt, sondern sich für verschiedene Lebensbereiche unterscheiden kann (Figner & Weber, 2011; Schonberg et al., 2011). Das illustriert eine Studie (Gilman et al., 2015), die Cannabiskonsumenten mit einer experimentellen Risikoaufgabe und mit dem DOSPERT-Fragebogen (*Domain-Specific Risk-Taking*: Weber, Blais, & Betz, 2002) untersuchte, der Selbstbeurteilungen im Risikoverhalten für fünf Bereiche (Soziales, Freizeit, Finanzen, Gesundheit, Ethik) erfasst: Dabei wiesen die Cannabiskonsumenten signifikant höhere DOSPERT-Skalenwerte für die Bereiche Soziales, Gesundheit und Ethik auf, aber nicht für den Score im Bereich Finanzen, der seinerseits mit dem nicht beeinträchtigten Wahlverhalten bei der experimentellen Risikoaufgabe korrelierte. Möglicherweise ist das ökonomisch orientierte Risikoverhalten, das durch experimentelle Aufgaben wie die IGT, BART oder *Risky Gains* abgebildet werden, als motivationaler Faktor nur von untergeordneter Bedeutung, so dass zu erwägen ist, dass künftige Studien nichtökonomische Risikopräferenzen (und -aversionen) stärker als potenzielle Prädiktorvariablen berücksichtigen sollten.

6 Abschließende Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit möglichen nichtakuten Auswirkungen regelmäßigen Cannabiskonsums auf kognitive Leistungen und motivationale Entscheidungsprozesse, die bei einer Kohorte von regelmäßigen Cannabiskonsumenten aus einer klinisch-therapeutischen Interventionsstudie untersucht wurden.

Dabei untersuchte die Studie A die objektiven und subjektiven kognitiven Funktionen von beratungssuchenden Cannabiskonsumenten im Rahmen einer neuropsychologischen Untersuchung. Die Hypothese, dass dieses klinisch rekrutierte Klientel kognitive Defizite aufweisen würde, wurde nicht bestätigt: Zwar zeichneten sich in manchen Funktionsbereichen hypothesenkonforme Gruppenunterschiede ab, die aber eine niedrige Effektstärke besaßen, und allenfalls grenzwertiges Signifikanzniveau erreichten. Außerdem bestanden innerhalb der Cannabisgruppe nur vereinzelte schwache Korrelationen zu cannabisbezogenen Konsumparametern. Zwar berichtete ein Teil der Konsumenten über vermehrte kognitive Ausfälle im Alltagsleben, aber diese Selbstbeurteilungen waren nicht mit den objektiven Leistungen, sondern hauptsächlich mit depressiven oder ängstlichen Hintergrundmerkmalen der Konsumenten korreliert. Allgemein erwies sich das Studiendesign als nur bedingt geeignet, um Rückschlüsse über die unmittelbaren Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum zu ziehen, da beim überwiegenden Teil der Konsumenten die störenden Einflüsse von konfundierten Hintergrundvariablen (besonders: psychiatrischen Beschwerden) nicht ausgeschlossen werden konnten, obwohl Korrelationsanalysen nur schwache Zusammenhänge dieser Variablen mit den objektiven kognitiven Testleistungen erkennen ließen. Das Fehlen von signifikanten Gruppenunterschieden bei den objektiven Tests läuft diversen Befunden aus anderen Studien mit chronischen Cannabiskonsumenten entgegen, die besonders im deklarativen Lern- und Gedächtnisbereich häufiger defizitäre Leistungen beobachten, wenngleich die niedrigen Effektstärken durchaus mit quantitativen Meta-Analysen in diesem Bereich kompatibel sind: Neben (a) der begrenzten statistischen Power durch die beschränkten Stichprobenumfänge ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass (b) durch die studienbedingte Beschränkung auf Konsumenten mit moderaten Konsumproblematiken und (c) durch eine überwiegende Rekrutierung von Konsumenten mit gehobenem Bildungsniveau eine Kohorte von „gut funktionierenden“ Konsumenten rekrutiert wurde, die negative kognitive Effekte des Cannabiskonsums besser kompensieren konnten.

Die beiden anderen Studien hatten das Ziel, bei einer Teilstichprobe der rekrutierten Cannabiskonsumenten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) die

neurophysiologischen Grundlagen zweier motivationaler Funktionsaspekte zu untersuchen, die als mögliche Ursachen für die gestörten Entscheidungsleistungen von chronischen Cannabiskonsumenten in Frage kommen, wie sie bei einer Reihe von Forschungsstudien mit der *Iowa Gambling Task* beobachtet wurden.

Dabei betrachtete die Studie B die Verhaltensleistungen und Hirnaktivierungen der Konsumenten bei einem probabilistischen Umkehrlernparadigma, das die Fähigkeit erfasste, das eigene Wahlverhalten durch Feedback-Lernen an auftretende Veränderungen von probabilistischen Belohnungs- bzw. Bestrafungskontingenzen anzupassen. Die Hypothese, dass chronische Cannabiskonsumenten wie die Konsumenten von anderen Substanzen (z.B. Kokain, Alkohol) beeinträchtigte Umkehrlernleistungen zeigen, wurde nicht eindeutig bestätigt: Die Konsumenten wiesen grenzwertig schlechtere Umkehrlernleistungen auf, die aber nicht (wie bei diesem Paradigma klassischerweise beobachtet) auf einem perseverativen Verharren bei den nicht länger belohnten Stimuli beruhte. Stattdessen zeigten sie eher eine häufigere Neigung, nach Belohnungen spontan zum anderen Stimulus zu wechseln. Auf der Bildgebungsebene bestanden für den kritischen Vergleich zwischen Bestrafungsfeedbacks mit und ohne anschließenden Verhaltenswechsel (der die umkehrlernspezifischen Aktivierungen isoliert) bei stringenter Signifikanzkorrektur keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings deuteten sich bei liberaler Signifikanzschwelle Aktivierungsunterschiede im linken ventromedialen PFC (Brodmann-Areal 10) an, die auf einer fehlenden Deaktivierung der Region bei den Konsumenten bei Durchgängen mit anschließendem Verhaltenswechsel beruhten, wobei aber ein konfundierender Einfluss der vermehrten depressiven Symptomen innerhalb der Cannabisgruppe nicht ausgeschlossen werden kann. Gleichzeitig bestanden assoziative Zusammenhänge der Hirnaktivierungen mit der aktuellen Konsumhäufigkeit und dem Einstiegsalter der Cannabiskonsumenten, die hauptsächlich auf relative Mehraktivierungen bei den Konsumenten mit häufigerem bzw. früherem Cannabiskonsum hinwiesen, aber überwiegend keine aufgabentypischen Areale betrafen, was funktionelle Interpretationen (z.B. im Sinne von kompensatorischen Mechanismen) erschwert. Allgemein behindern besonders (a) die begrenzten Stichprobengrößen, (b) methodische Beschränkungen des Paradigmas selbst, und (c) die konfundierten Unterschiede bei relevanten Hintergrundvariablen verlässliche Schlussfolgerungen: Weitere Studien bei größeren Kohorten sind notwendig, wobei angesichts der beobachteten Assoziationen zur Konsumhäufigkeit eine Fokussierung auf tägliche Intensivkonsumenten den Nachweis von robusten Gruppenunterschieden erleichtern könnte, und der Einsatz von weiterentwickelten Umkehrlern-Paradigmen eine ge-

nauere Dissoziation von beteiligten Mechanismen (z.B. von belohnungs- *versus* bestrafungs-assozierten Umkehrlernprozessen) gestatten sollte.

Die Studie C betrachtete das Verhalten und die Hirnaktivierungsmuster der Cannabiskonsumenten während Risikoentscheidungen. Die Hypothese, dass die Konsumenten eine vermehrte Neigung zu Risikoentscheidungen zeigen, wurde durch die Verhaltensdaten nicht bestätigt. Außerdem waren keine signifikanten Unterschiede bei den Hirnaktivierungen in typischen risikoassozierten Arealen zu beobachten (z.B. in der anterioren Insula, oder dem dorsalen anterioren Cingulum bzw. dorsomedialen präfrontalen Cortex). Stattdessen zeichnete sich bei liberaler Signifikanzschwelle ein Aktivierungsunterschied im ventralen Präcuneus bzw. posterioren Cingulum ab, der auf einer fehlenden Deaktivierung (bzw. Mehraktivierung) bei den Cannabiskonsumenten beruhte, wobei aber wieder der konfundierende Einfluss von Gruppenunterschieden bei Hintergrundmerkmalen (Depressivität, Impulsivität, *Sensation Seeking*) nicht auszuschließen war. Darüber hinaus lieferten die Bildgebungsdaten Hinweise, dass stärkere Cannabis-Entzugssymptome mit schwächeren Hirnaktivierungsmustern assoziiert waren, die teilweise auch risikotypische Areale (z.B. die anteriore Insula und das ventrale Striatum) betrafen, was für eine beeinträchtigte Rekrutierung dieser Netzwerke im Entzugszustand sprechen könnte. Kritisch ist aber, dass (a) robuste Aktivierungen von risikoassozierten Hirnarealen zwar innerhalb der Gesamtpopulation, aber nur bedingt in den beiden Einzelgruppen nachweisbar waren, was darauf hinweist, dass die beiden verfügbaren Stichproben insgesamt zu klein für das verwendete Paradigma waren. Andererseits lassen explorative Analysen vermuten, dass diese schwachen Aktivierungen teilweise mit der unerwartet ausgeprägten Risikobereitschaft *beider* Gruppen zusammenhingen: Allgemein wich das Risikoverhalten der beiden Gruppen stark von früheren Studien mit dem identischen Paradigma ab, was die generelle Frage aufwirft, ob (b) die Adaption des Paradigmas unbeabsichtigt den Charakter der Aufgabe verändert hat. Unklar bleibt auch, ob (c) eine Fokussierung auf eine homogenere Stichprobe von täglichen Konsumenten klarere Unterschiede gezeigt hätte.

Zusammenfassend lieferte also keine der drei vorliegenden Studien robuste Anhaltspunkte für die Annahme, dass chronischer Cannabiskonsum mit hirnphysiologischen oder verhaltensbezogenen Auffälligkeiten bei den untersuchten kognitiven und motivationalen Leistungen assoziiert ist, wobei die Aussagekraft dieser Befunde durch methodische Probleme beschränkt wird. Während die vorliegenden Untersuchungen wenig zur Einschätzung der Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum auf kognitive und motivationale

Funktionen beitragen können, können daraus aber Schlussfolgerungen für künftige Studien gezogen werden.

6.1 Cannabis und das Default Mode Network

Vor einer eingehenderen Diskussion von methodischen Schlussfolgerungen soll kurz auf die Beobachtung eingegangen werden, dass beide fMRI-Studien zumindest subtile Aktivierungsunterschiede in Hirnarealen fanden, die häufig mit dem so genannten „*Default Mode Network*“ (DMN) assoziiert werden – im mesialen PFC (Studie B) und im ventralen Präcuneus bzw. posterioren Cingulum (Studie C). Das DMN umfasst eine Reihe von weiteren Hirnarealen, z.B. den parahippocampalen Cortex und Hippocampus, oder Gyrus angularis und die temporo-parietalen Übergangsregion, und zeigt bei kognitiv anspruchsvollen Aufgaben häufig eine Deaktivierung gegenüber dem Ruhezustand (Andrews-Hanna et al., 2014; Fox et al., 2005; Raichle et al., 2001). In beiden Studien wurden die Gruppenunterschiede durch fehlende Deaktivierungen (oder sogar: Mehraktivierungen) der relevanten Areale in der Cannabisgruppe verursacht, was spekulativ auf eine gestörte DMN-Regulation hinweisen könnte. Diese Annahme wird auf den ersten Blick durch die Beobachtung unterstützt, dass in beiden Studien jeweils nur die Kontrollgruppe statistisch signifikante Deaktivierungen in anderen DMN-Regionen (z.B. dem Gyrus angularis) zeigte: Allerdings könnte dieser augenscheinliche Unterschied schlicht auf die geringe Stichprobengröße der Cannabisgruppe zurückzuführen sein, die einen robusten statistischen Nachweis von Deaktivierungen erschwerte.

Grundsätzlich wäre eine störende Wirkung von Cannabis auf die DMN-Regulation mit einer aktuellen fMRI-Studie vereinbar, die nach akuter THC-Gabe eine schwächere Deaktivierung der DMN-Regionen bei der Verarbeitung eines CPT-Paradigmas beobachtete (Bossong et al., 2013), und mit „*resting state*“ - fMRI-Studien bei chronischen Cannabiskonsumern, die Anhaltspunkte für eine veränderte funktionelle Ruhekonnektivität von DMN-Regionen (besonders des posterioren Cingulums) außerhalb des Rauschzustands fanden (Pujol et al., 2014; Wetherill et al., 2015). Allerdings würde eine derartige Störung erwarten lassen, dass auch bei anderen fMRI-Studien mit kognitiv anspruchsvollen Paradigmen häufiger Gruppenunterschiede in typischen DMN-typischen Regionen auftreten, was bislang vereinzelt (z.B. Eldreth et al., 2004), aber nicht regelmäßig der Fall ist (z.B. Hester et al., 2009; Kanayama et al., 2004; Tapert et al., 2007). Allerdings verdienen derartige Beobachtungen eine systematischere Überprüfung, da eine wachsende Zahl von Studien darauf hinweist, dass Störungen der DMN-Regulation an den kognitiven Beeinträchtigungen bei verschiedenen neuropsychiatrischen Störungen beteiligt sind (Anticevic et al., 2012).

6.2 Notwendige Stichprobenumfänge

Eine generelles Problem, das besonders die beiden fMRI-Experimente betraf, war die geringe statistische Power aufgrund der begrenzten Stichprobenumfänge – bei stringenter Probandenselektion $N=30$ Cannabiskonsumenten für Studie A, und jeweils $N=12$ für die Studien B und C. Am augenfälligsten wurde diese Problematik bei Studie C, wo die beiden Einzelgruppen nur sehr diskrete Aktivierungen in den erwarteten risikotypischen Strukturen aufwiesen, während in der Gesamtgruppe ($N=28$ Konsumenten + Kontrollprobanden) durchaus robuste Aktivierungen in den erwarteten Arealen nachzuweisen waren.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass Studien mit vergleichbaren (oder geringeren) Stichprobenumfängen in der Cannabis-Forschung durchaus gebräuchlich sind, sowohl im Verhaltens- (z.B. Bolla et al., 2002; Lamers et al., 2006; Medina et al., 2007), als auch im funktionellen Bildgebungsbereich (z.B. Enzi et al., 2015; Nestor et al., 2010; van Hell et al., 2010). Dies mag teilweise auf die praktischen Herausforderungen bei der Rekrutierung dieses Klientels zurückzuführen sein, besonders dann, wenn Ausschlusskriterien wie psychiatrische Hintergrunderkrankungen oder der Missbrauch von anderen Substanzen beachtet werden sollen. Das veranschaulicht die Beobachtung, dass in Studie A nur etwa 40% der Teilnehmer derartige Minimalkriterien erfüllten.

Andererseits wird kritisiert, dass das Vorherrschen von Studien mit niedrigen Probandenzahlen die Reliabilität der Forschungsbefunde im neurowissenschaftlichen Bereich untergräbt, da mit der geringen statistischer Power nicht nur die Wahrscheinlichkeit sinkt, einen signifikanten Effekt zu finden, sondern auch die Wahrscheinlichkeit abnimmt, dass statistisch signifikante Effekte einen wahren Effekt widerspiegeln („positiver prädiktiver Wert“), während gleichzeitig die Stärke der wahren Effekte überschätzt wird (Diskussion: Button et al., 2013; siehe auch: David et al., 2013). Entsprechend stellt die wachsende Verfügbarkeit von kognitiven Studien mit 50 oder mehr Konsumenten (z.B. Ehrenreich et al., 1999; Pope, Gruber, Hudson, et al., 2001; Solowij et al., 2002; Verdejo-Garcia et al., 2013; Wagner et al., 2010) einen wichtigen methodischen Fortschritt dar. Berücksichtigt man aber, dass quantitative Meta-Analysen zu Cannabis-Studien überwiegend schwache bis moderate kognitive Defizite vermuten lassen, mit SMD im Bereich von 0,2-0,4 (I. Grant et al., 2003; Schoeler et al., 2016; Schreiner & Dunn, 2012), stoßen aber auch solche Studien an Grenzen: Zum Beispiel sollten bei einer einseitigen Hypothesentestung mit $\alpha=0,05$ selbst für den Nachweis einer verhältnismäßig hohen Effektstärke von $d=0,4$ insgesamt 78 Cannabiskonsumenten und 78 Kon-

trollprobanden benötigt werden, um eine Power $1-\beta=0,8$ zu erreichen⁷. Die Rekrutierung solcher großer Probandenkollektive dürfte vorzugsweise in größeren (z.B. multizentrischen) Studiendesigns zu bewerkstelligen sein (z.B. Solowij et al., 2002).

Gleichzeitig stellt auch die wachsende Zahl von fMRI-Studien an größeren Konsumentenpopulationen (z.B. Cousijn et al., 2013; Filbey et al., 2013; siehe auch: Reske et al., 2015) eine positive Entwicklung dar, wobei eine sinnvolle Abschätzung von ausreichenden Stichprobengrößen in diesem Bereich schwerer fällt, da die benötigten Schätzer der Effektstärken und Varianzen für Power-Kalkulationen vom jeweiligen Paradigma und den aufgabenkritischen „*regions of interest*“ (ROI) abhängen, und meist nicht aus der vorhandenen Literatur übernommen werden können, sondern durch Pilotierung bestimmt werden müssen (Mumford, 2012). Wieder könnten multizentrische Studiendesigns helfen, umfangreichere Probandenstichproben zu rekrutieren (z.B. Jager et al., 2010): Allerdings ist auch zu beachten, dass multizentrische fMRI-Studien zusätzliche methodische Herausforderungen schaffen, da z.B. Scanner-Unterschiede eine signifikante Fehlerquelle liefern können (David et al., 2013; Glover et al., 2012).

6.3 Mögliche Moderatorvariablen

Man kann einwenden, dass angesichts der überwiegend geringen Effektstärken, die bislang in Meta-Analysen berechnet wurden, die klinische Signifikanz möglicher Beeinträchtigungen durch chronischen Cannabiskonsum insgesamt zu hinterfragen ist. Grundsätzlich bleibt bei diesen *durchschnittlichen* Effektstärken offen, ob Konsumenten mit extremen Konsummustern (z.B. extrem häufigem, langanhaltendem, oder früh beginnendem Konsum) stärkere Defizite zeigen, die tatsächlich klinisches Niveau erreichen (z.B. Bolla et al., 2002). Hatten frühere Meta-Analysen noch keine Zusammenhänge mit Konsumparametern gefunden (I. Grant et al., 2003; Schreiner & Dunn, 2012), berichtet eine aktuellere Meta-Regressionsanalyse für den Gedächtnisbereich (Schoeler et al., 2016) tatsächlich signifikante Zusammenhänge mit der Konsumhäufigkeit und (grenzwertig signifikant) mit der Konsumdauer. Allerdings blieben die Effektstärken auch bei Kohorten mit verhältnismäßig häufigem oder lang andauerndem Konsum im schwachen bis moderaten Bereich angesiedelt.

Interessanterweise fand die genannte Meta-Analyse keine Zusammenhänge mit einem Parameter, der besonders häufig als Moderatorvariable diskutiert wird: Das **Einstiegsalter in den regelmäßigen Cannabiskonsum** (Crane et al., 2013; Curran et al., 2016). Die

⁷ Berechnet mit G*Power 3.1 (Faul, Erdfelder, Buchner, & Lang, 2009)

vorliegenden Studien beobachteten nur vereinzelte (und teilweise kontraintuitive) Assoziationen des Einstiegsalters mit Verhaltensmaßen (Studie A und C) oder Hirnaktivierungsmustern (Studie B). Allerdings können auch andere Studien keine robusten Assoziationen mit dem Einstiegsalter nachweisen (z.B. Harding et al., 2012; Verdejo-Garcia et al., 2013; Wagner et al., 2010). Manche Befunde lassen vermuten, dass nicht das Einstiegsalter *per se*, sondern seine Kombination mit anderen Konsumparametern (z.B. lange Konsumdauer) wichtig ist (Meier et al., 2012; Wagner et al., 2010). Außerdem liefert das chronologische Alter zu Konsumbeginn bei Jugendlichen nur einen ungenauen Indikator für den pubertären Reifungszustand, und folglich für den angenommenen Grad der erhöhten Vulnerabilität (Curran et al., 2016). Grundsätzlich ist immer zu prüfen, ob auftretende Defizite bei Konsumenten mit frühem Konsumbeginn alternativ auf Abweichungen bei anderen, konfundierten Hintergrundvariablen beruhen (z.B. begleitendem Nikotinkonsum: Mokrysz et al., 2016; prämorbidem kognitiven Unterschieden: Pope et al., 2003; sozioökonomischen Faktoren: Rogeberg, 2013). Allerdings sollte den Risiken eines frühen Konsumbeginns weiter ein Hauptaugenmerk gelten, da insbesondere tierexperimentelle Daten für die biologische Plausibilität eines solchen Störmechanismus sprechen (Rubino & Parolaro, 2016), und aktuelle epidemiologische Daten auf eine erneute Zunahme des regelmäßigen Cannabiskonsums bei Jugendlichen hinweisen (Orth & Töppich, 2015).

Darüber hinaus ist zu erwägen, ob das Ausmaß der cannabisassoziierten Störungen durch nicht cannabisbezogene Hintergrundfaktoren moderiert wird, und besonders vulnerable Subpopulationen von Konsumenten existieren, die im Vergleich zu normalen Cannabiskonsumern überdurchschnittlich starke Defizite entwickeln können. Auf eine mögliche Moderatorvariable wurde bei Studie A eingegangen: Das **allgemeine kognitive Leistungsvermögen**, bzw. der **Bildungshintergrund**, denn der prämorbid IQ wird häufig anhand von Wortschatztests und ähnlichen kristallinen Intelligenzmaßen geschätzt (z.B. Solowij et al., 2002). Vereinzelt wird berichtet, dass negative Einflüsse von Cannabiskonsum bevorzugt bei Probanden mit niedrigerem IQ sichtbar werden (Bolla et al., 2002). Eine Meta-Regressionsanalyse von Gedächtnisstudien (Schoeler et al., 2016) findet ebenfalls Hinweise auf moderierende IQ-Effekte. Es wäre vorstellbar, dass Konsumenten mit höherem kognitivem Leistungsniveau über kognitive Reserven verfügen, die eine Kompensation der negativen Auswirkungen von Cannabis auf die Hirnfunktionen ermöglichen (Bolla et al., 2002). Allerdings bliebe zu klären, worin diese Kapazitäten bestehen könnten. Aktuell werden in den Neurowissenschaften (z.B. der Alters- und Demenzforschung) verschiedene Konzepte diskutiert (aktuelle Übersicht: Watson & Joyce, 2015): Dazu gehören z.B. die Konzepte der

„neuralen Reserve“ (bei dem Individuen mit größeren kognitiven Reserven eine höhere Effizienz der neuralen Verarbeitung in aufgabenrelevanten Netzwerken zeigen, die hilft, Störungen der Netzwerke länger zu kompensieren), und der „neuralen Kompensation“ (bei dem Individuen mit kognitiven Reserven fähiger sind, alternative Verarbeitungsnetzwerke zu rekrutieren: Stern, 2012). Funktionelle Bildgebungsstudien könnten auch im Cannabisbereich helfen, solche Vorstellungen systematischer zu prüfen: Zwar existieren bereits Studien, die Mehraktivierungen bei Cannabiskonsumern als kompensatorische Leistungen diskutieren (z.B. Kanayama et al., 2004), aber dabei wurde bislang nicht unmittelbar berücksichtigt, inwieweit interindividuelle Unterschiede beim kognitiven Leistungsniveau das Muster dieser Aktivierungsveränderungen beeinflussen.

Darüber hinaus sind **genetische Faktoren** zu erwägen (Volkow et al., 2016). Die vorhandenen Erkenntnisse für Cannabiskonsumern sind begrenzt, liefern aber erste Hinweise auf genotypabhängige Abweichungen bei kognitiven und neurobiologischen Markern: Hier ist zunächst an genetische Merkmale zu denken, die direkt mit dem eCB-System zusammenhängen: Eine wachsende Zahl von Verhaltens- und Bildgebungsstudien berichtet einen modulatorischen Einfluss von eCB-Genpolymorphismen auf kognitive und affektive Funktionen (z.B. Hariri et al., 2009; Ruiz-Contreras et al., 2013). Außerdem existieren Hinweise, dass z.B. bestimmte Polymorphismen des CNR1-Gens (das mit der Expression des CB1-Rezeptors assoziiert ist) einen moderierenden Einfluss auf Hippocampus- und Amygdala-Volumenunterschiede zwischen Cannabiskonsumern und Kontrollprobanden ausüben (Schacht et al., 2012), und die Hirnaktivierungen durch cannabisbezogene Stimuli beeinflussen (Filbey, Schacht, Myers, Chavez, & Hutchison, 2010). Darüber hinaus scheinen Gen-Polymorphismen eine Rolle zu spielen, welche zwar mit anderen Transmittersystemen assoziiert sind, die aber wiederum durch das eCB-System moduliert werden (besonders monoaminerge Transmitter: Esteban & García-Sevilla, 2012): So berichtet eine Studie (Batalla et al., 2014), dass der dopaminerge COMT (catechol-O-methyltransferase) - Genotyp bei Cannabiskonsumern und Kontrollprobanden gegensätzliche Einflüsse auf das Volumen der grauen Substanz im ventralen Nucleus caudatus und der Amygdala hatte. Außerdem fand eine Verhaltensstudie (Verdejo-Garcia et al., 2013) zwar keine generellen Defizite von Cannabiskonsumern bei exekutiven Funktionstests, beobachtete aber, dass Konsumenten mit dem COMT *val/val*-Genotyp schlechter bei einer Daueraufmerksamkeitsaufgabe und beim CANTAB® ID/ED-Shift-Paradigma abschnitten, während Konsumenten mit dem 5-HTTLPR *s/s*-Phänotyp des Serotonin-Transporter-Gens schlechtere Leistungen bei der IGT aufwiesen. Es wäre vorstellbar, dass diese genetischen Merkmale auch das Umkehrlernen

(Studie B) und Risikowahlverhalten (Studie C) von Cannabiskonsumenten beeinflussen: Ein modulatorischer Einfluss von dopaminergen und serotonergen Genpolymorphismen wird für beide Aufgabentypen diskutiert (Finger et al., 2006; Jocham et al., 2009; Kohno et al., 2016; Kuhnen & Chiao, 2009; siehe auch: Verdejo-Garcia et al., 2015), ließ sich aber in den vorliegenden Studien angesichts der geringen Stichprobenumfänge nicht sinnvoll überprüfen.

