

# **Langzeitwirkungen von Cannabis-Abhängigkeit in Hinblick auf funktionale Veränderungen der Emotionsregulation**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Constanze Elizabeth Fandrey**  
aus Bonn  
2026

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. René Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Surges, MHBA

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
<b>1. Einleitung</b>	7
1.1. Grundlagen	10
1.1.1. Modell der Emotionsregulation	10
1.1.2. Modifikationsstrategien der Emotionsregulation	11
1.1.3. Zusammenfassung von Modell sowie Modifikationsstrategien der Emotionsregulation	15
1.1.4. Neurophysiologische Grundlagen der Emotionsregulation	16
1.2. Das Endocannabinoidsystem	21
1.3. Cannabis	23
1.3.1. Gebrauch in der Geschichte und heutzutage	23
1.3.2. Wirkung auf den Menschen	25
1.3.3. Abhängigkeit und Behandlung	28
<b>2. Material und Methoden</b>	33
2.1 Probanden	33
2.2 Versuchsaufbau	38
2.3 Analyse der Verhaltensdaten	40
2.4. Grundlagen der fMRT	41
2.4.1. BOLD-Analyse	44
2.5. fMRT Daten	45
2.5.1. fMRT Daten – Erhebung	45
2.5.2. fMRT Daten – Vorverarbeitung	46

2.5.3. First Level Analyse	46
2.5.4. Second Level Analyse	47
<b>3. Ergebnisse</b>	48
3.1 Demographie (der Versuchsteilnehmer)	48
3.2 Ergebnisse der Verhaltensanalyse	51
3.2.1. Craving vor und nach der fMRT-Aufgabe	53
3.3 Ergebnisse der fMRT-Daten	53
3.3.1 Ergebnisse der BOLD-Daten	53
<b>4. Diskussion</b>	56
4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse	56
4.2. Parallelen zu Ergebnissen weiterer aktueller Studien	56
4.3. Substanzübergreifende Erklärungsmodelle	58
4.4. Klinische Anwendung des neuropsychobiologischen Erklärungsmodells	59
4.5. Zusammenhang zwischen Substanzkonsum und gestörter Emotionsregulation	59
4.6. Korrelation psychischer Erkrankungen und Cannabisabhängigkeit	62
4.7. Limitationen der Studie	63
<b>5. Zusammenfassung</b>	67
<b>6. Abbildungsverzeichnis</b>	69
<b>7. Material</b>	70
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	78
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	79
<b>10. Erklärung zum Eigenanteil</b>	93
<b>11. Danksagung</b>	94

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Gyrus cinguli Pars anterior (engl.: <i>Anterior Cingulate Cortex</i> )
ANOVA	Varianzanalyse (engl.: <i>Analysis of Variance</i> )
BDI-II	Beck's Depression Inventory
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BNST	engl.: <i>bed nucleus of the stria terminalis</i> , Nucleus Striae terminalis
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat (engl: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i> )
CB1/2	Cannabinoidrezeptor 1/2
dmPFC	dorsomedialer präfrontaler Cortex
ECS	Endocannabinoidsystem
FND	Fragerström Test für Nikotinabhängigkeit
GHB	Gamma-Hydroxy-Buttersäure
fMRT	funktionale Magnetresonanztomographie
ISI	interstimulus intervall
M	Mittelwert
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Protein-Kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
NAc	Nucleus accumbens
NAc-VTA	Nucleus accumbens-ventral tegmental area
OFC	Orbitofrontaler Kortex (engl: <i>cortex</i> )

PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PFC	Präfrontaler Cortex
PNS	Peripheres Nervensystem
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standardabweichung
STAI	State-Trait-Anxiety Inventory
VAS	Visuelle Analogskala
vmPFC	ventromedialer präfrontaler Cortex
WST	Wortschatztest
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Cannabis ist die am häufigsten konsumierte illegale Droge in Deutschland sowie weltweit (Lafaye et al. 2017). Die 12-Monats-Prävalenz in Westeuropa lag 2021 bei 7,81 % (United Nations Drug Report 2021).

Die Prävalenz ist insbesondere unter jüngeren Teilen der Bevölkerung hoch. Laut dem aktuellen Bericht des European Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse geben 15,5 % der 18-34-jährigen Deutschen an, im vergangenen Jahr Cannabis konsumiert zu haben (EMCDDA 2022). Dass Cannabis unter den illegalen Drogen die am häufigsten konsumierte ist, spiegelt sich auch in der Behandlung von Personen mit Abhängigkeitsproblemen wider: Im Jahr 2020 befanden sich in 25 europäischen Ländern 80.000 Klient:Innen in einer Entzugsbehandlung für Cannabis. Für 45 % aller Klient:Innen war diese die erste Entzugsbehandlung (EMCDDA 2022).

Langfristig entwickeln 10 % der regelmäßigen Konsument:Innen eine Abhängigkeit (Hamilton und Tracy 2020), dem gegenüber steht ein Prozentsatz von 17 % für Kokain, 15 % für Alkohol und 23 % für Heroin (Feist 2019).

Cannabis als Abhängigkeit-verursachende Substanz und die Cannabisabhängigkeit sind mit in die Gruppe der Substanzabhängigkeiten nach den internationalen Diagnostischen Systemen für psychiatrische Erkrankungen (ICD/DSM) aufgenommen. Die akuten Effekte von Cannabis sind im Vergleich ausführlicher untersucht als die Langzeitfolgen. Für unsere Studie war es wichtig, zwischen einem regelmäßigen Freizeitkonsum und einem Konsum zu unterscheiden, der Kriterien einer Abhängigkeitserkrankung erfüllt. Das DSM-V unterscheidet in der Diagnostik nicht zwischen einem schädlichen Gebrauch und einer Abhängigkeitsstörung, sondern subsummiert diese unter Substanzgebrauchsstörung und unterteilt in leicht (2-3 Punkte erfüllt), moderat (4-5 Punkte erfüllt) und schwer (6 und mehr Punkte erfüllt) (Association 2013).

Nach DSM-V wird eine Substanzgebrauchsstörung anhand der folgenden Punkte diagnostiziert (Pacchiarotti et al. 2013): (1) Gefährlicher Konsum, (2) Soziale/persönliche Probleme als direkte Konsequenzen aus dem Konsum, (3) Vernachlässigung von *major roles* (engl.: Hauptrollen, gemeint sind soziale der gesellschaftliche Rollen und

Verpflichtungen), (4) Entzugssymptome bei Pausierung der Einnahme, (5) Erhöhte Toleranzbildung, (6) Konsum größerer Mengen oder über einen längeren Zeitraum nötig, um den gleichen Effekt wie zu Beginn des Konsums zu erzielen, (6) Wiederholte (frustrane) Versuche, den Konsum einzustellen, (7) Hohes Zeitaufkommen für den Konsum, (8) Physische/psychische Folgeschäden und dennoch fortgesetzter Konsum, (9) (Freizeit-) Aktivitäten/Hobbies werden/wurden aufgegeben, (10) Craving (Verlangen) nach der Substanz zwischen den Konsumgelegenheiten.

Zur Unterscheidung zwischen Freizeitkonsum, schädlichem Gebrauch und Substanzabhängigkeit zogen wir den auf dem DSM-V basierenden *Mini-International Neuropsychiatric Interview M.I.N.I.* hinzu, bei dem mehr als drei Kriterien erfüllt werden mussten (s. Kapitel 3.1.)

Für die neurobiologische Grundlage der Abhängigkeitsdynamik wurde in den vergangenen Jahren ein Erklärungsmodell entwickelt, welches Abhängigkeitserkrankungen vermehrt als chronische Erkrankungen des Gehirns betrachtet. Hier unterteilt der aktuelle Stand der Forschung in drei Phasen, welche aktuell drei unterschiedlichen neuroanatomischen Strukturen zugewiesen werden: zunächst kommt die Phase der Antizipation und Vorbereitung des Konsums. Diese ist oft durch impulsives Verhalten sowie Gefühlen starken Verlangens gekennzeichnet und findet im präfrontalem Cortex (PFC, inkl. ACC, inferiorer PFC und lateraler orbitofrontaler Cortex, OFC) und der Inselrinde statt. Auf diese Phase folgt die Rauschphase, welche sich hauptsächlich in den Basalkernen und hier vor allem im NAc-VTA (Nucleus accumbens-ventral tegmental area) abzuspielen scheint. Im Anschluss folgt nach Ausnüchterung die Entzugsphase, welche durch Craving und insgesamt negative Emotionen gekennzeichnet ist. Diese Phase findet vor allem in der Amygdala und den Habenulae statt. Diese drei Phasen bilden einen Kreislauf, sodass anschließend an die Phase des Entzuges wieder die Planung, Beschaffung und Vorbereitung des nächsten Konsums folgt (Koob und Volkow 2016) und der Konsum bzw. die (sich entwickelnde) Abhängigkeitserkrankung so aufrecht erhalten wird.

Diese Regionen spielen ebenfalls eine Rolle in neurobiologischen Erklärungsansätze der Emotionsregulation (Wilcox et al. 2016) und scheinen eben auch bei einer Abhängigkeitserkrankung eine Rolle zu spielen (Koob und Volkow 2016).

Jeden Tag ist der Mensch einer Vielzahl von äußeren Stimuli ausgesetzt. Eine nicht geringe Anzahl dieser Umwelteinflüsse kann negative Auswirkungen auf seine Stimmung haben (Kessler 1997; Smoller 2016; Kim und Kim 2017). Für eine funktionierende psychische Gesundheit, aber auch für ein intaktes Sozialleben, ist es deshalb wichtig, eine erfolgreiche Emotionsregulation durchführen zu können, also sich von solchen negativen Stimuli distanzieren zu können, beziehungsweise, sie neu und – je nach der Situation – gegebenenfalls positiver zu bewerten (John und Gross 2004). Unfähigkeit, mit diesen äußeren Einflüssen adäquat umgehen zu können, führt zu einer erhöhten Rate von psychischen Erkrankungen (John und Gross 2004) und kann ein Risikofaktor für ungesunde Verarbeitungsmechanismen sein; Substanzabhängigkeit ist einer davon (Quinn und Fromme 2010; Wang et al. 2018).

Besonders bei psychischen Erkrankungen, die ihren Ursprung und Beginn bereits in der Kindheit haben können, zum Beispiel Aufmerksamkeitsstörungen und Depressionen, zeigen betroffene Personen häufig Substanzabhängigkeit im Verlauf ihres Erwachsenenlebens (Groenman et al. 2017). Auf der anderen Seite können auch subklinische Verhaltensmuster zu Drogenmissbrauch führen.

Wie oben bereits erwähnt, weisen viele Menschen mit unterschiedlichen Substanzabhängigkeiten auch Veränderungen der Emotionsregulation (Wilcox et al. 2016) auf. Ob diese Veränderungen auch bei Cannabisabhängigkeit auftreten, ist bis dato noch nicht eingehend untersucht.

In der vorliegenden Studie wurde nun untersucht, ob langjähriger Cannabiskonsum, welcher die nach ICD-10 und DSM-V gängigen Kriterien einer Abhängigkeit erfüllt, mit einer eingeschränkten Emotionsregulation assoziiert ist. Mithilfe von fMRI-Untersuchungen wurde die Fähigkeit zur Emotionsregulation bei Langzeitcannabiskonsumenten, welche die Kriterien einer Substanzabhängigkeit erfüllen, im Hinblick auf die Verarbeitung negativer Stimuli und der damit verbundenen Hirnaktivierung im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden getestet.

In vorangegangenen Untersuchungen konnte eine eingeschränkte Emotionsregulation in Hinblick auf die Distanzierung zu negativen Emotionen bei regelmäßigem Cannabiskonsum ohne Kriterien zur Substanzabhängigkeit festgestellt werden (Zimmermann et al. 2017). In der fMRI-Untersuchung wurde hier eine Überaktivierung beidseits im Gyrus praecentralis, im mittleren Bereich des ACC und im supplementärmotorischen Kortex festgestellt. Eine Überaktivierung von lateralen und medialen präfrontalen Hirnregionen und eine eingeschränkte Kommunikation zwischen Frontalhirn und dem limbischen System während der Ausübung von *Reappraisal*-Aufgaben wurde als ineffektive Regulation von negativen Emotionen erklärt. In der vorliegenden Studie ging es nun darum, funktionelle Veränderungen der Emotionsregulation bei cannabisabhängigen Personen zu detektieren.

Auf Basis der vorhergehenden Befunde wurde hypothetisiert, dass bei Teilnehmern mit einer Cannabisabhängigkeit nach ICD-10/DSM-V Kriterien, ebenfalls eine schlechtere Leistung bezüglich der Neubewertung (engl.: *Reappraisal*) negativer Stimuli sowie eine kompensatorische frontale Überaktivierung zu finden sind.

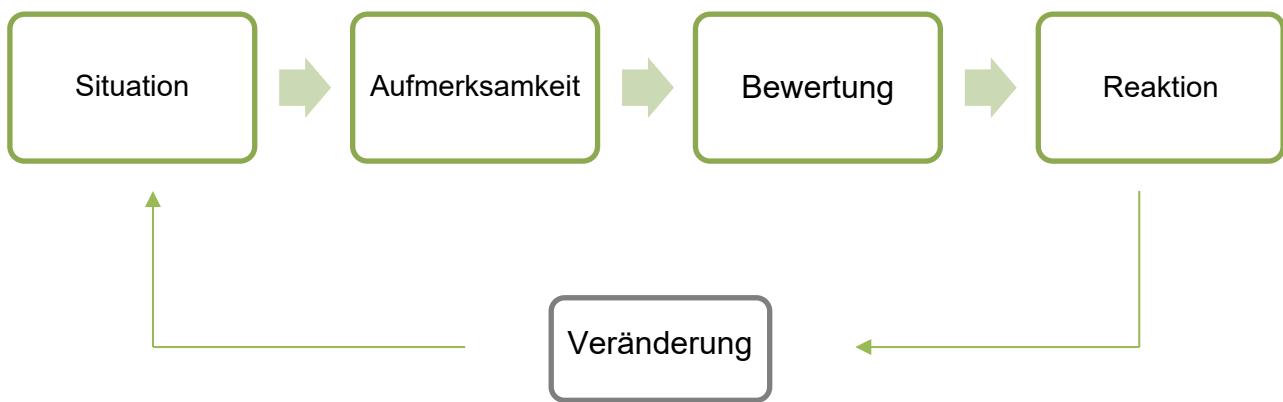
## 1.1 Grundlagen

### 1.1.1 Modell der Emotionsregulation

Wie oben beschrieben, ist es für den in einem Sozialgefüge lebenden Menschen von ausgesprochener Bedeutung, Einfluss auf seine Emotionen nehmen zu können. Nach dem aktuellen Stand der Forschung sieht das Modell für Emotionsregulation (engl.: *The Modal Model of Emotion*) (Gross 2015) wie folgt aus (s. Abb. 1a):

An erster Stelle steht eine Situation (1), tatsächlich real, aber auch erinnert oder frei erfunden, mit der sich das Individuum konfrontiert sieht. Wichtig für das Modell der Emotionsregulation ist, dass diese Situation auch emotional relevant ist, in welcher Ausprägung auch immer. Als nächsten Schritt wendet das Individuum dieser Situation seine Aufmerksamkeit (2) zu. Es folgt die Bewertung (3) derselben (engl.: *Appraisal*). Am Ende steht die emotionale Reaktion (4) (engl.: *Response*) (Gross 2015). Die Reaktion oder Antwort auf eine Situation kann diese wiederum beeinflussen und verändern, sodass das Modell eine Feedback-Möglichkeit besitzt (Gross 2015).

Als Anwendungsbeispiel wäre eine Situation zu denken, in der unserem Protagonisten im Keller eine Spinne über den Fuß läuft. Die Person aus unserem Beispiel wendet dieser Situation durch einen taktilen und visuellen Reiz gesteuert ihre Aufmerksamkeit zu, bewertet die Situation und reagiert mit Überraschung, vielleicht auch Ekel oder Angst auf das Geschehen. Sie läuft aus dem Zimmer und entfernt sich so aus dieser negativen Emotionen hervorruenden Lage. Dann bittet sie vielleicht ihren Partner oder ihre Partnerin, in den Raum zu gehen, nach dem Tier zu schauen und es ins Freie zu bringen. Durch dieses Verhalten verändert die Person die Ausgangssituation, in diesem Beispiel wird die Situation sogar komplett beseitigt.



**Abb.1a.** Vereinfachtes Modell der Emotionsregulation (Gross 2015)

Ein Individuum sieht sich in einer Situation, schenkt dieser Aufmerksamkeit, bewertet diese und reagiert. Die Reaktion wiederum beeinflusst die Situation (schmale grüne Pfeile) und der Prozess der Emotionsregulation beginnt erneut.

### 1.1.2 Modifikationsstrategien der Emotionsregulation

Aus diesem Modell ergeben sich nun die verschiedenen Möglichkeiten der Emotionsregulation (engl.: *The Process Model of Emotion Regulation* (Gross 2015)). Der Mensch kann an jedem dieser vier Punkte durch sein Verhalten oder Denken ansetzen und das Endergebnis beeinflussen. Zuerst besteht die Möglichkeit der Auswahl einer Situation. Er kann der Situation entweder zum Beispiel komplett aus dem Weg gehen,

wenn es sich um eine handelt, die eher negative Emotionen hervorruft, oder aber eine, die positive Emotionen verstkt hervorruft, herbeifren (Gross 1998a).

Wenn er sich in einer Situation befindet, kann er diese selbst durch sein Verhalten beeinflussen und somit verändern (Gross 2015).

Als nächste Möglichkeit besteht die bewusste Entscheidung, welchen Dingen, Situationen, Emotionen er Aufmerksamkeit schenkt. Diese Strategie hat auch unter dem Begriff gerichtete Aufmerksamkeit oder Achtsamkeit (engl.: *Mindfulness*) einen Einzug in das öffentliche Leben und die klinische Psychologie erhalten und erfreut sich dort breiter Beliebtheit (Creswell 2017). Diese Praxis hat ein breites Wirksamkeitsspektrum, so konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Achtsamkeitstraining das Risiko einer erneuten depressiven Episode verringert (Ma und Teasdale 2004).

Eine weitere Strategie der Aufmerksamkeitsvernderung ist die Ablenkung. Indem sich der Mensch mit etwas anderem beschäftigt und seine Aufmerksamkeit auf ein anderes Thema lenkt, lassen sich die negativen Emotionen abwenden (Sheppes und Gross 2011). Besonders sehr starke negative Emotionen lassen sich so abschwächen oder abwenden (Urry 2010; Sheppes et al. 2011).

Der Ablenkung gegenüber gestellt stehen das Grübeln und das Sich-Sorgen-Machen (Campbell-Sills 2007), beides psychologische Mechanismen, die in extremer Ausprägung einen Krankheitswert haben können und Leidensdruck erzeugen, beispielsweise im Rahmen einer Depression (Nolen-Hoeksema und Morrow 1993) oder einer Zwangsstörung (Borkovec und Inz 1990).

Schließlich gibt es die Möglichkeit, die Bewertung einer Situation so zu verändern, sodass sich die emotionale Bedeutung dementsprechend zum Positiven verändert (engl.: *Cognitive Change*). Hier sind vor allem zwei wichtige Strategien zu nennen: das *Reappraisal* (engl. Neubewertung) und das Sich-Distanzieren. *Reappraisal* zeigt sich, anders als die Ablenkung, vor allem bei Situationen mit mäßig- bis niedrig-negativer Auswirkung als effektiv (Sheppes et al. 2011). Konkret bedeutet es beispielsweise eine Situation in den Gesamtkontext einzuordnen und durch eine Neubewertung anhand anderer Kriterien eine positivere emotionale Reaktion zu erzeugen. Beim *Reappraisal*

handelt es sich um ein ausgiebig untersuchtes Phänomen; es konnte nachgewiesen werden, dass es sowohl subjektives Wohlbefinden verbessert (Gross 1998b) als auch physiologisches (Jackson et al. 2000) und neurologisches Emotionsempfinden beeinflusst.

Die vierte Möglichkeit der Emotionsregulation beinhaltet die Beeinflussung der Reaktion auf die Situation (engl.: *Response Modulation*). An erster Stelle wäre hier der Konsum legaler und illegaler Drogen zu nennen, durch den körperliche und besonders emotionale Reaktionen auf eine Situation durch die Einnahme verschiedener Stimulanzien beeinflusst werden. Beispielweise kann der Konsum von Zigaretten zu milden anxiolytischen und antidepressiven Effekten führen (Picciotto et al. 2002). Im Kontext des Konsums von Cannabis ist eine substanz-induzierte Entspannung als Wirkmechanismus denkbar (Grotenhermen 2003).

Eine weitere Möglichkeit ist das Schlafen, besonders die Rapid Eye Movement-Schlafphase. REM-Schlaf reguliert die Aktivität der Amygdala und somit in einem der emotionsverarbeitenden Hirnbereiche herab, sodass der Mensch nach dem Aufwachen weniger negative Emotionen erlebt (Walker 2009). Dazu kommt, dass REM-Schlaf nicht nur das emotionale Wohlbefinden verbessert, sondern auch der Mangel an Schlaf als zusätzlicher Stressor vermehrt negative Emotionen hervorruft (Glosemeyer et al. 2020). Auch sportliche Betätigung verbessert das emotionale Wohlbefinden (Oaten und Cheng 2006), sowohl punktuell, als auch bei regelmäßiger sportlicher Aktivität.

Zu guter Letzt wäre noch die Unterdrückung der mimischen Reaktion zu nennen (engl.: *Expressive Suppression*), wobei das Individuum angehalten wird, mimische Auswirkungen von Emotionen bewusst zu unterdrücken. Auch diese Strategie ist eine Möglichkeit, negative Gefühle zu verringern (Kochanska et al. 2001), wobei die Daten auch darauf hinweisen, dass *expression suppression* mehr Schaden anrichten könnte, als dass das Individuum davon profitiert. So wurden negative soziale Konsequenzen beschrieben (Butler et al. 2003) als auch die Tatsache, dass unverhältnismäßig viele Ressourcen auf diese Strategie verwendet werden, welche in keinem Verhältnis stehen zu dem vergleichsweise geringen Nutzen (Richards 2004).

An unserem Beispiel veranschaulicht könnte die Person ihre negativen Emotionen in Bezug auf das Zusammentreffen mit der Spinne im Keller wie folgt regulieren: An erster Stelle wäre es möglich, Situationen zu meiden, in denen sie einer Spinne begegnen könnte, also beispielsweise nicht mehr in den Keller gehen. Dieses Verhalten muss aber nicht immer von Erfolg gekrönt sein und kann, je nachdem wie rigoros unsere Beispieldurchstellerin dieses Verhalten anwendet, auch in ein belastendes Verhalten münden und sie in ihrem Alltag einschränken.

Als nächstes wäre im Rahmen der Situationsmodifikation denkbar, immer erst den Partner oder die Partnerin in den Raum zu schicken, um ein Zusammentreffen mit einer Spinne zu vermeiden.

Im Rahmen der Aufmerksamkeitsrichtung wäre Ablenkung von der Situation gut denkbar.

Durch die Neubewertung könnte die Person sich zum Beispiel denken: ‚Die Spinne hat mehr Angst vor mir, wenn ich plötzlich in den Keller komme, ist ihr schnelles Weglaufen eher als Fliehen zu interpretieren, denn als Angriff.‘

Zu guter Letzt ist noch die *Response Modulation* zu nennen. Konkret an diesem Beispiel orientiert wäre das zum Beispiel, der Versuch, ein erschrecktes Aufschreien oder die mimische Expression des Ekels zu unterdrücken oder ‚auf den Schreck‘ ein alkoholisches Getränk zu sich zu nehmen.

In dieser Studie geht es vor allem darum, den Mechanismus des *Reappraisal* zu untersuchen und in welcher Hinsicht dieser bei Cannabisabhängigen durch den langjährigen Konsum verändert oder genauer gesagt sogar eingeschränkt ist. Wie oben bereits erwähnt, kann Emotionsregulation so bei Substanzabhängigkeit eine zentrale Rolle einnehmen (Quinn und Fromme 2010), weshalb es besonders wichtig ist, diesen Zusammenhang näher zu untersuchen.

