

Zentrum für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. S. Gottschling

**Eine retrospektive Analyse des bisherigen Einsatzes und der  
Wirksamkeit  
von Dronabinol bei Kindern  
in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von

**Sandra Barthel**

geboren am 06.06.1987 in Filderstadt

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Zusammenfassung .....	6
1.1 Zusammenfassung auf Deutsch.....	6
1.2 Abstract .....	7
2. Einleitung.....	8
3. Kurzer Einblick in die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie.....	11
4. Cannabinoide.....	13
4.1 Geschichtlicher Hintergrund von Cannabis.....	13
4.2 Wirkung von THC.....	14
4.2.1 Cannabinoidrezeptoren und ihre Signaltransduktion: Intrazelluläre Mechanismen .....	15
4.2.2 Cannabinoidrezeptoren und ihre Signaltransduktion: Synaptische Mechanismen .....	16
4.2.3 Weiteres zu den Rezeptoren.....	17
4.2.4 Relevanz unterschiedlicher Applikationsformen.....	19
4.3 Risiken und Nebenwirkungen .....	20
4.4 Cannabinoidmodulatoren als Medikamente .....	23
5. Dronabinol.....	26
5.1 Pharmakokinetik.....	26
5.2 Nebenwirkungen von Dronabinol .....	26
5.3 Kontraindikationen und strenge Indikationsstellung.....	27
5.4 Wechselwirkungen.....	27
5.5 Wirkeigenschaften von Dronabinol .....	28
5.5.1 Antiemesis .....	28
5.5.2 Appetitstimulation .....	31
5.5.3 Analgesie .....	33
5.5.4 Muskelrelaxierung/Spasmolyse.....	39
5.5.5 Neuropsychiatrische Wirkung (Anxiolyse, Depression, Schlaf).....	41

5.5.6 Epilepsie .....	44
5.5 Hypothesen und Ziel der Arbeit.....	46
6. Methodik .....	48
7. Ergebnisse .....	51
7.1 Stichprobe .....	51
7.1 Übelkeit.....	53
7.2 Appetitlosigkeit.....	55
7.3 Schmerzen .....	57
7.4 Spastik.....	59
7.5 Neuropsychiatrische Symptome.....	61
7.6 Epilepsie .....	63
8. Diskussion .....	65
8.1 Übelkeit.....	66
8.2 Appetitlosigkeit.....	68
8.3 Schmerz .....	70
8.4 Spastik.....	72
8.5 Neuropsychiatrische Symptome.....	74
8.6 Epilepsie .....	76
9. Literatur .....	79
10. Danksagungen.....	88

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkungsweise G-Proteingekoppelter Cannabinoidrezeptoren (Rukwied et al., 2005, S. 529) .....	16
Abbildung 2: Schematische Darstellung der retrograden Hemmung durch Endocannabinoide am präsynaptischen CB1-Rezeptor (Rukwied et al., 2005, S. 529).....	17
Abbildung 3: THC-Plasmaspiegel nach Inhalation und Ingestion (Müller-Vahl, 2017, S. 9). 20	

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Pharmakokinetik von Tetrahydrocannabinol in Abhängigkeit der Einnahme (Müller-Vahl & Grotenhermen, 2017, S.116).....	20
Tabelle 2: Übersicht über die Häufigkeit der Symptome.....	51
Tabelle 3: Übelkeit .....	54
Tabelle 4: Komedikation Übelkeit .....	54
Tabelle 5: Appetitlosigkeit .....	56
Tabelle 6: Komedikation Appetitlosigkeit .....	56
Tabelle 7: Schmerz.....	58
Tabelle 8: Komedikation Schmerz.....	58
Tabelle 9: Spastik .....	60
Tabelle 10: Komedikation Spastik .....	60
Tabelle 11: Neuropsychiatrische Symptome (Angst, Depressionen, Schlafstörungen).....	62
Tabelle 12: Komedikation neuropsychiatrische Symptome.....	62
Tabelle 13: Epilepsie .....	64
Tabelle 14: Komedikation Epilepsie .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtM – Rezept	Betäubungsmittel – Rezept
cAMP	cyklisches Adenosinmonophosphat
CBD	Cannabidiol
CB – Rezeptoren	Cannabinoid – Rezeptoren
CP 55, 940	synthetischer Cannabinoid – Rezeptor – Agonist
CREB – Protein	cAMP – Reaktionselement-Bindungsprotein
CYP	Cytochrome P450
CYP2C	Cytochrome P450 – Isoenzym
FAAH	englisch fatty acid amid hydrolase
GABA	Gamma – Aminobuttersäure
GPR55	G – Protein gekoppelter Rezeptor 55
HIV	Humanes Immundefizienz – Virus
KG	Körpergewicht
MAP – Kinase	englisch mytogen – activated protein – Kinase
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
mGluR	metabotrope Glutamatrezeptoren
THC	(-)-trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, $\Delta^9$ -THC, Dronabinol
TLRs	Toll – ähnliche Rezeptoren
TRPV	Vanilloid – Rezeptoren
WIN 55, 212-2	Aminoalkylindole
ZNS	Zentralnervensystem
5HT3 – Rezeptor	5 – Hydroxytryptamin – 3 – Rezeptor

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1 Zusammenfassung auf Deutsch**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse den bisherigen Einsatz und die Wirksamkeit von Dronabinol bei Kindern in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes im Hinblick auf die Symptome Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerz, Spastik, neuropsychiatrische Symptome wie Angst, Depressionen und Schlafstörungen sowie Epilepsie zu untersuchen.

Zur Analyse wurden die Patientenakten aller Patienten von Anfang 2010 bis einschließlich März 2018, bei denen Dronabinol als Therapieoption eingesetzt wurde, herangezogen, in eine Excel-Tabelle eingepflegt und mit SPSS ausgewertet. Alle stetigen Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Da es sich nicht um eine Normalverteilung handelt, wird zur Beschreibung der Ergebnisse Median mit Minimum und Maximum sowie der Bereich der 25. und 75. Perzentile angegeben.

Bei der Analyse wurden insgesamt 124 Patienten (55 männliche und 69 weibliche Patienten) im Alter von drei Monaten bis 27 Jahren erfasst. Die Startdosierung lag täglich im Durchschnitt bei 0,1 mg/kg Dronabinol (2,5 mg), die Zieldosis lag täglich im Durchschnitt bei 0,21 mg/kg (6,0 mg). Die Kinder dieser Analyse profitierten durch Dronabinol zu 86 % bei Übelkeit, zu 76,6 % bei Appetitlosigkeit, zu 78 % bei Schmerzen, zu 85,5 % bei Spastik, zu 90 % bei neuropsychiatrischen Symptomen wie Angst, Depressionen und Schlafstörungen und zu 69,8 % bei Epilepsie.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass Dronabinol eine sinnvolle Therapieoption für Kinder in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie darstellt.

Zusammenfassung: Die positive Wirksamkeit von Dronabinol lässt sich bei den Symptomen Übelkeit, Erbrechen, Schmerz, Spastik, bei neuropsychiatrischen Symptomen wie Angst, Depression und Schlafstörungen und auch bei Epilepsie aufgrund der hier vorliegenden Datenerhebung belegen.

## 1.2 Abstract

The aim of this study is to examine analytical research of the usage and effectiveness of dronabinol in children, treated in palliative care and paediatric pain therapy at the university hospital of Saarland regarding the symptoms nausea, anorexia, pain, spasticity, neuropsychiatric symptoms like anxiety, depression and insomnia and epilepsy.

For the analysis we collected data from the beginning of 2010 until including march 2018 of all the medical records of patients treated with dronabinol for further therapeutic option and merged them into Excel and SPSS for the evaluation. All variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov-Test. Because there was no normal distribution found, results are explained by using median with minimum and maximum and also the ranges based on the 25. and 75 percentiles.

The analysis registered 124 patients in total (55 male and 69 female patients) at the age of 3 months up to 27 years. The average starting dosage of dronabinol per day was 0,1 mg/kg (2,5 mg), the average maximum dose of dronabinol per day was 0,21 mg/kg (6,0 mg). The children in the analysis had a benefit from dronabinol of 86 % regarding nausea, 76,6 % regarding anorexia, 78 % regarding pain, 85,5 % regarding spasticity, 90 % regarding neuropsychiatric symptoms like anxiety, depression and insomnia and 69,8 % regarding epilepsy.

In conclusion, it can be said, that dronabinol is a useful therapeutic option for children in palliative care and paediatric pain therapy.

Conclusion: The positive effects of dronabinol regarding nausea, anorexia, pain, spasticity, neuropsychiatric symptoms like anxiety, depression and insomnia and also epilepsy are substantiated by the available data.

## 2. Einleitung

Die Extrakte der Hanfpflanze (*Cannabis sativa*), sogenannte Cannabinoide finden schon seit tausenden von Jahren medizinische Anwendung. Dennoch sind sie nicht zuletzt aufgrund der Gesetzesänderung vom 10. März 2017 momentan aktueller als je zuvor. Trotz ihrer sehr langen medizinischen Anwendung werden Cannabinoide auch heute noch größtenteils als „neue Medikamente“ angesehen. Genau wie andere Medikamente, die neu auf den Markt kommen, müssen sie aufwändige und kostspielige Zulassungsverfahren durchlaufen. Die Zulassung von Medikamenten wird seitens der Forschungslabore von Pharmaunternehmen bestimmt. Pharmaunternehmen können anhand ihrer Studienergebnisse die Zulassung eines Medikaments direkt bei der Europäischen Arzneimittelagentur, aber auch bei nationalen Behörden beantragen. Bei Cannabinoiden handelt es sich jedoch um Naturprodukte und somit nicht um einen patentierbaren Wirkstoff. Für die Pharmaindustrie sind sie daher uninteressant, da sie schlichtweg nichts damit verdienen. Aus diesem Grund werden die Zulassungsverfahren kaum von Pharmaunternehmen vorangetrieben. Unter diesem Aspekt ist es nicht verwunderlich, dass es bisher keine großen und umfangreichen Studien zur Wirksamkeit von Cannabinoiden gibt, obgleich unzählige Patienten und Ärzte, die bereits medizinische Anwendung der niedrig dosierten Cannabinoide erfuhren, von ihren größtenteils positiven Erfahrungen in unterschiedlichsten Bereichen berichten. Cannabinoide werden mittlerweile vielfältig eingesetzt: „(...) bei schweren, chronischen, ansonsten therapieresistenten Erkrankungen, darunter Schmerzerkrankungen unterschiedlicher Art von Phantomschmerzen bis Migräne, chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Colitis ulcerosa und Rheuma, psychiatrische Erkrankungen wie Zwangsstörungen, Depressionen und posttraumatische Belastungsstörung, neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose und Tourette-Syndrom, aber auch Symptomen wie Appetitlosigkeit und Übelkeit und andere mehr“ (Grotenhermen & Müller-Vahl, 2017, S.4).

Die facettenreichen Wirkungen der Cannabinoide lassen sich auch darin erkennen, dass die Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Zeitraum von 2007 bis 2016 für den medizinischen Gebrauch von Cannabinoiden bereits bei über 70 verschiedenen Erkrankungen eine Sondergenehmigung erteilte. Voraussetzung hierfür sind vorliegende Arztberichte und Begründungen der Schwere der Erkrankung, bisheriger Therapieresistenz, sowie der Notwendigkeit einer solchen Therapie zur Bewilligung einer Ausnahmeerlaubnis (vgl. Müller-Vahl & Grotenhermen, 2017).

In einer Pressemitteilung vom 20. März 2010 beim deutschen Schmerz- und Palliativtag berichtete Gottschling bereits von einigen Fällen, bei denen durch Dronabinol eine deutliche Besserung von Schmerzen, Spastik und Durchschlafverhalten bewirkt wurde und darüber

hinaus sogar in einigen Fällen die Dosis der Analgetika reduziert werden konnte (vgl. Gesellschaft für Schmerztherapie eV, 2010).

Ganz besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle der große Mangel an Daten und klinischen Studien bezüglich der meisten Einsatzgebiete. Diese Situation – von Grotenhermen & Müller-Vahl (2017) – als Dilemma bezeichnet, birgt die große Gefahr in sich, dass zahlreichen Patienten somit eine wirksame Therapieoption vorenthalten wird. Hinzu kommt, dass Medikamente in der heutigen Zeit erst dann eingesetzt werden, wenn diesen anhand klinischer Studien ein entsprechendes Nutzen-Risiko-Profil zugesprochen wird.

Diesem Dilemma soll nun auf unterschiedliche Art und Weise Abhilfe geleistet werden, da es bei der großen Breite der Indikationen in Kombination mit dem erklärbaren, zu bemängelnden Interesse seitens der Pharmaindustrie Jahrzehnte dauern würde, den Mangel klinischer Studien zu beheben. Ärzte und Politik in den Niederlanden, Israel, Kanada und auch Deutschland sind bisher unterschiedliche Wege zur Beendigung dieses Problems gegangen.

Dem Zentrum für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes kommt hierbei eine Art Vorreiterfunktion zu, denn hier finden Cannabinoide bereits seit vielen Jahren medizinische Anwendung bei Patienten jeden Alters mit den unterschiedlichsten Erkrankungen.

Da es bisher keine Daten zur Cannabinoidtherapie bei Kindern gibt, soll die hier vorliegende retrospektive Analyse des bisherigen Einsatzes des Cannabinoids Dronabinol (THC) in der Kinderschmerztherapie und Palliativmedizin an der Universitätsklinik des Saarlandes einen wesentlichen Beitrag leisten.

Zunächst wird ein kurzer Einblick in die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie gegeben. Nach der Darstellung der geschichtlichen Hintergründe wird die Wirkung der Cannabinoide erläutert. Hierbei wird auf die Signaltransduktionen an den Cannabinoidrezeptoren, sowie das Endocannabinoidsystem eingegangen um ein grundlegendes Verständnis der Funktionsweise der Cannabinoide zu vermitteln.

Da der private Cannabiskonsum ohne medizinische Indikation jedoch nicht nur positive, sondern auch negative Auswirkungen mit sich bringen kann, werden im darauffolgenden Abschnitt Risiken und Nebenwirkungen erläutert. Der letzte Abschnitt des Kapitels beschäftigt sich mit Cannabinoidmodulatoren als Medikamente.

Anschließend wird im großen Kapitel Dronabinol die Pharmakokinetik erläutert und auf eventuelle Nebenwirkungen und Kontraindikationen bzw. strenge Indikationsstellung eingegangen. Auch die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sollen kurz angesprochen werden.

Da es in der vorliegenden Arbeit um die retrospektive Analyse des bisherigen Einsatzes und der Wirkung von Dronabinol bei Kindern in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes geht, werden im Anschluss an Wechselwirkungen die Wirkeigenschaften erläutert. Hierbei wird auf den aktuellen Forschungsstand zu den jeweiligen Symptomen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerzen, Spastik, neuropsychiatrische Symptome wie Angst, Depressionen und Schlafstörungen und auch auf Epilepsie eingegangen. Im Anschluss daran werden die Hypothesen und das Ziel der Arbeit erläutert.

Das Methodik-Kapitel stellt kurz die Datenerhebung, und unter welchen Gesichtspunkten diese ausgewertet wurden, dar.

Anschließend folgt das Kapitel der Ergebnisse, die zunächst allgemein und dann zu den jeweiligen Symptomen dargestellt werden.

Das letzte Kapitel beinhaltet die Diskussion der Ergebnisse mit einem Appell für weitere Forschung in diesem Gebiet. Auch hier findet sich nach einem allgemein gehaltenen Abschnitt die Unterteilung in die jeweiligen Symptome, um auch hier eine gewisse Übersichtlichkeit aufrecht zu erhalten.

### 3. Kurzer Einblick in die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie

Die hier vorliegende retrospektive Analyse des bisherigen Einsatzes und der Wirkung von Dronabinol konzentriert sich nicht auf einzelne Krankheiten, sondern auf Symptome, unter denen die Patienten leiden. Gerade in der Palliativmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes hat der Einsatz von Cannabinoiden schon seit Jahren einen sehr hohen Stellenwert. Da die Symptome, mit denen die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie täglich konfrontiert ist, auf eine solche breite Vielfalt unterschiedlicher Erkrankungen zurückzuführen sind, soll hier ein kurzer Einblick in diese beiden Bereiche gegeben werden.

*„Sie sind wichtig, weil Sie eben Sie sind. Sie sind bis zum letzten Augenblick Ihres Lebens wichtig und wir werden alles tun, damit Sie nicht nur in Frieden sterben, sondern auch bis zuletzt leben können.“* (Cicely Saunders, englische Ärztin, Sozialarbeiterin, Krankenschwester)

Dieses Zitat stammt von Cicely Saunders (1918-2005), der Begründerin der modernen Palliativmedizin. Mit dem Ziel, Menschen zu helfen, begann ihre Karriere mit der Ausbildung zur Krankenschwester, welche sie im Jahre 1944 abschloss. Gesundheitlich bedingt musste sie sich aus dem Bereich der Pflege zurückziehen und beendete 1947 eine Ausbildung im Bereich der Sozialen Hilfe mit dem Abschluss Bachelor of Medicine und Bachelor of Surgery (Pflege). Schließlich nahm sie im Jahr 1951 das Studium der Medizin auf sich. Cicely Saunders war schnell bewusst, dass viele schwer kranke und auch sterbende Patienten neben einer guten Schmerztherapie noch viel mehr benötigen. Ihre Idee war es, Bedürfnisse eben dieser schwerkranken oder sterbenden Patienten zu erkennen und auch behandeln zu können (vgl. Palliativteam Dromagen, Homepage).

Das Wort *palliare* stammt aus dem Lateinischen und bedeutet *einhüllen, ummanteln, verbergen* oder auch *„einen Mantel umlegen“*.

Während *curare* – auch ein Wort aus dem Lateinischen – *heilen* bedeutet, zielt die kurative Medizin darauf ab, Erkrankungen heilen zu können oder sie in ihrer Dynamik zu stoppen. Bei verschiedenen Erkrankungen ist dies in dem Sinne nicht mehr möglich. An dieser Stelle schreitet die Palliativmedizin ein. In der Palliativmedizin geht es nicht nur darum, lebenslimitierende Erkrankungen zu behandeln. Der Mensch wird vielmehr ganzheitlich betrachtet, mit all seinen Beschwerden, die gelindert werden sollen, um dem Patienten dadurch ein hohes Maß an Lebensqualität zu ermöglichen. Dies geschieht sowohl auf medizinischer, als auch auf psychologischer, sozialer und spiritueller Ebene.

Bei diesen eben angesprochenen lebenslimitierenden Erkrankungen kann es sich um fortgeschrittene Tumorleiden, Organerkrankungen, um bereits weit fortgeschrittene neurologische

Erkrankungen, aber auch um andere Stoffwechsel-, Muskel- oder Allgemeinerkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung handeln. Da, wie bereits erwähnt, nicht die Krankheiten an sich, sondern vielmehr Symptomlasten reduziert werden sollen, kümmert sich die Palliativmedizin oftmals um Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Schmerzen und Spastik, aber auch um neuropsychiatrische Symptome wie Unruhe, Angst, depressive Verstimmungen oder Schlafstörungen.

*„Das Wenige, das du tun kannst, ist viel – wenn du nur irgendwo Schmerz und Weh und Angst von einem Wesen nimmst, sei es Mensch, sei es irgendeine Kreatur. Leben erhalten ist das einzige Glück.“* (Albert Schweitzer, 1875-1965, deutsch-französischer Arzt, Theologe, Musiker und Kulturphilosoph, Friedensnobelpreis 1952)

In der Kinderschmerztherapie steht die Linderung von Schmerzen an oberster Stelle. Es stehen verschiedene Krankheitsbilder, denen Schmerz als Symptom übereinkommt, im Vordergrund. Es kann sich hierbei von Kopf- und Bauchschmerzen über Rücken-, Gelenk- und neuropathische Schmerzen bis hin zum Ganzkörperschmerz handeln.

## 4. Cannabinoide

### 4.1 Geschichtlicher Hintergrund von Cannabis

2000 Jahre vor Christus fand Cannabis, dessen Ursprung nördlich des Himalayas liegt, durch das Nomadenvolk der Arier seinen Weg nach Indien. Zu dieser Zeit wurde es neben religiösen Zeremonien auch bei Kriegereignissen zur Angstlösung verwendet und erlangte so einen festen Stellenwert in kulturellen sowie traditionellen Lebensbereichen. Später wurde Cannabis hier als potenzsteigernd, stimmungsaufhellend und verdauungsfördernd beschrieben und auch bei respiratorischen, sowie neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Asthma, Bronchitis, epileptischen Anfällen, Migräne, aber auch Neuralgien, Ischialgien oder Tetanus als wirkungsreich und schmerzlindernd beschrieben. Durch die Ausbreitung der Arier von Persien, Griechenland, Kleinasien (Kasachstan, Russland, Mongolei, China) bis hin zum Schwarzmeerraum und Südrussland wurde Cannabis weit verbreitet (vgl. Mechoulam, 1986). Mit seinen unterschiedlichen Wirkungsfacetten wurde es bereits vor vielen Jahren in China unter anderem zur Behandlung rheumatischer Schmerzen, Gicht, Kopfschmerzen, Obstipation oder auch in Kombination mit Wein als Anästhetikum, zur Senkung der Körpertemperatur und auch bei Bauchschmerzen verwendet (vgl. Li, 1974). Auch in den arabischen und islamischen Ländern war Cannabis zügig verbreitet, wurde angewendet und breitete sich letztendlich auch in Europa und der USA aus.

In den Anfängen der wissenschaftlichen Betrachtung der vielfältigen Wirkweise von Cannabis beschrieb O'Shaughnessy im Jahre 1843 eine appetitsteigernde, analgetische, antiemetische Wirkung. Daraufhin berichteten auch weitere Forscher von diesen Wirkungen und beschrieben zuzüglich auch einen spasmolytischen Effekt (vgl. Donovan, 1844; O'Shaughnessy, 1843). Da zu dieser Zeit allerdings nur die Wirkung von Cannabis an sich, jedoch keine genaue Bestimmung der Wirksubstanz möglich war, war die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erheblich eingeschränkt. Da es den meisten Ärzten in Europa und Nordamerika zu heikel war, nicht-standardisierte Pflanzenprodukte therapeutisch einzusetzen, kam es, dass sich in etwa ab 1900 die meisten Ärzte davon abwendeten und Cannabis als medizinisches Produkt zur Therapie in den Hintergrund rückte (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017). Dies führte dazu, dass fortan der Forschungsschwerpunkt auf die Synthese unterschiedlicher Cannabinoide und deren Struktur gesetzt wurde. Stattdessen rückten andere Medikamente wie zum Beispiel Barbiturate, Chloralhydrat, Antipyrin etc. in den Vordergrund (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

Erst im Jahre 1964 war es Forschern möglich, unter den über 100 unterschiedlichen Komponenten von Cannabis das Haupt-Cannabinoid  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (=THC = Dronabinol), das für die psychoaktive Wirkung zuständig ist, zu bestimmen (vgl. Gaoni & Mechoulam, 1964). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, handelt es sich beim Cannabis um die Produkte der Hanfpflanze. Hierbei wird zum einen Marihuana/Cannabiskraut vom Haschisch/Cannabisharz abgegrenzt. Beim Marihuana handelt es sich um getrocknete, harzhaltige Pflanzenteile während Haschisch das aus Blättern oder Blüten gewonnene Harz darstellt. Als Cannabinoide werden neben  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) aber auch generell Stoffe bezeichnet, die zur Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren führen. Diese müssen nicht zwangsläufig aus der Hanfpflanze gewonnen, sondern können auch synthetisch hergestellt werden.

#### **4.2 Wirkung von THC**

Normalerweise wird die Wirkung von THC über Aktivierung sogenannter Cannabinoid-Rezeptoren (CB) vermittelt. Die Cannabinoid-Rezeptoren sind beim Menschen und bei Tieren auf unterschiedlichen Zelltypen vorhanden – insbesondere im Zentralnervensystem, in der Lunge, Leber, auf Immunzellen und einigen anderen Zellen (vgl. Schimrigk et al., 2017). Sie können auch durch Endocannabinoide, wie zum Beispiel Anandamid oder 2 – Arachidonoylglycerol – das sind Abkömmlinge ungesättigter Fettsäuren, die der Körper selbst produziert und die in ihrer Wirksamkeit wie THC fungieren – aktiviert werden. Die sogenannten Endocannabinoide werden im Gegensatz zu klassischen Neurotransmittern nicht in Vesikeln gespeichert, sondern bei Bedarf produziert und dann direkt freigesetzt. Hauptproduzenten der Endocannabinoide stellen hierbei Makrophagen dar. Sowohl endogene als auch exogene Cannabinoide hemmen über sogenannte Toll-ähnliche-Rezeptoren (TLRs) die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Makrophagen. Den TLRs kommt, wenn es für Makrophagen darum geht, Gefahren für das Immunsystem zu erkennen und dementsprechend Entzündungsreaktionen auszulösen, eine nicht unwesentliche Rolle zu. Im Gegenzug bestimmt die Aktivität der Makrophagen per TLRs die Konzentration von Endocannabinoiden und Cannabinoid-Rezeptoren (vgl. Rahn & Hohmann, 2009).

Endocannabinoide bilden gemeinsam mit den Cannabinoid-Rezeptoren sowie Proteinen und Enzymen (zur Biosynthese, Wiederaufnahme und Abbau der Endocannabinoide) das Endocannabinoidsystem (vgl. Grotenhermen, 2006). Durch das Endocannabinoid-System wird die Freisetzung von weiteren Neurotransmittern gehemmt. Fehlfunktionen in genau diesem System führen zu vielseitigen Störungen der Hirnleistung, Verdauung,

Fortpflanzungsfähigkeit aber auch der immunologischen Kompetenz unseres Körpers. Es stellt somit ein fundamentales Regulationssystem sowohl im Nerven- als auch im Immunsystem dar und eröffnet damit neue therapeutische Perspektiven (vgl. Grotenhermen, F; Müller-Vahl, 2017). Endocannabinoide ähneln letztendlich in ihrer Wirkung der von Marihuana: Sie sind euphorisierend, schmerzlindernd, gedächtnisbeeinträchtigend, sie verändern die Sinneswahrnehmung und regen den Appetit an (vgl. Rahn & Hohmann, 2009).

