

Diplomarbeit

**Morbus Parkinson und der potenzielle Einsatz von
Cannabinoiden in der Therapie**

eingereicht von

Simon Saurugger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Akos Heinemann

Graz, am 14.04.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 14.04.2025

Simon Saurugger eh.

Zusammenfassung

Hintergrund

Der Morbus Parkinson zählt zu einer der weltweit häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Bei dieser Erkrankung kommt es zu motorischen und nichtmotorischen Symptomen aufgrund eines Dopaminmangels im Gehirn. Diese Symptome schränken die Lebensqualität von Parkinson Patienten sehr ein. Bisher bestand das Therapiekonzept aus einer medikamentösen Therapie, die darauf abzielt, den Dopaminmangel auszugleichen und einer nichtmedikamentösen Therapie, die von Bewegungstherapie bis hin zu chirurgischen Interventionen reicht. Neuere Therapieansätze haben nicht eine ursächliche Therapie zum Ziel, sondern sollen vor allem die Symptome der Erkrankung und die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie lindern. Cannabinoide sind ein solcher neuer Therapieansatz.

Aufgrund des weltweit steigenden Interesses und Akzeptanz die Hanf-Pflanze als Therapiewerkzeug einzusetzen, ist es auch wichtig deren Wirkungsweise und Sicherheit anhand wissenschaftlich fundierten Tests zu gewährleisten.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde die aktuelle Studienlage zur Therapie des Morbus Parkinson mithilfe von Cannabinoiden untersucht. Im Speziellen wurden die Ergebnisse und Interpretationen von randomisierten klinischen Studien der letzten 20 Jahre betrachtet.

Material und Methoden

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde eine narrative Auswertung von Studien, Fachliteratur, Datenbanken und aktuellen Reviews durchgeführt.

Ergebnisse

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass man sich in erster Linie auf die mögliche Verbesserung der für Parkinson-PatientInnen unangenehmen motorischen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, der Dyskinesie oder Bewegungseinschränkung, fokussiert hat. In dieser Richtung scheint die Therapie mittels Cannabinoiden keine signifikanten Ergebnisse zu liefern. Vielversprechendere

Therapieansätze zeichnen sich hingegen im Einsatz von Cannabinoiden in Bezug auf die nichtmotorischen Symptome, wie Schlafstörungen und Angstzustände ab. In einem sind sich die Studienautor*innen einig, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Parkinsontherapie gewährleisten zu können: es benötigt noch viele weitere Klinische Studien zu diesem Thema.

Schlussfolgerung

Das wachsende Interesse und die steigende Akzeptanz gegenüber der Hanf-Pflanze und ihrer Wirkung auf den menschlichen Körper findet gerade bei Patienten, die mit einer chronischen Krankheit, wie zum Beispiel Morbus Parkinson konfrontiert sind großen Anklang. Da es sich um eine weltweit verbreitete neurodegenerative Erkrankung handelt, die viele Menschen im Laufe ihres Lebens betrifft, ist das öffentliche Interesse an weiteren Therapieoptionen groß.

Aktuelle Studienergebnisse liefern Ansätze für eine neue therapeutische Einsatzmöglichkeit von Cannabinoiden. Nichtsdestotrotz benötigt man viele weitere Studien, um die therapeutische Wirksamkeit und die Patientensicherheit bei der Anwendung zu gewährleisten.

Abstract

Background

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders worldwide. This condition leads to both motor and non-motor symptoms due to a deficiency of dopamine in the brain, significantly impairing the quality of life for patients with Parkinson's. Until now, the treatment approach has primarily involved medication aimed at compensating for the dopamine deficiency, as well as non-pharmacological therapies ranging from physical therapy to surgical interventions.

Newer treatment approaches do not aim for causal therapy but instead focus on alleviating the symptoms of the disease and the side effects of drug therapy.

Cannabinoids represent such a new treatment approach.

Given the growing global interest and acceptance of using the cannabis plant as a therapeutic tool, it is essential to ensure its efficacy and safety through scientifically rigorous testing.

As part of this thesis, the current state of research on the treatment of Parkinson's disease using cannabinoids was examined. Specifically, the results and interpretations of randomized clinical trials conducted over the past 20 years were reviewed.

Material and Methods

As part of this thesis, the current state of research on the treatment of Parkinson's disease using cannabinoids was examined. Specifically, the results and interpretations of randomized clinical trials conducted over the past 20 years were reviewed.

Results

In summary, the primary focus has been on the potential improvement of the unpleasant motor side effects of medication therapy for Parkinson's patients, such as dyskinesia or movement restrictions. In this area, cannabinoid therapy does not seem to yield significant results. However, more promising therapeutic approaches are

emerging with the use of cannabinoids for non-motor symptoms such as sleep disorders and anxiety.

The authors of the studies agree on one point: to ensure the efficacy and safety of cannabinoids in Parkinson's therapy, many more clinical studies on this topic are needed.

Conclusion

The growing interest and increasing acceptance of the cannabis plant and its effects on the human body are particularly welcomed by patients facing chronic illnesses such as Parkinson's disease. As a globally prevalent neurodegenerative disorder that affects many people throughout their lives, there is substantial public interest in exploring additional treatment options.

Recent study results offer approaches for new therapeutic uses of cannabinoids. Nonetheless, many more studies are needed to ensure the therapeutic efficacy and patient safety of these applications.

