

Cannabis und PTBS: der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand

von Dr. med. Franjo Grotenhermen

1. Mai 2022

Grundlagenforschung

Der Cannabiswirkstoff THC bindet an den Cannabinoid-1-Rezeptor, der vor allem Zentralnervensystem vorkommt. Zusammen mit körpereigenen Cannabinoiden, den sogenannten Endocannabinoiden, sowie Enzymen zur Bildung und zum Abbau der Endocannabinoiden bilden Cannabinoidrezeptoren das Endocannabinoidsystem. Dieses kommt in allen Organen des menschlichen Körpers vor und hat vielfältige Aufgaben im Organismus, darunter insbesondere auch die Regulierung von Stress und damit eine bessere Stressbewältigung. Die am besten erforschten Endocannabinoiden sind Anandamid (Arachidonylethanolamid) und 2-AG (Arachidonylglycerol). Es wurden jedoch im menschlichen Organismus bisher etwa 200 Endocannabinoid-ähnliche Substanzen nachgewiesen.

Bereits im Jahr 2003 konnte eine Arbeitsgruppe um Professor Zieglgänsberger am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München gemäß eines viel beachteten Artikels in der Zeitschrift *Nature* nachweisen, dass das endogene Cannabinoidsystem eine zentrale Rolle bei der Auslöschung unangenehmer Erinnerungen spielt (Marsiano et al. 2003).

Transgene Mäuse, die keine Gehirn-Cannabinoidrezeptoren (CB1) haben, und Mäuse, die mit einem CB1-Rezeptorantagonisten behandelt worden waren, zeigten in Experimenten eine deutlich beeinträchtigte Auslöschung der Angst. Die Tiere, die darin konditioniert worden waren, einen Musikton mit einem elektrischen Schock zu assoziieren, produzierten eine Angstreaktion und reagierten auch weiterhin auf diese Weise, als der Ton nicht mehr von einem Schock gefolgt wurde. Normale Mäuse hörten schnell damit auf, auf den Ton zu reagieren, wenn er nicht mehr mit einem Schock assoziiert war, aber die behandelten Mäuse brauchten wesentlich länger, um die Angst zu vergessen. Das Team fand heraus, dass die Amygdala, eine Region des Gehirns, die wichtig für die Speicherung von Erinnerung und Furcht ist, mit Endocannabinoiden überflutet wurde, wenn die Mäuse nach und nach die gelernte Antwort auf den Schock vergaßen.

Pankaj Sah, ein bekannter Neurowissenschaftler an der australischen nationalen Universität in Canberra (Australien), erklärte in einem begleitenden Kommentar, dass die jüngsten Befunde erklären könnten, warum einige Menschen mit psychiatrischen Problemen versuchen würden, Linderung mit Marihuana zu finden. Er meinte, dass Menschen mit bestimmten psychiatrischen Problemen sich

vielleicht selbst behandeln würden, in einem Versuch, ihren Gehirnen zu helfen, einige schmerzhaft und traumatische Erinnerungen und Gedanken auszulöschen.

Jüngere Forschung zeigt, dass das Endocannabinoidsystem bei Menschen mit posttraumatischer Belastungsstörung gestört ist.

So konnte in einer Studie an der Abteilung für Kinesiologie der University of Wisconsin-Madison (USA) mit 20 Patienten mit PTBS und gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden, dass die Blutspiegel der Endocannabinoide Anandamid, 2-AG und Oleylethanolamid nach körperlicher Belastung und psychosozialen Stress reduziert war (Crombie et al. 2019). Nur gesunde Kontrollen zeigten einen signifikanten Anstieg der 2-AG-Spiegel nach körperlicher Belastung und psychosozialen Stress. Die Forscher schrieben, dass diese Daten einen vorläufigen Beweis dafür liefern, dass das Endocannabinoid-System "bei PTBS hypoaktiv ist, nachdem es körperlichen und psychosozialen Stressfaktoren ausgesetzt war". Das bedeutet, dass Personen mit einer PTBS nicht so gut mit Stress umgehen können.

