



MATERIA

Praxisleitfaden

1. Cannabis als natürliche Medizin
bei psychischen Störungen

Seite 1-13

2. Cannabis bei ADHS
Krankheitsbild, Diagnose und Standardtherapien

Seite 14-24

3. Cannabis bei Schlafstörungen
Krankheitsbild, Diagnose und Standardtherapien

Seite 25-34



Der Name Materia – ein Rückbezug auf die ‚materia medica‘, stammt aus dem Lateinischen und kann mit Quelle oder Talent übersetzt werden. So ist es auch unser Antrieb, das Beste aus dem zu schöpfen, was die Natur uns zur Verfügung stellt, und die vielfältigen natürlichen Wirkstoffe der Cannabispflanze medizinisch optimal nutzbar zu machen.

Die Materia Deutschland GmbH wurde im Juni 2018 in Hamburg gegründet. Unser Unternehmen konzentriert sich auf die Herstellung, den Import und die Distribution von medizinischen Cannabisprodukten, die den strengen EU-GMP-Qualitätsstandards entsprechen. Darüber hinaus setzen wir uns intensiv für eine wissenschaftlich fundierte Aufklärung über die Anwendung von Cannabis in der medizinischen Praxis ein.

Fachgesellschaften wie die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) bieten durch Fortbildungen und Fachkongresse wertvolle Plattformen für den Wissensaustausch. Ergänzend dazu sind systematische Übersichtsarbeiten und aktuelle Studien unverzichtbare Werkzeuge, um Cannabis gewissenhaft und gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Forschung einzusetzen.

Cannabis als natürliche Medizin bei psychischen Störungen

In dieser Übersicht fassen wir die wichtigsten Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur zum Einsatz von Cannabis und den leitliniengerechten Therapien bei psychischen Störungen zusammen.

1. **Depression** – Seite 2
2. **Bipolare Störung** – Seite 3
3. **Angststörungen** – Seite 4
4. **Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)** – Seite 5
5. **Schizophrenie** – Seite 5

Wenn Sie Fragen haben oder eine ausführliche Beratung wünschen, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Ansprechpartner:

Sebastian Obermeier – Director Sales für Ärzte und Kliniken bei der Materia Deutschland GmbH
M: sebastian.obermeier@materiadeutschland.de | F: +49-162-3021635

Materia Deutschland GmbH
c/o Regus
Bei den Mühren 1
20457 Hamburg (Germany)
F: +49 (0)40 - 22 86 313 00 | M: info@materiadeutschland.de

Depressionen und Cannabis

Das Endocannabinoid-System und Depressionen

Klinische Studien zeigen, dass Störungen im körpereigenen Cannabinoidsystem, das auch als Endocannabinoid-System (ECS) bezeichnet wird, eng mit Depressionen verknüpft sind. So haben Untersuchungen bei Frauen mit Major Depression gezeigt, dass die Serumspiegel der körpereigenen Cannabinoide Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerin (2-AG) erniedrigt sind, was auf ein Defizit in der Endocannabinoid-Aktivität hindeutet [1, 2].

Postmortale Studien bei Suizidopfern mit schweren Depressionen haben eine erhöhte Dichte und Funktionalität der körpereigenen Cannabinoidrezeptoren vom Typ 1 (CB1) sowie der CB1-mRNA im präfrontalen Kortex aufgezeigt [3]. Diese Hochregulierung wird von Forschern als Reaktion auf den verminderten Endocannabinoid-Tonus im zentralen Nervensystem gedeutet [3, 4].

Pflanzliche und körpereigene Cannabinoide

Pflanzliche Cannabinoide, wie sie in medizinischem Cannabis vorkommen, beeinflussen das körpereigene Cannabinoidsystem auf ähnliche Weise wie körpereigene Cannabinoide. Sie können vergleichbare Wirkungen hervorrufen oder indirekt den Spiegel körpereigener Cannabinoide erhöhen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass auch moderate körperliche Betätigung, die häufig zur Verbesserung der Stimmung empfohlen wird, bei Frauen mit schwerer Depression erwiesenermaßen zu einer Erhöhung der Serumspiegel von AEA (Anandamid) führen kann, eines wichtigen körpereigenen Cannabinoids. Auch bei Patienten, die sich einer Elektrokrampftherapie unterzogen haben, stiegen die Serumspiegel der wichtigen körpereigenen Cannabinoide 2-AG (2-Arachidonoylglycerol) und AEA (Anandamid) [3]. Dies unterstreicht, welchen großen Einfluss dieses erst in den 90ern entdeckte System auf das psychische Wohlbefinden hat und welche potenzielle Bedeutung es als neues pharmakologisches Ziel in einer modernen, ganzheitlich ausgerichteten Medizin spielt.

Evidenzlage für medizinisches Cannabis bei Depressionen

Trotz der starken Hinweise auf die Rolle des ECS bei Depressionen fehlt es an umfassenden klinischen Studien zur Wirksamkeit von medizinischem Cannabis bei schweren Depressionen. Die meisten Belege stammen aus Fallberichten und Beobachtungsstudien. Eine systematische Übersichtsarbeit von Walsh et al. identifizierte mehrere Querschnittsuntersuchungen, die eine Verbesserung der Stimmung durch medizinisches Cannabis nahelegen [5]. Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, dass Cannabis häufig als Selbstmedikation bei depressiven Symptomen verwendet wird [6]. Darüber hinaus hat eine epidemiologische Studie ergeben, dass gelegentlicher oder täglicher Cannabiskonsum mit einer Reduktion depressiver Symptome im Vergleich zu Nichtkonsumenten verbunden ist [7].

THC und CBD: Wirkung auf depressive Symptome

Eine nordamerikanische Studie untersuchte die Effekte von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) auf Depression, Angst und Stress anhand von Daten der App Strainprint™ [8]. Über 11.000 Cannabiseinnahmen per Inhalation wurden analysiert, um die Auswirkungen verschiedener Cannabissorten und Dosierungen zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen, dass Cannabisprodukte mit unterschiedlichen THC- und CBD-Gehalten durch Inhalation kurzfristig eine signifikante Linderung der Symptome bewirken können. In 89,3 % der Sitzungen wurden die Depressionssymptome reduziert, während sie sich in 3,2 % der Sitzungen verschlechterten und in 7,5 % der Sitzungen unverändert blieben. Besonders wirksam bei der Reduzierung

von Depressionssymptomen waren Cannabisblüten mit hohem CBD-Gehalt (mehr als 9,5 % CBD) und niedrigem THC-Gehalt (weniger als 5,5 % THC). Bei der Stressreduktion erwiesen sich ebenfalls Produkte mit hohem CBD-Gehalt (mehr als 11% CBD), aber auch Produkte mit hohem THC-Gehalt (mehr als 26,5 % THC) als am effektivsten [8]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, wie personenspezifisch die Reaktion auf Cannabinoide ausfallen kann, und heben die Bedeutung einer individuellen Dosisfindung und Auswahl der Cannabismedikation hervor.

Vorsicht bei langfristigem Cannabiskonsum

Obwohl die kurzfristigen Effekte von Cannabis auf depressive Symptome positiv erscheinen, sollte beachtet werden, dass langfristiger Konsum die zugrunde liegende Depression möglicherweise verschlechtern kann [8]. Daher ist eine regelmäßige ärztliche Begleitung für Patienten, die Cannabis zur Behandlung von Depressionen nutzen, unerlässlich, um eine sichere und wirksame Therapie zu gewährleisten.

Bipolare Störung und Cannabis

Linderung von Symptomen

Einige bipolare Patienten berichten, dass der Konsum von Cannabis sowohl manische als auch depressive Symptome lindert. Sie empfinden es als wirksamer als herkömmliche Medikamente oder als hilfreich bei der Reduzierung von Nebenwirkungen dieser Medikamente [9]. Zudem wird medizinisches Cannabis mit einer besseren neurokognitiven Funktion (Leistungsfähigkeit des Gehirns) in Verbindung gebracht [10].

In einer klinischen Studie stellten Sagar et al. fest, dass das Inhalieren von Cannabis kurzfristig zu einer teilweisen Linderung der klinischen Symptome von Menschen mit bipolaren Störungen führen kann [11].

Es ist wichtig zu beachten, dass die Forschung zu den positiven Effekten von Cannabis bei bipolarer Störung noch vorläufig ist und die Wirkung von Cannabis individuell variieren kann. Diese Ergebnisse implizieren nicht, dass Cannabis allen Menschen mit bipolarer Störung hilft.

Kognitive Funktionen

Zwei Studien berichten über bessere neurokognitive Leistungen bei bipolaren Patienten, die Cannabis konsumieren, im Vergleich zu Nichtkonsumenten [10, 11]. Ringen et al. stellten 2015 in einer vergleichenden Studie fest, dass Patienten mit bipolarer Störung, die Cannabis konsumierten, tendenziell bessere Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, exekutiver Funktion und verbalem Lernen zeigten [10]. Statistisch signifikante Unterschiede wurden jedoch nur bei Tests der exekutiven Funktion beobachtet. Braga et al. berichteten ebenfalls von besseren neurokognitiven Leistungen bei Patienten mit bipolarer Störung, die Cannabis zu sich nahmen [12].

CBD bei Bipolaren Störungen

Bei der Behandlung von zwei Patienten mit einer bipolaren Störung mit CBD (Cannabidiol) (anfängliche orale Dosis von 600 mg bis hin zu 1200 mg/Tag) wurde keine Verbesserung festgestellt [13]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass CBD allein möglicherweise keine ausreichende Wirksamkeit bei der Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen aufweist.

Risiken der Cannabistherapie bei Bipolaren Störungen

Manisch-depressive Symptome und Kognition

Der Konsum von Cannabis kann das Auftreten manischer Symptome bei Patienten mit bipolarer Störung verschlimmern und ist mit einem erhöhten Risiko für neue manische

Episoden verbunden [14]. Zudem wurde festgestellt, dass Cannabis bei manchen Menschen depressive Symptome verschlimmert [14].

Eine Pilotstudie aus dem Jahr 2016 untersuchte die Auswirkungen des Cannabiskonsums auf Menschen mit bipolarer Störung und stellte hingegen fest, dass Cannabis-Konsumenten mit bipolaren Störungen im Vergleich zu Nicht-Konsumenten mit bipolaren Störungen keine signifikanten psychischen Beeinträchtigungen erlitten [11]. Im Gegenteil, die Teilnehmer berichteten von einer Verbesserung ihrer Stimmung nach der Einnahme von Cannabis [11]. Zudem zeigte die Studie keine negativen Effekte von Cannabis auf Denken und Gedächtnis [11].

Rate von Selbstmordversuchen

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 ergab, dass Menschen mit bipolarer Störung, die Cannabis konsumieren, höhere Selbstmordversuchsraten aufweisen als diejenigen, die kein Cannabis konsumieren [15]. Die Ergebnisse der Studie zu den Auswirkungen von Cannabis auf die Selbstmordrate waren jedoch nicht eindeutig [15]. In jedem Fall sollte der Einsatz von Cannabis bei Menschen mit bipolarer Störung sorgfältig überwacht werden, um auf eine mögliche Verschlechterung des Gesundheitszustands schnellstmöglich zu reagieren.

Angststörungen und Cannabis

Anwendung von Cannabis bei Angstzuständen

Anekdotische Berichte und Studien legen nahe, dass viele Patienten mit Angststörungen Cannabis zur Selbsttherapie verwenden. Rund zwei Drittel der diagnostizierten Patienten reduzieren ihren Bedarf an Anxiolytika und Beruhigungsmitteln nach der Umstellung auf medizinisches Cannabis, wie aktuelle Analysen aus Kanada und den USA zeigen [16, 17].

Zum Vergleich:

- **Opioide:** 76,7 % der Patienten reduzierten ihre Opioid-Einnahme nach Beginn der Therapie mit medizinischem Cannabis.
- **Antidepressiva:** 37,6 % reduzierten die Antidepressiva-Einnahme
- **Alkohol:** 42,0 % reduzierten ihren Alkoholkonsum
- **Medikamente gegen Angstzustände:** 71,8 % reduzierten Anxiolytika
- **Medikamente gegen Migräne:** 66,7 % reduzierten die Migränemedikation
- **Medikamente gegen Schlafstörungen:** 65,2 % reduzierten Schlafmittel [17].

Wichtig zu beachten ist, dass der Effekt von THC auf angstbezogenes Verhalten dosisabhängig ist: Während niedrige Dosen angstlösend wirken können, können hohe Dosen Angst und Panik verstärken [3, 18]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass 7,5 mg THC, das oral eingenommen wurde, Stress signifikant reduzierten, während 12,5 mg THC die Stimmung verschlechterten (19). Neuroimaging-Studien bestätigen, dass THC in bestimmten Dosierungen die Verarbeitung negativer Emotionen beeinflussen kann [20].

Im Gegensatz dazu wirkte CBD beim Menschen anxiolytisch, ohne bei hohen Dosen anxiogene Effekte zu verursachen. Es kann zudem die angstfördernde Wirkung von hohen THC-Dosierungen abschwächen, obwohl dieser Effekt nicht in allen Studien eindeutig nachgewiesen wurde [21].

Wirksamkeit von CBD bei sozialer Angststörung

Randomisierte klinische Studien deuten darauf hin, dass CBD bei sozialer Angststörung hilfreich sein kann. Eine Einzeldosis von 400 mg CBD reduzierte in einer Studie die Angst signifikant [22]. In einer weiteren Doppelblindstudie zeigte sich, dass 600 mg CBD die Angst bei simulierten öffentlichen Reden linderte [23]. Diese Effekte könn-

ten auf die Wirkung von CBD auf bestimmte Hirnregionen wie die Amygdala und den Hippocampus zurückzuführen sein, die bei Angst eine zentrale Rolle spielen [24].

THC und CBD bei Depression, Angst und Stress

Eine Studie aus den USA untersuchte im Jahr 2019 die Effekte von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) auf Depression, Angst und Stress anhand von Daten der App Strainprint™ [8]. Über 11.000 Cannabiseinnahmen per Inhalation wurden analysiert, um die Auswirkungen verschiedener Cannabissorten und Dosierungen zu bewerten. Die Ergebnisse zeigen, dass Cannabisprodukte mit unterschiedlichen THC- und CBD-Gehalten durch Inhalation kurzfristig eine signifikante Linderung der Symptome bewirken können. In 93,5 % der Sitzungen wurde eine Reduktion von Angst festgestellt, während sich Ängste in 2,1 % der Sitzungen verschlechterten und in 4,4 % der Sitzungen unverändert blieben. Bei der Stressreduktion erwiesen sich Produkte mit hohem CBD-Gehalt (mehr als 11 % CBD), aber auch Produkte mit hohem THC-Gehalt (mehr als 26,5 % THC) als am effektivsten [8]. Diese Ergebnisse verdeutlichen erneut, wie personenspezifisch die Reaktion auf Cannabinoide ausfallen kann, und heben die Bedeutung einer individuellen Dosisfindung und Auswahl der Cannabismedikation hervor.

