

Cannabis in der Psychiatrie

Juliane K. Müller, Frankfurt am Main, und Cathrin Rohleder, Sydney

Psychische Erkrankungen können zu einer Vielzahl an Beeinträchtigungen beispielsweise des Denkens, Schlafs, Verhaltens sowie der Wahrnehmung und Kognition führen. Das Endocannabinoid-System ist an einer Vielzahl physiologischer Funktionen wie Gedächtnisleistung, Schmerzwahrnehmung, Stressantwort, Appetit und Schlafregulation beteiligt, sodass eine veränderte Aktivität des Endocannabinoid-Systems bei verschiedensten psychischen Erkrankungen vermutet wird. Neben den endogenen Cannabinoiden beeinflussen auch exogene Cannabinoide (insbesondere Delta-9-Tetrahydrocannabinol [THC] und Cannabidiol [CBD]) das Endocannabinoid-System, wobei beiden unterschiedliche Wirkungen und Wirkungsmechanismen zugesprochen werden. Insofern ist es zunächst naheliegend, dass Cannabinoide bei verschiedensten psychischen Erkrankungen als neuartiger Therapieansatz in Betracht gezogen werden. Auch wenn zunehmend Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden (v. a. THC und CBD) bei psychischen Erkrankungen veröffentlicht werden, so sind die Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl an randomisierten, kontrollierten, klinischen Studien, unterschiedlichen Studiendesigns, unterschiedlicher Cannabinoid-Präparate usw. heterogen. Durch die vom Gesetzgeber verfasste Regelung zur Verschreibung von Cannabinoiden in Deutschland ist es nun dem verschreibenden Arzt überlassen, die Wirksamkeit und Sicherheit der medizinischen Cannabis-Präparate bzw. Cannabinoide bei verschiedensten Erkrankungen zu beurteilen und entsprechend zu handeln. Eine Zulassung Cannabinoid-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen besteht nicht.

Schlüsselwörter: Psychische Erkrankungen, exogene Cannabinoide, THC, CBD

Psychopharmakotherapie 2020;27:128–40.

Psychische Erkrankungen führen zu vielfältigen Beeinträchtigungen wie Störungen des Affekts, Störungen der Wahrnehmung, Störungen im Denken und der Emotionsregulation sowie zu Beeinträchtigungen im Verhalten. Das *Endocannabinoid-System* ist in eine Vielzahl physiologischer Prozesse, beispielsweise der Schlafregulation, Kognition oder Stressantwort involviert, die bei psychischen Erkrankungen eine Rolle spielen. Insofern scheint es naheliegend, dass



Cannabis in psychiatry

Mental disorders can lead to a plethora of impairments, including disturbances of thinking, sleep, behavior, perception and cognition. The endocannabinoid system is involved in various physiological processes, e. g. cognition, pain perception, stress response, food intake and sleep regulation. Therefore it is hypothesized, that a dysfunctional endocannabinoid system is involved in the etiology of multiple mental disorders. The endocannabinoid system is not only targeted by endogenous cannabinoids, but also by exogenous cannabinoids (in particular Δ^9 -tetrahydrocannabinol [THC] and cannabidiol [CBD]). Both are being thought to have different effects and mechanisms of action.

Therefore it seems plausible, that medicinal cannabinoids have been suggested as a novel therapeutic approach for the treatment of several mental disorders.

Although an increasing number of studies has been published concerning the effectiveness and safety of cannabinoids (in particular THC and CBD) in the treatment of mental disorders, the results are mostly heterogeneous due to small sample sizes, varying study designs and varying medicinal cannabinoids used.

Due to the regulation by the German legislative authority, it is left up to the physician to evaluate the effectiveness and safety of cannabinoid products respectively cannabinoids for the treatment of various diseases and act accordingly. Until now no medicinal cannabinoid has been approved for the treatment of a psychiatric disorder.

Key words: Psychiatric disorders, exogenous cannabinoids, THC, CBD

eine veränderte Aktivität des Endocannabinoid-Systems zur Pathophysiologie psychischer Erkrankungen beiträgt.

Zum Endocannabinoid-System zählen die Cannabinoid-Typ-1(CB₁)- und -Typ-2(CB₂)-Rezeptoren und die endogenen Cannabinoide (Anandamid [AEA, Arachidonylethanolamid], 2-Arachidonylglycerol [2-AG]). Die endogenen Cannabinoide werden postsynaptisch ausgeschüttet, agieren als retrograde Neurotransmitter und aktivieren die präsynaptischen Cannabinoid-Rezeptoren, deren Aktivierung die Neurotransmission durch eine Reduktion der Transmitterausschüttung moduliert [27]. Des Weiteren interagiert das Endocannabinoid-System

Dr. Juliane K Müller, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Frankfurt am Main, Deutschland, Heinrich-Hoffmann-Str. 10, 60528 Frankfurt am Main, E-Mail: Juliane.Mueller@kgu.de

Dr. Cathrin Rohleder, Brain and Mind Centre, The University of Sydney, 94 Mallett Street, Camperdown, NSW, 2006

mit anderen Rezeptoren und Neurotransmittern und kann so über weitere Mechanismen die Neurotransmission beeinflussen. So sind die Endocannabinoide auch an der Modulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) beteiligt [39, 73].

Auch exogene Cannabinoide, beispielsweise aus der Cannabis-Pflanze *Cannabis sativa L.*, greifen in das Endocannabinoid-System ein. *Cannabis sativa L.* enthält zahlreiche Inhaltsstoffe, davon allein über 100 verschiedene Cannabinoide. Die zwei Hauptkomponenten sind zum einen Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), zum anderen Cannabidiol (CBD), wobei zumindest teilweise von einem entgegengesetzten Effekt der beiden Substanzen ausgegangen wird [5]. Der genaue Wirkungsmechanismus von CBD ist derzeit noch nicht geklärt [35].

Wie in Rohleder und Müller [74a] näher erläutert, weisen CBD und THC unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften auf und entfalten aufgrund dessen auch unterschiedliche Wirkungen. THC beeinflusst die Stimmung, Wahrnehmung, Appetit und Schmerzempfindung; CBD zeigt anxiolytische, antipsychotische oder auch antiinflammatorische Wirkungen [64]. Es wird zudem spekuliert, dass CBD einige negative Effekte von THC reduzieren und gegebenenfalls sogar seine therapeutische Wirkung verbessern kann [10, 30]. Allerdings konnten einige Studien keine modulatorischen Effekte von CBD auf die psychotomimetische Wirkung von THC nachweisen [4].

Ein höherer Cannabiskonsum bei Patienten mit Depression, Angststörungen, posttraumatischer Belastungsstörung und psychotischen Störungen wurde unter anderem als mögliche Selbstmedikation verschiedenster Symptome diskutiert [16, 76]. Die Anwendung von Cannabinoiden findet daher zunehmend Interesse bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, einschließlich unterschiedlichster psychiatrischer Krankheitsbilder. Zuletzt wurden in klinischen Studien Cannabinoide als Therapieansatz beispielsweise bei sozialer Phobie [8], Gilles-de-la-Tourette-Syndrom [66], Schizophrenie [54] untersucht.

Aufgrund der fehlenden psychotomimetischen Wirkung von CBD im Gegensatz zu THC wird vor allem die Behandlung mit CBD als möglicher und sicherer Therapieansatz bei diversen psychischen Erkrankungen diskutiert.

Zur medizinischen Behandlung werden bereits sowohl pflanzliche als auch synthetische Cannabinoid-Derivate [37] bei verschiedensten neurologischen und psychischen (Tab. 1) sowie internistischen Erkrankungen eingesetzt.