Schließlich ist auch an **Geschlechtsunterschiede** zu denken, wobei diskutiert wird, ob solche Effekte bevorzugt bei Konsumenten mit adoleszentem Konsumbeginn zu Tage treten, da gerade die abweichenden Verläufe der pubertären Hirnreifung die beiden Geschlechter unterschiedlich anfällig für die störenden Einflüsse von Cannabis machen könnten (Crane et al., 2013; Viveros et al., 2012; Volkow et al., 2016): Allerdings wurde diese Hypothese bislang selten untersucht, und obwohl manche Studien bei Jugendlichen subtile Geschlechtsunterschiede finden (Crane et al., 2013; Crane et al., 2015; Lisdahl & Price, 2012; Medina et al., 2009), wird diese Annahme nicht durchgängig bestätigt (z.B. Solowij et al., 2011), und bedarf insgesamt weiterer Forschung (Broyd et al., 2016). Dabei ist zu berücksichtigen, dass regelmäßiger Cannabiskonsum bei Männern erheblich weiter verbreitet ist als bei Frauen (Orth & Töppich, 2015; Pabst et al., 2013), was auch die Konsumentenstichprobe der Studie A illustriert, die zu rund 80 Prozent aus Männern bestand. Solche Prävalenzunterschiede erschweren die praktische Rekrutierung von geschlechterbalancierten Stichproben, die eine systematischere Prüfung möglicher Cannabis x Geschlecht-Interaktionen gestatten würden.

6.4 Konfundierende Einflüsse durch Hintergrundvariablen

Ein anderes Problem, das in sämtlichen der drei Studien zu beachten ist, sind die möglichen konfundierenden Einflüsse von Hintergrundvariablen, die systematische Unterschiede zwischen den Kontrollprobanden und Cannabiskonsumenten aufwiesen, was im ungünstigsten Fall bedeuten kann, dass unmittelbare Einflüsse dieser Variablen auf die abhängigen Variablen fälschlich dem Cannabiskonsum zugeschrieben werden: Hier diskutiert die aktuelle Literatur eine Reihe von potenziellen Einflussfaktoren, z.B. Unterschiede beim Bildungs- oder Intelligenzniveau, beim begleitenden Konsum von Alkohol und anderen illegalen Drogen, und bei psychopathologischen Symptomen (Broyd et al., 2016; Gonzalez et al., 2002; Pope, 2002; Rogeberg, 2013).

Bei den vorliegenden Untersuchungen sind besonders die ausgeprägteren depressiven Symptomatiken der Konsumenten zu nennen, die teilweise direkte Korrelationen zu abhängigen Variablen aufwiesen (CFQ: Studie A), bzw. als statistische Kovariate vorhandene Grup-

penunterschiede bei den Bildgebungsanalysen abschwächten (Studie B und C). Eine aktuelle Meta-Analyse bei kognitiven Studien (Schoeler et al., 2016) lässt vermuten, dass die Cannabiskonsumanten in solchen Studien häufig zumindest eine subklinische Erhöhung der Depressivitätssymptome zeigen (SMD=0,44). Es ist nicht auszuschließen, dass die Depressivitätssymptome selbst eine Auswirkung des Cannabiskonsums darstellen (Pope, 2002), wenngleich die Kausalbeziehungen zwischen chronischem Cannabiskonsum und Depressionen unklar bleiben (vgl. Degenhardt et al., 2012). Dabei sind neben unmittelbaren biologischen Einflüssen auch indirekte Zusammenhänge zu erwägen, z.B. durch psychosoziale Hintergrundkonflikte, die sich aus dem Cannabiskonsum ergeben (z.B. in Schule, Beruf, Familie), und/ oder die mit dem Cannabiskonsum kompensiert werden sollen: Dafür könnten informelle Beobachtungen im Rahmen der vorliegenden Studien sprechen, dass Probanden mit hohen BDI-Werten bei nachträglichen Befragungen häufiger angaben, sich nicht subjektiv als depressiv wahrzunehmen, aber unzufrieden mit der aktuellen Lebenssituation zu sein. Künftige Studien sollten solche psychosozialen Randfaktoren stärker berücksichtigen.

Ähnliche Interpretationsprobleme bereiten die erhöhten *Sensation Seeking*-Werte (und tendenziell höheren BIS-11-Impulsivitätswerte), die bei der Risikowahlaufgabe (Studie C) plausible Alternativerklärungen für Gruppenunterschiede hätten liefern können, in dem Sinne, dass ein vermehrtes Risikoverhalten des Konsumenten eine generell stärkere Neigung zu Risikoverhalten widerspiegelt, die sowohl den Konsum von illegalen Drogen, als auch riskantes Spielverhalten begünstigt: Allerdings ist einzuschränken, dass in der Literatur häufig nur schwache Zusammenhänge zwischen risikoassoziierten Persönlichkeitsmerkmalen und dem Verhalten bei experimentellen Risikoaufgaben berichtet werden (Lauriola et al., 2014), und dass bislang wenige funktionelle Bildgebungsdaten vorliegen, die einen modulatorischen Effekt der Persönlichkeitsmerkmale auf die Hirnaktivierungsmustern bei solchen Aufgaben beobachten (z.B. Kruschwitz et al., 2012). Allerdings schwächte die Berücksichtigung des SSS-V als zusätzliche Kovariate die vorhandenen Gruppenunterschiede auf Hirnaktivierungsebene deutlich ab, was durchaus für einen konfundierenden Einfluss dieser Variablen sprechen könnte.

Derartige Konfundierungen der Gruppenzugehörigkeit mit inhaltlich relevanten Hintergrundvariablen lassen sich durch statistische Kontrolltechniken (z.B. Kovarianzanalyse) nicht befriedigend auflösen (Field, 2013). Ein praktischer Lösungsansatz könnte in der Beschränkung auf Cannabiskonsumanten liegen, die bzgl. der jeweiligen Hintergrundvariablen mit Kontrollprobanden parallelisiert sind („Matching“), was aber zur Folge haben kann, dass eine nichtrepräsentative Population von Konsumenten betrachtet würde. Die umgekehrte Strategie

bestünde in der Selektion einer Kontrollgruppe, die an die Hintergrundmerkmale der Konsumenten angepasst wird, was sich aber aufwändig gestalten kann: Wieder ist anzunehmen, dass sich solche Parallelisierungsstrategien bevorzugt bei Studiendesigns verwirklichen lassen, bei denen auf größere Probandenkollektive zurückgegriffen werden kann.

6.5 Die Rolle von prädispositionellen Unterschieden

Gerade bei Studien mit aktuellen Konsumenten besteht das Problem, verlässlich zwischen den reversiblen Auswirkungen von subakuten Cannabinoid-Residuen im Körper, neuroadaptiven Veränderungen, oder Entzugssymptomen (Pope, Gruber, & Yurgelun-Todd, 2001), und dauerhafteren Veränderungen von Hirnfunktionen zu unterscheiden (siehe Abschnitt 2.4.1). Das gilt auch für die hier vorgestellten Studien, da die Konsumenten überwiegend nach kurzen Abstinenzintervallen von Stunden bis Tagen getestet wurden. Verlässlichere Rückschlüsse über längerfristige Veränderungen wären erst nach erheblich längeren Abstinenzintervallen möglich (z.B. Medina et al., 2007), wobei deren kritische Mindestdauer zu klären bleibt, da z.B. Cannabinoid-Residuen bei Intensivkonsumenten noch mehrere Wochen im Körper zirkulieren können (Huestis & Smith, 2014), und erste PET-Befunde vermuten lassen, dass sich die CB1-Rezeptorverfügbarkeit mancher Hirnstrukturen bei chronischen Cannabiskonsumenten auch nach 3-4 Wochen Abstinenz nicht vollständig an Kontrollprobanden angleicht (Hirvonen et al., 2012).

Allerdings besteht auch bei Studien, die nach längeren Abstinenzintervallen noch Abweichungen bei Cannabiskonsumenten beobachten, üblicherweise das Problem, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese Auffälligkeiten bereits vor dem Cannabiskonsum bestanden, d.h. prädispositionelle Unterschiede reflektieren. Allgemein ist bei den wenigen subtilen Gruppenunterschieden auf der Verhaltens- und Bildgebungsebene, die in den vorliegenden Studien beobachtet wurden, ein möglicher Einfluss von prädispositionellen Unterschieden nicht grundsätzlich auszuschließen. Diese Annahme liegt besonders bei den signifikant erhöhten Impulsivitäts- (Studie A) und *Sensation Seeking*-Werten (Studie C) der Cannabiskonsumenten nahe: Tatsächlich stellen diese Persönlichkeitsmerkmale umgekehrt einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Cannabis- und anderem Drogenkonsum dar (Perry & Carroll, 2008; Verdejo-Garcia et al., 2008).

Einen methodischen Ansatz, der eine bessere Abgrenzung zwischen prädispositionellen Unterschieden und den unmittelbaren Folgen des Cannabiskonsums ermöglicht, bieten prospektive Studien, bei denen die Betroffenen schon vor (oder zu Beginn) des Substanzkonsums erstmalig untersucht, und anschließend im längsschnittlichen Verlauf

begleitet werden (Broyd et al., 2016; Curran et al., 2016; Fried et al., 2005; Volkow et al., 2016). Besonders geeignet erscheinen Längsschnittstudien bei großen epidemiologischen Kohorten, die häufig umfangreiche Begleitinformationen zu soziodemographischen und psychiatrischen Hintergrundmerkmalen erheben, und eine effektivere statistische Kontrolle dieser Einflussfaktoren gestatten. Ein prominentes Beispiel bietet eine Studie (Meier et al., 2012), die bei Teilnehmern der neuseeländischen *Dunedin Study* den längsschnittlichen Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit vom 13. zum 38. Lebensjahr untersuchte, und fand, dass besonders chronischer Cannabiskonsum ab dem Jugendalter mit wachsender Dauer mit einem stärkeren Nachlassen des kognitiven Leistungen (gemessen mit dem Wechsler-Intelligenztest) assoziiert war, wobei konfundierende Einflüsse durch Baseline-IQ- und Bildungsunterschiede, psychotische Erkrankungen oder die Abhängigkeit von anderen Substanzen statistisch kontrolliert wurden. Obwohl kritisiert wurde, dass andere potenzielle Einflussfaktoren nicht ausreichend beachtet wurden (Rogeberg, 2013), stellen derartige Studiendesigns gegenüber der bisherigen Literatur einen wichtigen methodischen Fortschritt dar.

6.6 Die Auswahl der Testverfahren

Schließlich könnte ein Grund für die vorliegenden Nullbefunde in einer ungünstigen Auswahl der Testverfahren bzw. experimentellen Paradigmen zu suchen sein, die nicht ausreichend sensitiv für tatsächlich vorhandene Defizite der Cannabiskonsumenten waren.

Bei Studie A war zumindest der Bereich der deklarativen Gedächtnisleistungen durch den VLMT mit einem Testverfahren operationalisiert, das vergleichsweise sensitiv erscheint (Schoeler et al., 2016). Für die anderen Funktionsbereiche sind solche Einschätzungen schwieriger, da die gebräuchlichen Verfahren für Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis-, Aufmerksamkeits- und exekutive Funktionen weiter heterogene Befunde liefern. Ein generelles Problem ist die Vielfalt der verwendeten kognitiven Testverfahren, die sinnvolle Vergleiche und Synthesen der Einzelbefunde erschwert (vgl. auch: Broyd et al., 2016). Häufig sind z.B. quantitative Metaanalysen gezwungen, qualitativ sehr unterschiedliche Aufgaben in abstrakten Kategorien (z.B. „Aufmerksamkeit“, „Motorik“) zusammenzufassen, bei denen in Frage gestellt werden kann, inwieweit tatsächlich überlappende kognitive Funktionen gemessen werden: So fasst die Kategorie „Aufmerksamkeit“ bei Schreiner & Dunn (2012) so unterschiedliche Maße wie die Zahlenspanne, den TMT-A, den CPT und die IGT zusammen. Eine stärkere Harmonisierung der verwendeten Verfahren wäre also hilfreich: Aktuell existieren verschiedene Bemühungen, Teststandards zu entwickeln, die eine einheitlichere

Messung von psychologischen und neurobiologischen Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen gestatten. Davon könnte auch die Cannabisforschung profitieren. Angesichts von Parallelen, die zu den kognitiven Defiziten bei Schizophrenie gezogen werden (Solowij & Michie, 2007), könnte z.B. die *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (Nuechterlein et al., 2008) einen sinnvollen Ansatzpunkt bieten.

Probabilistische Umkehrlernaufgaben (Studie B) wurden bei chronischen Cannabiskonsumenten bislang nicht im nichtakuten Zustand untersucht, so dass eine klare Einordnung der vorliegenden Befunde schwierig ist. Es ist möglich, dass methodische Beschränkungen des Paradigmas (besonders die variable Anzahl der durchgeführten Durchgänge) seine Sensitivität für vorhandene Defizite eingeschränkt haben, und dass diese Sensitivität durch elaboriertere Paradigmen (z.B. Cools et al., 2006) erhöht werden kann. Angesichts der Probleme, die beim *Risky Gains*-Paradigma (Studie C) sowohl auf der Verhaltens- als auch auf der Hirnaktivierungsebene bestanden, ist zu erwägen, ob andere Risikoparadigmen (z.B. die Balloon Analogue Risk Task: Lejuez et al., 2002) sensitivere Messinstrumente geliefert hätten: Allerdings ist anzumerken, dass auch andere Studien mit Risikoaufgaben (einschließlich des *Risky Gains*-Paradigmas: Reske et al., 2015) kaum Belege für eine gesteigerte Risikoneigung liefern (Bishara et al., 2009; Fischer et al., 2015; Gonzalez et al., 2012), so dass zu erwägen ist, dass zumindest das Risikoverhalten in Situationen mit finanziellen Gewinnen und Verlusten bei Cannabiskonsumenten nicht regelhaft gestört ist (vgl. auch: Gilman et al., 2015). Allgemein bietet die zwischenzeitlich erschienene Literatur keine Hinweise, dass andere Paradigmen geeigneter wären, um motivationale Auffälligkeiten bei chronischen Cannabiskonsumenten aufzudecken (z.B. MID- oder *Delay Discounting*-Aufgaben: vgl. Abschnitt 2.4.3.3 bzw. 2.4.3.4). Die IGT ist und bleibt bislang der wichtigste experimentelle Indikator für motivationale Defizite bei Cannabiskonsumenten: Welche Aufgabenmerkmale kritisch für diese Defizite sind, bleibt unklar.

6.7 Ausblick

Aktuelle Entwicklungen könnten dazu beitragen, dass die wissenschaftliche Forschung zu den Auswirkungen von regelmäßigem Cannabiskonsum in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnt.

Erstens haben viele westliche Staaten (z.B. Portugal, Australien, und auch Deutschland) nach dem Vorbild der Niederlande begonnen, den Besitz geringer Cannabismengen zu entkriminalisieren bzw. seine Strafverfolgung zu liberalisieren (Room & Reuter, 2012;

Schäfer & Paoli, 2006), oder sind, wie Uruguay und einzelne US-Bundesstaaten (z.B. Colorado, Washington), noch weiter gegangen, und haben den staatlich geduldeten Anbau und Handel geringer Cannabismengen ermöglicht (Gould, 2015; Room, 2014). Außerdem duldet eine wachsende Zahl von Staaten den Anbau und Vertrieb von pflanzlichem Cannabis zur Behandlung bestimmter Krankheitssymptome (Borgelt, Franson, Nussbaum, & Wang, 2013; Gould, 2015): Es wird als Behandlungsalternative für zahlreiche Beschwerden diskutiert, z.B. Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapien, Spastiken bei multipler Sklerose, oder Appetit- und Gewichtsverlust bei AIDS-Patienten (Übersicht: Borgelt et al., 2013; Earleywine, 2002; siehe aber: Whiting et al., 2015). Es scheint plausibel, dass diese Trends angesichts der leichteren Verfügbarkeit der Substanz die Zahl der chronischen Cannabiskonsumenten steigern werden (Volkow, Baler, et al., 2014), obwohl epidemiologische Studien diese Annahme bislang nicht klar bestätigen (z.B. Gorman & Huber, 2007; allgemeine Diskussion: Hall & Weier, 2015).

Zweitens hat die wachsende Verbreitung von genetisch optimierten Züchtungen aus Indoor-Plantagen äußerst THC-haltige Präparationen ermöglicht (Slade et al., 2012), und Befürchtungen geweckt, dass damit ein höheres Schädlichkeits- oder Abhängigkeitspotenzial assoziiert ist, weil die steigende Potenz die Aufnahme von größeren THC-Dosierungen und stärkere Rauschzustände begünstigt (Curran et al., 2016; Freeman & Winstock, 2015; Hall, 2015; Volkow, Baler, et al., 2014). Diese hohen THC-Konzentrationen werden teilweise von extrem niedrigen CBD-Konzentrationen begleitet (Hardwick & King, 2008): Da neuropharmakologische Studien erste Hinweise darauf liefern, dass CBD die anxiogenetischen, psychotomimetischen und kognitiven Nebenwirkungen von THC dämpft (z.B. Earleywine, 2002; C. J. A. Morgan & Curran, 2008; C. J. A. Morgan et al., 2012), wird diskutiert, ob dieser CBD-Mangel die schädlichen Effekte des steigenden THC-Gehalts noch weiter verstärkt: Allerdings bedürfen diese Annahmen aufgrund der bislang beschränkten Datenlage einer systematischeren Prüfung (kritische Übersicht: Niesink & van Laar, 2013; Schoeler & Bhattacharyya, 2013).

Drittens wurde zu Beginn des Jahrtausends begonnen, aus wissenschaftlich entwickelten synthetischen Cannabinoid-Agonisten Designer-Drogen zu entwickeln, die häufig als „Spice“ bezeichnet werden, weil die Substanzen auf Pflanzenmaterialien gesprüht, und als Kräutermischungen im legalen Handel vertrieben werden (Castaneto et al., 2014). Synthetische Cannabinoid-Agonisten ahmen natürliche Phyto- und Endocannabinoide nicht nur nach, sondern können deren Wirkung weit übertreffen (Übersicht: Pertwee, 2006): Mit dieser höheren pharmakologischen Wirksamkeit scheint neben den Rauschwirkungen auch

das Risiko von Nebenwirkungen zu wachsen, z.B. von akuten psychiatrischen (z.B. Angstzustände, Halluzinationen) und körperlichen Komplikationen (z.B. Schlaganfällen) (Castaneto et al., 2014; Radhakrishnan et al., 2014; Seely, Lapoint, Moran, & Fattore, 2012). Bislang fehlen systematische Erkenntnisse über die Verbreitung und längerfristigen physiologischen und psychologischen Auswirkungen des Konsums (Castaneto et al., 2014). Allerdings bieten die vorhandene Cannabis-Forschung einen logischen Ansatzpunkt für die Auswahl von Funktionsbereichen, die prioritär untersucht werden sollten.

Es ist zu erwarten, dass quasi-experimentelle Studiendesigns, bei denen (wie in den vorliegenden Studien) regelmäßige Cannabiskonsumern mit nichtkonsumierenden Kontrollprobanden verglichen werden, ein wichtiger Forschungszugang bleiben. Allerdings machen die hier präsentierten Studien deutlich, dass die Untersuchung von *klinisch rekrutierten* Probanden zwar für die klinische Forschung und Behandlung von praktischem Interesse wäre, aber mit schwerwiegenden methodischen Problemen behaftet ist, wenn Rückschlüsse über die kausale Rolle des Cannabiskonsums bei gefundenen Defiziten gezogen werden sollen. Grundsätzlich sollte die Rekrutierung möglichst großer Kohorten angestrebt werden (z.B. in multizentrischen Designs), die es auch ermöglichen, die Einflüsse von Moderatorvariablen (z.B. Konsumbeginn, genetischen Merkmalen, Geschlechtsunterschieden) zu untersuchen, und mögliche Risikopopulationen zu identifizieren, die stärker von den negativen Auswirkungen regelmäßigen Cannabiskonsums betroffen sind als „durchschnittliche“ Konsumenten: Dabei besitzen strukturelle und funktionelle Bildgebungsstudien das Potenzial, Abweichungen von Hirnfunktionen bereits in einem frühen Stadium zu identifizieren, bevor sichtbare Verhaltensdefizite eintreten, erscheinen aber auch geeignet, die Mitwirkung von kompensatorischen Mechanismen aufzudecken, die latente Störungen verdecken können. Längerfristig sollte eine fundiertere wissenschaftliche Einschätzung der potenziellen Risiken von regelmäßigem Cannabiskonsum möglich werden, die helfen kann, die häufig emotional aufgeladene Debatte um das Für und Wider einer Legalisierung von Cannabis mit sachlichen Evidenzen zu bereichern.

Literaturverzeichnis

- Abdullaev, Y., Posner, M. I., Nunnally, R., & Dishion, T. J. (2010). Functional MRI Evidence For Inefficient Attentional Control In Adolescent Chronic Cannabis Abuse. *Behavioural Brain Research, 215*(1), 45-57.
- Agrawal, A., Budney, A. J., & Lynskey, M. T. (2012). The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction, 107*(7), 1221-1233.
- Aharonovich, E., Brooks, A. C., Nunes, E. V., & Hasin, D. S. (2008). Cognitive deficits in marijuana users: Effects on motivational enhancement therapy plus cognitive behavioral therapy treatment outcome. *Drug and Alcohol Dependence, 95*(3), 279-283.
- Albrecht, D. S., Skosnik, P. D., Vollmer, J. M., Brumbaugh, M. S., Perry, K. M., Mock, B. H., Zheng, Q. H., Federici, L. A., Patton, E. A., Herring, C. M., & Yoder, K. K. (2013). Striatal D(2)/D(3) receptor availability is inversely correlated with cannabis consumption in chronic marijuana users. *Drug and Alcohol Dependence, 128*(1-2), 52-57.
- Amaro, J., Edson, & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition, 60*(3), 220-232.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anderson, B., & Stein, M. (2011). A Behavioral Decision Model Testing the Association of Marijuana Use and Sexual Risk in Young Adult Women. *AIDS and Behavior, 15*(4), 875-884.
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1316*(1), 29-52.
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(12), 584-592.
- Arce, E., Miller, D. A., Feinstein, J. S., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2006). Lorazepam dose-dependently decreases risk-taking related activation in limbic areas. *Psychopharmacology (Berl), 189*(1), 105-116.
- Arnone, D., Barrick, T. R., Chengappa, S., Mackay, C. E., Clark, C. A., & Abou-Saleh, M. T. (2008). Corpus callosum damage in heavy marijuana use: Preliminary evidence from

- diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 41(3), 1067-1074.
- Asbridge, M., Hayden, J. A., & Cartwright, J. L. (2012). Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *British Medical Journal*, 344.
- Aschenbrenner, A., Tucha, O., & Lange, K. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839-851.
- Ashtari, M., Avants, B., Cyckowski, L., Cervellione, K. L., Roofeh, D., Cook, P., Gee, J., Sevy, S., & Kumra, S. (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research*, 45(8), 1055-1066.
- Atakan, Z., Morrison, P., Bossong, M. G., Martin-Santos, R., & Crippa, J. A. (2012). The effect of cannabis on perception of time: a critical review. *Current Pharmaceutical Design*, 18(32), 4915-4922.
- Baddeley, A. D., Emslie, H., Kolodny, J., & Duncan, J. (1998). Random generation and the executive control of working memory. *Quarterly Journal Of Experimental Psychology A*, 51(4), 819-852.
- Balodis, I. M., & Potenza, M. N. (2015). Anticipatory Reward Processing in Addicted Populations: A Focus on the Monetary Incentive Delay Task. *Biological Psychiatry*, 77(5), 434-444.
- Barch, D. M., Gotlib, I. H., Bilder, R. M., Pine, D. S., Smoller, J. W., Brown, C. H., Huggins, W., Hamilton, C., Haim, A., & Farber, G. K. (2016). Common Measures for National Institute of Mental Health Funded Research. *Biological Psychiatry*, 79(12), e91-96.
- Barkhof, F., Haller, S., & Rombouts, S. A. R. B. (2014). Resting-State Functional MR Imaging: A New Window to the Brain. *Radiology*, 272(1), 29-49.
- Barnwell, S., Earleywine, M., & Wilcox, R. (2006). Cannabis, motivation, and life satisfaction in an internet sample. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 1(1), 2.
- Bartholomew, J., Holroyd, S., & Heffernan, T. M. (2010). Does cannabis use affect prospective memory in young adults? *Journal of Psychopharmacology*, 24(2), 241-246.
- Batalla, A., Soriano-Mas, C., Lopez-Sola, M., Torrens, M., Crippa, J. A., Bhattacharyya, S., Blanco-Hinojo, L., Fagundo, A. B., Harrison, B. J., Nogue, S., de la Torre, R., Farre, M., Pujol, J., & Martin-Santos, R. (2014). Modulation of brain structure by catechol-O-

- methyltransferase Val(158) Met polymorphism in chronic cannabis users. *Addiction Biology*, 19(4), 722–732.
- Battisti, R. A., Roodenrys, S., Johnstone, S., Pesa, N., Hermens, D., & Solowij, N. (2010). Chronic cannabis users show altered neurophysiological functioning on Stroop task conflict resolution. *Psychopharmacology*, 212(4), 613-624.
- Bava, S., Frank, L. R., McQueeny, T., Schweinsburg, B. C., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2009). Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(3), 228-237.
- Beauducel, A., Strobel, A., & Brocke, B. (2003). Psychometrische Eigenschaften und Normen einer deutschsprachigen Fassung der Sensation Seeking-Skalen, Form V. *Diagnostica*, 49, 61-72.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual Differences in Reward Drive Predict Neural Responses to Images of Food. *The Journal of Neuroscience*, 26(19), 5160-5166.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458-1463.
- Bechara, A., & Damasio, A. R. (2005). The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 52(2), 336-372.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293-1295.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123(Pt 11), 2189-2202.
- Becker, B., Wagner, D., Gouzoulis-Mayfrank, E., Spuentrup, E., & Daumann, J. (2010). The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 837-845.
- Becker, M. P., Collins, P. F., & Luciana, M. (2014). Neurocognition in college-aged daily marijuana users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 379-398.
- Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1214-1221.