THC zur Extinktion konditionierter Ängste

Ein zentraler Ansatz in der Behandlung von Angststörungen ist die expositionsbasierte Therapie, die auf Extinktionsprozessen beruht. Studien an Tieren haben gezeigt, dass THC die Furchtauslöschung unterstützen kann [25].

Im Jahr 2013 wurde dieser Effekt beim Menschen erstmals in einer randomisierten klinischen Studie untersucht. Zwei Stunden vor dem Extinktionslernen erhielten die Teilnehmer entweder THC oder ein Placebo. Probanden, die THC erhielten, zeigten 24 Stunden nach dem Extinktionslernen eine geringere Hautleitfähigkeitsreaktion, was auf eine verminderte Angstreaktion hindeutet [25].

Chancen und Risiken der Cannabinoid-Therapie bei Angststörungen

Aktuelle Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Häufigkeit von Angststörungen unter Cannabiskonsumanten hauptsächlich auf Unterschiede bei den Ausgangsfaktoren und nicht auf den Cannabiskonsum zurückzuführen ist [26].

Die Nutzung von medizinischem Cannabis bei Angststörungen zeigt therapeutisches Potenzial; jedoch sind die Behandlungsergebnisse nicht immer konsistent. Variationen in Dosierung, THC- und CBD-Gehalt sowie der Art der Verabreichung können die Wirkung maßgeblich beeinflussen [3]. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um das therapeutische Potenzial von Cannabinoiden besser zu verstehen. Für die ärztliche Praxis sind individuelle Therapieanpassung und sorgfältige Dosierung, insbesondere beim Einsatz von THC, essenziell, um Nebenwirkungen zu minimieren und eine optimale Wirksamkeit zu gewährleisten.

PTBS und Cannabis

Das Endocannabinoid-System und seine Rolle bei Stress

Das Endocannabinoid-System, welches in stressanfälligen Bereichen des Hypothalamus sowie in limbischen Strukturen wie der Amygdala vorkommt, spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation neuroendokriner und verhaltensbezogener Reaktionen auf Stress [3]. Es wird zunehmend vermutet, dass Cannabinoide sowohl bei der Furchtauslöschung als auch bei antidepressiven Effekten eine Rolle spielen könnten. Jüngste Studien unterstützen die Hypothese, dass das Endocannabinoid-System auch an der Pathophysiologie der Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) beteiligt ist [3].

Forschungsergebnisse zum Endocannabinoid-System bei PTBS

Aktuelle Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigen, dass die Expression von körpereigenen Cannabinoid-Rezeptoren (CB1) im Gehirn von PTBS-

Patienten erhöht ist, während die Spiegel des körpereigenen Cannabinoids Anandamid (AEA) signifikant gesenkt sind. [27]. Diese Befunde deuten auf einen reduzierten Endocannabinoid-Tonus bei PTBS hin und auf den Nutzen einer Therapie mit Cannabis für Menschen mit PTBS [3].

Therapeutisches Potenzial von Cannabis bei PTBS

Cannabisprodukte könnten zur Linderung verschiedener PTBS-Symptome beitragen. Mögliche positive Effekte umfassen die Reduzierung der Intensität und der emotionalen Auswirkungen traumatischer Erinnerungen. Dadurch könnten Patienten von besserem Schlaf, geringeren Angstzuständen und einer allgemeinen Entspannung profitieren. Wie Hindocha et al. (2020) zusammenfassen, zeigen verschiedene Querschnittsstudien eine Verringerung der PTBS-Symptomatik bei Patienten, die mittels der Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) beurteilt wurden und medizinisches Cannabis verwendeten [28]. Roitman et al. berichten in einer Studie, dass bei Patienten mit nicht remittierter PTBS die Behandlung mit sublingualem THC (5 mg) zweimal täglich über drei Wochen zu einer Reduktion der globalen Symptomschwere, einer verbesserten Schlafqualität, einer verminderten Häufigkeit von Alpträumen und einer Abnahme der PTBS-Hypererregung (Hyperarousal) führte [29].

Zusätzlich zeigen drei verschiedene Studien, dass das synthetisch hergestellte Cannabinoid Nabilon in der Lage ist, die Intensität von Alpträumen zu verringern und den Schlaf bei PTBS-Patienten zu verbessern [28]. Eine retrospektive Studie in einer kanadischen Justizvollzugsanstalt untersuchte 104 männliche Insassen mit schweren psychischen Erkrankungen, denen dieses Cannabinoid verschrieben wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass dieses die PTBS-Symptome und die Schlaflosigkeit signifikant verbesserte. Zudem gelang es, andere Medikamente wie Antipsychotika/Neuroleptika und Beruhigungsmittel zu ersetzen oder abzusetzen, ohne dass Anzeichen von Missbrauch festgestellt wurden [31].

In einer kontrollierten Kohortenstudie wurden retrospektiv klinische Daten von 11 ambulanten Patienten mit PTBS analysiert, die verschiedene Dosen des nicht psychotropen Cannabinoids CBD erhielten. Zehn dieser Patienten berichteten über eine allgemeine Reduktion der Schwere ihrer PTBS-Symptome [30].

Langfristige Wirkung von Cannabis bei PTBS

In einer prospektiven Studie wurden zwei Gruppen von PTBS-Patienten über ein Jahr beobachtet: Eine Gruppe verwendete medizinisches Cannabis, während die Kontrollgruppe kein Cannabis erhielt. Die Cannabispatienten berichteten von einer signifikant stärkeren Abnahme der PTBS-Symptome. Am Ende des Beobachtungszeitraums war die Wahrscheinlichkeit, die DSM-5-Kriterien für PTBS nicht mehr zu erfüllen, bei den Cannabiskonsumenten 2,57-mal höher [32].

Chancen und Risiken der Cannabinoid-Therapie bei PTBS

Zusammenfassend deuten die bisherigen Studien darauf hin, dass die Cannabinoidtherapie eine vielversprechende Option zur Behandlung der PTBS darstellt. Bei der Anwendung von THC ist trotz der berichteten guten Verträglichkeit Vorsicht geboten. Die Eindosierung sollte langsam und besonders behutsam erfolgen, um mögliche Risiken zu minimieren. Darüber hinaus ist es wichtig, den psychischen Gesundheitszustand des Patienten regelmäßig zu überwachen, um frühzeitig auf mögliche Nebenwirkungen reagieren zu können.

Schizophrenie und Cannabis

Schizophrenie ist eine hochkomplexe psychische Erkrankung, deren Entstehung durch eine Vielzahl von Risikofaktoren beeinflusst wird. Im Folgenden werden zunächst die potenziellen Ursachen zusammengefasst.

Dopaminhypothese der Schizophrenie

Grundlagen der Dopaminhypothese

Die Dopaminhypothese, erstmals 1963 formuliert, basiert auf der Beobachtung, dass Neuroleptika, die seit den 1950er-Jahren verwendet werden, Dopaminrezeptoren blockieren [33]. Diese Medikamente, heute besser als „Antipsychotika“ bekannt, sollen Schizophrenie-Symptome durch Blockade der Dopaminrezeptoren lindern. Die Hypothese besagt:

1. Schizophrenie-Symptome resultieren aus einer Überaktivität des Dopamin-Systems im Gehirn [34].
2. Die Wirksamkeit von Neuroleptika beruht auf ihrer Fähigkeit, Dopaminrezeptoren zu blockieren [34].

Aktualität der Dopaminhypothese

Die Dopaminhypothese stützt sich auf Studien zu Amphetaminen, die Symptome auslösen können, die der paranoiden Schizophrenie ähneln [34]. Allerdings beeinflussen Amphetamine neben Dopamin auch viele andere Neurotransmitter. Zudem lösen direkt wirkende Dopamin-Agonisten wie Apomorphin oder Bromocriptin, die zu einer erhöhten Dopaminaktivität führen, nicht in gleicher Weise wie Amphetamine Psychosen aus [34].

Eine alternative Erklärung für die Wirkung von Neuroleptika bzw. Antipsychotika ist, dass diese einen Zustand der neurologischen Unterdrückung herbeiführen, der die Intensität der psychotischen Symptome abschwächt [33]. Dies erscheint plausibel, wenn man bedenkt, welche große Bedeutung Dopamin bei geistigen und emotionalen Prozessen besitzt. Das dopaminerge System ist essenziell für die kognitive Funktion und die Motivation. Es ist Teil des Belohnungssystems des Gehirns und spielt eine wichtige Rolle beim Empfinden von Freude [35]. Die Blockade eines so bedeutenden Botenstoffs übt zweifellos eine ausgeprägt dämpfende Wirkung auf Gedanken und Gefühle aus, unabhängig davon, ob sie psychotischer Natur sind oder zu einem „gesunden“ Teil der Persönlichkeit gehören.

Dopamindefizit bei Schizophrenie

Bereits 1991 stellten Wissenschaftler die Hypothese auf, dass Schizophrenie durch eine abnorm niedrige präfrontale Dopaminaktivität (die Defizitsymptome verursacht) gekennzeichnet ist, die zu einer übermäßigen Dopaminaktivität in den mesolimbischen Dopamin-Neuronen führt (die positive Symptome verursacht) [36].

Die Dopaminhypothese aus den 1960er Jahren, die besagt, dass eine Überaktivität von Dopamin die Symptome einer Schizophrenie verursacht, wird hingegen in neueren Forschungsarbeiten nicht bestätigt [33]. Stattdessen zeigen aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen, dass negative Symptome der Schizophrenie, wie Apathie und sozialer Rückzug, tatsächlich mit einem Dopaminmangel im präfrontalen Kortex verbunden sind [37].

Langfristige Behandlung mit dopaminhemmenden Antipsychotika kann besonders problematisch sein, wenn bereits ein Dopaminmangel vorliegt. Anticholinergika, die zur Reduzierung der Nebenwirkungen der dopaminhemmenden Antipsychotika eingesetzt werden, wirken wiederum als Dopaminagonisten und erhöhen den Dopaminspiegel [38]. Diese Medikamente können wie Neuroleptika, deren Nebenwirkungen sie reduzieren sollen, selbst zu erheblichen Nebenwirkungen führen (z. B. kognitive Beeinträchtigung, Verschlimmerung von Spätdyskinesien und Delirium) [38]. Dies verdeutlicht die große Notwendigkeit neuer medikamentöser Ansätze.

Schizophrenie und das Endocannabinoid-System

Neben Dopamin sind auch andere Neurotransmitter wie GABA, Glutamat, Serotonin und Noradrenalin an Schizophrenie beteiligt. Studien zeigen Volumenverluste in Hirnregionen wie dem präfrontalen Kortex, Hippocampus und Thalamus [39]. Das Endocannabinoid-System (ECS) reguliert die Freisetzung von Neurotransmittern und spielt eine wesentliche Rolle für die psychische Gesundheit.

Studien haben konsistente Belege für eine gestörte Endocannabinoid-Signalisierung bei Schizophrenie-Patienten geliefert [3]. Veränderungen der Dichte körpereigener Cannabi-

noidrezeptoren wurden darüber hinaus in Hirnregionen festgestellt, die mit Schizophrenie in Verbindung stehen, wie dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem anterioren Cingulum [3].

Cannabiskonsum und Schizophrenie

Meta-Analysen zeigen, dass Cannabiskonsum das Risiko für das Auftreten psychotischer Symptome in einer dosisabhängigen Weise erhöhen kann [40]. Hohe THC-Konzentrationen korrelieren mit einem erhöhten Risiko, während Cannabis mit hohem CBD-Gehalt das Auftreten psychotischer Symptome reduzieren kann [3, 41]. Studien zu THC zeigen dosisabhängige Effekte bei Schizophrenie, wobei niedrige THC-Dosen in einigen Fällen die Symptome verbessern konnten [3].

CBD als Therapieoption bei Schizophrenie

In einer von Leweke et al. in Deutschland durchgeführten randomisierten kontrollierten klinischen Studie zeigten schizophrene Patienten, die 28 Tage lang entweder mit CBD oder Amisulprid behandelt wurden, signifikante Verbesserungen ihrer psychotischen Symptome. Es wurde kein Unterschied in der klinischen Wirksamkeit zwischen den Behandlungen festgestellt [42]. Ohne die typischen Nebenwirkungen von Neuroleptika hervorzurufen, erwies sich CBD als genauso wirksam wie ein etabliertes atypisches Neuroleptikum der 2. Generation. Darüber hinaus stellten die Autoren einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Werte des körpereigenen Cannabinoids Anandamid (AEA) und dem Rückgang der psychotischen Symptome bei den mit CBD behandelten Patienten fest [42].

Eine positive Wirkung von CBD bei Patienten mit Schizophrenie wurde kürzlich in einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie bestätigt [43]. In dieser Studie erhielten die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder CBD (1000 mg) oder ein Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden antipsychotischen Medikation. Nach einer 6-wöchigen Behandlung wies die CBD-Kohorte im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein geringeres Maß an positiven psychotischen Symptomen (Halluzinationen, Wahnvorstellungen) auf und zeigte eine größere Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit. In einer anderen randomisierten, placebokontrollierten Studie, in der mit Antipsychotika behandelte Patienten mit Schizophrenie CBD als Zusatztherapie erhielten, wurde jedoch keine Verbesserung der psychotischen Symptome festgestellt. Die Dosis war mit 600 mg pro Tag jedoch deutlich niedriger als in der zuvor zitierten multizentrischen Studie [44].

CBD (Cannabidiol) bietet eine gut verträgliche antipsychotische Alternative ohne die Risiken hoher THC-Dosierungen. Studien mit vulnerablen älteren Patienten mit Morbus Parkinson haben gezeigt, dass CBD auch in hohen Dosisbereichen gut verträglich ist und neben antipsychotischen Wirkungen einen positiven Einfluss auf zahlreiche Parkinson-Symptome haben kann [45]. Für das gute Nebenwirkungsprofil spricht auch, dass Epidiolex®, ein auf CBD basierendes Medikament, bereits für Kinder ab zwei Jahren zur Behandlung des Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndroms zugelassen ist.

THC als Therapieoption bei Schizophrenie

In der Fachzeitschrift Journal of Clinical Psychiatry wurden 2010 mehrere Fallstudien veröffentlicht, die den Nutzen von THC bei der Therapie von Psychosen beleuchten [48]. Diese Studien zeigen, dass der Cannabinoid-Agonist Dronabinol (synthetisches THC) bei einigen Patienten mit refraktärer Schizophrenie positive Effekte erzielen konnte [48]. Die Ergebnisse basieren auf der Behandlung von acht stationären Patienten mit refraktärer Schizophrenie, nachdem in einer vorangegangenen Untersuchung bereits vier von sechs Patienten eine Verbesserung mit THC erfahren hatten. [48, 49].