Neben diesen therapeutischen Überlegungen gab es in den letzten Jahren zudem zahlreiche Untersuchungen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Cannabiskonsum und psychischen Erkrankungen [26, 42]. Cannabis ist weltweit eine der meist konsumierten illegalen Substanzen [41, 93] und zahlreiche Studien konnten ein erhöhtes Psychoserisiko in Abhängigkeit vom Cannabiskonsum nachweisen [26]. Aber auch bei anderen Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und

Tab. 1. Cannabinoide in klinischen Studien bei verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern (nach [6, 7, 13, 41, 71])

Erkrankung	THC	Dronabinol	Nabiximols	Nabilon	CBD
Psychose	(x)				x
Affektive Störung	x	x	x	x	
PTBS				x	
Angsterkrankungen	x	x	x	x	x
ADHS			x		
Suchterkrankungen		x	x		x
Neurodegenerative Erkrankungen	x	x		x	
Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	x				
ASS	x				x

THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC); CBD: Cannabidiol; PTBS: posttraumatische Belastungsstörung; ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; ASS: Autismus-Spektrum-Störung

Cannabisabhängigkeit konnte ein Zusammenhang bzw. ein erhöhtes Risiko festgestellt werden [40, 88].

Umso erstaunlicher erscheint es, dass die Verordnung von Cannabis neben der Schmerzbehandlung, insbesondere zur Behandlung von psychischen Erkrankungen, vielfach diskutiert und leider auch zum Teil ohne ausreichende Evidenz eingesetzt wird [57].

Grundlage scheinen hier neben der Annahme, es handle sich um ein vielleicht unbedenklich pflanzliches Mittel, auch die zunehmenden Hinweise einer Beteiligung bzw. veränderten Aktivität des Endocannabinoid-Systems bei psychischen Erkrankungen zu sein. Nicht zuletzt besteht der Wunsch nach wirksamen Therapieansätzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und fehlenden bzw. geringen Nebenwirkungen.

Rechtsgrundlage

Seit dem 2017 neu inkraft getretenen Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften können Cannabisblüten, Cannabisextrakte bzw. synthetische Cannabinoide zulasten der Krankenkasse durch Ärzte verordnet werden. Demnach kann Cannabis jedem Patienten verschrieben werden, unabhängig von der Grunderkrankung, unter der Voraussetzung, dass keine andere geeignete Therapie zur Verfügung steht oder „unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes [...] nicht zur Anwendung kommen kann“ [33]. Als Einschränkung wurde formuliert, dass „eine nicht ganz entfernte Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf schwerwiegende Symptome“ bestehen soll [33]. Erstaunlich ist hierbei, dass die sonst in der Arzneimittelzulassung üblichen Verfahren, beispielsweise in Form von klinischen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit, nicht angewendet wurden.

Ergänzend sei angemerkt, dass lediglich Sativex® zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Spastiken bei Patienten mit multipler Sklerose sowie Canemes® zur Behandlung von Chemotherapie-bedingter Emesis und Nausea, die auf andere Antiemetika nicht ansprechen, als THC-haltige Arzneimittel in Deutschland zugelassen sind.

Arzneimittel mit Cannabidiol als einzigem Wirkstoff fallen nicht unter das Betäubungsmittelgesetz, jedoch unter die Verschreibungspflicht. Aktuell ist nur Epidyolex® als CBD-haltiges Arzneimittel bei seltenen Epilepsieformen bei Kindern von der EU zugelassen. Eine Zulassung Cannabinoid-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen besteht nicht. Somit ist es nun dem verschreibenden Arzt überlassen, die Wirksamkeit und Sicherheit der medizinischen Cannabispräparate bzw. Cannabinoide bei verschiedensten Erkrankungen zu beurteilen und entsprechend zu handeln.

In der folgenden Übersicht wird die aktuelle Datenlage bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern zusammengefasst, wobei der Fokus auf randomisierten kontrollierten klinischen Studien liegt.

Wirksamkeit von Cannabinoiden bei verschiedenen psychischen Erkrankungen Schizophrenie/psychotische Störungen

Sowohl präklinische als auch klinische Studien weisen auf verschiedene Veränderungen innerhalb des Endocannabinoid-Systems bei schizophrenen Patienten hin, sodass von einer Beteiligung des Endocannabinoid-Systems bei der Pathophysiologie der Schizophrenie auszugehen ist [51, 52]. Insbesondere wurde eine Veränderung der Endocannabinoid-Spiegel, beispielsweise Anandamid im Serum sowie Liquor cerebrospinalis, sowie eine veränderte CB₁-Rezeptor-Expression und -Aktivität beobachtet [34, 51]. Antipsychotika-naive Patienten in frühen Krankheitsphasen zeigten höhere Endocannabinoid-Konzentrationen. Dabei bestand eine negative Assoziation zwischen der Anandamid-Konzentration und dem Schweregrad der Symptomatik, ein Effekt der nach Behandlung mit Antipsychotika nicht mehr nachzuweisen war [63]. In der Studie von Leweke et al. [54] führte zudem die Einnahme von CBD zu einer Erhöhung der Anandamid-Konzentrationen und die Autoren postulierten, dass CBD den Abbau von Anandamid blockiert. Interessanterweise zeigte sich in dieser Studie auch eine signifikante Korrelation zwischen höheren Anandamid-Konzentrationen und der Reduktion der psychotischen Symptome [54]. Der Einsatz von Substanzen, die in das Endocannabinoid-System eingreifen, erscheint somit zunächst nachvollziehbar [53]. Allerdings deuten Studien darauf hin, dass täglicher Konsum von Cannabis sowie insbesondere hohe THC-Konzentrationen im konsumierten Cannabis die Inzidenz für psychotische Störung erhöhten [26]. Insofern scheint die Auswahl des Cannabinoid-Präparats (THC-haltige versus CBD-haltige Präparate) besonders relevant.

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie von D'Souza et al. [23] mit 13 stabilen Antipsychotika-behandelten schizophrenen Patienten konnte gezeigt werden, dass die Gabe von THC zu einer Verschlechterung der psychotischen Symptomatik sowie kognitiven Defiziten führt (Tab. 2).

Die zunächst aufgrund des häufigen Konsums von Cannabis bei schizophrenen Patienten postulierte Hypothese, dass THC bestimmte Symptome verbessern bzw. Nebenwirkungen reduzieren könnte, konnte somit nicht bestätigt werden. Vielmehr zeigte sich, dass sich bestimmte Symptome durch den Konsum verschlechtern [23].

Im Gegensatz dazu wurde in einer offenen, nicht-kontrollierten Fallstudie, in der sechs chronisch erkrankte und therapieresistente Schizophrenie-Patienten 20 mg Dronabinol zusätzlich zu ihrer polypharmakologischen Medikation erhielten, eine deutliche Reduktion psychotischer Symptome und eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks bei drei Patienten beobachtet. Ein weiterer Patient zeigte zudem leichte Verbesserungen bezüglich des klinischen Gesamteindrucks bei unveränderten psychotischen Symptomen. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu bewerten, da sowohl die involvierten Kliniker als auch die Patienten nicht verblindet waren und es keine Placebo-Kontrollgruppe gab [78].

Die bislang vorliegenden Studienergebnisse lassen somit keinen positiven Wirkeffekt von THC für die Behandlung von psychotischen Störungen zu. Vielmehr besteht das Risiko einer Verschlechterung von Symptomen.

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Erstmals berichteten Zuardi et al. [97] 1995 in einem Fallbericht über die Behandlung mit CBD bei einer schizophrenen Patientin. Die Patientin wurde mit bis zu 1500 mg CBD pro Tag über vier Wochen behandelt, worunter es zu einer Reduktion der psychotischen Symptome kam [97]. Im weiteren Verlauf wurden in einer weiteren Fallserie drei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie mit bis zu 1280 mg CBD pro Tag über 30 Tage behandelt. In dieser Fallstudie waren die Ergebnisse allerdings uneinheitlich. Bei einem Patienten wurde eine Verbesserung, bei zwei Patienten wurde keine Besserung der Symptomatik beschrieben [96]. In einem Fallbericht von Makiol und Kluge [58] wird bei einer therapieresistenten schizophrenen Patientin über eine Verbesserung der psychotischen Symptomatik nach Einnahme von bis zu 1500 mg CBD pro Tag zusätzlich zu einer Medikation mit Clozapin und Lamotrigin berichtet.

Bis dato sind jedoch nur wenige randomisiert-kontrollierte klinische Studien zur Behandlung schizophrener Patienten mit CBD publiziert (Tab. 2).