- Bellebaum, C., Koch, B., Schwarz, M., & Daum, I. (2008). Focal basal ganglia lesions are associated with impairments in reward-based reversal learning. *Brain, 131*(3), 829-841.
- Benedict, E. S., Gorman, A., van Gorp, W., Foltin, R. W., & Vadhan, N. P. (2014). Self-reported attention and mood symptoms in cocaine abusers: Relationship to neurocognitive performance. *Psychiatry Research, 219*(3), 598-603.
- Bickel, W. K., Jarmolowicz, D. P., Mueller, E. T., Koffarnus, M. N., & Gatchalian, K. M. (2012). Excessive discounting of delayed reinforcers as a trans-disease process contributing to addiction and other disease-related vulnerabilities: Emerging evidence. *Pharmacology & Therapeutics, 134*(3), 287-297.
- Bickel, W. K., Odum, A. L., & Madden, G. J. (1999). Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology (Berl), 146*(4), 447-454.
- Bishara, A. J., Pleskac, T. J., Fridberg, D. J., Yechiam, E., Lucas, J., Busemeyer, J. R., Finn, P. R., & Stout, J. C. (2009). Similar processes despite divergent behavior in two commonly used measures of risky decision making. *Journal of Behavioral Decision Making, 22*(4), 435-454.
- Bjork, J. M., Momenan, R., Smith, A. R., & Hommer, D. W. (2008). Reduced posterior mesofrontal cortex activation by risky rewards in substance-dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence, 95*(1-2), 115-128.
- Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). The link between dopamine function and apathy in cannabis users: an [(18)F]-DOPA PET imaging study. *Psychopharmacology (Berl), 231*(11), 2251-2259.
- Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J. A., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *Biological Psychiatry, 75*(6), 470-478.
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., & Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs, 32* (Suppl), i-iv, 1-112.
- Blume, A. W., & Marlatt, G. A. (2009). The role of executive cognitive functions in changing substance use: what we know and what we need to know. *Annals of Behavioral Medicine, 37*(2), 117-125.
- Bogg, T., Fukunaga, R., Finn, P. R., & Brown, J. W. (2012). Cognitive control links alcohol use, trait disinhibition, and reduced cognitive capacity: Evidence for medial prefrontal

- cortex dysregulation during reward-seeking behavior. *Drug and Alcohol Dependence*, *122*(1-2), 112-118.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Villani, A. B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and Alcohol Dependence*, *112*(3), 220-225.
- Bolla, K. I., Brown, K., Eldreth, D., Tate, K., & Cadet, J. L. (2002). Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*, *59*(9), 1337-1343.
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., London, E. D., Kiehl, K. A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., & Kimes, A. S. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*, *19*(3), 1085-1094.
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., Matochik, J. A., & Cadet, J. L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, *26*(2), 480-492.
- Bonnet, U., Harries-Hedder, K., Leweke, F. M., Schneider, U., & Tossman, P. (2004). AWMF-Leitlinie: Cannabisbezogene Störungen. *Fortschritte in Neurologie und Psychiatrie*, *72*(6), 318-329.
- Booth, M. (2003). *Cannabis: A History*. London, UK: Transworld Publishers.
- Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M., & Wang, G. S. (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*, *33*(2), 195-209.
- Bortolato, B., Carvalho, A. F., & McIntyre, R. S. (2014). Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, *13*(10), 1804-1818.
- Bosker, W. M., Karschner, E. L., Lee, D., Goodwin, R. S., Hirvonen, J., Innis, R. B., Theunissen, E. L., Kuypers, K. P. C., Huestis, M. A., & Ramaekers, J. G. (2013). Psychomotor Function in Chronic Daily Cannabis Smokers during Sustained Abstinence. *PLoS ONE*, *8*(1), e53127.
- Bossong, M. G., Jager, G., Bhattacharyya, S., & Allen, P. (2014). Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(13), 2114-2125.
- Bossong, M. G., Jansma, J. M., van Hell, H. H., Jager, G., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2013). Default mode network in the effects of Delta9-Tetrahydrocannabinol (THC) on human executive function. *PLoS ONE*, *8*(7), e70074.

- Bossong, M. G., Mehta, M. A., van Berckel, B. N., Howes, O. D., Kahn, R. S., & Stokes, P. R. (2015). Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*, *232*(15), 2723-2729.
- Botvinick, M. M. (2007). Conflict monitoring and decision making: Reconciling two perspectives on anterior cingulate function. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 356-366.
- Brand, H., Steppan, M., Künzel, J., & Braun, B. (2014). *Suchthilfe in Deutschland 2013*. München: Institut für Therapieforschung.
- Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., & Markowitsch, H. J. (2005). Decision-making deficits of Korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology*, *19*(3), 267-277.
- Brand, M., Recknor, E. C., Grabenhorst, F., & Bechara, A. (2007). Decisions under ambiguity and decisions under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *29*(1), 86-99.
- Brand, M., Roth-Bauer, M., Driessen, M., & Markowitsch, H. J. (2008). Executive functions and risky decision-making in patients with opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *97*(1-2), 64-72.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology*, *21*(1), 1-16.
- Brown, J. W., & Braver, T. S. (2007). Risk prediction and aversion by anterior cingulate cortex. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 266-277.
- Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition—A Systematic Review. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 557-567.
- Buchanan, T. (2016). Self-Report Measures of Executive Function Problems Correlate With Personality, Not Performance-Based Executive Function Measures, in Nonclinical Samples. *Psychological Assessment*, *28*(4), 372-385.
- Buckner, J. D., Heimberg, R. G., Schneier, F. R., Liu, S. M., Wang, S., & Blanco, C. (2012). The relationship between cannabis use disorders and social anxiety disorder in the National Epidemiological Study of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug and Alcohol Dependence*, *124*(1-2), 128-134.

- Budhani, S., Marsh, A. A., Pine, D. S., & Blair, R. J. (2007). Neural correlates of response reversal: considering acquisition. *NeuroImage*, *34*(4), 1754-1765.
- Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*, *19*(3), 233-238.
- Budney, A. J., Novy, P. L., & Hughes, J. R. (1999). Marijuana withdrawal among adults seeking treatment for marijuana dependence. *Addiction*, *94*(9), 1311-1322.
- Budney, A. J., Sargent, J. D., & Lee, D. C. (2015). Vaping cannabis (marijuana): parallel concerns to e-cigs? *Addiction*, *110*(11), 1699-1704.
- Buelow, M. T., & Blaine, A. L. (2015). The assessment of risky decision making: a factor analysis of performance on the Iowa Gambling Task, Balloon Analogue Risk Task, and Columbia Card Task. *Psychological Assessment*, *27*(3), 777-785.
- Buelow, M. T., & Suhr, J. A. (2009). Construct validity of the iowa gambling task. *Neuropsychology Review*, *19*(1), 102-114.
- Butler, G. K. L., & Montgomery, A. M. J. (2004). Impulsivity, risk taking and recreational 'ecstasy' (MDMA) use. *Drug and Alcohol Dependence*, *76*(1), 55-62.
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(5), 365-376.
- Camchong, J., MacDonald Iii, A. W., Nelson, B., Bell, C., Mueller, B. A., Specker, S., & Lim, K. O. (2011). Frontal Hyperconnectivity Related to Discounting and Reversal Learning in Cocaine Subjects. *Biological Psychiatry*, *69*(11), 1117-1123.
- Camille, N., Tsuchida, A., & Fellows, L. K. (2011). Double Dissociation of Stimulus-Value and Action-Value Learning in Humans with Orbitofrontal or Anterior Cingulate Cortex Damage. *The Journal of Neuroscience*, *31*(42), 15048-15052.
- Campbell-Meiklejohn, D. K., Woolrich, M. W., Passingham, R. E., & Rogers, R. D. (2008). Knowing When to Stop: The Brain Mechanisms of Chasing Losses. *Biological Psychiatry*, *63*(3), 293-300.
- Carrigan, N., & Barkus, E. (2016). A systematic review of cognitive failures in daily life: Healthy populations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *63*, 29-42.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*, 319-333.

- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence, 144*, 12-41.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain, 129*(Pt 3), 564-583.
- Ceccarini, J., Kuepper, R., Kemels, D., van Os, J., Henquet, C., & Van Laere, K. (2015). [18F]MK-9470 PET measurement of cannabinoid CB1 receptor availability in chronic cannabis users. *Addiction Biology, 20*(2), 357-367.
- Chait, L. D., & Perry, J. L. (1994). Acute and residual effects of alcohol and marijuana, alone and in combination, on mood and performance. *Psychopharmacology (Berl), 115*(3), 340-349.
- Chang, L., Yakupov, R., Cloak, C., & Ernst, T. (2006). Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain, 129*(5), 1096-1112.
- Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The Neural Basis of Drug Stimulus Processing and Craving: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry, 70* (8), 785-793.
- Cheetham, A., Allen, N. B., Whittle, S., Simmons, J., Yucel, M., & Lubman, D. I. (2012). Orbitofrontal Volumes in Early Adolescence Predict Initiation of Cannabis Use: A 4-Year Longitudinal and Prospective Study. *Biological Psychiatry, 71*(8), 684-692.
- Cherek, D. R., Lane, S. D., & Dougherty, D. M. (2002). Possible amotivational effects following marijuana smoking under laboratory conditions. *Experimental and Clinical Psychopharmacology, 10*(1), 26-38.
- Christopoulos, G. I., Tobler, P. N., Bossaerts, P., Dolan, R. J., & Schultz, W. (2009). Neural Correlates of Value, Risk, and Risk Aversion Contributing to Decision Making under Risk. *The Journal of Neuroscience, 29*(40), 12574-12583.
- Churchwell, J. C., Lopez-Larson, M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2010). Altered frontal cortical volume and decision making in adolescent cannabis users. *Frontiers in Psychology, 1*, 225.
- Clark, L., Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M. R. F., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2008). Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain, 131*(5), 1311-1322.
- Clark, L., Cools, R., & Robbins, T. W. (2004). The neuropsychology of ventral prefrontal cortex: decision-making and reversal learning. *Brain and Cognition, 55*(1), 41-53.

- Clark, L., Roiser, J. P., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2009). Disrupted 'reflection' impulsivity in cannabis users but not current or former ecstasy users. *J Psychopharmacol*, 23(1), 14-22.
- Clarke, H. F., & Roberts, A. C. (2011). Reversal learning in fronto-striatal circuits: a functional, autonomic, and neurochemical analysis. In M. R. Delgado, E. A. Phelps, & T. W. Robbins (Eds.), *Decision Making, Affect, and Learning: Attention and Performance XXIII* (pp. 207-233). New York: Oxford University Press.
- Claus, E. D., Ewing, S. W. F., Filbey, F. M., Sabbineni, A., & Hutchison, K. E. (2011). Identifying Neurobiological Phenotypes Associated with Alcohol Use Disorder Severity. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 2086-2096.
- Claus, E. D., & Hutchison, K. E. (2012). Neural mechanisms of risk taking and relationships with hazardous drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36(6), 932-940.
- Clithero, J. A., & Rangel, A. (2014). Informatic parcellation of the network involved in the computation of subjective value. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(9), 1289-1302.
- Cochran, W. G. (1952). The χ^2 test of goodness of fit. *Annals of Mathematical Statistics*, 23, 315-345.
- Cohen, M. X., Krohn-Grimberghe, A., Elger, C. E., & Weber, B. (2007). Dopamine gene predicts the brain's response to dopaminergic drug. *European Journal of Neuroscience*, 26(12), 3652-3660.
- Comitas, L. (1976). Cannabis and work in Jamaica: a refutation of the amotivational syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 282, 24-32.
- Connor, J. P., Gullo, M. J., Chan, G., Young, R. M., Hall, W. D., & Feeney, G. F. (2013). Polysubstance use in cannabis users referred for treatment: drug use profiles, psychiatric comorbidity and cannabis-related beliefs. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 79.
- Conway, A. R., Kane, M. J., Bunting, M. F., Hambrick, D. Z., Wilhelm, O., & Engle, R. W. (2005). Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychonomic Bulletin and Review*, 12(5), 769-786.
- Cools, R. (2011). Role of striatal dopamine in the fast adaption of outcome-based decisions. In M. R. Delgado, E. A. Phelps, & T. W. Robbins (Eds.), *Decision Making, Affect, and Learning: Attention and Performance XXIII* (pp. 349-366). New York: Oxford University Press.

- Cools, R., Altamirano, L., & D'Esposito, M. (2006). Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia*, *44*(10), 1663-1673.
- Cools, R., Clark, L., Owen, A. M., & Robbins, T. W. (2002). Defining the Neural Mechanisms of Probabilistic Reversal Learning Using Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, *22*(11), 4563-4567.
- Cools, R., Lewis, S. J., Clark, L., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2007). L-DOPA disrupts activity in the nucleus accumbens during reversal learning in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, *32*(1), 180-189.
- Cortes-Briones, J., Skosnik, P. D., Mathalon, D., Cahill, J., Pittman, B., Williams, A., Sewell, R. A., Ranganathan, M., Roach, B., Ford, J., & D'Souza, D. C. (2015). Delta-THC Disrupts Gamma (gamma)-Band Neural Oscillations in Humans. *Neuropsychopharmacology*, *40*(9), 2124-2134.
- Cousijn, J., Wiers, R. W., Ridderinkhof, K. R., van den Brink, W., Veltman, D. J., Porrino, L. J., & Goudriaan, A. E. (2013). Individual differences in decision making and reward processing predict changes in cannabis use: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Addiction Biology*, *18*(6), 1013-1023.
- Covey, D. P., Wenzel, J. M., & Cheer, J. F. (2015). Cannabinoid modulation of drug reward and the implications of marijuana legalization. *Brain Research*, *1628*(Part A), 233-243.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Fusar-Poli, P., & Gonzalez, R. (2013). Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences. *Neuropsychology Review*, *23*(2), 117-137.
- Crane, N. A., Schuster, R. M., Mermelstein, R. J., & Gonzalez, R. (2015). Neuropsychological sex differences associated with age of initiated use among young adult cannabis users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(4), 389-401.
- Crean, R. D., Crane, N. A., & Mason, B. J. (2011). An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *Journal of Addiction Medicine*, *5*(1), 1-8.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martin-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *24*(7), 515-523.
- Crystal, J. D. (2013). Prospective memory. *Current Biology*, *23*(17), R750-751.

- Culbreth, A. J., Gold, J. M., Cools, R., & Barch, D. M. (2016). Impaired Activation in Cognitive Control Regions Predicts Reversal Learning in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(2), 484-493.
- 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 (Berl)*, *164*(1), 61-70.
- Curran, H. V., Freeman, T. P., Mokrysz, C., Lewis, D. A., Morgan, C. J., & Parsons, L. H. (2016). Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(5), 293-306.
- Cuttler, C., McLaughlin, R. J., & Graf, P. (2012). Mechanisms underlying the link between cannabis use and prospective memory. *PLoS One*, *7*(5), e36820.
- D'Souza, D. C., Cortes-Briones, J. A., Ranganathan, M., Thurnauer, H., Creatura, G., Surti, T., Planeta, B., Neumeister, A., Pittman, B., Normandin, M. D., Kapinos, M., Ropchan, J., Huang, Y., Carson, R. E., & Skosnik, P. D. (2016). Rapid Changes in Cannabinoid 1 Receptor Availability in Cannabis-Dependent Male Subjects After Abstinence From Cannabis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *1*(1), 60-67.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., Braley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1558-1572.
- D'Souza, D. C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimolo, Z., Cooper, T., Perry, E., & Krystal, J. (2008). Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2505-2516.
- D'Souza, D. C., Sewell, R. A., & Ranganathan, M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *259*(7), 413-431.
- Dafters, R. I. (2006). Impulsivity, inhibition and negative priming in ecstasy users. *Addictive Behaviors*, *31*(8), 1436-1441.
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. (1991). Somatic markers and the guiding of behaviour: theory and preliminary testings. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Eds.), *Frontal Lobe Function and Dysfunction* (pp. 217-229). New York: Oxford University Press.

- David, S. P., Ware, J. J., Chu, I. M., Loftus, P. D., Fusar-Poli, P., Radua, J., Munafo, M. R., & Ioannidis, J. P. (2013). Potential reporting bias in fMRI studies of the brain. *PLoS One*, *8*(7), e70104.
- De Bellis, M. D., Wang, L., Bergman, S. R., Yaxley, R. H., Hooper, S. R., & Huettel, S. A. (2013). Neural mechanisms of risky decision-making and reward response in adolescent onset cannabis use disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, *133*(1), 134-145.
- de Ruiter, M. B., Veltman, D. J., Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., Sjoerds, Z., & van den Brink, W. (2009). Response Perseveration and Ventral Prefrontal Sensitivity to Reward and Punishment in Male Problem Gamblers and Smokers. *Neuropsychopharmacology*, *34*(4), 1027-1038.
- de Sola, S., Tarancon, T., Pena-Casanova, J., Espadaler, J. M., Langohr, K., Poudevida, S., Farre, M., Verdejo-Garcia, A., & de la Torre, R. (2008). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl)*, *200*(3), 425-437.
- de Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addiction Biology*, *14*(1), 22-31.
- Dean, A. C., Groman, S. M., Morales, A. M., & London, E. D. (2013). An Evaluation of the Evidence that Methamphetamine Abuse Causes Cognitive Decline in Humans. *Neuropsychopharmacology*, *38*(2), 259-274.
- Degenhardt, L., Dierker, L., Chiu, W. T., Medina-Mora, M. E., Neumark, Y., Sampson, N., Alonso, J., Angermeyer, M., Anthony, J. C., Bruffaerts, R., de Girolamo, G., de Graaf, R., Gureje, O., Karam, A. N., Kostyuchenko, S., Lee, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Nakamura, Y., Posada-Villa, J., Stein, D., Wells, J. E., & Kessler, R. C. (2010). Evaluating the drug use "gateway" theory using cross-national data: Consistency and associations of the order of initiation of drug use among participants in the WHO World Mental Health Surveys. *Drug and Alcohol Dependence*, *108*(1-2), 84-97.
- Degenhardt, L., Hall, W., Lynskey, M., Coffey, C., & Patton, G. (2012). The association between cannabis use and depression: a review of the evidence. In D. Castle, R. M. Murray, & D. C. D'Souza (Eds.), *Marijuana and Madness (2nd edition)* (pp. 114-128). Cambridge: Cambridge University Press.
- Deichmann, R., Gottfried, J. A., Hutton, C., & Turner, R. (2003). Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex. *NeuroImage*, *19*(2), 430-441.

- Deserno, L., Beck, A., Huys, Q. J. M., Lorenz, R. C., Buchert, R., Buchholz, H.-G., Plotkin, M., Kumakara, Y., Cumming, P., Heinze, H.-J., Grace, A. A., Rapp, M. A., Schlagenhaut, F., & Heinz, A. (2015). Chronic alcohol intake abolishes the relationship between dopamine synthesis capacity and learning signals in the ventral striatum. *European Journal of Neuroscience*, *41*(4), 477-486.
- Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2015). Smoked Cannabis' Psychomotor and Neurocognitive Effects in Occasional and Frequent Smokers. *Journal of Analytical Toxicology*, *39*(4), 251-261.
- Di Chiara, G., & Imperato, A. (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *85*(14), 5274-5278.
- Diana, M., Melis, M., Muntoni, A. L., & Gessa, G. L. (1998). Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(17), 10269-10273.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, *380*(6569), 69-72.
- Divac, I., Rosvold, H. E., & Szwarcbart, M. K. (1967). Behavioral effects of selective ablation of the caudate nucleus. *Journal of Comparative Physiology and Psychology*, *63*(2), 184-190.
- Dodds, C. M., Muller, U., Clark, L., van Loon, A., Cools, R., & Robbins, T. W. (2008). Methylphenidate Has Differential Effects on Blood Oxygenation Level-Dependent Signal Related to Cognitive Subprocesses of Reversal Learning. *The Journal of Neuroscience*, *28*(23), 5976-5982.
- Dougherty, D., Mathias, C., Dawes, M., Furr, R. M., Charles, N., Liguori, A., Shannon, E., & Acheson, A. (2013). Impulsivity, attention, memory, and decision-making among adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*, *226*(2), 307-319.
- Dragovic, M. (2004). Categorization and validation of handedness using latent class analysis. *Acta Neuropsychiatrica*, *16*(4), 212-218.
- Duncan, S. C., Gau, J. M., Farmer, R. F., Seeley, J. R., Kosty, D. B., & Lewinsohn, P. M. (2015). Comorbidity and temporal relations of alcohol and cannabis use disorders from youth through adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, *149*, 80-86.
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., & Lawrence, A. D. (2006). The somatic marker hypothesis: A critical evaluation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(2), 239-271.

- Earleywine, M. (2002). *Understanding marijuana: a new look at the scientific evidence*. Oxford: Oxford University Press.
- Egerton, A., Brett, R. R., & Pratt, J. A. (2005). Acute Delta(9)-Tetrahydrocannabinol-Induced Deficits in Reversal Learning: Neural Correlates of Affective Inflexibility. *Neuropsychopharmacology*, 30(10), 1895-1905.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., & Hoehe, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology (Berl)*, 142(3), 295-301.
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron*, 83(4), 764-770.
- Eldreth, D. A., Matochik, J. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage*, 23(3), 914-920.
- ElSohly, M., & Gul, W. (2014). Constituents of *Cannabis Sativa*. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 3-22). Oxford: Oxford University Press.
- Engelmann, J. B., Maciuba, B., Vaughan, C., Paulus, M. P., & Dunlop, B. W. (2013). Posttraumatic stress disorder increases sensitivity to long term losses among patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 8(10), e78292.
- Enzi, B., Lissek, S., Edel, M. A., Tegenthoff, M., Nicolas, V., Scherbaum, N., Juckel, G., & Roser, P. (2015). Alterations of monetary reward and punishment processing in chronic cannabis users: an fMRI study. *PLoS One*, 10(3), e0119150.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., Kimes, A. S., & London, E. D. (2002). Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 682-691.
- Ersche, K. D., Fletcher, P. C., Lewis, S. J. G., Clark, L., Stocks-Gee, G., London, M., Deakin, J. B., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology*, 180(4), 612-623.
- Ersche, K. D., Fletcher, P. C., Roiser, J. P., Fryer, T. D., London, M., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Differences in orbitofrontal activation during decision-making between methadone-maintained opiate users, heroin users and healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 188(3), 364-373.
- Ersche, K. D., Roiser, J. P., Abbott, S., Craig, K. J., Müller, U., Suckling, J., Ooi, C., Shabbir, S. S., Clark, L., Sahakian, B. J., Fineberg, N. A., Merlo-Pich, E. V., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2011). Response Perseveration in Stimulant Dependence Is Associated

- with Striatal Dysfunction and Can Be Ameliorated by a D2/3 Receptor Agonist. *Biological Psychiatry*, 70(8), 754-762.
- Ersche, K. D., Roiser, J. P., Clark, L., London, M., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). Punishment induces risky decision-making in methadone-maintained opiate users but not in heroin users or healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 30(11), 2115-2124.
- Ersche, K. D., Roiser, J. P., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 197(3), 421-431.
- Eshel, N., & Roiser, J. P. (2010). Reward and Punishment Processing in Depression. *Biological Psychiatry*, 68(2), 118-124.
- Esteban, S., & García-Sevilla, J. A. (2012). Effects induced by cannabinoids on monoaminergic systems in the brain and their implications for psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(1), 78-87.
- Everitt, B. J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, 40(1), 2163-2182.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481-1489.
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, 7(2), 336-353.
- Fagerstrom, K. O., Heatherton, T. F., & Kozlowski, L. T. (1990). Nicotine addiction and its assessment. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 69(11), 763-765.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149-1160.
- Fecteau, S., Knoch, D., Fregni, F., Sultani, N., Boggio, P., & Pascual-Leone, A. (2007). Diminishing Risk-Taking Behavior by Modulating Activity in the Prefrontal Cortex: A Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, 27(46), 12500-12505.
- Fein, G., Klein, L., & Finn, P. (2004). Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(10), 1487-1491.
- Fellows, L. K. (2011). The Neurology of Value. In J. A. Gottfried (Ed.), *Neurobiology of Sensation and Reward* (pp. 351-368). Boca Raton (FL): CRC Press.