Fall 1: Herr A, 54 Jahre alt, leidet an einer schizoaffektiven Störung. Trotz mehrfacher Medikamentenversuche war er seit Jahren aggressiv und desorganisiert. Sein Wert auf der Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale (CGI-S) lag bei 6 (schwer krank). Zu Beginn der Studie erhielt er Clozapin, Risperidon, Lithiumcarbonat und Clonazepam ohne nennenswerten Erfolg. Nach der Gabe von 5 mg THC zweimal täglich verbesserte

sich sein Zustand innerhalb von zwei Tagen signifikant (CGI-S-Score von 3, mäßig krank; CGI-I-Score von 1, sehr stark verbessert). Nach Absetzen des Dronabinols verschlechterte sich sein Zustand innerhalb von fünf Tagen. Eine erneute Dronabinol-Behandlung führte erneut zu einer schnellen Besserung.

Fall 2: Herr B., 29 Jahre alt, leidet an paranoider Schizophrenie. Behandlungen mit Olanzapin und Clonazepam hatten nur minimale Effekte. Vor Beginn der Cannabinoid-Studie wies der Patient einen CGI-S-Score von 5 auf und war demnach deutlich krank. Aufgrund seines Berichts, dass Cannabinoide ihm beim Einschlafen helfen, wurde 5 mg THC zweimal täglich verordnet. Innerhalb von zwei Tagen zeigte er sich kooperativer und sozial besser integriert (CGI-S-Score von 3, leicht krank; CGI-I-Score von 2, stark verbessert). Er berichtete von erheblicher Erleichterung und verbesserter sozialer Integration.

Fall 3: Herr C, 24 Jahre alt, hat eine schizoaffective Störung, bipolaren Typ (DSM-IV). Trotz der Einnahme von Lithiumcarbonat, Divalproex, Chlorpromazin, Quetiapin und Lorazepam war sein Zustand äußerst besorgniserregend (CGI-S-Score von 6). Nach der Gabe von 10 mg THC zweimal täglich verbesserte sich sein Zustand bereits innerhalb von drei Tagen signifikant (CGI-S-Score von 3, leicht krank; CGI-I-Score von 2, stark verbessert). Jedoch trat eine Hypersexualität auf. Aufgrund der Befürchtung, dass THC diese Nebenwirkung verursachte, wurde die Dronabinol-Medikation abgesetzt. Innerhalb weniger Tage verschlechterte sich sein Zustand wieder: Er zeigte desorganisiertes und aggressives Verhalten, wurde nahezu täglich aggressiv und bedurfte ständiger Beobachtung (zunächst 1:1, später 2:1). Einen Monat später wurde Dronabinol in einer Dosierung von 5 mg THC erneut eingesetzt. Bereits nach einem Tag stellte sich eine Besserung ein, und die Dosis wurde auf 10 mg zweimal täglich erhöht. Drei Tage später war Herr C. wieder kooperativ. Die Beobachtungsstufen konnten eingestellt werden (CGI-S-Score von 3, leicht krank; CGI-I-Score von 1, sehr stark verbessert).

Fall 4: Herr D., 57 Jahre alt, leidet an paranoider Schizophrenie. Trotz Behandlung mit Aripiprazol zeigte er kaum Verbesserung (CGI-S-Score von 5, ausgesprochen krank). Nach der Gabe von 5 mg THC zweimal täglich und später 10 mg dreimal täglich verschwand der Großteil seiner Symptome (CGI-S-Score von 2, grenzwertig krank; CGI-I-Score von 1, sehr stark verbessert). Er wurde ruhiger und freundlicher, zeigte aber weiterhin Einzelgänger-Tendenzen.

Herr D. erklärte: „Die Medikamente beruhigen mich“, und fügte hinzu: „Aber sie machen mich nicht so high wie echtes Marihuana.“ Das Personal stellte fest, dass die Wut, Paranoia und Herzrasen des Patienten völlig verschwunden waren und bereitete ihn auf die Entlassung vor.

Keine der behandelten Personen berichtete von nennenswerten Nebenwirkungen. Die vier Patienten, die nicht auf THC ansprachen, wiesen ähnliche Diagnose- und Symptomprofile wie die Responder auf und erhielten Dronabinol in Dosierungen von 20 bis 30 mg THC pro Tag, ohne Veränderung ihres Zustands. Es kam weder zu einer Verschlechterung der Psychose noch zu anderen negativen Effekten [48].

Herausforderungen der herkömmlichen Pharmakotherapie

Die herkömmliche Therapie dieser Erkrankung umfasst in der Regel Neuroleptika bzw. Antipsychotika sowie eine Reihe von Begleitmedikamenten, die die Nebenwirkungen der Neuroleptika abmildern sollen. Allerdings sind auch diese Begleitmedikamente oft mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden [46].

Häufig werden zusätzlich stark beruhigende Benzodiazepine wie Lorazepam (Tavor®) eingesetzt, um anhaltende Angstzustände zu lindern, die trotz Neuroleptika und anderen dämpfend wirkenden Psychopharmaka bestehen bleiben können [47].

Antidepressiva gehören ebenfalls zum pharmakologischen Arsenal, das in der Schizophrenie-Behandlung gegenwärtig Anwendung findet. Bei fortbestehenden depressiven Symptomen trotz antipsychotischer Therapie sollte eine zusätzliche Therapie mit Antidepressiva in Erwägung gezogen werden. Diese Empfehlung ist, wie auch der Einsatz von Neuroleptika, Benzodiazepinen und Anticholinergika, in der Schizophrenie-Leit-

linie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) verankert [47].

Umgang mit Nebenwirkungen der Neuroleptika („Antipsychotika“)

Bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem malignen neuroleptischen Syndrom, das Parkinson-ähnliche Symptome auslösen kann (auch „medikamenteninduziertes Parkinsonoid“ genannt), empfiehlt die Leitlinie den Einsatz von dopaminergen Medikamenten [47]. Diese Medikamente wirken den dopaminhemmenden Effekten der Neuroleptika entgegen.

Die Vielzahl unterschiedlicher Psychopharmaka, die zur Behandlung der vielfältigen Symptome der Schizophrenie eingesetzt werden oder die durch Medikamente verursachten Schäden reduzieren sollen, verdeutlicht den Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimittelalternativen mit einem möglichst breiten Wirkspektrum, die sich auf die individuellen medizinischen Bedürfnisse der schizophrenen Patienten abstimmen lassen.

Cannabis als vielversprechende Alternative

CBD war auch in hohen Dosen von mehr als hundert Milligramm pro Tag gut verträglich und hat sich als ebenso wirksam in der Unterdrückung psychotischer Symptome gezeigt wie das potente atypische Neuroleptikum Amisulprid.

THC konnte in niedriger Dosierung zur Linderung von psychotischen Symptomen beitragen und wurde von Menschen mit Schizophrenie und bipolaren Störungen gut vertragen. Die zweiphasige Wirkung von THC, das in hohen Dosen vorübergehende Psychosen und kognitive Defizite auslösen kann, erklärt die konträren Effekte von THC. Vor allem aber unterstreicht sie die Notwendigkeit, bei besonders vulnerablen Patienten mit einer sehr niedrigen THC-Anfangsdosis zu beginnen und diese nur bei Bedarf und bisher ausgesprochen guter Verträglichkeit vorsichtig zu erhöhen.

Weitere Forschung ist erforderlich, um die Rolle von THC und CBD in der Schizophreniebehandlung vollständig zu verstehen. Dies gilt auch für eine Reihe weiterer Wirkstoffe der Cannabispflanze, deren antipsychotisches, beruhigendes und stimmungsaufhellendes Potenzial bei weitem noch nicht vollständig geklärt ist.

Disclaimer:

Die aufgeführten Informationen dienen ausschließlich der allgemeinen Aufklärung und ersetzen keinen medizinischen Rat von Ärztinnen und Ärzten. Der Einsatz von Cannabis erfordert eine umfassende Betrachtung des Menschen und ist daher stets eine individuelle Entscheidung des medizinischen Fachpersonals. Die potenziellen Anwendungsgebiete und Wirkweisen stellen keine Wirk- oder Heilversprechen dar. Sie sollten in keinem Fall als Aufforderung zur Einnahme von Cannabis ohne ärztliche Begleitung verstanden werden.

Literatur

1. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Mar;41(2):48-53. doi: 10.1055/s-2007-993211. PMID: 18311684; PMCID: PMC3422568. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422568/> (Stand: 14.08.2024)
2. Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Sep;34(8):1257-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.03.013. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394765; PMCID: PMC2716432. Volltext: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453009000961> (Stand: 14.08.2024)
3. Scherma M, Muntoni AL, Riedel G, Fratta W, Fadda P. Cannabinoids and their therapeutic applications in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020 Sep;22(3):271-279. doi: 10.31887/DCNS.2020.22.3/pfadda. PMID: 33162770; PMCID: PMC7605020. Volltext: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2020.22.3/pfadda> (Stand: 14.08.2024)
4. Mato S, Pilar-Cuellar F, Valdizán EM, et al. Selective up-regulation of cannabinoid CB1 receptor coupling to Go-proteins in suicide victims with mood disorders. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:258-265. doi: 10.1016/j.bcp.2018.08.012. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30099006; PMCID: PMC6263149. Volltext: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295218303320> (Stand: 14.08.2024)
5. Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, Thiessen MS, Carroll C, Bonn-Miller MO. Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017 Feb;51:15-29. doi: 10.1016/j.cpr.2016.10.002. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27816801. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272735816300939?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)
6. Kosiba JD, Maisto SA, Ditre JW. Patient-reported use of medical cannabis for pain, anxiety, and depression symptoms: Systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med*. 2019 Jul;233:181-192. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.06.005. Epub 2019 Jun 8. PMID: 31207470. Volltext: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277953619303272> (Stand: 14.08.2024)
7. Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. *Addict Behav*. 2006 Apr;31(4):738-42. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.05.052. Epub 2005 Jun 20. PMID: 15964704. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306460305001577> (Stand: 14.08.2024)
8. Cuttler C, Spradlin A, McLaughlin RJ. A naturalistic examination of the perceived effects of cannabis on negative affect. *J Affect Disord*. 2018 Aug 1;235:198-205. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.054. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29656267. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718303100?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)
9. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30:171-177. Volltext: https://www.researchgate.net/publication/13593623_The_Use_of_Cannabis_as_a_Mood_Stabilizer_in_Bipolar_Disorder_Anecdotal_Evidence_and_the_Need_for_Clinical_Research (Stand: 14.08.2024)
10. Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K, Engh JA, Jónsdóttir H, Simonsen C, Friis S, Opjordsmoen S, Melle I, Andreassen OA. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8):1337-47. doi: 10.1017/S0033291709991620. Epub 2009 Nov 6. PMID: 19891810. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/opposite-relationships-between-cannabis-use-and-neurocognitive-functioning-in-bipolar-disorder-and-schizophrenia/0C444F4E22B46F43491A5C1AFDC4E4CD>
11. Sagar KA, Dahlgren MK, Racine MT, Dreman MW, Olson DP, Gruber SA. Joint Effects: A Pilot Investigation of the Impact of Bipolar Disorder and Marijuana Use on Cognitive Function and Mood. *PLoS One*. 2016 Jun 8;11(6):e0157060. doi: 10.1371/journal.pone.0157060. PMID: 27275781; PMCID: PMC4898690. Volltext: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157060> (Stand: 14.08.2024)
12. Braga RJ, Burdick KE, Derosse P, Malhotra AK. Cognitive and clinical outcomes associated with cannabis use in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):242-5. doi: 10.1016/j.psychres.2012.05.025. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22818174; PMCID: PMC4408776. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165178112003009?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)
13. Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, Hallak J. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol*. 2010 Jan;24(1):135-7. doi: 10.1177/0269881108096521. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18801823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801823/> (Stand: 14.08.2024)
14. Gibbs M, Winsper C, Gilbert E, Broome M, Singh SP. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015 Jan 15;171:39-47. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.016. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25285897. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032714005709?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)
15. Leite RT, Nogueira Sde O, do Nascimento JP, de Lima LS, da Nóbrega TB, Virgínio Mda S, Moreno LM, Sampaio BH, de Matos E Souza FG. The Use of Cannabis as a Predictor of Early Onset of Bipolar Disorder and Suicide Attempts. *Neural Plast*. 2015;2015:434127. doi: 10.1155/2015/434127. Epub 2015 May 13. PMID: 26097750; PMCID: PMC4444580. Volltext: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2015/434127> (Stand: 14.08.2024)
16. Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *J Psychiatr Res*. 2019;111:134-139. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395618304783> (Stand: 14.08.2024)
17. Piper BJ, DeKeuster RM, Beals ML, Cobb CM, Burchman CA, Perkinson L, Lynn ST, Nichols SD, Abess AT. Substitution of medical cannabis for pharmaceutical agents for pain, anxiety, and sleep. *J Psychopharmacol*. 2017 May;31(5):569-575. doi: 10.1177/0269881117699616. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28372506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28372506/> (Stand: 14.08.2024)
18. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):331-42. doi: 10.1016/j.pbb.2005.01.029. PMID: 15927244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15927244/> (Stand: 14.08.2024)
19. Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Aug 1;177:136-144. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.03.030. Epub 2017 May 30. PMID: 28599212; PMCID: PMC6349031. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599212/> (Stand: 14.08.2024)
20. Bossong MG, van Hell HH, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Jansma JM. The endocannabinoid system and emotional processing: a pharmacological fMRI study with Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Dec;23(12):1687-97. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.06.009. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23928295. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X13001958?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)

21. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* (Berl). 1982;76(3):245-50. doi: 10.1007/BF00432554. PMID: 6285406. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00432554> (Stand: 14.08.2024)
22. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):121-30. doi: 10.1177/0269881110379283. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20829306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20829306/> (Stand: 14.08.2024)
23. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21307846; PMCID: PMC3079847. Volltext: <https://www.nature.com/articles/npp20116> (Stand: 14.08.2024)
24. Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, Azevedo-Marques PM, Hallak JE, McGuire PK, Filho Busatto G. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Feb;29(2):417-26. doi: 10.1038/sj.npp.1300340. PMID: 14583744. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583744/> (Stand: 14.08.2024)
25. Rabinak CA, Angstadt M, Sripada CS, Abelson JL, Liberzon I, Milad MR, Phan KL. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64(1):396-402. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.063. Epub 2012 Jul 13. PMID: 22796109; PMCID: PMC3445738. Volltext: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390812003371?via%3Dihub> (Stand: 14.08.2024)
26. Feingold D, Rehm J, Factor H, Redler A, Lev-Ran S. Clinical and functional outcomes of cannabis use among individuals with anxiety disorders: A 3-year population-based longitudinal study. *Depress Anxiety*. 2018 Jun;35(6):490-501. doi: 10.1002/da.22735. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29486095. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.22735> (Stand: 14.08.2024)
27. Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarró-Anton A, Potenza MN, Bailey CR, Lin SF, Najafzadeh S, Ropchan J, Henry S, Corsi-Travali S, Carson RE, Huang Y. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2013 Sep;18(9):1034-40. doi: 10.1038/mp.2013.61. Epub 2013 May 14. PMID: 23670490; PMCID: PMC3752332. <https://www.nature.com/articles/mp201361> (Stand: 14.08.2024)
28. Hindocha C, Cousijn J, Rall M, Bloomfield MAP. The Effectiveness of Cannabinoids in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *J Dual Diagn*. 2020 Jan-Mar;16(1):120-139. doi: 10.1080/15504263.2019.1652380. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31479625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479625/> (Stand: 14.08.2024)
29. Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. *Clin Drug Investig*. 2014 Aug;34(8):587-91. doi: 10.1007/s40261-014-0212-3. PMID: 24935052. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935052/> (Stand: 14.08.2024)
30. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med*. 2019 Apr;25(4):392-397. doi: 10.1089/acm.2018.0437. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30543451; PMCID: PMC6482919. Volltext: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2018.0437> (Stand: 14.08.2024)
31. 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: a retrospective evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):559-64. doi: 10.1097/JCP.0000000000000180. PMID: 24987795; PMCID: PMC4165471. Volltext: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2014/10000/use_of_a_synthetic_cannabinoid_in_a_correctional.5.aspx (Stand: 14.08.2024)
32. Bonn-Miller MO, Brunstetter M, Simonian A, Loflin MJ, Vandrey R, Babson KA, Wortzel H. The Long-Term, Prospective, Therapeutic Impact of Cannabis on Post-Traumatic Stress Disorder. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022 Apr;7(2):214-223. doi: 10.1089/can.2020.0056. Epub 2020 Dec 9. PMID: 33998874; PMCID: PMC9070744. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33998874/> (Stand: 14.08.2024)
33. Moncrieff J. A critique of the dopamine hypothesis of schizophrenia and psychosis. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(3):214-25. doi: 10.1080/10673220902979896. PMID: 19499420. https://journals.lww.com/hrpjournal/abstract/2009/05000/a_critique_of_the_dopamine_hypothesis_of.4.aspx (Stand: 14.08.2024)
34. Budde G, Heininger K Die Dopaminhypothese der Schizophrenie Tropon-Symposium. Bd. VI Neurotransmitter und psychische Erkrankungen Hrsg. H. Beckmann und M. Osterheider 1991 https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-84544-4_9 (Stand: 14.08.2024)
35. Watson S, LeWine H; Harvard Medical School. „Dopamine - The pathway to pleasure“ <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/dopamine-the-pathway-to-pleasure> (Stand: 14.08.2024)
36. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991 Nov;148(11):1474-86. doi: 10.1176/ajp.148.11.1474. PMID: 1681750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1681750/> (Stand: 14.08.2024)
37. Wu Q, Long Y, Peng X, Song C, Xiao J, Wang X, Liu F, Xie P, Yang J, Shi Z, Hu Z, McCaig C, St Clair D, Lang B, Wu R. Prefrontal cortical dopamine deficit may cause impaired glucose metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2024 Feb 6;14(1):79. doi: 10.1038/s41398-024-02800-7. PMID: 38320995; PMCID: PMC10847097. Volltext <https://www.nature.com/articles/s41398-024-02800-7> (Stand: 14.08.2024)
38. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003 Aug 19;2:5. doi: 10.1186/1476-511X-2-5. PMID: 12969514; PMCID: PMC194767. Volltext <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-511X-2-5> (Stand: 14.08.2024)
39. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, Klosterkötter J, Piomelli D. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov;29(11):2108-14. doi: 10.1038/sj.npp.1300558. PMID: 15354183. Volltext: <https://www.nature.com/articles/1300558> (Stand: 14.08.2024)
40. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, Leweke FM, Strube W, Hoch E. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Jun;270(4):403-412. doi: 10.1007/s00406-019-01068-z. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563981/> (Stand: 14.08.2024)
41. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009 Dec;195(6):488-91. doi: 10.1192/bjp.bp.109.064220. PMID: 19949195; PMCID: PMC2801827. Volltext: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/highpotency-cannabis-and-the-risk-of-psychosis/496BC36BD5837360498391D7143305EA> (Stand: 14.08.2024)

42. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 Mar 20;2(3):e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. PMID: 22832859; PMCID: PMC3316151.
Volltext: <https://www.nature.com/articles/tp201215> (Stand: 14.08.2024)
43. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Mar 1;175(3):225-231. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17030325. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29241357.
Volltext: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2017.17030325> (Stand: 14.08.2024)
44. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, Schnakenberg Martin AM, Thurnauer H, Davies A, D'Souza DC, Ranganathan M. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Jul;235(7):1923-1932. doi: 10.1007/s00213-018-4885-9. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29619533.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619533/> (Stand: 14.08.2024)
45. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009 Nov;23(8):979-83. doi: 10.1177/0269881108096519. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18801821.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18801821/> (Stand: 14.08.2024)
46. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jan;68(1):37-49. doi: 10.1111/pcn.12088. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24102938. Volltext: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcn.12088> (Stand: 14.08.2024)
47. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) (Hrsg.). (2019). S3-Leitlinie Schizophrenie: Kurzfassung. AWMF-Register Nr. 038-009. Stand: 15.03.2019.
Volltext: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/43ca38d4b003b8150b856df48211df68e412d9c9/038-009k_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf (Stand: 14.08.2024)
48. Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1552-3. doi: 10.4088/JCP.10l06035yel. PMID: 21114952.
Volltext: <https://www.psychiatrist.com/jcp/improvement-refractory-psychosis-dronabinol-four-case/> (Stand: 14.08.2024)
49. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Jun;29(3):255-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181a6bc3b. PMID: 19440079.
Volltext: https://journals.lww.com/psychopharmacology/abstract/2009/06000/synthetic___9_tetrahydrocannabinol___dronabinol_.10.aspx (Stand: 14.08.2024)



Cannabis bei ADHS

Krankheitsbild, Diagnose und Standardtherapien

In dieser Übersicht fassen wir die wichtigsten Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur zum Einsatz von Cannabis und den leitliniengerechten Therapien bei ADHS zusammen.

Inhaltsverzeichnis

- 1. Häufigkeit von ADHS [S. 16]**
 - 1.1 Prävalenz von ADHS bei Kindern und Erwachsenen
 - 1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der ADHS-Diagnose
 - 1.3 ADHS im Erwachsenenalter
 - 1.4 Unerkannte ADHS
- 2. Symptome und Auswirkungen von ADHS [S. 16-17]**
 - 2.1 Spektrum der ADHS-Symptome
 - 2.2 Neuropsychologische Beeinträchtigungen
 - 2.3 Komorbiditäten
 - 2.4 Einfluss von ADHS auf schulische Leistung und beruflichen Erfolg
 - 2.5 Einfluss von ADHS auf das Selbstwertgefühl und soziale Interaktionen
 - 2.6 Lebenserwartung und Sterberisiko
- 3. ADHS-Diagnose [S. 17-18]**
 - 3.1 Definition und Klassifikation von ADHS
 - 3.2 Fachärztliche Diagnose
 - 3.3 Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-5
- 4. Leitliniengerechte Therapie der ADHS [S. 18-19]**
 - 4.1 Multimodales Therapiekonzept
 - 4.2 Standardtherapie bei ADHS: Medikamente
 - 4.3 Umgang mit Stimulanzien-Nebenwirkungen
 - 4.4 Regelmäßige Überwachung bei Atomoxetin
 - 4.5 Regelmäßige Überwachung bei Guanfacin
 - 4.6 Sicherstellung der Medikamenten-Adhärenz
 - 4.7 Regelmäßige Kontrollen und Therapieanpassungen
- 5. Ursachen von ADHS und neue Behandlungsansätze [S. 19-20]**
 - 5.1 Genetische und neurobiologische Faktoren
 - 5.2 Das Endocannabinoid-System (ECS) und ADHS
 - 5.3 Funktionen des Endocannabinoid-Systems

- 5.4 Wirkungsweise des Endocannabinoid-Systems
- 5.5 Rolle des ECS bei emotionaler und kognitiver Gesundheit
- 5.6 Therapeutische Potenziale von THC und CBD bei Störungen des ECS

6. Cannabis als Medizin bei ADHS: Studienlage [S. 20]

- 6.1 Wirkung von pflanzlichen Cannabinoiden
- 6.2 Klinische Fallberichte
- 6.3 Fallserie in Deutschland
- 6.4 EMA-C-Studie

7. Medizinische Bedeutung von Terpenen [S. 21]

- 7.1 Einzigartige Zusammensetzung von Cannabisprodukten
- 7.2 Der Entourage-Effekt: Synergien von Cannabinoiden und Terpenen
- 7.3 Terpene in der Behandlung von ADHS

8. Risiken und Nebenwirkungen von Medizinalcannabis [S. 22]

- 8.1 THC: Wirkungen und Nebenwirkungen
- 8.2 Bessere Verträglichkeit durch CBD und Terpene

9. Disclaimer [S. 22]

10. Quellen [S. 23-24]

1. Häufigkeit von ADHS

1.1 Prävalenz von ADHS bei Kindern und Erwachsenen

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine weit verbreitete neurologische Entwicklungsstörung, die sowohl Kinder als auch Erwachsene betrifft. Weltweit sind etwa 5 % der Kinder und 2,5 % der Erwachsenen betroffen [1]. In Deutschland zeigt die KiGGS-Studie des Robert-Koch-Instituts eine Prävalenz von rund 5 % bei elternberichteten ADHS-Diagnosen [2].

1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der ADHS-Diagnose

ADHS tritt laut DSM-V bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Bei Kindern liegt das Verhältnis bei etwa 2:1, bei Erwachsenen bei 1,6:1. Frauen zeigen oft vermehrt Symptome der Unaufmerksamkeit [3]. Die Unterschiede könnten durch biologische Faktoren und gesellschaftliche Geschlechterrollen bedingt sein [3].

1.3 ADHS im Erwachsenenalter

Viele Kinder, bei denen ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) diagnostiziert wird, behalten die Symptome bis ins Erwachsenenalter bei. Interessanterweise haben jedoch viele Erwachsene, die an ADHS leiden, keine frühere Diagnose erhalten [4, 5]. Dies deutet möglicherweise auf die Notwendigkeit einer verbesserten Diagnostik hin.

1.4 Unerkannte ADHS

Globale Schätzungen zur Prävalenz von ADHS zeigen einen Anstieg der betroffenen Fälle. Trotz dieser Zunahme bleibt die Störung häufig unerkannt, insbesondere bei Frauen [6, 4, 7]. Studien aus den letzten Jahrzehnten haben gezeigt, dass ADHS selbst in spezialisierten Kliniken oft nicht diagnostiziert wird [4, 7]. Daher besteht jedenfalls Bedarf an einem besseren Bewusstsein für die Krankheit, um ADHS frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

2. Symptome und Auswirkungen von ADHS

2.1 Spektrum der ADHS-Symptome

Die Symptome von ADHS sind vielfältig und entwickeln sich oft unterschiedlich im Laufe der Zeit. Während Hyperaktivität bei Kindern durch übermäßige motorische Aktivität gekennzeichnet ist, zeigt sie sich bei Erwachsenen oft durch extreme Unruhe oder Redseligkeit [1].

2.2 Neuropsychologische Beeinträchtigungen

Personen mit ADHS haben häufig Schwierigkeiten in folgenden Bereichen:

- Mangelnde Hemmung [4, 8]
- Gedächtnisstörungen [8]
- Exekutive Dysfunktionen [4, 9]
- Entscheidungsfindungsprobleme [10]
- Emotionale Dysregulation [11]

Das zentrale Merkmal ist die beeinträchtigte Aufmerksamkeitskontrolle [4].

2.3 Komorbiditäten

Das National Comorbidity Survey [12] berichtet, dass Erwachsene mit ADHS dreimal so oft unter schweren depressiven Störungen leiden, sechsmal häufiger an Dysthymie erkranken und über viermal so oft andere affektive Störungen entwickeln [4]. Diese Begleiterkrankungen stellen

eine bedeutende klinische Herausforderung dar, da ihre Auswirkungen die Krankheitslast stärker erhöhen als bei isolierten ADHS- oder Stimmungs- bzw. Angststörungen [13].

2.4 Einfluss von ADHS auf schulische Leistung und beruflichen Erfolg

ADHS kann bei Kindern zu Bildungsschwierigkeiten, höheren Schulverweisen und Abbrüchen führen [4]. Erwachsene mit ADHS haben oft Probleme im Zeitmanagement und in der Organisation, was zu beruflichen und finanziellen Schwierigkeiten führen kann [14]. Eine Studie aus den USA schätzt, dass Erwachsene mit ADHS jährlich Einkommenseinbußen von bis zu 15.400 Dollar erleiden [4].

2.5 Einfluss von ADHS auf das Selbstwertgefühl und soziale Interaktionen

Erwachsene mit ADHS berichten häufig von Herausforderungen in ihren Beziehungen zu Kollegen und wichtigen Bezugspersonen. Eine umfassende Studie mit 1001 Erwachsenen zeigte, dass Personen mit ADHS signifikant häufiger geschieden sind (28 % im Vergleich zu 15 % in der Kontrollgruppe) und deutlich weniger zufrieden mit ihrem persönlichen, sozialen und beruflichen Leben sind [15].

2.6 Lebenserwartung und Sterberisiko bei ADHS

Eine aktuelle Studie aus Japan zeigt, dass Erwachsene mit ADHS dreimal häufiger in Notaufnahmen und Krankenhäusern behandelt werden als ihre gesunden Altersgenossen [16]. In Dänemark haben Menschen mit ADHS eine kürzere Lebenserwartung und ein über doppelt so hohes Sterberisiko wie Erwachsene ohne ADHS [4]. Dies wird vor allem auf tödliche Unfälle und risikofreudiges Verhalten zurückgeführt. Außerdem ist der Drogenmissbrauch bei Menschen mit ADHS häufiger als bei der Allgemeinbevölkerung [17].

3. ADHS-Diagnose

3.1 Definition und Klassifikation von ADHS

ADHS wird in internationalen Klassifikationssystemen wie ICD-10 und DSM-5 beschrieben. Die Diagnose basiert auf der Beobachtung von Verhaltenssymptomen und dem Ausschluss anderer Störungen [18]. Eine Komorbidität mit anderen psychischen Störungen ist häufig, weshalb eine gleichzeitige Diagnose von ADHS und anderen psychischen Störungen nicht unüblich ist [18].