*Reappraisal* ist vor verschiedenen Gesichtspunkten interessant zu untersuchen. Zuerst hat es einen realitätsnahen Ansatz; nicht jede Situation kann durch modifizierendes oder gänzlich vermeidendes Verhalten beeinflusst werden. In manchen Situationen gibt es schlichtweg keine beeinflussbaren Faktoren, in anderen wiederum bedeutet ein Vermeidungsverhalten einen starken Einschnitt in z.B. das soziale Leben, bei dem im

Extremfall eine Person aufgrund der Vermeidungsstrategie das Haus nicht mehr verlässt. *Reappraisal*, wenn erlernt und angewendet, braucht vergleichsweise wenig z.B. materielle oder finanzielle Ressourcen und zieht weniger negative soziale Konsequenzen nach sich als beispielsweise Vermeidungsverhalten. Es ist zudem eine Technik aus dem Bereich der Kognitiven Verhaltenstherapie (engl.: *Cognitive Behavioural Therapy*) und somit auch therapeutisch nutzbar, wenn sich hier ein therapeutischer Ansatz finden ließe.

Es wird vermutet, dass bei langjährigem Cannabiskonsum, welcher die Kriterien einer Abhängigkeit erfüllt, das *Reappraisal* als zentral untersuchter Mechanismus zur Emotionsregulation eingeschränkt ist. Zeigt sich der *Reappraisal*-Erfolg als eingeschränkt, werden die cannabisabhängigen Personen einen geringeren Erfolg ihrer Emotionsregulation erfahren.

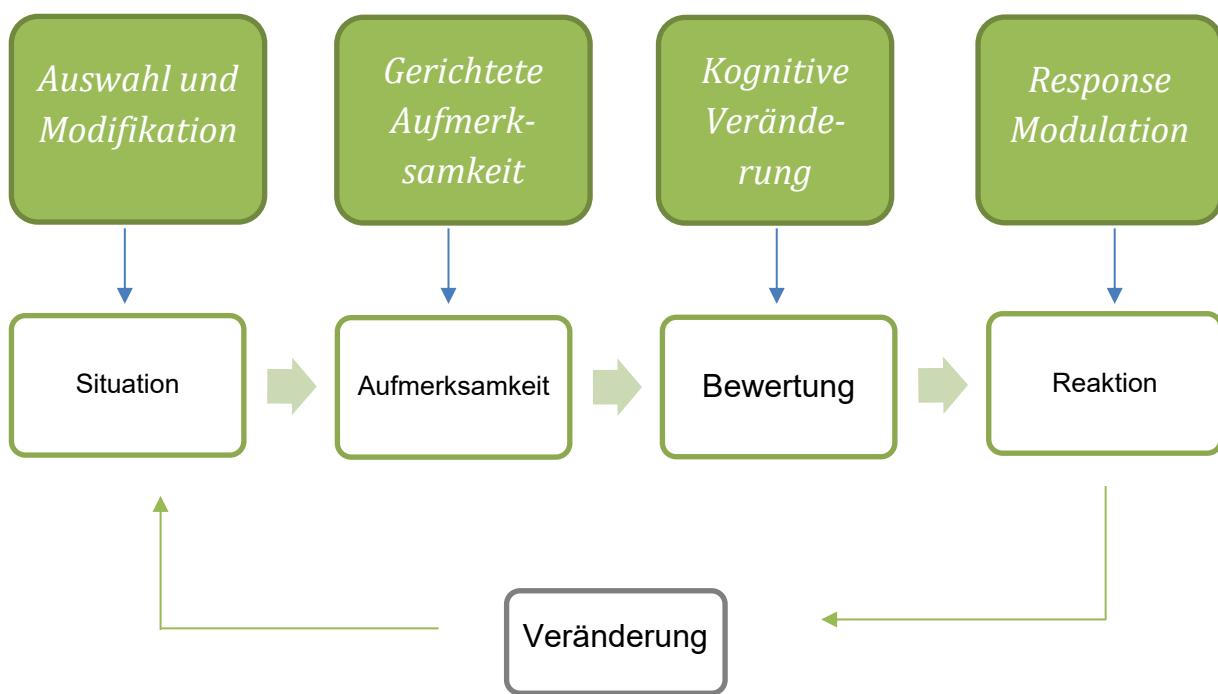
#### 1.1.3. Zusammenfassung von Modell sowie Modifikationsstrategien der Emotionsregulation

Somit lassen sich die verschiedenen Strategien der Emotionsregulation wie folgt zusammenfassen (Abbildung Ib):

1. Situationsauswahl und -modulation
2. Gerichtete Aufmerksamkeit
  - a. Achtsamkeit
  - b. Ablenkung
  - c. Grübeln
  - d. Sich-Sorgen-Machen
3. Kognitive Veränderung
  - a. *Reappraisal*
  - b. Distanzieren

#### 4. Response Modulation

- a. Schlaf
- b. Sportliche Betätigung
- c. Unterdrückung der mimischen Reaktion
- d. Substanzkonsum



**Abb. 1b.** Vereinfachtes Modell der Emotionsregulation mit Modifikationsstrategien (Gross 2015). Senkrechte blaue Pfeile: Jeweilige Beeinflussung. Grüne Pfeile: Reaktion bewirkt Veränderung und beeinflusst die Situation.

##### 1.1.4. Neurophysiologische Grundlagen der Emotionsregulation

Für eine erfolgreiche Emotionsregulation ist nach dem aktuellen Stand der Forschung ein funktionelles Zusammenspiel von fronto-kortikalen Arealen mit Regionen des limbischen Systems notwendig:

Die Amygdala ist ein Verbund aus verschiedenen Kernen und ein zentraler Teil des limbischen Systems. Sie nimmt unter anderem eine entscheidende Rolle in der Wahrnehmung und Verarbeitung positiver und negativer Emotionen ein (Davis und Whalen 2001; Phan et al. 2002; Sato et al. 2002; Janak und Tye 2015) und steht in Verbindung mit diversen Regionen, welche sie beeinflussen und regulieren können: durch vielfache neuronale Kommunikationswege ist die Amygdala mit eben jenen präfrontalen Regionen verbunden. Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) (Bracht et al. 2009) (Johansen-Berg et al. 2008), der orbitofrontale Cortex (OFC) und der anteriore Gyrus cinguli (ACC) (Ochsner et al. 2002; Lévesque et al. 2003; Urry et al. 2006; Blair et al. 2007) sind hier an erster Stelle als kortikale Regionen zu nennen. Diese Regionen werden als frontale Regulationszentren der limbischen Regionen, insbesondere der Amygdala gesehen (Beauregard et al. 2001; Ochsner et al. 2002; Urry et al. 2006).

Vereinfacht dargestellt, werden äußere Einflüsse über den somatosensorischen Kortex und den Thalamus an die Amygdala weitergeleitet; vor allem der basolateralen Subregion der Amygdala (BLA) kommt bei der Reaktion auf negative externe Stimuli eine besondere Bedeutung zu. Zudem weist diese Region der Amygdala starke bidirektionale Verbindungen mit kortikalen Regionen (Janak und Tye 2015) auf. Diese frontalen Regionen wiederum beeinflussen und regulieren die Amygdala und spielen somit eine gravierende Funktion bei der Regulation der entsprechenden Emotionen.

Die Efferenzen des BLA sind vor allem subkortikale Regionen, hier vor allem der Nucleus accumbens (NAc), der Nucleus Striae terminalis (BNST, engl.: *bed nucleus of the stria terminalis*) und der Nucleus centralis amygdalae (CeA, engl.: *Central nucleus of the amygdala*). Diese Strukturen sind vermutlich für eine weitere Beurteilung des Stimulus als auch die Umsetzung defensiver Verhaltensweisen von Bedeutung (Janak und Tye 2015).

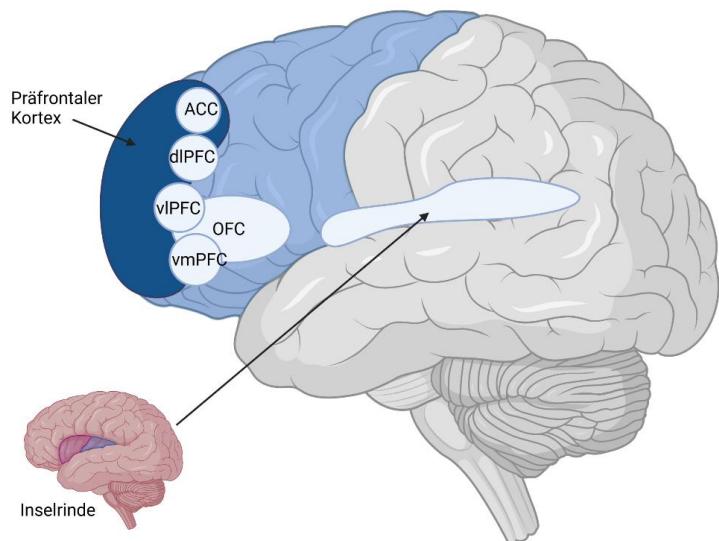
Mit Bezug auf die frontalen regulatorischen Regionen konnte gezeigt werden, dass besonders der ACC und der angrenzende ventromediale PFC (VMPFC) vor allem an der impliziten Regulation, und der laterale und dorsomediale PFC (DMPFC) vor allem an der willentlichen Regulation von Emotionen beteiligt sind (Etkin, Buchel, et al. 2015; Wilcox et al. 2016). Der dorsolaterale Teil des PFC ist insbesondere involviert in der Koordination und Umsetzung exekutiver Funktionen, welche der persönlichen Zielsetzung oder

Überzeugung eines Individuums entsprechen und zudem wichtig für die kognitive Regulation von negativen Emotionen (Davidson et al. 2000).

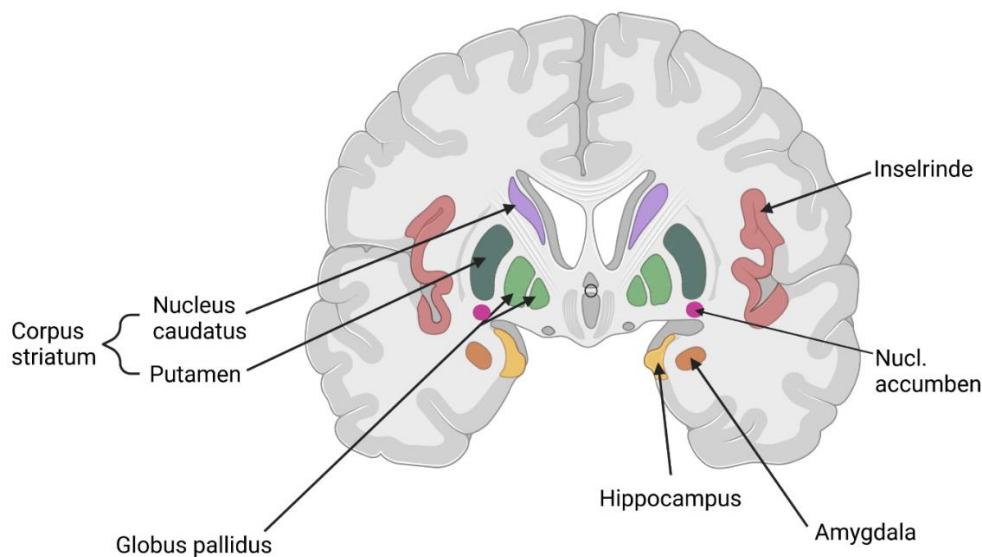
Der ACC ist verbunden mit verschiedenen kortikalen Regionen (Teilen der Inselrinde, dorsolateralen und orbitofrontalen Anteilen) und subkortikalen Regionen. Der ACC wird während einer Reihe von emotionalen und kognitiven Prozessen aktiviert. Aktuell wird vermutet, dass die Aktivierung des ACC vor allem Reaktionsverhalten beeinflusst, welches auf schwierige und für das Individuum herausfordernde Situationen folgt und dieses teilweise durch das Monitoring der Salienz unterstützt (Gasquoine 2013). Unter Salienz versteht man die Auffälligkeit eines Stimulus und somit die Stärke oder Relevanz eines Reizes. Schließlich der OFC: dieser ist mit der Antizipation von Belohnungs- und Bestrafungsmechanismen assoziiert und somit von zentraler Bedeutung für Lernprozesse (Schoenbaum et al. 2011). Vor allem ist er wichtig für Ergebnis-orientiertes Verhalten (Schoenbaum et al. 2011). Der OFC ist eng mit dem BLA verbunden (Ongür und Price 2000). Menschen mit einer Funktionseinschränkung des OFC treffen bei Reaktionen basierend auf emotionaler Bewertung reproduzierbar Entscheidungen mit zuvor absehbarem schlechtem Outcome (Cardinal et al. 2002), welche denen von Menschen mit Amygdala-Läsionen nicht unähnlich sind in Impulsivität und Verhalten, welches ungeachtet zuvor absehbarer negativer Konsequenzen ist (Bechara et al. 1999).

Emotionen entstehen aufgrund vielfältiger beeinflussender Umweltfaktoren aber zentralerweise auch aus der Bewertung des Individuums ebendieser Faktoren (Cardinal et al. 2002). Das bedeutet für die Emotionsregulation, dass der OFC also Verhalten lenkt, welches anhand der emotionalen Bewertung der Umweltfaktoren Ziel-orientiert ist.

Neben den Verbindungen zur Amygdala ist er außerdem mit dem Striatum verbunden und hier vor allem mit den Anteilen, die mit Belohnung assoziiert sind (Barbas 2007).



**Abb. 2a:** Neuroanatomie des präfrontalen Kortex (dunkelblau) sowie der Inselrinde. Im Hintergrund ist der frontale Kortex hellblau hinterlegt. Created with BioRender.com



**Abb. 2b:** Frontalschnitt durch das menschliche Gehirn. Darstellung der Basalkerne (Corpus striatum und Globus pallidus), Teilen des limbischen Systems (Hippocampus und Amygdala), des Nucleus accumbens sowie der Inselrinde. (Created with BioRender.com)

Wie oben bereits kurz erwähnt unterliegen diese neurophysiologischen Grundlagen der Emotionsverarbeitung und -regulation teilweise expliziten, teils impliziten Mechanismen zur Emotionsregulation. Es gibt verschiedene Strategien, um negative Emotionen bewusst zu beeinflussen und abzumildern (s. Abb. 1b). Zwei der dabei häufig verwendeten

Strategien sind unter anderem das *Reappraisal* und das Sich-Distanzieren von emotionalen Einflüssen. In einem gesunden Maß sind beide Strategien Zeichen psychischer Gesundheit und ein Schutzmechanismus gegenüber potenziell traumatisierenden Geschehnissen.

Dabei ließ sich zeigen, dass bei Anwendung von *Reappraisal* und Sich-Distanzieren zusätzlich zur Amygdala eben jene oben erwähnte frontale Regionen aktiviert werden: nämlich der OFC, das ACC, der DLPFC und der DMPFC (s. Abb. 2a) (Ochsner et al. 2002; Lévesque et al. 2003; Ohira et al. 2006; Urry et al. 2006). Besonders wichtig ist, dass diese Regionen nicht nur eine erhöhte Aktivität bei diesen kognitiven Strategien zeigen, sondern, dass hier auch eine verminderte Aktivität zu verzeichnen ist, wenn die Probanden den emotionalen Stimulus einfach auf sich wirken lassen und nicht versuchen, ihn aktiv zu beeinflussen (Ochsner und Gross 2005; Quirk und Beer 2006).

Allerdings ließ sich zeigen, dass Personen mit einem problematischen Drogenkonsum eine verminderte Kommunikation zwischen Amygdala und PFC aufweisen (Albein-Urios et al. 2013), und außerdem ihre Fähigkeit zur emotionalen Regulation als schlechter einschätzen (Fox et al. 2007). In einer fMRI-Studie zum *Reappraisal* negativer Emotionen beim Betrachten negativer Bilder mit kokainabhängigen Probanden konnte festgestellt werden, dass dieses Probandenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe eine geringere Konnektivität zwischen dem rechten Gyrus frontalis inferior und der Amygdala während des Versuchs, sich von den negativen Bildern zu distanzieren, aufwies. Das weist darauf hin, dass sich bei Kokainabhängigkeit eine gestörte kortikolimbische Interaktion und Konnektivität während der Exposition negativer Emotionen und deren *Reappraisal* findet (Albein-Urios et al. 2014).

Für alkoholabhängige Probanden wurden vergleichbare Ergebnisse in einer fMRI-Studie zu *Reappraisal* und Emotionsverarbeitung erhoben: wohingegen keine signifikanten Unterschiede in der Verhaltensweise festgestellt werden konnten, konnte auf einer neurofunktionalen Ebene eine verringerte Aktivierung beim Betrachten emotionsträchtiger Bilder im zentralen Operculum, also den Teilen des Großhirns, die die Inselrinde bedecken, dem Precuneus und dem Gyrus temporalis superior dargestellt werden (Jansen et al. 2019).

In vorangegangenen Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Menschen mit freizeitlichem Cannabiskonsum, die nicht die Abhängigkeitskriterien erfüllen, eine Veränderung in der Aktivierung und damit konsekutiv eine Störung der Emotionsregulation festgestellt wurde (Zimmermann et al. 2017). In der hier vorliegenden Studie ging es nun darum, festzustellen, ob dies auch bei Cannabisabhängigkeit der Fall ist.

## 1.2. Das Endocannabinoidsystem

Das Endocannabinoidsystem (ECS) ist ein biologisches Neurotransmittersystem, welches aus Endocannabinoiden sowie den Cannabinoid-Rezeptoren besteht. Das ECS befindet sich sowohl im zentralen (ZNS) als auch im peripheren Nervensystem (PNS) (Freitas et al. 2017).

Bei den Endocannabinoiden handelt es sich um endogene, auf Arachidonsäure-basierten Liganden. *N*-Arachidonylethanolamid und 2-Arachidonoylglycerol (s. Abb. 3) sind die beiden am besten erforschten und bis dato die als am wichtigsten erachteten Vertreter, die als retrograde Neurotransmitter an die bis jetzt identifizierten Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 binden (Grotenhermen 2005).



**Abb. 3.** Zwei Vertreter der Endocannabinoide (Scherma et al. 2019): *N*-arachidonylethanolamid „Anandamid“ (links), ananda ist sanskrit: *reines Glück*) und 2-Arachidonoylglycerol (rechts).

Mit Bezug auf die psychoaktiven Effekte ist hauptsächlich der CB1-Rezeptor von Bedeutung, dieser ist vor allem im ZNS, aber auch im PNS zu finden. Im ZNS findet er sich verstärkt exprimiert in frontalen Regionen, dem Striatum und Hippocampus und der Amygdala (Mackie 2008) eben jene Regionen, die an der Emotionsregulation beteiligt

sind (Etkin, Büchel, et al. 2015). Der CB2-Rezeptor scheint nach aktuellem Stand der Forschung keine psychoaktive Wirkung zu haben, er ist zu größeren Teilen neben dem ZNS auch im PNS vertreten (Mechoulam und Parker 2013). Seine Funktion ist nicht wirklich ausreichend geklärt, seine Rolle scheint durch Aktivierung von Mikroglia Entzündungsprozesse zu modulieren und reduzieren (Komorowska-Müller und Schmöle 2020).

Exogen zugeführte Phytocannabinoide, sowie synthetische Cannabinoide oder Endocannabinoide aktivieren  $G_{i/o}$ -Protein gekoppelte Rezeptoren, welche dann die Adenylatcyclase inhibieren und somit zu einer Reduktion der Konzentration von cAMP und einem Anstieg der Konzentration von MAP-Kinase führen (Pertwee 2006). In manchen Fällen sind die Rezeptoren auch an ein  $G_s$ -Protein gekoppelt, welches für die Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration verantwortlich ist (Pertwee 2006). cAMP wiederum blockiert in seiner Rolle als Botenstoff oder auch Second Messenger Calciumkanäle und aktiviert die Kir-K<sup>+</sup>-Kanäle (Kir bzw. IRK, engl.: *inward rectifying potassium channels*) (Bönisch H 2013).

Da es sich bei den meisten CB1 Rezeptoren um  $G_{i/o}$ -Protein gekoppelte Rezeptoren handelt, kommt es zu einer Verminderung der intrazellulären cAMP-Konzentration, was wiederum zu einer Verkürzung der präsynaptischen Aktionspotentiale führt (Elphick und Egertová 2001).

Das Endocannabinoidsystem ist somit involviert und vernetzt mit einer Vielzahl an cerebralen Strukturen, welches es beeinflussen und modulieren kann.

Bisher konnte bereits festgestellt werden, dass das ECS Einfluss auf Neuroendokrine und Entzündungsprozesse, Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung, Depressionen (Huang et al. 2016), Angststörungen, das Belohnungssystem, Gedächtnis und Lernen (Mechoulam und Parker 2013) sowie Appetit (Kirkham und Tucci 2006) nimmt, und zu guter Letzt für die Wirkung und Wirksamkeit von Cannabis als Freizeitdroge und als medikamentösen Ansatz, zum Beispiel in der Schmerzmedizin, eine Rolle spielt.

Das ECS moduliert und initiiert also viele verschiedenste Vorgänge im menschlichen Körper. Für die Ergebnisse dieser Arbeit sind mitunter die Verarbeitung und Regulation von Emotionen von Interesse.

Dass das ECS an verschiedenen Aspekten der Emotionsregulation beteiligt ist, konnte auch im Tiermodell gezeigt werden, wo es Knockout-Mäusen ohne den CB1 Rezeptor deutlich schwerer fiel, negative Konditionierung wieder zu verlernen (Marsicano et al. 2002).

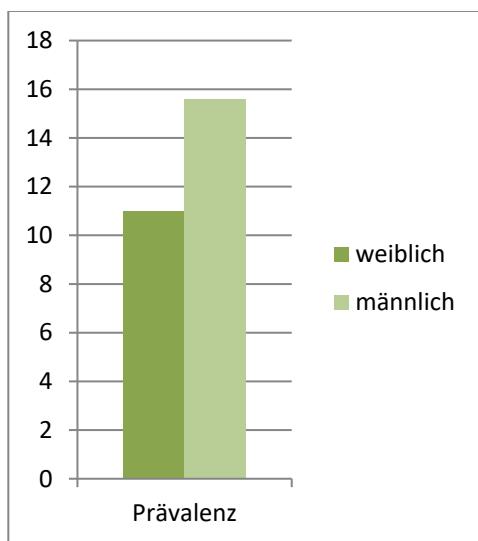
### 1.3. Cannabis

#### 1.3.1. Gebrauch in der Geschichte und heutzutage

Die Hanfpflanze, *Cannabis sativa*, ursprünglich nativ in Zentral- und Südasien (Lambert 2009) ist eine der ältesten Nutz- und Ziehpflanzen des modernen Menschen. Hanffasern werden zum Beispiel zur Herstellung von Kleidung oder Papier verwendet, die Samen werden zu Öl weiterverarbeitet oder zu Mehl.