#### **4.2.1 Cannabinoidrezeptoren und ihre Signaltransduktion: Intrazelluläre Mechanismen**

Bei den Cannabinoid-Rezeptoren wird zwischen dem CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>- Rezeptor unterschieden. Sie gehören beide zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welche sich wiederum in 4 Untereinheiten unterteilen lassen: G $\alpha_s$ , G $\alpha_q$ , G $\alpha_i$ , G $\alpha_{12/13}$ .

G $\alpha_i$  hemmt durch Aktivierung die Adenylatcyclase und somit auch die Umwandlung von ATP in zyklisches AMP (cAMP). Dies hemmt wiederum die Proteinkinase A und somit auch die Regulation von Transkriptionsfaktoren, aber auch den Natriumeinstrom in die Zelle, so dass dieser reduziert wird, wodurch zusätzlich die Erregbarkeit und Depolarisationsgeschwindigkeit herabgesetzt wird. Wie bereits erwähnt, werden auch Transkriptionsfaktoren durch die Proteinkinase A in ihrer Funktion gehemmt. Nennenswert wäre hierbei zum Beispiel das cAMP-Reaktionselement-Bindungsprotein – das CREB-Protein. Dieses ist zum Schutz vor neurotoxischen Reizen und auch im Dienste der Langzeitpotenzierung, genauer gesagt für synaptische Plastizität und Signaltransduktion im Nervensystem zu finden (vgl. Rukwied, Gauter, Schley, & Konrad, 2005).

Außerdem blockieren die CB<sub>1</sub>- Rezeptoren über eine Aktivierung der Phospholipase C wiederum Calciumkanäle, wodurch weniger Calcium nach intrazellulär kommt und die CB<sub>1</sub>- Rezeptoren auch die Neurotransmission hemmen. Zeitgleich werden Kaliumkanäle aktiviert, so dass Kalium aus der Zelle strömt. Entfernt wird auch die MAP-Kinase beeinflusst, die an der Phosphorylierung verschiedener Transkriptionsfaktoren wie zum Beispiel dem CREB-Protein beteiligt ist und somit verschiedene Gedächtnis- und Lernprozesse beeinflusst. (vgl. Rukwied et al., 2005).

Die einzelnen Prozesse werden auch in Abbildung 1 verdeutlicht.

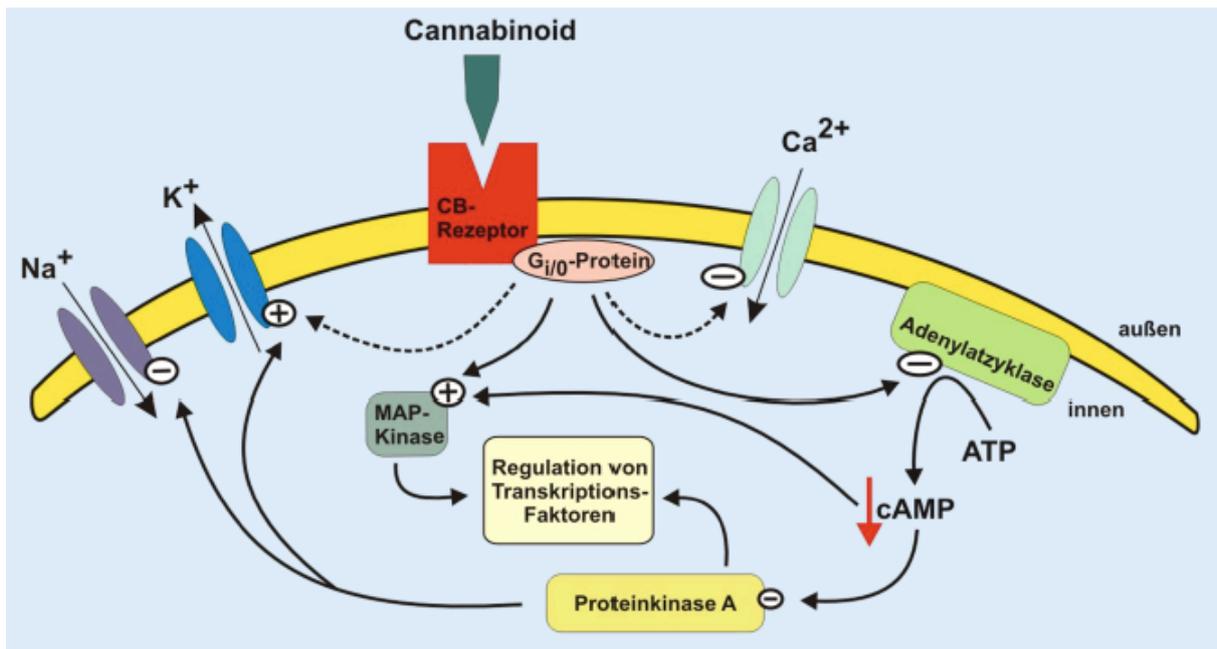
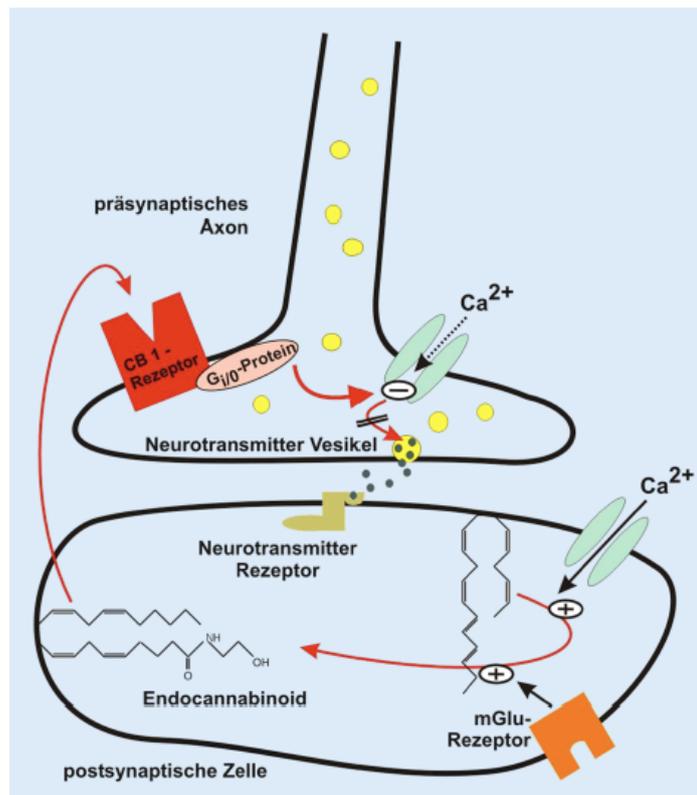


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkungsweise G-Proteingekoppelter Cannabinoidrezeptoren (Rukwied et al., 2005, S. 529)

#### 4.2.2 Cannabinoidrezeptoren und ihre Signaltransduktion: Synaptische Mechanismen

Wie bereits erwähnt, hemmen Endocannabinoide retrograd präsynaptische CB<sub>1</sub>- Rezeptoren. Endocannabinoide werden aus Vorstufen von Membranlipiden durch Calciumeinstrom in die postsynaptische Zelle, aber auch durch aktivierte metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR) synthetisiert. Die Endocannabinoide binden präsynaptisch an CB<sub>1</sub>- Rezeptoren, blockieren dadurch die Calciumkanäle und somit auch den Calciumeinstrom. Dies führt letzten Endes zu einer verminderten Freisetzung von Neurotransmittern (vgl. Rukwied et al., 2005).

Die einzelnen Prozesse werden hierzu in Abbildung 2 zur Verdeutlichung dargestellt.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der retrograden Hemmung durch Endocannabinoide am präsynaptischen CB<sub>1</sub>-Rezeptor (Rukwied et al., 2005, S. 529)**

Durch Einstülpungen der Plasmamembran kann der CB<sub>1</sub>-Rezeptor nach Bindung eines Cannabinoidagonisten verpackt in Vesikel aus Clathrin oder gebunden an Caveolinproteine in die Zelle internalisiert werden. Die Geschwindigkeit bzw. der Grad dessen ist von der Affinität des Rezeptors zum jeweiligen Cannabinoidagonisten abhängig, während die Rezeptorregeneration von der Dauer der Einnahme der Cannabinoidagonisten bestimmt wird. Werden Cannabinoidagonisten dauerhaft verabreicht, so kommt es zu einer grundsätzlichen Internalisierung der Cannabinoidrezeptoren. Dieser Mechanismus erklärt die eventuelle Toleranzentwicklung in der Therapie mit Cannabinoiden.

#### **4.2.3 Weiteres zu den Rezeptoren**

Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor wird von zentralen sowie peripheren Nervenenden produziert und freigesetzt. Er ist der häufigste und am meisten verbreitete G-Protein-gekoppelte Rezeptor im Gehirn und befindet sich vorrangig im präsynaptischen Axon. Er kommt größtenteils im Gehirn vor, insbesondere in Bereichen der Basalganglien und dem Kleinhirn, die für Bewegungsabläufe zuständig sind, in Hippocampus und Großhirnrinde, die für Gedächtnisbildung zuständig sind, dem Rückenmark und dem periaquäduktalen Grau – diese Bereiche sind für die

Schmerzverarbeitung verantwortlich. Desweiteren findet man ihn im peripheren Nervensystem, aber auch in peripheren Organen und Geweben, wie zum Beispiel Hormon- und Speicheldrüsen, Leukozyten, Milz, Herz, zum Teil auf Fortpflanzungsorganen, Harnwegen und Magen-Darm-Trakt (vgl. Grotenhermen, 2006). Cannabinoide aktivieren präsynaptische CB<sub>1</sub>-Rezeptoren, welche dann ihre bereits erwähnte hemmende Wirkung auf Calciumkanäle und damit einhergehend auch auf die Neurotransmission ausüben. Da CB<sub>1</sub>-Rezeptoren die Freisetzung von Neurotransmittern wie zum Beispiel Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, GABA, Serotonin, Histamin, Glutamat, Cholezystokinin, D-Aspartat bzw. Glyzin hemmen, wird das Nervensystem so vor überaktivierender oder zu stark hemmender Wirkung durch Neurotransmitter geschützt. Demnach üben die Cannabinoide auch eine neuroprotektive, aber auch eine positive Wirkung gegenüber oxidativem Stress aus. Nach Hampson, Grimaldi, Axelrod & Wink (1998) verfügen Cannabinoide über eine stärkere antioxidative Wirkung als zum Beispiel Ascorbat und Alpha-Tocopherol, welche bereits als starke Antioxidantien gelten. Walker et al. (1999) zeigten, dass Cannabinoide die nozizeptive Neurotransmission zum einen auf Höhe des Rückenmarks, aber auch im Bereich des Thalamus hemmen können. Dies geschieht rezeptorgesteuert und ist reversibel. So können Cannabinoide sowohl akute als auch chronische Schmerzen positiv beeinflussen.

Eben diese komplexe Interaktion der Cannabinoide und ihren CB<sub>1</sub>-Rezeptoren mit den Neurotransmittern erklärt die zahlreichen pharmakologischen Wirkungsfacetten von THC und THC-reichen Medikamenten. An dieser Stelle sei auch darauf hinzuweisen, dass die psychotrope Wirkung von THC und THC-reichen Medikamenten lediglich durch den CB<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelt wird (vgl. Grotenhermen, 2006).

Die Wirkung einzelner Cannabinoide setzt sich durch verschiedene Aspekte zusammen. Zum einen verstärken Cannabinoide die Wirkung von Endocannabinoiden, sie fördern zusätzlich auch die Expression von Cannabinoidrezeptoren sowie die Signalübertragung an jenen (vgl. Katona & Freund, 2012).

Es wird außerdem angenommen, dass Endocannabinoidrezeptoren einige andere Rezeptoren wie zum Beispiel Vanilloid-Rezeptoren (TRPV), GPR55, GABA-, Glutamat- und Serotoninrezeptoren beeinflussen (vgl. Katona & Freund, 2012). Ihnen kommt weitestgehend eine entzündungshemmende und eine zentrale Schmerzverarbeitung anregende Komponente zu.

CB<sub>2</sub>-Rezeptoren besitzen hingegen eher eine immunologische Komponente, denn sie sind hauptsächlich auf Leukozyten, natürlichen Killerzellen, B-Lymphozyten, der Milz sowie den Tonsillen zu finden und verändern hier die Freisetzung von Zytokinen, die Induktion von Apoptose und hemmen die Zellproliferation. Sie wirken demnach analgetisch, antiinflammatorisch

torisch und könnten darüber hinaus vermutlich auch die Entstehung von Krebs hemmen (vgl. Grotenhermen, 2006). CB<sub>2</sub>-Rezeptoren kommen in einer geringen Anzahl auch physiologisch im Gehirn vor. Leidet man an einer neurologischen Erkrankung wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder auch Morbus Alzheimer, kommt es durch Mikrogliazellen – den Makrophagen des Gehirns – zur vermehrten Expression von CB<sub>2</sub>-Rezeptoren. Dementsprechend können auch manche Immunzellen CB<sub>1</sub>-Rezeptoren exprimieren. Kommen beide Rezeptoren in Immunzellen vor, so ist dort jedoch die Konzentration von CB<sub>2</sub>-Rezeptoren immer signifikant höher als die der CB<sub>1</sub>-Rezeptoren. Da die CB<sub>2</sub>-Rezeptoren keine psychotropen Effekte ausüben, stellen diese einen optimalen Angriffspunkt für Immuntherapien dar (vgl. Grotenhermen, 2006).

Wie bereits erwähnt, spielt das Endocannabinoid-System eine nicht unerhebliche Rolle in verschiedensten Bereichen unseres Körpers. Daher bietet es einen therapeutischen Angriffspunkt, dessen Beeinflussung wie folgt stattfinden kann: Zum einen durch Hemmung des Abbaus von Endocannabinoiden, zum anderen durch Zufuhr von pflanzlichen oder synthetischen Cannabinoiden, welche an Cannabinoidrezeptoren binden oder die Endocannabinoidkonzentration beeinflussen (vgl. Grotenhermen & Müller-Vahl, 2017). Einzelne Cannabinoide wirken unterschiedlich stark auf die beiden Rezeptoren. Hierbei gibt es synthetische Cannabinoide, die gezielt nur einen der beiden Rezeptoren hemmen oder aktivieren, während  $\Delta^9$ -THC für beide Rezeptoren gleich affin ist.

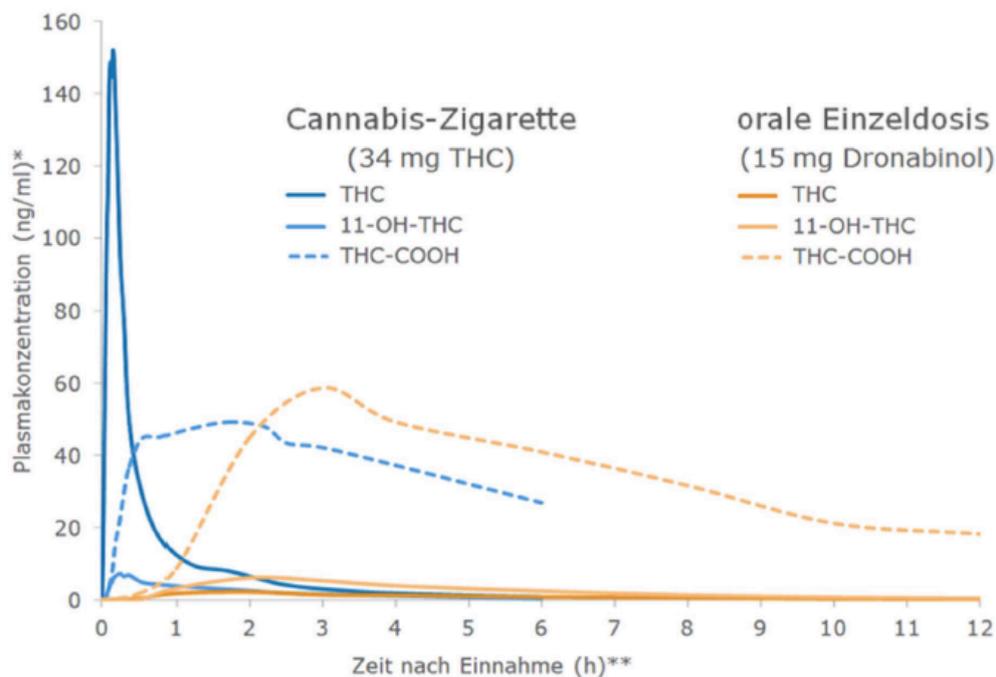
#### **4.2.4 Relevanz unterschiedlicher Applikationsformen**

Cannabis kann oral oder inhalativ aufgenommen werden. Inhalativ kann man es rauchen oder über einen Vaporisator verdampfend aufnehmen, was gegenüber dem Rauchen weniger schädlich ist. Zur oralen Aufnahme stehen Kapseln oder ölige Tropfen zur Verfügung.

Besonders hervorzuheben sind je nach Applikationsform die unterschiedlichen Charakteristika bezüglich der Pharmakokinetik, genauer gesagt der Wirkdauer, des Wirkeintritts und des Eintritts der maximalen Wirkung. Wie Tabelle 1 zeigt, kann durch die orale Einnahme eine deutlich längere Wirkungsdauer von vier bis acht Stunden erzielt werden. Durch Inhalation tritt die Wirkung innerhalb weniger Sekunden bis Minuten zwar schneller ein, sie lässt jedoch nach zwei bis drei Stunden schneller wieder nach. Auch der gemessene Plasmaspiegel steigt mit etwa 150 ng/ml um ein Vielfaches höher durch inhalative Aufnahme an, wohingegen der Plasmaspiegel bei oraler Aufnahme von THC mit Werten unter 10 ng/ml sehr gering ist, dafür jedoch über mehrere Stunden erhalten bleibt (siehe Abbildung 3).

**Tabelle 1: Charakteristika der Pharmakokinetik von Tetrahydrocannabinol in Abhängigkeit der Einnahme (Müller-Vahl & Grotenhermen, 2017, S.116)**

Parameter	Inhalation: Rauchen Verdampfen mittels Vaporisator	Orale Einnahme
Wirkeintritt	innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten	nach 30 – 90 Minuten
Maximale Wirkung	nach etwa 20 Minuten	nach 2 – 4 Stunden
Dauer der Wirkung	circa 2 – 3 Stunden	nach 4 – 8 Stunden



\*Mittelwerte von jeweils 6 Probanden \*\*Zeitpunkt Null entspricht erstem Zigarettenzug oder oraler Einnahme  
 11-OH-THC: 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (pharmakologisch aktiv);  
 THC-COOH: Tetrahydrocannabinolsäure (pharmakologisch inaktiv)  
 Abb. modifiziert nach Grotenhermen F. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-60

**Abbildung 3: THC-Plasmaspiegel nach Inhalation und Ingestion (Müller-Vahl, 2017, S. 9)**

### 4.3 Risiken und Nebenwirkungen

Privat ohne medizinische Indikation werden Cannabinoide meist in Form von Cannabis-Zigaretten, THC oder THC/CBD konsumiert.

Für den medizinischen Gebrauch von Cannabinoiden liegen bisher keine Daten zu Risiken und Nebenwirkungen vor. Dies ist mitunter auf die deutlich geringere Dosierung und andere Applikationsform in Form von Tropfen oder Sprays zurückzuführen.

Im Folgenden wird auf verschiedene Bereiche, auf die sich ein freizeitgebräuchlicher und somit deutlich höher dosierter Cannabiskonsum in Form von Rauchen auswirken kann, eingegangen.

Ein Bereich ist die Kognition. Kognition beschreibt Vorgänge der Informationsverarbeitung, -aufnahme und der Speicherung eben dieser. Diese Vorgänge werden von verschiedenen Komponenten mitgesteuert: Intelligenz, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Sprache, Problemlösen und Denken (vgl. Friemel, Keller & Kabisch, 2017).

Cannabinoide können in genau diese kognitiven Systeme eingreifen und zu Veränderungen führen. Regelmäßiger und häufiger Cannabiskonsum wirkt sich vorübergehend neben Veränderungen von Aktivitätsmustern im Gehirn während Denkprozessen auch negativ im Bereich von Aufmerksamkeitsprozessen, Psychomotorik, aber auch bei der Bildung des Gedächtnisses und Entscheidungsfindungen aus. Hierbei sind unterschiedliche Auswirkungen auf eine Geschlechter- oder Altersverteilung bei Cannabiskonsum noch nicht ausreichend erforscht und bedürfen noch weiterer Klärung (vgl. Friemel, Keller & Kabisch, 2017; Grotenhermen, 2004).

Auf der organischen Ebene zeigt sich die Wirkung des Cannabiskonsums auf vielfältige Weise:

Akut wirkt sich Cannabiskonsum positiv auf die Atemwegsleitfähigkeit und das forcierte expiratorische Volumen aus, während langfristig mit respiratorischen Folgen wie Engegefühl in der Brust, Husten, Schleimproduktion und keuchendem Atem zu rechnen ist (vgl. Friemel et al., 2017).

Kardiovaskulär werden kurzfristig die Blutgefäße dilatiert, Blutdruck und Puls werden erhöht. Längerfristige Folgeschäden wie Myokardinfarkte, generell (ischämische) Infarkte und Gefäßerkrankungen können jedoch laut Friemel et al. (2017) aufgrund aktueller Forschungsergebnisse nicht belegt werden.

Bis auf einen vermutlichen Zusammenhang bei der Entstehung von Hodentumoren lässt sich bisher kein signifikanter Zusammenhang von Cannabis und der Entstehung von Krebs finden (vgl. Friemel et al., 2017).

Im Gehirn lässt sich durch chronischen Cannabiskonsum ein gesteigertes Vorkommen von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren in verschiedenen Gehirnregionen wie der Amygdala und dem Hippocampus feststellen. Diese Bereiche spielen in der Gedächtnisbildung eine wichtige Rolle. Des Weiteren wurde eine Abnahme und Umstrukturierung der grauen Substanz belegt (vgl. Friemel et al., 2017; Grotenhermen, 2004).

Während der Schwangerschaft birgt chronischer Cannabiskonsum Gefahren für den Fötus, denn er leidet unter Entwicklungsstörungen mit einem geringeren Gewicht bei Geburt und steigendem Bedarf an intensivmedizinischer Therapie. Hinzu kommen neben Aufmerksam-

keitsstörungen auch Störungen im Bereich visueller kognitiver Fähigkeiten und gesteigertem Cannabiskonsum im Jugendalter (vgl. Friemel et al., 2017).

Je höher frequentiert der Cannabiskonsum stattfindet und je jünger (< 15 Jahre) die Konsumenten sind, desto eher beeinträchtigt der Cannabiskonsum den Bildungserfolg. Insgesamt konnten Friemel et al. (2017) ein gehäuftes Vorkommen von Schulabbruchsraten und auch eine geringere Teilnahme universitärer Ausbildung und in diesem Zusammenhang auch weniger akademische Abschlüsse feststellen.

In Bezug auf psychische Störungen lässt sich sagen, dass chronischer Cannabiskonsum die Entstehung von Angststörungen, Depressionen und Suizidgedanken unterstützen kann. Besonders die Kombination aus beginnendem Cannabiskonsum vor dem 16. Lebensalter und über Wochen andauernder Konsum und somit ständig deutlich erhöhtem Plasmaspiegel erhöht das Risiko für Angststörungen um den Faktor 3,2 (vgl. Friemel et al., 2017; Grotenhermen, 2004). Auch die Entstehung bipolarer Störungen wird um den Faktor 3 bei Cannabiskonsum gesteigert. Je häufiger der Konsum erfolgt, desto eher steigt die Gefahr der Entstehung eben genannter Störungen. Dies gilt insbesondere für Frauen in der Schwangerschaft, für Kinder und für Jugendliche (vgl. Friemel et al., 2017; Grotenhermen, 2004).

Auch das Risiko für die Entstehung psychotischer Störungen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder auch Störungen der Wahrnehmung kann bereits durch gelegentlichen Konsum von Cannabis bis um das 2,0 -fache gesteigert werden. Bei häufigem Konsum steigt das Risiko um das 3,4 -fache an.

Es liegt auf der Hand, dass auch die Fahrsicherheit durch den Gebrauch von Cannabis eingeschränkt wird, wobei Cannabis in Verbindung mit Alkohol die Verkehrstüchtigkeit stärker herabsetzt als reiner Cannabiskonsum (vgl. Friemel et al., 2017).

Cannabis wird zu den am häufigsten illegal konsumierten Substanzen gezählt. Cannabis kann, ebenso wie andere als Drogen missbrauchte Substanzen, abhängig machen und somit auch Entzugssymptome herbeiführen. Auch wenn die Abhängigkeit nicht mit erhöhter Mortalität verbunden ist, stieg laut Friemel et al. (2017) in Europa die Zahl jener, die aufgrund von Cannabis eine Suchttherapie begannen von 43.000 im Jahre 2006 auf 76.000 im Jahre 2015 an. Laut epidemiologischen Studien entwickeln „(...) etwa 9 % aller, die jemals Cannabis konsumiert haben, eine cannabisbezogene Störung (...)“ (Friemel et al., 2017, S.4). Nach einem Jahr

lassen die Symptome ohne Therapie bereits bei 17,3 % der Betroffenen nach. Risikofaktoren zur Entwicklung psychischer Störungen sind nach Friemel et al. (2017):

- männliches Geschlecht
- junges Alter bei Erstkonsum
- Co-Konsum mit Tabak
- Konsumhäufigkeit

Synthetisch hergestellte Cannabinoide haben im Gegensatz zu den pflanzlichen Cannabinoiden eine stärkere Affinität für die Cannabinoid-Rezeptoren (CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren) und somit eine stärkere pharmakologische Wirkung. Bei zu hoher Dosierung oder gar Intoxikation wurden bisher Übelkeit/Erbrechen, eine beschleunigte Herzfrequenz, Unruhe festgestellt. In besonders schweren Fällen kann es auch zu Nierenversagen, Infarkten, epileptischen Anfällen (Grand-Mal) oder Psychosen kommen (vgl. Friemel et al., 2017; Grotenhermen, 2004).