3.2 Fachärztliche Diagnose

- Für Kinder und Jugendliche: Diagnosen werden gestellt von Fachärzten für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Kinder- und Jugendlichenpsychotherapeuten, psychologischen Psychotherapeuten mit entsprechender Zusatzqualifikation sowie Fachärzten für Kinder- und Jugendmedizin [19].
- Für Erwachsene: Diagnosen werden von Fachärzten für Psychiatrie, Neurologie, psychosomatische Medizin sowie ärztlichen oder psychologischen Psychotherapeuten gestellt [19].

3.3 Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-5

- ICD-10: ADHS wird als „Hyperkinetische Störung“ klassifiziert. Für die Diagnose sind Unaufmerksamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität erforderlich [3]. Die Diagnose „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ wird unter dem Code F90.0 geführt. Bei zusätzlicher Störung des Sozialverhaltens lautet die Diagnose „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1).

- DSM-5: ADHS wird in drei Subtypen unterteilt: vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv-impulsiv und kombiniert [3]. Das DSM-5 erlaubt auch die gleichzeitige Diagnose mit Autismus-Spektrum-Störungen [20].

4. Leitliniengerechte Therapie der ADHS

4.1 Multimodales Therapiekonzept

Die S3-Leitlinie empfiehlt einen multimodalen Ansatz, der psychotherapeutische, psychosoziale und medikamentöse Maßnahmen kombiniert [19]. Die Therapie sollte alters- und schweregradgerecht angepasst werden.

4.2 Standardtherapie bei ADHS: Medikamente

- Stimulanzen: Methylphenidat, Amphetamin, Lisdexamphetamin
- Nicht-Stimulanzen: Atomoxetin, Guanfacin

4.3 Umgang mit Stimulanzen-Nebenwirkungen

- Psychotische Symptome: Treten Wahnvorstellungen oder Halluzinationen auf, muss das Medikament sofort abgesetzt und eine psychiatrische Untersuchung veranlasst werden.
- Missbrauchsgefahr: Ärzte und Betreuungspersonen sollten stets die Möglichkeit eines Missbrauchs von Stimulanzen im Auge behalten.
- Krampfanfälle: Bei Auftreten von Krampfanfällen ist das Medikament sofort abzusetzen und das weitere Vorgehen mit einem Neurologen zu besprechen.
- Angstverstärkung: Bei Patienten mit Angstsymptomatik kann eine Reduktion der Dosis oder ein Wechsel zu Atomoxetin oder Guanfacin sinnvoll sein.

4.4 Regelmäßige Überwachung bei Atomoxetin

- Nebenwirkungen beachten: Patienten sollten regelmäßig auf unerwünschte Wirkungen wie sexuelle Dysfunktionen und Dysmenorrhoe untersucht werden.
- Leberschäden durch Atomoxetin: Bei Anzeichen einer Leberschädigung ist das Medikament sofort abzusetzen und entsprechende Untersuchungen einzuleiten.

4.5 Regelmäßige Überwachung bei Guanfacin

- Überwachung von Puls und Blutdruck: Aufgrund möglicher Bradykardie und Hypotonie müssen diese Parameter engmaschig kontrolliert werden. Patienten sollten auch auf Anzeichen von Schläfrigkeit untersucht werden. Ein schrittweises Absetzen von Guanfacin verhindert einen reaktiven Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz.

4.6 Sicherstellung der Medikamenten-Adhärenz

- Adhärenz überprüfen: Regelmäßige Überprüfung der Therapieeinhaltung ist wichtig, um eine mögliche Ablehnung der Therapieform zu erkennen.
- Ursachen für mangelnde Adhärenz: Bei Hinweisen auf Nicht-Adhärenz sollten individuelle Ursachen ermittelt und im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung Lösungen entwickelt werden.

4.7 Regelmäßige Kontrollen und Therapieanpassungen

- Wirksamkeit und Nebenwirkungen: Regelmäßige Kontrollen der Medikation sind unerlässlich. Mindestens alle sechs Monate sollte die Notwendigkeit der weiteren Verabreichung überprüft werden.
- Behandlungsfreie Zeiten: Einmal jährlich sollte in einer behandlungsfreien Zeit die Indikation für die Fortführung der medikamentösen Behandlung überprüft werden [19].

5. Ursachen von ADHS und neue Behandlungsansätze

5.1 Genetische und neurobiologische Faktoren

Studien zeigen, dass ADHS mit Schädigungen im präfrontalen Cortex zusammenhängt, einem Bereich des Gehirns, der für Aufmerksamkeit und Verhaltenskontrolle zuständig ist [1]. Neuere Forschungsergebnisse bestätigen Unterschiede im Volumen und in der Aktivität des Frontallappens bei ADHS-Patienten [4]. Genetische Faktoren und Anomalien in der Neurotransmission, insbesondere bei Dopamin, spielen ebenfalls eine Rolle [4, 21].

5.2 Das Endocannabinoid-System (ECS) und ADHS

Das Endocannabinoid-System wird mit verschiedenen dopaminmangelbedingten Störungen in Verbindung gebracht, darunter ADHS, Autismus und Morbus Parkinson [22]. Eine komplexe Wechselwirkung zwischen dem Endocannabinoidsystem und der Dopaminproduktion ist experimentell nachgewiesen [22]. Wie für eine Vielzahl anderer psychischer und physischer Störungen stellt das ECS also auch bei ADHS ein wichtiges pharmakologisches Ziel zur Besserung von Krankheitssymptomen dar. Auch die hohe Zahl an Cannabinoidrezeptoren im präfrontalen Cortex (vorderen Teil des Frontallappens) deutet darauf hin, dass das Endocannabinoidsystem (ECS) an wichtigen exekutiven und sozialen Funktionen beteiligt ist [23]. Diese Funktionen sind bei vielen Menschen mit ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) deutlich beeinträchtigt.

5.3 Funktionen des Endocannabinoid-Systems

Das körpereigene Endocannabinoid-System (ECS) ist ein wesentliches Signalsystem im Gehirn, das die Freisetzung von Neurotransmittern steuert. Es spielt eine zentrale Rolle in der körperlichen und seelischen Gesundheit, indem es das zentrale Nervensystem (ZNS) entwickelt und die synaptische Plastizität fördert [24]. Wichtige Funktionen des ECS umfassen:

- Regulierung von Schmerzempfinden
- Beeinflussung von Schlaf, Stimmung und Aufmerksamkeit
- Steuerung von Motivation und Gedächtnis
- Kontrolle von Appetit, Entzündungen und Neuroprotektion [25]

Die Hauptaufgabe des ECS ist die Aufrechterhaltung der Homöostase, also des Gleichgewichts aller physischen und psychischen Funktionen [26].

5.4 Wirkungsweise des Endocannabinoid-Systems

Das ECS nutzt körpereigene Cannabinoide, die hauptsächlich über zwei Rezeptoren wirken: den Cannabinoid-Rezeptor 1 (CB1R) und den Cannabinoid-Rezeptor 2 (CB2R) [27, 28].

- CB1R: Bindet den Hauptwirkstoff von Cannabis, Δ^9 -THC, und ist für die meisten THC-Effekte verantwortlich [29].
- CB2R: Kommt vorwiegend im Immunsystem vor und reguliert die Immunfunktion [28].

5.5 Rolle des ECS bei emotionaler und kognitiver Gesundheit

Studien zeigen, dass das ECS entscheidend für die emotionale Homöostase und kognitive Funktionen ist [22]. Der Endocannabinoid-Tonus, bestimmt durch die Konzentrationen von Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), beeinflusst das zentrale Nervensystem erheblich. Ein Mangel an körpereigenen Cannabinoiden kann zu verschiedenen körperlichen und psychischen Störungen führen [22].

5.6 Therapeutische Potenziale von THC und CBD bei Störungen des ECS

Bei einem niedrigen Endocannabinoid-Tonus können THC und CBD das Gleichgewicht wiederherstellen.

- CBD: Ein pflanzliches Cannabinoid mit antipsychotischer und angstlösender Wirkung, das den körpereigenen Cannabinoid-Spiegel erhöhen kann [30].
- THC: Hat große Ähnlichkeit mit Anandamid und kann dessen Wirkung nachahmen, um einen Mangel auszugleichen [31].

6. Cannabis als Medizin bei ADHS: Studienlage

6.1 Wirkung von pflanzlichen Cannabinoiden

Einige Patienten mit ADHS berichten, dass Cannabis für sie effektiver sei als herkömmliche ADHS-Medikamente [22]. Doch wie kommt die positive Wirkung von Cannabis auf typische ADHS-Symptome wie Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität zustande? Pflanzliche Cannabinoide können die Konzentration körpereigener Cannabinoide erhöhen, was wiederum die Freisetzung von Dopamin stimuliert [22]. Es ist bekannt, dass Patienten mit ADHS oft einen Mangel an Dopamin aufweisen, der sich negativ auf das Belohnungssystem und die Motivation auswirkt [22]. Durch die medizinische Einnahme von Tetrahydrocannabinol (THC) kann so ein körpereigener Mangel ausgeglichen und ADHS-Symptome verbessert werden.

6.2 Klinische Fallberichte

In Deutschland wurde 2008 ein klinischer Fallbericht veröffentlicht, der den Nutzen von Cannabisblüten mit hohem THC-Gehalt (Sativa) für einen erwachsenen ADHS-Patienten beschrieb, der zuvor erfolglos mit Methylphenidat (Ritalin®) behandelt worden war [32].

6.3 Fallserie in Deutschland

Eine größere klinische Fallserie mit 30 behandlungsresistenten Erwachsenen zeigte, dass inhalatives Medizinalcannabis die Konzentration verbesserte, den Schlaf förderte und die Impulsivität verringerte [32]. 73 % der Patienten bevorzugten nach der Studie Cannabisblüten gegenüber der Standardtherapie mit Stimulanzien [32]. Viele der Patienten wurden zuvor fälschlicherweise mit Cannabiskonsumstörungen diagnostiziert, obwohl ihr Konsum eine Selbstmedikation zur Linderung der ADHS-Symptome war [32].

6.4 EMA-C-Studie

Die EMA-C-Studie war die erste randomisierte klinische Studie, die einen Cannabisextrakt mit ausgewogenem THC/CBD-Verhältnis als ADHS-Medikation untersuchte. Sie zeigte signifikante Verbesserungen der Hyperaktivität und Impulsivität sowie positive Trends bei Unaufmerksamkeit und emotionaler Labilität [17]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Cannabinoide eine gut verträgliche Alternative für ADHS-Patienten sein können, die unter Nebenwirkungen der Standardmedikation leiden oder von dieser nicht ausreichend profitieren.

7. Medizinische Bedeutung von Terpenen

7.1 Einzigartige Zusammensetzung von Cannabisprodukten

Cannabisprodukte enthalten eine Vielzahl von chemischen Verbindungen, die maßgeblich zur Wirkung jeder Sorte beitragen. Die unterschiedlichen Effekte werden durch das komplexe Zusammenspiel der bioaktiven Moleküle, insbesondere Cannabinoide und Terpene, bestimmt [33]. Dabei ist es nicht immer vorteilhaft, ein breites Spektrum an Terpenen zu haben. Stattdessen sollte das Terpenprofil gezielt auf die zu behandelnden Symptome abgestimmt werden.

7.2 Der Entourage-Effekt: Synergien von Cannabinoiden und Terpenen

Der Entourage-Effekt beschreibt, wie Terpene und Phytocannabinoide gegenseitig ihre Wirkungen verstärken oder verändern können. Diese Synergie kann unterschiedliche Effekte wie Entspannung, Stressabbau, Energiegewinnung und Konzentrationsförderung umfassen [34]. In der jüngeren Vergangenheit haben Terpene zunehmend an Bedeutung gewonnen und ihre eigenen therapeutischen Potenziale wurden intensiver erforscht.

7.3 Terpene in der Behandlung von ADHS

Bereits seit Jahrhunderten werden bestimmte Terpene aus Cannabis und Hopfen in der traditionellen Medizin genutzt. Moderne Forschung hat viele dieser Anwendungen durch In-vitro-, Tier- und klinische Studien belegt [35]. Hier eine Übersicht über einige relevante Terpene, die potenziellen Nutzen in der ADHS-Therapie bieten könnten. Um die Wirksamkeit von Cannabistherapien weiter zu optimieren und individuell anzupassen, sind jedoch zusätzliche Studien erforderlich:

- **Limonen:** Dieses Terpen, bekannt für sein Zitrusaroma, steigert die Serotonin- und Dopaminspiegel. Es hat angstlösende, stressreduzierende und beruhigende Effekte gezeigt. Studien in den 1990er Jahren belegten, dass Zitrusdüfte bei depressiven Patienten die Hamilton-Depression-Scores normalisieren und den Antidepressiva-Verbrauch reduzieren [36].
- **Ocimen:** In Orchideen und Cannabis vorkommend, zeigt Ocimen vielversprechende entzündungshemmende Eigenschaften. Besonders effektiv scheint es in Kombination mit Pinen und Limonen zu sein [37].
- **Phellandren:** Dieses seltene Terpen besitzt bronchienerweiternde, antimikrobielle und entzündungshemmende Eigenschaften [38].
- **Terpinolen:** Häufig in Cannabis Sativa enthalten, könnte Terpinolen die Stimmung verbessern und Ängste reduzieren. Studien deuten auch auf mögliche antitumorale Effekte hin [39, 40, 41].
- **α -Pinen und β -Pinen:** Diese Terpene könnten die Aktivität der Acetylcholinesterase im Gehirn hemmen, was das Gedächtnis verbessern und kognitive Störungen verringern könnte [34]. Sie sind bekannt für ihren Kiefernduft.
- **Linalool:** Auch in Lavendel zu finden, hat Linalool antioxidative, entzündungshemmende und krebshemmende Eigenschaften. Es wirkt zudem angst- und krampflösend. Die Effekte könnten auf die Beeinflussung der Glutamat- und GABA-Neurotransmittersysteme zurückzuführen sein [36, 42].
- **β -Caryophyllen:** Als häufigstes Sesquiterpenoid in Cannabis zeigt β -Caryophyllen entzündungshemmende Eigenschaften. Es bindet an CB2-Rezeptoren und bietet gastroprotektive, antikarzinogene und neuroprotektive Effekte [34].

8. Risiken und Nebenwirkungen von Medizinalcannabis

8.1 THC: Wirkungen und Nebenwirkungen

THC, der psychoaktive Hauptbestandteil der Cannabispflanze, kann sowohl positive als auch negative Effekte auf die Stimmung haben. Bei hohen Dosen treten unerwünschte psychoaktive Effekte wie:

- Dysphorie
- Paranoia
- Verwirrung

Weitere Nebenwirkungen umfassen:

- Schwindel
- Müdigkeit
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Gedächtnisprobleme

Die Intensität dieser Nebenwirkungen variiert individuell und hängt stark von Dosierung und Darreichungsform ab [43]. Eine sorgfältige ärztliche Überwachung der THC-Dosierung ist unerlässlich, um die therapeutischen Vorteile zu maximieren und Nebenwirkungen zu minimieren.