Angabe von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Es haben zuvor keine Veröffentlichungen stattgefunden

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	II
ABSTRACT	IV
ANGABE VON BEREITS ERFOLGTEN VERÖFFENTLICHUNGEN	VI
INHALTSVERZEICHNIS	VII
1 ABKÜRZUNGEN	1
2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
3 ZIELSETZUNG UND METHODEN.....	3
4 MORBUS PARKINSON.....	4
4.1 Definition und Geschichte	4
4.1.1 Begriffserklärung.....	5
4.2 Epidemiologie	6
4.3 Ätiologie.....	7
4.4 Genetische Ursachen	8
4.5 Neuroanatomie und Pathophysiologie	9
4.6 Neuropathologie	12
4.7 Symptomatik.....	14
4.7.1 Tremor.....	14
4.7.2 Bradykinese	15
4.7.3 Rigor.....	15
4.7.4 Nichtmotorische Symptome	16
4.7.5 Wirkungsfluktuation	17
4.8 Diagnostik.....	18
4.9 Therapie.....	21
4.9.1 Medikamentöse Therapie.....	21
4.9.1.1 Levodop	22
4.9.1.2 COMT-Hemmstoffe.....	23
4.9.1.3 Dopaminrezeptor Agonisten	24
4.9.1.4 MAO-B-Hemmstoffe	25
4.9.1.5 NMDA-Rezeptor-Antagonisten	26
4.9.1.6 Muskarinrezeptor-Antagonisten	26
4.9.2 Nicht-medikamentöse Therapie	27
4.9.2.1 Tiefe Hirnstimulation.....	27

4.9.2.2	Bewegungstherapie.....	28
4.9.3	Neue medikamentöse Strategien	30
4.10	Cannabinoide.....	31
4.10.1	Grundlegendes zur Pflanze	31
4.10.2	Geschichte	33
4.10.3	Rechtlicher Hintergrund	35
4.10.4	Verwendung allgemein	37
4.10.5	Anwendung und Auswirkungen	38
4.10.6	Pharmakologie.....	41
4.10.6.1	Das Endocannabinoid-System.....	41
4.10.6.2	Phytocannabinoide	43
4.10.6.2.1	Delta-9-Tetrahydrocannabinol.....	45
4.10.6.2.2	Cannabidiol.....	45
5	ERGEBNISSE	46
6	DISKUSSION.....	50
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	52

1 Abkürzungen

ECS	endocannabinoid system
SMG	Suchtmittelgesetz
THC	Δ^9 -Tetrahydrocan
THS	Tiefe-Hirnstimulation
VIM	ventraler intermediärer Kern des Thalamus
GPI	Globus pallidus internus
STN	Nucleus subthalamicus
MRgFUS	MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall
MDS-UPDRS	Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale
RCTs	randomisierten kontrollierten Studien
NMSS	Non-Motor Symptoms Scale

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Systematik der unterschiedlichen Ätiologien von Parkinson-Syndromen (1)
Abbildung 2	Basalganglienschleife (2)
Abbildung 3	MDS-Kriterien (3)
Abbildung 4	Bewegungstherapeutische Maßnahmen bei Morbus Parkinson (4)

3 Zielsetzung und Methoden

Das Hauptziel dieser Diplomarbeit ist die Auseinandersetzung mit der aktuellen Studienlage bezüglich möglicher Therapieansätze von Cannabinoiden in der Parkinsontherapie.

Dieses Thema ist aufgrund der aktuellen Entwicklung und der Akzeptanz gegenüber der Hanf-Pflanze und deren Verwendung, wie man am Beispiel Deutschland zurzeit sehen kann, interessant. Durch das zunehmende Interesse an den Eigenschaften und Wirkungsweisen der Cannabispflanze steigt auch das wirtschaftliche Interesse an der Forschung.

Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche in Form eines narrativen Reviews durchgeführt. In erster Linie wurde zur Beantwortung der Forschungsfrage auf Onlinedatenbanken wie Pubmed oder Google Scholar zurückgegriffen. Es wurden aktuelle Leitlinien, Artikel, Reviews sowie Buchinhalte in deutscher und englischer Sprache als Informationsquelle herangezogen und entsprechend zitiert. Für den Untersuchungsteil dieser Diplomarbeit wurden randomisiert-kontrollierte Studien im Zeitraum von 2001 – 2024 betrachtet. Diese Suche ergab 17 Treffer, wobei zusätzlich darauf geachtet wurde open-Access Studien zu verwenden. Aufgrund der geringen Anzahl an Ergebnissen, wurden ebenso Ergebnisse aus bereits durchgeführten Systematic Reviews und Metaanalysen herangezogen, die sich mit diesem Thema befassen, um die Forschungsfrage besser beantworten und darstellen zu können.

Folgende Suchbegriffe wurden dabei verwendet: Parkinson AND cannabinoid AND therapy

4 Morbus Parkinson

4.1 Definition und Geschichte

In seinem 1817 veröffentlichten Werk "An essay on the shaking palsy" beschreibt James Parkinson erstmals ein klinisches Syndrom mit den Hauptsymptomen Rigor und Tremor. Charcot nannte die Krankheit später "maladie de Parkinson" oder Parkinson-Krankheit (1). Außerdem unterschied er erstmals zwischen Ruhetremor und Intentionstremor und wies auf die Bedeutung der Bewegungsarmut also Akinese hin (1). Der Neuropathologe F.H. Lewy beschrieb 1912 die nach ihm benannten Lewy-Körperchen als wichtiges neuropathologisches Merkmal (1). 1919 wurde zum ersten Mal die Zelldegeneration in der Substantia nigra bei Patient*innen mit Morbus Parkinson beschrieben. Die Entdeckung von Ehringer und Hornykiewicz im Jahr 1960, dass die Dopaminkonzentrationen im Striatum von Parkinson-Patient*innen deutlich reduziert sind, führte 1961 zu den ersten Versuchen mit L-Dopa (5).