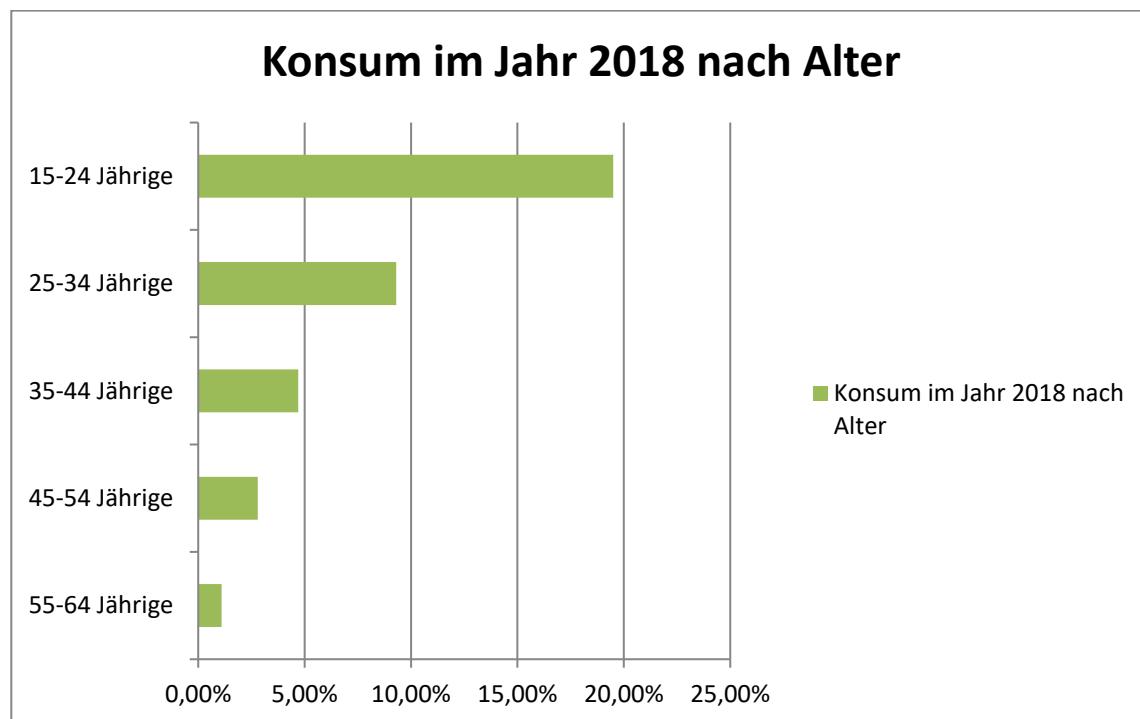
Der Gebrauch von Cannabis vor allem in einem entheogenen Kontext, also das Herbeiführen und zunutze machen der psychoaktiven Wirkung in einem spirituellen Kontext (Rätsch 2005), geht bis auf 2000 Jahre vor unserer Zeitrechnung zurück. Im medizinischen Kontext wird Cannabis ebenfalls seit mehr als 2000 Jahren vor allem im asiatischen Raum verwendet (Zuardi 2006), Einzug in die westeuropäische Medizin erhielt es Mitte des 19. Jahrhunderts (Zuardi 2006).

Besonders unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist Cannabis eine beliebte und häufig konsumierte Substanz. So geben 13,3 % der 18-34-jährigen Deutschen an, im vergangenen Jahr, Cannabis konsumiert zu haben (neueste Zahlen: Country Drug Report-Deutschland 2019). Hierbei liegen die Zahlen etwas höher für die befragten männlichen Personen, nämlich bei 15,6 % als für die befragten weiblichen mit 11 % (s. Abb. 4)



**Abb. 4.** Junge Erwachsene (15-34 Jahre), die angegeben haben, im Jahr 2019 Cannabis konsumiert zu haben (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, Country Drug Report 2019)

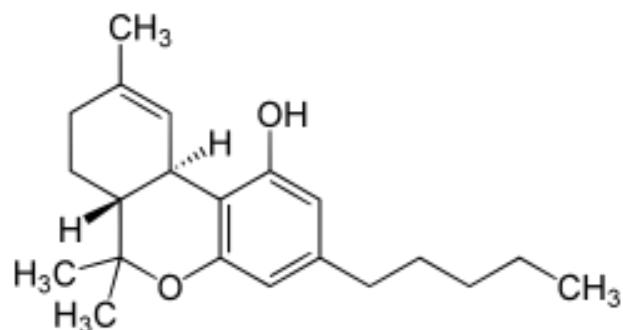
Insgesamt zeigt sich ein deutlich höherer Konsum gerade in den jüngeren Altersgruppen mit dem höchsten Anteil, nämlich fast 20 % in der Gruppe der 15-24-jährigen (s. Abb. 5).



**Abb. 5.** Prävalenz von Cannabiskonsumenten im Jahr 2018 nach Altersgruppen aufgeschlüsselt (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, Country Drug Report 2018). Aufgrund dieser Verteilung erklärt sich, warum wir uns für ein Kollektiv von jungen Erwachsenen in ihren Zwanzigern ( $M=25,82$  Jahre) entschieden. Die Zahlen zeigen sich über die Jahre weitestgehend stabil.

### 1.3.2. Wirkung auf den Menschen

Die Hanfpflanze enthält über hundert Cannabinoide, welche für die Wirkung von Cannabis auf den Menschen verantwortlich sind. Der Hauptwirkstoff der aus der Hanfpflanze gewonnenen psychoaktiven Substanzen ist ein Alkaloid, das  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol,  $\Delta$ -9-THC (s. Abb. 6).



**Abb. 6.**  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol (Grotenhermen 2003)

Cannabis hat psychische und physische Effekte auf den Menschen. Einige sind auf den direkten Einfluss der Substanz zurückzuführen, andere treten erst nach Jahren des regelmäßigen Konsums beziehungsweise der Abhängigkeit auf.

An erster Stelle wäre die akute psychoaktive Wirkung zu nennen, welche von Konsumierenden als das ‚High‘ beschrieben wird. Im Allgemeinen verstehen die Konsument:Innen darunter Wahrnehmungsveränderungen des Selbst, der Umgebung oder der Zeit sowie eine verstärkte Sinneswahrnehmung und je nach Cannabis-Sorte Euphorie oder Entspannung (Bönisch H 2013). Weitere Effekte sind ein eingeschränktes

Kurzzeitgedächtnis oder Konzentrationsstörungen (Broyd et al. 2016) sowie eine Appetitsteigerung (Grotenhermen 2003).

In sehr hohen Dosierungen kann es als Intoxikationserscheinung zu psychotischem Erleben und Halluzinationen kommen (Pearson und Berry 2019). Zeichen einer Überdosierung sind außerdem eine gesteigerte Herzfrequenz, Veränderungen des Blutdrucks, sowie Panikattacken (Grotenhermen 2003).

Die physischen Auswirkungen umfassen konjunktivale Injektionen und einen trockenen Mund (Bönisch H 2013), Übelkeit und Erbrechen (Heller 2021) bis hin zu Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz (Bönisch H 2013). Es gibt bis dato keine verifizierten Todesfälle durch eine Überdosis Cannabis (Calabria et al. 2010).

Wird Cannabis durch Rauchen konsumiert, was mit Abstand die häufigste Art des Konsums ist, so setzt die Wirkung etwa nach wenigen Sekunden ein; das Wirkungsmaximum ist circa nach 15 bis 30 Minuten erreicht, die Wirkung hält dann für zwei bis vier Stunden an (Bönisch H 2013).

Im menschlichen Körper bindet  $\Delta$ -9-THC an die Rezeptoren CB1 und CB2. Dabei hat  $\Delta$ -9-THC die gleiche Affinität wie das körpereigene *N*-arachidonylethanolamid (s. Abb. 3) (Grotenhermen 2005).

So beeinflusst  $\Delta$ -9-THC wiederum das körpereigene menschliche Neurotransmittersystem, das ECS und entfaltet so auch seine Wirkung auf den Menschen. Auch wenn diese Zusammenhänge und Wirkungsweisen nicht abschließend verstanden sind, so zeigt sich, dass in dieser Interaktion der Einfluss auf kognitive Prozesse stattfindet.

Das Endocannabinoidsystem wiederum nimmt Einfluss auf andere Neurotransmittersysteme, so zum Beispiel das dopaminerige System, welches – vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Arbeit – auch im Zusammenhang mit Abhängigkeitserkrankungen steht (Covey et al. 2017).

Die Cannabinoide, die psychotropes Potential haben, wie also zum Beispiel  $\Delta$ -9-THC, erhöhen die Aktivität von dopaminergen Neuronen im ventralen mesolimbischen System (Ameri 1999). Das Ausschütten von Dopamin in den Nucleus accumbens reguliert die Salienz eines Reizes, also die Aufmerksamkeit für und das Verlangen nach einem

belohnenden Stimulus und ermöglicht und erleichtert das motorische Erlernen von Fähigkeiten, die zum Erlangen dieser Belohnung führen (Malenka et al. 2009). Eine Dysregulation dieses Mechanismus spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Substanzmissbrauch (Robison und Nestler 2011). Mit Bezug auf den akuten Einfluss von Cannabis konnte gezeigt werden, dass unmittelbar nach Konsum die direkte Salienz für aufmerksamkeitsabhängiges Verhalten eingeschränkt ist, die Probanden benötigten eine deutlich kürzere Reaktionszeit in Reaktion auf externe Stimuli als ihre Kontrollkohorte (Bhattacharyya et al. 2012), was mit situativ inadäquater Salienz bzw. Aufmerksamkeit gegenüber den zu untersuchenden Stimuli erklärt wurde (Wijayendran et al. 2018).

Für Langzeitkonsument:Innen und Abhängige von Cannabis zeigte sich wiederum eine durchschnittliche Performance hinsichtlich Salienz bei allerdings hintergründigen eingeschränkten neuronalen Prozessen (Wijayendran et al. 2018).

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die akuten Wirkungen auf die Konsument:Innen bei weitem besser und vor allem häufiger beschrieben und erforscht sind als die Langzeitfolgen und -veränderungen.

Weitere Langzeitwirkungen auf neuraler Ebene unter Cannabiskonsum zeigen sich vor allem in jenen cerebralen Regionen, die eine hohe Dichte an CB1-Rezeptoren aufweisen. Abhängig vom Alter bei Erstkonsum und regelhaft konsumierter Menge zeigt sich hier eine Reduktion der grauen Substanz im Temporallappen und Gyrus parahippocampalis sowie dem orbitofrontalem Kortex und der Inselrinde (Battistella et al. 2014). Funktionell spielt sich hier vor allem die Emotionsverarbeitung und die Gedächtniskonsolidierung ab (Yücel et al. 2008).

Insgesamt zeigen sich bei Studien zum Langzeiteffekt unter Cannabiskonsum teilweise widersprüchliche Ergebnisse, das Hauptaugenmerk bei verschiedenen Meta-Analysen liegt vor allem (noch) in dem Fokus auf akute Effekte. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind sicherlich notwendig, um potenziell schädliche Langzeitfolgen besser zu verstehen.

Ergebnisse bis dato zeigen eine Einschränkung hinsichtlich Lernen und Gedächtnis bei aktuellem Langzeitkonsum mit Hinweisen auf eine teilweise bestehende Erholung auch

bei Abstinenz nach Jahren des aktiven Konsums (Kroon et al. 2021). Aufmerksamkeitsleistungen zeigen ebenfalls eine Einschränkung bei langjährigen Konsum, auch hier gibt es Hinweise auf eine beginnende Restitutio ad integrum nach Beendigung des Konsums (Broyd et al. 2016).

Hinsichtlich langjährigen Fehlfunktionen des Arbeitsgedächtnisses gibt es bisher inkonsistente Daten; für den kurzfristig zurückliegenden Konsum konnte eine reduzierte Funktionalität jedoch bereits gezeigt werden (Owens et al. 2019)

Übrige bisher untersuchte kognitive Leistungen zeigen entweder lediglich für den Immediat-Konsum eine Einschränkung, wie zum Beispiel für den Abbruch motorischer Aktivitäten (stop-signal-task) (Crean et al. 2011), oder aber insgesamt keine oder inkonsistente Evidenz. Das betrifft zum Beispiel kognitive Biases und Entscheidungsfindung (Zhang et al. 2018). Bei Menschen mit einer gewissen (genetischen) Prädisposition erhöht langjähriger Cannabiskonsum signifikant die Wahrscheinlichkeit, eine psychiatrische Störung mit psychotischem Erleben zu entwickeln. Jugendliche, deren Cannabiskonsum im Verlauf der Adoleszenz ansteigt, zeigen höhere Raten, klinisch manifeste depressive Symptome zu entwickeln, wobei die Dynamik und kausale Erklärung nicht ganz trivial zu sein scheint: ob Cannabiskonsum- und -abhängigkeit die Entstehung von Depressionen begünstigt, oder ob eine bestehende (subklinische) depressive Störung zu erhöhtem Cannabiskonsum führt. (Davis et al. 2023) (Lydiard et al. 2023). Schlussendlich können immer wieder veränderte emotionale und kognitive Funktionen bei cannabisabhängigen Probanden festgestellt werden (Wang et al. 2023). Außerdem kann es zur Entwicklung von neurokognitiven Störungen oder, je nach Konsumart, respiratorischen Erkrankungen kommen (Broyd et al. 2016). Auch die Tatsache, dass die durchgeführten Studien inkonsistente Ergebnisse haben, zeigt neben der geringen Anzahl, dass weiterhin Studien zu Langzeiteffekten notwendig sind.

### 1.3.3. Abhängigkeit und Behandlung

Abhängigkeit wurde wie oben erläutert in den vergangenen Jahren als langfristige neuropsychologische Erkrankung des Gehirns rekonzeptualisiert, welche apparativ nachweislich mit Veränderungen des Gehirns einhergeht. Das Entstehungsmodell zu Abhängigkeitserkrankungen nach Koob und Volkow (Koob und Volkow 2016) unterteilt

die Entstehung und das Aufrechterhalten in drei Phasen der Abhängigkeit welche mit der Störung in drei wichtigen neurologischen Schaltkreisen einhergeht: eine Phase des exzessiven Konsums und der Intoxikation, welche durch Veränderung im mesocorticolimbischen System gekennzeichnet ist, eine Phase des Ausnüchterns und negativem Erlebens aufgrund von Entzugserscheinungen, welche durch Veränderungen des limbischen Systems charakterisiert ist und schließlich eine Phase der Antizipation und des Gedankenkreisens um die nächste Gelegenheit des Konsums, welche vor allem durch Veränderungen im PFC auffällt.

Die erste Phase ist gekennzeichnet durch eine verstärkte Aktivierung des mesocorticolimbischen dopaminergen Belohnungssystems, welches durch das positive und Belohnungsgefühl einer Substanz gekennzeichnet ist (Robinson und Berridge 2008). Trigger, welche im Zusammenhang mit der Droge stehen, wie zum Beispiel Stimuli oder Situationen erhalten so eine besonders hohe Assoziation mit dem belohnenden Gefühl, es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin (Koob und Volkow 2016).

In der zweiten Phase, welche vor allem durch den Entzug gekennzeichnet ist, kommt es nach dem Auftreten von Phasen mit exzessiven Konsums zu einer verminderten Attraktivität von Verhalten, welches nicht in Zusammenhang mit dem Substanzkonsum steht. Hier wird nun auch eine verminderte Emotionsregulationsfähigkeit beobachtet. Auf Neurotransmitter-Ebene findet eine verminderte Dopaminausschüttung im NAcc und dorsalem Striatum statt. Dadurch wird die Schwelle bei der es zur Ausschüttung von Dopamin durch Verhalten, welches nicht in Zusammenhang mit dem Konsum steht, erhöht; hierdurch erklärt sich auch das Auftreten von Entzugssymptomen, gekennzeichnet durch führend negativen Affekt (Zehra et al. 2018).

Die dritte Phase widmet sich der Antizipation des erneuten Konsums. Für eine aufrecht zu erhaltene Abstinenz ist sowohl eine Impulsivitätskontrolle sowie die Kontrolle über das Craving von immenser Bedeutung (Goldstein und Volkow 2011). Diese Ausübung von Kontrolle wird über den PFC gesteuert. Findet sich hier eine verminderte Funktion oder gar Fehlfunktion wird es schwerer, eine Abstinenz aufrecht zu erhalten. Menschen in dieser Phase fallen durch vermindertes Interesse an nicht-Substanz-assoziierten Stimuli auf

und schließlich in einer mangelnden Selbstkontrolle, sodass es erneut zum Konsum kommt; von neuem beginnt dann die Phase eins (Koob und Volkow 2016).

Dieses Erklärungsmodell kann substanzüberreifend angewendet werden, besonders auf neurobiologischer Ebene sind hier die Veränderungen trotz der unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften der Stoffe sehr ähnlich. Die Schlüsselerklärung für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Abhängigkeiten liegt nach dem aktuellen Stand auf molekularer Ebene in der Beeinflussung des dopaminergen Systems (Koob und Volkow 2016).

Es kommt zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin in das Striatum (Bossong et al. 2009), was der Konsument als gutes Gefühl, das ‚High‘ erlebt. Das Striatum wiederrum leitet seine Efferenzen an die Amygdala und den Hippocampus fort (Haber und Knutson 2010). Konsequenterweise kommt es bei einer ständigen Dopaminausschüttung zu einer Herabregulation der Dopaminrezeptorendichte – Menschen mit Abhängigkeitserkrankungen weisen weniger Dopaminrezeptoren auf, als ihre nicht-abhängigen Kontrollgruppe (Wise und Robble 2020).

Die Afferenzen des Striatum liegen im OFC und ACC, bei Abhängigen findet sich hier eine verstärkte Aktivierung bei Reizen, die mit der Droge assoziiert sind (Jasinska et al. 2014). Wenn es sich jedoch um Reize handelt, die primär keine Assoziation zur Droge haben, ist hier die Dopaminausschüttung herabreguliert (Wise und Robble 2020).

Interpretationsansatz dieses Modells ist, dass eine Veränderung der neurologischen Signalwege dazu führt, dass die bestehende Balance zwischen Impulskontrolle und Belohnungssystem kippt. Klinisch reagieren die Menschen teilweise paradox: entgegen ihrer besseren Information über Schädlichkeit und negative Auswirkungen ihres Konsums greifen sie wiederholt zur Droge.

Wie oben bereits beschrieben, ist Cannabis die am häufigsten konsumierte illegale Droge weltweit und in Deutschland (Lafaye et al. 2017). Die Prävalenz für die Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit beträgt in etwa 10 % der Gelegenheitskonsumenten (Hamilton und Tracy 2020) und steigt auf fast 50 % bei regelmäßigerem Konsum (Hall und Degenhardt

2009). Besonders gefährdet sind Menschen, die im jugendlichen Alter einen regelmäßigen Konsum entwickeln (Volkow et al. 2014). Naheliegend bei illegalen Substanzen ist schließlich der Vergleich untereinander: Hier zeigt Cannabis im Vergleich zu den sogenannten ‚harten Drogen‘, wie zum Beispiel Heroin oder Kokain, weniger ausgeprägte direkt und indirekte Konsequenzen und Schädigungen (Nutt et al. 2007).

Gerade weil es die am häufigsten konsumierte illegale Droge weltweit ist, sollte eine erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen gewährleistet sein. Hinsichtlich der Entzugssymptome sind diese bei Cannabis ebenfalls weniger ausgeprägt, weniger unangenehm und nicht lebensgefährlich, anders als zum Beispiel beim Alkoholentzug mit vegetativen Entgleisungen oder Krampfanfällen (Muncie et al. 2013), oder dem Opioidentzug mit Übelkeit, Erbrechen und vegetativen Symptomen wie Schwitzen, Herzrasen und psychischen Symptomen mit Gereiztheit oder Schlafstörungen (Kosten und Baxter 2019).

Entzugssymptome bei Cannabisabhängigkeit sind nach ICD 10 (1) Gereiztheit oder Aggressionen, (2) ängstliche oder nervöse Stimmung (3) Schlafstörungen oder sehr lebhafte Träume, (4) Verminderung des Appetites/Gewichtsverlust (5) innere Unruhe; (6) depressive Stimmung sowie (7) physische Symptome in Form von Bauchschmerzen, Zittern, vermehrtes Schwitzen, Fieber, Kopfschmerzen. (Brezing und Levin 2018). Da diese Symptome unangenehm sind, sind trotz der vergleichsweise weniger lebensgefährlichen Symptome, die Zahlen für den Beginn einer Entzugsbehandlung hoch, wobei auch hier Rückfallraten bis zu 70 % beschrieben werden (Budney et al. 2008), eine Zahl die wiederum mit anderen Substanzabhängigkeiten vergleichbar ist. Eine Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung einer Cannabisabhängigkeit, das Verständnis von neurobiologischen Abläufen und der Vergleich zu anderen Substanzen mit dem Ziel somit eine adäquate Behandlung dieser Substanzabhängigkeit zu finden, ist somit von höchster Relevanz.

Versuche, den Konsum in Eigenregie zu reduzieren, verlaufen zumeist frustriert (Hughes et al. 2008). Evidenzbasierte Formen der Psychotherapie haben bis dato den größten Erfolg zur Entzugsbehandlung beigetragen (Budney et al. 2000), (Copeland et al. 2001), (Budney et al. 2006), trotzdem bricht der Erfolg häufig mit dem Ende der Behandlung ein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cannabis eine seit Jahrhunderten genutzte und in der jüngsten Vergangenheit aufgrund vielseitigen Interesses erneut ins Licht der Öffentlichkeit getretene Substanz ist. Im menschlichen Körper interagiert sie mit dem Endocannabinoidsystem, welches wiederum eine Vielzahl von Prozessen in Gang setzt. Während die Effekte unter dem akuten Einfluss teilweise untersucht sind, gibt es wenig Daten zu den möglichen Folgen eines langjährigen Cannabiskonsums, welcher zudem nach gängiger ICD-10 Diagnostik die Kriterien einer Abhängigkeitserkrankung erfüllt.

Bei der Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen spielt vor allem das Eingreifen in das dopaminerige System durch wiederholten Einfluss der jeweiligen Substanz eine wichtige Rolle, in diesem Fall eben durch Cannabis. Dopaminausschüttung zugunsten und verstärkt bei Cannabiskonsum ist so eine Erklärung für das Aufrechterhalten des Suchtverhaltens.

In der vorliegenden Studie geht es nun darum, mittels fMRT-Untersuchungen die Langzeitfolgen bei einem cannabisabhängigen männlichen Probandenkollektiv herauszuarbeiten; der Fokus liegt dabei auf der Auswirkung der Abhängigkeit auf die Emotionsregulation. Erwartet wurde, dass bei Cannabisabhängigen im Vergleich zu einer nicht konsumierenden Kontrollgruppe ein geringerer Emotionsregulationserfolg zu verzeichnen ist; so wurde eine kompensatorisch erhöhte Aktivierung und vermehrte Rekrutierung von Neuronen in frontalen Hirnregionen als Zeichen einer Ineffizienz der untersuchten Regionen erwartet.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Die Untersuchungen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztekongresses (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden (Ethikantrag 220/12 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Bonn).

Das Probandenkollektiv der Studie waren männliche Cannabisabhängige. Um vor Studieneinschluss eine Abhängigkeit sicherzustellen, mussten gewisse Inklusionskriterien in Bezug auf das Konsumverhalten erfüllt werden. Der Konsum sollte aktuell und seit mindestens einem Jahr, an mindestens zehn Tagen im Monat stattfinden und insgesamt mehr als 200 Gelegenheiten umfassen. Die Probanden sollten den Wunsch geäußert haben, den Konsum zu reduzieren oder vollständig zu beenden.

Ungefähr 84 % der deutschen Cannabiskonsument:innen, die eine Therapie oder Beratungsstelle aufsuchen, sind männlich (Country Drug Report-Germany 2018). Aufgrund dieser Tatsache war der ohnehin schon begrenzte Pool möglicher Proband:innen in Bezug auf weibliche Teilnehmende weiter eingeschränkt. Des Weiteren zeigten sich bei vorangegangenen fMRI-Studien Unterschiede in der Emotionsregulation abhängig vom Menstruationszyklus weiblicher Studienteilnehmerinnen (Dreher et al. 2007) (Ricarte Trives et al. 2016), sodass wir uns für ein rein männliches Patientenkollektiv entschieden haben. Linkshänder wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sich in vorherigen fMRI-Studien Unterschiede zwischen rechts- und linkshändigen Probanden zeigten (Morita et al. 2020) (Grabowska et al. 2012).

Die zunächst eingeladenen Studienteilnehmer, sowohl für die Konsumentengruppe ( $n=32$ ) als auch für die Gruppe der Kontrollprobanden ( $n=25$ ), erreichten wir auf verschiedensten Plattformen: Wir eröffneten je eine Facebook-Seite, eine Website ([www.mrtstudie-bonn.jimdo.com](http://www.mrtstudie-bonn.jimdo.com)), verteilten Informationsblätter und riefen Studienteilnehmer vorheriger Studien der Arbeitsgruppe an, die ausdrücklich an weiteren Untersuchungen teilnehmen wollten.