#### **4.4 Cannabinoidmodulatoren als Medikamente**

Nicht zuletzt aufgrund der Gesetzesänderung vom 10.03.2017 ist die Aktualität des medizinischen Einsatzes von Cannabinoiden fast nicht zu toppen. Diese Änderung bringt einen immer größer werdenden Forschungsbedarf mit sich. Cannabinoide werden im Einsatz als Medikament einem breiteren Patientenklintel für die Behandlung schwerer Erkrankungen zugänglich gemacht, obwohl es in den meisten Bereichen wenn überhaupt, dann jedoch viel zu wenige klinische Studien gibt.

Cannabis setzt sich aus über 500 verschiedenen Teilbestandteilen, die pharmakologische und biologische Wirkungen haben können zusammen, wie zum Beispiel Cannabinoiden, Proteinen, Terpenen (Ätherische Öle, die für den typischen Geruch von Hanf verantwortlich sind), Zucker, Aminosäuren, Vitaminen, Fettsäuren, Aldehyden, Flavonoiden und Hydrocarbonen. Oftmals rufen die synthetisch hergestellten Cannabinoide ähnliche Wirkungen wie Cannabis hervor. Cannabinoide sind lipophil und können entsprechend ihrer chemischen Struktur in vier Gruppen unterteilt werden:

1. (-)-trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) und Cannabidiol (CBD) sind die bedeutendsten Cannabinoide im Bereich der medizinischen und therapeutischen Anwendung. In dieser ersten Gruppe ist THC im Gegensatz zu CBD psychoaktiv wirksam.

2. Die zweite Gruppe wird von bi- und trizyklischen Cannabinoiden gebildet. CP 55 und CP 940 kann radioaktiv markiert werden und wurde daher beispielsweise zum Nachweis der Cannabinoidrezeptoren genutzt.
3. In dieser Gruppe befinden sich die Aminoalkylindole. Hierzu gehört WIN 55, 212-2. Dieses Pravadolin-Derivat spielt auch eine wichtige Rolle bei verschiedenen Rezeptorbindungsstudien.
4. Die Eicosanoide bzw. Endocannabinoide sind Derivate langkettiger ungesättigter Fettsäuren.

In Deutschland sind zurzeit folgende Cannabinoide zu unterscheiden:

- Dronabinol: Hierbei handelt es sich um teilsynthetisch hergestelltes, aber auch zum Teil pflanzliches THC ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol).
  - Dronabinol ist in Deutschland auf BtM-Rezepten verschreibungsfähig. Die Tagesdosen liegen hierbei individuell je nach Symptomatik bei Erwachsenen zwischen 5 – 30 mg.
- Nabilon: Hierbei handelt es sich um vollsynthetisch hergestelltes THC.
  - 1 mg Nabilon ist in etwa so wirksam wie 7 – 8 mg Dronabinol. Die Tagesdosis bei Erwachsenen liegt hierbei individuell zwischen 1 – 4 mg.
- Kombination von THC und Cannabidiol (CBD)
  - CBD ist nicht psychotrop wirksam und kann auf einem normalen Rezept verordnet werden.
  - CBD antagonisiert schwach den CB<sub>1</sub>-Rezeptor. Diese Wirkung hemmt bei Kombination die von THC.

Von den Krankenkassen wurde bisweilen nur eine Kombination von THC und CBD zur Behandlung von Spastiken bei Multipler Sklerose rückerstattet. Aufgrund der Gesetzesänderung im vergangenen Jahr (2017) ergaben sich nun diesbezüglich endlich Neuregelungen.

Mittels einer Ausnahmeerlaubnis durch die Bundesopiumstelle, die erstmalig im Jahre 2007 erteilt wurde, wurde es Patienten ermöglicht, Cannabisblüten für den medizinischen Gebrauch in der Apotheke zu erwerben. Hierbei sollte jedoch erwähnt werden, dass diese Erlaubnis nur für den Erwerb berechnete, die Kosten mussten von den Patienten selbst getragen werden. Während die Anzahl derer, welche über eine solche Ausnahmeerlaubnis verfügten, im Jahre 2014 mit 253 Patienten noch recht überschaubar war, stieg sie bis Januar 2017 auf rund 1020

Patienten an (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017). Seit dem 01.03.2017 ist eine solche Ausnahmeerlaubnis durch die Bundesopiumstelle nicht mehr notwendig, da Cannabis von nun an durch die neue Gesetzesregelung verschreibungsfähig wurde. Dies war zu einem früheren Zeitpunkt nicht möglich, da Cannabis bis dato in Anlage I des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) eingestuft war, was prinzipiell nicht zuließ, dass es verschreibungsfähig war. Durch das neue Gesetz ist auch die Kostenübernahme seitens der gesetzlichen Krankenkassen neu geregelt, denn die Krankenkasse darf nun eine Kostenübernahme nur noch in Ausnahmefällen und gut begründet ablehnen (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

Wissenswert ist zudem, dass durch die Neuregelung auch der Anbau von medizinisch notwendigem Cannabis in einer sogenannten Cannabisagentur legalisiert wurde, der nun seitens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gesteuert und kontrolliert wird. Dies soll Lieferengpässen vorbeugen, denen Patienten mit einer Ausnahmeerlaubnis in der Vergangenheit des Öfteren ausgesetzt waren, da die Cannabisblüten für den medizinischen Gebrauch bisher zu 100% aus den Niederlanden sowie Kanada importiert werden mussten (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

Teilnahme am Straßenverkehr:

Laut § 24 a Absatz 2 des Straßenverkehrsgesetzes ist die Teilnahme am Straßenverkehr für Patienten bei Gebrauch von Cannabis als Arzneimittel und somit aus medizinischen Gründen für konkrete Krankheitsfälle erlaubt. Dies bezieht sich jedoch nur auf die orale Einnahme in Form von Tropfen, Sprays oder Kapseln, da hierbei die Dosis sehr viel geringer im Vergleich zu durch Rauchen aufgenommenem Cannabis ist (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

## 5. Dronabinol

Dronabinol ist der internationale Freihandelsname für  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC).

Die hier vorliegende Untersuchung zielt auf die Wirksamkeit von Dronabinol, welches in den USA in Form von Kapseln häufig auch unter dem Namen Marinol gebräuchlich ist, ab. Hierbei wurde den Patienten Dronabinol in Form ölhaltiger Tropfen verabreicht. Da Dronabinol an sich sehr lipophil ist, ist es in Wasser nicht, jedoch dafür in Ethanol oder fetten Ölen gut löslich. Die Grundlage des Ölgemischs bilden mittelkettige Triglyceride und Palmitoylascorbinsäure (= Öl, basierend auf mittelkettigen Fettsäuren), welche als Antioxidans die Stabilität des Öls verbessern (vgl. DAC/NRF, 2017).

### 5.1 Pharmakokinetik

Dronabinol wird bei oraler Einnahme nahezu komplett absorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund des hohen First Pass Effektes und der hohen Lipophilie bei etwa 6 – 20 %. Seine beiden Hauptmetabolite sind zum einen das pharmakologisch wirksame 11-Hydroxy- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) sowie 11-nor-9-Carboxy- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC-COOH), welches nicht psychoaktiv wirksam ist. Desweiteren bildet Dronabinol neben seinen Hauptmetaboliten in etwa 100 inaktive Metabolite. Dronabinol bzw. dessen Metabolite können bereits nach einmaliger Dosis über fünf Wochen in Urin und Fäces nachgewiesen werden (vgl. Huestis, 2007).

Die Wirkung von Dronabinol setzt nach etwa 30 Minuten bis 60 Minuten ein, während das Wirkmaximum bei ca. ein bis zwei Stunden und die Wirkdauer bei etwa sechs bis acht Stunden liegt. Die Halbwertszeit beträgt vier Stunden und liegt laut Huestis (2007) im Nervensystem drei bis sechs mal höher vor als im Plasma, was womöglich auf die starke Lipophilie des Dronabinols zurückzuführen ist (vgl. Huestis, 2007).

$\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol wird innerhalb von fünf Tagen zu ca. 65 % über den Stuhl und zu 20 % über den Urin ausgeschieden. 15 % wird in Geweben wie zum Beispiel dem Fettgewebe gespeichert (vgl. Huestis, 2007).

### 5.2 Nebenwirkungen von Dronabinol

Wie auch beim Gebrauch von Cannabis können synthetisch hergestellte Cannabinoide zu Nebenwirkungen führen. In diesem Abschnitt wird nun jedoch nur auf bisher beschriebene Nebenwirkungen im Falle von Dronabinol eingegangen, da dies das verabreichte Cannabinoid der hier vorliegenden Untersuchung war.

Wie auch beim „ungezielten“ Cannabisgebrauch kann es bei Dronabinol-Einnahme zu gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe oder auch Bauchschmerzen kommen, aber auch zu Schwindel, Benommenheit, Euphorie, Unruhe und Veränderungen der Stimmung und Wahrnehmung. Vaskuläre Veränderungen wie Tachykardie, orthostatische Hypotonie oder Flush können neben allgemeiner Schwäche auch auftreten (vgl. Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012; Kleiber et al., 1998).

### **5.3 Kontraindikationen und strenge Indikationsstellung**

Im Gegensatz zu vielen anderen Medikamenten gibt es bei den Cannabinoiden nur wenige Kontraindikationen. Hierzu zählen neben einer Überempfindlichkeit gegenüber einzelnen Bestandteilen der Präparate noch schwere Persönlichkeitsstörungen und psychotische Erkrankungen. Strenge Indikationsstellung ist geboten bei Kindern und Jugendlichen vor Pubertätseintritt, da in diesem Bereich eine große Datenunsicherheit besteht, aber auch bei Schwangeren und stillenden Müttern, da Dronabinol plazenta- und muttermilchgängig ist und es hierbei möglicherweise zu Entwicklungsstörungen bei den Kindern kommen kann. Unter den Punkt der strengen Indikationsstellung fallen desweiteren Hepatitis C-Patienten, Patienten mit Sucht- und schweren Herz-Kreislaufkrankungen, aber auch Patienten höheren Alters aufgrund des kardiovaskulären und zentralnervösen Risikos (vgl. Grotenhermen, F; Müller-Vahl, 2017).

### **5.4 Wechselwirkungen**

THC wird hauptsächlich in der Leber mittels der Zytochrom P-450-Isoenzyme, hauptsächlich über CYP2C abgebaut. Daher kann es zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen, welche ebenso über CYP2C verstoffwechselt werden. Klinisch nennenswert ist die verstärkende sedierende Wirkung in Kombination mit anderen Sedativa sowie mit Medikamenten, die ebenfalls auf das Herz-Kreislauf-System wirken (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

Ein nennenswerter Vorteil von Dronabinol ist, dass es selbst in hohen Dosen keine schädigende Wirkung auf innere Organe hat (vgl. Grotenhermen, Müller-Vahl, 2017).

## **5.5 Wirkeigenschaften von Dronabinol**

Die Wirkeigenschaften von Dronabinol belaufen sich hauptsächlich auf Muskelrelaxierung/Spasmolyse, Appetitstimulation, Antiemesis, Analgesie, Anxiolyse, Sedierung und Entzündungshemmung. Hierbei sei vorab bereits zu erwähnen, dass bei den Symptomen Antiemesis, Muskelrelaxierung/Spasmolyse und Appetitstimulation die stärksten Wirkungen erzielt werden.

Da in der vorliegenden Arbeit der Einsatz von Dronabinol bei Kindern und Jugendlichen im Alter von drei Monaten bis 18 Jahren bei Start der Dronabinoltherapie in der Kinderschmerz- und Palliativmedizin untersucht wird, werden nun die einzelnen Wirkeigenschaften in Bezug auf bisherige Forschungsergebnisse erläutert. Bereits während der Literaturrecherche wurde schnell festgestellt, dass bezüglich dieses Patientenalters kaum Forschungsberichte zu finden sind. Aus diesem Grund wird im Folgenden stets Bezug auf Daten und Dosierungen bei Erwachsenen genommen. Ist dies nicht der Fall, so wird an gegebener Stelle explizit darauf hingewiesen, dass es sich bei den untersuchten Patienten um Kinder handelt.

### **5.5.1 Antiemesis**

Obwohl es zahlreiche Medikamente gegen Zytostatika-bedingte Übelkeit gibt, stellt diese immer noch eine große Herausforderung dar. Über Aktivierung von CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren sowie eine nicht-kompetitive Hemmung serotonerger 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren wirken Cannabinoide im Gehirn, genauer gesagt dem Brechzentrum (Area postrema, Ncl. Tractus solitarii), im Magen und im Darm antiemetisch und modulieren auch die Peristaltik des Gastrointestinaltrakts.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur antiemetischen Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 5 – 20 mg empfohlen.

Nach Untersuchungen von Grotenhermen & Müller-Vahl (2012) konnten bisher viele Studien der 70er und 80er Jahre die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu herkömmlichen Antiemetika wie zum Beispiel Phenothiazinen und Dopaminantagonisten belegen. Besonders hervorzuheben ist neben den Studien von Dalzell et al. (1986), Ekert et al. (1979), Elder & Knoderer (2015), Chan, Correia & MacLeod (1987), Chang et al. (1981), Duran et al. (2010) und Frytak et al. (1979) die Studie von Meiri et al. (2007). Meiri et al. (2007) kamen in ihrer 5-tägigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 64 Patienten zu dem Ergebnis, dass die Übelkeit bei Patienten, die Dronabinol einnahmen, am stärksten reduziert wurde. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass Dronabinol in seiner Wirksamkeit mit Ondansetron gleichzustellen ist und

sogar in niedriger Dosierung von 5 mg täglich (2 x 2,5 mg) eine additive Wirksamkeit bei gleichzeitiger Behandlung mit herkömmlichen Antiemetika ausübt.

Die Studie von Chan et al. (1987) ist unter anderem aufgrund der untersuchten Patientengruppe gesondert hervorzuheben. In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde an 30 Kindern im Alter von 3,5 – 17,8 Jahren, die unter Chemotherapie-induzierter Übelkeit litten, der Einfluss von Nabilon untersucht. Die Dosierung wurde hier auf 60 µg/kgKG pro Tag festgelegt und in Form von Kapseln verabreicht, die je 1 mg Nabilon enthielten. Die Übelkeit der Kinder, die mit dem Cannabinoid Nabilon behandelt wurden, verbesserte sich um 70 % während die Besserung in der Gruppe, die Prochlorperazin erhielt, lediglich 30 % betrug.

Elder & Knoderer (2015) beschrieben in ihrer retrospektiven Analyse von insgesamt 58 Kindern im Alter von 6 – 18 Jahren bei einer Dosis von 2,5 mg/m<sup>2</sup> Dronabinol in 60 % der Fälle eine deutliche Besserung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit.

Dalzell et al. (1986) zeigten in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 23 Kindern im Alter von 10 Monaten bis 17 Jahren in 66 % der Fälle eine signifikante Reduktion von Chemotherapie-induzierter Übelkeit. In ihrer Studie bekamen die Kinder zwei mal täglich 0,5 – 1 mg Nabilon (1 mg Nabilon entspricht 8 mg Dronabinol).

Ekert et al. (1979) berichteten von zwei randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit je 19 und 14 Kindern im Alter von 5 – 19 Jahren. Die Kinder, die mit 15 mg/m<sup>2</sup> THC behandelt wurden, profitierten in Bezug auf ihre Chemotherapie-induzierte Übelkeit signifikant.

Chang et al. (1981) stellten in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit acht Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie Chemotherapie erhielten, nur einen geringen positiven Effekt auf die Übelkeit fest. In ihrer Studie erhielten die Patienten 10 mg/m<sup>2</sup> THC täglich in Form von ölhaltigen Tropfen, Kapseln oder Zigaretten.

Auch Duran et al. (2010) untersuchten bei 16 Patienten den Einfluss von Cannabinoiden auf Chemotherapie-induzierte Übelkeit in ihrer Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie. Die Patienten wurden hier mit Sativex (pro Sprühstoß sind 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten), das inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, behandelt. Insgesamt konnte hierbei täglich eine maximale Anzahl von 48 Sprühstößen eingenommen werden. Dies entspricht einer maximalen Tagesdosis von 129,6 mg THC und 120 mg CBD. In dieser Studie profitierten die Patienten, die mit Cannabinoiden behandelt wurden, signifikant mehr hinsichtlich ihrer Übelkeit als die Placebo-Gruppe.

Frytak et al. (1979) kamen in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 119 Patienten, die unter Chemotherapie-induzierter Übelkeit litten bei einer maximalen Tagesdosis von 45 mg THC im Vergleich zu 30 mg Prochlorperazin bzw. Placebos zu dem Ergebnis, dass THC im Vergleich zu Prochlorperazin nicht überlegen ist. Sowohl in der Gruppe, die THC erhielt, als auch in der Gruppe, die mit Prochlorperazin behandelt wurde, konnte eine deutliche Reduktion der Übelkeit im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden.

Lane et al. (1991) zeigten durch ihre randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie an 62 Patienten in drei verschiedenen Gruppen die Wirksamkeit von Dronabinol. Eine Gruppe erhielt täglich maximal 40 mg Dronabinol in Kombination mit einem Placebo, die zweite Gruppe erhielt täglich maximal 40 mg Prochlorperazin mit einem Placebo und die dritte Gruppe erhielt täglich maximal je 40 mg Dronabinol und Prochlorperazin. Mit Abstand am besten schloss Gruppe drei ab, denn nur 29 % berichteten hier noch von Chemotherapie-induzierter Übelkeit. Hinzu kommt, dass Patienten der Gruppe drei deutlich weniger Stimmungstiefpunkte erlebten als Patienten der anderen beiden Gruppen. Abschließend ist hier festzuhalten, dass die Kombination von Dronabinol mit Prochlorperazin signifikant besser abschloss als die anderen Kombinationen.

Die Studien von Chang et al. (1981), Colls, Ferry, Gray, Harvey & McQueen (1980), aber auch die Studien von Chan et al. (1987), Frytak et al. (1979) und Lane et al. (1991) untersuchten die Wirksamkeit der Cannabinoide im Vergleich zu konventionellen Antiemetika wie zum Beispiel Metoclopramid, Domperidon, Haloperidol, Alizaprid, Chlorpromazin, Prochlorperazin, Thiethylperazin oder Placebos. Sie dokumentierten, dass die Wirksamkeit von Dronabinol gegenüber herkömmlicher Antiemetika wie zum Beispiel Phenothiazinen, Neuroleptika und Dopaminantagonisten signifikant überlegen ist und dass Cannabinoide daher auch nützlich zur Stimmungssteigerung sind. Gleichzeitig bestätigen diese Studien die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Cannabinoide bei Zytostatika-bedingter Übelkeit und Erbrechen zwar wirksam sind, dass sie jedoch bisher eher als Reservemedikament ihre Anwendung finden.

Nachdem nun bereits auf die Forschungslage bezüglich Zytostatika-induziertem Erbrechen und Übelkeit eingegangen wurde, sollte trotzdem darauf hingewiesen werden, dass gerade in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie Übelkeit und Erbrechen nicht gezwungenermaßen in Verbindung mit Zytostatika-Einnahme stehen. Diesbezüglich ist die

bisherige Forschung leider noch mangelhaft, jedoch zeigen Hernandez, Sheyner, Stover & Stewart (2015) in ihrer Falldarstellung über eine Patientin mit Peritonealkarzinose und malignem Prozess bei hochgradig serösem Adenokarzinom des Ovars (Stadium IV), dass Dronabinol hier erstaunlich gut gegen die Übelkeit wirksam war. Diese Patientin erhielt täglich 10 bis maximal 15 mg Dronabinol und profitierte enorm von dieser Therapie, denn sie verspürte kaum noch Übelkeit und konnte sich dadurch wieder freier bewegen, was einen enormen Zugewinn hinsichtlich ihrer Lebensqualität bedeutete.

### **5.5.2 Appetitstimulation**

Über die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei krankheitsbedingter Anorexie lässt sich auf Basis der bisherigen recht widersprüchlichen Datenlage diskutieren.

Bezüglich der Wirkweise wird angenommen, dass Cannabinoide im ZNS zum einen im Thalamus appetitanregend wirken und zur Hemmung von Leptin und des intrazerebralen Hyperkortisolismus zum Beispiel bei Stress führen, zum anderen über das ventrale Tegmentum und den Nucleus accumbens das Belohnungssystem bedienen. Des Weiteren wird den Cannabinoiden, abgesehen von ihrer kooperativen Wirksamkeit mit dem Opioid-System in der Analgesie, diese Wirkung auch bei der Nahrungsaufnahme zugesprochen. So bewirken Cannabinoide in der Leber eine Steigerung der Fettsäuresynthese, in der Skelettmuskulatur hemmen sie die Glukose-Aufnahme und im Fettgewebe fördern sie die Differenzierung von Adipozyten bei gleichzeitiger Stimulation der Lipogenese.

Appetitlosigkeit ist ein sehr häufiges Symptom bei schwerstkranken Patienten. Es zählt auch zu den am schwersten therapierbaren Symptomen. Umso wichtiger ist es, eine wirkungsvolle Therapieoption für dieses Problem zu finden. Zu diesem Punkt gibt es bereits einige Studien – unter anderem von Beal et al. (1995), Bedi et al. (2010), Brisbois et al. (2011) und Timpone et al. (1997), die den Einsatz von Dronabinol und auch von gerauchtem Cannabis bei HIV-Patienten, die unter Appetitlosigkeit litten, untersuchten und auf die im Folgenden kurz eingegangen wird.

Hierbei zeigte sich nach Beal et al. (1995) in einer sechs-wöchigen kontrollierten Doppelblindstudie an 139 Patienten mit HIV-assoziiertes Anorexie eine appetitstimulierende Wirkung unter der Behandlung mit täglich 5 mg Dronabinol. Der Appetit der mit Dronabinol behandelten Patienten stieg im Vergleich der Placebo-Gruppe signifikant an. Bei 22 % der Dronabinol-Patienten war sogar eine Gewichtszunahme von mehr als zwei Kilogramm während der Studiendauer zu verzeichnen, bei den restlichen Dronabinol-Patienten blieb das Gewicht stabil. Die Patienten der Placebogruppe hatten hingegen durchschnittlich 0,4 kg

Gewicht verloren. Neben der gewichtsstabilisierenden Komponente wurde auch von deutlich weniger Übelkeit sowie von einer stimmungsaufhellenden Wirkung berichtet.

Auch Struwe et al. (1993) untersuchten in ihrer 10-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 12 HIV-positiven Patienten den Einfluss von täglich 10 mg Dronabinol hinsichtlich Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Auch hier wurde ein Anstieg des Körpergewichts und des Appetits festgestellt.

In der 12-wöchigen kontrollierten, randomisierten Studie von Timpone et al. (1997) an 52 Patienten, die unter dem sogenannten HIV-Wasting-Syndrom litten, zeigte sich Dronabinol, welches in niedriger Dosierung mit 2 x 2,5 mg verabreicht wurde, gegenüber hochdosiertem Megestrolazetat unterlegen.

Weitere Studien, die mit Patienten, die unter Tumorerkrankungen (vgl. Brisbois et al., 2011) oder Morbus Alzheimer (vgl. Volicer, Stelly, Morris, McLaughlin & Volicer, 1997) litten, durchgeführt wurden, stellten auch die positive Wirksamkeit von Cannabinoiden in der Therapie von Appetitlosigkeit heraus. Brisbois et al. (2011) dokumentierten in ihrer 18-tägigen kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie mit 21 Patienten sogar, dass die Patienten unter der Therapie von Dronabinol wieder mit mehr Genuss essen konnten, denn bereits unter der Dosis von 5,0 – 7,5 mg/d Dronabinol steigerte sich der Appetit vor den Mahlzeiten und der Geschmack verbesserte sich. Auch deren Schlafqualität, Lebensqualität und Entspannung verbesserte sich durch Dronabinol im Vergleich zu den Placebos signifikant. Volicer et al. (1997) zeigten in ihrer Placebo-kontrollierten Studie mit 15 an Alzheimer erkrankten Patienten, dass 5 mg Dronabinol täglich eine sinnvolle Therapiemöglichkeit zur Behandlung von Appetitlosigkeit darstellt.

Auch Bergmann berichtete im Jahre 2005 beim Kongress der deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Berlin von seiner Studie mit 17 COPD-Patienten, die im Durchschnitt über einen Zeitraum von 17 Tagen täglich 10 mg Dronabinol einnahmen. Seine Studie zeigte eine nennenswerte Steigerung des allgemeinen Wohlbefindens und auch des Appetits, wodurch das Körpergewicht der Patienten im Mittel um 1,7 kg anstieg. Er berichtete, dass es unter Dronabinol nicht zu unerwünschten Nebenwirkungen kam.