8.2 Bessere Verträglichkeit durch CBD und Terpene

Im Gegensatz zu THC verursacht CBD keine unerwünschten psychischen Nebenwirkungen. Studien zeigen, dass CBD sogar psychotische Symptome bei Patienten mit Schizophrenie lindern kann, indem es die Aktivität des körpereigenen Cannabinoids Anandamid erhöht [44]. CBD kann auch die negativen Effekte von THC abmildern. Eine Studie aus dem Jahr 2010 belegt, dass CBD die durch hohe THC-Dosen ausgelösten psychotischen Symptome reduziert [45]. Diese synergistische Wirkung macht die Kombination von THC und CBD besonders attraktiv für medizinische Anwendungen, da sie die therapeutischen Vorteile verstärkt und potenzielle psychotrope Effekte mindert. Auch Terpene, die in der Cannabispflanze vorkommen, tragen zur Minimierung unerwünschter Effekte bei. Beispielsweise kann das Terpen Pinen, ein Acetylcholinesterase-Hemmer, die durch THC verursachte Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses verringern [46].

Eine erfolgreiche Cannabistherapie erfordert umfassendes Wissen über die therapeutischen Wirkungen und eine präzise Bewertung der Risiken. Durch gezielte Auswahl der Inhaltsstoffe, passende Dosierung und geeignete Darreichungsform kann die Therapie individuell auf die Bedürfnisse der Patienten abgestimmt werden. Dies könnte nicht nur positive Effekte auf verschiedene Symptome fördern, sondern auch zu einer besseren Verträglichkeit und geringeren Nebenwirkungen beitragen.

Disclaimer:

Die aufgeführten Informationen dienen ausschließlich der allgemeinen Aufklärung und ersetzen keinen medizinischen Rat von Ärztinnen und Ärzten. Der Einsatz von Cannabis erfordert eine umfassende Betrachtung des Menschen und ist daher stets eine individuelle Entscheidung des medizinischen Fachpersonals. Die potenziellen Anwendungsgebiete und Wirkweisen stellen keine Wirk- oder Heilversprechen dar. Sie sollten in keinem Fall als Aufforderung zur Einnahme von Cannabis ohne ärztliche Begleitung verstanden werden.

Quellen

- [1] Gujska JH, Silczuk A, Madejek R, Szulc A. Exploring the Link Between Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Cannabis Use Disorders: A Review. *Med Sci Monit.* 2023 May 6;29:e939749. doi: 10.12659/MSM.939749. PMID: 37147797; PMCID: PMC10171029.
- [2] Schlack R, Mauz E, Hebebrand J, Hölling H; KiGGS Study Group. Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003-2006 und 2009-2012 zugenommen? : Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2014 Jul;57(7):820-9. German. doi: 10.1007/s00103-014-1983-7. PMID: 24950831.
- [3] Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. S3-Leitlinie ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-045>
https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-045_S3_ADHS_2018-06.pdf
(Stand: 07.08.2024)
- [4] Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry.* 2017 Aug 22;17(1):302. doi: 10.1186/s12888-017-1463-3. PMID: 28830387; PMCID: PMC5567978.
- [5] Moffitt TE, Houts R, Asherson P, Belsky DW, Corcoran DL, Hammerle M, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry.* 2015;172(10):967-77.
- [6] Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. *Lancet Psychiatry.* 2018 Feb;5(2):175-186. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30167-0. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29033005.
- [7] Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, Casillas M, Upadhyaya HP. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2014;16(3):PCC.13r01600. doi: 10.4088/PCC.13r01600. Epub 2014 Jun 12. PMID: 25317367; PMCID: PMC4195639.
- [8] Ossmann JM, Mulligan NW. Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychol.* 2003 Spring;116(1):35-50. PMID: 12710221.
- [9] Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. *Psychol Med.* 2005 Aug;35(8):1097-108. doi: 10.1017/s003329170500499x. PMID: 16116936.
<https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/executive-functioning-in-adult-adhd-a-metaanalytic-review/858D3E13C533DA10FF6AD8E241794AF3>
(Stand: 07.08.2024)
- [10] Mowinckel AM, Pedersen ML, Eilertsen E, Biele G. A meta-analysis of decision-making and attention in adults with ADHD. *J Atten Disord.* 2015 May;19(5):355-67. doi: 10.1177/1087054714558872. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25477020.
- [11] Retz W, Stieglitz RD, Corbisiero S, Retz-Junginger P, Rösler M. Emotional dysregulation in adult ADHD: What is the empirical evidence? *Expert Rev Neurother.* 2012 Oct;12(10):1241-51. doi: 10.1586/ern.12.109. PMID: 23082740.
- [12] Harvard Medical School: National Comorbidity Survey (NCS)
<https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/> (Stand: 07.08.2024)
- [13] McIntyre RS, Kennedy SH, Soczynska JK, Nguyen HT, Bilkey TS, Woldeyohannes HO, Nathanson JA, Joshi S, Cheng JS, Benson KM, Muzina DJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or major depressive disorder: results from the international mood disorders collaborative project. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(3):PCC.09m00861. doi: 10.4088/PCC.09m00861gry. PMID: 20944770; PMCID: PMC2947541.
- [14] Das D, Cherbuin N, Butterworth P, Anstey KJ, Eastale S. A population-based study of attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and associated impairment in middle-aged adults. *PLoS One.* 2012;7(2):e31500.
- [15] Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry.* 2006 Apr;67(4):524-40. doi: 10.4088/jcp.v67n0403. PMID: 16669717.
- [16] Kirono E, Imagawa H, Goto T, Montgomery W. Sociodemographics, comorbidities, healthcare utilization and work productivity in Japanese patients with adult ADHD. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132233.
- [17] Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Aug;27(8):795-808. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.05.005. Epub 2017 May 30. PMID: 28576350.
- [18] Drechsler R, Brem S, Brandeis D, Grünblatt E, Berger G, Walitz S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* 2020 Oct;51(5):315-335. doi: 10.1055/s-0040-1701658. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32559806; PMCID: PMC7508636.
- [19] Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. Kurzfassung S3-Leitlinie ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-045k_S3_ADHS_2018-06-abgelaufen.pdf
(Stand: 07.08.2024)
- [20] Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Aug 6;1:15020. doi: 10.1038/nrdp.2015.20. PMID: 27189265.
- [21] Tistarelli N, Fagnani C, Troianiello M, Stazi MA, Adriani W. The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: A narrative review on twin studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Feb;109:63-77. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.017. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31838192.
- [22] David A Dawson, Clare P Persad. Targeting the Endocannabinoid System in the Treatment of ADHD. *Genet Mol Med.* 2021; 3(1): 1-7
- [23] Parrella NF, Hill AT, Enticott PG, Barhoun P, Bower IS, Ford TC. A systematic review of cannabidiol trials in neurodevelopmental disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023 Sep;230:173607. doi: 10.1016/j.pbb.2023.173607. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37543051.
- [24] Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Mar;40(3):297-299. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670816; PMCID: PMC6460362.
- [25] Preteroti M, Wilson ET, Eidelman DH, Bagloli CJ. Modulation of pulmonary immune function by inhaled cannabis products and consequences for lung disease. *Respir Res.* 2023 Mar 28;24(1):95. doi: 10.1186/s12931-023-02399-1. PMID: 36978106; PMCID: PMC10043545.

- [26] Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 31;22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472. PMID: 34502379; PMCID: PMC8430969.
- [27] Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol*. 2008 May;20 Suppl 1:10-4. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x. PMID: 18426493.
- [28] Paland N, Hamza H, Pechkovsky A, Aswad M, Shagidov D, Louria-Hayon I. Cannabis and Rheumatoid Arthritis: A Scoping Review Evaluating the Benefits, Risks, and Future Research Directions. *Rambam Maimonides Med J*. 2023 Oct 29;14(4):e0022. doi: 10.5041/RMMJ.10509. PMID: 37917863; PMCID: PMC10619990.
- [29] Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5780-5.
- [30] Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):438-55. doi: 10.1038/nrd2553. PMID: 18446159.
- [31] NIDA. 2021, April 13. How does marijuana produce its effects?
URL: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/how-does-marijuana-produce-its-effects>
(Stand: 07.08.2024)
- [32] Hupli AMM. Medical Cannabis for Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Sociological Patient Case Report of Cannabinoid Therapeutics in Finland. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018 Nov 23;1(2):112-118. doi: 10.1159/000495307. PMID: 34676327; PMCID: PMC8489316.
- [33] Mangal N, Erridge S, Habib N, Sadanandam A, Reebye V, Sodergren MH. Cannabinoids in the landscape of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Sep;147(9):2507-2534. doi: 10.1007/s00432-021-03710-7. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34259916; PMCID: PMC8310855.
- [34] Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5792. doi: 10.3390/molecules25245792. PMID: 33302574; PMCID: PMC7763918.
- [35] Nuutinen T. Medicinal properties of terpenes found in *Cannabis sativa* and *Humulus lupulus*. *Eur J Med Chem*. 2018 Sep 5;157:198-228. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.076. Epub 2018 Aug 4. PMID: 30096653.
- [36] Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol*. 2011 Aug;163(7):1344-64. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x. PMID: 21749363; PMCID: PMC3165946.
- [37] Kim MJ, Yang KW, Kim SS, Park SM, Park KJ, Kim KS, Choi YH, Cho KK, Hyun CG. Chemical composition and anti-inflammation activity of essential oils from *Citrus unshiu* flower. *Nat Prod Commun*. 2014;9(5):727-730.
- [38] Piccinelli AC, Santos JA, Konkiewitz EC, Oesterreich SA, Formagio AS, Croda J, Ziff EB, Kassuya CA. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, α -phellandrene, and essential oil from *Schinus terebinthifolius* fruits in a neuropathic pain model. *Nutr Neurosci*. 2015;18(5):217-224.
- [39] Lewis MA, Russo EB, Smith KM. Pharmacological Foundations of Cannabis Chemovars. *Planta Med*. 2018 Apr;84(4):225-233.
- [40] Arpornchayanon W, Gommonchareonsiri S, Chansakaow S, Wongpakaran T, Varnado P, Wongpakaran N. Acute effects of essential oil blend containing phlail oil on mood among healthy male volunteers: Randomized controlled trial. *J Complement Integr Med*. 2019;17(2):/j/jcim.2020.17.issue-2/jcim-2019-0097/jcim-2019-0097.xml.
- [41] Aydin E, Türkez H, Taşdemir S. Anticancer and antioxidant properties of terpinolene in rat brain cells. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2013;64(3):415-424.
- [42] An Q, Ren JN, Li X, Fan G, Qu SS, Song Y, Li Y, Pan SY. Recent updates on bioactive properties of linalool. *Food Funct*. 2021 Nov 1;12(21):10370-10389. doi: 10.1039/d1fo02120f. PMID: 34611674.
- [43] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):195-209. doi: 10.1002/phar.1187. PMID: 23386598.
- [44] Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 Mar 20;2(3):e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. PMID: 22832859; PMCID: PMC3316151.
- [45] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19924114; PMCID: PMC3055598.
- [46] Giorgi V, Marotto D, Batticciotto A, Atzeni F, Bongiovanni S, Sarzi-Puttini P. Cannabis and Autoimmunity: Possible Mechanisms of Action. *Immunotargets Ther*. 2021 Jul 21;10:261-271. doi: 10.2147/ITT.S267905. PMID: 34322454; PMCID: PMC8313508.



Cannabis bei Schlafstörungen

Krankheitsbild, Diagnose und Standardtherapien

Inhaltsverzeichnis

1. **Häufigkeit von Schlafstörungen** [S. 26]
2. **Symptome und Auswirkungen von Schlafstörungen** [S. 26-27]
 - 2.1 Insomnie
 - 2.2 REM-Schlafverhaltensstörung
 - 2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen
 - 2.4 Schlafbezogene Bewegungsstörungen
3. **Diagnose von Schlafstörungen** [S. 27-28]
 - 3.1 Anamnese
 - 3.2 Weiterführende Diagnostik: Polysomnographie
 - 3.3 Kriterien zur Diagnose nichtorganischer Insomnie nach ICD-10
4. **Leitliniengerechte Therapie von Schlafstörungen** [S. 28-29]
 - 4.1 Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)
 - 4.2 Pharmakotherapie nach der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“
5. **Ursachen von Schlafstörungen** [S. 29-30]
 - 5.1 Das 3-P-Modell
 - 5.2 Das Hyperarousal-Modell
 - 5.3 Gedankenkreisen als Auslöser von Schlafstörungen
 - 5.4 Substanzen, die Schlafstörungen verursachen können
 - 5.5 Aktuelle Forschung zu den Ursachen von Schlafstörungen
6. **Schlaf und das Endocannabinoid-System (ECS)** [S. 30-31]
 - 6.1 Einführung in das Endocannabinoid-System
 - 6.2 Die Rolle der Cannabinoid-Rezeptoren
 - 6.3 Die Rolle der Endocannabinoide im Schlaf-Wach-Zyklus
 - 6.4 Einfluss externer Faktoren auf das ECS
 - 6.5 Therapeutische Ansätze zur Regulierung des ECS
7. **Cannabis als Medizin bei Schlafstörungen: Die Studienlage** [S. 31-32]
 - 7.1 Cannabis bei Schlafapnoe und REM-Schlafstörungen
 - 7.2 Beruhigende und aktivierende Effekte von Cannabinoiden – Die Bedeutung einer individuellen Cannabistherapie
 - 7.3 Die Rolle von Terpenen und Indica-Hybrid-Cannabis bei Schlafstörungen
8. **Risiken und Nebenwirkungen von Medizinalcannabis** [S. 32]
9. **Literaturverzeichnis** [S. 33-34]

1. Häufigkeit von Schlafstörungen

Schlafstörungen, insbesondere Ein- und Durchschlafprobleme, betreffen weltweit Millionen von Menschen. Auch in Deutschland sind sie ein häufiges Phänomen. Laut der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) leiden etwa sechs bis zehn Prozent der Bevölkerung an behandlungsbedürftigen Schlafstörungen [1]. Besonders während der COVID-19-Pandemie stiegen die Insomnie-Diagnosen signifikant an. In Deutschland verzeichnet man seit 2010 einen Anstieg der Schlafstörungen bei Berufstätigen zwischen 35 und 65 Jahren um 66 % [2]. Laut dem DAK-Gesundheitsreport fühlen sich heute etwa 80 % der Arbeitnehmer von Schlafproblemen betroffen – das entspricht rund 34 Millionen Menschen. Zehn Prozent dieser Personen leiden sogar an der schweren Form der Insomnie, was einem Anstieg von 60 % im Vergleich zu 2010 entspricht [2].

2. Symptome und Auswirkungen von Schlafstörungen

Schlaf ist eine unverzichtbare Phase im Lebenszyklus, die sowohl für die körperliche als auch die psychische Regeneration entscheidend ist. Er trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung der Homöostase bei, also dem Gleichgewicht aller physischen und psychischen Funktionen im Körper [3].