Darüber hinaus mussten die Interessenten zwischen 18 und 40 Jahren (Konsumenten:  $M=25,82$ ,  $SD=5,22$ ; Kontrollen:  $M=24,48$ ,  $SD=3,82$ ) alt sein. Wurden die Interessenten

von selbst auf unsere Studie aufmerksam, meldeten sie sich telefonisch über unser eigens dafür eingerichtetes Studienhandy oder sendeten uns eine E-Mail. Nach der ersten Kontaktaufnahme führte ich ein Telefoninterview (s. **Material 1a und 1b, s. S. 69-72**) mit den Interessenten durch. Hierbei erklärten wir die Zielsetzung und den Ablauf unserer Studie, beantworteten Fragen und überprüften die Eignung der möglichen Probanden.

Die Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren zusammengefasst: Allgemeine Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung wie (1) nicht entfernbares Metall am oder im Körper, (2) zurückliegende Herz- oder neurochirurgische Eingriffe, (3) Klaustrophobie und (4) große Tätowierungen, welche nicht in Deutschland gestochen wurden (spezielle Ausschlusskriterien für MRT-Teilnahme, DFG-Cannabis). Weiterhin schlossen wir bei Vorliegen von (5) Zigarettenkonsum  $n > 20/\text{Tag}$ , (6) psychiatrische Erkrankungen aktuell oder innerhalb der letzten fünf Jahre (festgestellt mithilfe des Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I), (Sheehan et al. 1998) (7) aktuelle oder regelmäßige kardiovaskuläre oder neurologisch-psychiatrische Medikation, (8) einen Atemalkoholwert  $> 0.00\%$  (getestet mit dem TM-7500, Trendmedic, Penzberg, Deutschland) sowie eine positive Urinkontrolle auf Metamphetamin, Kokain, Morphin und Derivate und Benzodiazepine (Drug-Screen-Multi 7tf, nal von minden GmbH, Moers, Deutschland) die Interessenten aus.

Danach wurde bei den Konsumenten ein Screening in Bezug auf ihren Cannabiskonsum durchgeführt; hier mussten die Probanden wie oben erwähnt für eine Teilnahme an der Studie weitere Inklusionskriterien erfüllen. Es wurde erfragt, an wie vielen Tagen pro Monat der Interessent konsumiert, das sollte an mindestens zehn Tagen pro Monat der Fall sein ( $M=26,64$ ,  $SD=5,36$ ), ob er momentan konsumiert oder abstinent ist (Ausschluss bei Abstinenz  $> 28$  Tage), wie lange regelmäßiger Konsum (definiert als  $> 4$  Tage/Woche) vorliegt; dies sollte mindestens seit einem Jahr der Fall sein ( $M=69,93$  Monate;  $SD=35,8$  Monate). Die Interessenten sollten so auf eine Anzahl von bis dato  $> 200$  Gelegenheiten kommen. Darüber hinaus sollte der mögliche Proband eine Therapie oder Drogenberatungsstelle aufgesucht haben, oder den Wunsch geäußert haben, den Konsum komplett zu beenden oder wenigstens zu reduzieren.

Nach DSM 5 wird eine Substanzabhängigkeit anhand der folgenden Punkte diagnostiziert (Pacchiarotti et al. 2013).

- Gefährlicher Konsum
- Soziale/persönliche Probleme als direkte Konsequenzen aus dem Konsum
- Vernachlässigung von major roles
- Entzugssymptome bei Pausieren der Einnahme
- Erhöhte Toleranzbildung, der Mensch „verträgt mehr“
- Konsum größerer Mengen oder für länger nötig, um den gleichen Effekt zu erzielen
- Wiederholte (frustrane) Versuche, Konsum einzustellen
- Hohes Zeitaufkommen für den Konsum
- Physische/psychische Folgeschäden und dennoch fortgesetzter Konsum
- Aufgabe (aktuell oder vergangen) von (Freizeit-) Aktivitäten/Hobbies
- Craving (Verlangen)

Um eine Abhängigkeit feststellen zu können, führte ich außerdem am Telefon im Vorfeld bereits den Abschnitt K2 – Störung mit psychotropen Substanzen des M.I.N.I (Sheehan et al. 1998) durch. Hierbei mussten wenigstens drei Fragen mit „ja“ beantwortet werden ( $M=5$ ;  $SD=1$ ). Bei dem M.I.N.I. handelt es sich um einen Fragebogen, welcher auf den Diagnosekriterien zur Abhängigkeitserkrankung nach DSM bzw. ICD basiert und so mittels zusammenfassender Fragen versucht, eine Substanzabhängigkeit festzustellen. Waren die Probanden so telefonisch vorselektiert und trafen keine Ausschlusskriterien zu, konnten sie als Teilnehmende eingeladen werden.

Vor Ort wurde der M.I.N.I. erneut und umfangreicher durchgeführt. Die einzelnen Kriterien zur Feststellung, ob eine Abhängigkeit vorliegt, sahen wie folgt aus:

M.I.N.I.:

1. **Toleranz:** Haben Sie bemerkt, dass Sie mehr Cannabis einnehmen mussten, um die gleiche Wirkung zu erzielen?
2. **Entzugssymptome:** Hatten Sie Entzugserscheinungen, wenn Sie versuchten, die Einnahme von Cannabis einzuschränken oder ganz einzustellen?
3. **Kontrolle:** Kam es wiederholt vor, dass Sie mehr Cannabis konsumierten als Sie ursprünglich beabsichtigten? (sowohl Menge als auch Dauer)
4. **Abstinenz:** Haben Sie bereits einmal erfolglos versucht, Ihren Konsum von Cannabis zu reduzieren oder einzustellen?
5. **Zeitaufwand:** Verbrachten Sie an den Tagen, an denen Sie Cannabis konsumierten, sehr viel Zeit (mehr als 2 Stunden) damit, diese Substanz zu besorgen, sie einzunehmen oder sich von der Wirkung zu erholen?
6. **Soziale Konsequenzen:** Haben Sie Ihre Aktivitäten wie Arbeit, Freizeit oder Zusammensein mit Ihrer Familie oder Freunden aufgrund Ihres Substanzkonsums eingeschränkt?
7. **Gesundheitliche Konsequenzen:** Haben Sie weiterhin Cannabis benutzt, obwohl Sie wussten, dass dies bei Ihnen zu gesundheitlichen oder seelischen Problemen führte?

Als Entzugssymptome waren Störungen des Schlafverhaltens wie Einschlaf-/Durchschlafstörungen und früheres Aufwachen oder kürzere Schlafzeit als vor dem regelmäßigen Konsum, Veränderungen des Appetits, sowohl gesteigert als auch verminderter Appetit, Reizbarkeit mit gesteigerter (verbaler) Aggression, Veränderungen der Libido wie ein gesteigerter oder verminderter Sexualtrieb, Stimmungsveränderungen, z.B. Gefühle von Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Ängstlichkeit, Nervosität, Unruhe, Langeweile und vegetative Symptome wie Schwitzen, Kopfschmerzen oder einfach ein diffuses Gefühl des Unwohlseins festgelegt.

Ein letztes Ausschlusskriterium in der Konsumentengruppe war der Konsum anderer illegaler Drogen bei mehr als 50 Gelegenheiten insgesamt bis zum Tag der Studie sowie jeglicher Konsum innerhalb der letzten 28 Tage. Um auszuschließen, dass die gemessenen Daten nicht auf den akuten Einfluss von Substanzen zurückzuführen waren, mussten die Probanden 2h für Nikotin, 24h für Alkohol und Cannabis und 28 Tage für andere illegale Drogen abstinent sein. Dies wurde, wie oben erwähnt, mittels vor Ort Testung sichergestellt.

Die Kontrollprobanden duften an nicht mehr als 20 Gelegenheiten Cannabis konsumiert haben und das letzte Mal musste am Tag des Experiments 28 Tage zurückliegen. Außerdem musste der Urintest negativ für THC und alle anderen illegalen Substanzen sein.

Vor Beginn des Experiments wurde jeder Proband zu seinem Konsum von Alkohol, Nikotin und Cannabis (**Material 2, s. S. 73-75**) mithilfe von selbst-auszufüllenden Fragebögen, dem Fragerström Test für Nikotinabhängigkeit (FTND) sowie eines strukturierten Interviews befragt (Becker et al. 2010). Für eine generelle Aussage über Intelligenz, Depressivität, mögliche Angststörungen, Impulsivität, derzeitige Stimmungslage und Emotionsregulation wurden vor dem fMRT-Experiment der (1) Aufmerksamkeits- und Belastungstest d2 (Brickenkamp et al. 2002) der (2) Wortschatztest (WST) (Metzler und Schmidt 1992), der (3) Beck's Depression Inventory (BDI-II) (Beck et al. 1996) der (4) State-Trait-Anxiety Inventory (STAII) (Spielberger et al. 1983) und der (5) Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) (Watson et al. 1988) durchgeführt. Durch die Durchführung dieser verschiedenen Fragebögen konnte so eine sicherere Einschätzung getroffen werden, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich zum Beispiel Depressivität oder Intelligenz zwischen den beiden Gruppen bestanden, welche für mögliche Gruppenunterschiede innerhalb der untersuchten Emotionsregulation verantwortlich gewesen sein könnten. So konnte die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit dem Cannabiskonsum in Verbindung stehen, und nicht etwa auf andere Substanzabhängigkeiten oder psychische Merkmale zurückzuführen sind.

Es wurden 32 Cannabiskonsumenten und 25 Kontrollprobanden per Telefon zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Am Tag der Studie wurden zwei Konsumenten ausgeschlossen, weil sie nicht die Mindestanzahl (drei) an Kriterien im M.I.N.I für eine Substanzabhängigkeit zeigten; ein Proband der Konsumentengruppe wurde aufgrund einer depressiven Störung ausgeschlossen. Ein Kontrollproband testete im Urintest positiv auf Amphetamine. Darüber hinaus wurde nach der Vorverarbeitung der MRT-Daten je ein Konsument und ein Kontrollproband wegen zu starker Kopfbewegung ausgeschlossen. So konnten im Endeffekt die Daten von 28 Konsumenten und 23 nicht konsumierenden Kontrollprobanden verwendet werden.

## 2.2 Versuchsaufbau

Nach der Aufklärung und Einverständniserklärung für das Experiment wurde der Versuchsablauf erklärt. Die Bildsequenz enthielt 30 neutrale und 60 negative (30 „Distanz“ und 30 „Spontan“) Bilder aus dem Internationalen Affektiven Bilder System (International Affective Picture System, IAPS, National Institute of Mental Health Center for Emotion and Attention, University of Florida). Zu Anfang jedes Durchganges wurde für 5-7s ein Fixationskreuz gezeigt, auf das der Proband schauen sollte. Danach folgte für 2s die Arbeitsanweisung, entweder „Distanz“ (bei negativen Bildern) oder „Spontan“ (bei neutralen und negativen Bildern); auf diese folgte ein kurzes Intervall von 2-4s zwischen den Stimuli (interstimulus intervall (ISI)), dann wurde für 8s das entsprechende Bild gezeigt. Abhängig von der vorab angezeigten Instruktion sollten die Probanden entweder versuchen, sich bewusst von dem Bild zu distanzieren („Distanz“) oder das Bild einfach auf sich wirken lassen („Spontan“). Es folgte erneut ein stimulusfreies Intervall für 2-4s, dann wurde der Proband gebeten, seine negative Empfindung mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) einzuschätzen. Am linken Ende der VAS befand sich das Attribut „nicht negativ“, am rechten Ende „sehr negativ“. In der Auswertung erhielt „nicht negativ“ den Wert „0“, und „sehr negativ“ den Wert „100“. Abstufungen innerhalb der Bewertung wurden vorgenommen. Der Proband erhielt für diese Einschätzungen jeweils einen Controller in jede Hand; den Zeiger auf der Anzeige konnte er mithilfe des rechten und linken Zeigefingers bedienen. Er wurde gebeten, seine Antwort jedes Mal mit dem rechten Daumen zu bestätigen. Um die Funktionsfähigkeit der Controller sowie das Verständnis der Aufgabe zu überprüfen, gab es einen Probendurchlauf vor der Bildersequenz, in dem

der Proband aufgefordert wurde, nacheinander einmal alle Tasten (rechter und linker Daumen und Zeigefinger) zu betätigen und auf einer Bespielskala einmal sein potenziell negatives Gefühl einzuschätzen.

Um zu verhindern, dass die Aufnahmen aufgrund des langen Liegens und der damit verbundenen möglichen Unruhe unserer Probanden unbrauchbar werden würden, unterteilten wir das Experiment in zwei Teile und zeigten je 45 Bilder nacheinander. Innerhalb der Probandengruppen wurden die Stimuli in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Gezeigt wurden die Bilder mit Presentation 14.9 (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, USA) und mithilfe eines Spiegelsystems so projiziert, dass der Proband sie auch auf dem Rücken liegend gut sehen konnte. Falls der Proband eine Sehschwäche hatte, wurde diese mit einer speziell MRT-tauglichen Brille ausgeglichen.

Zu den Ergebnissen der Analyse ist festzuhalten, dass die Ergebnisse sich lediglich auf den ersten Durchlauf beziehen. In einer vergleichbaren Studie konnte gezeigt werden, dass diese Tatsache vermutlich aufgrund von Müdigkeits- und Erschöpfungserscheinungen entsteht, sodass die Aufgaben, für die eine gewissen Konzentrationsleistung notwendig ist, eben nach einer gewissen Zeit nicht mehr durchgeführt werden können (Xin et al. 2020). Wie oben beschrieben wurden die Verhaltensdaten in zwei Durchläufen mit je 45 minütiger Aktivität erhoben, unterbrochen durch eine Pause außerhalb des MRT-Gerätes, in welcher allerdings ebenfalls Konzentrationsleistungen in Form der Fragebögen erwartet wurden. Aufgrund der eingeschränkten Konzentration im zweiten Durchlauf beziehen sich die folgenden Ergebnisse nur auf den ersten Durchlauf.

Der Regulationserfolg ist ein in Relation zum Ausgangsbefinden stehender Wert. Die erfolgreiche Emotionsregulation war demnach definiert als:

$$\text{Spontan\_Negativ} - \text{Distanz\_Negativ} = \text{Emotionsregulationserfolg}$$

In Bezug auf die in dieser Studie untersuchte Emotionsregulation war hier eine Leistung der Probanden gesucht, welche sich in Abb 1b unter drittens findet: die kognitive Veränderung, welche das Reappraisal (Neubewertung) eines negativen Stimulus und das

Sich-Distanzieren von eben diesem angeht. Konkret geht es hier um die Methode des Sich-Distanzierens (s. Abschnitt 2.1.2 3b), welche wir bei den Probanden hervorrufen wollten.

Um sicher zu gehen, dass der Proband insbesondere die Instruktion „Distanz“ richtig verstanden hatte, führten wir vorab am Computer einen Testdurchlauf durch.

Nach der ausführlichen Erklärung der Aufgabe zeigten wir ihm insgesamt fünf Bilder in variabler Negativität und baten ihn, die später kognitiv durchzuführende Aufgabe laut vorzuführen, also sich bewusst und verbal von dem Bild zu distanzieren. Wenn der Proband nicht genau wusste, wie diese Aufgabe praktisch anzugehen war, boten wir ihm Hilfestellung an. Beispielsweise wurde dem Probanden vorgeschlagen, das Bild als Standbild aus einem Film zu betrachten, oder sich vor Augen zu führen, dass er persönlich in die Situation nicht involviert war. Führte der Proband diese Aufgabe erfolgreich aus und hatte er den Versuchsablauf verstanden sowie keine weiteren Fragen mehr, konnten wir das Experiment starten.

Um weiterhin mögliche Einflüsse auf die Ergebnisse durch das Verlangen nach Cannabis nicht zu übersehen, wurde der Proband gebeten, unmittelbar vor und nach dem Versuch, eine deutschsprachige Version des Cannabis-Craving-Score (**Material 3, s. S. 76**) auszufüllen. Dabei steht „7“ für kein Verlangen und „49“ für stärkstes Verlangen.

## 2.3 Analyse der Verhaltensdaten

Die Analyse der Verhaltensdaten wurde mithilfe von SPSS Statistics Version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Zuerst wurde eine ANOVA im Hinblick auf die Emotionsveränderungen während des Experiments sowie mögliche Gruppendifferenzen durchgeführt. Als abhängige Variable wurde dabei die Emotionsbewertung pro Arbeitsanweisung („Distanz\_Negativ“, „Spontan\_Negativ“, „Spontan\_Neutral“) festgelegt, die unabhängige Variable war die Gruppe (Konsument vs. Kontrolle). Mittels Bonferroni-Korrektur wurden nach der ANOVA die zu vergleichenden Werte paarweise korrigiert. Um die Hypothese, dass regelmäßiger Cannabiskonsum die Fähigkeit zur emotionalen Regulation einschränkt, zu überprüfen, wurde ein Regulationserfolg als mittleres Abfallen des negativen Empfindens nach „Distanz\_Negativ“-Stimulus in Relation zu emotionaler

Reaktion „Spontan\_Negativ“ definiert, analog zu vorangegangenen Studien hinsichtlich Emotionsregulationserfolg (Silvers et al. 2015). Unterschiede zwischen den Gruppen sowie mögliche Einflussfaktoren wurden je mittels eines unabhängigen t-Tests überprüft. Die CCS-7 Fragebögen vor und nach dem fMRT wurden mittels eines abhängigen t-Tests verglichen. Da sich im Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen CCS-7 vor und nach fMRT zeigte wurden die Mittelwerte durch eine bivariate Korrelationsanalyse untersucht. So konnte untersucht werden, ob das Verlangen nach Cannabis einen Einfluss auf die Fähigkeit zur emotionalen Regulation hatte. Werte von  $p < 0,05$  wurden dabei als statistisch signifikant in Bezug auf die Analyse der Verhaltensdaten sowie die Auswertung der Fragebögen angesehen.

## 2.4 Grundlagen der fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, in dem nicht nur anatomische Strukturen beispielsweise des zentralen Nervensystems abgebildet werden können, sondern es ermöglicht auch, wie der Name schon vermuten lässt, die Darstellung der Funktionen und der ablaufenden Prozesse.

Die fMRT basiert auf dem Prinzip der Magnetresonanztomographie. Anders als zwei weitere häufig verwandte bildgebende Verfahren, die Röntgenuntersuchung und die Computertomographie kommt die MRT ohne ionisierende Strahlung aus.

### Grundlagen der MRT

Die MRT basiert von den physikalischen Grundlagen her auf dem Prinzip des sogenannten Kernspin oder auch Eigendrehimpuls. Atome, die eine ungerade Anzahl an Protonen oder Neutronen haben, sind prinzipiell elektromagnetisch erregbar; hier ist der Kernspin von Relevanz: durch den Spin, das ist die Bewegung des Protons um die eigene Achse, wird ein Magnetfeld induziert, welches mithilfe der MRT dargestellt werden kann. Das ist auch der Grund, warum die MRT umgangssprachlich auch Kernspin genannt wird. Je nach Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand besteht der menschliche Körper zu bis zu 60 % aus Wasser. Wasser hat chemisch gesehen die Strukturformel  $H_2O$ , das bedeutet, dass das Wasserstoffatom (H) im menschlichen Körper in großer Anzahl vorhanden ist. Das Wasserstoffatom ist für die Messung im MRT das am besten geeignete Atom (Kaufmann 2011). Deshalb sind wasserhaltige Gewebe, also Weichtalgewebe wie

zum Beispiel das zentrale Nervensystem, besonders gut abzubilden. Jedes dieser Wasserstoffprotonen besitzt seinen eigenen Kernspin und somit sein eigenes magnetisches Feld; diese magnetischen Felder sind aber untereinander nicht geordnet ausgerichtet. Diese Tatsache merkt der Mensch normalerweise nicht, der menschliche Körper ist nach außen hin nicht magnetisch, aber man macht sich genau diesen Zustand in der MRT zunutze.

Diese Unordnung und zufällige Ausrichtung der Wasserstoffprotonen kann man nämlich dahingehend beeinflussen, dass sie alle in eine Richtung ausgerichtet werden, diese Ausrichtung nennt man auch Längsmagnetisierung (Pabst 2013). Diese Ausrichtung geschieht parallel und antiparallel, wobei diese sich aufheben. Ein kleiner Überschuss hinsichtlich der parallelen Ausrichtung reicht allerdings aus, um schlussendlich ein Bild zu erzeugen. Dafür verwendet man einen starken Magneten, welcher in der Lage ist, die Rotationsachse der Protonen um die Feldlinien des sie umgebenden Magnetfeldes auszurichten. Diese Bewegung nennt man auch Präzessionsbewegung (Barth 2005). Zusätzlich bewegen sich die Protonen nicht nur um sich selbst, sondern außerdem auch noch um die Hauptmagnetachse (Kaufmann, 2006). Die Frequenz, mit der diese Rotation um die Achse des Hauptmagnetfeldes geschieht, also die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Lamor-Frequenz,  $\omega$ , genannt. Sie ist als Produkt des gyromagnetischen Verhältnisses  $\gamma$  und der Stärke des vektoriellen Magnetfeldes  $B_0$  definiert (Barth, 2005), also  $\omega = \gamma \times B_0$ .

Die alleinige geordnete Ausrichtung der Teilchen erzeugt allerdings noch kein Bild. Sie können aber durch elektromagnetische Hochfrequenzimpulse in Schwingungen versetzt werden. Diese Impulse stehen senkrecht zur Achse des Magnetfeldes und ihre Frequenz entspricht der Lamor-Frequenz. Sie haben zu Folge, dass die Kernspins, welche entlang des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet sind, kurzzeitig diesen geordneten Zustand verlassen und in einen energetisch höheren gebracht werden, die parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen heben sich gegenseitig auf, das heißt, der Längsmagnetisierungsvektor wird null. Zusätzlich wird für eine kurze Zeit die Präzession aller Atome synchronisiert, sie bewegen sich um die Längsachse des Magnetfeldes, dadurch entsteht ein Quervektor. Dieser Zustand wird auch als Phasenkohärenz bezeichnet.

### T1-Relaxation und T2-Relaxation

Nachdem der Impuls eingestrahlt wurde, richten sich alle Kernspins wieder entlang der ursprünglichen Orientierung aus, also entlang der Feldlinien des sie umgebenden Magnetfeldes. Die durch die Anregung gespeicherte Energie geben die Wasserstoffatome nun wieder an ihre Umgebung, und zwar in Form von Wärme. Bei der T1-Relaxation handelt es sich um die longitudinale Relaxation, es ist das Zurückfallen in den energetisch niedrigeren Zustand. Das bedeutet, dass der Längsvektor wieder zunimmt (Pabst 2013). T1 bezeichnet dabei die Zeitkonstante, die es dauert, bis 63 % der vorherigen Longitudinalmagnetisierung erreicht sind, sie ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes in Tesla, der Stoffeigenschaften und Temperatur des Gewebes sowie seiner Wärmeleitfähigkeit (Barth, 2005).

Die transversale Relaxation bezeichnet man als T2-Relaxation. Bei T2 handelt es sich um die Zeitkonstante, mit der der Quervektor abnimmt; sie beschreibt die Zeit, die es dauert, bis wieder 63 % der Transversalmagnetisierung zurückgegangen sind.

### Das Elektromagnetische Echo

Durch den applizierten Hochfrequenzimpuls werden also zuerst alle Kernspins entlang einer Richtung synchron ausgerichtet und fallen danach in ihren ursprünglichen Zustand entlang der Feldlinien des Magnetfeldes zurück. Diese Rückwärtsbewegung verursacht ebenfalls ein elektromagnetisches Signal, welches geringer ausgeprägt ist als der ursprüngliche Hochfrequenzimpuls und deshalb Echo genannt wird. Die Richtung, in der es sich ausbreitet, ist entgegengesetzt zum ersten Impuls. Das elektromagnetische Signal kreiert Strom in der Empfängerspule des Magneten und bildet so die Grundlage für die später entstehenden Bilder (Kaufmann, 2006).