Morbus Parkinson, auch bekannt als idiopathisches Parkinson-Syndrom, ist die häufigste Bewegungsstörung und die zweithäufigste degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (1). Neuropathologisch ist Morbus Parkinson durch das Vorhandensein von α -Synuclein-haltigen Lewy-Körpern in der Substantia nigra des Gehirns gekennzeichnet. Im Verlauf der Parkinson-Krankheit breitet sich die α -Synuclein-Akkumulation zunehmend im Gehirn aus. Der Verlust dopaminergischer Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra führt zu einer eingeschränkten Steuerung willkürlicher Bewegungen. Zu den Hauptsymptomen gehören Muskelsteifigkeit (Rigor), Bewegungsverarmung (Akinese), Muskelzittern (Ruhetremor) sowie die Beeinträchtigung der aufrechten Körperhaltung (posturale Instabilität). Heutzutage wird die Symptomatik der Parkinson-Krankheit als eher heterogen angesehen, da sie zudem zahlreiche klinisch bedeutsame nicht-motorische Merkmale umfasst. Ebenso betrifft die Pathologie nicht nur Lewy-Körper, sondern auch weite Bereiche des Nervensystems, verschiedene Neurotransmitter und andere Proteinaggregate(6).

4.1.1 Begriffserklärung

Morbus Parkinson oder das Synonym idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) gilt als eigenständige Erkrankung (1).

Hingegen man beim *Parkinsonismus* von einem Syndrom spricht, das bei unterschiedlichsten Erkrankungen auftreten kann, aber nichts mit Morbus Parkinson gemein hat. Parkinsonismus gilt jedoch sehr wohl als Leitsymptom beim Morbus Parkinson (1).

Vom *Parkinson-Syndrom* spricht man bei kombiniertem Auftreten der Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Hypo-/Brady-/Akinesie und posturale Instabilität. Morbus Parkinson ist somit eine Form eines Parkinson-Syndroms (1).

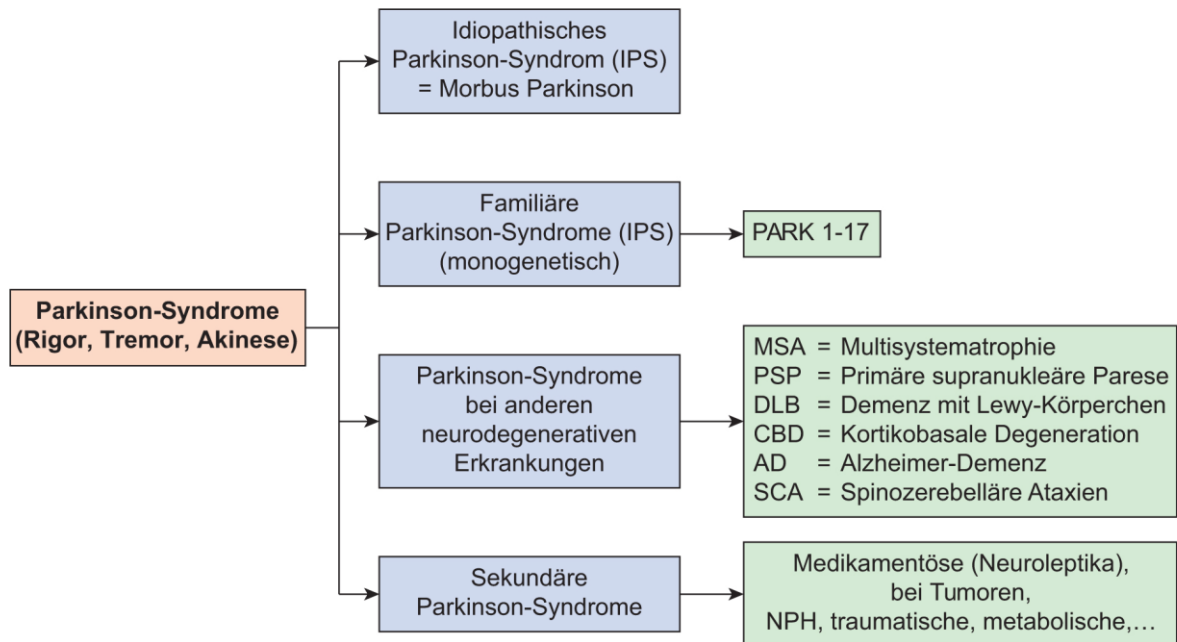


Abbildung 1; Systematik der unterschiedlichen Ätiologien von Parkinson-Syndromen (1)

4.2 Epidemiologie

Die Häufigkeit von Morbus Parkinson variiert je nach den verwendeten diagnostischen Kriterien, der Studienpopulation und den angewandten epidemiologischen Methoden. Eine Metaanalyse von 47 Studien ergab, dass die weltweite Prävalenz von Morbus Parkinson bei etwa 0,3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung über 40 Jahren liegt (7). 2016 wurde die weltweite Prävalenz auf 6,1 Millionen Betroffene geschätzt, etwa vier Millionen mehr als 1990. Dieser Anstieg in den letzten Jahrzehnten ist wahrscheinlich größtenteils auf die wachsende Zahl älterer Menschen zurückzuführen. Schätzungen der Inzidenz von Morbus Parkinson reichen von acht bis 18,6 pro 100.000 Personenjahre (7). Epidemiologisch konnte zudem eine höhere Inzidenz bei Männern als bei Frauen beobachtet werden.