In der ersten randomisierten kontrollierten Studie von Leweke et al. [54] wurden 39 Patienten mit einer Exazerbation einer paranoiden Schizophrenie mit bis zu 800 mg CBD oder bis

Tab. 2. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit psychotischen Erkrankungen

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenzahl
THC					
D'Souza et al. [23]	THC	RCT Placebo-kontrolliert	■ Zunahme der psychotischen Symptomatik	0 mg, 2,5 mg, 5 mg	n = 13
CBD					
Leweke et al. [54]	CBD	RCT CBD vs. Amisulprid-Monotherapie	■ Signifikante Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik in beiden Gruppen ■ Besseres Nebenwirkungsprofil	Bis zu 800 mg/d über 4 Wochen	CBD: n = 19 Amisulprid: n = 20
McGuire et al. [61]	CBD	RCT Add-on-Therapie CBD oder Placebo	■ Verbesserung der Positiv-Symptome in der CBD-Gruppe ■ Bessere CGI ■ Tendenziell bessere kognitive Leistung und tendenziell bessere GAF in der CBD-Gruppe	1000 mg/d über 6 Wochen	CBD: n = 43 Placebo: n = 45
Boggs et al. [14]	CBD	RCT Add-on-Therapie CBD oder Placebo	■ Kein signifikanter Effekt von CBD auf Kognition oder Psychopathologie	600 mg/d über 6 Wochen	CBD: n = 18 Placebo: n = 18
Bhattacharyya et al. [11]	CBD	RCT	■ Verbesserung der Aktivität in mittleren Temporallappen, Striatum und Mesencephalon	1 × 600 mg	CBD: n = 16 Placebo: n = 17
Appiah-Kusi et al. [3]	CBD	RCT	■ Veränderungen des Cortisol-Spiegels sowie reduzierte Angst	600 mg/d für 1 Woche	CBD: n = 16 Placebo: n = 16

CBD: Cannabidiol; CGI-I: Clinical global impression of improvement; GAF: Global assessment of functioning; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; d: Tag

zu 800 mg Amisulprid pro Tag über vier Wochen behandelt. CBD zeigte hier eine vergleichbare antipsychotische Wirkung wie Amisulprid bei gleichzeitig deutlich besserem Nebenwirkungsprofil. Insbesondere zeigten die Patienten keine Prolactin-Erhöhung, keine Gewichtszunahme und keine extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen [54]. Dies scheint insofern besonders wichtig, da gerade diese unter zahlreichen Antipsychotika auftretenden Nebenwirkungen mitunter die Behandlungscompliance und Adhärenz negativ beeinflussen [48] und somit auch den weiteren Verlauf der Erkrankung [70]. McGuire et al. [61] untersuchten in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie bei 43 Patienten den Effekt von 1000 mg CBD pro Tag als zusätzliche Medikation zu einer bestehenden Antipsychotika-Therapie. In der CBD-Gruppe wurde über eine signifikante Reduktion der Positivsymptomatik sowie bessere Werte im CGI-I (Clinical global impression of improvement) im Gegensatz zur Placebo-Gruppe berichtet. Weiterhin konnten in der Studie zwar ein gebessertes globales Funktionsniveau sowie bessere Leistungsfähigkeit in kognitiven Tests gezeigt werden, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Auch in dieser Studie wurde CBD gut vertragen. Die Nebenwirkungen in der CBD-Gruppe waren mit der Placebo-Gruppe vergleichbar. Boggs et al. [14] untersuchten in einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten randomisierten Studie bei 36 schizophrenen Patienten den Effekt von 600 mg CBD als Add-on-Therapie zu einer vorbestehenden und stabil dosierten Antipsychotika-Medikation. CBD zeigte in dieser Studie keine Verbesserung der psychotischen

Symptomatik oder der kognitiven Leistungsfähigkeit. Zudem konnte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die einmalige Gabe von CBD in unterschiedlichen Dosierungen (0, 300 oder 600 mg) die Kognition (genauer die selektive Aufmerksamkeit) von 28 schizophrenen Patienten mit stabiler Medikation nicht verbessern [36]. CBD wurde in dieser Studie als Add-on-Therapie zu der Medikation mit Antipsychotika gegeben [36].

CBD wurde auch bei psychotischen Syndromen im Rahmen anderer Erkrankungen eingesetzt, allerdings fehlen hier häufig randomisierte, kontrollierte klinische Studien.

Patienten in einem UHR-(Ultra-High-Risk-)Stadium für eine Psychose berichten bereits über psychotische Symptome und einen hieraus entstehenden Leidensdruck. Eine zugelassene Therapie besteht nicht. Eine präventive Therapie, um einen Übergang in eine manifeste Psychose zu verhindern, der bei etwa 30% der Patienten innerhalb von zwei Jahren auftritt, existiert ebenfalls nicht [32]. Dies erschwert zusätzlich die Behandlung im UHR-Stadium, da zwar der Leidensdruck groß ist, aber ein Großteil der Patienten keine manifeste Psychose im Verlauf entwickelt. Es bestehen somit auch in Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen einer pharmakologischen Behandlung hohe Anforderungen an die Therapie bezüglich der Verträglichkeit [24]. Bhattacharyya et al. [11] untersuchten in einer Gruppe von 33 UHR-Patienten den Effekt einer Einmalgabe von 600 mg CBD versus Placebo. In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigte sich nach der Gabe von CBD eine Verbesserung der Aktivität in den Regionen, in denen UHR-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Patienten im Vergleich zu Placebo Veränderungen aufwiesen [11]. 32 der UHR-Patienten aus der oben genannten Studie zeigten nach der Einnahme von 600 mg CBD für eine Woche Veränderungen des Cortisol-Spiegels sowie reduzierte Angst im Vergleich zu Placebo [2, 3]. Auch wenn diese Daten zunächst vielversprechend wirken, so bedarf es hier weiterer Studien, insbesondere mit längerer Einnahmedauer von CBD.

In einer Open-Label-Studie von Zuardi et al. [94] erhielten zwei Patienten mit einer manischen Episode im Rahmen einer Bipolar-I-Erkrankung 600 bis 1200 mg CBD pro Tag für 24 Tage. Unter der Therapie mit CBD wurde keine signifikante Reduktion der Symptome berichtet [94].

Zuardi et al. [95] untersuchten zudem in einer 4-wöchigen Open-Label-Studie mit sechs Morbus-Parkinson-Patienten den Einfluss von 150 bis 400 mg CBD pro Tag auf eine bestehende psychotische Symptomatik. In dieser Studie führte die Einnahme von CBD zu einer Reduktion der psychotischen Symptomatik.

Insgesamt erscheint CBD somit als ein vielversprechender Therapieansatz bei schizophrenen Erkrankungen. CBD weist hier im Gegensatz zu den sonst eingesetzten Dopaminrezeptor-Antagonisten ein anderes Wirkprofil auf (siehe der Beitrag von Rohleder und Müller [74a]). Das könnte vor allem in Hinblick auf die häufigen extrapyramidalen Nebenwirkungen oder auch anderen Nebenwirkungen dieser Substanzen (z. B. Prolactin-Erhöhung, Gewichtszunahme) vorteilhaft sein.

Der antipsychotische Effekt von CBD scheint mit der Erhöhung der Endocannabinoid-Konzentration im Plasma assoziiert zu sein [54], jedoch nicht mit der CBD-Konzentration im Serum [61]. Insbesondere Antipsychotika-naive Patienten zeigten höhere Endocannabinoid-Konzentrationen, welche sich im Verlauf einer pharmakologischen Therapie normalisierten [63]. Die zum Teil divergenten Studienergebnisse bei der Behandlung schizophrener Patienten könnte zum einen aufgrund der unterschiedlichen Dosierungen (600 mg vs. 800 bzw. 1000 mg/Tag) erklärt werden. Zum anderen wird eine spezifische Dosis-Wirkungs-Kurve für den Effekt von CBD vermutet [24]. Hierfür würden auch die Daten aus Studien mit sozialer Phobie sprechen, bei denen unterschiedliche Dosierungen von CBD getestet wurden, jedoch nur die mittlere Dosis von 300 mg eine signifikante Verbesserung der Symptomatik zeigte [24, 55, 98]. Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von CBD bei psychischen Erkrankungen sollte somit die Dosierung beachtet werden, da die bisherigen Studien die Vermutung zulassen, dass spezifische Wirkungen (z. B. anxiolytisch, antipsychotisch) durch verschiedene Dosierungen erreicht werden. Möglicherweise profitieren auch insbesondere jüngere Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung mehr von einer Therapie mit CBD. In den genannten Studien unterschieden sich die Patienten in Hinblick auf Alter und Stadium ihrer Erkrankung. So wurden in der Studie von Leweke et al. [54] jüngere Patienten mit einer Exazerbation der Schizophre-

nie in die Studie eingeschlossen, wohingegen in der Studie von Boggs et al. [14] die Patienten im Vergleich älter waren und bereits eine stabile Antipsychotika-Therapie erhielten.