Wenn nun der initiale Hochfrequenzimpuls immer wieder appliziert wird und dazwischen eine gleichbleibende Zeit liegt, so bezeichnet man dies als Messsequenz. Für die funktionellen MRT Messungen wird am häufigsten die echo-planar imaging, kurz EPI-Sequenz verwendet (Barth, 2005). Man kann so sagen, dass das elektromagnetische Echo zwei verschiedene Richtungskomponenten hat: Die T1-Relaxation mit der zugehörigen longitudinalen Relaxation und die T2-Relaxation mit der zugehörigen

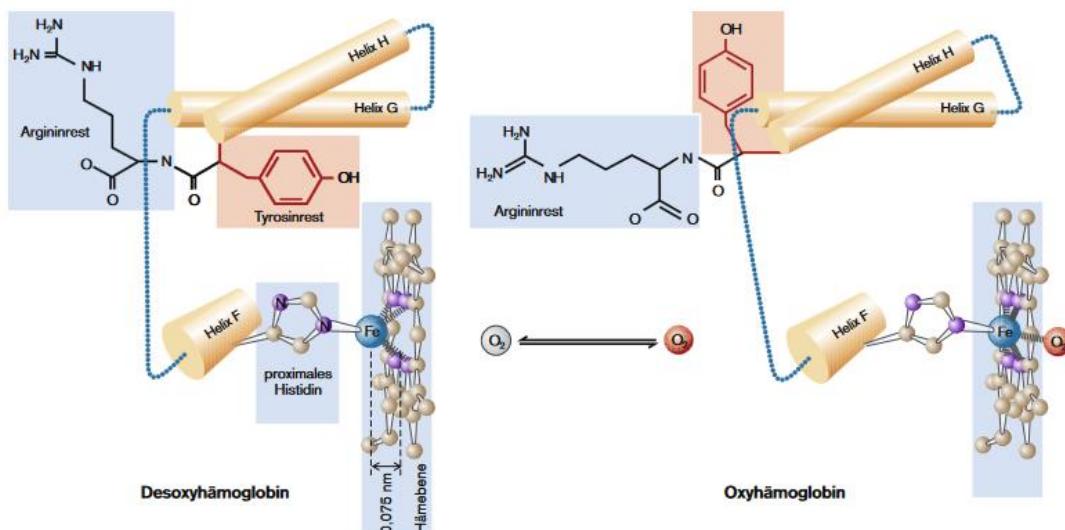
transversalen Relaxation. Da sich verschiedene Gewebe mit unterschiedlichen Eigenschaften jeweils einer eigenen Zeitkonstante entsprechend verhalten, liefert dieser Zustand die Grundlage zur Unterscheidung der verschiedenen Gewebe.

### Ortskodierung

Das Bild, das die MRT liefert, ist ein dreidimensionales. Analog zu einem zweidimensionalen Bild, in dem ein Ortspunkt als „Pixel“ bezeichnet wird, werden Ortspunkte im dreidimensionalen MRT-Bild als „Voxel“ bezeichnet, das bedeutet, die Koordinaten eines jeden Voxel bestehen aus jeweils einem Wert auf der der x-, y-, und z-Achse.

#### 2.4.1. BOLD-Analyse

BOLD steht für Blood Oxygenation Level Dependent, also ein Signal, das abhängig vom Oxygenierungsgrad des Blutes ist. Dabei macht man sich die unterschiedlichen MRT-Eigenschaften des Hämoglobins abhängig vom Oxygenierungsgrad zunutze. Desoxygeniertes Hämoglobin hat von den 6 Koordinationsbindungsstellen des zentralen Eisenatoms noch eine freie Bindungsstelle pro Hämgruppe; diese wird bei oxygeniertem Hämoglobin von Sauerstoff besetzt, wodurch es zur Konformationsänderung (Abb. 7) des Hämoglobins kommt.



**Abb. 7:** Die Sauerstoffbindung ändert die Konformation des Hämoglobins. (Pape et al. 2014)

Man nutzt jetzt die Tatsache, dass sich oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin unterschiedlich im MRT verhalten. Wenn Zellen im Gehirn ihre Aktivität steigern, der Sauerstoffgehalt im Blut an dieser Stelle also sinkt, so führt das innerhalb von Sekunden zu einem gesteigerten Blutzufluss in diesen Bereich. Dieses Phänomen nennt man neurovaskuläre Kopplung. Dabei gleicht diese Gegenregulation jedoch nicht nur den verbrauchten Sauerstoff aus, sondern überkompensiert den sich von den Nachbarbereichen unterscheidenden Sauerstoffgehalt, sodass man nun erhöhte Werte in diesem Areal messen kann. Damit ist das BOLD-Signal eine indirekte Methode, um Aktivität von Neuronen zu messen. Im Vergleich zur tatsächlichen Aktivität ist der Blutfluss und damit natürlich das Signal verzögert, für gewöhnlich zeigt sich die hämodynamische Reaktion auf die neuronalen Prozesse in den ersten 4-6 Sekunden nach dem Stimulus, dann ist der Höhepunkt erreicht. Innerhalb von 12 bis 20 Sekunden haben sich die Sauerstoffverhältnisse wieder normalisiert. In manchen Studien wurde initial eine Abnahme der Sauerstoff-konzentration gemessen (sog. *initial dip*), was auf das verzögerte Einsetzen der hämodynamischen Gegenregulation zurückzuführen ist. Die Zellen verbrauchen erst etwas von dem vorhandenen Sauerstoff, bis der neuronal-gesteigerte Blutzufluss eingesetzt hat und den Verbrauch ausgleichen kann (Poldrack et al. 2011).

## 2.5. fMRT Daten

### 2.5.1. fMRT Daten – Erhebung

Das Experiment wurde mit einem Siemens Trio 3T MRT (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die funktionellen Daten wurden mit einer T2 gewichteten EPI BOLD Sequenz (echo-planare Bildgebung, abhängig vom Blut-Sauerstoffgehalt; engl.: *echo-planar imaging blood oxygen level dependent*) gewonnen (repetition time (TR) = 2500 ms, echo time (TE) = 30 ms, 37 slices, Voxelgröße =  $2,0 \times 2,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$ , flip angle 90°, Sichtfeld = 192 mm. Damit kein Proband mit einer anatomischen Abnormalität oder

Pathologie in die Studie eingeschlossen wurde, wurde vorab eine T1-gewichtete Aufnahme durchgeführt (TR = 1660 ms, TE = 2540 ms in 208 slices, Sichtfeld = 256 mm, Voxelgröße = 0,8 x 0,8 x 0,8 mm<sup>3</sup>), um im Falle von auffälligen Strukturen in der Lage zu sein, den Probanden auszuschließen. Dies war nicht der Fall. Außerdem waren die T1-gewichtete Aufnahmen für die Normalisierung der funktionellen Daten notwendig.

### 2.5.2. MRT Daten – Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der Daten wurde mithilfe von Statistical Parametric Mapping 12 (SPM 12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College London, UK) verarbeitet und mit Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA) durchgeführt. Jeweils die ersten fünf Aufnahmen pro Proband wurden verworfen, um zu verhindern, dass der Magnet Ungenauigkeiten verursachen würde, bis er sich eingependelt hatte. Daraufhin wurden mögliche Kopfbewegungen identifiziert und, falls vorhanden, wieder mit den funktionellen Aufnahmen übereinandergelegt. Dies geschah in zwei Schritten. Zuerst wurden die T1 gewichtete Aufnahme in kleinere Bereiche, entsprechend der wahrscheinlichsten Gewebeverteilung unterteilt. Dann wurden die Aufnahmen so normalisiert und angepasst, dass sie auf das anatomische Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) mit 2,0 x 2,0 x 2,0 mm<sup>3</sup> passten. Ein 8 mm FWHM Gauß-Filter wurde zum Weichzeichnen der Varianz (engl.: *variance smoothing*) verwendet. Wie bereits erwähnt, wurden je ein Konsument und ein Kontrollproband nachträglich wegen zu starken Kopfbewegungen (>3 mm oder >3 Grad) und damit nicht auswertbaren Aufnahmen ausgeschlossen, sodass wir am Ende die Daten von n=28 für die Konsumentengruppe und für n=23 für die Kontrollgruppe Probanden verwerten konnten.

### 2.5.3. First Level Analyse

Die Matrix für die erste Analyse beinhaltete verschiedene unabhängige Variablen für die Signalpräsentation, die Bildpräsentation und die Bewertungsaufgabe für je die drei Bedingungen (Spontan\_Negativ, Spontan\_Distanz, Neutral). Das ergab pro Sitzung neun unabhängige Variablen für die Aufgaben, welche mit den hämodynamischen Effekten verglichen werden konnten, und sechs für die Bewegung, genauer gesagt, die Neuausrichtung. Die Ergebnisse wurden dann mit einem allgemeinen linearen Modell

(GLM; engl.: *general linear model*) in SPM 12 beurteilt. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Cannabis-Konsumenten während der visuellen Verarbeitung von Bildern (Schwitzer et al. 2015; Wesley et al. 2016) eine veränderte neuronale Aktivität aufweisen. Da in dieser Studie Unterschiede in der emotionalen Regulation bei regelmäßigm Cannabisgebrauch untersucht werden sollten, wurde der Unterschied Distanz\_Negativ > Baseline) als Hauptgegenstand der Untersuchung festgelegt. Darüber hinaus wurde der Kontrast zwischen Neutral > Baseline und Spontan\_Negativ > Baseline erfasst, um eine veränderte visuelle Verarbeitung der Bilder und emotionales Reaktionsvermögen in Bezug auf negative Stimuli (Spontan\_Negativ > Baseline) einschätzen zu können.

#### 2.5.4. Second Level Analyse

Unterschiedliche Gehirnaktivität der beiden Gruppen wurde unter drei Gesichtspunkten innerhalb eines SPM-unabhängigem T-Tests betrachtet: einfache Verarbeitung der Bilder (Neutral > Baseline), emotionale Reaktionsfähigkeit (Spontan\_Negativ > Baseline) und Emotionsregulation (Distanz\_Negativ > Baseline). Die Anzahl von Permutationen wurde mit 10.000 festgelegt. Die Varianzglättung erfolgte mittels einer Gaußschen Halbwertsbreite von 8mm. Die Grenze für das Bilden eines Clusters war mit  $T = 3,0902$  festgelegt, statistisch signifikant wurde ein Cluster ab  $P_{\text{FWE}} < 0,05$  gewertet.

Diese Schätzungen wurden mit einem unabhängigen zweiseitigen (two-tailed) T-Test ausgewertet und für  $p < 0,05$  als signifikant erachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Demographie der Versuchsteilnehmer

Konsumenten als auch Kontrollprobanden waren vergleichbar hinsichtlich Alter, Bildungsjahren, Aufmerksamkeit (D2), Nikotin- und Alkoholkonsum, Impulsivität, Depressivität, aktueller Stimmung und Aufmerksamkeit (je  $p>0,05$ , siehe Tabelle I). Es gab jedoch signifikante ( $p<0,05$ ) Unterschiede hinsichtlich der akuten Ängstlichkeit am Tag der Messung.

**Tab. 1.** Demographische Daten und Auswertungen der Fragebögen für Konsumenten ( $n = 28$ ) und Kontrollen ( $n = 23$ ), \*Median (Spannweite)

	Konsumenten	Kontrollen	P
	M±SD	M±SD	
Alter	25,82(5,22)	24,48(3,82)	0,31
Bildungsjahre	16,05(3,55)	15,61(2,30)	0,61
D2 (GZ-F)	182,54(30,92)	203,65(38,59)	0,04
WST	30,61(3,33)	30,04(4,29)	0,60
BDI-II	7,86(6,77)	5,30(6,34)	0,17
STAI State	36,82(9,89)	32,04(5,09)	0,04
PANAS positiv	20,82(5,31)	23,65(5,54)	0,07
PANAS negativ	3,07(3,32)	2,17(3,77)	0,37
BIS-11	65,89(6,54)	62,87(10,33)	0,22
<hr/>			
Nikotin			
Alter des ersten Konsums	15,26(2,43)	15,48(1,62)	0,71
Konsumdauer in Jahren	10,02(5,79)	7,83(3,76)	0,13

Anzahl Zigaretten/Tag	8,07(6,41)	9,41(6,23)	0,46
Fagerström Score	1,82(2,16)	1,83(1,62)	0,99
Smokalyzer ppm	7,64(6,23)	8,61(7,21)	0,61
<hr/>			
Alkohol			
Alter des ersten Konsums	16,34(3,83)	16,34(1,27)	0,99
Häufigkeit des Konsums/Woche	1,52(1,47)	1,41(1,26)	0,78
<hr/>			
Erfahrungen mit illegalen Drogen			
<hr/>			
Ecstasy (n)	18	2	
Gelegenheiten Ecstasy auf Lebenszeit	8(1-75) *	3(3)	
Kokain (n)	13	2	
Gelegenheiten Kokain auf Lebenszeit	4(3)	2(1)	
Amphetamine (n)	17	3	
Gelegenheiten Amphetamine auf Lebenszeit	8(1-60) *	1(0)	
Halluzinogene Drogen (n)	16	0	
Gelegenheiten Halluzinogene Drogen auf Lebenszeit	3(1-30) *	-	
Beruhigungsmittel (n)	2	0	
Gelegenheiten Beruhigungsmittel auf Lebenszeit	12(3-20) *	-	
Opiate (n)	1	0	
Gelegenheiten Opiate auf Lebenszeit	3	-	
<hr/>			

Lebenszeit Cannabis (n)	28	20
Lebenszeit Cannabis-Abhängigkeit	100 %	0

Die Konsumenten hatten im Durchschnitt mit ( $M \pm SD$ )  $15,93 \pm 2,78$  Jahren zum ersten Mal Cannabis konsumiert. Durchschnittlich konsumierten sie seit ( $M \pm SD$ )  $69,93 \pm 35,86$  Monaten, ( $M \pm SD$ )  $0,97 \pm 0,53$  Gramm an durchschnittlich ( $M \pm SD$ )  $4 \pm 2$  Gelegenheiten pro Tag (s. Tabelle II).

**Tab. 2.** Angaben der Konsumenten (n=28) zu ihrem Cannabiskonsum,  $M \pm SD$  (Spannweite), Median\* (Spannweite).

Parameter	$M \pm SD$ (Spannweite)
Zeit seit letztem Konsum in h	$31,86 \pm 8,95$ (24-48)
Alter des ersten Konsums	$15,93 \pm 2,78$ (11-25)
Häufigkeit des Konsums (Tage/Monat)	$26,64 \pm 5,36$ (14-30)
Dauer des regelmäßigen Konsums (Monaten)	$69,93 \pm 35,86$ (14-144)
Menge/Tag (Gramm)	$0,97 \pm 0,53$ (0,1-2)
Häufigkeit/Tag	$4 \pm 2$ (1-10)
Menge auf Lebenszeit (Gramm)	$1973,13$ (276-8577)
MINI Kriterien für Cannabisabhängigkeit	$5 \pm 1$ (3-7)
Verlangen, aufzuhören in % auf VAS	$27,00^*$ (1-98)
SDS Score	$6^*$ (0-14)
CCS-7 pr-fMRI (n = 27)	$20,78 \pm 6,42$
CCS-7 post-fMRI (n = 27)	$21,15 \pm 6,66$

Aufgrund eines inkompletten Satzes an CCS-7-Fragebögen wurden diese Daten bei einem Konsumenten ausgeschlossen, sodass sich für CCS-7 n=27 ergibt.

Hinsichtlich weiterer illegaler Drogen war die Anzahl von Gelegenheiten von vornherein limitiert: in beiden Probandengruppen war eine maximale Anzahl von 50 Gelegenheiten pro Substanz zur Teilnahme an der Studie zulässig. Cannabiskonsumenten zeigten hinsichtlich des Konsums weiterer illegaler Drogen ( $n = 6$  bei den Cannabiskonsumenten,  $n = 3$  bei der Kontrollgruppe), eine durchschnittlich größere Anzahl von Gelegenheiten des Konsums bei jeder abgefragten Droge.

### 3.2 Ergebnisse der Verhaltensanalyse

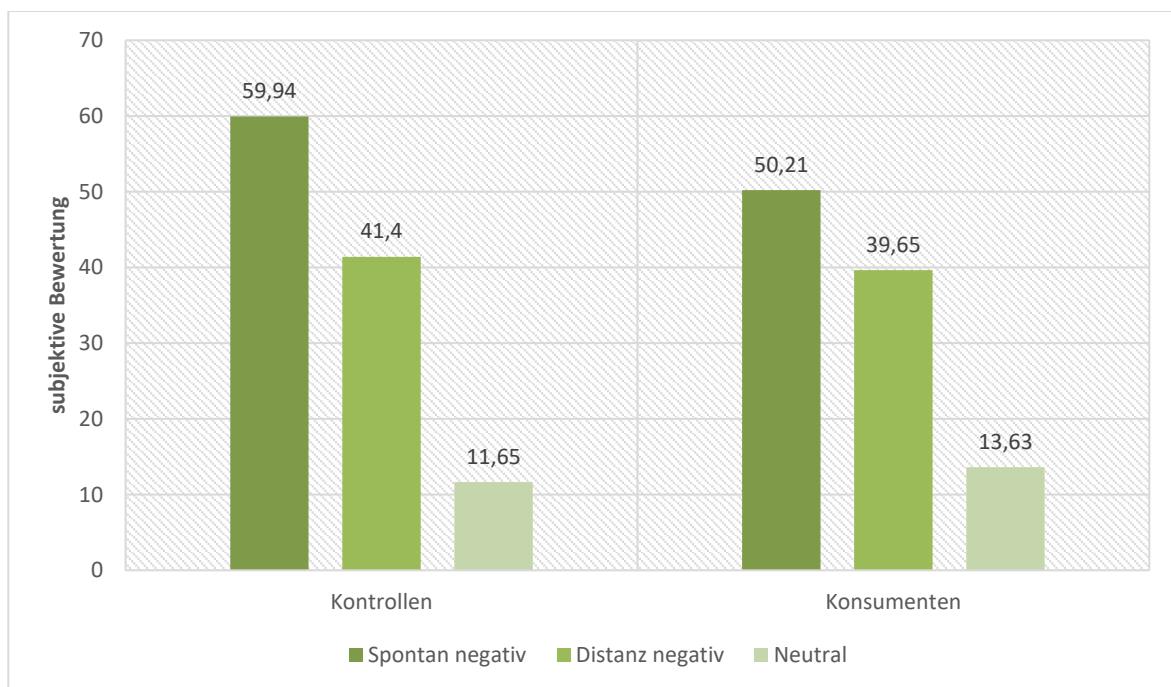
Die erfolgreiche Emotionsregulation war, wie oben beschrieben, definiert als die Differenz aus Spontan\_Negativ und Distanz\_Negativ. Hierbei zeigte sich, dass die Kontrollgruppe die Stimuli bei spontaner Reaktion mit  $59,94 \pm 14,04$  ( $M \pm SD$ ) einschätzte und die Konsumentengruppe mit  $50,21 \pm 16,47$  ( $M \pm SD$ ). Die Bewertung während der Aufgabe Distanz\_Negativ bei der Kontrollgruppe betrug  $41,40 \pm 19,62$  ( $M \pm SD$ ) und bei den Konsumenten  $39,65 \pm 20,34$  ( $M \pm SD$ ). Einen Überblick bietet Tabelle III.

**Tab. 3.** Bewertung von negativem Affekt pro Gruppe für Konsumenten ( $n = 28$ ) und Kontrollen ( $n = 23$ ) und Bedingung (Spontan/Distanz/Neutral), Median (SD)

	<b>Spontan Negativ</b>	<b>Distanz Negativ</b>	<b>Neutral</b>
<b>Konsumenten</b>	50,21(16,47)	39,65(20,34)	13,63(11,86)
<b>Kontrollen</b>	59,94(14,04)	41,40(19,62)	11,65(12,10)

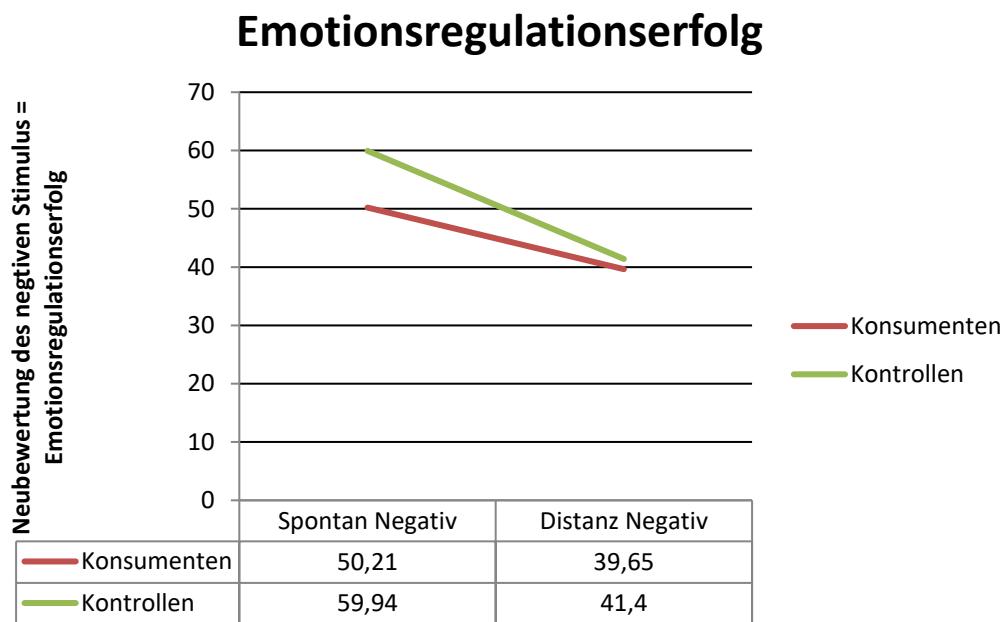
Daraus ergibt sich für die Kontrollgruppe eine Differenz von  $\Delta = 18,54$ , für die Konsumentengruppe ein  $\Delta = 10,56$ , welche dem Emotionsregulationserfolg entspricht.

Graphisch veranschaulicht sieht man in Abb. 8 die subjektiv geringer ausgeprägte negative Einschätzung unter Spontan\_Negativ und Distanz-Negativ, sowie eine leicht negativeren Einschätzung der zu bewertenden Bilder unter der Aufgabenstellung Neutral.



**Abb. 8. Unterschied im Emotionsregulationserfolg zwischen Konsumenten und Kontrollen.** Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen Cannabis-Konsumenten eine eingeschränkte Fähigkeit zur Emotionsregulation während der Neueinschätzung eines negativen Stimulus.

Betrachtet man nun aber die Differenzen zwischen den Bedingungen, welche wir a priori als Emotionsregulationserfolg definiert haben, fällt auf, dass sich die beiden Gruppen deutlich hinsichtlich der Differenzen unterscheiden. Die Kontrollgruppe zeigte eine Differenz von  $\Delta = 18,54$  ( $SD=15,30$ ), während die Konsumentengruppe lediglich ein  $\Delta = 10,56$  ( $SD=11,96$ ) ( $p=0,04$ ) erreichte.



**Abb. 9.** Erfolgreiche Neubewertung des negativen Stimulus = Bewertung Negativer Affekt (Spontan\_Negativ) – Bewertung Negativer Affekt (Distanz\_Negativ). Die Graphik zeigt die Steigung, mit der sich der negative Affekt nach Neubewertung verändert hat, diese Steigung entspricht dem Emotionsregulationserfolg.  $p < 0,05$ .