Bedi et al. (2010) haben in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit sieben regelmäßig Marihuana rauchenden Patienten untersucht, wie es sich auf sie auswirkt, wenn sie für 16 Tage lang je 10 mg Dronabinol täglich einnahmen. Sie stellten fest, dass sowohl Hunger als auch das Gewicht innerhalb der ersten acht Tage zunahmen, während die stimmungsaufhellende Wirkung über die gesamten 16 Tage dauerhaft anhielt. Bedi et al. (2010) kamen zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit regelmäßigem Cannabiskonsum

eine schnellere Toleranzentwicklung gegenüber Dronabinol aufzeigten und somit einer Dosissteigerung bedurften um dauerhaft von der appetitstimulierenden Wirkung des Dronabinol profitieren zu können.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur appetitsteigernden Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 mg Dronabinol empfohlen.

### **5.5.3 Analgesie**

Gerade der Bereich der Analgesie ist besonders spannend, wenn man bedenkt, wie viele verschiedene Arten von Schmerzen und etwaige Therapiekonzepte es gibt. Zum Beispiel stellt der neuropathische Schmerz aufgrund seiner schlechten Therapierbarkeit eine besondere Herausforderung dar. Neuropathischer Schmerz kann durch Nervenschädigungen, toxische Schädigung oder auch durch unterschiedliche Erkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose bedingt sein.

Wie bereits in vorangegangenen Abschnitten bezüglich der Wirksamkeit von Cannabinoiden erwähnt, ist die analgetische Wirksamkeit von Cannabinoiden darin begründet, dass Cannabinoide über ihre Rezeptoren die neuronale Erregbarkeit sowie die Freisetzung verschiedener Transmitter herabsetzen.

Bezüglich der Wirksamkeit von Dronabinol bei Schmerzen liegen bisher unterschiedliche Ergebnisse vor.

Während laut Grotenhermen & Müller-Vahl (2012) bei akuten Schmerzen die Wirksamkeit eher schlecht bis gar nicht vorhanden zu sein scheint, ist der Einsatz von Cannabinoiden bei chronischen Schmerzen positiv einzuschätzen.

Svendsen, Jensen & Bach (2004) zeigen in ihrer Studie den klinisch relevanten Effekt betreffend der analgetischen Wirksamkeit von Dronabinol bei Patienten mit Multipler Sklerose. Gerade in Bezug auf Multiple Sklerose spielen Schmerzen – sowohl akut, als auch chronisch – eine zentrale Rolle. An dieser Stelle sei die Vielfalt der unterschiedlichen Schmerzkomponenten bei Multipler Sklerose hervorzuheben, weshalb es sich auch anbietet, genau bei diesem Krankheitsbild die Wirksamkeit der Cannabinoide genauer zu betrachten und zu erforschen.

Der Schmerz bei Multipler Sklerose kann muskulär bedingt sein, durch Spasmen, aber auch neuropathisch durch Läsionen im zentralen Nervensystem entstehen. Es ist davon auszugehen, dass diese Wirksamkeit auf andere Erkrankungen mit ähnlichen Schmerzkomponenten bzw. Ursachen übertragbar ist.

Schmerzlindernde Effekte seitens der Cannabinoide können sowohl zentrale also auch periphere Mechanismen beeinflussen. So wird angenommen, dass Cannabinoide zum einen die Freisetzung verschiedener Transmitter in primär-afferenten Fasern hemmen, zum anderen wird ihnen eine aktivierende Wirkung auf absteigende modulatorische Bahnen zugeschrieben. Wie auch in anderen „Wirkungsbereichen“ der Cannabinoide ist die Forschung diesbezüglich noch lange nicht ausgeschöpft und beschäftigt sich bisher fast ausschließlich mit Erwachsenen.

Zajicek et al. zeigen in ihrer 15 -wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 630 Multiple-Sklerose-Patienten aus dem Jahre 2003, dass eine Linderung der Schmerzen durch die Behandlung mit Cannabinoiden zu verzeichnen war. In dieser Studie wurden 211 Patienten mit oralen Cannabisextrakten, 206 Patienten mit  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) und 213 Patienten mit Placebos behandelt. Zur Objektivierung wurden hierbei Spastik-Scores herangezogen – insbesondere die sogenannte Ashworth Skala. Anhand der Ashworth Skala kann die Spastizität von Muskeln oder Muskelgruppen erfasst werden. Sie ist untersucherabhängig, da die Muskelgruppen von Ärzten oder Physiotherapeuten überprüft werden. Zusätzlich wurden der Barthel-Index, die Rivermead visuelle Ganganalyse sowie eine neurologische Behinderungsskala und ein genereller Gesundheitsfragebogen hinzugezogen. Generell berichteten mehr Patienten von einer Verbesserung ihrer Spastizität und ihrer Schmerzen im Gegensatz zur Placebogruppe. Positive Effekte wurden bei Patienten, die unter Obstipation und mangelndem Appetit litten, erzielt. Die Studie zielte allerdings vorrangig auf die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Spastik und eher nebensächlich betrachtet auf weitere Symptome wie Schmerzen, Muskelsteifheit und Tremor bei der Multiplen Sklerose ab. Bezüglich der Dosierung der Cannabinoide gaben Zajicek et al. (2003) an, dass die Patienten in der Studie Kapseln mit 2,5 mg  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol –Äquivalent erhielten. Die jeweilige Dosierung ergab sich durch das Körpergewicht – hierbei lag die maximale Dosis bei 25 mg täglich, verabreicht in zwei Einzeldosen über den Tag verteilt. Dies liegt nach Grotenhermen & Müller-Vahl (2012) im Rahmen der empfohlenen zu verabreichenden Tagesdosis, die zwischen 5 – 30 mg/Tag liegt.

Wade, Robson, House, Makela & Aram publizierten im Jahre 2003 ihre randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit 24 Patienten. Von den 24 Patienten litten 18 an Multipler Sklerose, vier an Rückenmarksverletzungen, ein Patient hatte eine Verletzung des Plexus brachialis und einer Schmerzen aufgrund einer Gliedmaßenamputation durch Neurofibromatose. In dieser Studie bekamen die Patienten eine tägliche Dosis von 2,5 – 120 mg. Eingesetzt wurde hierbei Sprays aus  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol, einer 1:1

Mischung aus den eben genannten sowie ein Placebo-Spray, welche allesamt sublingual zum Einsatz kamen. Die Patienten hielten täglich ihre Symptomlast, ihr Wohlbefinden und Überdosierungsanzeichen anhand von visuellen Skalen fest. Lediglich ein Patient profitierte aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen nicht von der Therapie. Wade et al. (2003) kamen zu dem Ergebnis, dass Cannabinoide signifikant besser wirksam bei Schmerzen sind als Placebos. Das  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol-Gemisch verbesserte zudem signifikant Schmerzen, Muskelspasmen, Spastik und die Schlafqualität aber auch weitere Parameter.

Svendsen, Jensen & Bach kümmerten sich im Jahre 2004 darum, ob Dronabinol Schmerzen aufgrund von Läsionen im ZNS bei Multipler Sklerose positiv beeinflussen kann. Auch bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, Doppelblind-Placebo-Studie mit 24 Patienten. Die Teilnehmer bekamen hier je drei Wochen Dronabinol und je drei Wochen Placebos verabreicht mit einer Pause von 21 Tagen zwischen den beiden Blöcken. Während dieser Zeit notierten die Patienten Schmerzintensität und weitere Besonderheiten in einem Tagebuch. Die Patienten wurden auch dazu angehalten, ihren täglichen Bedarf an Paracetamol zu notieren.

Begonnen wurde mit einer Dosierung von 2,5 mg täglich mit Dronabinol-Kapseln, die je 2,5 mg erhielten. Die Dosis wurde ein über den anderen Tag um 2,5 mg gesteigert bis zu einer maximalen Dosis von 10 mg - zweimal täglich 5 mg.

Diese Studie von Svendsen et al. (2004) zeigte, dass sich die spontane Schmerzintensität der Patienten mit Dronabinol-Gabe im Vergleich zur Placebo-Gabe während der letzten Anwendungswoche signifikant verbesserte. Die Patienten bewerteten ihre empfundene Schmerzintensität, ihr körperliches Wohlbefinden, ihre Schlafqualität und auch ihre Spastizität während der Dronabinol-Gabe bedeutend positiver. Wenn es zu Nebenwirkungen kam, waren diese in der ersten Woche der Dronabinol-Gabe zu verzeichnen. Dies war bei vier Patienten der Fall. Hier wurde dann eine Dosisanpassung durchgeführt und dementsprechend auf 7,5 mg oder gar 5 mg Tagesdosis umgestellt. Bei den Nebenwirkungen wurde von Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder auch Muskelschmerzen berichtet.

Zusammenfassend lässt sich hierbei sagen, dass bei einer Tagesdosis von 10 mg Dronabinol täglich die zentralen Schmerzen der an Multipler Sklerose leidenden Patienten um 21 % gesenkt werden konnten. Zusätzlich zeigte sich Dronabinol im Gegensatz zu Placebos effektiv bei der Reduktion von Schmerzen während der Bestrahlung. Letzten Endes fordern Svendsen et al. (2004), dass Dronabinol für Patienten mit zentralen Schmerzen, die bereits mit

alternativen Medikamenten wie Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opioiden unzureichend eingestellt sind, allgemein erhältlich sein sollte.

Eine weitere Studie von Schimrigk et al. (2017) kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie Svendsen et al. (2004). Diese randomisierte Doppelblindstudie mit Placebo kontrollierten Parallelgruppen erstreckte sich zu Beginn über einen Zeitraum von 16 Wochen mit 240 Multiple Sklerose-Patienten. Auch diese Studie fokusierte sich auf Erwachsene im Alter von 18 – 70 Jahren. Im Anschluss an weitere 32 Wochen konnte ein Teil der Patienten bis zu 96 Wochen weiterhin in einer Art offener Langzeitstudie die Wirkung von Dronabinol testen. Die Dosis wurde in einem fünf-tägigen Rhythmus um je 2,5 mg gesteigert, bis eine Tagesdosis zwischen 7,5 – 15,0 mg erreicht wurde. Während der ersten 16 Wochen war die Schmerzreduktion in beiden Gruppen klinisch relevant, jedoch etwas stärker in der Dronabinol-Gruppe. In der eröffneten Periode, in der alle Patienten Dronabinol erhielten, sank die Schmerzintensität weiter. 92,9 % aller Patienten berichteten mindestens einmal von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die jedoch zum einen sehr mild waren und zum anderen meist innerhalb weniger Tage wieder verschwanden.

Rog, Nurmikko, Friede & Young (2005) konzentrierten sich in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie auch auf Patienten, die unter Multipler-Sklerose bzw. dadurch ausgelöste neuropathische Schmerzen litten. Die 66 Patienten dieser Studie wurden neben dem Placebo mit dem Spray Sativex (pro Sprühstoß sind 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten), das inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, behandelt. Die Patienten konnten das Spray bis zu einem Maximum von 48 mal pro Tag anwenden. Dies entspricht einer maximalen Tagesdosis von 129,6 mg THC und 120 mg CBD. Auch in dieser Studie wurde eine deutliche Besserung des Schmerzes, aber auch der Schlafqualität erzielt.

Berman, Symonds & Birch (2004) beschrieben in ihrer Studie mit erwachsenen Patienten zu chronischen Schmerzen bei Schädigungen von Nervenplexus die Wirksamkeit von Cannabinoiden. Auch ihre Studie ist eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, Doppelblindstudie mit 48 Patienten. Die Patienten erhielten in zwei-wöchigen Perioden entweder eines von zwei verschiedenen Cannabinoiden oder ein Placebo. Die Cannabinoide wurden in Form von Sprays verabreicht. Das eine Spray, Sativex (GW-1000-02) enthält 25 mg/ml THC und 25 mg/ml Cannabidiol. Pro Sprühstoß sind 2,5 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten. Die maximale Tagesdosis lag hierbei bei 129,6 mg THC/ 120 mg CBD. Im anderen Spray GW-2000-02 sind lediglich 25 mg/ml THC und pro Sprühstoß dementsprechend 2,5 mg THC enthalten. Bei diesem Spray lag die maximale Tagesdosis bei 129,6 mg THC, da THC Dronabinol entspricht, sind dies umgerechnet auch 129,6 mg Dronabinol. Das Ergebnis

dieser Studie war, dass sowohl Schmerzen, als auch durch Schmerzen beeinflusste Lebensqualität, wie zum Beispiel Schlafqualität statistisch signifikant verbessert wurden.

Auch die Studie von Ellis et al. (2009) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen bei HIV-infizierten Patienten. Da in dieser Studie THC geraucht wurde ist hier keine genaue Dosisangabe möglich. Bei 28 Patienten fand eine Reduktion von Schmerzen (um 30 %) und darüber hinaus eine Verbesserung der allgemeinen Stimmungslage und Fähigkeit, den Tagesablauf zu bewältigen statt.

Frank, Serpell, Hughes, Matthews & Kapur (2008) berichteten in ihrer 14-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie von insgesamt 96 Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen. Je nach Gruppe erhielten die Patienten täglich maximal 2 mg Nabilon oder 240 mg Dihydrocodein. Das Ergebnis dieser Studie war, dass Dihydrocodein im Gegensatz zu Nabilon besser Schmerzen vorbeugte und zudem weniger Nebenwirkungen hervorrief.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudie von Langford et al. (2013) zeigte sich im ersten Durchlauf mit 339 Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen litten, kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die THC/CBD und jener, der das Placebo verabreicht wurde. Jedoch zeigte sich allgemein eine deutliche Schmerzreduktion und Steigerung der Lebensqualität. In der Studie wurde das Cannabinoid in Sprühstößen inhaliert (pro Sprühstoß werden oral 2,7 mg THC und 2,5 mg CDB über die Mundschleimhaut aufgenommen). Die Maximaldosis lag bei 12 Hüben pro Tag, was einer Maximaldosis von 32,4 mg THC und 30 mg CDB entspricht.

Rudich, Stinson, Jeavons & Brown (2003) beschrieben in ihrem Fallbericht über einen Zeitraum von 12 Wochen bei zwei Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen litten, eine 40 – 60 %-ige Verbesserung dieser unter einer Höchstdosis von 25 mg Dronabinol täglich. Darüber hinaus wurden auch neuropsychiatrische Symptome, wie depressive Verstimmung, Schlafqualität und allgemeines Wohlbefinden positiv beeinflusst.

Die Studie von Libzon et al. (2018) untersuchte bei 20 Kindern im Alter von 1 – 18 Jahren über einen Zeitraum von zwei Monaten und bei 15 Kindern im Alter von 1 – 18 Jahren über einen Zeitraum von fünf Monaten die Wirksamkeit von CBD und THC. Die Patienten litten unter komplexen motorischen Störungen. Auch bei ihnen zeigte sich eine erhebliche Verbesserung der Schmerzen und der motorischen Fähigkeiten, der Spastik und auch der allgemeinen Lebensqualität.

Ein Aspekt, der durch die bisher genannten Studien noch nicht angeschnitten wurde, ist der durch Chemotherapie herbeigeführte neuropathische Schmerz. Lynch, Cesar-Rittenberg &

Hohmann (2014) beschäftigten sich mit diesem Thema in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 16 Patienten, die mit Sativex behandelt wurden (pro Sprühstoß sind 2,5 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten), das inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen wird. Die Maximaldosis lag hierbei bei 12 Hüben pro Tag was wiederum 30 mg THC und 30 mg CBD entspricht. In dieser Studie zeigte sich zwar keine statistisch signifikante Überlegenheit des inhalativen Cannabinoids, dennoch konnte eine deutliche Schmerzreduktion erzielt werden. Auch Nurmikko et al. (2007) kamen mit Sativex in derselben Dosierung zum gleichen Ergebnis.

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie mit 30 Patienten von Selvarajah, Gandhi, Emery & Tesfaye (2010) untersuchte die Wirksamkeit von Sativex bei durch Diabetes induzierte neuropathischen Schmerzen. In diesem Fall enthielt Sativex 27 mg/ml THC und 25 mg/ml CBD. Die Maximaldosis lag hierbei bei 108 mg/ml THC und 100 mg/ml CBD täglich. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine statistisch signifikante Verbesserung bezüglich Schmerz und Lebensqualität zu finden war, jedoch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, auch wenn die Gruppe, die Cannabinoide erhielt, sich deutlich von der Placebo-Gruppe abhob.

Eine weitere Studie setzte sich mit Patienten, die unter neuropathischen Schmerzen im Sinne von Allodynie – das bedeutet einem gesteigerten Schmerzempfinden – litten, auseinander. Auch Serpell et al. (2014) untersuchten hierbei die Wirksamkeit von Sativex in einer 15-wöchigen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 303 Patienten mit Allodynie. In der Studie wurde das Cannabinoid in Sprühstößen inhaliert (pro Sprühstoß werden oral 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD über die Mundschleimhaut aufgenommen). Die Maximaldosis lag bei 24 Hüben in 24 Stunden, was einer Maximaldosis von 64,8 mg THC und 60 mg CBD pro Tag entspricht. In dieser Studie wurde eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen und auch der allgemeinen Lebensqualität in der Cannabinoid-Gruppe festgestellt.

Hinzu kommt noch die Studie von Abrams et al. (2007), bei der 50 HIV-positive Patienten, die an neuropathischen Schmerzen litten, Cannabis (THC, die genaue Dosis war leider nicht ersichtlich) rauchten. Hierbei wurde eine Schmerzreduktion von über 30 % erzielt.

Abschließend soll an dieser Stelle die Studie von Ware et al. (2010) bezüglich neuropathischer Schmerzen beschrieben werden. Insgesamt 23 Patienten rauchten THC in unterschiedlichen Potenzen. Jene Patienten, die insgesamt 75 mg 9,4 % THC rauchten, berichteten von einer starken Reduktion ihrer Schmerzen. Aber auch die Patienten mit weniger potentem THC (2,5 % und 6 %) berichteten von weniger Schmerzen. Hinsichtlich der Verbesserung der

Schlaf- und allgemeinen Lebensqualität unterschieden sich die einzelnen Gruppen nicht weiter – es wurde in allen Gruppen diesbezüglich eine Verbesserung beschrieben.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur analgetischen Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 – 10 mg Dronabinol empfohlen.

#### **5.5.4 Muskelrelaxierung/Spasmolyse**

Grund zur Annahme der positiven Wirkung von Cannabinoiden bei Spastik im Falle von Multipler Sklerose besteht darin, dass bei dieser Erkrankung eine verminderte CB<sub>1</sub>-Rezeptoren-Dichte vorliegt und somit Veränderungen im Endocannabinoid-System in der „motorischen Steuerzentrale“, genauer gesagt im Cerebellum und den Stammganglien.

Pryce & Baker (2007) fanden heraus, dass Mäuse, die unter Multipler Sklerose litten und sowohl über CB<sub>1</sub>- als auch CB<sub>2</sub>-Rezeptoren verfügten, im Gegensatz zu Mäusen, die keine CB<sub>1</sub>-Rezeptoren hatten, positiv auf Cannabinoidagonisten hinsichtlich ihrer Spastik reagierten. Demnach ist anzunehmen, dass der spasmolytische Effekt von Cannabinoiden über CB<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt wird.

Arévalo-Martín, Vela, Molina-Holgado, Borrell & Guaza (2003) belegten in ihrer Studie an Mäusen, dass synthetisch hergestellte Cannabinoide (WIN 55,212-2, ACEA, JWH-015) eine hemmende Wirkung auf reaktive Mikroglia ausüben und darüber hinaus die Anzahl von MHC-II-gesteuerter Expression von Antigenen und somit die CD4<sup>+</sup> positiven T-Zellen hemmen. Darüber hinaus konnte bei den Mäusen eine Verminderung der Anzahl demyelinisierter Axone und ein Anstieg myelinisierter Axone festgestellt werden. Die Studie hatte eine Kontrollgruppe sowie eine zweite Gruppe von Mäusen, denen ca. 2,5 mg/kg Startdosis bis maximal 5 mg/kg THC Tagesdosis langsam auftitriert wurde, um den Effekt der Habituation zu vermeiden. Es wurden pro Gruppe 12 Mäuse behandelt, wobei die Hälfte einer Gruppe getötet wurde, um Untersuchungen am Rückenmark zu tätigen.

Arévalo-Martín, Vela, Molina-Holgado, Borrell & Guaza (2003) nehmen daher an, dass Cannabinoide eben durch die Hemmung der MHC-II-gesteuerten Expression von CD4<sup>+</sup> positiven T-Zellen einerseits eine hemmende Wirkung auf das Immunsystem in Bezug auf die Demyelinisierung ausüben und andererseits die Remyelinisierung unterstützen. Im Zuge dessen wird den Cannabinoiden gleichzeitig eine entzündungshemmende Wirkung zugesprochen, da diese mit den eben genannten Prozessen und somit auch der Remyelinisierung einhergeht. Diese Ergebnisse lassen auf die positive Wirksamkeit von Cannabinoiden bei neuronaler Übererregbarkeit und demyelinisierenden

Autoimmunerkrankungen, wie Multipler Sklerose in Bezug auf Schmerzen und Spastizität schließen.

Nach Kubajewska & Constantinescu (2010) kann die Aktivierung von Cannabinoid-Rezeptoren eine CB<sub>1</sub>-vermittelte Verminderung der Exzitotoxizität und zugleich eine CB<sub>2</sub>-vermittelte Verminderung der Neuroinflammation bewirken, was bedeutet, dass durch Cannabinoide ein neuroprotektiver Regulationsmechanismus im Endocannabinoid-System erzielt werden kann.

Tatsächlich handelt es sich bei mittelschwerer bis schwerer, therapieresistenter Spastik bei Multipler Sklerose um die einzige Indikation, bei der Cannabinoide in der medizinischen Anwendung in Deutschland zugelassen sind. Türöffner hierfür war die 19-wöchige randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie von Novotna et al. aus dem Jahre 2011, bei der sich unter Therapie mit Cannabisextrakt im Vergleich zu Placebos bei 272 von insgesamt 572 Patienten eine Reduktion der Spastik um > 20 % feststellen ließ und insgesamt sowohl die Spastik, als auch die Spasmenhäufigkeit und Schlafqualität signifikant verbessert wurden. In dieser Studie wurde als Cannabinoid Sativex (pro Sprühstoß sind 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten), das inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen wird, verwendet. Maximal 12 Hübe pro Tag entsprachen hier einer Maximaldosis von 32,4 mg THC und 30 mg CBD.

Zajicek et al. (2003) konnten in ihrer Studie mit insgesamt 667 an Multipler-Sklerose erkrankten Patienten in Bezug auf Spastik mit einer maximalen Dosis von 25 mg Dronabinol täglich keine relevanten Effekte erzielen. Als Maßstab zogen Zajicek et al. hierfür den Ashworth Score heran und bemängeln hierbei zugleich, dass dieser eine zu geringe Sensibilität für selbst kleinere Veränderungen der Spastik aufzeige. Zajicek et al. kamen in ihrer Studie aus dem Jahre 2012 mit insgesamt 279 Patienten zu vergleichbaren Ergebnissen wie Novotna et al. (2011). In ihrer Studie lag die maximale THC-Dosis täglich bei 25 mg. Nach 12 Wochen zeigte sich auch hier eine deutliche Besserung der Spastik, aber auch der Schlafqualität und der Schmerzen durch THC im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Wade, Collin, Stott & Duncombe (2010) untersuchen in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 666 Multiple-Sklerose-Patienten, die unter Spastik litten, die Wirksamkeit von Sativex (pro Sprühstoß sind 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten). Dieses wurde inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen. Die tägliche Maximaldosis lag hier bei 129,6 mg THC und 120 mg CBD. Ergebnisse dieser Studie zeigen eine statistisch signifikante Besserung von über 30 % hinsichtlich der Spastizität im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Auch Collin, Davies, Mutiboko, Ratcliffe & Sativex Spasticity in MS Study Group (2007) kamen in ihrer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 189 Multiple-Sklerose-Patienten bei gleicher Dosierung von Sativex wie Wade et al. (2010) zu guten Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit von Cannabinoiden. Auch wenn ihre Ergebnisse insgesamt nicht statistisch signifikant waren, zeigte sich bei 40 % der Sativex-Gruppe eine > 30 %-ige Besserung ihrer Spastik. Bei 17,5 % der Patienten wurde sogar eine Verbesserung der Spastik um mehr als 50 % erreicht.

Auch bei Kuhlen et al. (2016) zeigte die Anwendung von Dronabinol vielversprechende Erfolge in der Behandlung therapieresistenter Spastik bei insgesamt 16 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 1,3 - 26,6 Jahren in palliativmedizinischer Betreuung. Die eingesetzte Dosis lag hier im Mittel bei 0,33 mg/kgKG/d (dies entspricht etwa 9,5 mg pro Tag), die minimalste Dosis lag bei 0,08, die Maximaldosis bei 1,0 mg/kgKG/d. Unerwünschte Nebenwirkungen traten auch hier, wie in allen anderen Studien, nur höchst selten auf. In seltenen Fällen wurde von Erbrechen und Unruhe berichtet.

Lorenz (2002) beschrieb in seinem Fallbericht über einen 3 – jährigen an spätinfantiler neuronaler Lipofuszinose erkrankten Jungen bei einer täglichen Dosis von 0,07 mg/kg Dronabinol eine deutliche Verbesserung der Spastik, aber auch der allgemeinen Lebensqualität und Stimmung.

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit Patienten, die durch Rückenmarksverletzungen bedingt an Spastik litten (vgl. Hagenbach et al., 2007). Hier wurden 25 Patienten über sechs Wochen bis zu einer Maximaldosis von 60 mg Dronabinol (oral oder auch rectal, dann mit THC-HS) am Tag, im Durchschnitt jedoch mit 31 mg behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Besserung der Spastik.

Auch Russo et al. (2017) bestätigten die positiven Effekte hinsichtlich der Spastizität von insgesamt 40 Multiple-Sklerose Patienten von Sativex (pro Sprühstoß sind 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD enthalten), das inhalativ über die Mundschleimhaut aufgenommen wird. Hier lag die maximale Anzahl an Hüben bei insgesamt 12 pro Tag, die Maximaldosis betrug somit täglich 32,4 mg THC und 30 mg CBD.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur muskelrelaxierenden Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 – 10 mg empfohlen.