In Anbetracht der Daten zu den Veränderungen des Endocannabinoid-Systems bei schizophrenen Patienten in der Frühphase der Erkrankung könnte somit der unterschiedliche Wirkeffekt von CBD abhängig von der Krankheitsphase erklärt werden [54]. Sowohl Boggs et al. [14] als auch McGuire et al. [61] untersuchten in ihrer Studie CBD als Add-on-Therapie zu einer bestehenden Antipsychotika-Medikation. Relevant für die Bewertung der Wirksamkeit von CBD als Add-on-Therapie könnte auch die Wahl des bestehenden Antipsychotikums sein. So weisen Davies et al. [24] in einer Metaanalyse darauf hin, dass die Patienten in der Studie von Boggs et al. häufiger Antipsychotika der ersten Generation einnahmen als bei McGuire et al. [24].

Eine Behandlung psychotischer Störungen mit CBD außerhalb klinischer Studien kann aktuell bei noch geringer Datenlage nicht empfohlen werden.

In Hinblick auf die Anwendung THC-haltiger Präparate bei Patienten mit einer psychotischen Störung gibt es Daten, die auf eine Verschlechterung der Symptomatik sowie schlechteren Verlauf der Erkrankung abhängig von der Menge des Konsums, Alters bei Beginn des Konsums sowie THC-Gehalts des konsumierten Cannabis hinweisen [25, 59, 77]. Insofern sollte kritisch geprüft werden, welche Cannabinoide in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden.

Abhängigkeitserkrankungen

Obwohl der Konsum von Cannabis selbst zu einer Abhängigkeit führen kann, gibt es Hinweise auf einen möglichen therapeutischen Effekt von Cannabis bei Suchterkrankungen.

Die Annahme, dass regelmäßiger Cannabiskonsum unter anderem zu einer Herabregulation des CB₁-Rezeptors führt, könnte eine Entzugssymptomatik bei Ausbleiben des Cannabiskonsums erklären [15, 65]. Zudem könnte möglicherweise eine Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors durch CBD zum „Anti-Craving“ beitragen und somit die Rückfallgefahr reduzieren [72]. Auch der Einfluss von Cannabinoiden auf weitere Neurotransmittersysteme, beispielsweise das glutamaterge System, könnte für die Behandlung von Suchterkrankungen relevant sein [72, 74].

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Dronabinol wurde in randomisiert-kontrollierten klinischen Untersuchungen bei Patienten mit *Opioidabhängigkeit* beispielsweise in Hinblick auf Schwere der Entzugssymptomatik und Einfluss auf die Behandlungskontinuität untersucht (Tab. 3). In einer Studie von Bisaga et al. [12] zeigte sich unter der Einnahme von Dronabinol (bis zu 30 mg pro Tag) in den ersten Tagen eine signifikante Reduktion der Ausprägung der

Tab. 3. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patienten-Anzahl (n)
THC					
Bisaga et al. [12]	Dronabinol	RCT Placebo-kontrolliert (Opioidabh.)	■ Schwere der Entzugssymptomatik reduziert in Dronabinol-Gruppe	Bis zu 30 mg/Tag über 3 Wochen	Dronabinol: n = 40 Placebo: n = 20
Jicha et al. [46]	Dronabinol	RCT Placebo-kontrolliert (Opioidabh.)	■ Erhöhte Herzfrequenz, bei Dosierung über 20 mg ■ Sinustachykardien unter Dronabinol 40 mg	Initial bis zu 40 mg/d, dann bis zu 30 mg/d	n = 12
Lofwall et al. [56]	Dronabinol	RCT Placebo-kontrolliert (Opioidabh.)	■ Geringe Reduktion der Entzugssymptomatik bei Dosierungen von 20–30 mg, bei jedoch häufiger Sedierung, Tachykardie	Initial bis zu 40 mg/d, dann bis zu 30 mg/d	n = 12
Trigo et al. [84]	Nabiximols	RCT (Cannabisabh.)	■ Gute Verträglichkeit ■ Keine höhere Abstinenzrate ■ Reduziertes Craving	Bis zu 113,5 mg THC/105 mg CBD für 12 Wochen	Nabiximols: n = 20 Placebo: n = 20
Trigo et al. [83]	Nabiximols	RCT Cross-over-Design (Cannabisabh.)	■ Reduktion der Entzugssymptomatik ■ Keine Reduktion des Cravings	Bis 108 mg THC/100 mg CBD für 8 Wochen	n = 16
Levin et al. [50]	Dronabinol	RCT (Cannabisabh.)	■ Kein Effekt auf Abstinenz ■ Hohe Drop-out-Rate	Dronabinol: 3 × 20 mg/d Lofexidin: 3 × 0,6 mg/d 11 Wochen	Dronabinol/Lofexidin: n = 61 Placebo: n = 61
Levin et al. [49]	Dronabinol	RCT (Cannabisabh.)	■ Geringere Entzugssymptome	3 × 20 mg/d für 12 Wochen	Dronabinol: n = 79 Placebo: n = 77
Allsop et al. [1]	Nabiximols	RCT (Cannabisabh.)	■ Reduktion der Entzugssymptomatik ■ Reduktion von Craving	21,6 mg THC und 20 mg CBD/d für 6 Tage	Nabiximols: n = 27 Placebo: n = 24
CBD					
Morgan et al. [65]	Cannabidiol (inhalativ)	RCT (Nikotinabh.)	■ Signifikante Reduktion der Anzahl an Zigaretten in CBD-Gruppe	400 µg/Dosis für 1 Woche	CBD: n = 18 Placebo: n = 12
Hurd et al. [43]	Cannabidiol	RCT (Opioidabh.)	■ CBD reduziert signifikant Craving und Angst	400 oder 800 mg für 3 Tage	CBD 400: n = 14 CBD 800: n = 13 Placebo: n = 15

CBD: Cannabidiol; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie, THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; d: Tag

Entzugssymptomatik im Vergleich zu Placebo. In zwei Studien wurde die Verträglichkeit von Dronabinol bei Patienten mit Opioidabhängigkeit untersucht [46, 56]. Höhere Dosierungen von Dronabinol (40 mg pro Tag) führten zu Nebenwirkungen wie Sinustachykardie, Angst und Panik, sodass eine Dosisanpassung (30 mg pro Tag) notwendig wurde.

Bei Patienten mit *Cannabis-Abhängigkeit* konnte kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Nabiximols im Vergleich zu Placebo in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie und Motivational-Enhancement-Therapie auf die Abstinenzrate gezeigt werden [84]. In einer weiteren Studie von Trigo et al. [83] führte eine standardisierte Dosis an Nabiximols im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion von Entzugssymptomen, jedoch nicht zu einer Reduktion von Craving. Kein signifikanter Effekt von Dronabinol (bis zu dreimal 20 mg/Tag) auf die Abstinenz von Cannabis konnte in einer Studie von Levin et al. [50] gezeigt werden. Allerdings kam es unter der Einnahme von Dronabinol häufiger zu un-

erwünschten Arzneimittelwirkungen im Vergleich zu Placebo. In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurde Dronabinol in einer Dosis von zweimal 20 mg pro Tag im Vergleich zu Placebo kombiniert mit Motivational-Enhancement-Therapie untersucht. Auch hier zeigte sich keine signifikante Überlegenheit der Behandlung mit Dronabinol in Bezug auf die Abstinenz nach zwei Wochen. Die Beibehaltung der Therapie am Ende der Erhaltungsphase war höher und Entzugssymptome waren signifikant niedriger unter der Einnahme von Dronabinol im Vergleich zu Placebo [49]. Nabiximols (21,6 mg THC und 20 mg CBD/Tag) führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant geringeren Schwere der Entzugssymptomatik bei Patienten mit Cannabis-Abhängigkeit [1].