Die Inzidenz der Parkinson-Krankheit ist vor dem Alter von 50 Jahren sehr gering, steigt jedoch mit zunehmendem Alter rapide an und erreicht in den meisten Studien ihren Höhepunkt bei etwa 80 Jahren (7). Die jährlichen Inzidenzraten in wohlhabenden Ländern betragen etwa 14 pro 100.000 Personen in der Gesamtbevölkerung und etwa 160 pro 100.000 Personen bei Menschen über 65 Jahren.

Die altersbereinigte Prävalenz der Parkinson-Krankheit scheint in Afrika niedriger als in Europa, Asien sowie Nord- und Südamerika zu sein. Daten zur Inzidenz nach ethnischer Zugehörigkeit sind jedoch spärlich und uneinheitlich. Einer US-amerikanischen Studie zufolge ist die Inzidenz bei hispanischen Personen am höchsten (16,6 pro 100.000 Personen) und bei Afroamerikanern am niedrigsten (7).

4.3 Ätiologie

Bei den meisten diagnostizierten Parkinson-Fällen bleibt die Ursache unbekannt (7). Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Morbus Parkinson scheint jedoch eine positive Familienanamnese zu sein (8).

Ebenso konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen Depressionen und einer späteren Entwicklung von Parkinson festgestellt werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Depressionen entweder als Risikofaktor oder sogar schon als frühes Anzeichen der Krankheit betrachtet werden können (8). Ähnliche Zusammenhänge wurden bei Episoden von Verstopfung beobachtet (8).

Weiters gibt es zunehmende Hinweise darauf, dass eine Pestizid-Exposition und ein hoher Milchkonsum das Risiko für Parkinson erhöhen können (8). Für andere mögliche Risikofaktoren wie niedrige Vitamin-D-Spiegel, hoher Eisenzufuhr, Diabetes Mellitus oder Adipositas ist die Beweislage derzeit nicht eindeutig (8).

Studien zeigen, dass die Mortalität bei Morbus Parkinson bei Menschen mit höherem sozioökonomischem Status erhöht ist (8). Eine Vorgeschichte von Melanomen oder Prostatakrebs ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Parkinson verbunden (8).

Neben den oben genannten Risikofaktoren gibt es auch protektive Faktoren, die vor einer Parkinsonerkrankung zu schützen scheinen. Überraschenderweise scheint Rauchen solch eine protektive Wirkung zu haben (8). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 ergab, dass aktuelle Raucher*innen im Vergleich zu Nichtraucher*innen ein halb so hohes Risiko für die Entwicklung von Parkinson haben. Auch Personen, die irgendwann geraucht haben, wiesen ein geringeres Risiko auf als Nichtraucher*innen (8). Eine mögliche Erklärung dafür könnte der neuroprotektive Effekt von Nikotin sein. Weitere Faktoren, die in einigen Studien mit einem reduzierten Risiko in Verbindung gebracht wurden, sind der Konsum von Kaffee bzw. Koffein, regelmäßige körperliche Aktivität, die Einnahme von NSAR und Statine (8).

4.4 Genetische Ursachen

Die Parkinson-Krankheit ist eine komplexe neurodegenerative Störung, bei der sowohl seltene als auch häufige genetische Varianten das Risiko, den Beginn und den Verlauf der Krankheit beeinflussen können. Mutationen in mehr als 20 Genen wurden mit der Erkrankung in Verbindung gebracht, von denen die meisten hoch penetrant sind und häufig zu einem frühen Auftreten oder atypischen Symptomen führen. Obwohl unser Verständnis der genetischen Grundlage von Parkinson erheblich fortgeschritten ist, sind weitere Untersuchungen in diesem Bereich notwendig. Bis heute haben genomweite Assoziationsstudien 90 unabhängige risikobehaftete Varianten identifiziert (9).

Varianten in sieben Genen (LRRK2, GBA1, PRKN, SNCA, PINK1, PARK7 und VPS35) wurden als ursächliche Faktoren der Parkinson-Krankheit zugesprochen. Viele Menschen mit Parkinson sind sich jedoch oft nicht ihres genetischen Status bewusst, da klinische Tests selten angeboten werden. Infolgedessen wird genetische Information nicht in die klinische Versorgung integriert(10).

4.5 Neuroanatomie und Pathophysiologie

Grundsätzlich erklärt ist Morbus Parkinson eine neurodegenerative Erkrankung, die mit dem Untergang von dopaminergen Neuronen im Bereich der Basalganglien, genauer in der Pars compacta der Substantia nigra einhergeht. Der daraus resultierende Mangel des Neurotransmitters Dopamin, führt innerhalb der Basalganglien zu einer Bewegungsstörung, die durch klassische motorische Symptome (Rigor, Tremor und Akinesie) gekennzeichnet ist (6).

Zu den Basalganglien (umgangssprachlich als Stammganglien bezeichnet) zählen das Striatum bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, der Globus Pallidus mit seinen Unterkernen Globus pallidus externus und internus, der Nucleus Subthalamicus und die Substantia nigra, die wiederum in den pars compacta und pars reticularis geteilt werden kann.

Als Neurotransmitter zwischen den Neuronen kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz. Vom Nucleus subthalamicus zum Globus pallidus internus und externus wird mittels Glutamat kommuniziert. Den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) findet man bei Neuronen vom Striatum zum Globus pallidus internus (11).