Eine Studie mit 85 erwachsenen Frauen mit PTBS an der Universität von Texas in Austin, Abteilung für Psychiatrie und Verhaltenswissenschaften (USA) ergab, dass eine genetische Variation im Gen, das das Enzym FAAH (Fettsäureamidhydrolase) kodiert, das für den Abbau von Anandamid verantwortlich ist, "physiologische, kognitive und neuronale Signaturen des Angstlernens bei Frauen mit PTBS beeinflusst" (Crombie et al. 2021).

Nach einer Studie an der Universität von Kalifornien in Irvine (USA) hatte eine Anhebung der Endocannabinoidspiegel durch Verringerung ihres Abbaus bei gestressten Ratten angstlösende Wirkungen (Danandeh et al. 2018). Die Autoren schrieben, dass die "durch Anandamid vermittelte Signalgebung an CB1-Rezeptoren eine wichtige regulative Funktion bei der Reaktion auf Stress hat", und dass die Hemmung des Endocannabinoidabbaus "eine potentielle therapeutische Strategie gegen die posttraumatische Belastungsstörung bieten kann".

Es ist bekannt, dass sportliche Belastung zu einer vermehrten Ausschüttung von Endocannabinoiden führt. In einer Studie mit 35 Frauen, die mäßig intensives aerobes Training absolvierten, stiegen die Blutspiegel des Endocannabinoids Anandamid und die Angst nahm ab (Crombie et al. 2021). Die Studie wurde von Forschern mehrerer Einrichtungen in den USA durchgeführt. Die Teilnehmer absolvierten ein dreitägiges Protokoll zum Erwerb von Angst (Tag 1), zur Auslöschung (Tag 2) und zur Erinnerung an die Auslöschung (Tag 3), bei dem sie nach dem Auslöschungstraining (Tag 2) nach dem Zufallsprinzip entweder mäßig intensives aerobes Training oder eine Kontrollbedingung mit geringer Intensität absolvieren sollten. Es wurde festgestellt, dass die zirkulierenden Konzentrationen von Anandamid und BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) den Zusammenhang zwischen mäßig intensivem aerobem Training und einer geringeren Bewertung der Bedrohungserwartung nach der Wiederaufnahme des Trainings vermittelten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die durch Sport hervorgerufene Erhöhung dieser beiden Substanzen "eine Rolle bei der Konsolidierung des Furchtauslöschungslernens zu spielen scheint, was zu einer verringerten Bedrohungserwartung bei Frauen mit PTSD nach der Wiederaufnahme führt".

Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und PTBS

Nach einer Meldung auf Military.com, eine US-amerikanische Webseite, vom 22. März 2016 überlegt eine zunehmende Zahl von US-Staaten, ob sie Cannabis für die Behandlung einer posttraumatischen Belastungsstörung legalisieren. Aber für viele Kriegsveteranen sei die Diskussion bereits beendet. Sie nehmen in einem zunehmenden Umfang Cannabis, auch wenn es in den meisten Staaten illegal bleibt und nicht durch das Ministerium für Angelegenheiten von Veteranen zugelassen ist, weil große Studien noch zeigen müssen, ob es wirksam gegen PTBS ist. Während die Forschung gegensätzlich und begrenzt ist, sagen viele ehemalige Mitglieder des Militärs, dass Cannabis ihnen hilft, ihre Angst,

Schlaflosigkeit und Alpträume zu bewältigen. Einige sagen, dass verschriebene Medikamente nicht wirksam waren oder ihnen das Gefühl gaben, ein Zombie zu sein. „Ich bewegte mich von einem Zustand eines ängstlichen Durcheinanders hin zu einer Betäubung mit Pillen, die sie mir gaben“, erklärte Mike White, ein 39 Jahre alter ehemaliger Marine, der in Philadelphia lebt, wo Cannabis illegal ist. „Cannabis half mir aus dem Loch heraus, in dem ich mich befand. Ich begann, mit Menschen zu sprechen und überwand meine soziale Angst.“ Andere haben allerdings wenig Nutzen von der Droge.