- Fellows, L. K., & Farah, M. J. (2005). Different Underlying Impairments in Decision-making Following Ventromedial and Dorsolateral Frontal Lobe Damage in Humans. *Cerebral Cortex, 15*(1), 58-63.
- Fergusson, D. M., & Boden, J. M. (2008). Cannabis use and later life outcomes. *Addiction, 103*(6), 969-976.
- Fergusson, D. M., Boden, J. M., & Horwood, L. J. (2006). Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction, 101*(4), 556-569.
- Fernandez-Serrano, M. J., Perales, J. C., Moreno-Lopez, L., Perez-Garcia, M., & Verdejo-Garcia, A. (2012). Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl), 219*(2), 673-683.
- Fernie, G., Peeters, M., Gullo, M. J., Christiansen, P., Cole, J. C., Sumnall, H., & Field, M. (2013). Multiple behavioural impulsivity tasks predict prospective alcohol involvement in adolescents. *Addiction, 108*(11), 1916-1923.
- Field, A. P. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics: And Sex and Drugs And Rock'n'Roll (4th edition)*. London: Sage.
- Figner, B., & Weber, E. U. (2011). Who Takes Risks When and Why?: Determinants of Risk Taking. *Current Directions in Psychological Science, 20*(4), 211-216.
- Filbey, F. M., Dunlop, J., & Myers, U. S. (2013). Neural Effects of Positive and Negative Incentives during Marijuana Withdrawal. *PLoS ONE, 8*(5), e61470.
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S., & Hutchison, K. E. (2009). Marijuana craving in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 106*(31), 13016-13021.
- Filbey, F. M., Schacht, J. P., Myers, U. S., Chavez, R. S., & Hutchison, K. E. (2010). Individual and Additive Effects of the CNR1 and FAAH Genes on Brain Response to Marijuana Cues. *Neuropsychopharmacology, 35*(4), 967-975.
- Fillmore, M. T., & Rush, C. R. (2006). Polydrug Abusers Display Impaired Discrimination-Reversal Learning in a Model of Behavioral Control. *Journal of Psychopharmacology, 20*(1), 24-32.
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J., Gillan, C. M., Shekar, S., Gorwood, P. A., Voon, V., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian, B. J., Moeller, F. G., Robbins, T. W., & Potenza, M. N. (2014). New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums, 19*(1), 69-89.

- Finger, E. C., Marsh, A. A., Buzas, B., Kamel, N., Rhodes, R., Vythilingham, M., Pine, D. S., Goldman, D., & Blair, J. R. (2006). The Impact of Tryptophan Depletion and 5-HTTLPR Genotype on Passive Avoidance and Response Reversal Instrumental Learning Tasks. *Neuropsychopharmacology*, *32*(1), 206-215.
- Fischer, B. A., McMahon, R. P., Kelly, D. L., Wehring, H. J., Meyer, W. A., Feldman, S., Carpenter, W. T., & Gorelick, D. A. (2015). Risk-taking in schizophrenia and controls with and without cannabis dependence. *Schizophrenia Research*, *161*(2-3), 471-477.
- Fishbein, D. H., Eldreth, D. L., Hyde, C., Matochik, J. A., London, E. D., Contoreggi, C., Kurian, V., Kimes, A. S., Breen, A., & Grant, S. (2005). Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Cognitive Brain Research*, *23*(1), 119-136.
- Fisk, J. E., & Montgomery, C. (2008). Real-world memory and executive processes in cannabis users and non-users. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(7), 727-736.
- Fletcher, J. M., Page, J. B., Francis, D. J., Copeland, K., Naus, M. J., Davis, C. M., Morris, R., Krauskopf, D., & Satz, P. (1996). Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Archives of General Psychiatry*, *53*(11), 1051-1057.
- Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A., & Lacerda, A. L. (2011a). Frontal Assessment Battery (FAB) is a simple tool for detecting executive deficits in chronic cannabis users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *33*(5), 523-531.
- Fontes, M. A., Bolla, K. I., Cunha, P. J., Almeida, P. P., Jungerman, F., Laranjeira, R. R., Bressan, R. A., & Lacerda, A. L. T. (2011b). Cannabis use before age 15 and subsequent executive functioning. *The British Journal of Psychiatry*, *198*(6), 442-447.
- Fortune, E. E., & Goodie, A. S. (2012). Cognitive distortions as a component and treatment focus of pathological gambling: A review. *Psychology of Addictive Behaviors*, *26*(2), 298-310.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(27), 9673-9678.
- Franken, I. H., & Muris, P. (2006). BIS/BAS personality characteristics and college students' substance use. *Personality and Individual Differences*, *40*(7), 1497-1503.
- Franken, I. H. A., van Strien, J. W., Nijs, I., & Muris, P. (2008). Impulsivity is associated with behavioral decision-making deficits. *Psychiatry Research*, *158*(2), 155-163.

- Freeman, T. P., & Winstock, A. R. (2015). Examining the profile of high-potency cannabis and its association with severity of cannabis dependence. *Psychological Medicine*, *45*(15), 3181-3189.
- French, E. D., Dillon, K., & Wu, X. (1997). Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport*, *8*(3), 649-652.
- Freyer, T., Valerius, G., Kuelz, A.-K., Speck, O., Glauche, V., Hull, M., & Voderholzer, U. (2009). Test-retest reliability of event-related functional MRI in a probabilistic reversal learning task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *174*(1), 40-46.
- Fridberg, D. J., Queller, S., Ahn, W.-Y., Kim, W., Bishara, A. J., Busemeyer, J. R., Porrino, L., & Stout, J. C. (2010). Cognitive mechanisms underlying risky decision-making in chronic cannabis users. *Journal of Mathematical Psychology*, *54*(1), 28-38.
- Fridberg, D. J., Skosnik, P. D., Hetrick, W. P., & O'Donnell, B. F. (2013). Neural correlates of performance monitoring in chronic cannabis users and cannabis-naive controls. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(6), 515-525.
- Fridberg, D. J., Vollmer, J. M., O'Donnell, B. F., & Skosnik, P. D. (2011). Cannabis users differ from non-users on measures of personality and schizotypy. *Psychiatry Research*, *186*(1), 46-52.
- Fried, P. A., Watkinson, B., & Gray, R. (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicology and Teratology*, *27*(2), 231-239.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, *35*(3), 346-355.
- Fukui, H., Murai, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., & Hanakawa, T. (2005). Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa gambling task. *NeuroImage*, *24*(1), 253-259.
- Fukunaga, R., Brown, J., & Bogg, T. (2012). Decision making in the Balloon Analogue Risk Task (BART): Anterior cingulate cortex signals loss aversion but not the infrequency of risky choices. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *12*(3), 479-490.
- Gage, S. H., Hickman, M., & Zammit, S. (2016). Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 549-556.
- Galván, A., Schonberg, T., Mumford, J., Kohno, M., Poldrack, R., & London, E. (2013). Greater risk sensitivity of dorsolateral prefrontal cortex in young smokers than in nonsmokers. *Psychopharmacology*, *229*(2), 345-355.

- Galve-Roperh, I., Palazuelos, J., Aguado, T., & Guzman, M. (2009). The endocannabinoid system and the regulation of neural development: potential implications in psychiatric disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *259*(7), 371-382.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *Journal of the American Chemical Society*, *86*(8), 1646-1647.
- Ghahremani, D. G., Monterosso, J., Jentsch, J. D., Bilder, R. M., & Poldrack, R. A. (2010). Neural Components Underlying Behavioral Flexibility in Human Reversal Learning. *Cerebral Cortex*, *20*(8), 1843-1852.
- Gilman, J. M., Calderon, V., Curran, M. T., & Evins, A. E. (2015). Young adult cannabis users report greater propensity for risk-taking only in non-monetary domains. *Drug and Alcohol Dependence*, *147*, 26-31.
- Ginovart, N., Tournier, B. B., Moulin-Sallanon, M., Steimer, T., Ibanez, V., & Millet, P. (2012). Chronic Delta(9)-Tetrahydrocannabinol Exposure Induces a Sensitization of Dopamine D(2/3) Receptors in the Mesoaccumbens and Nigrostriatal Systems. *Neuropsychopharmacology*, *37*(11), 2355-2367.
- Gläscher, J., Hampton, A. N., & O'Doherty, J. P. (2009). Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 483-495.
- Gläscher, J., & O'Doherty, J. P. (2010). Model-based approaches to neuroimaging: combining reinforcement learning theory with fMRI data. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, *1*(4), 501-510.
- Glass, M., Dragunow, M., & Faull, R. L. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience*, *77*(2), 299-318.
- Glover, G. H., Mueller, B. A., Turner, J. A., van Erp, T. G., Liu, T. T., Greve, D. N., Voyvodic, J. T., Rasmussen, J., Brown, G. G., Keator, D. B., Calhoun, V. D., Lee, H. J., Ford, J. M., Mathalon, D. H., Diaz, M., O'Leary, D. S., Gadde, S., Preda, A., Lim, K. O., Wible, C. G., Stern, H. S., Belger, A., McCarthy, G., Ozyurt, B., & Potkin, S. G. (2012). Function biomedical informatics research network recommendations for prospective multicenter functional MRI studies. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *36*(1), 39-54.
- Goldstein, R. Z. (2011). Abnormalities in monetary and other non-drug reward processing in drug addiction. In M. R. Delgado, E. A. Phelps, & T. W. Robbins (Eds.), *Decision*

- Making, Affect, and Learning: Attention and Performance XXIII* (pp. 445-467). New York: Oxford University Press.
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D., Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009). The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends in Cognitive Sciences, 13*(9), 372-380.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(11), 652-669.
- Gonzalez, R., Carey, C., & Grant, I. (2002). Nonacute (residual) neuropsychological effects of cannabis use: a qualitative analysis and systematic review. *Journal of Clinical Pharmacology, 42*(11 Suppl), 48S-57S.
- Gonzalez, R., Schuster, R. M., Mermelstein, R. J., Vassileva, J., Martin, E. M., & Diviak, K. R. (2012). Performance of young adult cannabis users on neurocognitive measures of impulsive behavior and their relationship to symptoms of cannabis use disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 34*(9), 962-976.
- Gorelick, D. A., Levin, K. H., Copersino, M. L., Heishman, S. J., Liu, F., Boggs, D. L., & Kelly, D. L. (2012). Diagnostic criteria for cannabis withdrawal syndrome. *Drug and Alcohol Dependence, 123*(1-3), 141-147.
- Gorman, D. M., & Huber, J. C., Jr. (2007). Do medical cannabis laws encourage cannabis use? *International Journal of Drug Policy, 18*(3), 160-167.
- Gould, J. (2015). The cannabis crop. *Nature, 525*(7570), S2-S3.
- Gouzoulis-Mayfrank, E., Daumann, J., Tuchtenhagen, F., Pelz, S., Becker, S., Kunert, H. J., Fimm, B., & Sass, H. (2000). Impaired cognitive performance in drug free users of recreational ecstasy (MDMA). *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 68*(6), 719-725.
- Gowin, J. L., Harle, K. M., Stewart, J. L., Wittmann, M., Tapert, S. F., & Paulus, M. P. (2014). Attenuated insular processing during risk predicts relapse in early abstinent methamphetamine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology, 39*(6), 1379-1387.
- Gowin, J. L., Mackey, S., & Paulus, M. P. (2013). Altered risk-related processing in substance users: imbalance of pain and gain. *Drug and Alcohol Dependence, 132*(1-2), 13-21.
- Gowin, J. L., Stewart, J. L., May, A. C., Ball, T. M., Wittmann, M., Tapert, S. F., & Paulus, M. P. (2014). Altered Cingulate and Insular Cortex Activation During Risk-Taking in Methamphetamine Dependence: Losses Lose Impact. *Addiction, 109*(2), 237-247.

- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C. L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(5), 679-689.
- Grant, J. E., Chamberlain, S. R., Schreiber, L., & Odlaug, B. L. (2012). Neuropsychological deficits associated with cannabis use in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1-2), 159-162.
- Gray, J. A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System*. New York: Clarendon Press/Oxford University Press.
- Green, B., Kavanagh, D., & Young, R. (2003). Being stoned: a review of self-reported cannabis effects. *Drug and Alcohol Review*, 22(4), 453-460.
- Griffith-Lendering, M. F., Huijbregts, S. C., Vollebergh, W. A., & Swaab, H. (2012). Motivational and cognitive inhibitory control in recreational cannabis users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(7), 688-697.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327-360.
- Gruber, S. A., Dahlgren, M. K., Sagar, K. A., Gonenc, A., & Killgore, W. D. (2012). Age of onset of marijuana use impacts inhibitory processing. *Neuroscience Letters*, 511, 89-94.
- Gruber, S. A., Sagar, K. A., Dahlgren, M. K., Racine, M., & Lukas, S. E. (2012). Age of Onset of Marijuana Use and Executive Function. *Psychology of Addictive Behaviors*, 26(3), 496-506.
- Gruber, S. A., Silveri, M. M., Dahlgren, M. K., & Yurgelun-Todd, D. (2011). Why So Impulsive? White Matter Alterations Are Associated With Impulsivity in Chronic Marijuana Smokers. *Experimental & Clinical Psychopharmacology*, 19(3), 231-242.
- Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2005). Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Cognitive Brain Research*, 23(1), 107-118.
- Gsellhofer, B., Fahrner, E.-M., & Platt, J. J. (1994). *European Addiction Severity Index: EuropASI (Deutsche Version)*. München: IFT, Institut für Therapieforschung.
- Gullo, M. J., Jackson, C. J., & Dawe, S. (2009). Impulsivity and reversal learning in hazardous alcohol use. *Personality and Individual Differences*, 48(2), 123-127.
- Hall, W. (2015). What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*, 110(1), 19-35.
- Hall, W., & Degenhardt, L. (2012). What are the policy implications of the evidence on cannabis and psychosis? In D. Castle, R. M. Murray, & D. C. D'Souza (Eds.),

- Marijuana and Madness (2nd edition)* (pp. 55-65). Cambridge: Cambridge University Press.
- Hall, W., & Weier, M. (2015). Assessing the public health impacts of legalizing recreational cannabis use in the USA. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), 607-615.
- Hampshire, A., Chaudhry, A. M., Owen, A. M., & Roberts, A. C. (2012). Dissociable roles for lateral orbitofrontal cortex and lateral prefrontal cortex during preference driven reversal learning. *NeuroImage*, 59(4), 4102-4112.
- Hanson, K. L., Thayer, R. E., & Tapert, S. F. (2014). Adolescent marijuana users have elevated risk-taking on the balloon analog risk task. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1080-1087.
- Hanson, K. L., Winward, J. L., Schweinsburg, A. D., Medina, K. L., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2010). Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addictive Behaviors*, 35(11), 970-976.
- Harding, I. H., Solowij, N., Harrison, B. J., Takagi, M., Lorenzetti, V., Lubman, D. I., Seal, M. L., Pantelis, C., & Yucel, M. (2012). Functional Connectivity in Brain Networks Underlying Cognitive Control in Chronic Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology*, 37(8), 1923–1933.
- Hardwick, S., & King, L. A. (2008). *Home Office Cannabis Potency Study*. St. Albans, UK: Home Office Scientific Development Branch.
- Hariri, A. R., Gorka, A., Hyde, L. W., Kimak, M., Halder, I., Ducci, F., Ferrell, R. E., Goldman, D., & Manuck, S. B. (2009). Divergent Effects of Genetic Variation in Endocannabinoid Signaling on Human Threat- and Reward-Related Brain Function. *Biological Psychiatry*, 66(1), 9-16.
- 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(5), 757-765.
- Harte, L. C., & Dow-Edwards, D. (2010). Sexually dimorphic alterations in locomotion and reversal learning after adolescent tetrahydrocannabinol exposure in the rat. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(5), 515-524.
- Harvey, M. A., Sellman, J. D., Porter, R. J., & Frampton, C. M. (2007). The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug and Alcohol Review*, 26(3), 309-319.

- Harvey, P. O., Pruessner, J., Czechowska, Y., & Lepage, M. (2007). Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects. *Molecular Psychiatry*, *12*(8), 703, 767-775.
- Hatzigiakoumis, D. S., Martinotti, G., Giannantonio, M. D., & Janiri, L. (2011). Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options. *Frontiers in Psychiatry*, *2*, 10.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Bern: Huber.
- Hedges, L. V. (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators. *Journal of Educational Statistics*, *6*(2), 107-128.
- Hefner, K. R., Starr, M. J., & Curtin, J. J. (2016). Altered subjective reward valuation among drug-deprived heavy marijuana users: Aversion to uncertainty. *Journal of Abnormal Psychology*, *125*(1), 138-150.
- Heinz, A. J., Peters, E. N., Boden, M. T., & Bonn-Miller, M. O. (2013). A comprehensive examination of delay discounting in a clinical sample of Cannabis-dependent military veterans making a self-guided quit attempt. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *21*(1), 55-65.
- Helfinstein, S. M., Schonberg, T., Congdon, E., Karlsgodt, K. H., Mumford, J. A., Sabb, F. W., Cannon, T. D., London, E. D., Bilder, R. M., & Poldrack, R. A. (2014). Predicting risky choices from brain activity patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(7), 2470-2475.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herkenham, M., Lynn, A. B., Little, M. D., Johnson, M. R., Melvin, L. S., de Costa, B. R., & Rice, K. C. (1990). Cannabinoid receptor localization in brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *87*(5), 1932-1936.
- Hermann, D., Lemenager, T., Gelbke, J., Welzel, H., Skopp, G., & Mann, K. (2009). Decision making of heavy cannabis users on the Iowa Gambling Task: stronger association with THC of hair analysis than with personality traits of the Tridimensional Personality Questionnaire. *European Addiction Research*, *15*(2), 94-98.
- Hermann, D., Sartorius, A., Welzel, H., Walter, S., Skopp, G., Ende, G., & Mann, K. (2007). Dorsolateral Prefrontal Cortex N-Acetylaspartate/Total Creatine (NAA/tCr) Loss in Male Recreational Cannabis Users. *Biological Psychiatry*, *61*(11), 1281-1289.

- Hester, R., Nestor, L., & Garavan, H. (2009). Impaired Error Awareness and Anterior Cingulate Cortex Hypoactivity in Chronic Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2450-2458.
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C. T., Terry, G. E., Zoghbi, S. S., Morse, C., Pike, V. W., Volkow, N. D., Huestis, M. A., & Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 642-649.
- Hoffmann, J. P., Dufur, M., & Huang, L. (2007). Drug Use and Job Quits: A Longitudinal Analysis. *Journal of Drug Issues*, 37(3), 569-596.
- Hogarth, L., Balleine, B. W., Corbit, L. H., & Killcross, S. (2013). Associative learning mechanisms underpinning the transition from recreational drug use to addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1282, 12-24.
- Hohman, T. J., Beason-Held, L. L., Lamar, M., & Resnick, S. M. (2011). Subjective Cognitive Complaints and Longitudinal Changes in Memory and Brain Function. *Neuropsychology*, 25(1), 125-130.
- Holroyd, C. B., & Coles, M. G. (2002). The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109(4), 679-709.
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216(1), 50-61.
- Hooper, S. R., Woolley, D., & De Bellis, M. D. (2014). Intellectual, neurocognitive, and academic achievement in abstinent adolescents with cannabis use disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(8), 1467-1477.
- Horner, M. D., Harvey, R. T., & Denier, C. A. (1999). Self-report and objective measures of cognitive deficit in patients entering substance abuse treatment. *Psychiatry Research*, 86(2), 155-161.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161-202.
- Huestis, M. A., Gorelick, D. A., Heishman, S. J., Preston, K. L., Nelson, R. A., Moolchan, E. T., & Frank, R. A. (2001). Blockade of effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 322-328.

- Huestis, M. A., & Smith, M. L. (2014). Cannabinoid Pharmacokinetics and Disposition in Alternative Matrices. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 296-316). Oxford: Oxford University Press.
- Huettel, S. A. (2006). Behavioral, but not reward, risk modulates activation of prefrontal, parietal, and insular cortices. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 6(2), 141-151.
- Humeniuk, R., Ali, R., Babor, T. F., Farrell, M., Formigoni, M. L., Jittiwutikarn, J., de Lacerda, R. B., Ling, W., Marsden, J., Monteiro, M., Nhwatiwa, S., Pal, H., Poznyak, V., & Simon, S. (2008). Validation of the alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). *Addiction*, 103(6), 1039-1047.
- Hunault, C., Mensinga, T., Böcker, K., Schipper, C., Kruidenier, M., Leenders, M., de Vries, I., & Meulenbelt, J. (2009). Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology*, 204(1), 85-94.
- Hyggen, C. (2012). Does smoking Cannabis affect work commitment? *Addiction*, 107(7), 1309-1315.
- Indlekofer, F., Piechatzek, M., Daamen, M., Glasmacher, C., Lieb, R., Pfister, H., Tucha, O., Lange, K., Wittchen, H., & Schutz, C. (2009). Reduced memory and attention performance in a population-based sample of young adults with a moderate lifetime use of cannabis, ecstasy and alcohol. *Journal of Psychopharmacology*, 23(5), 495-509.
- Ishigami, Y., & Klein, R. M. (2009). Are Individual Differences in Absentmindedness Correlated with Individual Differences in Attention? *Journal of Individual Differences*, 30(4), 220-237.
- Iversen, L. (2000). *The Science of Marijuana*. New York: Oxford University Press.
- Iversen, S. D., & Mishkin, M. (1970). Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity. *Experimental Brain Research*, 11(4), 376-386.
- Izquierdo, A., & Jentsch, J. (2012). Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology*, 219(2), 607-620.
- Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2004). Impact of Cannabis Use on Brain Function in Adolescents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 384-390.
- Jager, G., Block, R. I., Luijten, M., & Ramsey, N. F. (2010). Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-Sectional Multicenter Functional Magnetic

- Resonance Imaging Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(6), 561-572.
- Jager, G., Block, R. I., Luijten, M., & Ramsey, N. F. (2013). Tentative evidence for striatal hyperactivity in adolescent cannabis-using boys: a cross-sectional multicenter fMRI study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(2), 156-167.
- Jager, G., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*, 185(3), 358-368.
- Jager, G., Van Hell, H. H., De Win, M. M., Kahn, R. S., Van Den Brink, W., Van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2007). Effects of frequent cannabis use on hippocampal activity during an associative memory task. *European Neuropsychopharmacology*, 17(4), 289-297.
- Jentsch, J. D., Ashenhurst, J. R., Cervantes, M. C., Groman, S. M., James, A. S., & Pennington, Z. T. (2014). Dissecting impulsivity and its relationships to drug addictions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327(1), 1-26.
- Jentsch, J. D., Olausson, P., De La Garza, R., 2nd, & Taylor, J. R. (2002). Impairments of reversal learning and response perseveration after repeated, intermittent cocaine administrations to monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 183-190.
- Jentsch, J. D., & Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 373-390.
- Jocham, G., Klein, T. A., Neumann, J., von Cramon, D. Y., Reuter, M., & Ullsperger, M. (2009). Dopamine DRD2 Polymorphism Alters Reversal Learning and Associated Neural Activity. *The Journal of Neuroscience*, 29(12), 3695-3704.
- Jockers-Scherübl, M. C., Wolf, T., Radzei, N., Schlattmann, P., Rentzsch, J., Gomez-Carrillo de Castro, A., & Kuhl, K. P. (2007). Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(5), 1054-1063.
- Johns, A. (2001). Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*, 178, 116-122.
- Johnson, M. W., Bickel, W. K., Baker, F., Moore, B. A., Badger, G. J., & Budney, A. J. (2010). Delay discounting in current and former marijuana-dependent individuals. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(1), 99-107.

- Jokisch, D., Roser, P., Juckel, G., Daum, I., & Bellebaum, C. (2014). Impairments in learning by monetary rewards and alcohol-associated rewards in detoxified alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 38(7), 1947-1954.
- Jones, E., & Sigall, H. (1971). The Bogus Pipeline: A new paradigm for measuring affect and attitude. *Psychological Bulletin*, 76(5), 349-364.
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2007). The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nature Neuroscience*, 10(12), 1625 - 1633.
- Kagan, J., Rosman, B. L., Day, D., Albert, J., & Phillips, W. (1964). Information processing in the child: significance of analytic and reflective attitudes. *Psychological Monographs: General and Applied*, 78(1), 1-37.
- Kanayama, G., Rogowska, J., Pope, H. G., Jr., Gruber, S. A., & Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)*, 176(3-4), 239 - 247.
- Kandel, D. B. (1975). Stages in adolescent involvement in drug use. *Science*, 190(4217), 912-914.
- Karoly, H. C., Bryan, A. D., Weiland, B. J., Mayer, A., Dodd, A., & Feldstein Ewing, S. W. (2015). Does incentive-elicited nucleus accumbens activation differ by substance of abuse? An examination with adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 16, 5-15.
- Kempel, P., Lampe, K., Parnefjord, R., Hennig, J., & Kunert, H. J. (2003). Auditory-evoked potentials and selective attention: different ways of information processing in cannabis users and controls. *Neuropsychobiology*, 48(2), 95-101.
- Kennis, M., Rademaker, A. R., & Geuze, E. (2013). Neural correlates of personality: An integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(1), 73-95.
- Keppel, S., Dilg, C., & Franke, P. (2001). Test-Retest und Interrater-Reliabilität des Semistrukturierten Interviews zur Genese von Alkohol- und Drogenabhängigkeit (SIGAD). *Suchtmedizin in Forschung und Praxis*, 3(4), 217-224.
- Kirby, K. N., & Petry, N. M. (2004). Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction*, 99(4), 461-471.
- Klumb, P. (1995). Cognitive failures and performance differences: Validation studies of a German version of the Cognitive-Failures-Questionnaire. *Ergonomics*, 38, 1456-1467.
- Knoch, D., Gianotti, L. R., Pascual-Leone, A., Treyer, V., Regard, M., Hohmann, M., & Brugger, P. (2006). Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior. *The Journal of Neuroscience*, 26(24), 6469-6472.
- Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., & Hommer, D. (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12(1), 20-27.
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 201(2), 239-243.
- Kofler, M. J., Rapport, M. D., Sarver, D. E., Raiker, J. S., Orban, S. A., Friedman, L. M., & Kolomeyer, E. G. (2013). Reaction time variability in ADHD: a meta-analytic review of 319 studies. *Clinical Psychology Review*, 33(6), 795-811.
- Kohno, M., Nurmi, E. L., Laughlin, C. P., Morales, A. M., Gail, E. H., Hellemann, G. S., & London, E. D. (2016). Functional Genetic Variation in Dopamine Signaling Moderates Prefrontal Cortical Activity During Risky Decision Making. *Neuropsychopharmacology*, 41, (3), 695-703.
- Kolansky, H., & Moore, W. T. (1971). Effects of marijuana on adolescents and young adults. *JAMA*, 216(3), 486-492.
- Kollins, S. H. (2003). Delay discounting is associated with substance use in college students. *Addictive Behaviors*, 28(6), 1167-1173.
- Koob, G. F., & Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24(2), 97-129.
- Kouri, E., Pope, H. G., Jr., Yurgelun-Todd, D., & Gruber, S. A. (1995). Attributes of heavy vs. occasional marijuana smokers in a college population. *Biological Psychiatry*, 38(7), 475-481.
- Kraus, L., Pabst, A., Gomes de Matos, E., & Piontek, D. (2014). *Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2012. Tabellenband: Prävalenz des Konsums illegaler Drogen, multipler Drogenerfahrung und drogenbezogener Störungen nach Geschlecht und Alter im Jahr 2012*. München: IFT Institut für Therapieforchung.
- Kraus, L., Pabst, A., Piontek, D., & Gomes de Matos, E. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen: Trends in Deutschland 1980 – 2012. *Sucht*, 59(6), 333-345.
- Krugel, L. K., Biele, G., Mohr, P. N. C., Li, S.-C., & Heekeren, H. R. (2009). Genetic variation in dopaminergic neuromodulation influences the ability to rapidly and flexibly adapt decisions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(42), 17951-17956.