Schlafstörungen können ernsthafte Auswirkungen auf die Gesundheit haben. Sie beeinflussen nicht nur die Psyche und kognitive Fähigkeiten, sondern erhöhen auch das Risiko für chronische Krankheiten wie Diabetes, Schlaganfälle und neurologische Störungen [3]. Im Folgenden werden die häufigsten Arten von Schlafstörungen und deren Symptome beschrieben.

2.1 Insomnie

Chronische Insomnie ist eine der am häufigsten diagnostizierten Schlafstörungen. Sie betrifft sowohl die Schlafqualität als auch die Tagesleistung und das allgemeine Wohlbefinden [4]. Eine Insomnie gilt als chronisch, wenn die Symptome über mindestens drei Monate bestehen bleiben.

Symptome der chronischen Insomnie

- Einschlafschwierigkeiten
- Durchschlafstörungen
- Vorzeitiges Erwachen [4].

Diese nächtlichen Störungen wirken sich stark auf den Alltag aus und können zu einer Reihe von Tagsymptomen führen, wie etwa:

- Ständige Müdigkeit und allgemeines Unwohlsein
- Konzentrations- und Gedächtnisprobleme
- Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und sozialen Interaktionen
- Reizbarkeit und Stimmungsschwankungen
- Vermehrte Tagesschläfrigkeit [4].

2.2 REM-Schlafverhaltensstörung

Die REM-Schlafverhaltensstörung gehört zur Gruppe der Parasomnien. Sie äußert sich durch abnormales Verhalten während des REM-Schlafs, der Phase, in der wir am intensivsten träumen [5].

Symptome der REM-Schlafverhaltensstörung

- Bewegungen wie Schlagen, Treten oder Gehen im Schlaf
- Sprechen oder Schreien während des Schlafs
- Intensive, realitätsnahe Träume
- Selbstverletzungen oder Verletzungen anderer während des Schlafs [5].

2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) umfassen mehrere Krankheitsbilder, von denen das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) besonders hervorzuheben ist. Bei OSAS kommt es wiederholt zu einem Verschluss der oberen Atemwege während des Schlafs, was zu Sauerstoffmangel und einer Unterbrechung des Schlafes führt [6].

Typische Symptome des OSAS

- Atemaussetzer während des Schlafs
- Lautes Schnarchen
- Unruhiger Schlaf und häufige Schlafunterbrechungen
- Tagesmüdigkeit und Erschöpfung
- Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme
- Erhöhtes "Mikroschlaf"-Risiko beim Autofahren [6].

2.4 Schlafbezogene Bewegungsstörungen

Während des Schlafs können verschiedene Bewegungsauffälligkeiten auftreten, welche die Schlafqualität beeinträchtigen. Diese sogenannten schlafbezogenen Bewegungsstörungen umfassen einfache, stereotype Bewegungen, die den Schlaf stören können [7].

Beispiele für schlafbezogene Bewegungsstörungen

- Restless-Legs-Syndrom: Ein unangenehmer Bewegungsdrang in den Beinen, der oft mit Missempfindungen einhergeht.
- Rhythmische Bewegungsstörungen: Wiederholte, stereotype Bewegungen während des Schlafs.
- Schlafbezogener Bruxismus: Zähneknirschen,

Diese Störungen können die Schlafqualität erheblich mindern und führen häufig zu anhaltender Müdigkeit sowie einem spürbaren Leistungsabfall im Alltag [7].

3. Diagnose von Schlafstörungen

3.1 Anamnese

Die Diagnose von Schlafstörungen beginnt mit einer umfassenden Anamnese sowie einer gründlichen Untersuchung des körperlichen und psychischen Zustands des Patienten. Screening-Instrumente spielen laut der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen“ der DGSM eine zentrale Rolle bei der Diagnose und der Bestimmung des Schweregrads von Schlafstörungen. Zu den bewährten Instrumenten gehört der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI). Dieser Fragebogen ermöglicht eine schnelle Einschätzung des Ausmaßes der schlafbezogenen Beschwerden und kann den ersten Hinweis auf eine Schlafstörung geben [8].

3.2 Weiterführende Diagnostik: Polysomnographie

Besteht der Verdacht auf organische Schlafstörungen, wie z.B. schlafbezogene Atmungsstörungen, kann eine Polysomnographie im Schlaflabor erforderlich sein. Diese Methode misst verschiedene biologische Parameter während des Schlafs und wird unter stationären oder ambulanten Bedingungen durchgeführt. Sie wird in folgenden Situationen empfohlen:

- Verdacht auf eine organische Ursache der Schlafstörung
- Schlafstörungen bei Personen mit erhöhtem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung, wie etwa Berufskraftfahrer oder Personen, die gefährliche Maschinen bedienen [8].
- Schlaflosigkeit, die auf gängige Therapieansätze nicht anspricht

3.3 Kriterien zur Diagnose nichtorganischer Insomnie nach ICD-10

Laut der ICD-10-Klassifikation gelten folgende Kriterien für die Diagnose einer nichtorganischen Insomnie:

- Schlafprobleme treten mindestens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf
- Schwierigkeiten beim Ein- oder Durchschlafen oder eine schlechte Schlafqualität
- Übermäßige Sorgen über die Auswirkungen der Schlafstörung, vor allem in der Nacht
- Der Betroffene steht unter erheblichem Leidensdruck oder erfährt aufgrund der Schlafstörung Beeinträchtigungen im Alltag [8].

4. Leitliniengerechte Therapie von Schlafstörungen

4.1 Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)

Schlafstörungen können durch nichtmedikamentöse und medikamentöse Ansätze behandelt werden. Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) ist die empfohlene nichtmedikamentöse Behandlung für Erwachsene. Sie umfasst Entspannungsmethoden, Psychoedukation, Schlaf-Wach-Strukturierung und kognitive Techniken [8].

Die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ legt fest, dass ideale Schlafmittel einen physiologischen Schlaf fördern und keine unerwünschten Nebenwirkungen verursachen sollten. Derzeit erfüllt keines der zugelassenen Schlafmittel diese Kriterien [8].

4.2 Pharmakotherapie nach der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“

- Benzodiazepine (z.B. Flunitrazepam, Temazepam) und Z-Substanzen (z.B. Zolpidem, Zopiclon) sind für Kurzzeitbehandlungen zugelassen. Ihre Anwendung sollte sorgfältig überwacht werden, um Risiken wie Abhängigkeit und Hangover-Effekte zu minimieren [8].
- Sedierende Antidepressiva wie Doxepin sind zur Therapie von Schlafstörungen zugelassen, während andere Antidepressiva (Agomelatin, Amitriptylin) häufig off-label verwendet werden [8].

- Neuroleptika (z.B. Melperon, Pipamperon) werden meist bei Schlafstörungen in der Geriatrie eingesetzt, während andere wie Quetiapin und Olanzapin nur bei begleitenden psychotischen Erkrankungen empfohlen werden [8].
- Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin) sind frei erhältlich, aber ihre Wirksamkeit wird aufgrund der unzureichenden Studienlage als fraglich eingestuft [8].

5. Ursachen von Schlafstörungen

Ein häufig verwendetes Modell zur Erklärung von Schlafstörungen ist das sogenannte 3-P-Modell. Es unterscheidet drei Kategorien von Faktoren, die Schlafprobleme beeinflussen: prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren [4].

5.1 Das 3-P-Modell

Prädisponierende Faktoren (predisposing factors)

- Genetische Veranlagung: Einige Menschen haben ein genetisch bedingt erhöhtes Risiko, Schlafstörungen zu entwickeln
- Persönlichkeitsmerkmale: Charaktereigenschaften wie hohe Nervosität (Neurotizismus) oder ein perfektionistischer Lebensstil können das Risiko für Schlafprobleme erhöhen [4].

Auslösende Faktoren (precipitating factors)

- Stress: Beruflicher oder privater Stress kann zu Schlafproblemen führen [4].

Aufrechterhaltende Faktoren (perpetuating factors)

- Dauerhafter Stress und Übererregung: Chronische Schlafstörungen können durch anhaltenden Stress oder eine übermäßige Aktivierung des Nervensystems verschärft werden. Die Übererregung zeigt sich unter anderem durch häufiges Aufwachen und das Gefühl, während des REM-Schlafs wach zu sein [4].

5.2 Das Hyperarousal-Modell

Das Hyperarousal-Modell bietet eine Erklärung für Schlafstörungen, insbesondere Insomnie. Es beschreibt einen Zustand anhaltender Übererregung des Gehirns, der es Betroffenen erschwert, zur Ruhe zu kommen. Diese Übererregung betrifft sowohl die kognitive als auch die emotionale und körperliche Ebene, was zu Problemen beim Ein- und Durchschlafen führt [4].

5.3 Gedankenkreisen als Auslöser von Schlafstörungen

Kognitive Modelle zur Entstehung von Schlafstörungen heben die Rolle von Sorgen und Grübeln hervor. Betroffene liegen oft wach und sind gedanklich stark mit belastenden Themen beschäftigt, was das Abschalten unmöglich macht. Häufig dreht sich dieses Gedankenkreisen um die Schlaflosigkeit selbst und deren mögliche Auswirkungen, was die Problematik zusätzlich verschärft [4].

5.4 Substanzen, die Schlafstörungen verursachen können

Viele Medikamente und Substanzen können zu Schlafstörungen führen. Es ist daher wichtig, dass sowohl Ärzte als auch Patienten sich beim Gebrauch dieser Wirkstoffe der möglichen Nebenwirkungen bewusst sind. Im Folgenden sind einige der „schlafraubenden“ Substanzen aufgeführt:

Alkohol

Alkohol hat zunächst eine entspannende Wirkung, beeinträchtigt jedoch den natürlichen Schlafzyklus. Langfristig kann regelmäßiger Alkoholkonsum zu ernsthaften Schlafstörungen führen [8].

Antibiotika

Einige Antibiotika, wie Gyrasehemmer, können Schlafstörungen auslösen [8]. Dies gilt insbesondere bei längerer Einnahme.

Antidementiva

Medikamente zur Behandlung von Demenz, wie etwa Piracetam, können den Schlaf negativ beeinflussen und die Erholung in der Nacht beeinträchtigen [8].

Antidepressiva

Bestimmte Antidepressiva, insbesondere SSRIs (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), steigern den Antrieb und können dadurch Insomnie begünstigen. Der erhöhte Serotoninspiegel im Gehirn kann das Ein- und Durchschlafen erschweren [8].

Blutdruck- und Asthmamedikamente

Blutdrucksenker wie Betablocker sowie Asthmamedikamente, darunter Theophyllin und Beta-Sympathomimetika, können Schlafprobleme hervorrufen, da sie das Herz-Kreislauf-System und die Atmung beeinflussen [8].

Diuretika

Diuretika, die zur Entwässerung eingesetzt werden, führen oft zu häufigen nächtlichen Toilettengängen, was die Schlafkontinuität stört und zu einem Gefühl unzureichender Erholung nach dem Aufwachen führt [8].

Hormonpräparate

Hormonpräparate, wie Thyroxin zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen oder Steroide, können Schlafstörungen hervorrufen. Diese Substanzen greifen in den Hormonhaushalt ein und beeinflussen so den Schlaf-Wach-Rhythmus [8].

Stimulierende Substanzen

Koffein sowie synthetische Stimulanzien wie Amphetamine wirken anregend auf das zentrale Nervensystem. Diese Substanzen erschweren das Einschlafen und stören die Schlafkontinuität erheblich [8].

5.5 Aktuelle Forschung zu den Ursachen von Schlafstörungen

Neueste Forschungen haben gezeigt, dass die Regulierung des Schlafs eng mit dem Immunsystem und dem Endocannabinoid-System (ECS) verknüpft ist, was bedeutende Auswirkungen auf die Homöostase hat [10]. Das ECS spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung des Schlafverhaltens und beeinflusst sowohl das Ein- als auch das Durchschlafvermögen [10].

6. Schlaf und das Endocannabinoid-System (ECS)

6.1 Einführung in das Endocannabinoid-System

Das Endocannabinoid-System (ECS), auch als körpereigenes Cannabinoidsystem bekannt, ist ein komplexes neuronales Netzwerk, das die Freisetzung von Neurotransmittern reguliert. Dieses zentrale Signal- und Kontrollsystem hat sich früh in der Evolution entwickelt und ist entscheidend für die Erhaltung der körperlichen und psychischen Gesundheit. Es beeinflusst das zentrale Nervensystem (ZNS), die synaptische Plastizität, sowie Funktionen wie Schlaf, Stimmung, Aufmerksamkeit, Motivation, Gedächtnis, Appetit, Schmerzempfinden, Entzündungsprozesse und Neuroprotektion [11, 12]. Die Hauptaufgabe des ECS ist es, das gesunde Gleichgewicht aller physischen und psychischen Funktionen zu wahren und wiederherzustellen [13].

6.2 Die Rolle der Cannabinoid-Rezeptoren

Das ECS wirkt durch die körpereigenen Cannabinoide, die primär an den Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 binden [14, 15]. Besonders die Aktivierung der körpereigenen CB1-Rezeptoren, die im zentralen Nervensystem und insbesondere in schlafregulierenden Regionen wie dem Hypothalamus stark vertreten sind, spielt eine Schlüsselrolle bei der Beeinflussung des Schlafs [3]. Diese Rezeptoren regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern, die für den Schlaf-Wach-Zyklus essenziell sind. Insbesondere die GABAerge und glutamaterge Neurotransmission werden durch das ECS moduliert: Während eine verstärkte GABAerge Aktivität den Einschlafprozess unterstützt und die Nicht-REM-Schlafphasen stabilisiert, beeinflusst die Modulation der Glutamatfreisetzung den Wachzustand. Diese Feinabstimmung verdeutlicht die komplexe Rolle des Endocannabinoidsystems in der Regulierung von Schlaf und Wachsein [3].

6.3 Die Rolle der Endocannabinoide im Schlaf-Wach-Zyklus

Die beiden wichtigen körpereigenen Cannabinoide, Anandamid (AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG), spielen eine zentrale Rolle bei der Schlafregulation [3]. Ihre Konzentrationen schwanken im Laufe des Schlaf-Wach-Zyklus, was ihre Bedeutung für die unterschiedlichen Schlafphasen unterstreicht. Studien zeigen, dass die AEA-Spiegel während des Nicht-REM-Schlafs ansteigen, was auf ihre Rolle in der Erholungsfunktion des Schlafs hindeutet. Im Gegensatz dazu erhöht sich der 2-AG-Spiegel während des REM-Schlafs und scheint an der Modulation von Träumen und kognitiven Prozessen beteiligt zu sein [3].

6.4 Einfluss externer Faktoren auf das ECS

Das ECS reagiert auch auf externe Faktoren, die den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussen. Anhaltender Stress, der Schlafmuster erheblich stören kann, verändert die Endocannabinoid-Spiegel im Körper [3].