Laut der Analyse einer großen Datenbank von etwa 46.000 US-Kriegsveteranen durch Mitarbeiter des VA South Central Mental Illness Research des Education and Clinical Center (MIRECC) in Houston (USA) gab es einen Zusammenhang zwischen einer posttraumatischen Belastungsstörung und einer Cannabiskonsumstörung (Bryan et al. 2017). Veteranen mit einer Cannabiskonsumstörung wiesen auch ein höheres Maß an Depressionen, Panikstörung, Alkoholkonsum, Schlaflosigkeit und Opioidkonsumstörungen auf.

Klinische Studien

Einige klinische Studien zeigen, dass die Verwendung von THC bzw. Cannabis zumindest einigen Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung erhebliche Linderung verschafft. Hier soll eine Auswahl der Studien kurz vorgestellt werden, ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

THC verursacht eine signifikante Verbesserung bei PTBS. Dies ist das Ergebnis einer offenen Studie mit 10 Patienten von Forschern der Hebräischen Universität in Jerusalem (Israel) (Roitmann et al 2014). Die Untersuchung beurteilte die Verträglichkeit und Sicherheit von oralem THC bei chronischer PTBS. 10 Patienten mit einer stabilen Medikation erhielten zweimal täglich 5 mg orales THC als zusätzliche Behandlung. Es gab leichte Nebenwirkungen bei 3 Patienten, die in keinem Fall zu einem Abbruch der Behandlung führten. Die Behandlung verursachte eine statistisch signifikante Verbesserung der allgemeinen Symptomstärke, Schlafqualität, Häufigkeit von Alpträumen und Symptomen einer verstärkten nervlichen Erregung.

Laut einer Studie mit 150 Patienten, die an einer PTBS leiden, war der Konsum von Cannabis nach einem Jahr mit einer Verringerung der Symptome im Vergleich zu Nicht-Konsumenten verbunden (Bonn-Miller et al. 2020). Die Studie wurde von Forschern der Perelman School of Medicine der Universität von Pennsylvania in Philadelphia (USA) durchgeführt und in Cannabis and Cannabinoid Research online veröffentlicht. In dieser prospektiven Studie wurden die PTBS-Symptome und die Funktionsfähigkeit bei zwei Stichproben von Teilnehmern mit der Diagnose PTBS untersucht: (1) Personen mit PTBS, die Cannabis aus einer Abgabestelle konsumierten und (2) Personen mit PTBS, die kein Cannabis konsumierten. Im Verlauf von einem Jahr berichteten die Cannabiskonsumenden über eine größere Abnahme des Schweregrads der PTBS-Symptome im Vergleich zu den Kontrollen. Teilnehmer, die Cannabis konsumierten, hatten eine 2,6-mal höhere Wahrscheinlichkeit, am Ende des Beobachtungszeitraums der Studie die Krankheitskriterien nach DSM 5 für PTBS nicht mehr zu erfüllen, als Teilnehmer, die kein Cannabis konsumierten. Die Autoren schlussfolgerten, dass ihre "Studie Beweise dafür liefert, dass die Arten von Cannabis, die in Freizeit- und medizinischen Cannabisabgabestellen erhältlich sind, vielversprechend als alternative Behandlung für PTBS sein könnten."

Laut einer placebokontrollierten Studie mit 71 Teilnehmern senkte THC die Amygdala-Reaktivität (Rabinak et al. 2020). Die Amygdala ist eine Hirnstruktur, die eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung emotionaler Reaktionen wie Angst, Beklemmung und Aggression spielt. Die Studie wurde von Forschern der Wayne State University in Detroit, USA, durchgeführt und in der Zeitschrift Psychopharmacology veröffentlicht. Es wurden 3 Gruppen von Erwachsenen gebildet: (1) 25 nicht-traumaexponierte, gesunde Kontrollpersonen (2) 27 traumaexponierte Erwachsene ohne PTBS und (3) 19 traumaexponierte Erwachsene mit PTBS. Sie erhielten entweder THC oder ein Placebo und absolvierten ein gut etabliertes Bedrohungsverarbeitungs-Paradigma während einer bildgebenden

Untersuchung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie. Bei Erwachsenen mit PTBS senkte THC die bedrohungsbedingte Amygdala-Reaktivität und zeigte weitere funktionelle Anzeichen einer Bedrohungsresistenz bei der Hirnaktivität. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese "vorläufigen Daten darauf hindeuten, dass THC bei traumaexponierten Personen mit PTBS die bedrohungsbezogene Verarbeitung moduliert, was sich als pharmakologischer Ansatz zur Behandlung stress- und traumabedingter Psychopathologie als vorteilhaft erweisen könnte."