- Kruschwitz, J. D., Simmons, A. N., Flagan, T., & Paulus, M. P. (2012). Nothing to lose: processing blindness to potential losses drives thrill and adventure seekers. *NeuroImage*, *59*(3), 2850-2859.
- Kruskal, W. H., & Wallis, W. A. (1952). Use of ranks in one-criterion variance analysis. *Journal of the American Statistical Association*, *47*, 583-621.
- Kuhnen, C. M., & Chiao, J. Y. (2009). Genetic Determinants of Financial Risk Taking. *PLoS ONE*, *4*(2), e4362.
- Kuhnen, C. M., & Knutson, B. (2005). The neural basis of financial risk taking. *Neuron*, *47*(5), 763-770.
- Kupfer, D. J., Detre, T., Koral, J., & Fajans, P. (1973). A comment on the "amotivational syndrome" in marijuana smokers. *American Journal of Psychiatry*, *130*(12), 1319-1322.
- Lamers, C. T. J., Bechara, A., Rizzo, M., & Ramaekers, J. G. (2006). Cognitive function and mood in MDMA/THC users, THC users and non-drug using controls. *Journal of Psychopharmacology*, *20*(2), 302-311.
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutierrez, D., Martinez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J. C., & Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping*, *28*(11), 1194-1205.
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Pietras, C. J., & Steinberg, J. L. (2005). Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation. *Addictive Behaviors*, *30*(4), 815-828.
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Pietras, C. J., & Tcheremissine, O. V. (2004). Acute marijuana effects on response-reinforcer relations under multiple variable-interval schedules. *Behavioral Pharmacology*, *15*(4), 305-309.
- Lane, S. D., Cherek, D. R., Tcheremissine, O. V., Lieving, L. M., & Pietras, C. J. (2005). Acute Marijuana Effects on Human Risk Taking. *Neuropsychopharmacology*, *30*(4), 800-809.
- Lauriola, M., Panno, A., Levin, I. P., & Lejuez, C. W. (2014). Individual Differences in Risky Decision Making: A Meta-analysis of Sensation Seeking and Impulsivity with the Balloon Analogue Risk Task. *Journal of Behavioral Decision Making*, *27*(1), 20-36.
- Laux, L., Glanzmann, P. G., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Weinheim: Beltz.
- Lee, S. S., Humphreys, K. L., Flory, K., Liu, R., & Glass, K. (2011). Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and

- abuse/dependence: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 328-341.
- Lee, T. M. C., Leung, A. W. S., Fox, P. T., Gao, J.-H., & Chan, C. C. H. (2008). Age-related differences in neural activities during risk taking as revealed by functional MRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3(1), 7-15.
- Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(Pt 1), 12-32.
- Leirer, V. O., Yesavage, J. A., & Morrow, D. G. (1991). Marijuana carry-over effects on aircraft pilot performance. *Aviation, Space & Environmental Medicine*, 62(3), 221-227.
- Lejuez, C. W., Aklin, W. M., Jones, H. A., Richards, J. B., Strong, D. R., Kahler, C. W., & Read, J. P. (2003). The Balloon Analogue Risk Task (BART) differentiates smokers and nonsmokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 11(1), 26-33.
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., Strong, D. R., & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8(2), 75-84.
- Leland, D. S., & Paulus, M. P. (2005). Increased risk-taking decision-making but not altered response to punishment in stimulant-using young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, 78(1), 83-90.
- Levin, I. P., Xue, G., Weller, J. A., Reimann, M., Lauriola, M., & Bechara, A. (2012). A neuropsychological approach to understanding risk-taking for potential gains and losses. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 15.
- Leyton, M., & Vezina, P. (2014). Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a neurodevelopmental model. *Trends in Pharmacological Sciences*, 35(6), 268-276.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5rd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Limbrick-Oldfield, E. H., Van Holst, R. J., & Clark, L. (2013). Fronto-striatal dysregulation in drug addiction and pathological gambling: Consistent inconsistencies? *NeuroImage: Clinical*, 2, 385-393.
- Linke, J., King, A. V., Rietschel, M., Strohmaier, J., Hennerici, M., Gass, A., Meyer-Lindenberg, A., & Wessa, M. (2012). Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 169(3), 316-325.

- Linke, J., Kirsch, P., King, A. V., Gass, A., Hennerici, M. G., Bongers, A., & Wessa, M. (2010). Motivational orientation modulates the neural response to reward. *Neuroimage*, *49*(3), 2618-2625.
- Lisdahl, K. M., Gilbert, E. R., Wright, N. E., & Shollenbarger, S. (2013). Dare to Delay? The Impacts of Adolescent Alcohol and Marijuana Use Onset on Cognition, Brain Structure, and Function. *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 53.
- Lisdahl, K. M., & Price, J. S. (2012). Increased marijuana use and gender predict poorer cognitive functioning in adolescents and emerging adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(4), 678-688.
- Loewenstein, G. F., Weber, E. U., Hsee, C. K., & Welch, N. (2001). Risk as feelings. *Psychological Bulletin*, *127*(2), 267-286.
- Looby, A., & Earleywine, M. (2007). Negative consequences associated with dependence in daily cannabis users. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, *2*(1), 3.
- Looby, A., & Earleywine, M. (2010). Gender moderates the impact of stereotype threat on cognitive function in cannabis users. *Addictive Behaviors*, *35*(9), 834-839.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., Fornito, A., Lubman, D. I., & Yucel, M. (2014). The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(13), 2138-2167.
- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yücel, M. (2016). The Role of Cannabinoids in Neuroanatomic Alterations in Cannabis Users. *Biological Psychiatry*, *79*(7), e17-e31.
- Lu, H.-C., & Mackie, K. (2016). An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 516-525.
- Lubman, D. I., Cheetham, A., & Yucel, M. (2015). Cannabis and adolescent brain development. *Pharmacology & Therapeutics*, *148*, 1-16.
- Macher, R. B., & Earleywine, M. (2012). Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: The role of motivation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *34*(4), 405-415.
- MacKillop, J., Amlung, M., Few, L., Ray, L., Sweet, L., & Munafò, M. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology*, *216*(3), 305-321.
- Macleod, J., Oakes, R., Copello, A., Crome, I., Egger, M., Hickman, M., Oppenkowski, T., Stokes-Lampard, H., & Davey Smith, G. (2004). Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *The Lancet*, *363*(9421), 1579-1588.

- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., & Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain*, *125*(Pt 3), 624-639.
- Martin-Santos, R., Fagundo, A. B., Crippa, J. A., Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Seal, M., Busatto, G. F., & McGuire, P. (2010). Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, *40*(3), 383-398.
- Martinez, D., & Narendran, R. (2009). Imaging Neurotransmitter Release by Drugs of Abuse. In D. W. Self & J. K. Staley (Eds.), *Behavioral Neuroscience of Drug Addiction* (pp. 219-245). Heidelberg: Springer.
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & de Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 1356-1365.
- McGlothlin, W. H., & West, L. J. (1968). The marihuana problem: an overview. *American Journal of Psychiatry*, *125*(3), 126-134.
- McHale, S., & Hunt, N. (2008). Executive function deficits in short-term abstinent cannabis users. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *23*(5), 409-415.
- Medina, K. L., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(5), 807-820.
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Yang, T. T., & Tapert, S. F. (2009). Prefrontal cortex morphometry in abstinent adolescent marijuana users: subtle gender effects. *Addiction Biology*, *14*(4), 457-468.
- Meier, M. H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., McDonald, K., Ward, A., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(40), E2657–E2664.
- Melis, M., Spiga, S., & Diana, M. (2005). The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *International Review of Neurobiology*, *63*, 101-154.
- Mendhiratta, S. S., Varma, V. K., Dang, R., Malhotra, A. K., Das, K., & Nehra, R. (1988). Cannabis and cognitive functions: a re-evaluation study. *British Journal of Addiction*, *83*(7), 749-753.

- Merckelbach, H., Muris, P., Nijman, H., & de Jong, P. J. (1996). Self-reported cognitive failures and neurotic symptomatology. *Personality and Individual Differences, 20*(6), 715-724.
- Messinis, L., Kyprianidou, A., Malefaki, S., & Papathanasopoulos, P. (2006). Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology, 66*(5), 737-739.
- Metrik, J., Kahler, C. W., Reynolds, B., McGeary, J. E., Monti, P. M., Haney, M., de Wit, H., & Rohsenow, D. J. (2012). Balanced placebo design with marijuana: Pharmacological and expectancy effects on impulsivity and risk taking. *Psychopharmacology (Berl), 223*(4), 489-499.
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (1999). *Motivierende Gesprächsführung, Ein Konzept zur Beratung von Menschen mit Suchtproblemen*. Freiburg i. Breisgau: Lambertus Verlag.
- Mintzer, M. Z., & Stitzer, M. L. (2002). Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug and Alcohol Dependence, 67*(1), 41-51.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology, 41*(1), 49-100.
- Mizrahi, R., Suridjan, I., Kenk, M., George, T. P., Wilson, A., Houle, S., & Rusjan, P. (2013). Dopamine Response to Psychosocial Stress in Chronic Cannabis Users: A PET Study With ¹¹C-(+)-PHNO. *Neuropsychopharmacology, 38*(4), 673-682.
- Mohr, P. N. C., Biele, G., & Heekeren, H. R. (2010). Neural Processing of Risk. *The Journal of Neuroscience, 30*(19), 6613-6619.
- Mokrysz, C., Landy, R., Gage, S. H., Munafo, M. R., Roiser, J. P., & Curran, H. V. (2016). Are IQ and educational outcomes in teenagers related to their cannabis use? A prospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology, 30*(2), 159-168.
- Montgomery, C., Seddon, A. L., Fisk, J. E., Murphy, P. N., & Jansari, A. (2012). Cannabis-related deficits in real-world memory. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 27*(2), 217-225.
- Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet, 370*(9584), 319-328.
- Moreira, F. A., & Lutz, B. (2008). The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addiction Biology, 13*(2), 196-212.

- Moreno-Lopez, L., Perales, J. C., van Son, D., Albein-Urios, N., Soriano-Mas, C., Martinez-Gonzalez, J. M., Wiers, R. W., & Verdejo-Garcia, A. (2015). Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction Biology*, *20*(3), 546-556.
- Moreno, M., Estevez, A. F., Zaldivar, F., Montes, J. M., Gutierrez-Ferre, V. E., Esteban, L., Sanchez-Santed, F., & Flores, P. (2012). Impulsivity differences in recreational cannabis users and binge drinkers in a university population. *Drug and Alcohol Dependence*, *124*(3), 355-362.
- Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2008). Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *The British Journal of Psychiatry*, *192*(4), 306-307.
- Morgan, C. J. A., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., & Curran, H. V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological Medicine*, *42*(4), 391-400.
- Morgan, M. J., Impallomeni, L. C., Pirona, A., & Rogers, R. D. (2006). Elevated Impulsivity and Impaired Decision-Making in Abstinent Ecstasy (MDMA) Users Compared to Polydrug and Drug-Naive Controls. *Neuropsychopharmacology*, *31*(7), 1562-1573.
- Morrison, P. D., Nottage, J., Stone, J. M., Bhattacharyya, S., Tunstall, N., Brenneisen, R., Holt, D., Wilson, D., Sumich, A., McGuire, P., Murray, R. M., Kapur, S., & ffytche, D. H. (2011). Disruption of Frontal Theta Coherence by Δ 9-Tetrahydrocannabinol is Associated with Positive Psychotic Symptoms. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 827-836.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Kapur, S., & Murray, R. M. (2009). The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine*, *39*(10), 1607-1616.
- Mukherjee, D., & Kable, J. W. (2014). Value-Based Decision Making in Mental Illness: A Meta-Analysis. *Clinical Psychological Science*, *2*(6), 767-782.
- Mumford, J. A. (2012). A power calculation guide for fMRI studies. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *7*(6), 738-742.

- Murphy, F. C., Michael, A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2003). Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychological Medicine, 33*(3), 455-467.
- Murphy, F. C., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2001). Decision-making cognition in mania and depression. *Psychological Medicine, 31*(4), 679-693.
- Must, A., Szabo, Z., Bodi, N., Szasz, A., Janka, Z., & Keri, S. (2006). Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders, 90*(2-3), 209-215.
- Musty, R. E., & Kaback, L. (1995). Relationships between motivation and depression in chronic marijuana users. *Life Sciences, 56*(23-24), 2151-2158.
- Nadel, L., & Hardt, O. (2011). Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacology Reviews, 36*(1), 251-273.
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2006). Skin conductance responses are elicited by the airway sensory effects of puffs from cigarettes. *International Journal of Psychophysiology, 61*(1), 77-86.
- Naqvi, N. H., Gaznick, N., Tranel, D., & Bechara, A. (2014). The insula: a critical neural substrate for craving and drug seeking under conflict and risk. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1316*, 53-70.
- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the Insula Disrupts Addiction to Cigarette Smoking. *Science, 315*(5811), 531-534.
- Nees, F., Tzschope, J., Patrick, C. J., Vollstadt-Klein, S., Steiner, S., Poustka, L., Banaschewski, T., Barker, G. J., Buchel, C., Conrod, P. J., Garavan, H., Heinz, A., Gallinat, J., Lathrop, M., Mann, K., Artiges, E., Paus, T., Poline, J. B., Robbins, T. W., Rietschel, M., Smolka, M. N., Spanagel, R., Struve, M., Loth, E., Schumann, G., & Flor, H. (2012). Determinants of Early Alcohol Use In Healthy Adolescents: The Differential Contribution of Neuroimaging and Psychological Factors. *Neuropsychopharmacology, 37*(4), 986-995.
- Nelson, P. L. (1994). Cannabis amotivational syndrome and personality trait absorption: A review and reconceptualization. *Imagination, Cognition and Personality, 14*(1), 43-58.
- Nestor, L., Hester, R., & Garavan, H. (2010). Increased ventral striatal BOLD activity during non-drug reward anticipation in cannabis users. *NeuroImage, 49*(1), 1133-1143.

- Niendam, T., Laird, A., Ray, K., Dean, Y., Glahn, D., & Carter, C. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience, 12*(2), 241-268.
- Niesink, R. J. M., & van Laar, M. W. (2013). Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Frontiers in Psychiatry, 4*, 130.
- Niv, Y. (2009). Reinforcement learning in the brain. *Journal of Mathematical Psychology, 53*(3), 139-154.
- Noonan, M. P., Kolling, N., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2012). Re-evaluating the role of the orbitofrontal cortex in reward and reinforcement. *European Journal of Neuroscience, 35*(7), 997-1010.
- Norberg, M. M., Mackenzie, J., & Copeland, J. (2012). Quantifying cannabis use with the Timeline Followback approach: A psychometric evaluation. *Drug and Alcohol Dependence, 121*(3), 247-252.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J., 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S., & Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry, 165*(2), 203-213.
- O'Doherty, J. P., Critchley, H., Deichmann, R., & Dolan, R. J. (2003). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *The Journal of Neuroscience, 23*(21), 7931-7939.
- O'Toole, M. S., & Pedersen, A. D. (2011). A systematic review of neuropsychological performance in social anxiety disorder. *Nordic Journal of Psychiatry, 65*(3), 147-161.
- Ohno-Shosaku, T., Tanimura, A., Hashimoto, Y., & Kano, M. (2012). Endocannabinoids and Retrograde Modulation of Synaptic Transmission. *Neuroscientist, 18*(2), 119-132.
- Ojemann, J. G., Akbudak, E., Snyder, A. Z., McKinstry, R. C., Raichle, M. E., & Conturo, T. E. (1997). Anatomic Localization and Quantitative Analysis of Gradient Refocused Echo-Planar fMRI Susceptibility Artifacts. *Neuroimage, 6*(3), 156-167.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia, 9*(1), 97-113.
- Oleson, E. B., & Cheer, J. F. (2012). A brain on cannabinoids: the role of dopamine release in reward seeking. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2*(8), a012229.

- Orth, B., & Töppich, J. (2015). *Der Cannabiskonsum Jugendlicher und junger Erwachsener in Deutschland 2014. Ergebnisse einer aktuellen Repräsentativbefragung und Trends*. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Pabst, A., Kraus, L., Matos, E. G. d., & Piontek, D. (2013). Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT*, 59(6), 321-331.
- Pagliaccio, D., Barch, D. M., Bogdan, R., Wood, P. K., Lynskey, M. T., Heath, A. C., & Agrawal, A. (2015). Shared Predisposition in the Association Between Cannabis Use and Subcortical Brain Structure. *JAMA Psychiatry*, 72(10), 994-1001.
- Park, S. Q., Kahnt, T., Beck, A., Cohen, M. X., Dolan, R. J., Wrase, J., & Heinz, A. (2010). Prefrontal Cortex Fails to Learn from Reward Prediction Errors in Alcohol Dependence. *The Journal of Neuroscience*, 30(22), 7749-7753.
- Parnefjord, R. (2005). *Das Drogentaschenbuch*. Stuttgart: Thieme.
- Parrott, A. C. (2013). MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational 'Ecstasy' users. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1466-1484.
- Parsons, L. H., & Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 579-594.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-774.
- Patzelt, E. H., Kurth-Nelson, Z., Lim, K. O., & Macdonald, A. W., 3rd. (2014). Excessive state switching underlies reversal learning deficits in cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 134, 211-217.
- Paulus, M. P., Rogalsky, C., Simmons, A., Feinstein, J. S., & Stein, M. B. (2003). Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage*, 19(4), 1439-1448.
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 60-68.
- Peeters, M., Vollebergh, W. A. M., Wiers, R. W., & Field, M. (2014). Psychological Changes and Cognitive Impairments in Adolescent Heavy Drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 182-186.
- Penny, W. D., & Holmes, A. J. (2007). Random Effects Analysis. In K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, & W. Penny (Eds.), *Statistical Parametric Mapping* (pp. 156-165). London: Academic Press.

- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl)*, 200(1), 1-26.
- Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, 147 (Suppl. 1), S163-171.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199-215.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, 442(7106), 1042-1045.
- Piechatek, M., Indlekofer, F., Daamen, M., Glasmacher, C., Lieb, R., Pfister, H., Tucha, O., Lange, K. W., Wittchen, H.-U., & Schütz, C. G. (2009). Is moderate substance use associated with altered executive functioning in a population-based sample of young adults? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24(8), 650-665.
- Pope, H. G., Jr. (2002). Cannabis, cognition, and residual confounding. *JAMA*, 287(9), 1172-1174.
- Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Cohane, G., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence*, 69(3), 303-310.
- Pope, H. G., Jr., 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.
- Pope, H. G., Jr., Gruber, A. J., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Residual neuropsychologic effects of cannabis. *Current Psychiatry Reports*, 3(6), 507-512.
- Potter, D. J. (2014). Cannabis Horticulture. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 44-64). Oxford: Oxford University Press.
- Preuschoff, K., Bossaerts, P., & Quartz, S. R. (2006). Neural differentiation of expected reward and risk in human subcortical structures. *Neuron*, 51(3), 381-390.
- Preuschoff, K., Quartz, S. R., & Bossaerts, P. (2008). Human Insula Activation Reflects Risk Prediction Errors As Well As Risk. *The Journal of Neuroscience*, 28(11), 2745-2752.
- Preuss, U. W., Rujescu, D., Giegling, I., Watzke, S., Koller, G., Zetzsche, T., Meisenzahl, E. M., Soyka, M., & Moller, H. J. (2008). Psychometrische Evaluation der deutschsprachigen Version der Barratt-Impulsivness-Skala. *Nervenarzt*, 79(3), 305-319.

- Pruessmann, K. P., Weiger, M., Scheidegger, M. B., & Boesiger, P. (1999). SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(5), 952-962.
- Pujol, J., Blanco-Hinojo, L., Batalla, A., Lopez-Sola, M., Harrison, B. J., Soriano-Mas, C., Crippa, J. A., Fagundo, A. B., Deus, J., de la Torre, R., Nogue, S., Farre, M., Torrens, M., & Martin-Santos, R. (2014). Functional connectivity alterations in brain networks relevant to self-awareness in chronic cannabis users. *Journal of Psychiatric Research*, 51, 68-78.
- Quednow, B. B., Jessen, F., Kuhn, K.-U., Maier, W., Daum, I., & Wagner, M. (2006). Memory deficits in abstinent MDMA (ecstasy) users: neuropsychological evidence of frontal dysfunction. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3), 373-384.
- Quednow, B. B., Kuhn, K. U., Hoppe, C., Westheide, J., Maier, W., Daum, I., & Wagner, M. (2007). Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA ("Ecstasy"). *Psychopharmacology (Berl)*, 189(4), 517-530.
- Rabbitt, P., & Abson, V. (1990). 'Lost and found': some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing. *British Journal of Psychology*, 81 (Pt 1), 1-16.
- Radhakrishnan, R., Wilkinson, S., & D'Souza, D. C. (2014). Gone to Pot - A Review of the Association between Cannabis and Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 54.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., Theunissen, E. L., Toennes, S. W., & Moeller, M. R. (2009). Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *Journal of Psychopharmacology*, 23(3), 266-277.
- Ramaekers, J. G., Kauert, G., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E. L., Schneider, E., & Moeller, M. R. (2006). High-Potency Marijuana Impairs Executive Function and Inhibitory Motor Control. *Neuropsychopharmacology*, 31(10), 2296 - 2303.
- Rammstedt, B., & John, O. P. (2005). Kurzversion des Big Five Inventory (BFI-K): Entwicklung und Validierung eines ökonomischen Inventars zur Erfassung der fünf Faktoren der Persönlichkeit. *Diagnostica*, 51(4), 195-206.
- Rao, H., Korczykowski, M., Pluta, J., Hoang, A., & Detre, J. A. (2008). Neural correlates of voluntary and involuntary risk taking in the human brain: An fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART). *NeuroImage*, 42(2), 902-910.

- Reilly, D., Didcott, P., Swift, W., & Hall, W. (1998). Long-term cannabis use: characteristics of users in an Australian rural area. *Addiction, 93*(6), 837-846.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2005). Neural correlates of a reversal learning task with an affectively neutral baseline: An event-related fMRI study. *NeuroImage, 26*(2), 609-618.
- Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., van Balkom, A. J. L. M., Hendriks, G.-J., Hoogendijk, W. J., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2009). Differential frontal-striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychological Medicine, 39*(9), 1503-1518.
- Rentzsch, J., Buntebart, E., Stadelmeier, A., Gallinat, J., & Jockers-Scherübl, M. C. (2011). Differential effects of chronic cannabis use on preattentive cognitive functioning in abstinent schizophrenic patients and healthy subjects. *Schizophrenia Research, 130*(1-3), 222-227.
- Reske, M., Stewart, J. L., Flagan, T. M., & Paulus, M. P. (2015). Attenuated Neural Processing of Risk in Young Adults at Risk for Stimulant Dependence. *PLoS ONE, 10*(6), e0127010.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Blocher, D., Weijers, H. G., Trott, G. E., Wender, P. H., & Rossler, M. (2002). Wender Utah Rating Scale (WURS-k) Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt, 73*(9), 830-838.
- Retz-Junginger, P., Retz, W., Schneider, M., Schwitzgebel, P., Steinbach, E., Hengesach, G., & Rosler, M. (2007). Der Einfluss des Geschlechts auf die Selbstbeschreibung kindlicher ADHS-Symptome. *Nervenarzt, 78*(9), 1046-1051.
- Rey, A. (1958). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presse Universitaire de France.
- Richardson-Vejlgaard, R., Dawes, S., Heaton, R. K., & Bell, M. D. (2009). Validity of cognitive complaints in substance-abusing patients and non-clinical controls: the Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI). *Psychiatry Research, 169*(1), 70-74.
- Riedel, G., & Davies, S. N. (2005). Cannabinoid function in learning, memory and plasticity. *Handbook of Experimental Pharmacology, 168*, 445-477.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. T. (2009). The Neuropsychopharmacology of Frontal-Executive Function: Monoaminergic Modulation. *Annual Review of Neuroscience, 32*(1), 267-287.

- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research: Brain Research Reviews, 18*(3), 247-291.
- Rocchetti, M., Crescini, A., Borgwardt, S., Caverzasi, E., Politi, P., Atakan, Z., & Fusar-Poli, P. (2013). Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 67*(7), 483-492.
- Rodgers, J. (2000). Cognitive performance amongst recreational users of "ecstasy". *Psychopharmacology (Berl), 151*(1), 19-24.
- Roebke, P. V., Vadhan, N. P., Brooks, D. J., & Levin, F. R. (2014). Verbal learning in marijuana users seeking treatment: a comparison between depressed and non-depressed samples. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 40*(4), 274-279.
- Rogeberg, O. (2013). Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 110*(11), 4251-4254.
- Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N. B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J. F., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology, 20*(4), 322-339.
- Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience, 19*(20), 9029-9038.
- Rogers, R. D., Wakeley, J., Robson, P. J., Bhagwagar, Z., & Makela, P. (2007). The Effects of Low Doses of Delta-9 Tetrahydrocannabinol on Reinforcement Processing in the Risky Decision-Making of Young Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology, 32*(3), 417-428.
- Room, R. (2014). Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction, 109*(3), 345-351.
- Room, R., & Reuter, P. (2012). How well do international drug conventions protect public health? *The Lancet, 379*(9810), 84-91.