Den wichtigsten dopaminergen Input für das Striatum stellen Neuronen der Substantia nigra mit der pars compacta da. Diese üben einen exzitatorischen (erregender) sowie inhibitorischen (hemmender) Einfluss auf die striatalen Ausgangsneuronen aus. Eine Hemmung erfolgt bei Zellen, die den Dopamin D2-Rezeptor tragen. Eine Aktivierung erfolgt bei Zellen, die den D1-Rezeptor besitzen. Durch Glutamat freisetzende, erregende corticostriale Verbindung erfolgt ebenso eine Aktivierung der strialen Neurone. Diese Neurone besitzen an ihrer Oberfläche D2-Rezeptoren und sind somit unter der inhibitorischen Kontrolle des freigesetzten Dopamins aus der Substantia nigra (11).

Der Basalganglienschaltkreis wird in zwei Projektionswege unterteilt: in den direkten und den indirekten. Beim indirekten Weg wird primär über den hemmenden Einfluss von Dopamin auf D2-Rezeptoren vermittelt.

Der indirekte Weg beginnt beim Striatum, dieses kommuniziert mithilfe von GABA mit den Neuronen vom Globus pallidus externus. Dieser wiederum kommuniziert weiter zum Nucleus Subthalamicus, welcher mithilfe von Glutamat einen exzitatorischen Input für den Globus pallidus internus liefert. Die Neuronen des Globus pallidus internus kommunizieren ihrerseits mittels GABA mit dem Thalamus. Der Thalamus hat auf den Kortex einen aktivierenden Einfluss(11).

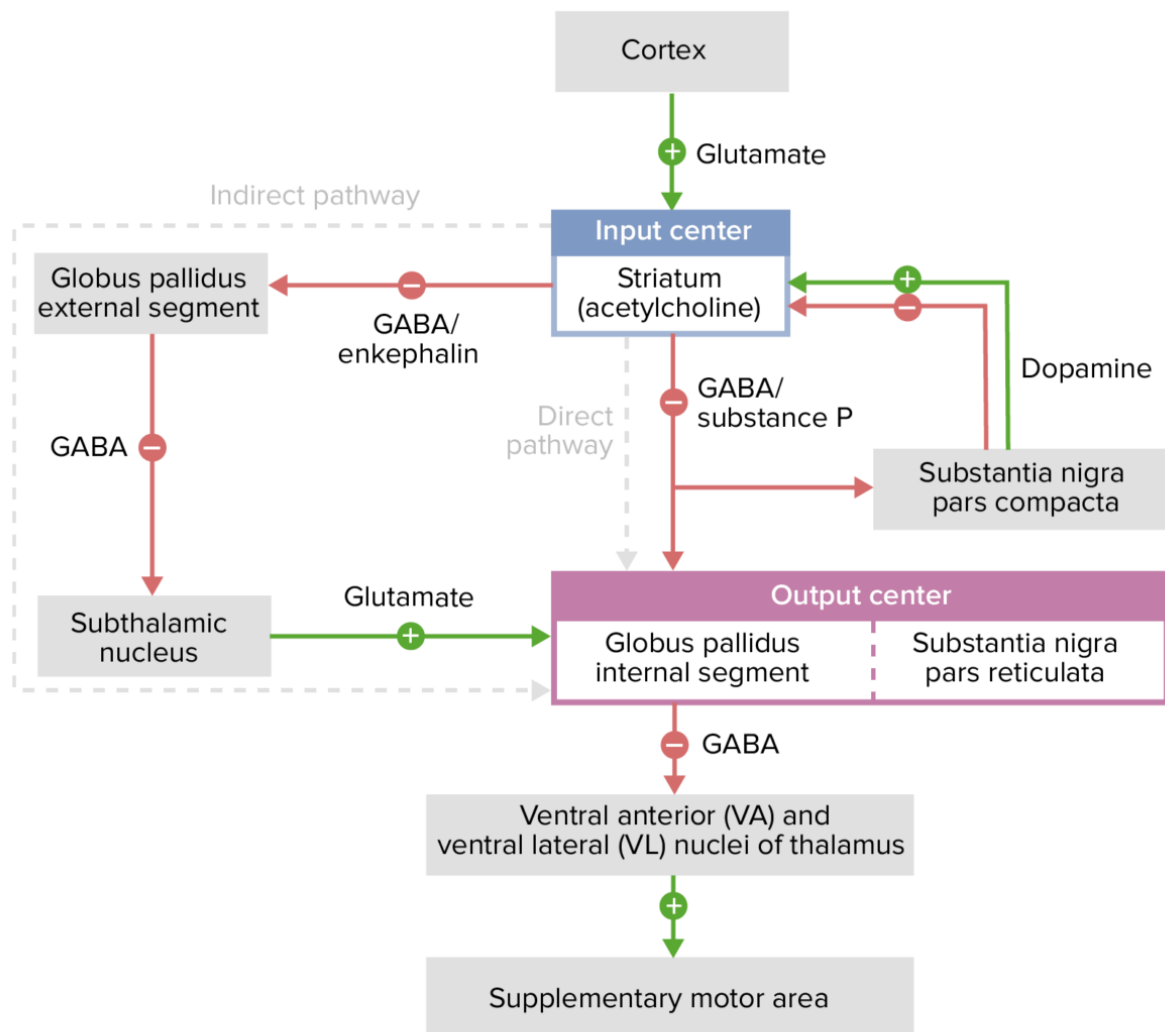
Im direkten Verschaltungsweg werden zwei hemmende Neuronengruppen hintereinander geschaltet. Dieser Weg wird über den exzitatorischen Einfluss von Dopamin auf D1-Rezeptoren vermittelt. Der direkte Weg führt mittels GABA über die Neurone des Striatums zur Substantia Nigra und zum Globus pallidus internus. Somit wirkt sich der direkte Verschaltungsweg erregend auf Bewegungsvorhaben und deren Initiation aus(11).