#### **5.5.5 Neuropsychiatrische Wirkung (Anxiolyse, Depression, Schlaf)**

Bevor unter diesem Abschnitt auf die aktuelle Forschungssituation der Cannabinoide in Verbindung mit anxiolytischer, antidepressiver oder schlaffördernder Wirkung eingegangen

wird, soll nun kurz erläutert werden, weshalb Grund zur Annahme besteht, dass Cannabinoide auch in diesem Bereich eine sinnvolle Therapieoption darstellen könnten.

Die psychische Wirkung der Cannabinoide wird über CB<sub>1</sub>-Rezeptoren erzielt. Diese kommen – wie bereits in Kapitel 3.2 erwähnt – in den Bereichen im Gehirn in höherer Konzentration vor, die für die Verarbeitung von Emotionen zuständig sind, wie die Amygdala, der anteriore und präfrontale Kortex und dem Hippocampus. Gerade die Amygdala spielt in Bezug auf Angst eine wichtige Rolle.

Kathuria et al. (2003) nahmen an, dass es eine intrinsische Grundbeschaffenheit für Ängstlichkeit gibt, die durch das endogene Cannabinoidsystem reguliert wird. Irritationen der CB<sub>1</sub>-Rezeptoraktivität sowohl im Menschen als auch in Nagetieren kann ängstliches Verhalten herbeiführen. Eine wichtige Funktion kommt hierbei Anandamid zu. Anandamid stellt ein Ethanolamidderivat der Arachidonsäure dar und ist Grundlage der endogenen Cannabinoide. Anandamid wird durch aktivierte Neurone vermehrt freigesetzt und bindet mit hoher Affinität an CB<sub>1</sub>-Rezeptoren und aktiviert sie auf diesem Wege. Abgebaut wird es durch intrazelluläre Spaltung, die durch die Fettsäureamidhydrolase (engl. Fatty acid amid hydrolase = FAAH) geschieht. Bei mutierten Mäusen, die nicht über die Fettsäureamidhydrolase verfügen, kann Anandamid nicht abgebaut werden. Bei diesen Mäusen wurde eine gesteigerte Aktivität an Cannabinoid-Rezeptoren durch Anandamid und eine damit einhergehende reduzierte Ängstlichkeit sowie Schmerzempfindlichkeit festgestellt. Berrendero & Maldonado (2002) bewiesen mit ihrer Studie eben den Zusammenhang von Cannabinoiden und Angsterleben. In ihrer Studie wurden Mäusen 0,3 mg/kg THC verabreicht, was zu einem starken angstlösenden Effekt führte. Diesen Effekt hoben sie jedoch durch Gabe von CB<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten wieder auf und bewiesen so den Zusammenhang von Cannabinoiden und Entstehung von Angst.

Ängstlichkeit an sich kann schon in einigen Lebensbereichen einschränkend sein. Eine generalisierte Angststörung bedeutet für die Betroffenen oft eine enorme Einschränkung und ein großer Verlust an Lebensqualität. Bergamaschi et al. (2011) widmeten sich genau dieser Problematik. Ihre randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie untersuchte den einmaligen Einsatz von 600 mg Cannabidiol (CBD) an insgesamt 24 Patienten, die unter generalisierter Angststörung litten. Laut Bergamaschi et al. (2011) reduzierte CBD statistisch signifikant Angst, kognitive Beeinträchtigungen und Unbehaglichkeit. Zusätzlich stellten Bergamaschi et al. auch einen sedierenden Effekt fest.

Fabre & McLendon (1981) untersuchten in ihrer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit insgesamt 25 Angst-Patienten über 28 Tage die Wirksamkeit von Nabilon. Die maximale

Dosis lag in dieser Studie bei 8 mg pro Tag, durchschnittlich lag die Dosierung jedoch bei 2,8 mg täglich. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Wirksamkeit in der Reduktion von Angst.

Rock et al. (2017) untersuchten in ihrer Studie dosisabhängige Wirkungen von THC und CBD an Ratten. Diese Studie zeigte, dass die Ratten sich bei einer Dosis von 1 mg/kg THC deutlich länger in angsteinflößenden Situationen aufhielten als bei einer Dosis von 10 mg/kg THC.

Im Fallbericht von Shannon & Opila-Lehman (2016) über ein 10 – jähriges Mädchen, das an einer posttraumatischen Belastungsstörung und daher an Schlaf- und Angststörungen litt, wurde die positive Wirksamkeit von 25 mg CBD täglich dargestellt. Bei dem Mädchen konnte sowohl eine bessere Schlafqualität, als auch eine Verlängerung der Schlafdauer neben einer starken Reduktion der Angst beobachtet werden.

Generell ist zu sagen, dass die bisherige Datenlage zum Einsatz von Cannabinoiden bei Angststörungen an Patienten noch sehr große Lücken aufweist – Daten bezüglich Cannabinoiden bei Angststörungen an Kindern und Jugendlichen fehlen vollständig.

Diese Lücken sind auch zu finden, wenn man nach Forschungsberichten bezüglich des Einsatzes von Cannabinoiden bei Depressionen sucht. In Verbindung mit Schmerzen leiden die Patienten auch oft unter Schlaflosigkeit oder Depressionen (vgl. hierzu unter anderem Rog et al., 2005; Svendsen et al., 2004; Wade et al., 2010; Wade, Makela, Robson, House, & Bateman, 2004). Auf diese Artikel wird nun jedoch nicht einzeln eingegangen, da dies bereits in vorherigen Abschnitten der vorliegenden Arbeit erfolgte.

Wie gerade eben bereits erwähnt können neuropathische Schmerzen oftmals mit Depressionen einhergehen. Leitl & Negus (2016) beschäftigten sich in ihrer Studie an Ratten mit einer Dosis von 0,32 – 3,2 mg/kg THC. Die Ergebnisse dieser Studie sprachen gegen eine Therapie mit THC bei Depressionen, da in diesem Fall THC zu einer Verschlimmerung der Depressionen führte.

Schlafstörungen bei Patienten der Palliativmedizin wurden bisher noch nicht untersucht.

Prasad, Radulovacki & Carley (2013) untersuchten in ihrer Studie an 17 Schlafapnoe-Patienten die Wirksamkeit von täglich maximal 10 mg Dronabinol. Dronabinol wurde hierbei direkt in Spinalganglien appliziert. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Dronabinol statistisch signifikant die Schlafapnoe verbessert.

Auch Calik, Radulovacki & Carley (2014) und Calik, Radulovacki & Carley (2014a) kamen in ihrer Studien mit Ratten bei einer Dosis von maximal 100 µg Dronabinol zu einem vergleichbaren Resultat.

Die Studie von Farabi, Prasad, Quinn & Carley (2014) mit 17 Schlafapnoe-Patienten kamen bei einer täglichen Maximaldosis von 10 mg Dronabinol zu dem Ergebnis, dass Dronabinol den zirkadianen Tag-Nacht-Schlafrhythmus stärkt. Die Patienten schliefen tagsüber bedeutend weniger und erlebten nachts eine deutlich bessere Schlafqualität.

In einer Studie von Fraser (2009) mit 47 Patienten, die unter therapieresistenten Schlafstörungen aufgrund von posttraumatischen Belastungsstörungen litten, kam täglich eine Maximaldosis von 4 mg Nabilon (dies entspricht 32 mg Dronabinol) zum Einsatz. Fraser (2009) stellte fest, dass sowohl nächtliche Albträume abnahmen, als auch die Schlafqualität allgemein sehr profitierte. Auch Jetly, Heber, Fraser & Boisvert (2015) beobachteten bei einer täglichen Maximaldosis von 3 mg Nabilon (dies entspricht 24 mg Dronabinol) die selben Wirkungen.

Eine weitere Studie von Cameron, Watson & Robinson (2014) mit 104 Patienten, die unter ernstzunehmenden mentalen Krankheiten litten, kam bei einer maximalen Tagesdosis von 4 mg Nabilon (dies entspricht 32 mg Dronabinol) zu vergleichbarem Ergebnis. Auch sie stellten fest, dass sowohl auf posttraumatischen Belastungsstörungen basierende Schlafstörungen, Albträume, als auch das allgemeine Wohlbefinden und Schmerzerleben, statistisch signifikant verbessert wurden.

### **5.5.6 Epilepsie**

Epilepsie zählt zu den häufigsten chronischen neurologischen Störungen. In Abhängigkeit der Therapiemöglichkeiten leiden Betroffene sehr darunter. Die meisten Medikamente lindern oftmals nur in begrenztem Maße die Symptome und bergen durch mögliche Nebenwirkungen auch gewisse Risiken in sich. Besonders therapieresistente Formen der Epilepsie führen in jungen Jahren zu Rückständen in der Entwicklung von motorischen Fähigkeiten, Kognition und Verhalten.

Bereits zu Beginn dieses Abschnittes ist zu sagen, dass es bisher keine adäquaten und wirklich sichere Studien zur Behandlung von Epilepsie mit Cannabinoiden, insbesondere Dronabinol bei Kindern gibt.

Davis & Ramsey (1949) gaben fünf Kindern mit symptomatischer Grand-Mal-Epilepsie und geistiger Behinderung täglich THC bis zu einer Maximaldosis von 4 mg. Sie berichteten, dass eines der fünf Kinder hierdurch anfallsfrei wurde, ein weiteres wurde nahezu anfallsfrei und die anderen drei Kinder reagierten wie unter ihrer gewohnten Therapie und verspürten demnach keinen Effekt.

Lorenz (2004) berichtete von acht Kindern im Alter von 3 – 14 Jahren, die unter neurodegenerativen Erkrankungen, Mitochondropathien, Epilepsien und posttraumatischen Belastungsstörungen litten. Unter einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg THC konnte bei zwei von den acht Kindern eine Reduktion der Krampfanfälle beobachtet werden. In fünf Fällen wurde eine deutliche Besserung der Stimmung und Vigilanz beschrieben, bei drei Kindern nahm die Spastizität ab. Die Kinder wirkten insgesamt entspannter und bei zweien wurde eine appetitanregende Wirkung berichtet.

Cunha et al. (1980) untersuchten in ihrer Doppelblindstudie mit 15 Patienten, die unter sekundär generalisierter Epilepsie litten, die Wirksamkeit von CBD bei einer maximalen Tagesdosis von 300 mg. 50 % jener Patienten, die mit CBD behandelt wurden waren während der gesamten Untersuchungsdauer von 4,5 Monaten anfallsfrei. Die weiteren Patienten der CBD Gruppe berichteten auch von Verbesserungen ihrer Symptomatik – nur ein Patient hatte keinen Effekt von der Behandlung.

214 Patienten im Alter von 1 – 30 Jahren mit therapieresistenter Epilepsie wurden in der Studie von Devinsky et al. (2016) täglich mit einer maximalen Dosis von 25 mg/kg CBD (3 Patienten bekamen eine maximale Tagesdosis von 50 mg/kg) über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt. Im Durchschnitt sank die monatliche Anfallshäufigkeit um 36,5 %.

Im Jahre 2017 untersuchten Devinsky et al. in ihrer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 120 Kindern, die unter dem Dravet-Syndrom litten, die Wirksamkeit von CBD. Das Dravet-Syndrom ist eine Form frühkindlicher Epilepsie, die mit einer hohen Mortalitätsrate einhergeht und therapieresistent ist. Die Kinder bekamen 20 mg/kg täglich. Die Ergebnisse hierbei zeigten, dass die Anfallshäufigkeit von 12,4 auf 5,9 monatlich sank. 50 % der Patienten erlebten eine deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit.

Die Studie von Porter & Jacobson (2013) entstand über Facebook und dementsprechend über Berichterstattungen seitens der jeweiligen Eltern zu ihren Patienten. Insgesamt 19 Patienten im Alter von 2 – 16 Jahren, die unter Epilepsie litten (Dravet-Syndrom, Doose-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und idiopathische Epilepsie) und mit CBD behandelt wurden, wurden in dieser Studie erfasst. Während zwei Kinder völlig anfallsfrei waren, profitierten insgesamt 84 % der Teilnehmer von einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit. Zusätzlich wurde über bessere Schlafqualität und eine positivere Stimmung berichtet.

Ein Fallbericht über ein 5-jähriges Mädchen, das unter dem Dravet-Syndrom litt, berichtete über eine Reduktion von 50 täglichen Krampfanfällen pro Tag auf 2 – 3 nächtliche Anfälle auf einen ganzen Monat verteilt. Die maximal erreichte Tagesdosis lag bei 4 mg CBD und konnte mit der Zeit auf 2 mg CBD reduziert werden. Maa & Figi (2014) zeigten außerdem,

dass das Mädchen unter der Therapie mit CBD ihre anderen Medikamente, die ihr gegen die Epilepsie helfen sollten, ausschleichen konnte.

Gedde & Maa (2013) interviewten 11 Eltern von Kindern mit Epilepsie (Doose-Syndrom, Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom, idiopathische Epilepsie, Leukodystrophie, kortikale Dysplasie), die therapieergänzend mit Cannabidiol behandelt wurden. 100 % berichteten von wöchentlicher Abnahme der Krampfhäufigkeit. 50 % der Kinder waren bereits nach drei Monaten anfallsfrei. Die maximale Tagesdosis lag hier bei 12 mg/kgKG.

Press, Knupp & Chapman (2015) berichteten in ihrer Studie von insgesamt 75 unter Epilepsie leidenden Kindern, die mit oralen Cannabinoiden therapiert wurden (Dosierung leider nicht genannt). 57 % der Kinder zeigten eine deutliche Reduktion der Anfallshäufigkeit. 33 % erlebten eine über 50 %-ige Besserung der Anfallshäufigkeit. Weitere positive Effekte waren eine Verbesserung der Motorik, Stimmung und der Sprache. Nebenwirkungen waren, wie in den vorher genannten Studien, äußerst selten.

Eine weitere Studie mit insgesamt 74 an Epilepsie erkrankten Kindern untersuchte die Wirksamkeit von täglich maximal 20 mg/kg CBD. Nach Tzadok et al. (2016) waren 13 Kinder nahezu um 100 % anfallsfrei, 25 Kinder erlebten eine Reduktion der Krampfanfälle um bis zu 75 % und auch die anderen Kinder profitierten sehr unter CBD in Bezug auf ihre Krampfhäufigkeit. Lediglich fünf Kinder berichteten von einer Verschlimmerung – in diesem Fall wurde die CBD Therapie abgebrochen. Weitere positive Nebeneffekte waren verbesserte motorische Fähigkeiten, Sprache, Stimmungslage und auch der Schlafqualität.

## **5.5 Hypothesen und Ziel der Arbeit**

In den vorangehenden Abschnitten wurde zu den Symptomen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerz, Spastik, neuropsychiatrische Symptome (Angst, Depressionen, Schlafstörungen) und Epilepsie der aktuelle Forschungsstand bezüglich der Wirksamkeit von Dronabinol dargestellt. Bis auf wenige Ausnahmen beziehen sich die Daten auf Erwachsene.

Die Ergebnisse der herangezogenen Untersuchungen führen zu der Hypothese, dass eine positive Wirksamkeit von Dronabinol bei den eben genannten Symptomen zu erwarten ist. Die vorliegende retrospektive Analyse setzt sich als Ziel, die Wirksamkeit von Dronabinol bei Kindern zu untersuchen.

Aufgrund des bisherigen Forschungsstandes ist zu erwarten, dass es auch bei Kindern nur sehr selten zu unerwünschten Nebenwirkungen kommt.

Da bisher kaum Daten zum Einsatz von Dronabinol bei Kindern vorliegen, ist es ein weiteres Ziel, hierzu einen wesentlichen Beitrag im Hinblick auf die Dosierung, Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerz, Spastik, neuropsychiatrische Symptome (Angst, Depressionen, Schlafstörungen) und Epilepsie bei Kindern zu leisten. Es wird vermutet, dass bei Kindern bereits durch sehr geringe Dosierungen positive Effekte durch Dronabinol erzielt werden können.

## 6. Methodik

In der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse zum Einsatz des Cannabinoids Dronabinol bei Patienten der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie im Zeitraum von Januar 2010 bis einschließlich März 2018.

Hierzu wurden die Patientenakten aller Patienten, bei denen Dronabinol als Therapieoption eingesetzt wurde, genauestens auf folgende Punkte untersucht und in eine Excel-Tabelle eingepflegt:

- Name – wobei dieser selbstverständlich im Laufe der Datenbearbeitung pseudonymisiert wurde
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Gewicht
- Erkrankung unterteilt in
  - o neurologische Erkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose, Epilepsie, Enzephalopathie, schwere Entwicklungsstörungen des Gehirns, Gehirntumore usw.
  - o Schmerzerkrankungen wie zum Beispiel Migräne, Panalgesie, schmerzhafte Spastiken, juvenile idiopathische Arthritis, Osteochondrosis dissecans usw.
  - o sonstige Erkrankungen wie zum Beispiel Mukoviszidose, ALL, Essstörung, Epidermolysis bullosa dystrophica usw.
- Symptome, unter denen die Patienten bereits vor Dronabinol-Einnahme litten wie
  - o Übelkeit
  - o Appetitlosigkeit
  - o Schmerzen
  - o Spastik
  - o Neuropsychiatrische Symptome (Angst, Schlafstörungen und Depression)
  - o Epilepsie
- Symptome/Erkrankungen, die durch die Dronabinoltherapie positiv beeinflusst wurden
- Startdatum bzw. Alter bei Beginn der Dronabinoltherapie
- Startdosis und Zieldosis
- Nebenwirkungen, wenn ja, welche

- Anzahl und Wirkgruppe weiterer Medikamente, die zum Zeitpunkt der Dronabinoltherapie eingenommen wurden

In Anbetracht der Vielfalt der unterschiedlichen Erkrankungen, die den jeweiligen Symptomen zugrunde liegen, ergibt sich dementsprechend auch eine bunte Mischung an Komedikation.

Hierzu wurden die einzelnen Medikamente in Subgruppen zusammengefasst, die nun im Überblick kurz vorgestellt werden. Den Start in der jeweiligen Auflistung machen die „NOPA’s“, die sogenannten Nicht-Opioid-Analgetika. Hierunter fallen zum Beispiel Paracetamol, ASS, Ibuprofen, Diclofenac, Metamizol. Sie gehören laut WHO-Richtlinien zu den Analgetika der Stufe I.

Die nächste Gruppe wird von den Opiaten gebildet. Hierunter fallen Tramadol, Tilidin oder auch Dihydrocodein. Sie zählen laut WHO zu den Analgetika der Stufe 2, oder im Falle von Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Fentanyl zu den Analgetika der Stufe 3.

Dicht gefolgt wird diese Gruppe vom Opiatantagonisten Buprenorphin, der auch zur Gruppe 3 im WHO-Stufenschema der Analgetika gezählt wird.

Eine weitere Gruppe stellen weitere Co-Analgetika wie zum Beispiel die Antidepressiva dar. Diese Gruppe wird größtenteils von den SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) wie Citalopram, Escitalopram, Setralin, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin, den SSNRI (Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) wie Venlafaxin und Duloxetin, sowie den Trizyklischen Antidepressiva wie zum Beispiel Amitriptylin oder auch Tetrazyklischen Antidepressiva wie zum Beispiel Mirtazapin gebildet.

Als nächstes Medikament steht Melatonin in der Auflistung. Melatonin kommt hauptsächlich zur Behandlung von Schlafstörungen zum Einsatz.

Neuroleptika bilden den nächsten Punkt in der Liste. Hauptsächlich das niedrigpotente Levomepromazin kam hierbei mit seiner stark sedierenden und antiemetischen Wirkung zum Einsatz, welches mit seinem Dopaminantagonismus am D2-Rezeptor zu den typischen Antipsychotika zählt.

Als nächstes auf der Liste stehen die Antikonvulsiva wie zum Beispiel die Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Gabapentin, Vigabatrin und Topiramaten.

Ein weiterer Punkt der Komedikation sind die Benzodiazepine mit Oxazepam, Lorazepam, Diazepam und Tetrazepam (seit 01.08.2013 nicht mehr zugelassen wegen erhöhtem Risiko für schwere Hautreaktionen).

In der Liste kommen als nächstes Muskelrelaxantien wie Baclofen (zentral wirksam), gefolgt von diversen Diuretika,  $\beta_2$ -Sympathomimetika wie Salbutamol und Parasympatholytika wie Butylscopolamin und Ipratropiumbromid.

Daran schließen sich Leukotrienantagonisten wie Montelukast gefolgt von Antiemetika wie Metoclopramid (MCP) und Dimenhydrinat an.

Das Schlusslicht der Auflistung der Komedikation wird letztendlich von Protonenpumpeninhibitoren, Laxantien, Glukokortikoiden und pflanzlichen Heilmitteln gebildet.

Die eben genannte Auflistung von Medikamenten soll jedoch hauptsächlich dazu dienen, einen Überblick über die Polymedikation zu geben.

Die Angaben in den Patientenakten wurden durch den behandelnden Arzt notiert und basierten wenn möglich auf Einschätzungen der Patienten selbst, sowie durch Bezugspersonen wie Eltern oder Betreuer, aber auch auf Einschätzungen des behandelnden Arztes.

Die verschiedenen Merkmale wurden mittels einer Excel-Tabelle übersichtlich erfasst und anschließend zur Auswertung mittels SPSS (Version 23) aufbereitet.

Eingeschlossen wurden, wie bereits erwähnt, vorerst alle Patienten, die in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie Dronabinol erhielten. Hierbei waren ursprünglich sowohl Erwachsene als auch Kinder in der Datensammlung enthalten. Für die hier vorliegende Arbeit liegt der Fokus jedoch bei den „Kindern“ (Säuglingsalter bis zum Erreichen des 18. Lebensjahres bei Beginn der Dronabinoltherapie), da hier die Datensätze aufgrund ihrer Vollständigkeit repräsentativ für die Auswertung sind. Bei der Datensammlung war es nicht entscheidend, wie lange die Dronabinoltherapie durchgeführt wurde, da es darum ging, einen Überblick über das breite Spektrum bezüglich Krankheiten und Symptomen zu erfassen.

Ausgewertet wurden die Daten nach den oben genannten Gesichtspunkten. Nach Übertragung der Daten in SPSS wurden alle stetigen Variablen mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Handelt es sich bei den Daten nicht um eine Normalverteilung, so wird bei der Beschreibung der Ergebnisse der Median mit Minimum und Maximum sowie der Bereich der 25. und 75. Perzentile angegeben. Der Wert der 25 %-Perzentils ist der Wert, unter dem 25 % aller Werte liegen, 75 % der Werte liegen oberhalb dieses Wertes. Das 75 %-Perzentil entspricht dem Wert, unter dem 75 % aller Werte liegen, 25 % der Werte liegen oberhalb.

## 7. Ergebnisse

### 7.1 Stichprobe

Insgesamt 124 Patienten, 55 männliche und 69 weibliche konnten für die hier vorliegende Untersuchung gezählt werden.

Das Alter der Patienten lag durchschnittlich bei 144 Monaten, das entspricht 12 Jahren. Die jüngsten Patienten waren hierbei 3 Monate, die ältesten Patienten wären mittlerweile 323 Monate alt, was wiederum 27 Jahren entspricht. Diese heutzutage etwas älteren Patienten waren zu dem Zeitpunkt, an dem mit der Dronabinoltherapie begonnen wurde, noch nicht volljährig, sonst wären sie aus der hier vorliegenden Analyse ausgeschlossen worden, da diese sich auf Kinder und Jugendliche in der Kinderschmerz- und Palliativmedizin fokussiert.

Bezüglich der Dosierungen kann man vorab schon sagen, dass die Startdosis im Schnitt zwischen 0,5 – 9 mg/Tag lag. 88 Patienten haben hierbei 0,5 %-ige Dronabinoltropfen bekommen, 36 Patienten bekamen 2,5 %-ige Dronabinoltropfen.

**Tabelle 2: Übersicht über die Häufigkeit der Symptome**

Symptome	Anzahl Patienten
Übelkeit	29
Appetitlosigkeit	30
Schmerzen	100
Spastik	55
Neuropsychiatrisch	50
Epilepsie	53

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, klagen 29 Patienten über Übelkeit und 30 Patienten über Appetitlosigkeit. Insgesamt 100 Patienten leiden unter Schmerzen und 55 unter Spastik. Unter neuropsychiatrischen Symptomen wurde Angst, Unruhe, Schlafstörungen sowie Depressionen zusammengefasst. 53 Patienten leiden unter Epilepsie.

Dabei tritt höchst selten ein Symptom alleine auf, da es sich bei den Erkrankungen, unter denen die Kinder- und Jugendlichen leiden, zum Teil um höchst komplexe Krankheitsbilder handelt.

Einige Kinder waren zum Teil schwerst mehrfach behindert und litten zum Beispiel unter Enzephalopathien aufgrund rezidivierender ischämischer Hirninfarkte, worunter sie spastische Tetraparesen und symptomatische Epilepsien entwickelten. Ein Kind litt hingegen unter dem Menkes-Syndrom, was eine angeborene (Kupfer-) Stoffwechselstörung darstellt und im Rahmen dessen unter Epilepsie.

Darüber hinaus gab es Kinder, die im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms, einer schwer therapierbaren Form der Epilepsie, oftmals mit Zustand nach peripartaler Asphyxie zusätzlich unter akuten Schmerzkrisen und spastischen Tetraparesen litten. Andere Kinder litten unter einem Residualsyndrom mit schwerer globaler Entwicklungsstörung und bilateraler spastischer Zerebralparese oder auch symptomatischer komplex fokaler Epilepsie mit Unruhe, Ein- und Durchschlafstörungen. Das Rett- und das West-Syndrom kamen in dem breiten Spektrum der Erkrankungen auch vor, ebenso Migräne, Panalgesie, juvenile idiopathische Arthritis, spinale Muskelatrophie, Mukoviszidose oder Hirntumoren wie etwa das pilozytische Astrozytom.