- Rubino, T., & Parolaro, D. (2016). The Impact of Exposure to Cannabinoids in Adolescence: Insights from Animal Models. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 578-585.
- Rubino, T., Realini, N., Braida, D., Guidi, S., Capurro, V., Viganò, D., Guidali, C., Pinter, M., Sala, M., Bartesaghi, R., & Parolaro, D. (2009). Changes in hippocampal morphology and neuroplasticity induced by adolescent THC treatment are associated with cognitive impairment in adulthood. *Hippocampus*, *19*(8), 763-772.
- Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2014). The Orbitofrontal Oracle: Cortical Mechanisms for the Prediction and Evaluation of Specific Behavioral Outcomes. *Neuron*, *84*(6), 1143-1156.
- Rudebeck, P. H., Saunders, R. C., Prescott, A. T., Chau, L. S., & Murray, E. A. (2013). Prefrontal mechanisms of behavioral flexibility, emotion regulation and value updating. *Nature Neuroscience*, *16*(8), 1140-1145.
- Rudorf, S., Preuschoff, K., & Weber, B. (2012). Neural Correlates of Anticipation Risk Reflect Risk Preferences. *The Journal of Neuroscience*, *32*(47), 16683-16692.
- Ruiz-Contreras, A. E., Carrillo-Sánchez, K., Gomez-Lopez, N., Vadillo-Ortega, F., Hernández-Morales, S., Carnevale-Cantoni, A., Espejel-Núñez, A., Méndez-Díaz, M., & Prospéro-García, O. (2013). Working memory performance in young adults is associated to the AATn polymorphism of the CNR1 gene. *Behavioural Brain Research*, *236*(1), 62-66.
- Salamone, John D., & Correa, M. (2012). The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron*, *76*(3), 470-485.
- Sami, M. B., Rabiner, E. A., & Bhattacharyya, S. (2015). Does cannabis affect dopaminergic signaling in the human brain? A systematic review of evidence to date. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(8), 1201-1224.
- Scallet, A. C. (1991). Neurotoxicology of cannabis and THC: a review of chronic exposure studies in animals. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, *40*(3), 671-676.
- Schacht, J. P., Hutchison, K. E., & Filbey, F. M. (2012). Associations between Cannabinoid Receptor-1 (CNR1) Variation and Hippocampus and Amygdala Volumes in Heavy Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology*, *37*(11), 2368-2376.
- Schäfer, C., & Paoli, L. (2006). *Drogenkonsum und Strafverfolgungspraxis. Eine Untersuchung zur Rechtswirklichkeit der Anwendung des § 31 a BTMG und anderer Opportunitätsvorschriften auf Drogenkonsumentendelikte*. Berlin: Max Planck-Institut für ausländischer und internationales Strafrecht.

- Schiebener, J., & Brand, M. (2015). Decision Making Under Objective Risk Conditions-a Review of Cognitive and Emotional Correlates, Strategies, Feedback Processing, and External Influences. *Neuropsychology Review*, 25(2), 171-198.
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest (WST)*. Weinheim: Beltz.
- Schneider, S., Peters, J., Bromberg, U., Brassens, S., Miedl, S. F., Banaschewski, T., Barker, G. J., Conrod, P., Flor, H., Garavan, H., Heinz, A., Ittermann, B., Lathrop, M., Loth, E., Mann, K., Martinot, J.-L., Nees, F., Paus, T., Rietschel, M., Robbins, T. W., Smolka, M. N., Spanagel, R., Strohle, A., Struve, M., Schumann, G., Büchel, C., & the IMAGEN Consortium. (2012). Risk Taking and the Adolescent Reward System: A Potential Common Link to Substance Abuse. *American Journal of Psychiatry*, 169(1), 39-46.
- Schoeler, T., & Bhattacharyya, S. (2013). The effect of cannabis use on memory function: an update *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2013(4), 11-27.
- Schoeler, T., Kambeitz, J., Behlke, I., Murray, R., & Bhattacharyya, S. (2016). The effects of cannabis on memory function in users with and without a psychotic disorder: findings from a combined meta-analysis. *Psychological Medicine*, 46(1), 177-188.
- Schonberg, T., Fox, C. R., Mumford, J. A., Congdon, E., Trepel, C., & Poldrack, R. A. (2012). Decreasing ventromedial prefrontal cortex activity during sequential risk-taking: an fMRI investigation of the balloon analog risk task. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 80.
- Schonberg, T., Fox, C. R., & Poldrack, R. A. (2011). Mind the gap: bridging economic and naturalistic risk-taking with cognitive neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(1), 11-19.
- Schreiner, A. M., & Dunn, M. E. (2012). Residual Effects of Cannabis Use on Neurocognitive Performance After Prolonged Abstinence: A Meta-Analysis. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(5), 420-429.
- Schultz, W. (2007). Behavioral dopamine signals. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 203-210.
- Schütz, C. G., Daamen, M., & van Niekerk, C. (2005). Deutsche Übersetzung des WHO ASSIST Screening-Fragebogens [German Translation of the WHO ASSIST Screening Questionnaire]. *Sucht*, 51(5), 262-268.
- Schwartz, R. H., Gruenewald, P. J., Klitzner, M., & Fedio, P. (1989). Short-term memory impairment in cannabis-dependent adolescents. *American Journal of Diseases of Children*, 143(10), 1214-1219.
- Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Schweinsburg, B. C., Park, A., Theilmann, R. J., & Tapert, S. F. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163(1), 40-51.

- Scott, J. C., Matt, G. E., Wrocklage, K. M., Crnich, C., Jordan, J., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Schweinsburg, B. C. (2015). A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin, 141*(1), 105-140.
- Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H., & Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 39*(2), 234-243.
- Senn, R., Keren, O., Hefetz, A., & Sarne, Y. (2008). Long-term cognitive deficits induced by a single, extremely low dose of tetrahydrocannabinol (THC): behavioral, pharmacological and biochemical studies in mice. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior, 88*(3), 230-237.
- Sewell, R. A., Poling, J., & Sofuoglu, M. (2009). The effect of cannabis compared with alcohol on driving. *American Journal on Addictions, 18*(3), 185-193.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 298*(1089), 199-209.
- Shiner, T., Symmonds, M., Guitart-Masip, M., Fleming, S. M., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2015). Dopamine, Saliency, and Response Set Shifting in Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex, 25*(10), 3629-3639.
- Shollenbarger, S. G., Price, J., Wieser, J., & Lisdahl, K. (2015). Poorer frontolimbic white matter integrity is associated with chronic cannabis use, FAAH genotype, and increased depressive and apathy symptoms in adolescents and young adults. *Neuroimage: Clinical, 8*, 117-125.
- Silins, E., Horwood, L. J., Patton, G. C., Fergusson, D. M., Olsson, C. A., Hutchinson, D. M., Spry, E., Toumbourou, J. W., Degenhardt, L., Swift, W., Coffey, C., Tait, R. J., Letcher, P., Copeland, J., & Mattick, R. P. (2014). Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *The Lancet Psychiatry, 1*(4), 286-293.
- Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of cannabinoid CB1 receptors in the central nervous system by chronic cannabinoids. *Critical Reviews in Neurobiology, 15*(2), 91-119.
- Sim-Selley, L. J., Schechter, N. S., Rorrer, W. K., Dalton, G. D., Hernandez, J., Martin, B. R., & Selley, D. E. (2006). Prolonged Recovery Rate of CB1 Receptor Adaptation after Cessation of Long-Term Cannabinoid Administration. *Molecular Pharmacology, 70*(3), 986-996.

- Skopp, G., Strohbeck-Kuehner, P., Mann, K., & Hermann, D. (2007). Deposition of cannabinoids in hair after long-term use of cannabis. *Forensic Science International*, *170*(1), 46-50.
- Skosnik, P. D., Cortes-Briones, J. A., & Hajós, M. (2016). It's All in the Rhythm: The Role of Cannabinoids in Neural Oscillations and Psychosis. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 568-577.
- Slade, D., Mehmedic, Z., Chandra, S., & ElSohly, M. (2012). Is cannabis becoming more potent? In D. Castle, R. M. Murray, & D. C. D'Souza (Eds.), *Marijuana and Madness (2nd edition)* (pp. 35-54). Cambridge: Cambridge University Press.
- Smilek, D., Carriere, J. S. A., & Cheyne, J. A. (2010). Failures of sustained attention in life, lab, and brain: Ecological validity of the SART. *Neuropsychologia*, *48*(9), 2564-2570.
- Smith, J. L., Mattick, R. P., Jamadar, S. D., & Iredale, J. M. (2014). Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, *145*, 1-33.
- Sneider, J. T., Gruber, S. A., Rogowska, J., Silveri, M. M., & Yurgelun-Todd, D. A. (2013). A Preliminary Study of Functional Brain Activation among Marijuana Users during Performance of a Virtual Water Maze Task. *Journal of Addiction*, *2013*, 461029.
- Solowij, N. (1998). *Cannabis and cognitive functioning*. Cambridge, England UK: Cambridge University Press.
- Solowij, N., & Battisti, R. A. (2008). The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A Review. *Current Drug Abuse Reviews*, *1*(1), 81-98.
- Solowij, N., Jones, K., Rozman, M., Davis, S., Ciarrochi, J., Heaven, P., Lubman, D., & Yücel, M. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology*, *216*(1), 131-144.
- Solowij, N., Jones, K. A., Rozman, M. E., Davis, S. M., Ciarrochi, J., Heaven, P. C., Pesa, N., Lubman, D. I., & Yucel, M. (2012). Reflection impulsivity in adolescent cannabis users: a comparison with alcohol-using and non-substance-using adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*, *219*(2), 575-586.
- Solowij, N., & Michie, P. T. (2007). Cannabis and cognitive dysfunction: parallels with endophenotypes of schizophrenia? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *32*(1), 30-52.
- Solowij, N., Michie, P. T., & Fox, A. M. (1995). Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biological Psychiatry*, *37*(10), 731-739.

- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, *287*(9), 1123-1131.
- Soltesz, I., Alger, B. E., Kano, M., Lee, S.-H., Lovinger, D. M., Ohno-Shosaku, T., & Watanabe, M. (2015). Weeding out bad waves: towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(5), 264-277.
- Spronk, D. B., Van der Schaaf, M. E., Cools, R., De Bruijn, E. R. A., Franke, B., van Wel, J. H. P., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2016). Acute effects of cocaine and cannabis on reversal learning as a function of COMT and DRD2 genotype. *Psychopharmacology*, *233*(2), 199-211.
- Spronk, D. B., van Wel, J. H., Ramaekers, J. G., & Verkes, R. J. (2013). Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1838-1859.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82*(3), 171-177.
- Stalnaker, T. A., Cooch, N. K., & Schoenbaum, G. (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nature Neuroscience*, *18*(5), 620-627.
- Stea, J. N., Hodgins, D. C., & Lambert, M. J. (2011). Relations between delay discounting and low to moderate gambling, cannabis, and alcohol problems among university students. *Behavioural Processes*, *88*(3), 202-205.
- Steingroever, H., Wetzels, R., Horstmann, A., Neumann, J., & Wagenmakers, E. J. (2013). Performance of Healthy Participants on the Iowa Gambling Task. *Psychological Assessment*, *25*(1), 180-193.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006-1012.
- Stout, J. C., Busemeyer, J. R., Lin, A., Grant, S. J., & Bonson, K. R. (2004). Cognitive modeling analysis of the decision-making processes used by cocaine abusers. *Psychonomic Bulletin and Review*, *11*(4), 742-747.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S., & Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, *22*(3), 216-227.
- Sturm, W. (2005). *Aufmerksamkeitsstörungen*. Göttingen: Hogrefe.

- Stuss, D. (2007). New Approaches to Prefrontal Lobe Testing. In B. L. Miller & J. L. Cummings (Eds.), *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders (2nd Edition)* (pp. 292-305). New York: Guilford.
- Sulzer, D. (2011). How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron*, *69*(4), 628-649.
- Tamm, L., Epstein, J. N., Lisdahl, K. M., Molina, B., Tapert, S., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Velanova, K., Abikoff, H., & Swanson, J. M. (2013). Impact of ADHD and cannabis use on executive functioning in young adults. *Drug and Alcohol Dependence*, *133*(2), 607-614.
- Tanabe, J., Reynolds, J., Krmpotich, T., Claus, E., Thompson, L. L., Du, Y. P., & Banich, M. T. (2013). Reduced neural tracking of prediction error in substance-dependent individuals. *American Journal of Psychiatry*, *170*(11), 1356-1363.
- Tanabe, J., Thompson, L., Claus, E., Dalwani, M., Hutchison, K., & Banich, M. T. (2007). Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Human Brain Mapping*, *28*(12), 1276-1286.
- Tanda, G., Loddo, P., & Di Chiara, G. (1999). Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *European Journal of Pharmacology*, *376*(1-2), 23-26.
- Tapert, S., Schweinsburg, A., Drummond, S., Paulus, M., Brown, S., Yang, T., & Frank, L. (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*, *194*, 173-183.
- Taylor Tavares, J. V., Clark, L., Furey, M. L., Williams, G. B., Sahakian, B. J., & Drevets, W. C. (2008). Neural basis of abnormal response to negative feedback in unmedicated mood disorders. *NeuroImage*, *42*(3), 1118-1126.
- Teesson, M., Slade, T., Swift, W., Mills, K., Memedovic, S., Mewton, L., Grove, R., Newton, N., & Hall, W. (2012). Prevalence, correlates and comorbidity of DSM-IV Cannabis Use and Cannabis Use Disorders in Australia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *46*(12), 1182-1192.
- Tennant, F. S., Jr., & Groesbeck, C. J. (1972). Psychiatric effects of hashish. *Archives of General Psychiatry*, *27*(1), 133-136.
- Tobler, P. N., O'Doherty, J. P., Dolan, R. J., & Schultz, W. (2007). Reward value coding distinct from risk attitude-related uncertainty coding in human reward systems. *Journal of Neurophysiology*, *97*(2), 1621-1632.

- Tobler, P. N., & Weber, E. U. (2014). Valuation for Risky and Uncertain Choices. In P. W. Glimcher & E. Fehr (Eds.), *Neuroeconomics (Second Edition)* (pp. 149-172). San Diego: Academic Press.
- Trifilieff, P., & Martinez, D. (2014). Imaging addiction: D2 receptors and dopamine signaling in the striatum as biomarkers for impulsivity. *Neuropharmacology*, *76, Part B*, 498-509.
- Tsuchida, A., Doll, B. B., & Fellows, L. K. (2010). Beyond Reversal: A Critical Role for Human Orbitofrontal Cortex in Flexible Learning from Probabilistic Feedback. *The Journal of Neuroscience*, *30(50)*, 16868-16875.
- UNODC. (2014). *World drug report*. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime.
- Upton, D. J., Bishara, A. J., Ahn, W.-Y., & Stout, J. C. (2011). Propensity for risk taking and trait impulsivity in the Iowa Gambling Task. *Personality and Individual Differences*, *50(4)*, 492-495.
- Urban, N. B., Slifstein, M., Thompson, J. L., Xu, X., Girgis, R. R., Raheja, S., Haney, M., & Abi-Dargham, A. (2012). Dopamine Release in Chronic Cannabis Users: A [(11)C]Raclopride Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*, *71(8)*, 677-683.
- Vaidya, J. G., Block, R. I., O'Leary, D. S., Ponto, L. B., Ghoneim, M. M., & Bechara, A. (2012). Effects of Chronic Marijuana Use on Brain Activity During Monetary Decision-Making. *Neuropsychopharmacology*, *37(3)*, 618-629.
- van der Pol, P., Liebrechts, N., de Graaf, R., Korf, D. J., van den Brink, W., & van Laar, M. (2013a). Facilitators and barriers in treatment seeking for cannabis dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, *133(2)*, 776-780.
- van der Pol, P., Liebrechts, N., de Graaf, R., Korf, D. J., van den Brink, W., & van Laar, M. (2013b). Validation of self-reported cannabis dose and potency: an ecological study. *Addiction*, *108(10)*, 1801-1808.
- van der Pol, P., Liebrechts, N., de Graaf, R., Ten Have, M., Korf, D. J., van den Brink, W., & van Laar, M. (2013). Mental health differences between frequent cannabis users with and without dependence and the general population. *Addiction*, *108(8)*, 1459-1469.
- van Emmerik-van Oortmerssen, K., van de Glind, G., van den Brink, W., Smit, F., Crunelle, C. L., Swets, M., & Schoevers, R. A. (2012). Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in substance use disorder patients: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, *122(1-2)*, 11-19.

- van Hell, H. H., Vink, M., Ossewaarde, L., Jager, G., Kahn, R. S., & Ramsey, N. F. (2010). Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(3), 153-163.
- van Holst, R. J., & Schilt, T. (2011). Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users. *Current Drug Abuse Reviews*, *4*(1), 42-56.
- Verdejo-Garcia, A., Beatriz Fagundo, A., Cuenca, A., Rodriguez, J., Cuyas, E., Langohr, K., Llopis, S. D., Civit, E., Farre, M., Pena-Casanova, J., & de la Torre, R. (2013). COMT val158met and 5-HTTLPR genetic polymorphisms moderate executive control in cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, *38*(8), 1598-1606.
- Verdejo-García, A., & Bechara, A. (2009). A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology*, *56*(Supplement 1), 48-62.
- Verdejo-Garcia, A., Benbrook, A., Funderburk, F., David, P., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2007). The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug and Alcohol Dependence*, *90*(1), 2-11.
- Verdejo-Garcia, A., Clark, L., Verdejo-Roman, J., Albein-Urios, N., Martinez-Gonzalez, J. M., Gutierrez, B., & Soriano-Mas, C. (2015). Neural substrates of cognitive flexibility in cocaine and gambling addictions. *British Journal of Psychiatry*, *207*(2), 158-164.
- Verdejo-Garcia, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*(4), 777-810.
- Verweij, K. J. H., Huizink, A. C., Agrawal, A., Martin, N. G., & Lynskey, M. T. (2013). Is the relationship between early-onset cannabis use and educational attainment causal or due to common liability? *Drug and Alcohol Dependence*, *133*(2), 580-586.
- Villares, J. (2007). Chronic use of marijuana decreases cannabinoid receptor binding and mRNA expression in the human brain. *Neuroscience*, *145*(1), 323-334.
- Viveros, M. P., Llorente, R., Suarez, J., Llorente-Berzal, A., López-Gallardo, M., & Rodriguez de Fonseca, F. (2012). The endocannabinoid system in critical neurodevelopmental periods: sex differences and neuropsychiatric implications. *Journal of Psychopharmacology*, *26*(1), 164-176.
- Volkow, N. D., Baler, R. D., Compton, W. M., & Weiss, S. R. B. (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine*, *370*(23), 2219-2227.

- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Baler, R., & Telang, F. (2009). Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology*, *56* (Suppl. 1), 3-8.
- Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., Bloomfield, M. A. P., Curran, H. V., & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, *73*(3), 292-297.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Alexoff, D., Logan, J., Jayne, M., Wong, C., & Tomasi, D. (2014). Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(30), E3149-3156.
- Waegeman, A., Declerck, C. H., Boone, C., Seurinck, R., & Parizel, P. M. (2014). Individual differences in behavioral flexibility in a probabilistic reversal learning task: An fMRI study. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, *7*(4), 203-218.
- Wagner, D., Becker, B., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2010). Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *34*(6), 871-876
- Wallis, J. D. (2012). Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature Neuroscience*, *15*(1), 13-19.
- Wallis, J. D., & Rushworth, M. F. S. (2014). Integrating Benefits and Costs in Decision Making. In P. W. Glimcher & E. Fehr (Eds.), *Neuroeconomics (Second Edition)* (pp. 411-433). San Diego: Academic Press.
- Waltz, J. A., Kasanova, Z., Ross, T. J., Salmeron, B. J., McMahon, R. P., Gold, J. M., & Stein, E. A. (2013). The Roles of Reward, Default, and Executive Control Networks in Set-Shifting Impairments in Schizophrenia. *PLoS ONE*, *8*(2), e57257.
- Wartberg, L., Thomsen, M., & Thomasius, R. (2014). Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen bei Jugendlichen mit intensivem regelmäßigem Cannabiskonsum. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, *25*(3), 165-176.
- Watson, A., & Joyce, E. (2015). Cognitive reserve and neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *4*, 142-146.
- Weber, E. U., Blais, A.-R., & Betz, N. E. (2002). A domain-specific risk-attitude scale: measuring risk perceptions and risk behaviors. *Journal of Behavioral Decision Making*, *15*(4), 263-290.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-3rd Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment.

- Weiland, B. J., Thayer, R. E., Depue, B. E., Sabbineni, A., Bryan, A. D., & Hutchison, K. E. (2015). Daily marijuana use is not associated with brain morphometric measures in adolescents or adults. *The Journal of Neuroscience*, *35*(4), 1505-1512.
- Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Greeland, M., Bloch, M., Lester, H., Chisin, R., Mechoulam, R., Bar-Hamburger, R., Freedman, N., & Even-Sapir, E. (2008). Brain imaging study of the acute effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology (Berl)*, *196*(1), 119-131.
- Weinstein, A., Brickner, O., Lerman, H., Greeland, M., Bloch, M., Lester, H., Chisin, R., Sarne, Y., Mechoulam, R., Bar-Hamburger, R., Freedman, N., & Even-Sapir, E. (2008). A study investigating the acute dose-- response effects of 13 mg and 17 mg Δ^9 -tetrahydrocannabinol on cognitive--motor skills, subjective and autonomic measures in regular users of marijuana. *Journal of Psychopharmacology*, *22*(4), 441-451.
- Weiskopf, N., Hutton, C., Josephs, O., Turner, R., & Deichmann, R. (2007). Optimized EPI for fMRI studies of the orbitofrontal cortex: compensation of susceptibility-induced gradients in the readout direction. *Magma*, *20*(1), 39-49.
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., & Bechara, A. (2007). Neural correlates of adaptive decision making for risky gains and losses. *Psychological Science*, *18*(11), 958-964.
- Weller, J. A., Levin, I. P., Shiv, B., & Bechara, A. (2009). The effects of insula damage on decision-making for risky gains and losses. *Social Neuroscience*, *4*(4), 347-358.
- Wesley, M. J., Hanlon, C. A., & Porrino, L. J. (2011). Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *191*(1), 51-59.
- Wetherill, R. R., Fang, Z., Jagannathan, K., Childress, A. R., Rao, H., & Franklin, T. R. (2015). Cannabis, cigarettes, and their co-occurring use: Disentangling differences in default mode network functional connectivity. *Drug and Alcohol Dependence*, *153*, 116-123.
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, *313*(24), 2456-2473.
- Whitlow, C. T., Liguori, A., Brooke Livengood, L., Hart, S. L., Mussat-Whitlow, B. J., Lamborn, C. M., Laurienti, P. J., & Porrino, L. J. (2004). Long-term heavy marijuana

- users make costly decisions on a gambling task. *Drug and Alcohol Dependence*, 76(1), 107-111.
- Wilhelm, O., Witthöft, M., & Schipolowski, S. (2010). Self-reported cognitive failures: Competing measurement models and self-report correlates. *Journal of Individual Differences*, 31(1), 1-14.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- World Health Organization. (1997). *Cannabis: a health perspective and research agenda*. Genf: Division of Mental Health and Substance Abuse, WHO.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4(1), 58-73.
- Wright Jr, M. J., Vandewater, S. A., Parsons, L. H., & Taffe, M. A. (2013). Δ 9Tetrahydrocannabinol impairs reversal learning but not extra-dimensional shifts in rhesus macaques. *Neuroscience*, 235, 51-58.
- Xi, C., Zhu, Y., Niu, C., Zhu, C., Lee, T. M. C., Tian, Y., & Wang, K. (2011). Contributions of subregions of the prefrontal cortex to the theory of mind and decision making. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 587-593.
- Xue, G., Lu, Z., Levin, I. P., Weller, J. A., Li, X., & Bechara, A. (2009). Functional Dissociations of Risk and Reward Processing in the Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 19(5), 1019-1027.
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515-525.
- Yip, S. W., Devito, E. E., Kober, H., Worhunsky, P. D., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2014). Pretreatment measures of brain structure and reward-processing brain function in cannabis dependence: An exploratory study of relationships with abstinence during behavioral treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 33-41.
- Zald, D. H., & Andreotti, C. (2010). Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 48(12), 3377-3391.
- Zhang, S., & Li, C.-s. R. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *NeuroImage*, 59(4), 3548-3562.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1993). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP*. Herzogenrath: Psytest.

Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Moreira, F. A., & Guimaraes, F. S. (2006).

Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39(4), 421-429.

Zuckerman, M. (2007). *Sensation seeking and risky behavior*. Washington, DC: American Psychological Association

Zuckerman, M., Eysenck, S. B. J., & Eysenck, H. J. (1978). Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46(1), 139-149.

Zuurman, L., Ippel, A. E., Moin, E., & van Gerven, J. M. (2009). Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 67(1), 5-21.