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dronabinol und Nabiximols für die Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen heterogen, sodass zur Beurteilung dieser Aspekte weitere Studien notwendig sind.

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Bislang liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie mit CBD bei der Behandlung von *Nikotin-Abhängigkeit* vor. Morgan et al. [65] berichteten über eine signifikante Reduktion der konsumierten Zigaretten bei Patienten mit einer Nikotin-Abhängigkeit.

Über die Wirksamkeit von CBD bei Patienten mit *Cannabis-Abhängigkeit* wurde in einzelnen Fallberichten berichtet. Crippa et al. [22] berichtete über ein Reduktion der Entzugssymptomatik, Angst und dissoziativen Symptome nach 10-tägiger Behandlung mit CBD bei einem Patienten mit Cannabis-Abhängigkeit. In einem anderen Fallbericht von Shannon und Lehmann [79] wurde nicht nur von einer Reduktion der Angstsymptomatik, sondern auch von einer Rückfallprophylaxe bei einem Patienten mit Cannabis-Abhängigkeit berichtet. Hurd et al. [43] untersuchten in einer Gruppe von Patienten mit *Opioidabhängigkeit* den Effekt von CBD auf Craving nach einer Stunde, zwei Stunden und 24 Stunden nach der Einnahme, nach drei Tagen und nach sieben Tagen (Tab. 3). Die Patienten erhielten entweder 400 mg oder 800 mg Cannabidiol (Epidyolex®) oder Placebo. In der CBD-Gruppe zeigte sich nach drei Tagen eine signifikante Reduktion von Craving und Angst. Dieser Effekt wurde auch nach sieben Tagen beobachtet. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet. Die Autoren schließen somit, dass CBD in der Behandlung von Opioidabhängigkeit eine mögliche Rolle spielen könnte, jedoch weitere Studien mit großer Stichprobe und über längeren Zeitraum notwendig sind [43].

Die Daten könnten auf einen möglichen Effekt von CBD auf die Reduktion von Entzugerscheinungen bei Cannabis-Abhängigkeit hinweisen, allerdings ist wahrscheinlich eine längere Einnahme notwendig, um eine Abstinenz von Substanzen zu erzielen [22, 65, 79].

Angststörungen

Der Gebrauch von Cannabis-Präparaten zur Selbstmedikation wird von Patienten mit einer Angsterkrankung berichtet. Für die Wirksamkeit von Cannabinoiden in der Behandlung

von Angststörung gibt es bis dato jedoch wenig Evidenz. Der anxiolytische Effekt von CBD in Patienten mit einer Angststörung wurde nur in wenigen randomisierten, kontrollierten klinische Studien untersucht (Tab. 4). Der genaue Mechanismus des vor allem in präklinischen Daten gezeigten anxiolytischen Effekts von CBD ist zudem weiterhin unklar, obwohl hier bisher insbesondere von einer agonistischen Aktivität des CBDs am 5-HT_{1A}-Rezeptor ausgegangen wird [81].

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Bei der Untersuchung von THC- bzw. THC/CBD-haltigen Präparaten auf Angstsymptome zeigten mehrere Studien eine Reduktion von Angst. Allerdings lag bei keiner dieser Studien eine primäre Angststörung vor. Vielmehr wurden Angst oder auch depressive Stimmung als Begleitsymptom bei anderen Erkrankungen wie multipler Sklerose, Morbus Huntington oder neuropathischen Schmerzen untersucht [13].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Bergamaschi et al. [8] untersuchten in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie bei 24 Patienten den anxiolytischen Effekt von CBD bei Patienten mit sozialer Phobie. Nach einer Einmalgabe von CBD zeigte sich hier eine Reduktion der Angstsymptomatik, der kognitiven Beeinträchtigungen sowie des subjektiven Unwohlseins während eines simulierten SPST-Tests (Simulation public speaking test) [8]. Auch in einer Studie von Crippa et al. [21] zeigte sich unter der Einnahme von 400 mg CBD im Gegensatz zu Placebo eine Reduktion der Angstsymptomatik bei Patienten mit einer sozialen Phobie. In einer weiteren randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit 37 jugendlichen Patienten mit bekannter sozialer Phobie führte die Einnahme von 300 mg CBD zu einer signifikanten Reduktion der Angstsymptomatik in der CBD-Gruppe [60]. Zwar sind die bisherigen Ergebnisse positiv in Hinblick auf einen anxiolytischen Effekt von CBD, jedoch sollten diese aufgrund der geringen Anzahl an randomisiert-kontrollierten Studien, der geringen Anzahl an untersuchten Patienten sowie insbesondere fehlenden Studien über einen längeren Behandlungszeitraum kritisch beurteilt werden.

Tab. 4. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Angststörungen

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
CBD					
Bergamaschi et al. [8]	CBD	RCT CBD vs. Placebo	■ Verbesserung der subjektiven Angst, Unwohlsein und kognitiven Beeinträchtigung in CBD-Gruppe	1 × 600 mg	CBD: n = 12 Placebo: n = 12
Crippa et al. [21]	CBD	RCT Placebo-kontrolliert (Cross-over-Design)	■ Verbesserung der subjektiven Angst in CBD-Gruppe	1 × 400 mg	n = 10
Masataka et al. [60]	CBD	RCT CBD vs. Placebo	■ Signifikante Reduktion der Angstsymptomatik in der CBD-Gruppe	300 mg/d für 4 Wochen	CBD: n = 17 Placebo: n = 20

RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie; CBD: Cannabidiol; d:Tag

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 5. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Demenz

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
THC					
Volicer et al. [87]	Dronabinol	RCT Cross-over-Design	■ Größere Gewichtszunahme sowie Reduktion der Verhaltensauffälligkeiten ■ 3 Drop-outs	2 × 2,5 mg/d	n = 15
Van den Elsen et al. [86]	Namisol® (THC)	RCT Cross-over-Design	■ Veränderung der NPS in der THC- und Placebo-Gruppe	2 × 0,75 mg pro Tag in Woche 1–3 2 × 1,5 mg pro Tag in Woche 4–6	n = 22
Van den Elsen et al. [85]	Namisol® (THC)	RCT	■ Veränderung der NPS sowohl in der THC- als auch in der Placebo-Gruppe	3 × 1,5 mg pro Tag für 3 Wochen	n = 50
Walther et al. [90]	Dronabinol	RCT Cross-over-Design	■ Veränderungen der NPS bei beiden Patienten	2,5 mg für 14 Tage	n = 2

NPS: neuropsychiatrische Symptome; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; d: Tag

Demenz-Erkrankungen

Neuropsychiatrische Symptome wie Aggression, psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, Angst, Depression oder auch ein reduzierter Appetit stellen in der Versorgung von Patienten mit Demenz-Erkrankungen eine Herausforderung sowohl für die Patienten als auch die Pflegenden bzw. Angehörigen dar. Bisher liegen wenige Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Behandlung der häufigen neuropsychiatrischen Symptome im Rahmen einer Demenz vor (Tab. 5).