Die Darstellung der unterschiedlichen Erkrankungen der Kinder und Jugendlichen dieser Untersuchung soll lediglich einen groben Überblick über die Komplexität und das breite Spektrum der Palliativ- und Kinderschmerzmedizin geben.

Im Vordergrund der Arbeit steht die Analyse der Wirksamkeit von Dronabinol bei einzelnen Symptomen, da es, wie bereits erwähnt, in der Palliativmedizin nicht um die Heilung einzelner Erkrankungen an sich, sondern um die Linderung von Symptomlasten zur Steigerung von Lebensqualität geht.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten insgesamt nur in drei Fällen und damit höchst selten auf und äußerten sich mit roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität zu Beginn der Dronabinoltherapie, was sich jedoch nach Dosisanpassung besserte.

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse zu den einzelnen Symptomen dargestellt.

## 7.1 Übelkeit

Insgesamt litten 29 Patienten unter Übelkeit. Davon waren 11 männliche und 18 weibliche Patienten. Bei 25 (86 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während, vier Patienten keine Wirkung verspürten. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

Wie aus **Tabelle 3** ersichtlich ist, lag das durchschnittliche Alter der jungen Patienten bei 146 Monaten (= 12,2 Jahre). Die jüngsten Patienten waren 18 Monate (= 1,5 Jahre) alt, während die ältesten Patienten mit 222 Monaten (18 Jahre) gerade ihre Volljährigkeit erlangt hatten (25. – 75. Perzentil: 68 – 188 Monate (= 5,6 – 15,6 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag lag im Durchschnitt bei 2,5 mg, in mg/kgKG betrug die Startdosis täglich 0,1 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,05 – 3,15 mg/kgKG. Hierbei lag das 25. – 75. Perzentil bei 0,09 – 0,13.

Die Zieldosis lag pro Tag im Durchschnitt bei 6,0 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht betrug die Zieldosis bei 0,21 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,07 – 14,17 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,15 – 0,48 mg/kgKG).

Die Einzeldosierungen lagen im Durchschnitt bei zwei pro Tag, mindestens eine Einzeldosierung, höchstens drei.

Das Wirkeinsetzen lag im Mittel bei 72 Stunden. Am schnellsten wirkte es innerhalb von 24 h, am längsten dauerte es 504 h (= 21 Tage), wobei das 25.-75.Perzentil sich bei 36-72 Stunden bewegte.

Die Einnahmedauer betrug im Mittel 81 Wochen (das entspricht 20 Monaten oder 1,7 Jahre). Minimal wurde Dronabinol 18 Wochen eingenommen, maximal 396 Wochen (25. – 75. Perzentil: 36 – 211 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 4). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur drei Patienten (10,3 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, sieben Patienten (24,1 %) nahmen drei bis fünf, und sieben Patienten (24,1 %) täglich sechs bis neun Medikamente ein. Vier Patienten (3,8 %) nahmen täglich sogar mehr als zehn Medikamente zu sich.

**Tabelle 3: Übelkeit**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	146	18	222	68	188
Startdosis (mg)	2,5	1	30	2	3,75
Startdosis (mg/kgKG)	0,1	0,05	3,15	0,09	0,13
Zieldosis (mg)	6,0	3	15	4,5	7,5
Zieldosis (mg/kgKG)	0,21	0,07	14,17	0,15	0,48
Einzeldosierungen	2	1	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	72	24	504	36	72
Einnahmedauer/Wochen	81	18	396	36	211

**Tabelle 4: Komedikation Übelkeit**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	12	41,4
Opiate	9	31
Opiatantagonisten	0	0
Antidepressiva	0	0
Melatonin	5	17,2
Neuroleptika	6	20,7
Antikonvulsiva	9	31
≥ 2 Antikonvulsiva	8	27,6
Benzodiazepine	7	24,1
Muskelrelaxantien	6	20,7
Diuretika	1	3,4
β2-Sympathomimetika	3	10,3
Parasympatholytika	3	10,3
Leukotrienantagonisten	0	0
Antiemetika	3	10,3
PPI	8	27,6
Laxantien	8	27,6
Pflanzliche Heilmittel	3	10,3
Glukokortikoide	1	3,4
Sonstiges	8	27,6
≤ 2 Medikamente	3	10,3
3 – 5 Medikamente	7	24,1
6 – 9 Medikamente	7	24,1
≥ 10 Medikamente	4	3,8

## 7.2 Appetitlosigkeit

Insgesamt litten rund 30 Patienten unter Appetitlosigkeit. Davon waren 13 männliche und 17 weibliche Patienten betroffen. Bei 23 (76,7 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während sieben Patienten keine Wirkung verspürten. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

Das durchschnittliche Alter der jungen Patienten lag, wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, bei 148 Monaten (= 12,3 Jahre). Die jüngsten Patienten waren 18 Monate (= 1,5 Jahre) alt, während die ältesten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 323 Monate, d.h. 27 Jahre alt waren (25. – 75. Perzentil: 66 – 200 Monate (= 5,5 – 16,6 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag betrug im Durchschnitt 2,0 mg, in mg/kgKG lag die Startdosis täglich bei 0,1 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,07 – 3,15 mg/kgKG. Hierbei lag das 25. – 75. Perzentil bei 0,09 – 0,12.

Die Zieldosis betrug pro Tag im Durchschnitt 7,5 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht lag die Zieldosis bei 0,24 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,14 – 14,7 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,18 – 0,53 mg/kgKG).

Die Einzeldosierungen befanden sich im Durchschnitt bei drei pro Tag, mindestens zwei Einzeldosierungen, höchstens drei.

Das Wirkeinsetzen kam im Mittel innerhalb von 72 Stunden. Am schnellsten setzte die Wirkung innerhalb von 24 h ein, am längsten dauerte es 672 h (= 28 Tage), wobei das 25. – 75. Perzentil sich bei 24 – 336 Stunden (1 – 14 Tage) bewegte.

Die Einnahmedauer betrug im Mittel 81 Wochen (das entspricht 20 Monaten oder 1,7 Jahre). Minimal war die Einnahmedauer 16 Wochen, maximal 396 (25. – 75. Perzentil: 46 – 203 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 6). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur drei Patienten (10,0 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, zehn Patienten (33,3 %) nahmen drei bis fünf, und vier Patienten (13,3 %) täglich sechs bis neun Medikamente ein. Drei Patienten (10,0%) nehmen täglich sogar mehr als zehn Medikamente zu sich.

**Tabelle 5: Appetitlosigkeit**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	148	18	323	66	200
Startdosis (mg)	2,0	1,0	30,0	1,75	3,75
Startdosis (mg/kgKG)	0,1	0,07	3,15	0,09	0,12
Zieldosis (mg)	7,5	4	15	5,6	9
Zieldosis (mg/kgKG)	0,24	0,14	14,7	0,18	0,53
Einzeldosierungen	3	2	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	72	24	672	24	336
Einnahmedauer/Wochen	81	16	396	46	203

**Tabelle 6: Komedikation Appetitlosigkeit**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	8	26,7
Opiate	7	23,3
Opiatantagonisten	1	3,3
Antidepressiva	1	3,3
Melatonin	3	10
Neuroleptika	1	3,3
Antikonvulsiva	9	30
≥ 2 Antikonvulsiva	6	20
Benzodiazepine	7	23,3
Muskelrelaxantien	7	23,3
Diuretika	1	3,3
β2-Sympathomimetika	2	6,7
Parasympatholytika	2	6,7
Leukotrienantagonisten	0	0
Antiemetika	4	13,3
PPI	8	26,7
Laxantien	6	20
Pflanzliche Heilmittel	3	10
Glukokortikoide	1	3,3
Sonstiges	9	30
≤ 2 Medikamente	3	10
3 – 5 Medikamente	10	33,3
6 – 9 Medikamente	4	13,3
≥ 10 Medikamente	3	10

### 7.3 Schmerzen

Insgesamt litten rund 100 Patienten unter Schmerzen. Davon waren 44 männliche und 56 weibliche Patienten betroffen. Bei 78 (78 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während 22 Patienten keine Wirkung verspürten. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, lag das durchschnittliche Alter der jungen Patienten bei 148 Monaten (= 12,3 Jahre). Die jüngsten Patienten waren 18 Monate (= 1,5 Jahre) alt, während die ältesten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 323 Monaten, sprich 27 Jahren lagen (25. – 75. Perzentil: 69 – 194 Monate (= 5,8 – 16,2 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag lag im Durchschnitt bei 2,0 mg, in mg/kgKG demnach täglich bei 0,1 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,07 – 3,15 mg/kgKG. Hierbei war das 25. – 75. Perzentil bei 0,08 – 0,12.

Die Zieldosis betrug pro Tag im Durchschnitt bei 7,5 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht war die Zieldosis bei 0,24 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,14 – 14,7 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,16 – 0,42 mg/kgKG).

Die Einzeldosierungen lagen im Mittel bei drei pro Tag, mindestens zwei Einzeldosierungen, höchstens drei.

Das Wirkeinsetzen trat im Mittel innerhalb von 72 Stunden ein. Am schnellsten setzte die Wirkung innerhalb von 24 h ein, am längsten dauerte es 672 h (= 28 Tage), wobei das 25. – 75. Perzentil sich bei 48 – 72 Stunden (2 – 3 Tage) bewegte.

Die Einnahmedauer lag im Mittel bei 81 Wochen (das entspricht 20 Monaten oder 1,7 Jahre). Minimal war die Einnahmedauer 16 Wochen, maximal 396 (25. – 75. Perzentil: 58 – 179 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 8). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur neun Patienten (9,0 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, 30 Patienten (30,0 %) drei bis fünf, und 20 Patienten (20,0 %) nahmen täglich sechs bis neun Medikamente ein. Elf Patienten (11,0 %) nahmen täglich sogar mehr als zehn Medikamente zu sich.

**Tabelle 7: Schmerz**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	148	18	323	69	194
Startdosis (mg)	2,0	1,0	30,0	1,5	3,75
Startdosis (mg/kgKG)	0,1	0,07	3,15	0,08	0,12
Zieldosis (mg)	7,5	4,0	15,0	3,75	9,0
Zieldosis (mg/kgKG)	0,24	0,14	14,2	0,16	0,42
Einzeldosierungen	3	2	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	72	24	672	48	72
Einnahmedauer/Wochen	81	16	396	58	179

**Tabelle 8: Komedikation Schmerz**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	36	36
Opiate	30	30
Opiatantagonisten	3	3
Antidepressiva	7	7
Melatonin	10	10
Neuroleptika	11	11
Antikonvulsiva	34	34
≥ 2 Antikonvulsiva	26	26
Benzodiazepine	25	25
Muskelrelaxantien	24	24
Diuretika	3	3
β2-Sympathomimetika	7	7
Parasympatholytika	7	7
Leukotrienantagonisten	2	2
Antiemetika	7	7
PPI	25	25
Laxantien	22	22
Pflanzliche Heilmittel	6	6
Glukokortikoide	5	5
Sonstiges	21	21
≤ 2 Medikamente	9	9
3 – 5 Medikamente	30	30
6 – 9 Medikamente	20	20
≥ 10 Medikamente	11	11

## 7.4 Spastik

Insgesamt litten rund 55 Patienten unter Spastik. Davon waren 26 männliche und 29 weibliche Patienten betroffen. Bei 47 (85,5 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während acht Patienten keine Wirkung verspürten. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

Wie in Tabelle 9 ersichtlich ist, betrug das durchschnittliche Alter der jungen Patienten 96 Monate (=8 Jahre). Die jüngsten Patienten waren 13 Monate (=1 Jahr) alt, die ältesten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 215 Monate, d.h. 18 Jahren lagen (25. – 75. Perzentil: 69 – 139 Monate (= 5,8 – 11,6 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag betrug im Durchschnitt 2,0 mg, in mg/kgKG täglich bei 0,09 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,05 – 3,15 mg/kgKG. Hierbei liegt das 25. – 75. Perzentil bei 0,08 – 0,12.

Die Zieldosis lag pro Tag im Durchschnitt bei 7,5 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht entsprach die Zieldosis 0,24 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,04 bis zu 14,17 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,2 – 0,4 mg/kgKG).

Im Durchschnitt wurden drei Einzeldosierungen genommen, mindestens waren es zwei, höchstens drei Einzeldosierungen.

Das Wirkeinsetzen lag im Mittel bei 60 Stunden. Am schnellsten setzte die Wirkung innerhalb von 24 h ein, am längsten dauerte es 672 h (= 28 Tage), wobei das 25. – 75. Perzentil sich bei 42 – 168 Stunden (1,75 – 7 Tage) bewegte.

Die Einnahmedauer erstreckte sich im Mittel über 93 Wochen (das entspricht etwa 23 Monaten oder 1,9 Jahre). Minimal lag die Einnahmedauer bei 15 Wochen, maximal bei 396 (25. – 75. Perzentil: 57 – 179 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 10). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur zwei Patienten (3,6 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, 14 Patienten (25,5 %) drei bis fünf, und 15 Patienten (27,3 %) nahmen täglich sechs bis neun Medikamente ein. Sieben Patienten (12,7 %) nahmen täglich sogar mehr als zehn Medikamente zu sich.

**Tabelle 9: Spastik**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	96	13	215	69	139
Startdosis (mg)	2,0	0,75	30	1,5	3
Startdosis (mg/kgKG)	0,09	0,05	3,15	0,08	0,12
Zieldosis (mg)	7,5	1,0	15	3,75	7,5
Zieldosis (mg/kgKG)	0,24	0,04	14,17	0,2	0,4
Einzeldosierungen	3	2	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	60	24	672	42	168
Einnahmedauer/Wochen	93	15	396	57	179

**Tabelle 10: Komedikation Spastik**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	16	29,1
Opiate	11	20
Opiatantagonisten	2	3,6
Antidepressiva	0	0
Melatonin	7	12,7
Neuroleptika	6	10,9
Antikonvulsiva	24	43,6
≥ 2 Antikonvulsiva	19	34,5
Benzodiazepine	16	29,1
Muskelrelaxantien	15	27,3
Diuretika	1	1,8
β2-Sympathomimetika	8	14,5
Parasympatholytika	7	12,7
Leukotrienantagonisten	0	0
Antiemetika	5	9,1
PPI	19	34,5
Laxantien	11	20
Pflanzliche Heilmittel	3	5,5
Glukokortikoide	5	9,1
Sonstiges	17	30,9
≤ 2 Medikamente	2	3,6
3 – 5 Medikamente	14	25,5
6 – 9 Medikamente	15	27,3
≥ 10 Medikamente	7	12,7

## 7.5 Neuropsychiatrische Symptome

Insgesamt litten rund 50 Patienten unter neuropsychiatrischen Symptomen wie Angst, Unruhe, Depressionen, Schlafstörungen. Davon waren 21 männliche und 29 weibliche Patienten betroffen. Bei 45 (90 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während fünf Patienten keine Wirkung verspürten. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

**Tabelle 11** zeigt, dass das durchschnittliche Alter der jungen Patienten bei 144 Monaten (=12 Jahre) lag. Die jüngsten Patienten waren sieben Monate alt, während die ältesten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 323 Monaten, d.h. 27 Jahren lagen (25. – 75. Perzentil: 69 – 205 Monate (= 5,8 – 17 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag lag im Durchschnitt bei 3,0 mg, in mg/kgKG lag die Startdosis täglich bei 0,1 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,03 – 3,15 mg/kgKG. Hierbei betrug das 25. – 75. Perzentil bei 0,09 – 0,12.

Die Zieldosis betrug pro Tag im Durchschnitt 7,5 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht entsprach die Zieldosis 0,23 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,05 bis 14,2 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,17 – 0,42 mg/kgKG).

Im Durchschnitt wurden drei Einzeldosierungen genommen, mindestens war es eine, höchstens drei Einzeldosierungen.

Das Wirkeinsetzen trat im Mittel innerhalb von 72 Stunden ein. Am schnellsten setzte die Wirkung innerhalb von 24h ein, am längsten dauerte es 672 h (= 28 Tage), wobei das 25. – 75. Perzentil sich bei 48 – 168 Stunden (2 – 7 Tage) bewegte.

Die Einnahmedauer erstreckte sich durchschnittlich über 81 Wochen (das entspricht etwa 20 Monaten oder 1,7 Jahre). Minimal betrug die Einnahmedauer 15 Wochen, maximal 396 (25. – 75. Perzentil: 26 – 186 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 12). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur fünf Patienten (10,0 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, 19 Patienten (38 %) drei bis fünf, und sieben Patienten (14 %) nahmen täglich sechs bis neun Medikamente ein. Sechs Patienten (12 %) nehmen täglich sogar mehr als zehn Medikamente zu sich.

**Tabelle 11: Neuropsychiatrische Symptome (Angst, Depressionen, Schlafstörungen)**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	144	7	323	69	205
Startdosis (mg)	3	0,5	9,0	1,5	3,75
Startdosis (mg/kgKG)	0,1	0,03	3,15	0,09	0,12
Zieldosis (mg)	7,5	0,75	22,5	5,3	9,3
Zieldosis (mg/kgKG)	0,23	0,05	14,2	0,17	0,42
Einzeldosierungen	3	1	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	72	24	672	48	168
Einnahmedauer/Wochen	81	15	396	26	186

**Tabelle 12: Komedikation neuropsychiatrische Symptome**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	16	32
Opiate	8	16
Opiatantagonisten	1	2
Antidepressiva	5	10
Melatonin	6	12
Neuroleptika	8	16
Antikonvulsiva	15	30
≥ 2 Antikonvulsiva	12	24
Benzodiazepine	12	24
Muskelrelaxantien	11	22
Diuretika	3	6
β2-Sympathomimetika	3	6
Parasympatholytika	2	4
Leukotrienantagonisten	2	4
Antiemetika	1	2
PPI	11	22
Laxantien	11	22
Pflanzliche Heilmittel	5	10
Glukokortikoide	3	6
Sonstiges	14	28
≤ 2 Medikamente	5	10
3 – 5 Medikamente	19	38
6 – 9 Medikamente	7	14
≥ 10 Medikamente	6	12

## 7.6 Epilepsie

Insgesamt litten rund 53 Patienten unter Epilepsie. Davon waren 25 männliche und 28 weibliche Patienten betroffen. Bei 37 (69,8 %) von ihnen wurde die Wirksamkeit von Dronabinol bestätigt, während 16 Patienten keine Wirkung verspürten. Hierbei war nur in einem Fall von Nebenwirkungen zu berichten (rote Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität) zu Beginn der Therapie mit Dronabinol und Besserung nach Dosisanpassung.

Das durchschnittliche Alter der jungen Patienten betrug, wie aus **Tabelle 13** zu entnehmen ist, 108 Monate (=9 Jahre). Die jüngsten Patienten waren sieben Monate alt, während die ältesten Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 323 Monate, d.h. 27 Jahre alt waren (25. – 75. Perzentil: 69 – 187 Monate (= 5,8 – 15,6 Jahre)).

Die Startdosis pro Tag lag im Durchschnitt bei 2,75 mg, in mg/kgKG lag die Startdosis täglich bei 0,1 mg/kgKG und erstreckte sich über einen Bereich von 0,05-3,15 mg/kgKG. Hierbei liegt das 25.-75. Perzentil bei 0,08-0,14.

Die Zieldosis betrug pro Tag im Durchschnitt 7,5 mg. Umgerechnet auf das Körpergewicht entsprach die Zieldosis 0,24 mg/kgKG und erstreckte sich von 0,04 bis zu 14,17 mg/kgKG (25. – 75. Perzentil: 0,19 – 0,37 mg/kgKG).

Im Durchschnitt wurden drei Einzeldosierungen pro Tag eingenommen, mindestens eine, maximal drei.

Das Wirkeinsetzen trat im Mittel innerhalb von 48 Stunden ein. Am schnellsten setzte die Wirkung innerhalb von 24 h ein, am längsten dauerte es 672 h (= 28 Tage), wobei das 25. – 75. Perzentil sich bei 48 – 288 Stunden (2 – 12 Tage) bewegte.

Die Einnahmedauer lag im Mittel bei 115 Wochen (das entspricht etwa 29 Monaten oder 2,4 Jahre). Die kürzeste Einnahmedauer betrug 9 Wochen, die längste hingegen 364 (25. – 75. Perzentil: 62 – 172 Wochen).

Zusätzlich zur Wirkung von Dronabinol wurde auch die Komedikation erhoben (siehe Tabelle 14). An dieser Stelle soll jedoch nur kurz auf die Polymedikation hingewiesen werden, denn nur fünf Patienten (9,4 %) nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, elf Patienten (20,8 %) drei bis fünf, und 15 Patienten (28,3 %) nahmen täglich sechs bis neun Medikamente ein. Bei sieben Patienten (13,2 %) waren es täglich sogar mehr als zehn Medikamente.

**Tabelle 13: Epilepsie**

	Median	Minimum	Maximum	25.Perzentil	75. Perzentil
Alter in Monaten	108	7	323	69	187
Startdosis (mg)	2,75	0,75	9,0	1,5	3,0
Startdosis (mg/kgKG)	0,1	0,05	3,15	0,08	0,14
Zieldosis (mg)	7,5	1,0	12	3,75	7,5
Zieldosis (mg/kgKG)	0,24	0,04	14,17	0,19	0,37
Einzeldosierungen	3	1	3	2	3
Wirkeinsetzen in h	48	24	672	48	288
Einnahmedauer/Wochen	115	9	364	62	172

**Tabelle 14: Komedikation Epilepsie**

	Häufigkeit	Prozent
NOPA	13	24,5
Opiate	7	13,2
Opiatantagonisten	2	3,8
Antidepressiva	0	0
Melatonin	7	13,2
Neuroleptika	5	9,4
Antikonvulsiva	29	54,7
≥ 2 Antikonvulsiva	25	47,2
Benzodiazepine	22	41,5
Muskelrelaxantien	12	22,6
Diuretika	1	1,9
β2-Sympathomimetika	5	9,4
Parasympatholytika	2	3,8
Leukotrienantagonisten	0	0
Antiemetika	2	3,8
PPI	11	20,8
Laxantien	14	26,4
Pflanzliche Heilmittel	1	1,9
Glukokortikoide	3	5,7
Sonstiges	13	24,5
≤ 2 Medikamente	5	9,4
3 – 5 Medikamente	11	20,8
6 – 9 Medikamente	15	28,3
≥ 10 Medikamente	7	13,2

## 8. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bei Kindern zum Einsatz und der Wirksamkeit von Dronabinol in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes sind durchweg positiv, was für den Einsatz von Dronabinol mit seinen vielen Wirkungsfacetten spricht.

Dass es sich bei der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie um ein Feld mit vielen unterschiedlichen Erkrankungen, die jeweils eine große Anzahl an Symptomen mit sich bringen, handelt, liegt bei Durchsicht der hier vorliegenden Daten auf der Hand. So ist es nicht verwunderlich, dass von insgesamt 126 Patienten (55 männliche und 69 weibliche Patienten) 29 Patienten unter Übelkeit, 30 Patienten unter Appetitlosigkeit, 100 Patienten unter Schmerzen, 55 Patienten unter Spastik, 50 Patienten unter neuropsychiatrischen Symptomen und 53 Patienten unter Epilepsie litten.

Gerade in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie ist es oberstes Ziel, die Symptomlasten der einzelnen Patienten zu lindern, um ein maximales Level an Lebensqualität zu ermöglichen. Die Kinder dieser Untersuchung profitierten zu 86 % bei Übelkeit, zu 76,6 % bei Appetitlosigkeit, zu 78 % bei Schmerzen, zu 85,5 % bei Spastik, zu 90 % bei neuropsychiatrischen Symptomen und zu 69,8 % im Fall von Epilepsie von der Therapieergänzung durch Dronabinol.

Bereits diese Zahlen sollten hellhörig machen und das Interesse vieler wecken, da es sich im Falle von Dronabinol um ein sehr gering zu dosierendes Medikament mit enormer Wirksamkeit handelt. Kaum ein anderes Medikament verfügt über „ein so breites Wirkspektrum und zum anderen eine so exzellente Verträglichkeit, verbunden mit einer solch großen therapeutischen Breite“ (Gottschling & Amend, 2017, S. 159). Bereits 2011 berichtete Gottschling von den erstaunlichen Erfolgen, die er durch Dronabinol bei seinen Patienten erzielte.

Betrachtet man die Startdosierungen, so lagen diese im Mittel bei 2,5 mg täglich. Das sind umgerechnet 0,1 mg/kg. Bei Cannabinoiden ist es üblich, nach dem Motto „start low, go slow“ mit einer möglichst kleinen Einstiegsdosis zu beginnen und diese langsam zu steigern, da so die Verträglichkeit gut beobachtet und die optimale Dosierung individuell abgestimmt werden kann. So soll die maximale Wirkung erreicht werden und im Falle von Nebenwirkungen durch Dosisanpassung diese wieder eliminiert werden (vgl. „DGS-PraxisLeitlinie Cannabis,“ 2018).

Die Zieldosis wird durch langsame Titration im Abstand von meist ein bis drei Tagen bis Wochen erreicht.

In der vorliegenden Arbeit wird dies als maximale Tagesdosis bezeichnet. Diese lag insgesamt bei 6,0 mg bzw. 0,21 mg/kg.

Die Dosierungen sind immer so angegeben, dass man ein Maß für die Tagesdosis erhält, um so eine vergleichbare Variable zu erhalten. Generell wird Dronabinol jedoch in den meisten Fällen verteilt auf zwei Einzeldosierungen, in machen Fällen jedoch auch nur einmal bis zu drei Mal über den Tag verteilt verabreicht. Ziel dessen ist es, einen konstanten Wirkspiegel zu erhalten. Diese Vorgehensweise wurde in den herangezogenen Studien durchweg auch gewählt.