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-arachidonylglycerol
5-HTTLPR	<i>Serotonin Transporter Length Polymorphic Region</i>
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung
ASSIST	<i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i>
BART	<i>Balloon Analog Risk Task</i>
BAS	<i>Behavioral Activation System</i>
BDI	Beck Depressionsinventar
BFI-K	<i>Brief Five-Factor-Inventory</i> (kurz)
BIS	<i>Behavioral Inhibition System</i>
BIS-11	<i>Barratt Impulsiveness Scale, Version 11</i>
BOLD	<i>Blood oxygenation level-dependent</i>
BS	<i>Boredome Susceptibility</i>
CB1	Cannabinoid-Rezeptor 2
CB2	Cannabinoid-Rezeptor 2
CBD	Cannabidiol
CFQ	<i>Cognitive Failures Questionnaire</i>
COMT	catechol-O-methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test
DA	Dopamin
DIS	<i>Disinhibition</i>
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Cortex
DOSPERT	Domain-Specific Risk-Taking-Fragebogen
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i> , Diffusionstensorbildgebung
eCB	endocannabinoid
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
EPI	<i>Echo-planar imaging</i>
ERP	<i>Event-related potential</i> , ereigniskorrelierte Potenziale

ES	<i>Experience Seeking</i>
FAAH	Fettsäure-Amid-Hydroxylase
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i> , funktionelle Magnetresonanztomographie
FWEc	<i>Family-wise error-corrected, cluster-level</i>
FWHM	<i>Full width, half maximum</i>
FTND	<i>Fagertröm Test for Nicotine Dependence</i>
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases, Version 10</i>
IFG	Inferiorer frontaler Gyrus
IGT	<i>Iowa Gambling Task</i>
KZG	Kurzzeitgedächtnis
MID	<i>Monetary Incentive Delay</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRI/ MRT	<i>Magnetic resonance imaging</i> , Magnet-Resonanztomographie
MWC	Marijuana Withdrawal Checklist
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PFC	Präfrontaler Cortex
pun_nosw	„ <i>Punishment, no switch</i> “ – Strafe ohne Verhaltenswechsel
pun_sw	„ <i>Punishment, switch</i> “ – Strafe mit Verhaltenswechsel
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
rew_nosw	„ <i>Reward, no switch</i> “ – Belohnung ohne Verhaltenswechsel
rew_sw	„ <i>Reward, switch</i> “ – Belohnung mit Verhaltenswechsel
RL	<i>Reinforcement Learning</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
RSN	<i>Resting state network</i>
RT	<i>Reaction Time</i> , Reaktionszeit
RWT	Regensburger Wortschatztest
SD	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
SENSE	<i>Sensitivity Encoding</i>
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SPECT	<i>Single Photon Emission Tomography</i>

SSS-V	<i>Sensation Seeking Scale-V</i>
STAI	<i>State-Trait-Anxiety Inventory</i>
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TAS	<i>Thrill and Adventures Seeking</i>
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i> , transkranielle Gleichstromstimulation
TE	Time of Echo
THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	THC-Carbonsäure
TMT	<i>Trail Making Test</i>
TR	Time of Repetition
VAS	Visuelle Analogskala
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
WAIS-III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
WST	Wortschatztest
WURS-k	Wenders-Utah Rating Scale, kurz

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1	Probabilistisches Umkehrlernparadigma: Darstellung des Aufgabenprinzips	90
Abbildung 4-2	Probabilistisches Umkehrlernen: Kontrast <i>Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen</i> für die beiden Einzelgruppen	106
Abbildung 4-3	Kontrast <i>Wechsel > Nichtwechsel nach Strafen</i> : Durchschnittliche Betagewichte (mit 90%-Konfidenzintervall) der beiden Einzelbedingungen <i>pun_sw</i> und <i>pun_nosw</i> in den beiden Gruppen, für die Clustermaxima der Kontrollprobanden	107
Abbildung 4-4	Kontrast <i>Nichtwechsel > Wechsel nach Strafen</i> . Durchschnittliche Betagewichte (mit 90%-Konfidenzintervall) der beiden Einzelbedingungen <i>pun_sw</i> und <i>pun_nosw</i> in den beiden Gruppen, für die Clustermaxima der Kontrollgruppe	109
Abbildung 4-5	Probabilistisches Umkehrlernen, Kontrast <i>Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen</i> : Unterschiede im direkten Gruppenvergleich	110
Abbildung 4-6	Probabilistisches Umkehrlernen, Kontrast <i>Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen</i> : Assoziationen mit den Cannabis-Konsumvariablen innerhalb der Cannabisgruppe	111
Abbildung 5-1	<i>Risky Gains</i> : Grafische Darstellung des Aufgabenprinzips	139
Abbildung 5-2	<i>Risky Gains</i> : Negative Korrelation der <i>Risikoanpassung nach Strafen</i> mit dem Alter zu Beginn des Cannabiskonsums	150
Abbildung 5-3	<i>Risky Gains, Riskante > Sichere Wahl</i> : Haupteffekte für die Einzelgruppen	153
Abbildung 5-4	<i>Risky Gains, Riskante > Sichere Wahl</i> : Direkter Gruppenvergleich Cannabis > Kontrollen	154
Abbildung 5-5	<i>Risky Gains, Riskante > Sichere Wahl</i> : Negative Korrelation zum Grad der berichteten Cannabis-Entzugssymptome	156
Abbildung 5-6	<i>Risky Gains, Riskante > Sichere Wahl</i> : Explorative Analysen für die Gesamtgruppe	157
Abbildung 5-7	<i>Risky Gains, Kontrast Riskante Wahl > Baseline</i> : Explorative Analyse der Haupteffekte für die Einzelgruppen	159
Abbildung 5-8	<i>Risky Gains, Kontrast Riskante Wahl > Baseline</i> : Explorativer Gruppenvergleich	160

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1	Berechnungswerte für Alkohol-Konsummengen	38
Tabelle 3-2	Deskriptive Statistiken für Hintergrundmerkmale	49
Tabelle 3-3	Häufigkeit psychiatrischer Hintergrunddiagnosen (laut SKID-Interview)	51
Tabelle 3-4	Substanzkonsum-Charakteristika für die Einzelgruppen	52
Tabelle 3-5	Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie (A): Impulsivität, CFQ, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Wortflüssigkeit	55
Tabelle 3-6	Gruppenvergleich der neuropsychologischen Testbatterie (B): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)	56
Tabelle 4-1	Probabilistisches Umkehrlernen: Allgemeine Hintergrundmerkmale	101
Tabelle 4-2	Probabilistisches Umkehrlernen: Konsumcharakteristika der Stichproben	102
Tabelle 4-3	Probabilistisches Umkehrlernen: Gruppenvergleich der Verhaltensleistungen beim Umkehrlernen	103
Tabelle 4-4	Probabilistisches Umkehrlernen: Verhaltensdaten: Korrelationen mit den Cannabis-Konsumparametern	104
Tabelle 4-5	Probabilistisches Umkehrlernen: Verhaltensdaten: Korrelationen mit Hintergrundvariablen	105
Tabelle 5-1	<i>Risky Gains</i> : Allgemeine Hintergrundmerkmale	146
Tabelle 5-2	<i>Risky Gains</i> : Konsummerkmale der Stichprobe	147
Tabelle 5-3	<i>Risky Gains</i> : Persönlichkeitsfragebögen	148
Tabelle 5-4	<i>Risky Gains</i> : Verhaltensdaten	149
Tabelle 5-5	<i>Risky Gains</i> : Korrelation der Verhaltensparameter mit Cannabis-Konsumvariablen in der Cannabisgruppe	150
Tabelle 5-6	<i>Risky Gains</i> : Korrelationen der Verhaltensparameter mit Ängstlichkeit, Depressivität und Persönlichkeitsmerkmalen in der Gesamtgruppe	151

Anhänge

- Anhang 1 Studie A – Mittelwerte & Standardabweichungen der kognitiven Tests und standardisierte Mittelwert-Differenzen (Hedge's *g*) für Einzelgruppenvergleiche
- Anhang 2 Studie A – Korrelationen kognitive Tests mit Cannabis-Konsumvariablen
- Anhang 3 Studie A – Korrelationen kognitive Tests mit Substanzkonsumvariablen
- Anhang 4 Studie A – Korrelationen kognitive Tests mit Hintergrundvariablen & CFQ
- Anhang 5 Studie B (Probabilistisches Umkehrlernen) – Gruppenanalysen für Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen* [pun_sw versus pun_nosw]
- Anhang 6 Studie B (Probabilistisches Umkehrlernen) – Korrelationen mit Cannabis-Konsumvariablen für Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen* [pun_sw versus pun_nosw]
- Anhang 7 Studie C (*Risky Gains*) – Gruppenanalysen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*
- Anhang 8 Studie C (*Risky Gains*) – Korrelationen mit Cannabis-Konsumvariablen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*
- Anhang 9 Studie C (*Risky Gains*) – Gruppenanalysen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl* für Gesamtgruppe
- Anhang 10 Studie C (*Risky Gains*) – Positive Korrelationen mit Prozentanteil der sicheren Wahlreaktionen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*

Anhang 1. Studie A - Mittelwerte & Standardabweichungen der kognitiven Tests und standardisierte Mittelwert-Differenzen (Hedge's g) für Einzelgruppenvergleiche

Variable	A: Kontrollen	B: Cannabis ohne Auffälligkeiten	C: Cannabis mit Auffälligkeiten	Hedge's g Für Einzelgruppen- vergleiche		
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	(A-B)	(A-C)	(B-C)
BIS-11				0,5	1,67	1,09
CFQ	25,2 (7,6)	27 (9)	36,1 (11,5)	0,21	1,04	0,85
Zahlenspanne	9,3 (1,7)	8,1 (1,9)	8,5 (1,7)	0,65	0,47	0,22
Letter-Number Sequencing	13,5 (3)	12,9 (2,2)	12,6 (1,9)	0,23	0,38	0,15
VLMT Unmittelbarer freier Abruf (A1)	8 (1,8)	7,2 (1,8)	7,7 (1,5)	0,44	0,19	0,31
VLMT Lernsumme (A1-A5)	61,3 (4,9)	58,9 (6,2)	59,6 (6,2)	0,42	0,29	0,11
VLMT Freier Abruf nach Interferenz (A6)	13,96 (1,1)	13,6 (1,7)	13,3 (1,9)	0,24	0,39	0,16
VLMT Freier Abruf nach 30 min (A7)	13,7 (1,3)	13,5 (1,7)	13,1 (2)	0,13	0,33	0,21
VLMT Rekognition	14,3 (1,7)	14,1 (1,6)	13,9 (2)	0,12	0,21	0,11
RWT - Phonematisch	47,3 (7,7)	48,1 (9)	47,2 (9,2)	0,09	0,01	0,1
RWT - Semantisch	25,4 (5,6)	25,5 (4,3)	24,7 (4,1)	0,02	0,15	0,19
TAP Alertness: Mdn (RT) ohne Warnton (in ms)	203,4 (14,3)	208,8 (18,7)	207,8 (22,5)	0,32	0,22	0,05
TAP Alertness: SD (RT) oh- ne Warnton (in ms)	21,9 (6,2)	30 (17,9)	26,6 (8,5)	0,6	0,59	0,26
TAP Alertness: Mdn (RT) mit Warnton (in ms)	201,4 (15,99)	204,1 (20,3)	204,8 (23)	0,14	0,16	0,03
TAP Alertness: SD (RT) mit Warnton (in ms)	29,5 (12,2)	32,9 (18,8)	29,8 (11)	0,21	0,03	0,21
TAP Alertness: Phasische Alertness	0,01 (0,04)	0,02 (0,05)	0,01 (0,06)	0,28	0,07	0,17
TAP Geteilte Aufmerks.: Mdn (RT) (ms)	618,4 (59,6)	619,2 (58,2)	634,2 (53,1)	0,01	0,28	0,27
TAP Geteilte Aufmerks.: SD (RT) (ms)	188,7 (59,6)	180,7 (32,6)	187,6 (53,1)	0,17	0,02	0,15
TAP Geteilte Aufmerks.: Valide Reaktionen (N)	30,7 (1,6)	29,9 (3,7)	30,5 (1,5)	0,27	0,13	0,23
TAP Reaktionswechsel: Δ Mdn (RT) (ms)	58,9 (61,7)	81,9 (90,1)	67 (64,7)	0,29	0,13	0,2
TAP Reaktionswechsel: Δ SD (RT) (ms)	30,4 (54,6)	21 (67)	20,4 (49,3)	0,15	0,2	0,01
TAP Reaktionswechsel: Δ Fehler (RT) (ms)	2,7 (2,4)	2,6 (2,9)	2,8 (2,6)	0,04	0,04	0,07

Berechnung der Effektstärken: Ellis, P.D. (2009), „Effect Size Calculators“, Website:
<http://www.polyu.edu.hk/mm/effectsizafaqs/calculator/calculator.html>, Letzter Zugriff: 30.4.2016

Farbkodierungen: Grün – niedrige Effektstärke (0,2-0,49); gelb – moderate Effektstärke (0,5-0,79);
rot: hohe Effektstärke ($\geq 0,8$)

Anhang 2. Studie A - Korrelationen kognitive Tests mit Cannabis-Konsumvariablen

Spearman Rho (p-Wert)	Abstinenz	Craving (nachher)	Cannabis Frequenz	Einstiegs- alter	Konsum- dauer	Lebenszeit- dosis
BIS-11 Gesamt	-0,23 (0,030)	0,13 (0,253)	0,176 (0,123)	-0,27 (0,02)	-0,01 (0,911)	0,4 (<0,001)
CFQ	0,04 (0,747)	0,13 (0,273)	-0,16 (0,158)	-0,26 (0,025)	-0,06 (0,619)	-0,08 (0,503)
Zahlenspanne	-0,02 (0,837)	0,11 (0,358)	0,12 (0,291)	-0,05 (0,650)	0,16 (0,162)	0,19 (0,106)
Letter-Number- Sequencing	-0,03 (0,799)	-0,05 (0,683)	-0,02 (0,880)	0,03 (0,805)	0,19 (0,092)	0,06 (0,613)
VLMT: A1 (Supraspanne)	0,09 (0,452)	-0,16 (0,158)	-0,19 (0,102)	-0,11 (0,339)	-0,07 (0,574)	-0,17 (0,152)
VLMT \sum A1-A5 (Lernsumme)	0,04 (0,711)	-0,18 (0,113)	-0,18 (0,110)	-0,2 (0,084)	-0,06 (0,587)	-0,18 (0,110)
VLMT: A6 (Abruf nach Interferenz)	0,113 (0,327)	-0,07 (0,548)	-0,18 (0,119)	-0,2 (0,093)	-0,002 (0,989)	-0,05 (0,704)
VLMT: A7 (Abruf nach 30 min)	0,06 (0,575)	-0,04 (0,735)	-0,16 (0,156)	-0,28 (0,017)	-0,08 (0,519)	-0,13 (0,261)
VLMT: Rekognition	0,08 (0,490)	-0,06 (0,580)	-0,28 (0,014)	-0,1 (0,406)	-0,02 (0,870)	-0,15 (0,191)
RWT Buchstaben	-0,05 (0,640)	-0,02 (0,853)	0,05 (0,636)	-0,2 (0,084)	0,18 (0,109)	0,08 (0,500)
RWT Tiere	-0,14 (0,229)	0,15 (0,191)	-0,001 (0,992)	0,04 (0,740)	-0,04 (0,737)	-0,03 (0,799)
TAP Alertness Mdn(RT) ohne Warnton	0,07 (0,522)	-0,11 (0,341)	0,04 (0,709)	0,06 (0,641)	0,02 (0,848)	0,01 (0,933)
TAP Alertness SD(RT) ohne Warnton	-0,05 (0,685)	-0,17 (0,132)	0,004 (0,976)	0,02 (0,855)	-0,17 (0,131)	-0,24 (0,041)
TAP Alertness Mdn(RT) mit Warnton	-0,08 (0,494)	-0,16 (0,170)	0,073 (0,524)	0,05 (0,686)	-0,12 (0,919)	0,014 (0,906)
TAP Alertness: SD(RT) mit Warnton	-0,11 (0,348)	-0,187 (0,103)	0,143 (0,213)	-0,06 (0,610)	-0,13 (0,270)	-0,14 (0,228)
TAP Alertness: Pha- sische Alertness	0,24 (0,033)	0,08 (0,517)	0,01 (0,929)	0,03 (0,779)	0,07 (0,545)	0,04 (0,735)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Mdn(RT)	0,14 (0,214)	0,07 (0,541)	-0,08 (0,491)	-0,08 (0,480)	0,14 (0,220)	-0,01 (0,952)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: SD(RT)	-0,08 (0,504)	-0,06 (0,609)	0,28 (0,014)	-0,14 (0,244)	0,12 (0,281)	0,11 (0,337)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Valide	0,04 (0,745)	0,01 (0,954)	-0,15 (0,201)	0,01 (0,929)	-0,24 (0,034)	-0,18 (0,120)
TAP Reaktionswechsel: Δ Md(RT)	-0,07 (0,541)	-0,18 (0,109)	0,18 (0,116)	0,02 (0,840)	0,24 (0,034)	0,14 (0,218)
TAP Reaktionswechsel: Δ SD(RT)	-0,13 (0,277)	-0,15 (0,206)	-0,02 (0,894)	0,06 (0,640)	-0,06 (0,606)	0,04 (0,721)
TAP Reaktionswechsel: Δ Fehler	-0,1 (0,400)	0,19 (0,095)	-0,1 (0,365)	0,05 (0,671)	-0,02 (0,883)	-0,25 (0,033)

Anhang 3. Studie A - Korrelationen kognitive Tests mit Substanzkonsumvariablen

Spearman Rho (p-Wert)	Alkohol Frequenz	Alkohol Lebens- zeit	Kokain Lebenszeit	Stimu- lanzien Lebenszeit	Halluzi- nogene Lebenszeit	Ecstasy Lebenszeit
BIS-11	0,08 (0,448)	0,06 (0,558)	0,213 (0,033)	0,329 (0,001)	0,253 (0,011)	0,198 (0,048)
CFQ	-0,11 (0,345)	-0,11 (0,364)	-0,09 (0,433)	0,03 (0,789)	0,08 (0,478)	0,06 (0,587)
Zahlenspanne	0,14 (0,242)	0,07 (0,556)	0,11 (0,334)	-0,004 (0,971)	0,27 (0,017)	0,09 (0,436)
Letter-Number- Sequencing	0,02 (0,850)	-0,04 (0,757)	0,09 (0,448)	-0,03 (0,774)	0,09 (0,413)	0,07 (0,566)
VLMT: A1 (Supraspanne)	0,14 (0,218)	-0,1 (0,408)	-0,08 (0,481)	0,07 (0,565)	-0,07 (0,570)	0,004 (0,971)
VLMT \sum A1-A5 (Lernsumme)	0,19 (0,098)	-0,04 (0,738)	-0,08 (0,494)	0,01 (0,900)	-0,01 (0,915)	-0,02 (0,878)
VLMT: A6 (Abruf nach Interferenz)	0,14 (0,235)	0,03 (0,815)	0,004 (0,971)	0,03 (0,768)	0,03 (0,823)	-0,05 (0,687)
VLMT: A7 (Abruf nach 30 min)	0,08 (0,504)	-0,07 (0,590)	-0,08 (0,516)	-0,05 (0,659)	-0,05 (0,654)	-0,09 (0,411)
VLMT: Rekognition	0,086 (0,459)	0,086 (0,475)	-0,08 (0,515)	-0,36 (0,753)	-0,06 (0,587)	-0,02 (0,896)
RWT Buchstaben	-0,11 (0,352)	0,01 (0,959)	0,1 (0,377)	0,07 (0,523)	0,32 (0,004)	0,173 (0,130)
RWT Tiere	-0,12 (0,287)	-0,12 (0,311)	-0,04 (0,750)	-0,03 (0,792)	0,14 (0,230)	0,014 (0,901)
TAP Alertness: Mdn(RT) ohne Warnton	-0,21 (0,066)	0,02 (0,871)	0,04 (0,728)	-0,002 (0,988)	-0,06 (0,592)	0,043 (0,706)
TAP Alertness: SD(RT) ohne Warnton	0,03 (0,789)	-0,2 (0,096)	-0,15 (0,184)	-0,15 (0,183)	-0,08 (0,487)	-0,01 (0,913)
TAP Alertness: Mdn(RT) mit Warnton	-0,16 (0,158)	0,1 (0,418)	-0,01 (0,913)	0,03 (0,798)	-0,06 (0,578)	0,01 (0,917)
TAP Alertness: SD(RT) mit Warnton	-0,04 (0,716)	0,09 (0,478)	-0,1 (0,383)	-0,13 (0,257)	-0,23 (0,042)	-0,17 (0,013)
TAP Alertness: Pha- sische Alertness	-0,09 (0,451)	-0,14 (0,247)	0,06 (0,617)	-0,16 (0,152)	-0,04 (0,743)	-0,05 (0,671)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Mdn(RT)	-0,12 (0,323)	0,003 (0,981)	0,141 (0,217)	0,09 (0,457)	-0,07 (0,550)	0,05 (0,638)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: SD(RT)	-0,07 (0,537)	0,14 (0,244)	0,127 (0,266)	0,210 (0,054)	0,16 (0,164)	0,14 (0,225)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Valide	0,13 (0,266)	0,01 (0,966)	-0,22 (0,054)	-0,28 (0,013)	-0,22 (0,058)	-0,29 (0,009)
TAP Reaktionswechsel: Δ Mdn(RT)	-0,04 (0,745)	0,15 (0,226)	0,14 (0,219)	0,16 (0,166)	-0,09 (0,412)	0,02 (0,895)
TAP Reaktionswechsel: Δ SD(RT)	-0,03 (0,827)	-0,05 (0,684)	-0,05 (0,697)	-0,04 (0,709)	-0,07 (0,524)	-0,12 (0,296)
TAP Reaktionswechsel: Δ Fehler	0,01 (0,953)	-0,02 (0,846)	0,12 (0,302)	0,12 (0,295)	0,06 (0,577)	0,13 (0,269)

Anhang 4. Studie A – Korrelationen kognitive Tests mit Hintergrundvariablen & CFQ

Spearman Rho (p-Wert)	<i>WST</i>	<i>WURS-k</i>	<i>BDI</i>	<i>STAI-State</i>	<i>STAI-Trait</i>	<i>CFQ</i>
BIS-11	-0,1 (0,900)	0,15 (0,207)	0,40 (<0,001)	0,32 (0,007)	0,44 (<0,001)	-
CFQ	-0,05 (0,676)	0,28 (0,013)	0,53 (<0,001)	0,35 (0,003)	0,46 (<0,001)	0,34 (0,002)
Zahlenspanne	0,44 (<0,001)	-0,11 (0,340)	0,12 (0,318)	-0,07 (0,570)	0,13 (0,271)	0,15 (0,188)
Letter-Number- Sequencing	0,34 (0,002)	0,08 (0,497)	0,11 (0,344)	-0,08 (0,507)	0,08 (0,498)	0,1 (0,367)
VLMT: A1 (Supraspanne)	-0,04 (0,741)	-0,02 (0,841)	0,23 (0,039)	0,26 (0,029)	0,329 (0,005)	0,38 (0,001)
VLMT \sum A1-A5 (Lernsumme)	0,05 (0,635)	0,001 (0,995)	0,12 (0,302)	0,11 (0,351)	0,135 (0,258)	0,37 (0,001)
VLMT: A6 (Abruf nach Interferenz)	0,14 (0,209)	-0,01 (0,938)	.916 (0,146)	-0,11 (0,385)	0,16 (0,191)	0,27 (0,017)
VLMT: A7 (Abruf nach 30 min)	0,08 (0,478)	0,05 (0,685)	0,08 (0,464)	-0,12 (0,339)	0,05 (0,682)	0,21 (0,070)
VLMT: Rekognition	0,05 (0,694)	0,06 (0,635)	0,1 (0,401)	0,06 (0,627)	0,157 (0,189)	0,192 (0,093)
RWT Buchstaben	0,327 (0,003)	0,03 (0,808)	-0,05 (0,662)	0,05 (0,672)	0,01 (0,957)	0,1 (0,401)
RWT Tiere	0,19 (0,100)	-0,17 (0,146)	-0,17 (0,149)	-0,08 (0,497)	0,01 (0,925)	0,06 (0,608)
TAP Alertness: Mdn(RT) ohne Warnton	0,14 (0,214)	-0,16 (0,162)	0,04 (0,724)	0,06 (0,645)	-0,11 (0,378)	-0,04 (0,732)
TAP Alertness: SD(RT) ohne Warnton	0,04 (0,754)	-0,12 (0,317)	0,03 (0,778)	0,1 (0,399)	-0,5 (0,669)	0,2 (0,082)
TAP Alertness: Mdn(RT) mit Warnton	-0,22 (0,059)	-0,18 (0,114)	0,06 (0,587)	0,08 (0,522)	-0,11 (0,381)	-0,11 (0,359)
TAP Alertness: SD(RT) mit Warnton	-0,14 (0,209)	0,01 (0,946)	-0,2 (0,860)	0,03 (0,797)	-0,14 (0,241)	-0,02 (0,837)
TAP Alertness: Pha- sische Aertness	0,21 (0,063)	-0,13 (0,258)	0,06 (0,606)	0,02 (0,889)	-0,01 (0,944)	0,101 (0,378)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Mdn(RT)	0,01 (0,947)	-0,22 (0,871)	-0,26 (0,020)	0,16 (0,195)	0,19 (0,105)	0,143 (0,211)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: SD(RT)	0,02 (0,836)	-0,06 (0,633)	0,00 (0,975)	0,04 (0,739)	-0,07 (0,539)	0,001 (0,996)
TAP Geteilte Auf- merksamkeit: Valide	-0,02 (0,857)	0,11 (0,363)	-0,03 (0,770)	0,01 (0,963)	0,001 (0,994)	-0,03 (0,816)
TAP Reaktionswechsel: Δ Mdn(RT)	0,16 (0,166)	-0,09 (0,461)	-0,16 (0,170)	-0,07 (0,585)	-0,06 (0,629)	-0,27 (0,016)
TAP Reaktionswechsel: Δ SD(RT)	-0,1 (0,452)	0,07 (0,577)	-0,15 (0,206)	-0,05 (0,658)	-0,14 (0,243)	-0,06 (0,604)
TAP Reaktionswechsel: Δ Fehler	-0,02 (0,862)	0,04 (0,710)	-0,002 (0,987)	-0,1 (0,141)	-0,01 (0,925)	-0,12 (0,285)

Anhang 5. Studie B (Probabilistisches Umkehrlernen): Gruppenanalysen für Kontrast Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen [pun_sw versus pun_nosw]: Signifikante Aktivierungen ($p < 0,05$ FWE, cluster-level) im Rahmen der Einzelgruppen-Analysen und im direkten Gruppenvergleich

	Cluster		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	Größe	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
pun_sw > pun_nosw							
<i>Einzelgruppe: Cannabis</i>	446	<0,001	7	32	28	5,2	R Cingulum (BA32)
			4	18	49	4,2	R Sup. frontaler Gyrus (BA6)
			4	18	21	3,7	R Anteriores Cingulum (BA33)
	112	0,012	56	-46	46	4,7	R Inf. parietaler Lobulus (BA40)
	156	0,003	32	21	-11	4,5	R Claustrum
			39	28	-4	4,3	R Inf. frontaler Gyrus (BA45)
			42	18	0	4,1	R Insula (BA13)
	166	0,002	42	49	7	4,2	R Mittl. frontaler Gyrus (BA10)
			39	46	21	3,9	R Mittl. frontaler Gyrus (BA9)
			42	32	32	3,7	R Präzentraler Gyrus (BA9)
	86	0,029	-32	25	0	3,8	L Insula (BA13)
-39			18	-4	3,8	L Insula (BA13)	
<i>Einzelgruppe: Kontrollen</i>	1288	<0,001	42	35	32	5,9	R Mittl. frontaler Gyrus (BA9)
			7	32	35	5,8	R Cingulum (BA32)
			46	19	4	5,4	R Insula (BA13)
	236	<0,001	39	-53	53	4,9	R Sup. parietaler Lobulus (BA7)
			49	-42	46	4,6	R Inf. parietaler Lobulus (BA40)
			39	-42	39	4,4	R Inf. parietaler Lobulus (BA40)
	145	0,004	-46	-35	42	4,9	L Supramarginaler Gyrus (BA40)
	76	0,042	-35	-60	-39	4,5	L Cerebellum: Tonsillen
	101	0,017	-32	21	-7	4,5	L Claustrum
	93	0,023	-35	39	21	4,2	L Mittl. frontaler Gyrus (BA9)
			-32	49	14	4	L Mittl. frontaler Gyrus (BA10)
			-42	32	32	3,7	L Präzentraler Gyrus (BA9)

	Cluster		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	Größe	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
<u>Anhang 5 (fortgesetzt)</u>							
pun_nosw > pun_sw							
<i>Einzelgruppe: Cannabis</i>	-	-	-	-	-	-	keine signifikanten Regionen
<i>Einzelgruppe: Kontrollen</i>	155	0,003	-49	-70	32	5,2	L Mittl. temporaler Gyrus (BA39)
			-42	-74	39	4,8	L Gyrus angularis (BA39)
	408	<0,001	-4	-56	14	5,0	L Posteriores Cingulum (BA29)
			21	-49	11	3,7	R Posteriores Cingulum (BA30)
	285	<0,001	-4	-28	56	4,8	L Parazentraler Lobulus (BA5)
			39	-25	53	4,4	R Postzentraler Gyrus (BA3)
			14	-32	56	3,8	R Parazentraler Lobulus (BA5)
	113	0,011	56	-11	-18	4,6	R Mittl. temporaler Gyrus (BA21)
			60	4	-11	4,0	R Sup. temporaler Gyrus (BA22)
			60	-14	0	3,6	R Sup. temporaler Gyrus (BA22)
	82	0,034	-56	-11	-14	4,3	L Mittl. temporaler Gyrus (BA21)
			-63	-11	4	4,1	L Sup. temporaler Gyrus (BA22)
	100	0,018	-4	60	-4	4,1	L Medialer frontaler Gyrus (BA10)
			-7	49	-7	4,1	L Anteriores Cingulum (BA32)
			4	53	-7	3,8	R Anteriores Cingulum (BA32)
Direkter Vergleich							
<i>Cannabis > Kontrollen</i>	29	0,292*	-14	56	4	3,9	L Medialer frontaler Gyrus
<i>Kontrollen > Cannabis</i>	-	-	-	-	-	-	Keine signifikanten Aktivierungen

Anmerkungen: BA – Brodmann-Areal. FWec – Familywise error, cluster-level corrected. L/R – links/ rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute. Pun_nosw – Bestrafungen ohne anschließenden Wechsel. Pun_sw – Bestrafungen mit anschließendem Wechsel.