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Insgesamt liegen derzeit drei randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Patienten mit einer Demenz-Erkrankung vor. Volicer et al. [87] untersuchten den Effekt von Dronabinol (zweimal 2,5 mg/Tag) auf das Gewicht sowie weitere Parameter wie Stimmung, Angst und Gereiztheit bei 15 Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ in einer Placebo-kontrollierten Studie mit Cross-over-Design. Dronabinol führte hierbei im Vergleich zu Placebo zu einer stärkeren Gewichtszunahme. Unter der Einnahme von Dronabinol kam es zu einer Abnahme des Schweregrads der Verhaltensauffälligkeiten. Insgesamt kam es unter der Behandlung mit Dronabinol häufiger zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. in Form von Somnolenz, Müdigkeit oder Euphorie), drei Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Im Gegensatz hierzu berichtete van den Elsen et al. [86] keinen Einfluss von THC auf die Verhaltensauffälligkeit bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie mit 22 Patienten. Die Häufigkeit an unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar. In einer weiteren Studie von van den Elsen et al. [85] wurde die Wirkung einer sehr niedrigen Dosis THC bei Patienten mit Alzheimer-Demenz untersucht. Bezüglich der Reduktion der neuropsychiatrischen Symptome zeigte sich kein Unterschied zwischen Placebo und THC. Auch hier war die Häufigkeit an

unerwünschten Arzneimittelwirkungen in beiden Gruppen vergleichbar. In einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie im Cross-over-Design wurde der Effekt von Dronabinol (2,5 mg) untersucht. Die Autoren berichteten über eine Reduktion der neuropsychiatrischen Symptome im Rahmen der Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Ergebnisse müssen allerdings kritisch gesehen werden, da lediglich zwei Patienten eingeschlossen wurden [90].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Bis dato liegen keine klinischen Studien zur Anwendung von CBD bei Patienten mit einer Demenz-Erkrankung vor.

Insgesamt existieren damit nur wenige randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Untersuchung von Cannabinoiden bei Demenz-Erkrankungen. Auch wenn in einzelnen Fallserien signifikante Effekte auf neuropsychiatrische Symptome berichtet wurden [80, 89], so sind die Ergebnisse in den randomisierten kontrollierten klinischen Studien widersprüchlich. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind hier notwendig.

Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

In einer randomisiert-kontrollierten klinischen Studie von Jetly et al. [45] kam es unter der Einnahme von Nabilon zu einer Verbesserung der Symptome gemessen anhand des CGI-C (Clinical global impression of change) sowie einer Reduktion der Albträume (Tab. 6). Kein Effekt zeigte sich auf die Schlafqualität [45].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Zur Untersuchung von CBD bei PTBS liegen bis dato keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor. In einer retrospektiven Open-Label-Studie mit elf PTBS-Patienten berichten die Autoren über eine Reduktion der PTBS-Symptomatik nach acht Wochen [28]. Limitationen dieser

Tab. 6. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
THC					
Jetly et al. [45]	Nabilon	RCT (Cross-over-Studie)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reduktion von Alpträumen in der Interventionsgruppe ■ Verbesserung gemessen am CGI-C 	0,5–3 mg/d	n = 10

THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie; d: Tag; CGI-C: Clinical global impression of change

Tab. 7. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
THC					
Cooper et al. [20]	Nabiximols	RCT Nabiximols vs. Placebo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Keine signifikante Besserung der kognitiven Leistung ■ Trend für eine Verbesserung der Hyperaktivität, Impulsivität 	4–8 Hübe/d	Placebo: n = 15 Nabiximols: n = 15

THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie; d: Tag

Studie waren, neben dem Studiendesign, sowohl unterschiedliche CBD-Dosierungen als auch unterschiedliche Applikationsformen (Kapseln, Spray), sodass die Ergebnisse kritisch zu beurteilen sind.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Cooper et al. [20] untersuchten in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie bei 30 Patienten mit ADHS den Einfluss von Cannabinoiden auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf die ADHS-Symptome Hyperaktivität und Impulsivität. Es zeigte sich keine signifikante Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Einnahme von Nabiximols im Vergleich zu Placebo [20] (Tab. 7).

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Zur Untersuchung von CBD bei ADHS liegen bis dato keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor.

Aufgrund der sehr geringen Datenlage kann keine Empfehlung zur Behandlung von ADHS mit Cannabinoid-Präparaten gegeben werden.

Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Die Wirkung von THC bei Tic-Störungen wie dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom wurde bisher in wenigen randomisierten kontrollierten klinischen Studien untersucht (Tab. 8). Müller-Vahl et al. [67] berichteten in einer Cross-over-Studie mit 12 Patienten nach Einnahme von 5 bis 10 mg THC über eine Verbesserung der Tics. In einer weiteren 6-wöchigen Studie mit 24 Patienten mit einem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom zeigten die Patienten nach Einnahme von THC im Vergleich zu Placebo ebenfalls eine Reduktion der Tic-Symptomatik [68].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Zur Untersuchung von CBD bei Patienten mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom liegen bis dato keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor.

Aufgrund der geringen Datenlage sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Patienten zur Beurteilung der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Tic-Störungen, beispielsweise dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, notwendig.

Affektive Erkrankungen

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Die Datenlage bezüglich des antidepressiven Effekts von Cannabinoiden beruht größtenteils auf Studien zur Behandlung nicht-psychiatrischer Erkrankungen, in denen eine Verbesserung der Stimmung zusätzlich erfasst wurde.

In einem aktuellen Review von Black et al. [13] wurde zusammengefasst, dass 42 Studien bei depressiver Symptomatik vorliegen, jedoch lediglich 22 Studien randomisierte kontrollierte klinische Studien sind. Weiterhin hervorzuheben ist, dass bei keiner dieser Studien die primäre Diagnose zum Studieneinschluss eine Depression bzw. affektive Erkrankung war. Vielmehr wurde eine komorbide depressive Symptomatik in Studien zur Behandlung von Kopfschmerzen, chronischen Schmerzen, multipler Sklerose, Morbus Huntington oder diabetischem neuropathischem Schmerz mit THC/CBD-Präparaten erfasst. Ein eigentlicher antidepressiver Effekt konnte in der Metaanalyse von Black et al. nicht gezeigt werden [13].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Die mögliche agonistische Wirkung von CBD am 5-HT_{1A}-Rezeptor lässt einen antidepressiven Effekt vermuten. Zur Untersuchung von CBD bei Depressionen liegen allerdings bis dato keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor.

Tab. 8. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei Patienten mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
THC					
Müller-Vahl et al. [67]	THC	RCT; Placebo-kontrolliert Cross-over-Design	■ Reduktion der Tics	1 × 5–10 mg	n = 12
Müller-Vahl et al. [68]	THC	RCT	■ Reduktion der Tics	Bis zu 10 mg über 6 Wochen	n = 24

THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie; d: Tag

Autismus-Spektrum-Erkrankungen (ASS)

Patienten mit einer Autismus-Spektrum-Erkrankung zeigen häufig komorbide psychische Erkrankungen wie Depression, Psychosen oder Angststörungen.

Studien zur Untersuchung von THC-haltigen Präparaten

Bislang liegen keine randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung von Autismus-Spektrum-Störungen mit THC bei Erwachsenen vor. Bislang publizierte Studien fokussierten sich insbesondere auf den Effekt von THC bei Kindern mit ASS.

Bar-Lev Schleider et al. [7] untersuchten in einer Open-Label-Studie mit 188 Autismus-Patienten die Wirksamkeit von medizinischem Cannabis. Nach Angaben der Autoren nahmen die meisten Patienten ein Präparat mit 1,5 % THC und 30 % CBD ein. Neben verschiedenen anderen Aspekten wurde unter anderem die Stimmung sowie Durchführbarkeit der Alltagsaktivitäten erfasst. Ein Drittel der Patienten berichtete über eine signifikante Besserung der genannten Punkte. 25 % der Patienten berichteten zudem über Nebenwirkungen wie Unruhe und Schlafstörungen [7]. Barchel et al. [6] untersuchten den Effekt von Cannabidiol/THC-Öl bei 53 Kindern mit ASS. Die Tagesdosis betrug im Durchschnitt 16 mg/kg CBD und 0,8 mg/kg THC pro Tag. Auch wenn hier Hinweise für eine Verbesserung der komorbiden Symptome (Hyperaktivität, Selbstverletzung, Schlafstörungen) bei Patienten mit ASS gefunden wurden, bedarf es randomisiert-kontrollierter Studien, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei dieser Indikation sicher beurteilen zu können [6].

Dennoch sollte die Anwendung von THC-haltigen Präparaten bei Kindern und Jugendlichen kritisch geprüft werden, zum einen wegen möglicher Einflüsse bei regelmäßiger Einnahme auf die Gehirnentwicklung und auf ein erhöhtes Risiko, an einer Psychose zu erkranken oder eine Abhängigkeitserkrankung zu entwickeln, zum anderen aufgrund einer negativen

Beeinflussung auf andere Bereiche (z. B. Schule oder Beruf) durch kognitive Beeinträchtigungen [47, 75, 82].