Untersuchungen an postmortalen Gehirnen von Parkinson-Patient*innen haben einen Verlust an dopaminergen Neuronen im Bereich der substantia nigra pars compacta von etwa 30% bis zum Auftreten motorischer Symptome berechnet, angepasst an das Alter. Nach dem Auftreten der motorischen Symptome nimmt der Verlust dieser Neuronen auf bis zu 60% oder mehr zu und korreliert stark mit der Schwere der motorischen Merkmale und der Krankheitsdauer. Die Verringerung der dopaminergen Signalübertragung wird als verantwortlich für das Auftreten der charakteristischen motorischen Symptome bei Parkinson angesehen(8).

Die striatalen Projektionsneurone werden beim Morbus Parkinson aufgrund der corticostriatalen Fasern überaktiviert, da die Hemmung durch Dopamin wegfällt. Ebenso fällt die Hemmung der D2-Rezeptor tragenden Neurone des Striatums weg. Der indirekte Weg mit seiner hemmenden Verbindung zwischen Striatum und Globus pallidus externus ist überaktiv und hemmt verstärkt dessen Neurone. Die Hemmung des Nucleus subthalamicus durch die Neurone des Globus pallidus externus fällt nun weniger stark aus. Der enthemmte Nucleus subthalamicus führt zur Überstimulierung des Globus pallidus internus, dieser hemmt weiters verstärkt den Thalamus, was zu einem verringerten exzitatorischen Input auf den motorischen Kortex führt. Die Auswirkungen zeigen sich in Bradykinese und anderen Parkinsonsymptomen. Die D1-Rezeptor-tragenden Neurone im Striatum

werden durch den Dopaminmangel unzureichend aktiviert. Der direkte Weg, also der inhibitorische Weg zwischen Striatum und Globus pallidus internus hemmt weniger stark. Somit kommt es zu einem Übergewicht und einer Verstärkung der erregenden Wirkung auf den Nucleus subthalamicus(11).

Eine graphische Darstellung, um diesen Weg nachzuvollziehen ist der Abbildung 2 zu entnehmen.



GABA = Gamma-aminobutyric acid

Abbildung 2, Basalganglienschleife (2)

Das Gehirn kann den Dopaminmangel in der präsymptomatischen Phase kompensieren, indem es die Dopaminsynthese in den noch dazu fähigen Neuronen erhöht und die Afferenzen zu den Dendriten der dopaminergen Neuronen verstärkt. Zusätzlich nimmt die Geschwindigkeit der Kommunikation

zwischen den Neuronen mithilfe einer steigenden Anzahl an schnell leitenden Verbindungen, sogenannten Gap Junctions zu. Ein weiterer Mechanismus, um den Dopaminmangel zu kompensieren ist die Downregulation des Dopamintransporters, was zu einer niedrigeren Dopaminwiederaufnahme und einem steigenden synaptischen Dopaminspiegel führt. Je weiter die Erkrankung voranschreitet, umso unzureichender werden die Kompensationsversuche des Körpers. Die Folge ist eine verstärkte klinische Manifestation der Krankheit (11).

4.6 Neuropathologie

Wie man aus dem obigen Textteil entnehmen kann, definiert Morbus Parkinson der Verlust dopaminergere Zellen. Es findet eine Depigmentierung, ein Neuronenverlust und eine Gliose in der Substantia nigra aber auch im Nucleus caeruleus statt. Es wird vermutet, dass die Pathologie ursprünglich im Striatum lokalisiert ist, da der Verlust von Dopamin dort mehr als 80 Prozent beträgt, während der Verlust von Neuronen in der Substantia nigra nur zwischen 50 und 60 Prozent liegt. Diese Differenz deutet darauf hin, dass eine retrograde Degeneration für den neuronalen Verlust in der Substantia nigra verantwortlich sein könnte. Ein zusätzliches Merkmal der Erkrankung ist die Ablagerung intraneuronaler Aggregate von α -Synuclein in sogenannten Lewy-Körpern. Bei diesen Strukturen handelt es sich um runde, eosinophile, intrazytoplasmatische neuronale Einschlüsse mit einem Durchmesser von drei bis 25 Nanometern, deren Hauptbestandteil sich aus α -Synuclein und Ubiquitin zusammensetzt (12).

Das breite klinische Spektrum des Morbus Parkinson kann durch das Auftreten der Lewy-Pathologie bei anderen Zellen erklärt werden. Neben den dopaminergen Zellen sind ebenso cholinerge, noradrenerge, serotonerge, histaminerge und glutaminerge Zellen betroffen(12).

Die α -Synuclein-Histopathologie wurde ebenso außerhalb des Gehirns beobachtet. Speziell findet man es im Rückenmark sowie in den zervikalen und thorakalen sympathischen Ganglien. Darüber hinaus wird eine Ablagerung von α -Synuclein in mehreren peripheren Organen festgestellt, einschließlich der Retina, der Gebärmutter, der Harnblase, der Haut, in Teilen des kardiovaskulären Systems (vorwiegend in der Aorta und den Herzkammern) und im gastrointestinalen System, insbesondere in der Unterkieferspeicheldrüse, dem Magen und den

Eingeweiden. Dies weist auf eine Beteiligung des peripheren Nervensystems bei Parkinson hin und wirft die Frage auf, ob die α -Synuclein-Pathologie im Gehirn oder in der Peripherie ihren Ursprung hat. Eine epidemiologische Studie aus Dänemark hat gezeigt, dass eine vollständige truncale Vagotomie (operatives Verfahren bei dem der Einfluss des Nervus Vagus auf den Magen unterbrochen wird) mit einem verringerten Risiko für das spätere Auftreten von Parkinson verbunden ist, was das Interesse an der möglichen Rolle der Darm-Hirn-Achse in der Pathogenese von Parkinson geweckt hat(8).