* Nur bei liberalerer Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ unkorrigiert und Clustergröße $k \geq 10$ signifikant

Anhang 6. Studie B (Probabilistisches Umkehrlernen) – Korrelationen mit Cannabis-Konsumvariablen für Kontrast *Wechsel versus Nichtwechsel nach Strafen* [pun_sw versus pun_nosw]: Signifikante Assoziationen ($p < 0,05$ FWE, cluster-level) innerhalb der Cannabisgruppe

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _(FWEc)	x	y	z	z	
Häufigkeit des Cannabiskonsums							
<i>Positive Korrelation:</i> <i>pun_sw > pun_nosw</i>	84	0,007	-25	-4	0	4,9	L Nucl. lentiformis: Putamen
			-25	7	7	3,7	L Nucl. lentiformis: Putamen
			-28	7	-14	3,7	L Inf. frontaler Gyrus (BA47)
	120	0,001	32	-81	0	4,4	R Mittl. occipitaler Gyrus (BA19)
			32	-74	-11	4,2	R Gyrus fusiformis (BA19)
			25	-84	14	4,0	R Cuneus (BA17)
	121	0,001	18	4	7	4,3	R Nucl. lentiformis: Putamen
			18	-14	14	3,7	R Thalamus
			21	-28	3.5	3,7	R Thalamus
	117	0,001	-28	-81	-7	4,1	L Mittl. occipitaler Gyrus (BA18)
			-35	-77	-11	3,9	L Gyrus fusiformis (BA19)
			-46	-70	-7	3,6	L Inf. occipitaler Gyrus (BA19)
	57	0,003	-49	32	4	3,9	L Inf. frontaler Gyrus
			-32	35	-4	3,3	L Mittl. frontaler Gyrus (BA47)
			-39	39	-11	3,2	L Mittl. frontaler Gyrus (BA47)
101	0,003	7	-60	-32	3,7	R Cerebellum: Tonsillen	
		14	-56	-35	3,6	R Cerebellum: Tonsillen	
		28	-67	-39	3,5	R Cerebellum: Inferiorer semilunarer Lobulus	
<i>Negative Korrelation:</i> <i>pun_no_sw > pun_sw</i>	52	0,045	-25	-81	-4	3,9	L Gyrus lingualis (BA18)
			-21	-81	14	3,5	L Cuneus (BA17)
			-32	-84	7	3,5	L Mittl. occipitaler Gyrus (BA19)
	58	0,031	-49	-60	28	3,7	L Sup. temporaler Gyrus (BA39)
			-42	-63	35	3,7	L Gyrus angularis (BA39)
			-46	-49	25	3,4	L Inf. Parietaler Lobulus (BA40)

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _(FWEc)	x	y	z	z	
<u>Anhang 6 (fortgesetzt)</u>							
Beginn des Cannabiskonsums							
<i>Negative Korrelation:</i>	64	0,029	11	-60	32	4,2	R Präcuneus (BA31)
			-4	-63	35	3,6	L Präcuneus (BA31)
<i>pun_{sw} ></i>	103	0,004	4	-21	35	3,9	R Gyrus Cinguli (BA23)
<i>pun_{nosw}</i>			-4	-25	39	3,7	L Gyrus Cinguli (BA31)
			7	-35	25	3,7	R Posteriores Cingulum (BA23)
			-7	-28	32	3,6	L Gyrus Cinguli (BA23)
			7	-14	28	3,5	R Gyrus Cinguli (BA23)

Anmerkungen: BA – Brodmann-Areal. FWEc – Familywise error, cluster-level corrected. L/R – links/ rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute. *pun_{nosw}* – Bestrafungen ohne anschließenden Wechsel. *pun_{sw}* – Bestrafungen mit anschließendem Wechsel.

Anhang 7. Studie C (Risky Gains) – Gruppenanalysen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*. Signifikante Aktivierungen ($p < 0,001$ unkorrigiert, $k \geq 10$) im Rahmen der Einzelgruppen-Analysen und im direkten Gruppenvergleich

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region		
	k	p _{FWEC}	x	y	z	Z			
Riskante > Sichere Wahl									
<i>Einzelgruppe: Cannabis</i>	43	0,003	33	-88	-9	5,1	R Fusiformer Gyrus (BA19)		
			22	-95	-13	3,4	R Fusiformer Gyrus (BA18)		
	54	0,001	40	21	-9	4,9	R Inferiorer frontaler Gyrus (pars orbitalis) (BA47)		
	155	<0,001	5	4	2	4,5	R Nucleus Caudatus		
			-3	-18	-9	4,5	L Mittelhirn		
			5	-32	-20	4,3	R Mittelhirn		
			-3	-21	-20	4,1	L Mittelhirn		
			-6	-11	2	3,8	L Thalamus		
			-6	-32	-6	3,8	L Thalamus		
			8	-11	-9	3,7	R Mittelhirn		
			5	-32	-6	3,6	R Mittelhirn		
			5	-11	2	3,6	R Thalamus		
			12	-11	9	3,4	R Thalamus		
			44	0,002	19	-60	30	4,4	R Präcuneus (BA31)
					12	-67	40	3,6	R Präcuneus (BA7)
					-6	-70	44	3,5	L Präcuneus (BA7)
					8	-74	44	3,4	R Präcuneus (BA7)
			43	0,023	-41	0	33	4,1	L Präzentraler Gyrus (BA6)
	-52	7			40	3,7	L Mittlerer frontaler Gyrus (BA6)		
	78	0,001	5	7	51	4,7	R Medialer frontaler Gyrus (BA6)		
			-6	11	47	4,3	L Cingulum (BA24)		
			1	4	61	4,2	R Medialer frontaler Gyrus (BA6)		
			12	18	44	4,1	R Medialer frontaler Gyrus (BA32)		
			19	0	58	3,7	R Medialer frontaler Gyrus (BA6)		
	66	0,003	-17	-67	26	4,7	L Präcuneus (BA31)		
			-27	-63	44	4,6	L Präcuneus (BA7)		
			-20	-74	44	4,0	L Präcuneus (BA7)		
	23	0,160	-31	25	-6	4,3	L Claustrum		
			-27	18	-13	4,0	L Claustrum		
	10	0,602	-13	-13	-13	4,2	L Lentiformer Nucleus		
	11	0,548	-27	-91	-2	3,5	L Inferiorer Occipitaler Gyrus (BA18)		
			-31	-88	-9	3,4	L Fusiformer Gyrus (BA19)		

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
<u>Anhang 7 (fortgesetzt)</u>							
<i>Einzel- gruppe: Kontrollen</i>	72	0,002	36	28	2	4,1	R Insula (BA13)
			40	21	-9	3,9	R Inferiorer frontaler Gyrus (pars orbitalis) (BA47)
	13	0,451	36	-88	-2	4,1	R Inferior occipitaler Gyrus (BA18)
	18	0,269	8	11	2	4,1	R Nucleus caudatus
	14	0,408	-13	-4	61	3,8	L Medialer frontaler Gyrus (BA6)
Sichere > Riskante Wahl							
<i>Einzel- gruppe: Cannabis</i>	20	0,219	-55	25	2	6,2	L Inferiorer frontaler Gyrus (BA45)
	11	0,548	12	53	40	5,0	R Superiorer frontaler Gyrus (BA8)
	11	0,548	-10	56	19	4,9	L Medialer frontaler Gyrus (BA9)
			-13	53	26	3,5	L Superiorer frontaler Gyrus (BA9)
	12	0,498	22	-7	-20	4,5	R Parahippocampal Gyrus
			26	-18	-16	3,7	R Parahippocampal Gyrus (BA35)
	10	0,602	-24	-42	-16	4,3	L Cerebellum: Culmen
	24	0,144	-55	-60	26	4,2	L Superiorer temporaler Gyrus (BA39)
			-45	-67	19	4,0	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA39)
	16	0,332	43	-4	-2	3,6	R Insula
<i>Einzel- gruppe: Kontrollen</i>	39	0,033	-52	28	2	6,6	L Inferiorer frontaler Gyrus (BA45)
	143	<0,001	22	-81	-2	6,5	R Lingualer Gyrus (BA18)
			15	-95	12	6,2	R Cuneus (BA17)
			-10	-60	2	5,0	L Cerebellum: Culmen
			-6	-53	5	4,5	L Cerebellum: Culmen
			5	-70	-2	4,5	R Cerebellum: Culmen
			-13	-42	5	3,9	L Parahippocampal Gyrus (BA30)
			19	-84	23	3,7	R Cuneus (BA18)
			22	-77	-16	3,7	R Cerebellum: Declive
	208	<0,001	-34	-53	23	6,4	L Superiorer temporaler Gyrus (BA22)
			-45	-70	23	5,9	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA39)
			-6	-63	23	4,7	L Posteriores Cingulum (BA31)
			-17	-56	30	4,5	L Cingulum (BA31)
			-52	-60	16	4,1	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA39)
			-24	-49	26	4,0	L Cingulum (BA31)
			-59	-53	23	3,8	L Superiorer Temporaler Gyrus (BA22)
			-38	-77	40	3,8	L Angular Gyrus (BA39)

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
<u>Anhang 7 (fortgesetzt)</u>							
<i>Einzel- gruppe: Kontrollen (fortgesetzt)</i>	156	<0,001	-13	42	47	5,8	L Superiorer frontaler Gyrus (BA8)
			-6	56	19	5,6	L Medialer frontaler Gyrus (BA9)
			-20	56	30	5,5	L Superiorer frontaler Gyrus (BA9)
			-13	53	26	5,2	L Superiorer frontaler Gyrus (BA9)
			-24	21	47	4,3	L Superiorer frontaler Gyrus (BA9)
			-13	32	47	4,2	L Superiorer Frontaler Gyrus (BA6)
	14	0,408	33	-42	-9	5,7	R Parahippocampaler Gyrus (BA36)
	24	0,144	15	49	40	5,6	R Sup. Frontaler Gyrus (BA8)
			15	35	47	3,8	R Superiorer Frontaler Gyrus (BA6)
	56	0,007	50	-70	26	5,5	R Mittlerer temporaler Gyrus (BA39)
	30	0,078	22	-28	61	5,1	R Parazentraler Lobulus (BA3)
	48	0,015	22	-46	58	5,0	R Präcuneus (BA7)
	17	0,299	-62	-18	-9	4,9	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA21)
			-34	39	-13	4,0	L Mittlerer frontaler Gyrus (BA47)
			-17	-77	-6	3,9	L Lingualer Gyrus (BA18)
			-48	7	-34	3,9	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA21)
			-52	0	-27	3,9	L Mittlerer temporaler Gyrus (BA21)
	24	0,144	61	-11	-9	4,5	R Mittlerer temporaler Gyrus (BA22)
			61	-14	2	4,5	R Superiorer temporaler Gyrus (BA22)
	30	0,078	-27	-39	68	4,5	L Postzentraler Gyrus (BA5)
		-20	-32	61	4,0	-	
		-20	-28	72	3,8	L Postzentraler Gyrus (BA3)	
11	0,548	12	-49	-13	3,5	R Cerebellum	
15	0,368	-13	-49	65	3,5	L Superiorer Parietaler Lobulus (BA7)	
11	0,254	-13	-67	23	3,8	L Präcuneus (BA31)	
		-17	-56	30	3,7	L Cingulum (BA31)	
Direkter Gruppenvergleich							
<i>Cannabis > Kontrollen</i>	17	0,254	-13	-67	23	3,8	L Präcuneus (BA31)
			-17	-56	30	3,7	L Cingulum (BA31)
<i>Kontrollen > Cannabis</i>	-	-	-	-	-	-	Keine Unterschiede

Anmerkungen: BA – Brodmann-Areal. FWec – Familywise error, cluster-level corrected. L/R – links/ rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute. R – rechts.

Anhang 8. Studie C (Risky Gains) – Korrelationen mit Cannabis-Konsumvariablen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*: Signifikante Assoziationen ($p < 0,05$ FWE, cluster-level) innerhalb der Cannabisgruppe

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region		
	k	p _{FWEc}	x	y	z	Z			
Riskante > sichere Wahlen									
<i>Positive Korrelation mit Entzugssymptomen</i>	133	p<0,001	-10	11	2	4,8	L Nucleus caudatus		
			5	11	-2	4,4	R Nucleus caudatus		
			-24	11	-2	4,3	L Putamen		
			-24	11	-20	3,6	L Putamen		
			12	7	9	3,5	R Nucleus caudatus		
			15	11	-2	3,4	R Nucleus caudatus		
			12	4	-13	3,4	R Medialer Globus pallidus		
			-13	14	12	3,2	L Nucleus caudatus		
			42	0,006	-6	-28	37	4,3	L Cingulum (BA31)
					-13	-28	44	4,3	L Cingulum (BA31)
			34	0,001	-31	7	19	4,3	L Insula (BA13)
					-34	14	16	4,2	L Insula (BA13)
					-34	14	5	3,7	L Insula (BA13)
			63	<0,001	5	35	12	4,2	R Anteriores Cingulum (BA24)
					-17	49	23	4,0	L Sup. frontaler Gyrus (BA9)
		5	46	2	3,5	R Anteriores Cingulum (BA32)			
		-13	42	19	3,4	L Anteriores Cingulum (BA32)			
56	0,001	36	11	-9	4,1	R Claustrum			
		33	14	16	4,0	R Claustrum			
26	0,046	-27	28	40	4,1	L Mittl. frontaler Gyrus (BA8)			
		-34	21	44	3,6	L Mittl. frontaler Gyrus (BA6)			
		-24	28	30	3,3	-			
45	0,004	-17	-18	2	4,1	L Thalamus			
		-10	-14	9	3,7	L Thalamus			
		5	-25	-16	3,7	R Mittelhirn			
		-10	-14	-2	3,6	L Thalamus			
		-6	-28	-20	3,4	L Mittelhirn: Substantia Nigra			
		-10	-25	-6	3,1	L Mittelhirn			
34	0,016	43	-35	12	3,7	R Transverser temporaler Gyrus (BA41)			
		47	-49	5	3,4	-			
		64	-39	-2	3,4	R Mittl. temporaler Gyrus (BA21)			
36	0,012	-34	49	9	3,6	L Mittlerer frontaler Gyrus (BA10)			
		-24	46	9	3,5	L Anteriores Cingulum (BA32)			
		-31	42	12	3,5	L Mittlerer frontaler Gyrus (BA10)			

Anmerkungen: BA – Brodmann-Areal. FWEc – Familywise error, cluster-level corrected. L/R – links/ rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute.

Anhang 9. Studie C (Risky Gains) – Gruppenanalysen für den Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*: Gesamtgruppe. Signifikante Aktivierungen ($p < 0,05$ FWE, cluster-level)

Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
k	p _{FWEc}	X	y	z	Z	
Riskante > Sichere Wahl						
129	<0,001	40	21	-9	5,4	R Inf. frontaler Gyrus (BA47)
		33	25	-6	5,2	R Claustrum
72	0,002	36	-88	-6	5,4	R Mittl. occipitaler Gyrus (BA18)
		43	-70	-2	4,1	R Inf. occipitaler Gyrus (BA19)
124	<0,001	8	11	2	5,3	R Nucleus caudatus
		-6	14	-2	4,2	L Nucleus caudatus
		-10	7	5	4,1	L Nucleus caudatus
		-13	0	-6	4,1	L Nucleus lentiformis
174	<0,001	-13	-4	61	4,5	L Med. frontaler Gyrus (BA6)
		-6	11	47	4,4	L Cingulum (BA24)
		8	11	51	4,0	R Med. frontaler Gyrus (BA6)
		8	32	40	3,7	R Cingulum (BA32)
		19	4	58	3,7	R Mittl. frontaler Gyrus (BA6)
		5	42	37	3,5	R Med. frontaler Gyrus (BA8)
137	<0,001	-6	-11	2	4,4	L Thalamus
		8	-25	-16	4,4	R Mittelhirn: Nucleus ruber
		-6	-18	-9	4,2	L Mittelhirn: Nucleus ruber
		12	-14	9	4,2	R Thalamus
		5	-11	2	4,1	R Thalamus
		8	-11	-13	4,0	R Mammillarkörper
		-3	-21	-20	4,0	L Mittelhirn: Substantia nigra
		12	-21	19	3,4	R Thalamus
68	0,003	-34	21	12	4,3	L Insula (BA13)
		-27	28	-2	4,3	L Claustrum
40	0,031	33	-53	47	4,2	R Sup. parietaler Lobulus (BA7)
42	0,026	-27	-63	40	4,2	L Präcuneus (BA7)
		-24	-70	30	3,5	L Präcuneus (BA31)

Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
k	p _{FWEc}	X	y	z	Z	
<u>Anhang 9 (fortgesetzt)</u>						
Sichere Wahl > Riskante Wahl						
93	<0,001	-55	25	2	6,0	L Inf. frontaler Gyrus (BA45)
		-41	32	-16	3,7	L Inf. frontaler Gyrus (BA47)
295	<0,001	15	49	40	5,4	R Sup. frontaler Gyrus (BA8)
		-6	56	19	5,3	L Med. frontaler Gyrus (BA9)
		-13	53	26	4,9	L Sup. frontaler Gyrus (BA9)
		-13	42	47	4,8	L Sup. frontaler Gyrus (BA8)
		-20	56	30	4,4	L Sup. frontaler Gyrus (BA9)
		8	56	23	4,4	R Med. frontaler Gyrus (BA9)
		-13	32	47	3,9	L Sup. frontaler Gyrus (BA6)
		-20	25	51	3,8	L Sup. frontaler Gyrus (BA6)
		-13	28	58	3,7	L Sup. frontaler Gyrus (BA6)
		-10	21	61	3,6	L Sup. frontaler Gyrus (BA6)
223	<0,001	-45	-70	23	5,2	L Mittl. temporaler Gyrus (BA39)
		-38	-53	26	5,1	L Sup. Temporaler Gyrus (BA22)
		-38	-77	37	3,6	L Sup. occipitaler Gyrus (BA19)
		-62	-56	5	3,5	L Mitt temporaler Gyrus (BA21)
317	<0,001	15	-95	12	5,1	R Cuneus (BA17)
		33	-46	-6	4,8	R Parahippocampaler Gyrus (BA19)
		19	-81	-6	4,7	R Lingualer Gyrus (BA18)
		8	-70	-2	4,3	R Cerebellum: Culmen
		-13	-77	-9	4,3	L Cerebellum: Declive
		22	-49	-13	4,0	R Cerebellum: Culmen
		19	-67	-13	3,7	R Cerebellum: Declive
		-6	-60	2	3,6	L Cerebellum: Culmen
		19	-84	37	3,4	R Cuneus (BA19)
89	0,001	50	-70	26	5,1	R Mittl. temporaler Gyrus (BA39)
		43	-60	26	3,9	R Mittl. temporaler Gyrus (BA39)
103	<0,001	-52	4	-30	4,8	L Mittl. temporaler Gyrus (BA21)
		-62	-18	-9	4,6	L Mittl. temporaler Gyrus (BA21)
38	0,037	61	-18	2	4,4	R Sup. Temporaler Gyrus (BA41)
		61	-7	-13	4,4	R Sup. Temporaler Gyrus (BA22)
		22	-46	65	4,4	R Präcuneus (BA7)
		22	-28	61	3,8	R Parazentraler Lobulus (BA3)

Anmerkungen: BA – Brodmann-.Areal. FWec – Familywise error, cluster-level corrected. L/R – links/ rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute.

Anhang 10. Studie C (Risky Gains) – Positive Korrelationen mit Prozentanteil der sicheren Wahlreaktionen für Kontrast *Riskante versus Sichere Wahl*: Signifikante Assoziationen ($p < 0,05$ FWE, cluster-level) für Gesamtgruppe

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
Riskante > Sichere Wahl							
<i>Positive Korrelation mit % Sichere Wahlen</i>	100	<0,001	36	-39	37	5,2	R Inf. Parietaler Lobulus (BA40)
	64	0,003	1	-28	-16	5,0	R Mittelhirn: Nucleus ruber
			15	-4	2	4,0	R Thalamus
			8	-25	-2	4,0	R Thalamus
			-3	-28	-6	3,9	L Mittelhirn: Nucleus ruber
			12	-18	-6	3,7	R Mittelhirn
	249	<0,001	8	14	40	5,0	R Cingulum (BA32)
			12	32	30	4,5	R Cingulum BA32)
			-6	35	16	4,3	L Anteriores Cingulum (BA32)
			-10	7	47	4,1	L Cingulum (BA24)
			-6	18	30	3,9	L Cingulum (BA24)
			5	39	19	3,4	R Anteriores Cingulum (BA32)
	75	0,001	-27	28	-2	4,9	L Claustrum
			-31	21	-13	4,2	L Insula (BA47)
			-34	11	-9	3,7	L Claustrum
	99	<0,001	36	0	40	4,8	R Mittlerer frontaler Gyrus (BA6)
			50	11	23	4,1	R Inferiorer frontaler Gyrus (BA9)
			36	7	30	4,0	R Präzentraler Gyrus (BA6)
			40	0	58	3,1	R Mittlerer frontaler Gyrus (BA6)
	45	0,017	-45	-60	-9	4,6	L Fusiformer Gyrus (BA37)
	43	0,021	33	-70	37	4,5	R Präcuneus (BA19)
	111	<0,001	-38	-42	40	4,5	L Inf. parietaler Lobulus (BA40)
			-55	-32	40	4,1	L Inf. parietaler Lobulus (BA40)
			-48	-42	51	3,7	L Inf. Parietaler Lobulus (BA40)
	57	0,006	29	21	-2	4,5	R Nucleus lentiformis
			50	14	-2	3,9	R Insula (BA13)
			29	21	-13	3,5	R Claustrum
			54	25	2	3,4	R Inferiorer frontaler Gyrus (BA45)
	91	<0,001	-45	4	33	4,5	L Präzentraler Gyrus (BA6)
			-52	14	26	4,3	L Inferiorer frontaler Gyrus (BA9)

	Cluster-Statistik		Submaxima (MNI)			Max.	Anatomische Region
	k	p _{FWEc}	x	y	z	Z	
<i>Anhang 10 (fortgesetzt)</i>							
<i>Positive Korrelation mit % Sichere Wahlen (fortgesetzt)</i>	42	0,023	-24	-70	44	4,3	L Präcuneus (BA19)
			-31	-81	30	3,9	L Mittlerer occipitaler Gyrus (BA19)
			-27	-60	47	3,6	L Sup. parietaler Lobulus (BA7)
	34	0,050	-10	11	9	4,3	L Nucleus caudatus
			8	7	12	4,2	R Nucleus caudatus

Anmerkungen: BA – Brodmann-Areal. FWEc – Familywise error, cluster-level corrected. L/R –links/rechts. Max. – Cluster Maximum. MNI – Montreal Neurological Institute.