Studien zur Untersuchung von CBD-haltigen Präparaten

Wie erwähnt, zeigen Patienten mit ASS häufig komorbide psychische Erkrankungen wie Depression oder Angststörungen. Aufgrund der vermuteten Wirksamkeit von CBD bei diesen Störungsbildern, untersuchten Pretzsch et al. [71] bei 34 Studienteilnehmern (17 mit ASS) den Einfluss einer Einmalgabe von 600 mg CBD (Tab. 9). Nach Angabe der Autoren ist eine Modulation des glutamaterg/GABAergen Systems durch CBD möglich, wobei das präfrontale GABAerge System bei Patienten mit ASS verändert ist [71].

Aktuell sind mehrere Studien zur Untersuchung von medizinischem Cannabis, CBD/THC-Präparaten und Cannabidiol bei Patienten mit ASS registriert. Weitere Studien sind allerdings notwendig, um den Effekt beurteilen zu können.

Nebenwirkungen

Auch wenn das Nebenwirkungsprofil der Cannabinoide in vielen Studien als positiv bewertet wurde, so sollte nicht unbemerkt bleiben, dass Cannabis bzw. hier speziell THC das Risiko erhöht, an einer psychischen Erkrankung wie Depression, Angststörung oder psychotischen Störung zu erkranken [26, 42].

So konnte in Studien gezeigt werden, dass THC nicht nur akut psychotische Symptome verursacht [29, 38, 69], sondern insbesondere bei jungen Patienten bei regelmäßig täglichem Konsum von Cannabis über einen längeren Zeitraum das Risiko für eine Abhängigkeitserkrankung erhöht [92]. Neben verschiedenen neuropsychiatrischen und kognitiven Nebenwirkungen, die beispielsweise die Konzentration beeinträchtigen können, sind mögliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie auch mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten basierend auf einer Inhibition des hepatischen Metabolismus bei der Verschreibung von THC-haltigen Präparaten zu bedenken [18].

Tab. 9. Randomisierte kontrollierte klinische Studien bei erwachsenen Patienten mit Autismus-Spektrum-Störung

Autor	Prüfpräparat	Studiendesign	Ergebnisse	Dosis	Patientenanzahl (n)
CBD					
Pretzsch et al. [71]	Cannabidiol	RCT (Cross-over-Studie)	■ Modulation des glutamaterg/ GABAergen Systems möglich	1 × 600 mg	n = 17

CBD: Cannabidiol; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studie

In den bisherigen Studien wurde CBD als gut verträglich und sicher beschrieben, aber es bleibt anzumerken, dass die Anzahl an behandelten Patienten bisher insgesamt noch gering ist. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen beinhalten Durchfall, Müdigkeit, Sedierung, Veränderungen des Appetits [9, 44]. Eine aktuelle Metaanalyse und systemisches Review fasste Daten von 12 Studien mit insgesamt 803 Patienten in Hinblick auf Verträglichkeit und unerwünschte Arzneimittelwirkungen zusammen [19]. CBD war zwar mit einer größeren Wahrscheinlichkeit an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Studienabbrüchen assoziiert, allerdings zeigte sich dies fast ausschließlich in Studien bei therapieresistenten Epilepsieformen. Eine mögliche Erklärung der Autoren hierzu war die relativ hohe Dosis von CBD in dieser Patientengruppe [19].

Die Daten lassen vermuten, dass CBD gut verträglich ist und relativ wenige schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten [19]. Man geht davon aus, dass CBD ein möglicher Inhibitor der CYP450-Enzyme, CYP3A4 und CYP2C19, ist [19]. Daher sind weitere Studien im Hinblick auf Nebenwirkungen durch eine mögliche Interaktion mit anderen Medikamenten, basierend auf der Inhibition des hepatischen Metabolismus, notwendig.

Die Anzahl der bisher durchgeführten Studien und darin untersuchten Patientenzahlen ist gering, sodass zur Bewertung der Wirksamkeit, aber auch Sicherheit weitere Studien notwendig sind.

Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Obwohl die Daten einen Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und verschiedensten psychischen Erkrankungen belegen bzw. in einigen Fällen sogar eine Verschlechterung der Symptome berichtet werden [23, 26, 29, 42], besteht großes Interesse bezüglich einer möglichen Verschreibung von Cannabis-Präparaten bei verschiedensten psychischen Erkrankungen.

Vor dem Hintergrund der Probleme aktueller Psychopharmakotherapien könnten neuartige Therapieansätze für psychische Erkrankungen mit einer vergleichbaren, wenn nicht sogar besseren Wirksamkeit und gleichzeitig besserem Nebenwirkungsprofil zu einer besseren Therapie-Compliance und Adhärenz führen.

Bei der Beurteilung der Studien in Hinblick auf eine Wirksamkeit von THC ist kritisch zu bedenken, dass häufig keine primär psychische Erkrankung vorlag, sondern der Effekt auf einzelne Begleitsymptome, beispielsweise Angst, beurteilt wurde. Neben THC findet CBD vielfältiges Interesse und ist zunehmend in den Medien präsent. Die Anwendungsmöglichkeiten auch außerhalb der Psychiatrie scheinen keine Einschränkungen zu haben, so beispielsweise als Nahrungsergänzungsmittel oder Zusatz in Kosmetika, wobei Daten zur Wirksamkeit meist fehlen.

Zudem gibt es ein mittlerweile schwer überschaubares Angebot an CBD-Präparaten, wobei häufig die Qualität und „Rein-

heit“ der CBD-Präparate nicht kontrolliert oder reguliert sind [17, 31]. Insbesondere das Risiko von enthaltenem THC ist im Einsatz bei psychischen Erkrankungen sehr kritisch zu sehen und zu bedenken. In Hinblick auf die Wirksamkeit von CBD in klinischen Studien wurden Dosierungen von 300 bis 1500 mg CBD pro Tag untersucht. Die beworbenen frei verkäuflichen CBD-haltigen Präparate scheinen somit schon aufgrund zu niedriger Dosierungen von 5 bis 25 mg CBD pro Dosis keine Wirkung erzielen zu können. Bei unzureichender Qualität der CBD-Präparate besteht die Gefahr, dass die enthaltene Dosis höher oder niedriger ist oder THC enthalten sein könnte. Zudem besteht auch bei zunächst unbedenklich erscheinenden THC-Konzentrationen bei einer Aufdosierung des CBD-Präparats in wirksame Dosisbereiche das Risiko einer Einnahme nicht kontrollierter, möglicherweise hoher THC-Konzentrationen [31]. Der Einsatz dieser Präparate bei psychischen Erkrankungen sollte daher kritisch geprüft werden.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Cannabinoide bei unterschiedlichen psychischen Erkrankungen wurde zwar zunehmend in den letzten Jahren untersucht, eindeutige Belege für eine Wirksamkeit fehlen hier jedoch meist, aufgrund einer nur geringen Anzahl hochwertiger Studien bzw. kleiner Patientenkollektive. Weiterhin muss bedacht werden, dass die Studienprotokolle teils große Unterschiede aufwiesen in Hinblick auf Interventions- bzw. Behandlungszeitraum, Wahl des Cannabinoids (z. B. THC, THC/CBD, CBD-Präparate), Dosierung, Applikationsform oder auch in Hinblick auf die Begleitmedikation.

Mehrere Reviews und Metaanalysen haben auf diese Problematik hingewiesen [13, 91]. Zuletzt kamen Black et al. [13] zu dem Schluss, dass es nur unzureichende Evidenz für eine Empfehlung für den therapeutischen Einsatz von Cannabinoiden bei psychischen Erkrankungen gibt und weitere Studien hierzu benötigt werden [13].

Zwar lassen die bisherigen Studien einen positiven therapeutischen Effekt von CBD in der Behandlung verschiedener psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie vermuten. Neben der Anzahl an Patienten sollte anhand der bisherigen Daten jedoch auf eine ausreichende Dosierung sowie klare Umschreibung des Patientenkollektivs geachtet werden und eine Behandlung über einen längeren Zeitraum in weiteren Studien erfolgen.