### 3.2.1. Craving vor und nach der fMRT-Aufgabe

Der CCS7 Fragebogen wurde verwendet, um das Craving, also das Verlangen nach Cannabis, der Konsumentengruppe zu beziffern. Das Craving zeigte sich vor und nach der fMRT-Untersuchung relativ niedrig (präMRT median  $\pm$  SD =  $20,78 \pm 6,42$ ; postMRT =  $21,15 \pm 6,66$ ,  $t_{(26)} = -0,44$ ,  $p = 0,66$ ). Es wurde kein signifikanter Unterschied vor und nach der fMRT-Untersuchung beobachtet. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation ( $p > 0,05$ ) bei der Betrachtung von Effekt des Cravings auf die erfolgreiche Emotionsregulation.

### 3.3. Ergebnisse der fMRT-Daten

#### 3.3.1. Ergebnisse der BOLD-Daten

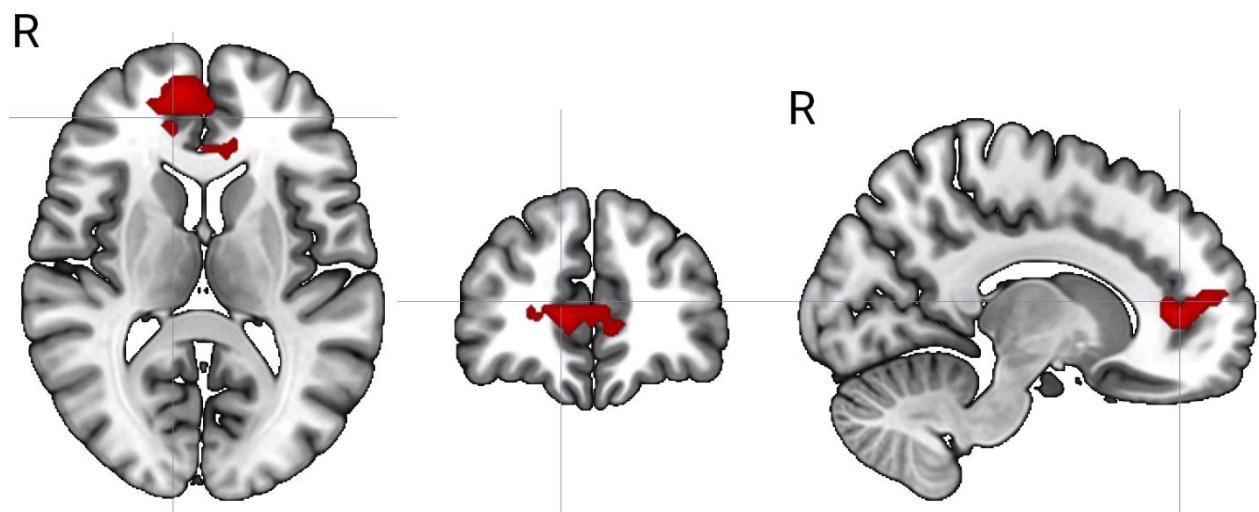
Zwischen der Gruppe der Cannabisabhängigen und der Kontrollkohorte gab es während der Aufgabe Spontan\_Negativ keinen signifikanten Unterschied, was für eine unbeeinträchtigte Reaktivität bei Cannabiskonsumenten auf negative Stimuli spricht.

Bei der BOLD-Analyse wurde die Hirnaktivierung der Konsumenten und der Kontrollgruppe während der Reappraisal-Aufgaben miteinander verglichen, Tabelle IV zeigt die Regionen, welche in der fMRT-Untersuchung durch signifikant höhere Aktivierungen auffielen (Abb. 10a und 10b).

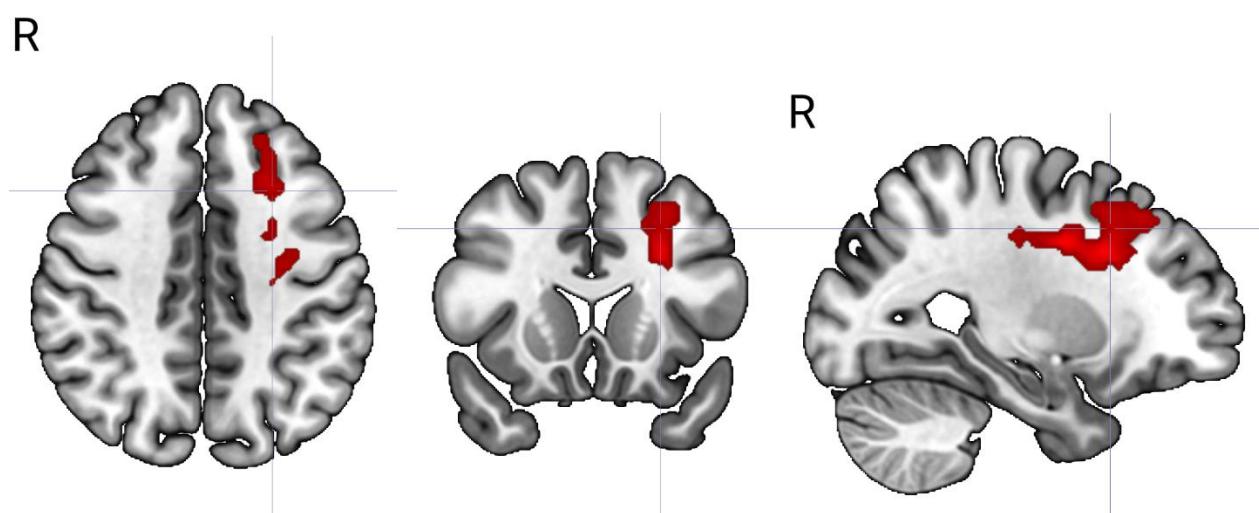
Die Auswertung der BOLD-Daten ergab signifikant höhere Aktivität im bilateralen ACC [(MNI Koordinaten im stereotaktischen Standardraum: 21 / 44 / 8, k = 215, p = 0,01) rechts und (MNI: -9 / 44 / -1, k = 215, p = 0,01) links] der Konsumentengruppe als bei den Kontrollprobanden. Des Weiteren bestand bei den Konsumenten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Überaktivierung im linken mittleren Frontalkortex [(MNI: -24 / 29 / 47), (MNI: -30 / 14 / 47) und (MNI: -30 / 5 / 47)] sowie im rechten superioren Frontalkortex [(MNI: 9 / 53 / 11) und (MNI: 15 / 50 / 8)].

**Tab. 4:** BOLD erhöhte Aktivierung bei Cannabis-Konsumenten im Vergleich zu Kontrollen während des *Reappraisal*.  $P_{FWE} < .05$ , cluster-level correction. k = Clustergröße, also die Größe des überaktivierten Bereichs.

Region	x	y	z	k	T	p
Frontal superiorer medialer Kortex rechts	9 15 12	53 50 41	11 8 8	215	4.64	.0001
ACC rechts	-9	44	-1			
ACC links						
Mittlere Frontalregion links	-24 -30 -30	29 14 5	47 47 47	273	5.32	<0.001



**Abb. 10a:** Darstellung in rot der überaktivierten Gehirnregionen bei Cannabiskonsumenten, MNI-Koordinaten (x / y / z) (12 / 44 / 11)



**Abb. 10b:** Darstellung in rot der überaktivierten Gehirnregionen bei Cannabiskonsumenten, MNI-Koordinaten (x / y / z) (-27 / 17 / 41)

## 4. Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der Studienergebnisse

Zusammenfassend konnte die Studie zeigen, dass bei einem männlichen Probandenkollektiv, welches hinsichtlich demographischer Daten vergleichbar war und sich in Bezug auf die Cannabisabhängigkeit zwischen Konsumenten- und Kontrollkohorte unterschied, ein verminderter Reappraisalerfolg in der Konsumentengruppe nach Distanzierung von den gezeigten negativen Bildern festzustellen war. Die zu bewertenden Bilder wurden in der Konsumentengruppe initial als weniger negativ bewertet. Dennoch war der letztendliche Reappraisalerfolg in der Kontrollgruppe höher.

Die Auswertung der BOLD-Daten zeigt verschiedene Areale des Gehirns, welche bei der Gruppe der Cannabiskonsumenten eine signifikant erhöhte Aktivität während der Emotionsregulation zeigten: Das ACC in beiden Hemisphären, der frontal superiore mediale Kortex rechts und die mittlere Frontalregion links.

Eine erhöhte Aktivität kann mit einer schlechteren regionalen neuralen Effizienz erklärt werden. Letztendlich müssen weitere und vor allem mehr neurale Areale rekrutiert werden, um eine erfolgreiche Emotionsregulation zu erreichen. Das subjektive Befinden in der Konsumentengruppe nach erfolgter Distanzierung zeigt dennoch eine geringere Distanz zwischen Spontan\_Negativ und Distanz\_Negativ, sodass trotz erhöhter Aktivität und vermehrter neuraler Rekrutierung ein schlechteres Ergebnis der Selbstregulation erzielt wird. Das bedeutet, dass die Emotionsregulation bei cannabisabhängigen Probanden vermindert ist, und dies vermutlich mit einer Veränderung der Top-down Kontrolle von präfrontalen Hirnregionen verbunden ist.

### 4.2. Parallelen zu Ergebnissen weiterer aktueller Studien

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen einiger Metaanalysen in denen Cannabiskonsum mit verringriger Aktivierung im ACC und dlPFC sowie erhöhter Aktivierung im Striatum in Verbindung gebracht werden konnte (Yanes et al. 2018). Beschrieben wurden hier vor allem Veränderung von psychologischen Abläufen;

spezifisch interessant zu dieser Studie Veränderungen hinsichtlich von vermehrtem Streben nach Belohnung und Ansprechen auf Belohnungsreize.

In einer Metaanalyse über den akuten Effekt von THC auf das menschliche Gehirn konnte ein verändernder Einfluss auf insgesamt 16 verschiedene Regionen herausgestellt werden, interessant im Kontext dieser Arbeit ist eine vergrößerte Aktivierung im ACC, superioren Frontalkortex, Striatum, der Amygdala und dem Hippocampus, im Thalamus und Kleinhirn (Gunasekera et al. 2022).

Eine weitere fMRT-Studie in der regelmäßig Cannabis-konsumierende Jugendliche mit einer abstinenter Kontrollgruppe verglichen wurden, konnte in der Konsumentengruppe eine herabgesetzte Aktivierung des dmPFC und dorsalen ACC während der Emotionsverarbeitung detektiert werden. Gesteigerte Aktivität hingegen wurde im rostralen mPFC festgestellt (Hammond et al. 2022).

Bei Patient:Innen mit klinisch manifesten Angststörungen wurde wiederholt eine verringerte Aktivität des dorsalen ACC bei der Bewältigung von negativen Emotionen festgestellt (Zilverstand et al. 2017). Eine gesteigerte Aktivität im dorsalen ACC konnte zuletzt auch in einer Kohorte von PTBS-Patient:Innen während der Bearbeitung einer emotional gewerteten Aufgabe festgestellt werden (Ramage et al. 2013). Bei reinen Konzentrationsaufgaben fand sich hingegen keine gesteigerte Aktivität. Eine verringerte Aktivität könnte hier die klinisch manifeste Symptomatik einer Angststörung bzw. eines gestörten *Reappraisal* in Hinblick auf negative Emotionen erklären. Die gesteigerte Aktivität im ACC unserer Probandenkohorte, welche eben nicht klinisch manifest Symptome einer Angststörung zeigte, kann wie oben erläutert mit einer verringerten Effizienz dieser Hirnregion erklärt werden. Insgesamt scheinen in verschiedenen fMRT-Studien wiederholt dieselben Hirnregionen eine zentrale Rolle einzunehmen.

Nun lässt die hier vorliegende Studie keine Interpretation dahingehend zu, was Ursache und was Wirkung ist: es ist unklar, ob jahrelanger Cannabiskonsum und eine nach ICD-10 oder DSM-V-Kriterien bestehende Abhängigkeit zu einer Einschränkung der Emotionsregulationsfähigkeit führt, oder ob Personen, die anlagebedingt oder im Laufe des Lebens erworben, eine durchschnittlich verminderte emotionale Regulationsfähigkeit

aufweisen, ein höheres Risiko für eine Substanzabhängigkeit, in diesem Fall für Cannabis, aufweisen.

Die Daten für die Aufgabe Neutral zeigen generell eine weniger negative Einschätzung der gezeigten Bilder in der Konsumentengruppe. Das heißt insgesamt, dass die Konsumenten zwar von vornherein die Bilder als weniger negativ bewerteten als die Kontrollgruppe, danach aber nicht so erfolgreich in der Regulation der Emotionen waren.

#### 4.3. Substanzübergreifende Erklärungsmodelle

Man könnte nun überlegen, von einem neuropsychobiologischen Erklärungsmodell für Cannabisabhängigkeit auf andere (illegale) Drogen zu schließen. Substanzübergreifende Modelle hinsichtlich Abhängigkeitserkrankungen sind bis dato schwierig zu belegen. Personen, die an einer Substanzabhängigkeit erkrankt sind, scheinen allerdings, ungeachtet, um welche Substanz es sich handelt, eine eingeschränkte Emotionsregulation zu erfahren (Stellern et al. 2023).

Bei anderen illegalen Substanzen konnten bereits ähnliche funktionale Veränderungen festgestellt werden, zum Beispiel bei Kokain. Hier wurden ebenfalls veränderte Gehirnaktivitäten im präfrontalen Kortex, dem ACC und dem Nucleus accumbens nachgewiesen (Rosário et al. 2019). Das könnte ein Hinweis darauf sein, dass solche Veränderungen in der Emotionsregulation ein substanzüberreichendes Phänomen bei Abhängigkeitserkrankungen sind und nicht mit dem Konsum einer spezifischen Substanz zusammenhängen. Ein weiteres Beispiel ist die Veränderung von cerebraler Aktivität, welche durch den Konsum von 4-Hydroxybutansäure auftritt. 4-Hydroxybutansäure oder Gamma-Hydroxybuttersäure ist landläufig bekannt unter der Abkürzung GHB oder dem Straßennamen *Liquid Ecstasy*. Hier konnte in fMRI-Untersuchungen bereits eine Aktivierung der bilateralen NAcc und dem rechten ACC unter dem aktiven Einfluss der Substanz festgestellt werden (Bosch et al. 2018). Hinsichtlich der Langzeitfolgen konnte festgestellt werden, dass chronischer GHB-Konsum einschränkende Effekte auf die Aktivität des Default Mode Network (DMN; deutsch: Ruhezustandsnetzwerk) verzeichnet (Raposo Pereira et al. 2019). Dieses ist aktiv beispielsweise beim Tagträumen und umfasst den ventro-mediale präfrontale Kortex (vmPFC), den dorsomedialen präfrontalen Cortex (dmPFC) den Praecuneus, den posterioren cingulären Cortex (PCC) und den

Lobulus parietalis superior (Raichle 2015). Auch, wenn so in dieser Studie nicht explizit hinsichtlich der Emotionsregulation untersucht, zeigen sich in den veränderten Arealen teilweise Überschneidungen mit Bereichen des limbischen Systems, sodass sich indirekt Rückschlüsse auf eine alterierte Emotionsregulation ergeben könnten.

Insgesamt zeigt sich neben Cannabis bei verschiedenen weiteren illegalen Substanzen eine veränderte Aktivierung in Strukturen des limbischen Systems. Das weist darauf hin, dass Mechanismen bei der Entstehung von Abhängigkeitserkrankungen nicht unbedingt auf die verschiedenen Substanzen zurückzuführen sind, sondern dass das Verhalten selbst oder die Erkrankung später substanzübergreifend einem neuronalen Ablauf folgen könnten. Diese Vermutung könnte eine Rolle in der weiteren Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen spielen, beispielsweise ist denkbar, dass eine etablierte Therapiemethode einer Substanz auf eine weitere übertragen wird.

#### 4.4. Klinische Anwendung des neuropsychobiologischen Erklärungsmodells

Außerdem kann als weiterer Therapieansatz oder als supportive Strategie während einer laufenden Therapie oder Krisenintervention auch ein gesteigerter Fokus auf die gestörte Emotionsregulation gelegt werden. Eine Verbesserung der Emotionsregulation könnte so nicht nur die Therapie und die Entwöhnung begleiten, sondern außerdem die postakute Phase, in der auch eine emotionale Stabilisierung gelingen sollte, um eine längerfristige Abstinenz aufrecht zu erhalten. Versuche dahingehend wurden zumindest für die Abstinenz nach chronischem Alkoholabusus begonnen mit bis heute vorerst vielversprechenden Ergebnissen hinsichtlich der Effizienz von Emotionsregulationstraining (Nandrino et al. 2021). Die Verbesserung von praktischen Fähigkeiten der Emotionsregulation, vor allem hinsichtlich negativer Emotionen scheint also zumindest bei Alkoholabhängigkeit bzw. deren Behandlung eine wichtige Rolle einzunehmen (Berking et al. 2011).

#### 4.5. Zusammenhang zwischen Substanzkonsum und gestörter Emotionsregulation

Wie bereits erwähnt, ist nicht abschließend geklärt, ob die eingeschränkte Emotionsregulation durch den Konsum ausgelöst wird, oder aber eine eingeschränkte Emotionsregulation vulnerabler für Abhängigkeitserkrankungen macht.

Vermutlich lässt sich diese Frage nicht abschließend klären. Wie oben bereits erwähnt scheinen Abhängigkeitserkrankungen nach dem aktuellen Stand der Forschung demselben Pathomechanismus zu unterliegen (Koob und Volkow 2016): Der Einfluss der Droge führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin ins Striatum und dazu, dass Reizen, welche mit der Substanz assoziiert sind, eine erhöhte Salienz zugesprochen wird. Unter diesem Gesichtspunkt lässt sich auch erklären, warum Abhängige so viel Aufmerksamkeit der Beschaffung und dem Konsum beimessen: ihre veränderte neuronale Aktivität richtet gezielt die Konzentration auf eben solche Reize. Kommt es nach einer Konsumphase zu einer Phase der Ausnützung und des Entzugs, so erfährt der Konsument eine erhöhte Rate an emotionalem Stress. Letzten Endes ist das Ziel eines neuen Konsums, das durch den Entzug entstandene negative Gefühl loszuwerden. Bei wiederkehrendem Konsum findet sich schließlich eine verringerte Effizienz des PFC mit der Konsequenz, dass Impuls- und Verhaltenskontrolle weniger erfolgreich ausfällt. Entgegen dem rationalen Wissen, dass der Konsum mit ursächlich für das Problem ist, wird er fortgeführt.

Konkret wäre darunter zu verstehen, dass ein Mensch, welcher sich aufgrund einer erworbenen oder angeborenen verminderten Emotionsregulation häufiger seinen Emotionen ausgeliefert sieht und diese eben nicht regulieren oder modulieren kann, zur Kompensation seiner als subjektiv unzureichend empfundenen Emotionsregulation eher zu einer externen Response Modulation greift. Darunter könnte natürlich auch eine gesellschaftlich breiter akzeptierte Form, wie zum Beispiel sportliche Betätigung oder das Sich-in-Arbeit-stürzen fallen. Während solche Strategien durchaus als gesellschaftlich akzeptiert gelten und als ‚gut‘ angesehen werden, wird das häufige Zurückkommen auf Substanzkonsum überwiegend als gesellschaftlich negativ interpretiert (Matthews et al. 2017). Einfacher und schneller als durch Sport oder berufliche Erfolge sind solche ersehnten positiven Emotionen zweifellos durch den Substanzkonsum zu erreichen (Baker et al. 2004). Treten solche negativen und belastenden Emotionen durch die Phasen des Entzuges häufiger auf, wäre denkbar, dass der Mensch lernt, auch generell in anderen Situationen wiederholt zur Substanz zu greifen, um kurzfristig sein Emotionserleben zu verbessern. Darüber hinaus ist generell eine gewisse Emotionsstabilität notwendig und wichtig für das Funktionieren in einem sozialen Kontext

(English et al. 2012), auch für akademischen Erfolg (Davis und Levine 2013). Entwickelt sich nun ein regelmäßiger Konsum oder gar eine Abhängigkeit, wird es für diese Person auch häufiger zu Situationen emotionaler Belastung kommen, sei es durch Konflikte mit Freunden und Familie, gesundheitlichen Konsequenzen oder beruflichen Folgen.

Dadurch entsteht im Laufe der Zeit ein sich selbst aufrechterhaltendes System, indem Menschen mit einer Cannabisabhängigkeit über die Zeit eine weniger effiziente intrinsische Emotionsregulation erfahren, und so sich auf den direkten Effekt während und kurz nach dem Konsum der Substanz als extrinsisches Werkzeug zur Regulation verlassen müssen, um so den eingeschränkten Reappraisal-Erfolg zu kompensieren. Durch das angenehme oder entspannende Gefühl, welches der Konsum der Substanz der Wahl – und in diesem Kontext Cannabis – hervorruft, ist somit denkbar, dass sich eine Substanzabhängigkeit entwickelt, welche der Tatsache geschuldet ist, dass der langjährige Konsum andere Strategien der Emotionsregulation so sehr einschränkt, dass das Ergebnis als unzureichend und unbefriedigend erlebt wird. So entwickelt sich ein sich selbst verstärkendes System unabhängig davon, ob die Abhängigkeit oder die insuffiziente Emotionsregulation an erster Stelle stand.

Ohne das Sachverhältnis zu klar und reflektiert benennen zu können, ist es sehr gut denkbar, dass unbewusste Coping-Strategien so zu einer Fortführung des Konsums führen. Dieses Erklärungsmodell für Abhängigkeiten bietet auch eine Erklärung für eine als landläufig beschriebene „psychische Abhängigkeit“, welche neben vegetativen Entzugssymptomen, die apparativ deutlich messbarer sind (Blutdruck, Puls, Schwitzen etc.) eine entscheidende Rolle in der Aufrechterhaltung der Cannabisabhängigkeit spielt. Ohne Cannabisabhängigen hier ihre Autonomie abzusprechen, bietet diese Erklärung ein wissenschaftliches Fundament mit messbaren Größen, um Abhängigkeit besser zu verstehen. Denn das Verständnis dieser Prozesse ist fundamental wichtig, um einen geeigneten Therapieansatz zu finden. Es bietet vor allem auch eine Entschärfung interpersoneller Konflikte mit Abhängigen, deren Konsum trotz allem rationalem Verständnis für die negativen Folgen für Körper und Geist fortgeführt wird.

#### 4.6. Korrelation psychischen Erkrankungen und Cannabisabhängigkeit

Diese Assoziation zwischen Abhängigkeit und eingeschränkter Emotionsregulation könnte Konsumenten vulnerabler gegenüber psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Depressionen, machen (Joormann und Stanton 2016). Gerade als Prävention von affektiven Störungen ist es für Menschen wichtig, über eine ausreichende Emotionsregulation zu verfügen. So führt bei nicht ausreichenden Mechanismen diese Unfähigkeit, die eigenen Gefühle zu regulieren, zu einem Gefühl der Hilflosigkeit und des Ausgesetzseins; eine gestörte Emotionsregulation gilt so als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression (Joormann und Stanton 2016). Darüber hinaus führen Abhängigkeitserkrankungen zu einer Reihe an professionellen, finanziellen und persönlichen negativen Konsequenzen wie Arbeitslosigkeit (Scherbaum et al. 2018), der Abbruch sozialer Kontakte und gegebenenfalls bis hin zur Wohnungslosigkeit, alles Risikofaktoren, die das Entstehen von psychiatrischen Erkrankungen wie der Depression ebenfalls begünstigen.

Aktuelle Studien zeigen eine Korrelation zwischen Cannabisabhängigkeit und Depressionen (Feingold und Weinstein 2021). Was Ursache und Wirkung ist, lässt sich zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht feststellen. Es gibt Daten, die die Theorie stützen, dass Cannabiskonsum und -abhängigkeit die Entstehung von Depressionen begünstigen; auf der anderen Seite gibt es viele Daten, die eine umgekehrte Beziehung darstellen: eine vorbestehende Depression führt erst zum Konsum von Cannabis und steigert einen vorbestehenden Freizeitkonsum auf eine problematische Frequenz (Feingold und Weinstein 2021). Zum Verständnis der Beziehung zwischen Emotionsregulation und Abhängigkeitserkrankungen ist es somit wichtig, den möglichen Einfluss einer depressiven Disposition bzw. die mögliche Entstehung einer manifesten Depression als Folge dieses Zusammenhangs zu betrachten.