Man vermutet, dass sich diese Pathologie entlang einer bestimmten Bahn im Gehirn ausbreitet. Ausgehend im dorsalen motorischen Vaguskern und im Bulbus olfactorius schreitet die Pathologie durch den Hirnstamm ins Mittelhirn aus, erreicht Strukturen des Vorderhirns und schlussendlich den temporalen Kortex und Regionen des Neokortex. Hier handelt es sich um die sogenannte Braak-Hypothese, die jedoch nicht ganz gültig ist, da die Neuropathologie nicht immer diesem Muster folgt. Ein nachvollziehbarer Weg, der die Mechanismen für die Progredienz des Morbus Parkinson aufzeigt, ist noch ungeklärt(12).

4.7 Symptomatik

Zu den Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson zählen Ruhetremor (lat. Tremor = „Zittern“), Bradykinese (griech. bradys=„langsam“ und kinema=„Bewegung“) und Rigor (lat. Rigor = „Starre“). Als viertes Merkmal spricht man von der posturalen Instabilität, diese tritt im Allgemeinen erst später im Verlauf auf (13).

4.7.1 Tremor

Patient*innen mit Parkinson-Krankheit können von unterschiedlichen Tremor - Arten betroffen sein, aber der klassische ist der Ruhetremor. Der Tremor tritt auch während posturaler Aktionen nach einer kurzen Pause auf und wird oft als wiederkehrender Tremor bezeichnet. Als Manifestation der Parkinson-Krankheit ist er von Bradykinese und Rigidität getrennt, da die Stärke des Tremors nicht mit einem Dopaminmangel zusammenhängt und auch nicht leicht auf eine Dopaminbehandlung anspricht (14).

Ebenso bemerkenswert ist, dass verschiedene Körperteile ähnliche Tremorfrequenzen aufweisen können, diese jedoch im Allgemeinen nicht exakt identisch sind und nicht phasenversetzt sind. Dies deutet darauf hin, dass jedes Körperteil einen eigenen Tremorerzeuger/Tremorgenerator hat. Diese getrennten Tremor-Manifestationen könnte auf die somatotopische Segregation der Basalganglien-Schleifen zurückzuführen sein. Analysen des zellulären Verhaltens im Thalamus zeigen, dass der Thalamus nicht der Generator des Tremors ist. Neue Daten deuten darauf hin, dass die Basalganglien einen zerebellären Schaltkreis aktivieren, um den Tremor zu erzeugen (14).

Der Ruhetremor zeigt sich meist zuerst an den oberen Extremitäten, seltener an den unteren Extremitäten und breitet sich dann auf die andere Körperseite aus. Ebenso können Lippen, Kinn und Gesicht vom Ruhetremor betroffen sein. Eine Form des Ruhetremors, die spezifisch für den Morbus Parkinson ist, ist der meist einseitig beginnende Pillendreher-Tremor, der durch wiederholende Beugebewegungen von Daumen und Zeigefinger gekennzeichnet ist (14).

4.7.2 Bradykinese

Bradykinese, Akinese (griech. für „keine Bewegung“) und Hypokinese (lat. für „unter-/wenig- Bewegung“) werden gerne als Synonyme verwendet, um die grundlegenden motorischen Symptome bei Morbus Parkinson zu beschreiben, ohne die Unterschiede zwischen ihnen zu beachten (13).

Der Begriff Bradykinese wird oft als Oberbegriff verwendet, um eine Dysfunktion automatischer oder willkürlicher Bewegungen zu beschreiben. Im Grunde bezieht er sich auf eine Verlängerung der Bewegungszeit oder der Zeit vom Beginn bis zum Abschluss einer willkürlichen Bewegung. Man kann es als eine langsame Bewegungsgeschwindigkeit bezeichnen. Die Bradykinese ist für den allgemeinen Eindruck der Langsamkeit bei Bewegungen verantwortlich, der bei Parkinson Patient*innen beobachtet wird. Man geht davon aus, dass die Basalganglien bei einem Dopaminmangel den motorischen Kortex nicht effizient und ausreichend genug mit Energie versorgen können, um die Aktivierungsschwelle zu erreichen, die für die Ausführung einer geplanten Bewegung mit der gewünschten Größe und Geschwindigkeit erforderlich ist (13).

4.7.3 Rigor

Der Begriff Rigor bezieht sich auf den Widerstand gegen passive, also nicht vom Patienten selbst ausgeführte Bewegungen, der aufgrund eines erhöhten Muskeltonus im Ruhezustand auftritt. Patient*innen beschreiben oft eine gewisse Steifigkeit als ein frühes Symptom. Die Rigidität wird während der willentlichen Bewegung des kontralateralen Gliedes ausgeprägter. Mit dieser Übung kann man eine milde Rigidität erkennen. Ähnlich kann die Rigidität während jeder willentlichen Bewegung (einschließlich Augenbewegungen) und wenn Patient*innen aufmerksame Aufgaben ausführen, zunehmen. Obwohl Techniken zur Quantifizierung der Rigidität in der Forschung entwickelt wurden, wurden sie nicht in die klinische Praxis integriert (13).