6.5 Therapeutische Ansätze zur Regulierung des ECS

Jeder Mensch verfügt über einen messbaren Endocannabinoid-Tonus, der sich aus den Konzentrationen von AEA und 2-AG zusammensetzt [16]. Bei Störungen des Endocannabinoid-Systems können sowohl THC als auch CBD hilfreich sein, um das Gleichgewicht im ECS wiederherzustellen. Forschungsergebnisse zeigen, dass Cannabidiol (CBD), ein nicht psychoaktives Cannabinoid mit angstlösender Wirkung, die körpereigenen Cannabinoidspiegel erhöhen kann [17]. Tetrahydrocannabinol (THC), das am besten erforschte Cannabinoid der Cannabispflanze, kann wie Anandamid (AEA) an den körpereigenen CB1-Rezeptor binden [18]. Diese Interaktion mit dem CB1-Rezeptor kann schlaffördernde Effekte haben.

7. Cannabis als Medizin bei Schlafstörungen: Die Studienlage

Eine systematische Übersicht von 41 klinischen Studien untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von THC- und CBD-haltigen Cannabispräparaten [19]. In drei Viertel der Studien zeigten sich signifikante Verbesserungen der Schlafqualität. Besonders Mischungen aus THC und CBD im Verhältnis 1:1 wurden als wirksam und nebenwirkungsarm beschrieben [19,20].

Eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie aus dem Jahr 2023 bestätigte die Wirksamkeit eines ausgewogenen Cannabisextrakts (15 mg THC, 22,5 mg CBD) bei Schlaflosigkeit. Berichtet wurden eine verbesserte Schlafqualität, längere Schlafdauer und eine erhöhte geistige Klarheit. Nebenwirkungen waren mild und vorübergehend [20]. Insgesamt bewerteten 96 % der Studienteilnehmer die Cannabistherapie als hilfreich; die Mehrheit der Studienteilnehmer wünschte sich eine Fortsetzung der Behandlung [20].

7.1 Cannabis bei Schlafapnoe und REM-Schlafstörungen

Eine 2018 veröffentlichte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) untersuchte die Wirkung

von THC bei 73 Erwachsenen mit obstruktiver Schlafapnoe. Die Teilnehmer erhielten über sechs Wochen täglich entweder 2,5 mg oder 10 mg THC vor dem Schlafengehen. Beide Dosierungen reduzierten den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) signifikant und verbesserten die Schlafqualität [21].

Im Jahr 2017 ergab ein Review, dass Cannabis vielversprechend in der Behandlung von REM-Schlaf-Verhaltensstörungen sein kann [22]. Ein weiteres Review aus 2022 bestätigte, dass CBD das Potenzial besitzt, die Symptome bei Patienten mit REM-Schlafstörungen zu lindern und die Häufigkeit von Albträumen zu verringern [23].

7.2 Beruhigende und aktivierende Effekte von Cannabinoiden - Die Bedeutung einer individuellen Cannabistherapie

Forschungsergebnisse aus Schlaflaboren deuten darauf hin, dass THC beruhigende Eigenschaften hat [20], während die schlaffördernde Wirkung von CBD stark von der verwendeten Dosis abhängt. Bei einigen Patienten kann niedrig dosiertes CBD eher aktivierend wirken [20]. Dieses Potenzial sollte bei der Wahl der Cannabinoide und deren Dosierung berücksichtigt werden. Ein Review aus dem Jahr 2012 verdeutlichte, dass hochdosiertes CBD (150–600 mg/Tag) positive Effekte bei Schlaflosigkeit und sozialer Angststörung zeigt [24]. Eine vergleichbare Dosierung für THC wäre jedoch zu hoch, weshalb die Verwendung von ausgeglichenen Extrakten (1:1 oder 10/10) für solche Zwecke weniger geeignet erscheint. Daher könnte es effektiver sein, THC- und CBD-haltige Extrakte separat zu verabreichen, um die Dosierung der beiden Cannabinoide individuell anpassen zu können. Dies ermöglicht eine gezielte Anpassung der Therapie an die spezifischen medizinischen Bedürfnisse der Patienten.

7.3 Die Rolle von Terpenen und Indica-Hybrid-Cannabis bei Schlafstörungen

Eine umfassende Analyse von medizinischen Cannabispatienten in Kanada hat gezeigt, dass Indica-Hybrid-Cannabissorten bei der Behandlung von Schlafstörungen Sativa-dominanten Sorten überlegen sind [25]. Neben THC und CBD enthalten Indica-Hybride eine Vielzahl weiterer pflanzlicher Inhaltsstoffe, einschließlich spezifischer Cannabinoide und Terpene. Diese Bestandteile tragen wesentlich zur Wirksamkeit von Cannabis bei Schlafstörungen bei [25].

8. Risiken und Nebenwirkungen von Medizinalcannabis

In Deutschland wird medizinisches Cannabis zunehmend als Therapie bei Schlafstörungen eingesetzt. Im Rahmen einer verantwortungsbewussten Therapie ist es wichtig, sowohl die therapeutisch nützlichen Effekte als auch mögliche Risiken zu berücksichtigen.

Ein wesentlicher Unterschied besteht zwischen THC und anderen Cannabinoiden. Die psychoaktiven Effekte, die bei manchen Personen auftreten, sind meist auf hohe THC-Dosen zurückzuführen. THC kann neben stimmungsaufhellenden Effekten in dosisabhängiger Weise auch unerwünschte Nebenwirkungen wie Dysphorie, Paranoia, Verwirrung sowie körperliche Symptome wie Schwindel, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Übelkeit und Gedächtnisprobleme verursachen [26].

Andere Cannabinoide wie Cannabidiol (CBD) bieten therapeutische Vorteile, ohne bei hohen Dosierungen zu psychischen Nebenwirkungen zu führen. Im Gegenteil: Klinische Studien zeigen, dass CBD in hohen Dosierungen Psychosen bei Schizophrenie lindern kann, indem es die Aktivität des körpereigenen Cannabinoids Anandamid erhöht [27]. Zudem kann CBD die psychoaktiven Effekte von THC reduzieren. Eine randomisierte klinische Studie aus dem Jahr 2010 bestätigte, dass CBD die durch hohe THC-Dosen ausgelösten psychotischen Symptome verringert [28]. Auch Terpene wie z. B. Pinen können durch THC verursachte Nebenwirkungen wie Gedächtnisstörungen mildern [29]. Daher ist die sorgfältige Auswahl von Dosierung, Cannabinoiden und Terpenen entscheidend für eine effektive und sichere Cannabistherapie.

Disclaimer:

Die aufgeführten Informationen dienen ausschließlich der allgemeinen Aufklärung und ersetzen keinen medizinischen Rat von Ärztinnen und Ärzten. Der Einsatz von Cannabis erfordert eine umfassende Betrachtung des Menschen und ist daher stets eine individuelle Entscheidung des medizinischen Fachpersonals. Die potenziellen Anwendungsgebiete und Wirkweisen stellen keine Wirk- oder Heilversprechen dar. Sie sollten in keinem Fall als Aufforderung zur Einnahme von Cannabis ohne ärztliche Begleitung verstanden werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Deutsches Ärzteblatt 2016; 113(6): A-234 / B-199 / C-197. MEDIZINREPORT Schlafstörungen: Häufig – und deutlich unterschätzt. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/174912/Schlafstoerungen-Haeufig-und-deutlich-unterschaetzt> (Stand: 25.09.2024)
- [2] Pressemeldung DAK-Gesundheit. DAK-Gesundheitsreport 2017. Müdes Deutschland: Schlafstörungen steigen deutlich an. URL: <https://www.dak.de/dak/bundesthemen/muedes-deutschland-schlafstoerungen-steigen-deutlich-an-2108960.html#/> (Stand: 25.09.2024)
- [3] Low ZXB, Lee XR, Soga T, Goh BH, Alex D, Kumari Y. Cannabinoids: Emerging sleep modulator. Biomed Pharmacother. 2023 Sep;165:115102. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115102. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37406510. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223008934?via%3Dihub> (Stand: 25.09.2024)
- [4] Heidbreder A. Chronische Insomnie - alte, neue und zukünftige Therapieoptionen. InFo Neurologie. 2023;25(5):38–49. German. doi: 10.1007/s15005-023-3275-y. Epub 2023 May 22. PMID: PMC10200335. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10200335/#:~:text=Die%20Pr%C3%A4valenz%20der%20Insomnie%20bei,%20betroffen%20sind%20%5B12%5D> (Stand: 25.09.2024)
- [5] Khawaja I, Spurling BC, Singh S. REM Sleep Behavior Disorder. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30480972. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30480972/#:~:text=Clinical%20features%20during%20sleep%20include,others%20without%20any%20conscious%20awareness> (Stand: 25.09.2024)
- [6] Mohammadi A, Sutherland K, Cistulli PA. Sleep disordered breathing: management update. Intern Med J. 2017 Nov;47(11):1241–1247. doi: 10.1111/imj.13606. PMID: 29105265. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.13606> (Stand: 25.09.2024)
- [7] Merlino G, Gigli GL. Sleep-related movement disorders. Neurol Sci. 2012 Jun;33(3):491–513. doi: 10.1007/s10072-011-0905-9. Epub 2011 Dec 28. PMID: 22203333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22203333/> (Stand: 25.09.2024)
- [8] Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf (Stand: 20.06.2024)
- [10] Camberos-Barraza, J.; Camacho-Zamora, A.; Bátiz-Beltrán, J.C.; Osuna-Ramos, J.F.; Rábago-Monzón, Á.R.; Valdez-Flores, M.A.; Angulo-Rojo, C.E.; Guadrón-Llanos, A.M.; Picos-Cárdenas, V.J.; Calderón-Zamora, L.; et al. Sleep, Glial Function, and the Endocannabinoid System: Implications for Neuroinflammation and Sleep Disorders. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 3160. <https://doi.org/10.3390/ijms25063160> URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/6/3160> (Stand: 20.06.2024)
- [11] Wu J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. Acta Pharmacol Sin. 2019 Mar;40(3):297–299. doi: 10.1038/s41401-019-0210-3. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30670816; PMCID: PMC6460362. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6460362/> (Stand: 25.09.2024)
- [12] Preteroti M, Wilson ET, Eidelman DH, Bagloli C.J. Modulation of pulmonary immune function by inhaled cannabis products and consequences for lung disease. Respir Res. 2023 Mar 28;24(1):95. doi: 10.1186/s12931-023-02399-1. PMID: 36978106; PMCID: PMC10043545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36978106/> (Stand: 25.09.2024)
- [13] Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: A Potential Target for the Treatment of Various Diseases. Int J Mol Sci. 2021 Aug 31;22(17):9472. doi: 10.3390/ijms22179472. PMID: 34502379; PMCID: PMC8430969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502379/> (Stand: 25.09.2024)
- [14] Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. J Neuroendocrinol. 2008 May;20 Suppl 1:10–4. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x. PMID: 18426493. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426493/> (Stand: 25.09.2024)
- [15] Paland N, Hamza H, Pechkovsky A, Aswad M, Shagidov D, Louria-Hayon I. Cannabis and Rheumatoid Arthritis: A Scoping Review Evaluating the Benefits, Risks, and Future Research Directions. Rambam Maimonides Med J. 2023 Oct 29;14(4):e0022. doi: 10.5041/RMMJ.10509. PMID: 37917863; PMCID: PMC10619990. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10619990/> (Stand: 25.09.2024)
- [16] David A Dawson, Clare P Persad. Targeting the Endocannabinoid System in the Treatment of ADHD. Genet Mol Med. 2021; 3(1): 1-7 <https://scivisionpub.com/pdfs/targeting-the-endocannabinoid-system-in-the-treatment-of-adhd-1604.pdf> (Stand: 20.06.2024)
- [17] Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? Nat Rev Drug Discov. 2008 May;7(5):438–55. doi: 10.1038/nrd2553. PMID: 18446159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18446159/> (Stand: 25.09.2024)
- [18] NIDA. 2021, April 13. How does marijuana produce its effects? URL: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/how-does-marijuana-produce-its-effects> (Stand: 25.09.2024)
- [19] Kuhathasan N, Dufort A, MacKillop J, Gottschalk R, Minuzzi L, Frey BN. The use of cannabinoids for sleep: A critical review on clinical trials. Exp Clin Psychopharmacol. 2019 Aug;27(4):383–401. doi: 10.1037/pha0000285. Epub 2019 May 23. PMID: 31120284. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31120284/> (Stand: 25.09.2024)
- [20] Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. J Sleep Res. 2023 Jun;32(3):e13793. doi: 10.1111/jsr.13793. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36539991. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.13793> (Stand: 25.09.2024)
- [21] Carley DW, Prasad B, Reid KJ, Malkani R, Attarian H, Abbott SM, Vern B, Xie H, Yuan C, Zee PC. Pharmacotherapy of Apnea by Cannabimimetic Enhancement, the PACE Clinical Trial: Effects of Dronabinol in Obstructive Sleep Apnea. Sleep. 2018 Jan 1;41(1):zsx184. doi: 10.1093/sleep/zsx184. PMID: 29121334; PMCID: PMC5806568. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121334/> (Stand: 25.09.2024)
- [22] Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. Curr Psychiatry Rep. 2017 Apr;19(4):23. doi: 10.1007/s11920-017-0775-9. PMID: 28349316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349316/> (Stand: 25.09.2024)

- [23] Monti JM, Pandi-Perumal SR. Clinical Management of Sleep and Sleep Disorders With Cannabis and Cannabinoids: Implications to Practicing Psychiatrists. *Clin Neuropharmacol*. 2022 Mar-Apr 01;45(2):27-31. doi: 10.1097/WNF.0000000000000494. PMID: 35221321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35221321/> (Stand: 25.09.2024)
- [24] Zornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 May 21;5(5):529-52. doi: 10.3390/ph5050529. PMID: 24281562; PMCID: PMC3763649. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281562/> (Stand: 25.09.2024)
- [25] Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. The Use of Cannabinoids for Insomnia in Daily Life: Natural-istic Study. *J Med Internet Res*. 2021 Oct 27;23(10):e25730. doi: 10.2196/25730. PMID: 34704957; PMCID: PMC8581757 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704957/> (Stand: 25.09.2024)
- [26] Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):195-209. doi: 10.1002/phar.1187. PMID: 23386598. URL: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.1187> (Stand: 25.09.2024)
- [27] Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012 Mar 20;2(3):e94. doi: 10.1038/tp.2012.15. PMID: 22832859; PMCID: PMC3316151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832859/> (Stand: 25.09.2024)
- [28] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, O'Carroll CM, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Feb;35(3):764-74. doi: 10.1038/npp.2009.184. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19924114; PMCID: PMC3055598. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19924114/> (Stand: 25.09.2024)