Nach Angaben von 404 medizinischen Cannabiskonsumern aus den USA, die sich selbst als Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung identifizierten, reduzierte Cannabis die Symptome effektiv um mehr als 50% (LaFrance et al. 2020). Die Daten stammen aus einer medizinischen Cannabis-App, die die Patienten verwenden, um Veränderungen der Symptome in Abhängigkeit von verschiedenen Cannabis-Sorten und -Dosen über die Zeit zu verfolgen. Die Teilnehmer verwendeten die App 11.797 Mal über einen Zeitraum von 31 Monaten, um die Symptome (aufdringliche Gedanken, Flashbacks, Reizbarkeit und/oder Angst) unmittelbar vor und nach der Inhalation von Cannabis zu beurteilen. Alle Symptome wurden unmittelbar nach der Cannabisaufnahme um mehr als 50% reduziert. Mit der Zeit wurde ein größerer Rückgang der intrusiven Gedanken und der Reizbarkeit vorhergesagt, wobei bei späteren Cannabiskonsum-Sitzungen eine größere Symptomlinderung als bei früheren Sitzungen vorhergesagt wurde. Höhere Dosen von Cannabis sagten einen größeren Rückgang von Intrusionen und Angstzuständen voraus, bislang nicht mitgeteilt. Christian Ausgangsschweregrad aller Symptome blieb im Laufe der Zeit konstant.

Forscher der University of British Columbia in Vancouver und anderen kanadischen Universitäten nutzten Daten aus der Canadian Community Health Survey-Mental Health 2012, um den Zusammenhang zwischen PTBS posttraumatischen Belastungsstörungen und einigen Gesundheitsergebnissen zu untersuchen (Lake et al. 2020). Unter 24.089 teilnahmeberechtigten Befragten gaben 420 eine aktuelle klinische Diagnose einer PTBS an. Insgesamt berichteten 28 % der Menschen mit PTBS über einen Cannabiskonsum im vergangenen Jahr. Unter Nicht-Konsumenten war die PTBS signifikant mit kürzlichen ausgeprägten depressiven Episoden und Selbstmordgedanken verbunden. Bei Cannabiskonsumenten. Die Autoren schrieben, dass diese "Studie vorläufige epidemiologische Beweise dafür liefert, dass der Cannabiskonsum dazu beitragen kann, den Zusammenhang zwischen posttraumatischer Belastungsstörung und schweren depressiven und selbstmörderischen Zuständen zu verringern".

Bonn-Miller und Kollegen von der Perelman School of Medicine der Universität von Pennsylvania in Philadelphia, USA, die bereits eine oben zitierte Studie mit 150 Personen durchgeführt hatten, veröffentlichten im März 2021 die erste placebokontrollierte Studie mit 80 Militär veteranen, die an einer PTBS litten (Bonn-Miller et al. 2021). Angesichts der mangelnden Wirksamkeit bestehender pharmakologischer Behandlungsverfahren schrieben sie: „Es besteht ein dringender Bedarf an der Entwicklung neuer pharmakologischer Wirkstoffe für die Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS).“ Sie verglichen die Sicherheit und Wirksamkeit von drei gerauchten Cannabissorten mit einer Placebo-Cannabiszigarette. Die 3 aktiven Sorten enthielten (1) einen hohen THC-Gehalt (etwa 12 % THC) und kaum CBD, (2) einen hohen CBD-Gehalt (etwa 11 % CBD) und kaum THC oder etwa gleiche Gehalte an THC und CBD (etwa 8 % THC und etwa 8 % CBD). Die Forscher verwendeten ein Cross-over-Design, in dem die Teilnehmer, die zufällig verteilt in 4 Gruppen zu 20 Teilnehmern eingeteilt wurden, in der 1. Phase entweder für die Dauer von 3 Wochen eine der aktiven Cannabis-Behandlungen oder ein Placebo erhielten und nach einer 2-wöchigen Pause in der 2. Phase für 3 Wochen einen der 3 anderen aktiven Behandlungen erhielten. Es wurden keine Unterschiede zwischen den aktiven Cannabissorten und dem Placebo am Ende von Phase 1 festgestellt. In ihrer Schlussfolgerung heißt es: „Alle Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, zeigten eine gute Verträglichkeit und signifikante Verbesserungen der PTBS-Symptome während der dreiwöchigen Behandlung, aber keine aktive Behandlung war in dieser kurzen, vorläufigen Studie statistisch gesehen besser als Placebo.“ So führte das THC-reiche Cannabis zu einer etwas stärkeren Verbesserung der PTBS auf einer standardisierten Skala um 15,2 Punkte und das Placebo zu einer Verbesserung um 13,1 Punkte. Die