Zusammenfassend könnte sich aus diesem Zusammenhang ein sich selbst verstärkender Mechanismus entwickeln, indem längerfristiger (Freizeit-)Konsum von in dieser Studie untersuchtem Cannabis, die Fähigkeit zum Reappraisal einschränkt, sodass, um eine zumindest teilweise erfolgreiche Emotionsregulation zu erleben, andere Strategien rekrutiert werden, eben unter anderem auch vermehrter Substanzkonsum im Sinne der

Response Modulation. Dieses Verhalten macht es mit der Zeit schwieriger, den Cannabiskonsum zu reduzieren oder einzustellen, vor allem, wenn sich Situationen ergeben, die eine erfolgreiche Emotionsregulation vonnöten machen. So kommt es auch schon vor dem Auftreten körperlicher Abhängigkeits- und Entzugserscheinungen zu einem emotional-psychischen Verlassen und schließlich einer Abhängigkeit.

In unserer Studie zeigte sich bei einem cannabisabhängigem männlichen Probandenkollektiv ein verminderter Reappraisalerfolg in der Konfrontation mit negativen Bildern. Signifikant höhere Gehirnaktivierung konnte bei dieser Gruppe im ACC in beiden Hemisphären, dem rechten frontal superioren medialen Cortex und der mittleren Frontalregion links beobachtet werden, was mit einer geringeren Effizienz dieser Regionen im Vergleich zu nicht Abhängigen erklärt werden kann. Durch die so bestehende unzureichende Emotionsregulation ist als Form der Response Modulation wiederholt der Konsum der Droge zu erklären, sodass die Abhängigkeit auf diesem Wege aufrechterhalten wird. Teilweise konnten solche und ähnliche Beobachtungen auch bei anderen Substanzabhängigkeiten festgestellt werden, sodass weiterführende Studien in Hinblick auf ein substanzübergreifendes Abhängigkeitsmodell und somit letzten Endes für die Therapie sinnvoll sind.

#### 4.7. Limitationen der Studie

Bei der hier untersuchten Emotionsregulation handelt es sich um einen komplexen Prozess mit vielen verschiedenen beeinflussenden Faktoren. Um zwei vergleichbare Gruppen an Probanden zu untersuchen, wurden dezidiert Männer mit vergleichbarem Alter, Ausbildungsstand, gesundheitlichem Zustand etc. untersucht. Trotzdem ist es nicht möglich, alle denkbaren Variablen und Unterschieden zwischen den beiden Gruppen zu kontrollieren.

Wie bereits oben abgebildet, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des STAI State zwischen Konsumenten und Kontrollprobanden (s. Tab.1). Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch indirekt Einflüsse auf ihr Verhalten während der Untersuchung und somit auf die Ergebnisse bestanden. Beispielweise kann bei sehr großer Ängstlichkeit es den Probanden schwerer fallen, sich auf die vorliegende Aufgabe zu konzentrieren. Vielleicht bedeutet es auch, dass eine eher ängstliche Persönlichkeit

eine generell negativere Bewertung der Situation vornimmt. Um solche Theorien weiter zu stützen, müssten aber zunächst weitere Untersuchungen folgen.

Untersuchungen hinsichtlich der Korrelation zwischen Emotionsregulationsfähigkeit und Ängstlichkeit wurden bisher dezidiert nicht hinsichtlich eines Zusammenhangs mit Abhängigkeitserkrankungen durchgeführt. Allerdings konnten Untersuchungen bereits zuvor bei Traumapatienten aufzeigen, dass der Emotionsregulation eine Mediatorenrolle zwischen der Erfahrung und der späteren Ausprägung von Ängstlichkeit und Depression zukommt. So weisen die Daten daraufhin, dass bei einer eingeschränkten Emotionsregulation die Entwicklung einer Depression oder Angststörung begünstigt sein könnte (Huh et al. 2017). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Emotionsregulation teilweise Zusammenhänge zwischen Depression und Ängstlichkeit bei Opioid-Missbrauch erklären könnte (Rogers et al. 2021). Da teilweise ähnliche Veränderungen in der Gehirnaktivität zwischen verschiedenen Substanzabhängigkeiten festgestellt wurden, könnten Untersuchungen, die solche Ergebnisse für Opioid-Missbrauch ergeben haben bei Übertragung auf Cannabisabhängigkeit weitere Hinweise liefern.

In der vorliegenden Studie wurde allerdings keine generell unterschiedliche Bewertung der Bilder in Hinblick auf den Affekt beobachtet. Das spricht dafür, dass die Konsumenten zwar eine generell erhöhte Ängstlichkeit erleben, diese sich aber nicht in der Wahrnehmung der Emotionen niederschlagen. Die Cannabiskonsumenten in dieser Studie mussten mindestens 24 Stunden auf Cannabis verzichten, was bereits zu Entzugserscheinungen führen kann. Zwar haben wir vor und nach dem Experiment keine Veränderung im Verlangen nach Cannabis beobachtet, dennoch zählt Ängstlichkeit zu den Entzugserscheinungen bei Cannabisabhängigkeit (Connor et al. 2022). Bei einer Abhängigkeit könnte selbst ein kurzer Entzug zu Stress und somit zu erhöhten Ängstlichkeitslevels führen.

Außerdem sollte auch in Betracht gezogen werden, dass es möglich ist, dass generell ängstliche Personen zu einer anxiolytischen Substanz wie Cannabis greifen, als eine Form der Selbstmedikation. Die Korrelation zwischen Ängstlichkeit bis hin zu Angststörungen und Cannabis-Konsum konnte bereits in früheren Studien gezeigt werden

(Crippa et al. 2009). Es kann also sein, dass die Probanden ihren Konsum so aufrechterhalten, da der Einfluss sie entspannen lässt; ob dieses Handeln bewusst oder unbewusst passiert, ist eine andere Frage. Somit wäre es unter diesen Bedingungen schwierig ein Probandenkollektiv zu rekrutieren, welches in der Ängstlichkeit vergleichbar ist zu den Kontrollprobanden.

Daneben kam eine Gruppendifferenz hinsichtlich der Intelligenz zur Darstellung (s. Ergebnis D2, Tab. 1). Eine Beeinflussung des untersuchten Effekts, also der verminderten Emotionsregulationsleistung durch so einen möglichen Unterschied lässt sich allerdings nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Wenn es so ist, dass für eine erfolgreiche Emotionsregulation frontale Kapazitäten nötig sind, könnte eine im Vergleich geringere Intelligenz auch auf geringer ausgeprägte frontale Kapazitäten rückschließen lassen und so auch die Emotionsregulationsleistung schlechter ausfallen lassen als in einer Kontrollgruppe mit durchschnittlich höherer Intelligenz. Bei dem durchgeföhrten Test handelt es sich allerdings nicht um ein strukturiertes Assessment der Intelligenz, dafür müsste eine weitere dezidierte Prüfung dahingehend erfolgen.

Des Weiteren mussten wir feststellen, dass das Probandenkollektiv einen höheren Beikonsum von anderen illegalen Substanzen aufwies, sowohl in der Häufigkeit des Konsums als auch in der Menge der unterschiedlichen Substanzen. Zwar war die Anzahl an Gelegenheiten des Konsums nach oben hin beschränkt ( $n=50$ ), trotzdem lässt sich ein Gruppenunterschied durch den Mischkonsum nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Dazu sollte allerdings bedacht werden, dass Menschen, die regelmäßig Cannabis konsumieren auch experimentierfreudiger hinsichtlich weiterer illegaler Drogen sind (Rabiee et al. 2020). Durch diesen beobachteten Zusammenhang zwischen dem Mischkonsum der unterschiedlichen Substanzen zeigt sich in unserem Probandenkollektiv zwar die Unterscheidung zur Kontrollgruppe, aber ein realistisches Profil eines regelmäßigen Cannabiskonsums.

Insgesamt ist in unserer Probandenkohorte der Konsum von Cannabis um ein Vielfaches höher als der Konsum weiterer illegaler Substanzen, sodass wir davon ausgehen, dass signifikante Unterschiede sehr viel wahrscheinlicher auf einen Cannabis-bedingten Einfluss zurückzuföhren sind. Letztlich lässt sich eine mögliche Beeinflussung durch

gelegentlichen Konsum weiterer Substanzen nicht gänzlich und mit Sicherheit ausschließen.

Sowohl für den häufigeren Konsum von anderen illegalen Substanzen neben Cannabis und für die aufgefallene erhöhte Ängstlichkeit lässt sich festhalten, dass diese beiden Faktoren im Vergleich zur nicht abhängigen Bevölkerung vermehrt bei Cannabisabhängigen vorkommen, sodass es schwierig wäre, eine Probandengruppe zusammenzustellen, welche diese Aspekte nicht vorweist. Dennoch könnten diese Variablen, gerade auch die, welche auf eine verminderte Intelligenz hinweist und für die bisher keine Korrelation zu Cannabisabhängigkeit festgestellt wurde, in weiteren Studien mit anders und genauer kontrollierten Variablen untersucht werden.

Eine Fallzahlabschätzung wurde vor Planung und Beginn der Studie nicht durchgeführt. Es lässt sich diskutieren, ob eine fehlende Fallzahlabschätzung eine methodische Einschränkung darstellt, da somit im Vorfeld keine Einschätzung über die statistische Aussagekraft der Studie getroffen werden konnte. Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen allerdings keine große Auswahl an Vorstudien oder Studien mit vergleichbarer Fragestellung und somit keine ausreichend belastbaren Daten zu Effektgrößen oder Variabilitäten der Zielparameter vor.

Praktisch-anwenderisch zeigte sich zudem in der Rekrutierung der Probanden ohnehin eine Einschränkung, bei der die Kohortengröße durch die Verfügbarkeit geeigneter Teilnehmer innerhalb des anberaumten Zeitraumes für die Durchführung der Studie sowie auch örtlich bedingte Möglichkeiten der Rekrutierung eingeschränkt war. Durch die oben beschriebenen breit aufgestellten Maßnahmen zur Probandenrekrutierung wurden unseres Erachtens in der limitierten Zeit und den ortsbedingten Einschränkungen mit großem Aufwand gezielt darauf hingearbeitet, eine möglichst große Stichprobe zu gewinnen, um die Aussagekraft der erhobenen Daten zu erhöhen.

## 5. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Cannabiskonsumenten, deren Verhalten die ICD 10-gängigen Kriterien einer Substanzabhängigkeit erfüllt, Veränderungen der Gehirnaktivität und der Emotionsregulation zu beobachten sind, welche zu einer Beeinträchtigung der Emotionsregulation führen. Das cannabisabhängige Probandenkollektiv zeigte eine erhöhte Gehirnaktivierung im ACC in beiden Hemisphären, dem rechten frontal superioren medialen Cortex und der mittleren Frontalregion links, welche wir durch eine verminderte Effizienz in diesen Regionen und somit die notwendige Rekrutierung von mehr Nervenzellen erklären. Trotz der erhöhten Aktivität erzielte das Probandenkollektiv einen geringeren Reappraisalerfolg als die Kontrollgruppe in der Neubewertung gezeigter negativer Bilder. Diese Beobachtung ist hinsichtlich der Ursache und Wirkung in zweierlei Hinsicht zu interpretieren: Es ist denkbar, dass eine angeborene oder erworbene Beeinträchtigung vorliegt, welche zu einer Substanzabhängigkeit beiträgt oder aber, dass die verminderte Emotionsregulation über die Beeinflussung dopaminerger Signalwege eine Folge von Abhängigkeitserkrankungen ist. Im Sinne eines sich selbst aufrecht erhaltenen Systems erhält so die Substanzabhängigkeit die beeinträchtigte Emotionsregulation aufrecht und vice versa.

Da sich bei verschiedenen anderen illegalen Substanzen ähnliche neurobehaviorale Veränderungen nachweisen lassen konnten, ist diese Beobachtung keinesfalls nur für das Verständnis von Cannabisabhängigkeit eine wichtige Erkenntnis, sondern generell für Abhängigkeitserkrankungen von Bedeutung. Darüber hinaus bietet diese Erkenntnis neue Therapieansätze für die durchaus relevante Anzahl an cannabisabhängigen Menschen, sodass ein gezieltes Wiedererlangen und Training der Emotionsregulationsfähigkeit gegebenenfalls ein weiterer (supportiver) Ansatz für eine erfolgreiche psychotherapeutische Behandlung sein könnte.

Das Interesse an Erklärungsmodellen von Abhängigkeitserkrankungen besteht darin, mithilfe von verbessertem Verständnis über Entstehung und Dynamik auch vermehrte Ansatzpunkte für eine mögliche Therapie zu finden.

Interessant wäre auch für zukünftige Studien ein Design, in dem ehemals cannabisabhängige Probanden nach einer erfolgten und als erfolgreich abgeschlossenen Therapie Aufgaben zur Emotionsregulation durchführen, um herauszufinden, ob es ein Regenerationspotenzial gibt und wenn ja, mit welcher Latenz und ob es auf ein Ausgangsmaß regredient ist, welches mit einer Kontrollgruppe ohne Substanzabhängigkeit in der Vorgeschichte vergleichbar ist.

Gerade im aktuellen politischen Geschehen ist durch die Legalisierung von Cannabis das Problem der Folgen des Konsums so nah gerückt, wie lange nicht mehr. Neben den diskutierten Vor- und Nachteilen einer Legalisierung sollte der langjährige Konsum, sobald er zu einer Abhängigkeit führt, auch hinsichtlich der nicht zu vernachlässigen Störung der Emotionsregulation betrachtet werden.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1a: Vereinfachtes Modell der Emotionsregulation	11
Abbildung 1b: Vereinfachtes Modell der Emotionsregulation mit Modifikationsstrategien	16
Abbildung 2a: Neuroanatomie des präfrontalen Kortex sowie der Inselrinde	19
Abbildung 2b: Frontalschnitt durch das menschliche Gehirn	19
Abbildung 3: Zwei Vertreter der Endocannabinoide	21
Abbildung 4: Junge Erwachsene (15-34 Jahre), die angegeben haben, im Jahr 2019 Cannabis konsumiert zu haben	24
Abbildung 5: Prävalenz von Cannabiskonsumenten im Jahr 2018	24
Abbildung 6: Δ-9-Tetrahydrocannabinol	25
Abbildung 7: Die Sauerstoffbindung ändert die Konformation des Hämoglobins	44
Abbildung 8: Unterschied im Emotionsregulationserfolg zwischen Konsumenten und Kontrollen.	52
Abbildung 9: Erfolgreiche Neubewertung des negativen Stimulus	53
Abbildung 10a: Darstellung der überaktivierten Gehirnregionen bei Cannabiskonsumenten	55
Abbildung 10b: Darstellung der überaktivierten Gehirnregionen bei Cannabiskonsumenten	55

## 7. Material

**Material 1a:** Telefoninterview zum Screening der Studieninteressenten

-----**KONSUMENTENGRUPPE**-----

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

Name: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_

Händigkeit:       rechts       links

(Ausschluss bei Linkshändigkeit)

Höchster Bildungsabschluss: \_\_\_\_\_

Bildungsjahre: \_\_\_\_\_

(Bildungsjahre = Schuljahre, wiederholte Schuljahre zählen extra, + Ausbildung + Lehre  
\* Studienjahre)

Raucher:  ja       nein

(Beides Raucher und Nichtraucher werden eingeschlossen)

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag: \_\_\_\_\_

(Ausschluss bei > 20 Zig/Tag)

**Fragen zum MRT:**

Metall im Körper:  ja       nein

(ausgenommen Retainer oder Zahnimplantate, Piercings müssen am Tag der MRT Messung für die Dauer der MRT Messung abgenommen werden, selbst wenn sie aus Titan sind)

Neurologische Erkrankungen:  ja       nein

(Ausschluss bei neurologischen Erkrankungen)

Psychiatrische Erkrankungen?:       ja       nein

(Ausschluss bei bekannten psychiatrischen Erkrankungen und Psychopharmaka **in den letzten 5 Jahren**. Zusätzlich Fragen, ob schonmal eine Psychotherapie gemacht wurde oder ob Psychopharmaka verschrieben wurden.

Regelmäßige Medikamenteneinnahme (> 3 Mal wöchentlich): \_\_\_\_\_

---

(ZNS-gängige Medikamente sollten in den 4 Wochen vor der Untersuchung vermieden werden, sowie auch Schilddrüsenmedikamente. Ausschluss bei Antidepressiva, Ritalin, Benzodiazepine, etc.)

Tätowierungen:  ja  nein

Wenn ja, wie alt? Und in welchem Land gestochen?: \_\_\_\_\_

Angst vor engen Räumen:  ja  nein

#### **Fragen zum Cannabiskonsum:**

Konsum zurzeit:  ja  nein

Wie häufig konsumieren Sie? (Tage pro Woche): \_\_\_\_\_

Wenn nein, wie lange abstinenz?: \_\_\_\_\_

Wie lange haben Sie regelmäßig konsumiert? (Mind. 4 Mal pro Woche): \_\_\_\_\_

Therapie aufgesucht? Absolviert?: \_\_\_\_\_

#### **Fragen zum Konsum anderer Drogen:**

Erfahrung mit anderen Drogen:  ja  nein

Wenn ja, welche und wie oft konsumiert: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Kommentare: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Material 1b:** Telefoninterview zum Screening der Studieninteressenten**-----KONTROLLGRUPPE-----**

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

Name: \_\_\_\_\_

Alter: \_\_\_\_\_

Händigkeit:       rechts       links

Höchster Bildungsabschluss: \_\_\_\_\_

Bildungsjahre: \_\_\_\_\_

(Bildungsjahre = Schuljahre, wiederholte Schuljahre zählen extra, + Ausbildung + Lehre  
\* Studienjahre)Raucher:     ja       nein

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?: \_\_\_\_\_

**Fragen zum MRT:**Metall im Körper:  ja       neinNeurologische Erkrankungen:  ja       neinPsychiatrische Erkrankungen?:  ja       nein

Medikamenteneinnahme (3 Mal wöchentlich): \_\_\_\_\_

Tätowierungen:     ja       nein

Wenn ja, wie alt? Und in welchem Land gestochen?: \_\_\_\_\_

Angst vor engen Räumen:     ja       nein**Fragen zum Cannabiskonsum:**Erfahrung mit Cannabis:     ja       neinAktueller Konsum:     ja       nein

Wie häufig konsumieren Sie? \_\_\_\_\_

Wann letzter Konsum? \_\_\_\_\_

**Fragen zum Konsum anderer Drogen:**

Erfahrung mit anderen Drogen:       ja       nein

Wenn ja, welche und wie oft konsumiert: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Kommentare: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Material 2:** Konsuminterview

Datum:

Probandencode:

Geb. Datum des Probanden:

THC Screening	<b>positiv</b>	<input type="checkbox"/>
	<b>negativ</b>	<input type="checkbox"/>

**Erfahrung mit folgenden Substanzen**Anzahl der Einnahmen

- Ecstasy (MDMA, Pillen, Teile) \_\_\_\_\_
- Amphetamine (Speed, Pep, Schnelles) \_\_\_\_\_
- Kokain (Koks) \_\_\_\_\_
- Cannabis (Hasch, Grass, Dope) \_\_\_\_\_
- Klassische Halluzinogene  
(LSD, Psilocybin, Magic Mushrooms, Pilze, Mescalin) \_\_\_\_\_
- Atypische Halluzinogene (Ketamin, Keta, K) \_\_\_\_\_
- Sedativa und Hypnotika  
(Benzodiazepine, Benzos, z.B. Diazepam) \_\_\_\_\_
- Opiate (Morphium, Codein, Heroin) \_\_\_\_\_
- GHB / GBL (Liquid ecstasy) \_\_\_\_\_
- Lösungsmittel und Schnüffelstoffe  
(Lachgas, Poppers, Benzin, Klebstoff) \_\_\_\_\_
- Legal Highs (Badesalze, Legal Ecstasy) \_\_\_\_\_
- Andere (bitte auflisten) \_\_\_\_\_

**Cannabiskonsum**

Alter in Jahren bei erster Einnahme

---

Verstrichene Zeit seit letzter Einnahme (in Stunden)

---

Durchschnittliche Häufigkeit des Konsums in den vergangenen 3 Monaten (Tage pro Monat)

---

Durchschnittliche Häufigkeit des Konsums in den 12 Monaten davor (Tage pro Monat)

---

Gab es eine Zeit, in der du mehr als in vergangenen 12 Monaten konsumiert hast?  
(wenn ja, wie häufig und wie lange?)

---

Dauer des regelmäßigen (mind. 8-mal/Monat) Konsums (Monate & Durchschnittliche Häufigkeit)

---

Durchschnittliche Einnahme pro Tag in den vergangenen 3 Monaten (Gramm)

---

Durchschnittliche Einnahme pro Tag in den 12 Monaten davor (Gramm)

---

Durchschnittliche Häufigkeit des Konsums (Male pro Tag)

---

Menge der Einnahmen insgesamt (Lifetime in Gramm)

---

Konsumierst du alleine oder nur in Gruppen?

---

Was ist deine bevorzugte Art des Konsums? (Joint, Pfeife, Blunt, Bong, Space cakes, Tee)

---

Hast du schon einmal (erfolglos) probiert mit dem Konsum aufzuhören? Wenn ja, wie oft?

---

Welche Form von Therapie oder Hilfeleistung hast du bisher absolviert/probiert, um deinen Konsum einzuschränken?

---

**Alkoholkonsum**

Beginn des regelmäßigen Konsums (Alter)

---

An wievielen Tagen pro Woche trinkst du Alkohol? Was trinkst du dann?

---

Wie viel trinkst du durchschnittlich pro Einnahme (in Units)?

---

**Material 3: CCS-7**

Dieser Fragebogen enthält Fragen zu Ihrem Verlangen nach Cannabis. Bitte kreuzen Sie in der Tabelle an, wie sehr diese Aussagen auf Sie zutreffen.

	Stimme überhaupt nicht zu 1	2	3	4	5	6	7	Stimme voll zu
1. Cannabis zu rauchen wäre gerade schön.								
2. Ich hätte das Gefühl, die Dinge jetzt mehr unter Kontrolle zu haben, wenn ich Cannabis rauchen würde.								
3. Wenn ich jetzt Cannabis rauchen würde, würde ich mich weniger angespannt fühlen.								
4. Es wäre jetzt toll, Cannabis zu rauchen.								
5. Ich würde mich weniger ängstlich fühlen, wenn ich jetzt Cannabis rauchen würde.								
6. Wenn ich jetzt Cannabis rauchen würde, würde ich mich weniger nervös fühlen.								
7. Cannabis zu rauchen würde mich zufrieden machen.								