Insgesamt berichteten nur drei Patienten von Nebenwirkungen. Diese äußerten sich in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzustände und Hypersensibilität, die sich jedoch durch Dosisanpassung eliminieren ließen. Dies deckt sich mit den Berichten vorliegender Studien, in denen es auch höchst selten zu Nebenwirkungen kam, die sich bei entsprechender Reduktion der Dosierung aufheben ließen. Auch in dem Artikel von Gottschling (2011) wird betont, dass im Fall von Dronabinol äußerst selten Nebenwirkungen auftreten. Somit liegt es auf der Hand, dass es sich bei Dronabinol um eine sicher einsetzbare Therapieoption handelt, die im Gegensatz zu vielen deutlich höher dosierter Medikamenten auffallend wenige Nebenwirkungen mit sich bringt. Es verfügt im Hinblick auf die unterschiedlichsten Symptome über eine herausragende Wirksamkeit und sollte demnach schon bald für möglichst viele Patienten zugänglich gemacht und in den Mittelpunkt der Forschung gerückt werden.

Im Folgenden wird nun auf die einzelnen Symptome in Verbindung mit herangezogenen Studien und den Ergebnissen der hier vorliegenden Untersuchung eingegangen.

### **8.1 Übelkeit**

Übelkeit im Allgemeinen, insbesondere jedoch durch Chemotherapien induzierte Übelkeit stellt für viele Ärzte immer noch eine große Herausforderung dar und bedeutet für Patienten oft eine große Einschränkung ihrer Lebensqualität.

Bereits Meiri et al. (2007) konnten die positive Wirkung von Dronabinol bei einer täglichen Dosis von 5 mg für Erwachsene dokumentieren. Dronabinol stellte sich als ebenso wirksam wie Ondansetron heraus. Es konnte sogar eine additive Wirksamkeit bei gleichzeitiger Einnahme beider Medikamente festgestellt werden.

Chang et al. (1981) konnten jedoch bei einer täglichen Dosis von 10 mg/M<sup>2</sup> THC nur über geringe positive Effekte berichten. Duran et al. (2010) dokumentierten bei einer maximalen

Tagesdosis von 129,6 mg THC und 120 mg CBD eine signifikante Besserung der Übelkeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Mit einer Dosierung von täglich 45 mg THC zeigte sich bei Frytak et al. (1979) zwar ein deutlicher Vorteil und somit eine gute Wirksamkeit bei Übelkeit im Gegensatz zur Placebo-Gruppe, es konnte allerdings keine bessere Reduktion der Symptomatik im Vergleich zu 30 mg Prochlorperazin beobachtet werden. Bei einer Kombination aus 40 mg Dronabinol und 40 mg Prochlorperazin profitierten die Patienten in Untersuchungen von Lane et al. (1991) mit einer 70 %-igen Erfolgsrate in der Elimination von Übelkeit am stärksten. Cannabinoide stellen demnach in Verbindung mit Antiemetika eine große Hilfe zur Linderung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit dar.

Entgegen den bisher dargestellten Studien, die sich mit erwachsenen Patienten befassten, die unter Chemotherapie-induzierter Übelkeit litten, dokumentierten Hernandez et al. (2015) in einer Falldarstellung bei einer Patientin mit Peritonealkarzinose mit einer täglichen Dosis von 15 mg Dronabinol die herausragende Wirkung von Dronabinol.

Die positiven Effekte der Cannabinoide bei Kindern im Alter von 3,5 – 17,8 Jahren wurden unter anderem von Chan et al. (1987) beschrieben. Chan et al. (1987) kamen bei einer Dosis von 60 µg/kg Nabilon bei Kindern (dies entspricht 480 µg/kg = 0,48 mg/kg Dronabinol) zu einer 70 %-igen Reduktion der Chemotherapie-induzierten Übelkeit. Bei den Kindern, die ausschließlich Prochlorperazin als Antiemetikum erhielten, konnte lediglich eine Reduktion von 30 % erreicht werden. Auch Elder & Knoderer (2015) beschrieben bei Kindern im Alter von 6 – 18 Jahren mit einer Dosis von 2,5 mg/m<sup>2</sup> Dronabinol in 60 % der Fälle eine deutliche Besserung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit. Dalzell et al. (1986) zeigten bei Kindern im Alter von 10 Monaten bis 17 Jahren eine signifikante Reduktion von Chemotherapie-induzierter Übelkeit bei einer täglichen Dosis von 1 – 2 mg Nabilon (1 mg Nabilon entspricht 8 mg Dronabinol). Ekert et al. (1979) berichteten bei einer Dosis von 15 mg/m<sup>2</sup> THC bei Kindern im Alter von 5 – 19 Jahren eine signifikante Verbesserung der Chemotherapie-induzierten Übelkeit.

Die hier vorliegende Untersuchung zur Wirksamkeit von Dronabinol in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes an 29 Kindern im Alter von 1,5 – 18 Jahren belegt bei einer maximal erreichten Tagesdosis von 0,21 mg/kg in 86% der Fälle den Wirkungserfolg von Dronabinol.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur antiemetischen Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 5 – 20 mg empfohlen. Die deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie empfiehlt etwa 30 mg (generell zwischen 10 – 40 mg) Dronabinol pro Tag (vgl. "DGS-

PraxisLeitlinie Cannabis,“ 2018). Mit 6,0 mg täglich liegen Kinder weit unter dieser Dosierung und benötigen daher weniger Wirkstoff zur Erzielung der übelkeitslindernden Wirkung. Während vier Patienten keinen Effekt von Dronabinol verspürten, kam es in drei Fällen zu Nebenwirkungen in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität, die sich jedoch durch Dosisanpassung eliminieren ließen.

Wirft man einen Blick auf die Polymedikation der Kinder in der vorliegenden Untersuchung, so stellt man fest, dass nur drei Patienten weniger als zwei Medikamente täglich einnahmen. Sieben Kinder nahmen täglich drei bis fünf, sieben weitere Kinder sogar sechs bis neun Medikamente ein und sogar vier Kinder haben täglich über zehn verschiedene Medikamente zu verarbeiten. Auffällig ist hierbei, dass nur drei von 29 Kindern Antiemetika einnahmen, während insgesamt zwölf Kinder Nichtopioidanalgetika (NOPA's) und neun Kinder Opiate auf ihrem Medikamentenplan fanden. Es lässt sich daraus schließen, dass einige Kinder auch als Nebenwirkung der breiten Vielfalt an Medikamenten, die täglich auf ihrem Plan standen, an Übelkeit litten. Besonderes Interesse künftiger Studien sollte auch darin liegen, die Vielfalt an Medikamenten, die den Kindern täglich zugemutet werden, so weit es geht zu reduzieren, denn *„die meisten Menschen sterben an ihren Arzneien, nicht an ihren Krankheiten.“* (Zitat von Molière, 1622 – 1673, französischer Komödiendichter und Schauspieler). Dieses Zitat möchte vielleicht auf den ersten Blick irritieren, es soll jedoch vielmehr dazu anregen, auf wissenschaftlich basierten Forschungen Medikamente zu reduzieren oder gar einzusparen.

So sei dies zum Beispiel neben vielen anderen ein Punkt, in weiteren Forschungsprojekten der Ursache der Übelkeit, die durch Dronabinol gelindert wird, auf den Grund zu gehen. Für den Fall, dass Übelkeit aufgrund von Nebenwirkungen unterschiedlicher Pharmaka ausgelöst wird, in diesem Fall insbesondere durch Analgetika, könnte diese durch den Einsatz von Dronabinol bei Schmerzen gleichzeitig abgefangen oder gelindert werden.

## **8.2 Appetitlosigkeit**

Von Appetitlosigkeit sind in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie häufig Patienten betroffen. Therapiemöglichkeiten gibt es leider kaum. Umso dringlicher ist es die Wirksamkeit von Dronabinol als Therapiemöglichkeit zu untersuchen.

Beal et al. (1995) belegten mit ihren Untersuchungen bei einer Dosierung von täglich 5 mg Dronabinol dessen signifikant positive Effekte auf mangelnden Appetit und beschrieben sogar in 22 % eine Gewichtszunahme um mehr als zwei Kilogramm. Auch Übelkeit und die Stimmungslage wurden positiv von Dronabinol beeinflusst. Bei einer Dosierung von täglich 10 mg Dronabinol kamen Struwe et al. (1993) zu der Beobachtung, dass sowohl Appetit als auch das

Gewicht deutlich profitierten. Timpone et al. (1997) zeigten, dass Dronabinol in einer täglichen Dosis von 5 mg gegenüber Megestrolazetat unterlegen war. Brisbois et al. (2011) hingegen dokumentierten bei einer täglichen Dosis von 5 - 7,5 mg Dronabinol eine deutliche Steigerung des Appetits. Auch Geschmack, Schlaf- und Lebensqualität profitierten hierbei. Unter täglich 5 mg Dronabinol stellten Volicer et al. (1997) auch eine appetitanregende Wirkung fest. Auch Bergmann berichtete im Jahre 2005 bei täglich 10 mg Dronabinol eine feststellbare Steigerung von Appetit, Gewicht und allgemeinem Wohlbefinden in seiner Studie. Diese Beobachtung machten Bedi et al. (2010) in ihren Untersuchungen bei gleicher Dosierung ebenso.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur appetitsteigernden Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 mg Dronabinol empfohlen. Die deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie schlägt hingegen täglich 5 mg (zwischen 5 – 20 mg) vor (vgl. "DGS-PraxisLeitlinie Cannabis," 2018).

Die eben genannten Studienergebnisse beziehen sich ausnahmslos auf erwachsene Patienten.

In der hier vorliegenden Untersuchung des bisherigen Einsatzes und der Wirksamkeit von Dronabinol in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie an der Universitätsklinik des Saarlandes zeigten eine solche positive Appetitsteigerung 23 der insgesamt 30 Patienten. In sieben Fällen konnte keine Wirkung festgestellt werden. Drei Fälle berichteten von Nebenwirkungen in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität, die sich jedoch durch Dosisanpassung eliminieren ließen. Die tägliche Dosis von Dronabinol lag bei den Kindern, die im Mittel zwölf Jahre alt waren, bei 0,24 mg/kg bzw. im Durchschnitt bei 7,5 mg.

Diese Dosierung ist im Vergleich zu den Studien mit erwachsenen Patienten relativ hoch. Dies könnte Ansatzpunkt weiterer Studien bieten, in denen die Wirksamkeit von Dronabinol bei Kindern mit Appetitlosigkeit untersucht werden sollte.

Insgesamt nahmen nur drei Patienten weniger als zwei Medikamente, während zehn täglich drei bis fünf verschiedene Medikamente auf dem Plan hatten. Vier Kinder nahmen täglich sechs bis neun Medikamente und drei mussten täglich über zehn unterschiedliche Medikamente verstoffwechseln.

Allgemein ist festzustellen, dass auch im Bereich der Wirksamkeit von Dronabinol bei Appetitlosigkeit ein großer Mangel an wissenschaftlichen Untersuchungen bei Kindern herrscht.

### 8.3 Schmerz

Schmerzen stellen in verschiedensten Bereichen ein ernstzunehmendes Problem und zugleich eine besondere Herausforderung in der Palliativmedizin, aber auch in der Schmerztherapie dar. Gerade die Vielschichtigkeit des Schmerzes macht ihn schwer therapierbar. Wie auch in anderen „Wirkungsbereichen“ der Cannabinoide ist die Forschung diesbezüglich noch lange nicht ausgeschöpft und beschäftigt sich bisher fast ausschließlich mit Erwachsenen.

Zajicek et al. (2003) berichteten von außerordentlich guter Wirksamkeit von täglich 25 mg THC nicht nur in Bezug auf Schmerzen, sondern auch Spastik, Appetit und Obstipation. Wade et al. (2003) fanden heraus, dass bei einer täglichen Dosis von bis zu 120 mg CBD in Verbindung mit 129,6 mg THC bei Patienten signifikant mehr Wirksamkeit gegen Schmerzen als in der Placebo-Gruppe festgestellt wurde. Hinzu kam eine deutliche Verbesserung von Spastik, Schlafqualität und Stimmung allgemein.

Bei einer täglichen Dosis von maximal 10 mg Dronabinol beobachteten Svendsen et al. (2004) eine signifikante Reduktion der Schmerzen einhergehend mit besserem körperlichen Wohlbefinden, Schlafqualität und Spastik. Nebenwirkungen (Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschmerzen) wurden wie in allen anderen Forschungsberichten äußerst selten angegeben und verschwanden innerhalb kürzester Zeit nach Dosisanpassung.

Ähnliche Ergebnisse sind bei Schimrigk et al. (2017) zu erkennen. Hier wurde bei einer täglichen Maximaldosis von 15 mg Dronabinol eine klinisch relevante Schmerzreduktion bewirkt, von der die Patienten sehr profitierten.

Auch Rog et al. (2005) dokumentierten bei einer maximalen täglichen Dosis von 129,6 mg THC und 120 mg CBD eine starke Wirksamkeit gegen Schmerzen bei gleichzeitiger Besserung der Schlafqualität. Diese Wirksamkeit wurde auch von Berman et al (2004) mit gleicher Dosierung berichtet. Von einer statistisch signifikanten Besserung der Schmerzen und Stimmungslage berichteten auch Ellis et al. (2009).

Frank et al. (2008) beschrieben bei täglicher maximaler Dosis von 2 mg Nabilon (das entspricht 16 mg Dronabinol) eine Schmerzreduktion. Eine deutliche Schmerzreduktion und eine Steigerung der Lebensqualität dokumentierten auch Langford et al. (2013), Lynch et al. (2014) und Nurmikko et al. (2007) bei täglich maximal 32,4 mg THC und 30 mg CBD. Bei einer maximalen Dosis von 108 mg/ml THC und 100 mg/ml CBD stellten auch Selvarajah et al. (2010) eine signifikante Verbesserung von Schmerzen und Lebensqualität fest.

Serpell et al. (2014) dokumentierten bei einer maximalen Dosis von 64,8 mg THC und 60 mg CBD pro Tag ebenso eine statistisch signifikante Schmerzreduktion von über 30 % und eine

Steigerung der Lebensqualität. Die enorme Reduktion von Schmerzen bei Steigerung der allgemeinen Lebensqualität und der Schlafqualität erlebten auch Patienten in der Studie von Ware et al. (2010) bei einer maximalen Tagesdosis von 75 mg THC, die Patienten der Studie von Rudich et al. (2003) bei einer Höchstdosis von 25 mg Dronabinol täglich und auch die Kinder der Studie von Libzon et al. (2018).

Die oben genannten Studien beschäftigten sich mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, die mit Schmerz in Verbindung stehen. Hierzu zählten Multiple Sklerose, neuropathische Schmerzen, durch Chemotherapie-induzierte Schmerzen aber auch Allodynie etc.

Laut des DAC/NRF (2017) ist zur analgetischen Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 – 10 mg Dronabinol empfohlen, während sich die Deutsche Gesellschaft für eine Schmerztherapie von 15 mg Dronabinol (5 – 50 mg täglich) ausspricht.

Wie bereits ersichtlich wurde, gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine Forschungsberichte zum Einsatz von Dronabinol bzw. von Cannabinoiden bei Kindern.

Von insgesamt 100 Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 1,5 bis 27 Jahren wurde in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes eine positive Wirksamkeit bei Schmerzen in 78 % der Fälle berichtet. 22 Patienten verspürten keine Wirkung und in drei Fällen wurde von Nebenwirkungen berichtet, die in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität auftraten und sich jedoch durch Dosisanpassung eliminieren ließen.

Die hierbei verwendete maximale Tagesdosis lag bei 0,24 mg/kg bzw. 7,5 mg. Dies ist im Gegensatz zu der Erwachsenen Dosis wesentlich geringer. Eine verhältnismäßig kleine Menge Dronabinol erzielt bei Kindern und jungen Erwachsenen demnach bereits erstaunliche Effekte.

Auffallend ist auch hier die bereits bestehende Polymedikation dieser jungen Zielgruppe.

Nur neun von 100 Patienten nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich, 30 Patienten täglich drei bis fünf Medikamente, 20 Patienten sogar zwischen sechs und neun Medikamente und 11 Patienten nahmen sogar über zehn verschiedene Medikamente täglich ein.

Ein Blick auf die unterschiedlichen Medikamente ist schockierend. 36 Kinder machten täglichen Gebrauch von Nichtopioidanalgetika, 30 Kinder benötigten Opiate und Diuretika und ebenso viele Kinder benötigten Antikonvulsiva, etwa 25 Kinder mussten täglich mehr als zwei Antikonvulsiva, Benzodiazepine, Muskelrelaxantien, Protonenpumpeninhibitoren, Laxantien oder sonstige Pharmaka verstoffwechseln.

Sicherlich liegt die Ursache dessen zum einen in der Vielfalt der unterschiedlichen Grundkrankheiten, ein Teil der Medikamente könnte jedoch sicherlich durch Hinzunahme von Dronabinol reduziert oder gar komplett eingespart werden. Dies gilt es dringend gründlich zu erforschen, da auf diese Art und Weise ein deutlich höheres Maß an Lebensqualität und Linderung vieler Symptome zu erwarten sind.

Allein in Deutschland sind rund 500.000 Kinder von chronischen Schmerzen betroffen. „Knapp 90 Prozent aller sterbenskranken Kinder sind am Lebensende mit Schmerzmitteln unterversorgt“ (Gottschling & Amend, 2017, S.63).

Oftmals ist es so, dass ausgerechnet junge und behinderte Kinder weniger Schmerzmittel erhalten. Um dem vorzubeugen ist es dringend notwendig, weitere Forschung zur Wirksamkeit von Dronabinol bei Kindern, die unter Schmerzen leiden, anzutreiben und weitläufig über diesen Gewinn aufzuklären, damit sich diese Zahlen schon bald ändern können.

#### **8.4 Spastik**

Auch die Spastik ist unter den Symptomen, denen sich die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie annimmt, enthalten. Ein Schwerpunkt der Forschung wird hierbei auf Multiple-Sklerose als Grunderkrankung gelegt, die Spastik als Symptom meist mit sich bringt. Nicht zuletzt aufgrund dessen handelt es sich bei Spastik im Falle von Multipler Sklerose um die Indikation, für die Cannabinoide in der medizinischen Anwendung in Deutschland ihre Zulassung haben.

Forschungsberichte von Novotna et al. (2011) zeigten, dass bei einer maximalen Tagesdosis von 32,4 mg THC und 30 mg CBD bereits eine Reduktion von Spastik um > 20 % zu verzeichnen ist. Zajicek et al. (2003) verwendeten eine maximale Dosis von 25 mg Dronabinol und kamen laut Ashworth Score nicht zu einer signifikanten Reduktion der Spastik, wobei die Forscher hier bemängelten, dass es sich bei dem Ashworth Score um ein äußerst unsensibles und auch untersucherabhängiges Instrument handele, das kleinere Veränderungen der Symptomatik nicht registriert. Im Jahre 2012 ergaben weitere Untersuchungen von Zajicek et al. mit einer maximalen Tagesdosis von 25 mg hingegen eine deutliche Besserung der Symptomatik im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Wade et al. (2010) verwendeten täglich maximal 129,6 mg THC und 120 mg CBD und zeigten so eine über 30 %-ige Reduktion der Spastik im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Bei gleicher Dosierung konnten Collin et al. (2007) diese positive Wirkung bestätigen. Russo et al. (2017) konnten bereits bei täglich maximal 32,4 mg THC und 30 mg CBD positive Effekte hinsichtlich der Spastik verzeichnen.

Mit maximal 50 mg Dronabinol täglich dokumentierten auch Hagenbach et al. (2007) eine statistisch signifikante Verbesserung der Spastik.

Die Ergebnisse kommen mit der Annahme, dass Cannabinoide neuroprotektive Regulationsmechanismen im Endocannabinoid-System auslösen von Kubajewska & Constantinescu (2010) überein. Jedoch haben sich die eben dargestellten Studien durchweg auf Erwachsene bezogen, was auch hier wieder eine große Lücke für Kinder der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie aufzeigt.

Lediglich eine Studie an Kindern von Kuhlen et al. (2016) untersuchte den Einsatz von Dronabinol bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter von 1,3 – 26,6 Jahren in palliativmedizinischer Betreuung. Hier lag die maximal erreichte Tagesdosis bei 0,33 mg/kg (ca. 9,5 mg pro Tag). Unerwünschte Nebenwirkungen traten auch hier, wie in allen anderen Studien, nur höchst selten auf. In seltenen Fällen wurde von Erbrechen und Unruhe berichtet. Ein weiterer Fallbericht von Lorenz (2002) über einen 3 – jährigen Jungen schilderte bei einer täglichen Dosis von 0,07 mg/kg Dronabinol eine deutliche Verbesserung der Spastik, aber auch der allgemeinen Lebensqualität und Stimmung.

In der hier vorliegenden Untersuchung zur Wirkung von Dronabinol bei Spastik in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie an der Universitätsklinik des Saarlandes wurde bei 55 Kindern im Alter von 1 – 18 Jahren eine maximale tägliche Dosis von 0,24 mg/kg (etwa 7,5 mg) eingesetzt. Dabei wurde bei 85,5 % eine positive Wirkung festgestellt, während acht Patienten keine Wirkung verspürten. In drei Fällen wurde von Nebenwirkungen berichtet, die in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität auftraten und jedoch nach Dosisanpassung wieder verschwanden.

Laut des DAC/NRF (2017) wird zur muskelrelaxierenden Wirkung eine tägliche Dosis bei Erwachsenen von 2,5 - 10 mg empfohlen. Die Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie empfiehlt eine tägliche Dosis von 15 mg Dronabinol (zwischen 5 - 30 mg). Vergleicht man die für in dieser Untersuchung bei Kindern eingesetzte Dosis, entspricht die der Kinder verhältnismäßig der von den Erwachsenen.

Die unter Spastik leidenden Kinder der Untersuchung sind auch auf eine große Bandbreite an Medikamenten angewiesen. Auffallend hierbei ist, dass nur zwei Kinder weniger als zwei Medikamente täglich konsumierten, 14 Kinder nahmen täglich drei bis fünf, sogar 15 Kinder nahmen täglich zwischen sechs bis neun Medikamente zu sich und sieben Patienten müssen täglich mehr als zehn Medikamente verstoffwechseln. Das ist eine beträchtliche Zahl, die womöglich auf die jeweilige Grunderkrankung zurückzuführen ist. Es lässt sich jedoch nicht

ausschließen, dass einige Medikamente auf den Plänen aufgeführt sind, um die Nebenwirkung jeweils anderer Medikamente zu lindern.

Nicht nur in Bezug auf mögliche Reduktion der ursprünglich eingesetzten Medikamente für Spastik, sondern generell über den Einsatz von Dronabinol bei Kindern in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie ist auch hier ein Mangel bisheriger Forschung aufgedeckt, der zwar nicht ganz so groß wie in den anderen untersuchten Symptomen ist, jedoch trotzdem auf der Hand liegt.

## **8.5 Neuropsychiatrische Symptome**

Angst, Depressionen und Schlafstörungen bedeuten für Betroffene eine enorme Einschränkung der Lebensqualität. Aus diesem Grund steht die Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie auch in diesem Bereich vor großen Herausforderungen. Die Wirkungsweise von Cannabinoiden bei neuropsychiatrischen Symptomen wie Angst, Depressionen oder auch Schlafstörungen wurde in vorherigen Abschnitten der hier vorliegenden Arbeit bereits erläutert. Auch verschiedene Studien belegten bereits ihre positiven Effekte und sollen hier nochmals kurz zur Übersichtlichkeit in Erinnerung gerufen werden.

Bezüglich der angstreduzierenden Wirkung von Cannabinoiden stellten Berrendo & Maldonado (2002) bei einer Dosis von 0,3 mg/kg THC bei Mäusen bereits starke angstlösende Effekte fest.

Bergamaschi et al. (2011) dokumentierten bei einer maximalen Tagesdosis von 600 mg CBD eine statistisch signifikante Reduktion von Angst, kognitiven Beeinträchtigungen und Unbehaglichkeit im Falle von generalisierter Angststörung. Bei einer maximalen täglichen Dosis von 2,8 mg Nabilon (dies entspricht 22,4 mg Dronabinol) stellten auch Fabre & McLendon (1981) positive Auswirkungen auf die Reduktion von Angst fest. Eine interessante Beobachtung machten Rock et al. (2017) bei unterschiedlichen Dosierungen von THC und CBD. Während bei Ratten 1 mg/kg THC deutlich angstlösende Effekte erzielte, hatten Mäuse, die 10 mg/kg THC verabreicht bekamen, deutlich mehr Angst. Im Fallbericht von Shannon & Opila-Lehman (2016) über ein 10 – jähriges Mädchen, das an einer posttraumatischen Belastungsstörung und daher an Schlaf- und Angststörungen litt, wurde die positive Wirksamkeit von 25 mg CBD täglich dargestellt.

Generell ist zu sagen, dass die bisherige Datenlage zum Einsatz von Cannabinoiden, insbesondere von Dronabinol, bei Angststörungen an Patienten noch sehr große Lücken

aufweist. An Daten bezüglich des Einsatzes von Cannabinoiden bei Angststörungen an Kindern und Jugendlichen ist hierbei gar nicht zu denken.

Diese Lücken sind auch zu finden, wenn man nach Forschungsberichten bezüglich des Einsatzes von Dronabinol oder auch allgemein von Cannabinoiden bei Depressionen sucht.

In Verbindung mit Schmerzen und Spastik leiden Patienten auch oft unter Schlaflosigkeit oder Depressionen. Hier wurden in einigen Studien die positive Wirksamkeit von Dronabinol oder auch anderen Cannabinoiden dokumentiert, jedoch gibt es keine gezielten Studien, die sich mit diesen Symptomen bei Kindern in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie befassen.