Hierbei sollte der Fokus nicht nur auf dem therapeutischen Nutzen, sondern auch auf der Erfassung biologischer Marker, beispielsweise der Pharmakokinetik, liegen [62].

Basierend auf den bisher vorliegenden Daten kann keine Empfehlung für eine Behandlung von psychischen Erkrankungen mit Cannabinoiden außerhalb von klinischen Studien gegeben werden. Vielversprechend ist jedoch die Anzahl an klinischen Studien mit CBD bei psychischen Erkrankungen, die derzeit registriert (<https://clinicaltrials.gov>) sind und auf mehr Daten hoffen lassen.

Interessenkonflikterklärung

Beide Autorinnen erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

1. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:281–91.
2. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology* 2020;237:1121–30.
3. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237:1121–30.
4. Arkell TR, Lintzeris N, Kevin RC, Ramaekers JG, et al. Cannabidiol (CBD) content in vaporized cannabis does not prevent tetrahydrocannabinol (THC)-induced impairment of driving and cognition. *Psychopharmacology (Berl)* 2019;236:2713–24.
5. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:241–54.
6. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and comorbidities. *Front Pharmacol* 2018;9:1521.
7. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, et al. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019;9:200.
8. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1219–26.
9. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011;6:237–49.
10. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:764–74.
11. Bhattacharyya S, Wilson R, Appiah-Kusi E, O'Neill A, et al. Effect of cannabidiol on medial temporal, midbrain, and striatal dysfunction in people at clinical high risk of psychosis: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1107–17.
12. Bisaga A, Sullivan MA, Glass A, Mishlen K, et al. The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. *Drug Alcohol Depend* 2015;154:38–45.
13. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:995–1010.
14. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia: a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2018;235:1923–32.
15. Bonnet U, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil* 2017;8:39–37.
16. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2014;40:23–30.
17. Bonn-Miller MO, Loflin MJE, Thomas BF, Marcu JP, et al. Labeling accuracy of cannabidiol extracts sold online. *JAMA* 2017;318:1708–9.
18. Brown JD. Potential adverse drug events with tetrahydrocannabinol (THC) due to drug-drug interactions. *J Clin Med* 2020;9: pii: E919. doi: 10.3390/jcm9040919.
19. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020 Apr 8, doi: 10.1038/s41386-020-0667-2. [Epub ahead of print].
20. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, et al. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:795–808.
21. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011;25:121–30.
22. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:162–4.
23. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry* 2005;57:594–608.

24. Davies C, Bhattacharyya S. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019;9:2045125319881916.
25. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Fraitetta S, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233–8.
26. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEL): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427–36.
27. Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998;21:521–8.
28. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: A case series. *J Altern Complement Med* 2019;25:392–7.
29. Englund A, Freeman TP, Murray RM, McGuire P. Can we make cannabis safer? *Lancet Psychiatry* 2017;4:643–8.
30. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013;27:19–27.
31. Freeman TP, Hindocha C, Green SE, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* 2019;365:l1141.
32. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107–20.
33. Gesetz zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“. *Bundesgesetzblatt* 2017;11:403–6.
34. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:2108–14.
35. Gururajan A, Malone DT. Does cannabidiol have a role in the treatment of schizophrenia? *Schizophr Res* 2016;176:281–90.
36. Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry* 2010;32:56–61.
37. Hauser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain* 2018;22:1547–64.
38. Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, et al. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2748–57.
39. Hill MN, Tasker JG. Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience* 2012;204:5–16.
40. Hoch E, Bonnet U, Thomasius R, Ganzer F, et al. Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:271–8.
41. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:87–105.
42. Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, et al. Cannabis and depression: an integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend* 2012;126:369–78.
43. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:911–22.
44. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: A review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res* 2017;2:139–54.
45. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:585–8.
46. Jicha CJ, Lofwall MR, Nuzzo PA, Babalonis S, et al. Safety of oral dronabinol during opioid withdrawal in humans. *Drug Alcohol Depend* 2015;157:179–83.
47. Kidd VD. Cannabinoids in the treatment of autism spectrum disorder: Demanding data before using fad therapies. *Pediatr Neurol* 2018;88:10–1.
48. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951–62.
49. Levin FR, Mariani JJ, Brooks DJ, Pavlicova M, et al. Dronabinol for the treatment of cannabis dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2011;116:142–50.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

50. Levin FR, Mariani JJ, Pavlicova M, Brooks D, et al. Dronabinol and lofexidine for cannabis use disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2016;159:53–60.
51. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999;10:1665–9.
52. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Fritze S, et al. Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia: Implications for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2018;32:605–19.
53. Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79:604–12.
54. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
55. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry* 2019;41:9–14.
56. Lofwall MR, Babalonis S, Nuzzo PA, Elayi SC, et al. Opioid withdrawal suppression efficacy of oral dronabinol in opioid dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2016;164:143–50.
57. Lucas P, Walsh Z. Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *Int J Drug Policy* 2017;42:30–5.
58. Makiol C, Kluge M. Remission of severe, treatment-resistant schizophrenia following adjunctive cannabidiol. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:262.
59. Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, Murray RM, et al. Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:1262–9.
60. Masataka N. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Front Psychol* 2019;10:2466.
61. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:225–31.
62. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, et al. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:1888–900.
63. Minichino A, Senior M, Brondino N, Zhang SH, et al. Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019 Jun 5; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0970. [Epub ahead of print].
64. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017;103:103–31.
65. Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, et al. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav* 2013;38:2433–6.
66. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998;98:502–6.
67. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, et al. Treatment of Tourette's syndrome with delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:57–61.
68. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:459–65.
69. Murray RM, Englund A, Abi-Dargham A, Lewis DA, et al. Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact. *Neuropharmacology* 2017;124:89–104.
70. Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;176:109–13.
71. Pretzsch CM, Voinescu B, Mendez MA, Wichers R, et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). *J Psychopharmacol* 2019;33:1141–8.
72. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Subst Abuse* 2015;9:33–8.
73. Rodriguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, et al. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol* 2005;40:2–14.
74. Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P, Merlos M, Garzon-Nino J. Endocannabinoid control of glutamate NMDA receptors: the therapeutic potential and consequences of dysfunction. *Oncotarget* 2016;7:55840–62.
- 74a. Rohleder C, Müller JK. Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden. *Psychopharmakotherapie* 2020;27:105–13.
75. Rubino T, Parolaro D. The impact of exposure to cannabinoids in adolescence: Insights from animal models. *Biol Psychiatry* 2016;79:578–85.
76. Sarvet AL, Wall MM, Keyes KM, Olfson M, et al. Self-medication of mood and anxiety disorders with marijuana: Higher in states with medical marijuana laws. *Drug Alcohol Depend* 2018;186:10–5.
77. Schoeler T, Petros N, Di Forti M, Klammer E, et al. Poor medication adherence and risk of relapse associated with continued cannabis use in patients with first-episode psychosis: a prospective analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:627–33.
78. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:255–8.
79. Shannon S, O'Pala-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: A case report. *Integr Med (Encinitas)* 2015;14:31–5.
80. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, et al. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: An open label, add-on, pilot study. *J Alzheimers Dis* 2016;51:15–9.
81. Soares VP, Campos AC. Evidences for the anti-panic actions of cannabidiol. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:291–9.
82. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US), 2017.
83. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, et al. Effects of fixed or self-titrated doses of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug Alcohol Depend* 2016;161:298–306.
84. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLoS One* 2018;13:e0190768.
85. van den Elsen GA, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2015;84:2338–46.
86. van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Feuth T, et al. Tetrahydrocannabinol in behavioral disturbances in dementia: A crossover randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:1214–24.
87. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:913–9.
88. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219–27.
89. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185:524–8.
90. Walther S, Schupbach B, Seifritz E, Homan P, et al. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:256–8.
91. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, et al. Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456–73.
92. WHO. The health and social effects of nonmedical cannabis use. Geneva: World Health Organization, 2016.
93. World Drug Report 2018. United Nations publications, Sales No. E.18.XI.9.
94. Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2010;24:135–7.
95. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* 2009;23:979–83.
96. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20:683–6.
97. Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry* 1995;56:485–6.
98. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, et al. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol* 2017;8:259.