Autoren stellten fest, dass diese Verbesserungen „viel größer sind als Wirkungsstärken für eine Symptomveränderung, die für andere psychopharmakologische Studien für PTBS berichtet wurden“. Oder anders ausgedrückt: das in dieser Studie verwendete Placebo (Scheinmedikament) wirkte in dieser Studie besser gegen Symptome der PTBS als Standardmedikamente gegen PTBS in anderen Studien.

Die Autoren führten verschiedene Gründe für fehlende Unterschiede zwischen Placebo und Cannabis an, darunter beispielsweise die Tatsache, dass alle Teilnehmer bereits Cannabiserfahrung hatten und aufgrund der Erfahrung die Erwartungshaltung an die Wirksamkeit der Therapie stark beeinflusst haben könnte. Das habe sich möglicherweise auf den ungewöhnlich starken Placeboeffekt ausgewirkt. Zudem könnte es sein, dass die eingesetzte Cannabisdosis zu gering war, um einen ausreichend therapeutischen Effekt zu erzielen.

Abschließend schrieben die Autoren daher: „Die Tatsache, dass sich die Behandlungsgruppen nicht von den Placebogruppen unterscheiden, ist wahrscheinlich auf die überdurchschnittlich hohe Behandlungsreaktion in der Placebobedingung und auf die überdurchschnittlich kurze Behandlungsdauer zurückzuführen. Studien mit höherem Wirkungsgrad, die versuchen, den Effekt des ausgeprägten Placebos abzuschwächen, scheinen gerechtfertigt zu sein.“

Schlussfolgerung

Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zur Wirksamkeit von cannabisbasierten Medikamenten und PTBS zeigt folgendes:

1. Das körpereigene Endocannabinoidsystem aus spezifischen Bindungsstellen (Cannabinoid-Rezeptoren) und körpereigenen Cannabinoiden (Endocannabinoiden) spielt eine wichtige Rolle beim Vergessen und der Auslöschung unangenehmer Erinnerungen.
2. Das Endocannabinoidsystem ist bei der PTBS hypoaktiv. Diese verminderte Aktivität führt dazu, dass Personen mit PTBS weniger stressresistent sind.
3. Eine Anhebung des Endocannabinoidspiegels hatte im Tierversuch bei gestressten Ratten eine angstlösende Wirkung.
4. Menschen mit PTBS verwenden mit einer größeren Wahrscheinlichkeit als Gesunde Cannabis. Die meisten der Cannabiskonsumenten mit PTBS geben an, dass sich Cannabis positiv auf ihre Symptome auswirkt. Einige berichten jedoch auch über negative Effekte. Diese unterschiedliche Wirkung ist auch von den meisten anderen Medikamenten bekannt.
5. Erste Studien zeigen, dass eine Therapie mit Cannabis zumindest in einigen Fällen Symptome der PTBS lindern kann.
6. Die erste Placebo-kontrollierte Studie zeigt, dass es bei der Behandlung der PTBS einen ausgeprägten Art Placeboeffekt gibt, wenn die Studie nur sehr kurz dauert, da in dieser Studie selbst die Behandlung mit einem Placebo eine stärkere Wirksamkeit zeigte als dies bei anderen Medikamenten gegen PTBS in früheren Studien der Fall war. Keineswegs zeigte Studie, dass Cannabis bei PTBS nicht wirksam ist.