Untersuchungen von Prasad et al. (2013) zeigten eine statistisch signifikante Besserung von Schlafapnoe bei einer täglichen Dosis von maximal 10 mg Dronabinol. Auch Calik, Radulovacki & Carley (2014) und Calik, Radulovacki & Carley (2014a) kamen bei maximal 100 µg Dronabinol zu vergleichbaren Ergebnissen. Bei einer täglichen Maximaldosis von 10 mg Dronabinol berichteten Farabi et al. (2017) von einer deutlichen Besserung der Schlafqualität und des zirkadianen Tag-Nacht-Schlafrhythmus.

Studien von Fraser (2009) über therapieresistente Schlafstörungen aufgrund von posttraumatischen Belastungsstörungen mit einer täglichen Maximaldosis von 4 mg Nabilon (dies entspricht 32 mg Dronabinol) kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl nächtliche Alpträume abnahmen, als auch die Schlafqualität allgemein sehr profitierte.

Auch Jetly, Heber, Fraser & Boisvert (2015) kamen bei einer täglichen Maximaldosis von 3 mg Nabilon (dies entspricht 24 mg Dronabinol) zum gleichen Ergebnis. Cameron et al. (2014) wendeten täglich 4 mg Nabilon (dies entspricht 32 mg Dronabinol) mit gleichem Erfolg in Bezug auf Schlafstörungen und Alpträume an und berichteten zusätzlich von einer Besserung des allgemeinen Wohlbefindens und des Schmerzerlebens.

Über positive Effekte in Bezug auf Schlafqualität und stimmungsaufhellende Wirkung von Dronabinol und anderen Cannabinoiden berichteten unter anderem Berman et al., 2004; Brisbois et al., 2011; Porter & Jacobson, 2013; Svendsen et al., 2004; Tzadok et al., 2016; Wade et al., 2010, 2003.

Auf diese Studien wurde in vorangegangenen Abschnitten der Diskussion schon genauer eingegangen, demnach werden sie hier nur kurz benannt und nicht weiter vertieft. Novotna et al. (2011), Rog et al. (2005), Zajicek et al. (2012) berichteten von ihren schmerzlindernden und spasmolytischen Effekten, außerdem von steigender Schlafqualität und unterstrichen so nochmals die schlaffördernde Wirkung von Cannabinoiden.

Beal et al. (1995), Bergmann (2005), Ellis et al. (2009), Lane et al. (1991), Langford et al. (2013), Press et al. (2015) hingegen beobachteten neben der spasmolytischen und schmerzlindernden Wirkung der Cannabinoide zusätzlich deutliche Verbesserungen depressiver Stimmungslagen.

In der hier vorliegenden Untersuchung zur Wirksamkeit von Dronabinol in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Uniklinik des Saarlandes wurden 50 Kinder, die an neuropsychiatrischen Symptomen wie Angst, Depressionen oder Schlafstörungen litten, erfasst.

In 90 % der Fälle wurde hier bei einer maximalen Tagesdosis von 0,23 mg/kg (im Durchschnitt 7,5 mg pro Tag) eine positive Wirkung von Dronabinol dokumentiert, fünf Patienten verspürten keine Wirkung und in drei Fällen wurde von Nebenwirkungen berichtet, die in Form von roten Flecken im Gesicht, Unruhe, Angstzuständen und Hypersensibilität auftraten und jedoch nach Dosisanpassung wieder verschwanden.

In vielen Studien wurde bisher die positive Wirkung von Cannabinoiden bei neuropsychiatrischen Symptomen dargestellt. Da es jedoch viel zu wenige gezielte Arbeiten diesbezüglich gibt, sollte dies als Appell an die Wissenschaft gelten, sich genau in diese Bereiche zu vertiefen um Patienten ein maximales Maß an Lebensqualität zu ermöglichen.

Viele Patienten in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie sind von neuropsychiatrischen Symptomen betroffen und würden sehr davon profitieren, wenn sich insbesondere Dronabinol auch in diesem Bereich besser etablieren könnte.

Jedoch ist auch hier erstaunlich, wieviele Medikamente die Kinder in der hier vorliegenden Untersuchung im durchschnittlichen Alter von 12 Jahren bereits zu sich nahmen. Nur fünf Patienten nahmen täglich weniger als zwei Medikamente zu sich während 38 % der Fälle drei bis fünf Medikamente auf ihrem Plan stehen hatte. 14 % nahmen sechs bis neun Medikamente und 12 % täglich sogar mehr als zehn verschiedene Medikamente ein. Es liegt auf der Hand, dass Kinder, die unter neuropsychiatrischen Symptomen leiden, auch in diesem Bereich deutlich vom Einsatz von Dronabinol zur Steigerung ihrer Lebensqualität profitieren würden. Ein weiterer positiver Effekt notwendiger Forschung wäre eine Reduktion der vielen Medikamente, die die Kinder in jungen Jahren bereits einnehmen.

## **8.6 Epilepsie**

Bereits seit vielen Jahren werden Cannabinoide zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt. Sowohl bei idiopathischer Epilepsie, als auch bei therapieresistenter Epilepsie, Grand-Mal-

Epilepsie, dem Dravet-, Doose- und auch dem Lennox-Gastaut-Syndrom wurden bisher herausragende Ergebnisse der Wirksamkeit von Cannabinoiden erzielt. Jedoch handelt es sich bei den bisherigen Ergebnissen zum Teil um Fallberichte oder Studien mit meist geringen Fallzahlen.

Dies ist nicht als Kritik als solche gemeint, denn auch diese Schritte sind notwendig, um überhaupt die Wirksamkeit von Cannabinoiden bei Epilepsie zu dokumentieren, aber auch um zu zeigen, dass es sich hierbei um eine sicher einsetzbare Therapieoption handelt.

Davis & Ramsey (1949) setzten bis zu 4 mg THC täglich bei Grand-Mal-Epilepsie ein und erreichten so bei einem von fünf Kindern Anfallsfreiheit, ein weiteres Kind wurde nahezu anfallsfrei und drei Kinder bemerkten keinen Effekt. Lorenz (2004) berichtete von acht Kindern im Alter von 3 – 14 Jahren von denen bei zwei von ihnen unter einer durchschnittlichen Tagesdosis von 0,07 mg/kg THC eine Reduktion der Krampfanfälle beobachtet werden konnte. In fünf Fällen wurde eine deutliche Besserung der Stimmung und Vigilanz beschrieben, bei drei Kindern nahm die Spastizität ab. Die Kinder wirkten insgesamt entspannter und bei zweien wurde eine appetitanregende Wirkung berichtet.

Bei einer Dosis von maximal 300 mg CBD täglich erzielten Cunha et al. (1980) eine 50 %-ige Anfallsfreiheit. Nur ein Patient hatte keine spürbaren Effekte, während alle anderen Studienteilnehmer eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik verspürten.

Mit bis zu 25 mg/kg CBD konnten Devinsky et al. (2016) eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 36,5 % dokumentieren. Im Jahre 2017 konnten Devinsky et al. mit einer Dosis von 20 mg/kg täglich bei 50 % die Anfallshäufigkeit deutlich reduzieren. Auch Porter & Jacobson (2013) belegten die positive Wirkung in 84 % der Fälle durch CBD, wobei hier keine Aussage zu einzelnen Dosierungen getroffen wurde. In dem Fallbericht von Maa et al. (2014) wurde letzten Endes durch 2 mg CBD täglich die Anzahl der Krampfanfälle enorm reduziert.

Bei Gedde & Maa (2013) konnte bei einer maximalen Tagesdosis von 12 mg/kg in 50% der Fälle bereits nach 3 Monaten Anfallsfreiheit erzielt werden. 100 % berichteten insgesamt von einer deutlichen Abnahme der Anfallshäufigkeit. Auch Press, Knupp & Chapman (2015) konnten diese positive Wirkung von oralen Cannabinoiden belegen. Die Studie von Tzadok et al. (2016) dokumentiert bei 20 mg/kg CBD täglich ebenso deutliche Wirksamkeit. Lediglich fünf von 74 Kindern konnten nicht von der Therapie profitieren, die anderen Kinder verspürten hingegen eine enorme Verbesserung ihrer Symptomatik.

Unerwünschte Nebenwirkungen kamen in den vorangehenden Berichten sehr selten vor und äußerten sich hauptsächlich in Erschöpfung oder Durchfall.

Auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zum bisherigen Einsatz von Dronabinol und dessen Wirksamkeit in der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie am Uniklinikum des Saarlandes spiegeln die positiven Wirkeigenschaften von Cannabinoiden wieder. Bei einer Tagesdosis von 0,24 mg/kg Dronabinol konnte in 70 % der Fälle eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden. Nur in einem Fall von insgesamt 53 wurde von Nebenwirkungen berichtet, die jedoch nach Dosisanpassung wieder verschwanden.

Bisher liegen, abgesehen von dieser Untersuchung, noch keine Daten zum Einsatz von Dronabinol bei Epilepsie vor.

Hier besteht daher großer Forschungsbedarf, bei dem gezielt dessen Wirksamkeit untersucht wird, um diese sicher einsetzbare Therapieoption für möglichst viele Patienten zur Verfügung stellen zu können.

Im Fallbericht von Maa & Figi (2014) konnte das Mädchen unter der Therapie mit CBD sogar seine anderen Medikamente, die es für seine Epilepsie einnahm, komplett absetzen.

Betrachtet man die Kinder in der vorliegenden Untersuchung, stellt man fest, dass von 53 Kindern nur fünf Patienten weniger als zwei Medikamente zu sich nahmen. 28,3 % nahmen täglich zwischen sechs bis neun Medikamente ein, 13,2 % sogar mehr als zehn. Insgesamt 47,2 % nahmen täglich mehr als zwei Antikonvulsiva zu sich. Schaut man sich die restliche Medikation dieser Patientengruppe an, stellt man fest, dass die Kinder eine große Spanne unterschiedlichster Medikamente verstoffwechseln mussten.

Hinsichtlich der beträchtlichen Nebenwirkungen dieser Medikamente, insbesondere der Antikonvulsiva, wäre es eine große Entlastung für die kleinen Patienten, wenigstens einen Teil der Medikamente reduzieren zu können. Auch hier sollte ein Schwerpunkt bei weiteren Forschungsprojekten gelegt werden.

Abgesehen von der Möglichkeit, die Medikamentenanzahl eventuell reduzieren zu können, ist das Gebiet der Epilepsie mit besonderem Interesse zu verfolgen, da hierbei oftmals eingeschränkte Therapieoptionen existieren. Besonders therapieresistente Formen der Epilepsie würden dabei stark profitieren. Die Kinder leiden meist nicht nur unter häufigen Krampfanfällen, sondern auch an geistigen und motorischen Entwicklungsstörungen sowie auffälligem Verhalten.

Das Lindern von Symptomen zur maximalen Steigerung von Lebensqualität ist Ziel der Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie. Sie sollte es sich daher zur Aufgabe machen, genau in diesem Bereich tiefer zu forschen.

## 9. Literatur

1. Grotenhermen, F; Müller-Vahl K. Stellenwert der Cannabinoide in der. *Internist Prax.* 2017;57:1-9.
2. Müller-Vahl K, Grotenhermen F. Die wichtigsten Änderungen. *Dtsch Arztebl.* 2017;3:114-116.
3. Gesellschaft für Schmerztherapie eV D. Cannabinoid lindert die Leiden schwerstkranker Kinder. In: *Deutscher Interdisziplinärer Schmerz- Und Palliativkongress Frankfurt/Main.* ; 2010.  
[http://dgschmerzmedizin.de/download/presse/2010/2010\\_03\\_19\\_PM\\_13\\_Posterpreis.pdf](http://dgschmerzmedizin.de/download/presse/2010/2010_03_19_PM_13_Posterpreis.pdf). Accessed April 8, 2018.
4. Palliativteam Dromagen. Cicely Saunders - Eine der Begründer der modernen Hospizbewegung. <https://www.palliativteam-dormagen.de/berichte/CicelySaunders.htm>. Accessed April 2, 2018.
5. Mechoulam R. The Pharmacohistory of Cannabis sativa. *Cannabinoids as Ther agents.* 1986:1-9.
6. Li H-L. An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. *Econ Bot.* 1974;28:437-448. doi:10.2307/4253540
7. O'Shaughnessy WB. On the Preparations of the Indian Hemp, or Gunjah: Cannabis Indica Their Effects on the Animal System in Health, and their Utility in the Treatment of Tetanus and other Convulsive Diseases. *Prov Med J Retrospect Med Sci.* 1843;5(122):343-347. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2490264/>. Accessed March 27, 2018.
8. Donovan M. On the physical and medicinal qualities of indian hemp (Cannabis indica). *Dublin J Med Sci.* 1844;25:368-402.
9. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* 1964;86(8):1646-1647.  
doi:10.1021/ja01062a046
10. Schimrigk S, Marziniak M, Neubauer C, Kugler EM, Werner G, Abramov-Sommariva D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *Eur Neurol.* 2017;78(5-6):320-329. doi:10.1159/000481089
11. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside. *Neurotherapeutics.* 2009;6(4):713-737.  
doi:10.1016/j.nurt.2009.08.002

12. Grotenhermen F. Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem. *Cannabinoids*. 2006;1(1):11-16. doi:10.1007/978-3-642-55214-4\_39-1
13. Rukwied R, Gauter B, Schley M, Konrad C. Cannabinoide—Signaltransduktion und Wirkung. *Der Schmerz*. 2005;19(6):528-534. doi:10.1007/s00482-004-0349-8
14. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8268-8273. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653176>. Accessed March 27, 2018.
15. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, Strangman NM, Huang SM, Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci*. 1999;65(6-7):665-673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462067>. Accessed March 28, 2018.
16. Katona I, Freund TF. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:529-558. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150420
17. Friemel CM, Keller R Von, Kabisch BAJ. *Cannabis: Potential Und Risiken. Eine Wissenschaftliche Analyse (CaPRis)*.; 2017.
18. Grotenhermen F. *Cannabis Und Cannabinoide : Pharmakologie, Toxikologie Und Therapeutisches Potenzial*. Huber; 2004.
19. DAC/NRF. Ölige Dronabinol-Tropfen 25 mg/ml (NRF 22.8.). *DAC/NRF*. 2017;1:1-12.
20. Huestis MA. Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1770-1804. doi:10.1002/cbdv.200790152
21. Kleiber D, Kovar K-A, Deutschland. Bundesministerium für Gesundheit. *Auswirkungen Des Cannabiskonsums : Eine Expertise Zu Pharmakologischen Und Psychosozialen Konsequenzen*. Wissenschaftl. Verl.-Ges; 1998.
22. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29-30):495-501. doi:10.3238/arztebl.2012.0495
23. Elder JJ, Knoderer HM. Characterization of Dronabinol Usage in a Pediatric Oncology Population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(6):462-467. doi:10.5863/1551-6776-20.6.462
24. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sci*. 1995;56(23-24):2097-2102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7776837>. Accessed July 18, 2018.
25. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: an alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Arch Dis Child*. 1986;61(5):502-505.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3013104>. Accessed July 18, 2018.
26. Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P. Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust.* 1979;2(12):657-659. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/231736>. Accessed July 18, 2018.
  27. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics.* 1987;79(6):946-952. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3035479>. Accessed March 27, 2018.
  28. Duran M, Pérez E, Abanades S, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(5):656-663. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x
  29. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med.* 1979;91(6):825-830. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/517882>. Accessed March 27, 2018.
  30. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer.* 1981;47(7):1746-1751. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6261926>. Accessed March 27, 2018.
  31. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(3):533-543. doi:10.1185/030079907X167525
  32. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage.* 1991;6(6):352-359. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1652611>. Accessed March 27, 2018.
  33. Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG. The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *N Z Med J.* 1980;91(662):449-451. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250106>. Accessed March 27, 2018.
  34. Hernandez SL, Sheyner I, Stover KT, Stewart JT. Dronabinol Treatment of Refractory Nausea and Vomiting Related to Peritoneal Carcinomatosis. *Am J Hosp Palliat Med.*

- 2015;32(1):5-7. doi:10.1177/1049909113504240
35. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(2):89-97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7730690>. Accessed March 27, 2018.
  36. Timpone JG, Wright D, Li N, et al. The Safety and Pharmacokinetics of Single-Agent and Combination Therapy with Megestrol Acetate and Dronabinol for the Treatment of HIV Wasting Syndrome. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997;13(4):305-315. doi:10.1089/aid.1997.13.305
  37. Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, et al. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;212(4):675-686. doi:10.1007/s00213-010-1995-4
  38. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011;22(9):2086-2093. doi:10.1093/annonc/mdq727
  39. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, et al. Effect of Dronabinol on Nutritional Status in HIV Infection. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):827-831. doi:10.1177/106002809302700701
  40. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(9):913-919. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309469>. Accessed March 27, 2018.
  41. Bergmann K. Dronabinol bei COPD-Patienten mit pulmonaler Kachexie. *Pneumologie*. 2005;59(S 1):V493. doi:10.1055/s-2005-864298
  42. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004;329(7460):253. doi:10.1136/bmj.38149.566979.AE
  43. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9395):1517-1526. doi:10.1016/S0140-6736(03)14738-1
  44. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to

- determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003;17(1):21-29. doi:10.1191/0269215503cr581oa
45. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology.* 2005;65(6):812-819. doi:10.1212/01.wnl.0000176753.45410.8b
  46. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: Results of a randomised controlled trial. *Pain.* 2004;112(3):299-306. doi:10.1016/j.pain.2004.09.013
  47. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34120(3):672-680. doi:10.1038/npp.2008.120
  48. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JNS, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ.* 2008;336(7637):199-201. doi:10.1136/bmj.39429.619653.80
  49. Langford RM, Mares J, Novotna A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013;260(4):984-997. doi:10.1007/s00415-012-6739-4
  50. Rudich Z, Stinson J, Jeavons M, Brown SC. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: case report of two adolescents. *Pain Res Manag.* 2003;8(4):221-224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679417>. Accessed July 18, 2018.
  51. Libzon S, Schleider LB-L, Saban N, et al. Medical Cannabis for Pediatric Moderate to Severe Complex Motor Disorders. *J Child Neurol.* 2018;33(9):565-571. doi:10.1177/0883073818773028
  52. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Pilot Trial With Extension Using an Oral Mucosal Cannabinoid Extract for Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(1):166-173. doi:10.1016/j.jpainsymman.2013.02.018
  53. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2007;133(1-3):210-220.

doi:10.1016/j.pain.2007.08.028

54. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Clinical Trial of Cannabis-Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a major confounding factor. *Diabetes Care*. 2010;33(1):128-130. doi:10.2337/dc09-1029
55. Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain*. 2014;18(7):999-1012. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00445.x
56. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2007;68(7):515-521. doi:10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c
57. Ware MA, Wang T, Shapiro S, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*. 2010;182(14):E694-E701. doi:10.1503/cmaj.091414
58. Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):519-525. doi:10.1038/sj.bjp.0707003
59. Arévalo-Martín A, Vela JM, Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci*. 2003;23(7):2511-2516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684434>. Accessed March 28, 2018.
60. Kubajewska I, Constantinescu CS. Cannabinoids and experimental models of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2010;215(8):647-657. doi:10.1016/j.imbio.2009.08.004
61. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex<sup>®</sup>), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-1131. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03328.x
62. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(11):1125-1132. doi:10.1136/jnnp-2012-302468
63. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2010;16(6):707-714. doi:10.1177/1352458510367462
64. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by

- multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):290-296. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01639.x
65. Kuhlen M, Hoell JI, Gagnon G, et al. Effective treatment of spasticity using dronabinol in pediatric palliative care. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):898-903. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.021
  66. Lorenz R. A casuistic rationale for the treatment of spastic and myocloni in a childhood neurodegenerative disease: neuronal ceroid lipofuscinosis of the type Jansky-Bielschowsky. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23(5-6):387-390. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12500158>. Accessed July 18, 2018.
  67. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2007;45(8):551-562. doi:10.1038/sj.sc.3101982
  68. Russo M, Dattola V, Logiudice AL, et al. The role of Sativex in robotic rehabilitation in individuals with multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8826. doi:10.1097/MD.00000000000008826
  69. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med*. 2003;9(1):76-81. doi:10.1038/nm803
  70. Berrendero F, Maldonado R. Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;163(1):111-117. doi:10.1007/s00213-002-1144-9
  71. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, et al. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(6):1219-1226. doi:10.1038/npp.2011.6
  72. Fabre LF, McLendon D. The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*. 1981;21(8-9 Suppl):377S-382S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6117575>. Accessed April 6, 2018.
  73. Rock EM, Limebeer CL, Petrie GN, Williams LA, Mechoulam R, Parker LA. Effect of prior foot shock stress and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabidiolic acid, and cannabidiol on anxiety-like responding in the light-dark emergence test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(14):2207-2217. doi:10.1007/s00213-017-4626-5
  74. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. *Perm J*. 2016;20(4):108-111. doi:10.7812/TPP/16-005

75. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler J*. 2004;10(4):434-441. doi:10.1191/1352458504ms1082oa
76. Leiti MD, Negus SS. Pharmacological modulation of neuropathic pain-related depression of behavior. *Behav Pharmacol*. 2016;27(4):364-376. doi:10.1097/FBP.0000000000000207
77. Prasad B, Radulovacki MG, Carley DW. Proof of Concept Trial of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. *Front Psychiatry*. 2013;4:1. doi:10.3389/fpsyt.2013.00001
78. Calik MW, Radulovacki M, Carley DW. Intranodose ganglion injections of dronabinol attenuate serotonin-induced apnea in Sprague-Dawley rat. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;190:20-24. doi:10.1016/j.resp.2013.10.001
79. Calik MW, Radulovacki M, Carley DW. A Method of Nodose Ganglia Injection in Sprague-Dawley Rat. *J Vis Exp*. 2014;(93):e52233. doi:10.3791/52233
80. Farabi SS, Prasad B, Quinn L, Carley DW. Impact of dronabinol on quantitative electroencephalogram (qEEG) measures of sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(1):49-56. doi:10.5664/jcsm.3358
81. Fraser GA. The Use of a Synthetic Cannabinoid in the Management of Treatment-Resistant Nightmares in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther*. 2009;15(1):84-88. doi:10.1111/j.1755-5949.2008.00071.x
82. 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;51:585-588. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.11.002
83. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a Synthetic Cannabinoid in a Correctional Population for Posttraumatic Stress Disorder–Related Insomnia and Nightmares, Chronic Pain, Harm Reduction, and Other Indications. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(5):559-564. doi:10.1097/JCP.0000000000000180
84. Davis JP, Ramsey HH. Anti-epileptic Action of Marijuana-Active Substances. 1949;8:49-284. [http://www.calgarycmmc.com/E-books/E Books A-B-C/Anti-epileptic\\_Action.pdf](http://www.calgarycmmc.com/E-books/E Books A-B-C/Anti-epileptic_Action.pdf). Accessed April 6, 2018.
85. Lorenz R. On the application of cannabis in paediatrics and epileptology. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004;25(1-2):40-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15159680>. Accessed July 18, 2018.

86. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic Administration of Cannabidiol to Healthy Volunteers and Epileptic Patients. *Pharmacology*. 1980;21(3):175-185. doi:10.1159/000137430
87. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):270-278. doi:10.1016/S1474-4422(15)00379-8
88. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011-2020. doi:10.1056/NEJMoa1611618
89. Porter BE, Jacobson C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(3):574-577. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.037
90. Maa E, Figi P. The case for medical marijuana in epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(6):783-786. doi:10.1111/epi.12610
91. Gedde, M.; Maa E. Whole Cannabis Extract of High Concentration Cannabidiol May Calm Seizures in Highly Refractory Pediatric Epilepsies. *Press with Am Epilepsy Soc 67th Annu Meet*. 2013.
92. Press CA, Knupp KG, Chapman KE. Parental reporting of response to oral cannabis extracts for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;45:49-52. doi:10.1016/j.yebeh.2015.02.043
93. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*. 2016;35:41-44. doi:10.1016/j.seizure.2016.01.004
94. Gottschling S, Amend L. *Schmerz Los Werden Warum so Viele Menschen Unnötig Leiden Und Was Wirklich Hilft*. Fischer; 2017.
95. DGS-PraxisLeitlinie Cannabis. [https://dgs-praxisleitlinien.de/leitlinien/cannabis/komm/pll\\_cannabis\\_comment.php](https://dgs-praxisleitlinien.de/leitlinien/cannabis/komm/pll_cannabis_comment.php). Published 2018. Accessed April 7, 2018.
96. Gottschling S. Cannabinoide bei Kindern. *Angew Schmerztherapie und Palliativmedizin*. 2011:55-57.

## 10. Danksagungen

Ich möchte mich insbesondere bei den Personen bedanken, die mir während meiner Promotionsarbeit hilfreich zur Seite standen und mich unterstützt haben.

Bei Herrn Prof. Dr. med Sven Gottschling bedanke ich mich recht herzlich für sein Vertrauen und dass er mir dieses spannende Thema überlassen hat. Seine stetige Diskussionsbereitschaft und Anregungen habe ich als sehr hilfreich empfunden.

Dr. Katja Welsch danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei der Auswertung der von mir gesammelten Daten.

Ich danke auch Dr. Jörg Bittenbring für den Hinweis für das Literaturverwaltungsprogramm.

Meiner Mama Monika und Beate Loschky danke ich für ihre Mühe und Zeit, die sie sich zum Korrekturlesen meiner Promotionsarbeit genommen haben.

Meinen Eltern Klaus und Monika und meinem Bruder Kim möchte ich recht herzlich für ihre bereits lebenslange Unterstützung in allen Lebenslagen und für die Geduld mit mir danken. Es ist schön, dass es Euch gibt.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med Günter Gunia und dessen Familie, der während meines Masterstudiums *Forschung und Entwicklung in der Erziehungswissenschaft, Master of Arts* in mir die Begeisterung für die Medizin weckte und mich so auf diesen Weg brachte.