Setzen Sie bitte auf dieser Linie ein Kreuz an der Stelle, welche am besten Ihr momentanes Verlangen nach Cannabis beschreibt. Entscheiden Sie nach Gefühl:

**Sehr schwach**

**Sehr stark**



## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten und Auswertungen	48
Tabelle 2: Angaben der Konsumenten (n=28) zu ihrem Cannabiskonsum	50
Tabelle 3: Bewertung von negativem Affekt für Konsumenten und Kontrollen	51
Tabelle 4: BOLD erhöhte Aktivierung bei Cannabis-Konsumenten	54

## 9. Literaturverzeichnis

- Albein-Urios N, Verdejo-Roman J, Soriano-Mas C, Asensio S, Martinez-Gonzalez JM und Verdejo-Garcia A. Cocaine users with comorbid Cluster B personality disorders show dysfunctional brain activation and connectivity in the emotional regulation networks during negative emotion maintenance and reappraisal. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1698-1707
- Albein-Urios N, Verdejo-Román J, Asensio S, Soriano-Mas C, Martínez-González JM und Verdejo-García A. Re-appraisal of negative emotions in cocaine dependence: dysfunctional corticolimbic activation and connectivity. *Addict Biol* 2014; 19: 415-426
- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-348
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Hrsg. American Psychiatric Association, 2013: 101-150
- Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Majeskie MR und Fiore MC. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychol Rev* 2004; 111: 33-51
- Barbas H. Flow of information for emotions through temporal and orbitofrontal pathways. *J Anat* 2007; 211: 237-249
- Barth M. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: methodische Grundlagen und klinische Anwendungen Hrsg. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2005: 23-24
- Battistella G, Fornari E, Annoni JM, Chtioui H, Dao K, Fabritius M, Favrat B, Mall JF, Maeder P und Giroud C. Long-term effects of cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2041-2048
- Beauregard M, Lévesque J und Bourgouin P. Neural Correlates of Conscious Self-Regulation of Emotion. *J Neurosci* 2001; 21: RC165-RC165
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR und Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999; 19: 5473-5481
- Beck AT, Steer RA und Brown GK. Beck depression inventory-II. Hrsg. San Antonio, Texas: Psychological Corporation, 1996:

- Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E und Daumann J. Altered parahippocampal functioning in cannabis users is related to the frequency of use. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 209: 361-374
- Berking M, Margraf M, Ebert D, Wupperman P, Hofmann SG und Junghanns K. Deficits in emotion-regulation skills predict alcohol use during and after cognitive-behavioral therapy for alcohol dependence. *J Consult Clin Psychol* 2011; 79: 307-318
- Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Fusar-Poli P, Rubia K, Kambeitz J, O'Carroll C, Seal ML, Giampietro V, Brammer M, Zuardi AW, Atakan Z und McGuire PK. Induction of psychosis by  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 27-36
- Blair KS, Smith BW, Mitchell DGV, Morton J, Vytlalingam M, Pessoa L, Fridberg D, Zametkin A, Sturman D, Nelson EE, Drevets WC, Pine DS, Martin A und Blair RJR. Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *NeuroImage* 2007; 35: 430-440
- Bönisch H SE, Göthert M, Maier W. Psychopharmaka - Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen 'in Förstermann U Aktories K, Hofmann F, Starke K Hrsg. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie München: Elsevier Urban & Fischer 2013: 319-320
- Borkovec TD und Inz J. The nature of worry in generalized anxiety disorder: a predominance of thought activity. *Behav Res Ther* 1990; 28: 153-158
- Bosch OG, Esposito F, Dornbierer D, von Rotz R, Kraehenmann R, Staempfli P, Quednow BB und Seifritz E. Prohedonic properties of gamma-hydroxybutyrate are associated with changes in limbic resting-state functional connectivity. *Hum Psychopharmacol* 2018; 33: e2679
- Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Gerven JM, Ramsey NF, Lammertsma AA und Kahn RS. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 759-766

- Bracht T, Tüscher O, Schnell S, Kreher B, Rüsch N, Glauche V, Lieb K, Ebert D, Il'yasov KA, Hennig J, Weiller C, van Elst LT und Saur D. Extraction of prefronto-amygdalar pathways by combining probability maps. *Psychiatry Res* 2009; 174: 217-222
- Brezing CA und Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 173-194
- Brickenkamp R, Schmidt-Atzert L und Liepmann D. d2 Aufmerksamkeits-Belastungstest. Hrsg. Göttingen: Hogrefe, 2002:
- Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, Yücel M und Solowij N. Acute and Chronic Effects of Cannabinoids on Human Cognition-A Systematic Review. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 557-567
- Budney AJ, Higgins ST, Radonovich KJ und Novy PL. Adding voucher-based incentives to coping skills and motivational enhancement improves outcomes during treatment for marijuana dependence. *J Consult Clin Psychol* 2000; 68: 1051-1061
- Budney AJ, Moore BA, Rocha HL und Higgins ST. Clinical trial of abstinence-based vouchers and cognitive-behavioral therapy for cannabis dependence. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74: 307-316
- Budney AJ, Vandrey RG, Hughes JR, Thostenson JD und Bursac Z. Comparison of cannabis and tobacco withdrawal: severity and contribution to relapse. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35: 362-368
- Butler E, Egloff B, Wilhelm F, Smith NC, Erickson E und Gross J. The social consequences of expressive suppression. *Emotion* 2003; 3 1: 48-67
- Calabria B, Degenhardt L, Hall W und Lynskey M. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug and Alcohol Review* 2010; 29: 318-330
- Campbell-Sills LB, D. H. . Incorporating emotion regulation into conceptualizations and treatments of anxiety and mood disorders. Hrsg. *Handbook of Emotion Regulation*. New York: Guilford Press, 2007:
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J und Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2002; 26: 321-352
- Connor JP, Stjepanović D, Budney AJ, Le Foll B und Hall WD. Clinical management of cannabis withdrawal. *Addiction* 2022; 117: 2075-2095

- Copeland J, Swift W, Roffman R und Stephens R. A randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral interventions for cannabis use disorder. *J Subst Abuse Treat* 2001; 21: 55-64; discussion 65-56
- Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, Cheer JF und Lovinger DM. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology* 2017; 124: 52-61
- Crean RD, Crane NA und Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med* 2011; 5: 1-8
- Creswell JD. Mindfulness Interventions. *Annu Rev Psychol* 2017; 68: 491-516
- Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P und Fusar-Poli P. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 515-523
- Davidson RJ, Putnam KM und Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science* 2000; 289: 591-594
- Davis EL und Levine LJ. Emotion regulation strategies that promote learning: Reappraisal enhances children's memory for educational information. *Child development* 2013; 84: 361-374
- Davis JP, Pedersen ER, Tucker JS, Prindle J, Dunbar MS, Rodriguez A, Seelam R und D'Amico EJ. Directional associations between cannabis use and depression from late adolescence to young adulthood: the role of adverse childhood experiences. *Addiction* 2023; 118: 1083-1092
- Davis M und Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 13-34
- Dreher JC, Schmidt PJ, Kohn P, Furman D, Rubinow D und Berman KF. Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2465-2470
- Elphick MR und Egertová M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 2001; 356: 381-408
- EMCDDA. European Drug Report 2022. Hrsg. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2022:

- English T, John OP, Srivastava S und Gross JJ. Emotion regulation and peer-rated social functioning: A 4-year longitudinal study. *Journal of Research in Personality* 2012; 46: 780-784
- Etkin A, Büchel C und Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 693-700
- Etkin A, Büchel C und Gross JJ. The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 693-700
- Feingold D und Weinstein A. Cannabis and Depression. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1264: 67-80
- Feist A. 2019. 'Deutschland im Rausch – Der verlorene Kampf gegen die Drogen ', ZDFzoom, Accessed 08.04.2025. [www.presseportal.de/pm/7840/4410063](http://www.presseportal.de/pm/7840/4410063).
- Fox HC, Axelrod SR, Paliwal P, Sleeper J und Sinha R. Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2007; 89: 298-301
- Freitas HR, Ferreira GDC, Trevenzoli IH, Oliveira KJ und de Melo Reis RA. Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging. *Nutrients* 2017; 9: 1263
- Gasquoine PG. Localization of function in anterior cingulate cortex: from psychosurgery to functional neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 340-348
- Glosemeyer RW, Diekelmann S, Cassel W, Kesper K, Koehler U, Westermann S, Steffen A, Borgwardt S, Wilhelm I, Müller-Pinzler L, Paulus FM, Krach S und Stolz DS. Selective suppression of rapid eye movement sleep increases next-day negative affect and amygdala responses to social exclusion. *Sci Rep* 2020; 10: 17325
- Goldstein RZ und Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 652-669
- Grabowska A, Gut M, Binder M, Forsberg L, Rymarczyk K und Urbanik A. Switching handedness: fMRI study of hand motor control in right-handers, left-handers and converted left-handers. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2012; 72: 439-451
- Groenman AP, Janssen TWP und Oosterlaan J. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017; 56: 556-569

- Gross JJ. The Emerging Field of Emotion Regulation: An Integrative Review. *Review of General Psychology* 1998a; 2: 271-299
- Gross JJ. Antecedent- and response-focused emotion regulation: divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 1998b; 74: 224-237
- Gross JJ. Handbook of Emotion Regulation. Hrsg. New York: Guilford Publications, 2015: 7-9
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42: 327-360
- Grotenhermen F. Cannabinoids. *Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders* 2005; 4: 507-530
- Gunasekera B, Davies C, Blest-Hopley G, Veronese M, Ramsey NF, Bossong MG, Radua J und Bhattacharyya S. Task-independent acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on human brain function and its relationship with cannabinoid receptor gene expression: A neuroimaging meta-regression analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 140: 104801
- Haber SN und Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 4-26
- Hall W und Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009; 374: 1383-1391
- Hamilton I und Tracy D. Problems with defining cannabis dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2020; 33: 14-19
- Hammond CJ, Allick A, Park G, Rizwan B, Kim K, Lebo R, Nanavati J, Parvaz MA und Ivanov I. A Meta-Analysis of fMRI Studies of Youth Cannabis Use: Alterations in Executive Control, Social Cognition/Emotion Processing, and Reward Processing in Cannabis Using Youth. *Brain Sci* 2022; 12: 1281
- Heller JL. 2021. 'Marijuana intoxication', MedlinePlus, Accessed 14.05.2022. <https://medlineplus.gov/ency/article/000952.htm>.
- Huang WJ, Chen WW und Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control. *Mol Med Rep* 2016; 14: 2899-2903

- Hughes JR, Peters EN, Callas PW, Budney AJ und Livingston AE. Attempts to stop or reduce marijuana use in non-treatment seekers. *Drug Alcohol Depend* 2008; 97: 180-184
- Huh HJ, Kim KH, Lee HK und Chae JH. The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: The mediating role of cognitive emotion regulation strategies. *J Affect Disord* 2017; 213: 44-50
- Jackson DC, Malmstadt JR, Larson CL und Davidson RJ. Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures. *Psychophysiology* 2000; 37: 515-522
- Janak PH und Tye KM. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* 2015; 517: 284
- Jansen JM, van den Heuvel OA, van der Werf YD, de Wit SJ, Veltman DJ, van den Brink W und Goudriaan AE. Emotion Processing, Reappraisal, and Craving in Alcohol Dependence: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Psychiatry* 2019; 10: 227
- Jasinska AJ, Stein EA, Kaiser J, Naumer MJ und Yalachkov Y. Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: a survey of human neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 38: 1-16
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM und Mayberg HS. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1374-1383
- John OP und Gross JJ. Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development. *J Pers* 2004; 72: 1301-1333
- Joormann J und Stanton CH. Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behav Res Ther* 2016; 86: 35-49
- Kaufmann GW. Radiologie. Bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz. Hrsg. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2011:
- Kessler RC. The Effects Of Stressful Life Events On Depression. *Annual Review of Psychology* 1997; 48: 191-214

- Kim J und Kim H. Demographic and Environmental Factors Associated with Mental Health: A Cross-Sectional Study. International journal of environmental research and public health 2017; 14: 431
- Kirkham TC und Tucci SA. Endocannabinoids in appetite control and the treatment of obesity. CNS Neurol Disord Drug Targets 2006; 5: 272-292
- Kochanska G, Coy KC und Murray KT. The development of self-regulation in the first four years of life. Child Dev 2001; 72: 1091-1111
- Komorowska-Müller JA und Schmöle AC. CB2 Receptor in Microglia: The Guardian of Self-Control. Int J Mol Sci 2020; 22:
- Koob GF und Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry 2016; 3: 760-773
- Kosten TR und Baxter LE. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. Am J Addict 2019; 28: 55-62
- Kroon E, Kuhns L und Cousijn J. The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. Curr Opin Psychol 2021; 38: 49-55
- Lafaye G, Karila L, Blecha L und Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. Dialogues Clin Neurosci 2017; 19: 309-316
- Lambert DM. Cannabinoids in Nature and Medicine. Chem Med Chem 2009; 477
- Lévesque J, Eugène F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux J-M, Bourgouin P und Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. Biological Psychiatry 2003; 53: 502-510
- Lydiard JB, Patel H, Strugatsky Y, Thompson WK, Pelham WE, 3rd und Brown SA. Prospective associations between cannabis use and depressive symptoms across adolescence and early adulthood. Psychiatry Res 2023; 325: 115190
- Ma SH und Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. J Consult Clin Psychol 2004; 72: 31-40
- Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. J Neuroendocrinol 2008; 20 Suppl 1: 10-14

- Malenka RC, Nestler EJ und Hyman SE. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience Hrsg. New York: McGraw-Hill Medical, 2009: 147–148, 367, 376
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V und Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002; 418: 530-534
- Matthews S, Dwyer R und Snoek A. Stigma and Self-Stigma in Addiction. *J Bioeth Inq* 2017; 14: 275-286
- Mechoulam R und Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013; 64: 21-47
- Metzler P und Schmidt KH. 1992. "Wortschatztest (WST)." In. Weinheim: Beltz Test GmbH.
- Morita T, Asada M und Naito E. Right-hemispheric Dominance in Self-body Recognition is Altered in Left-handed Individuals. *Neuroscience* 2020; 425: 68-89
- Muncie HL, Jr., Yasinian Y und Oge L. Outpatient management of alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician* 2013; 88: 589-595
- Nandrino JL, Claisse C, Duprez C, Defrance L, Brunelle E, Naassila M und Gandolphe MC. Training emotion regulation processes in alcohol-abstinent individuals: A pilot study. *Addict Behav* 2021; 114: 106652
- Nolen-Hoeksema S und Morrow J. Effects of rumination and distraction on naturally occurring depressed mood. *Cognition and Emotion* 1993; 7: 561-570
- Nutt D, King LA, Saulsbury W und Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet* 2007; 369: 1047-1053
- Oaten M und Cheng K. Longitudinal gains in self-regulation from regular physical exercise. *Br J Health Psychol* 2006; 11: 717-733
- Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ und Gabrieli JDE. Rethinking Feelings: An fMRI Study of the Cognitive Regulation of Emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002; 14: 1215-1229
- Ochsner KN und Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 242-249

- Ohira H, Nomura M, Ichikawa N, Isowa T, Iidaka T, Sato A, Fukuyama S, Nakajima T und Yamada J. Association of neural and physiological responses during voluntary emotion suppression. *NeuroImage* 2006; 29: 721-733
- Ongür D und Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-219
- Owens MM, McNally S, Petker T, Amlung MT, Balodis IM, Sweet LH und MacKillop J. Urinary tetrahydrocannabinol is associated with poorer working memory performance and alterations in associated brain activity. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44: 613-619
- Pabst C. 2013. "Magnetresonanz-Tomographie, Lernskript für Mediziner, Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie." In, edited by Universitätsklinikum Gießen und Marburg Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Standort Marburg.
- Pacchiarotti I, Bond D und Baldessarini J. Reviews and Overviews Mechanisms of Psychiatric Illness The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *American Journal of Psychiatry* 2013; 170: 1-14
- Pape HC, Kurtz A und Silbernagel S. *Physiologie* Hrsg. Stuttgart Thieme, 2014: 325
- Pearson NT und Berry JH. Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16:
- Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity* 2006; 30: S13-S18
- Phan KL, Wager T, Taylor SF und Liberzon I. Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage* 2002; 16: 331-348
- Picciotto MR, Brunzell DH und Caldarone BJ. Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport* 2002; 13: 1097-1106
- Poldrack R, Mumford J und Nichols T. *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Hrsg. Cambridge University Press, 2011: 70-86
- Quinn PD und Fromme K. Self-regulation as a protective factor against risky drinking and sexual behavior. *Psychol Addict Behav* 2010; 24: 376-385
- Quirk GJ und Beer JS. Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology* 2006; 16: 723-727

- Rabiee R, Lundin A, Agardh E, Forsell Y, Allebeck P und Danielsson AK. Cannabis use, subsequent other illicit drug use and drug use disorders: A 16-year follow-up study among Swedish adults. *Addict Behav* 2020; 106: 106390
- Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015; 38: 433-447
- Ramage AE, Laird AR, Eickhoff SB, Acheson A, Peterson AL, Williamson DE, Telch MJ und Fox PT. A coordinate-based meta-analytic model of trauma processing in posttraumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 3392-3399
- Raposo Pereira F, Zhutovsky P, McMaster MTB, Polderman N, de Vries Y, van den Brink W und van Wingen GA. Recreational use of GHB is associated with alterations of resting state functional connectivity of the central executive and default mode networks. *Hum Brain Mapp* 2019; 40: 2413-2421
- Rätsch C. *The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications* Hrsg. Park Street Press, 2005:
- Ricarte Trives JJ, Navarro Bravo B, Latorre Postigo JM, Ros Segura L und Watkins E. Age and Gender Differences in Emotion Regulation Strategies: Autobiographical Memory, Rumination, Problem Solving and Distraction. *The Spanish Journal of Psychology* 2016; 19:
- Richards JM. The Cognitive Consequences of Concealing Feelings. *Current Directions in Psychological Science* 2004; 13: 131-134
- Robinson TE und Berridge KC. Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3137-3146
- Robison AJ und Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nature reviews. Neuroscience* 2011; 12: 623-637
- Rogers AH, Orr MF, Shepherd JM, Bakhshaei J, Ditre JW, Buckner JD und Zvolensky MJ. Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: the role of emotion dysregulation. *J Behav Med* 2021; 44: 66-73
- Rosário BDA, de Nazaré MFS, Estadella D, Ribeiro DA und Viana MB. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. *Rev Neurosci* 2019; 31: 59-75
- Sato W, Kubota Y, Okada T, Murai T, Yoshikawa S und Sengoku A. Seeing Happy Emotion in Fearful and Angry Faces: Qualitative Analysis of Facial Expression Recognition in a Bilateral Amygdala-Damaged Patient. *Cortex* 2002; 38: 727-742

- Scherbaum N, Specka M, Kaspar C, Mikoteit T und Lieb B. [Unemployment and Addiction: The SUNRISE Project]. *Gesundheitswesen* 2018; 80: 73-78
- Scherma M, Masia P, Satta V, Fratta W, Fadda P und Tanda G. Brain activity of anandamide: a rewarding bliss? *Acta Pharmacol Sin* 2019; 40: 309-323
- Schoenbaum G, Takahashi Y, Liu TL und McDannald MA. Does the orbitofrontal cortex signal value? *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1239: 87-99
- Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Ingster-Moati I, Lalanne L, Giersch A und Laprevote V. The cannabinoid system and visual processing: A review on experimental findings and clinical presumptions. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25: 100-112
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R und Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 20: 22-33;quiz 34-57
- Sheppes G und Gross JJ. Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation. *Pers Soc Psychol Rev* 2011; 15: 319-331
- Sheppes G, Scheibe S, Suri G und Gross JJ. Emotion-regulation choice. *Psychol Sci* 2011; 22: 1391-1396
- Silvers JA, Weber J, Wager TD und Ochsner KN. Bad and worse: neural systems underlying reappraisal of high- and low-intensity negative emotions. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015; 10: 172-179
- Smoller JW. The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 297-319
- Spielberger CD, R.L. G, Lushene R, Vagg PR und Jacobs GA. 1983. "Manual for the State-Trait Anxiety Inventory." In. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Stellern J, Xiao KB, Grennell E, Sanches M, Gowin JL und Sloan ME. Emotion regulation in substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2023; 118: 30-47
- Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow MIE, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, Greischar LL, Alexander AL und Davidson RJ. Amygdala and

- Ventromedial Prefrontal Cortex Are Inversely Coupled during Regulation of Negative Affect and Predict the Diurnal Pattern of Cortisol Secretion among Older Adults. *The Journal of Neuroscience* 2006; 26: 4415-4425
- Urry HL. Seeing, thinking, and feeling: emotion-regulating effects of gaze-directed cognitive reappraisal. *Emotion* 2010; 10: 125-135
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM und Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370: 2219-2227
- Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1156: 168-197
- Wang K, Burton CL und Pachankis JE. Depression and Substance Use: Towards the Development of an Emotion Regulation Model of Stigma Coping. *Substance Use & Misuse* 2018; 53: 859-866
- Wang X, Zhou H und Hu Y. Altered neural associations with cognitive and emotional functions in cannabis dependence. *Cereb Cortex* 2023; 33: 8724-8733
- Watson D, Clark LA und Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol* 1988; 54: 1063-1070
- Wesley MJ, Lile JA, Hanlon CA und Porrino LJ. Abnormal medial prefrontal cortex activity in heavy cannabis users during conscious emotional evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 1035-1044
- Wijayendran SB, O'Neill A und Bhattacharyya S. The effects of cannabis use on salience attribution: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr* 2018; 30: 43-57
- Wilcox CE, Pommy JM und Adinoff B. Neural Circuitry of Impaired Emotion Regulation in Substance Use Disorders. *American Journal of Psychiatry* 2016; 173: 344-361
- Wise RA und Robble MA. Dopamine and Addiction. *Annu Rev Psychol* 2020; 71: 79-106
- Xin F, Zhou X, Dong D, Zhao Z, Yang X, Wang Q, Gu Y, Kendrick KM, Chen A und Becker B. Oxytocin Differentially Modulates Amygdala Responses during Top-Down and Bottom-Up Aversive Anticipation. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7: 2001077
- Yanes JA, Riedel MC, Ray KL, Kirkland AE, Bird RT, Boeing ER, Reid MA, Gonzalez R, Robinson JL, Laird AR und Sutherland MT. Neuroimaging meta-analysis of cannabis use studies reveals convergent functional alterations in brain regions

supporting cognitive control and reward processing. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 283-295

Yücel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C und Lubman DI. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 694-701

Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND und Wang GJ. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2018; 13: 438-452

Zhang MWB, Ying J, Wing T, Song G, Fung DSS und Smith HE. Cognitive Biases in Cannabis, Opioid, and Stimulant Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 376

Zilverstand A, Parvaz MA und Goldstein RZ. Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. A systematic review. *Neuroimage* 2017; 151: 105-116

Zimmermann K, Walz C, Derckx RT, Kendrick KM, Weber B, Dore B, Ochsner KN, Hurlemann R und Becker B. Emotion regulation deficits in regular marijuana users. *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 4270-4279

Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry* 2006; 28: 153-157

Abbildung 2a und 2b wurden mit BioRender.com angefertigt

## **10. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in der Abteilung für medizinische Psychologie unter der Betreuung von Herrn Professor R. Hurlmann durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Professor Ben Becker in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Kaeli Zimmermann.

Die folgenden sämtlichen Versuche wurden nach Einarbeitung durch Frau K. Zimmermann von mir in Zusammenarbeit mit den Doktoranden Frau A. Saßmannshausen und Herrn C. Dernbach und mit Unterstützung durch Frau Zimmermann durchgeführt.

Die Rekrutierung der Probanden, der Vorab-Screening-Prozess via E-Mail und am Telefon, die Organisation, Koordination und Planung der Untersuchungstage, die Begleitung der Probanden während der Untersuchungstage, die Durchführung der Fragebögen vor Ort, die strukturierten Konsuminerviews, sowie die erweiterten Fragebögen zur Demographie der Probanden (d2, WST, BDI-II, STAI, PANAS), die Anleitung zur fMRT-Untersuchung, die Begleitung zu ebendieser und Betreuung währenddessen wurde eigenständig durch mich durchgeführt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde durch mich zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Frau K. Zimmermann.

Die Interpretation der Daten wurde durch mich in Rücksprache und unter Anleitung von Frau K. Zimmermann durchgeführt.

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

## 11. Danksagung

An dieser Stelle würde ich mich gerne bei einigen Personen für die Unterstützung während der Zeit der Studie und danach bedanken.

Ich danke Herrn Professor Hurlemann für die willkommen-heißende und freundliche Atmosphäre und die Möglichkeit, die Studie in seinem Institut und unter seiner Leitung durchführen zu können.

Besonders danke ich Herrn Professor Benjamin Becker für die Leitung der Studie und stete Unterstützung in theoretischen und konkreten Fragen.

Außerdem bedanke ich mich ganz besonders bei Frau Dr. Kaeli Zimmermann für die jahrelange Begleitung, die viele Geduld und exzllente Betreuung während meiner Doktorandenzeit.

Ich danke Anja und Christian und dem gesamten Team der medizinischen Psychologie der Uniklinik Bonn für das eingespielte Teamwork während unserer Datenerhebung sowie dem gesamten Team.

Das letzte Wort gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinen Freunden, für ihre nicht leise werdenden Ermutigungen.

Vielen Dank.