Die gegenwärtige wissenschaftliche Evidenzlage reicht völlig aus, um den Anforderungen des § 31 Abs. 6 SGB V nach einer „nicht ganz entfernt liegenden Aussicht“ auf eine spürbare Linderung der PTBS-Symptomatik durch cannabisbasierter Medikamente zu genügen. Dies gilt sowohl für Erklärungsmodelle ihrer Wirksamkeit aus der Grundlagenforschung als auch für die bisher durchgeführten klinischen Studien.

Nach meiner Kenntnis ist THC die erste pharmakologische Substanz, die ursächlich die Symptomatik der PTBS beeinflussen kann, indem es den Patienten hilft, unangenehme Erfahrungen durch Wirkun-

gen auf bestimmte Hirnregionen weitgehend aus ihrer Gedankenwelt zu löschen, sodass Alpträume und Flashbacks abnehmen. Dies kann bisher kein anderes Medikament leisten.

Literatur

- Bonn-Miller MO, Brunstetter M, Simonian A, Loflin MJ, Vandrey R, Babson KA, Wortzel H. The Long-Term, Prospective, Therapeutic Impact of Cannabis on Post-Traumatic Stress Disorder. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020 Dec 9. doi: 10.1089/can.2020.0056.
- Bonn-Miller MO, Sisley S, Riggs P, Yazar-Klosinski B, Wang JB, Loflin MJE, Shechet B, Hennigan C, Matthews R, Emerson A, Doblin R. The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. 2021;16(3):e0246990.
- Bryan JL, Hogan J, Lindsay JA, Ecker AH. Cannabis use disorder and post-traumatic stress disorder: The prevalence of comorbidity in veterans of recent conflicts. *J Subst Abuse Treat.* 2021;122:108254.
- Crombie KM, Litzelar BN, Brellenthin AG, Hillard CJ, Koltyn KF. Loss of exercise- and stress-induced increases in circulating 2-arachidonoylglycerol concentrations in adults with chronic PTSD. *Biol Psychol.* 2019;145:1-7.
- Crombie KM, Privratsky AA, Schomaker CM, Heilicher M, Ross MC, Sartin-Tarm A, Sellnow K, Binder EB, Andrew James G, Cisler JM. The influence of FAAH genetic variation on physiological, cognitive, and neural signatures of fear acquisition and extinction learning in women with PTSD. *Neuroimage Clin.* 2022;33:102922.
- Crombie KM, Sartin-Tarm A, Sellnow K, Ahrenholtz R, Lee S, Matalamaki M, Almassi NE, Hillard CJ, Koltyn KF, Adams TG, Cisler JM. Exercise-induced increases in Anandamide and BDNF during extinction consolidation contribute to reduced threat following reinstatement: Preliminary evidence from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;132:105355.
- Danandeh A, Vozella V, Lim J, Oveisi F, Ramirez GL, Mears D, Wynn G, Piomelli D. Effects of fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of trauma-induced long-term anxiety. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3211-3221.
- LaFrance EM, Glodosky NC, Bonn-Miller M, Cuttler C. Short and Long-Term Effects of Cannabis on Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder. *J Affect Disord.* 2020;274:298-304.
- Lake S, Kerr T, Buxton J, Walsh Z, Marshall BD, Wood E, Milloy MJ. Does cannabis use modify the effect of post-traumatic stress disorder on severe depression and suicidal ideation? Evidence from a population-based cross-sectional study of Canadians. *J Psychopharmacol.* 2020 Feb;34(2):181-188.
- Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature.* 2002;418(6897):530-4.
- Rabinak CA, Blanchette A, Zabik NL, Peters C, Marusak HA, Iadipalo A, Elrahal F. Cannabinoid modulation of corticolimbic activation to threat in trauma-exposed adults: a preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237(6):1813-1826.
- Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig.* 2014;34(8):587-91.