Die Parkinson-Krankheit beschränkt sich nicht auf ihre kardinalen Symptome der Bradykinesie, Rigidität und Ruhetremor. Ebenso treten eine Vielzahl miteinander verbundener motorischer Phänomene auf. Dazu gehören Defizite in der Planung

einer Bewegung, der Skalierung und dem Timing von Bewegungen sowie der intermuskulären Koordination, welche klinisch beobachtet werden können. Da sich viele dieser Phänomene überlappen, kann eine umfassende Übersicht über das gesamte Spektrum motorischer Phänomene bei der Diagnose und Überwachung des Krankheitsverlaufs hilfreich sein (13).

4.7.4 Nichtmotorische Symptome

Den klassischen motorischen Symptomen können oft eine Reihe von anderen Symptomen vorausgehen. Diese Zeitspanne bezeichnet man als prämotorische Phase. Der neuropathologische Prozess schreitet in dieser Phase stets voran, ohne einer motorischen Manifestation. Zu den prämotorischen Symptomen bei Morbus Parkinson zählen Obstipation, Geruchsverlust, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD) und Stimmungsstörungen in Form einer Depression. Andere prämotorische Symptome wie Angstzustände, Schmerzen, Apathie, Müdigkeit und das Restless-Leg-Syndrom zeigen sich als weniger gut dokumentiert(15).

Als nichtmotorisches Merkmal ist die Dysfunktion des autonomen Nervensystems bekannt. Hier kann es mit fortschreitender Krankheit zu schweren Störungen kommen, allen voran die Obstipation. Diese kann, wie in mehreren epidemiologischen Studien gezeigt wurde, den motorischen Symptomen über viele Jahre hinweg vorausgehen. Man geht davon aus, dass die Ablagerung von Alpha-Synuclein im dorsalen Vagus Kern und im Plexus mesentericus noch vor der Beteiligung der Substantia nigra stattfindet. Weitere gastrointestinale Probleme wie Regurgitation und Übelkeit sollen in einigen Fällen als Vorbote der motorischen Symptome gelten. Seltener zeigt sich in frühen Stadien der Krankheit eine orthostatische Hypotonie und Störungen der Harnentleerung(15).

Ein Großteil der Parkinson Patient*innen leidet unter einer Beeinträchtigung des Geruchssinns in Form einer Störung der Geruchserkennung und -identifikation(15).

Der Kognitive Abbau ist als ein häufiges nichtmotorisches Symptom der Parkinson-Krankheit anerkannt. Kognitive Defizite werden in Dopamin vermittelte

exekutive Dysfunktion (in den frühen Stadien) und globale Demenzsyndrome (in späteren Stadien) unterteilt. Neben Dopamin spielen auch andere Neurotransmittersysteme wie das noradrenerge, serotonerge und cholinerge System im Rahmen des kognitiven Abbaus eine Rolle (16).

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment) bezieht sich auf eine Verschlechterung in einer kognitiven Fähigkeit, die nicht so schwerwiegend ist, dass sie den Alltag beeinträchtigt. Eine leichte kognitive Beeinträchtigung muss nicht zwangsläufig in eine Demenz übergehen. Im Vergleich dazu ist die Demenz mit schwerwiegenderen Defiziten bei der Exekutivfunktion und einer verkürzten Lebenserwartung verbunden(16).

4.7.5 Wirkungsfluktuation

Wirkungsfluktuationen sind ein häufiges Phänomen im Verlauf von Morbus Parkinson und stellen oft eine therapeutische Herausforderung dar. Motorische Fluktuationen können verschiedene Formen annehmen, wie das Nachlassen der Wirkung nach der Medikamenteneinnahme (bekannt als „end-of-dose“ oder „wearing-off“), das plötzliche Wechseln zwischen Wirksamkeit und Nicht-Wirksamkeit der Medikation (sogenannte „on/off“-Phänomene), das „Festkleben“ am Boden (freezing), übermäßige Bewegungen beim Anfluten der Medikamente im Gehirn oder das Über- bzw. Unterschreiten einer bestimmten Dosis (sogenannte „peak-dose“ oder „biphasische“ Dyskinesien). Zudem können Verzögerungen in der Wirkung oder ein vollständiges Wirkversagen der Medikation auftreten, bezeichnet als „delayed-on“ oder „no-on“ (17).

4.8 Diagnostik

Im Vordergrund der Diagnosestellung des Morbus Parkinson steht noch immer die Beobachtung typischer klinischer Merkmale. Spezifischen Test für die Krankheit gibt es keinen. Da sich in den letzten 20 Jahren die Konzepte der Krankheit stetig geändert haben, hat sich die Movement Disorder Society (MDS) dazu entschlossen, eine Arbeitsgruppe einzurichten, um eine Aufstellung von aktuellen Diagnosekriterien zu erarbeiten. Die Erstellung der Diagnose folgt diesen MDS-Kriterien und setzt Parkinsonismus (Bradykinese mit Rigor oder Ruhetremor) in Verbindung mit unterstützenden Kriterien (u.a. Vorteile durch dopaminerge Therapie, Vorhandensein von Levodopa induzierten Dyskinesien, beobachtetem Ruhetremor, Riechverlust) sowie dem Ausschluss von sogenannten „Red Flags“ voraus. Bestätigen sich mindestens zwei unterstützende Kriterien und das Fehlen von absoluten Ausschlusskriterien und von „Red Flags“, kann die Person als klinisch etablierte Parkinsonpatient*in bezeichnet werden (18).

Unter „Red Flags“ versteht man potenzielle Anzeichen einer anderen Pathologie als Differentialdiagnose. Darunter fällt u.a. eine schnelle Progredienz der Gangstörung (z.B. Zuhilfenahme eines Rollstuhls innerhalb von fünf Jahren), vollständiges Ausbleiben eines Fortschreitens der motorischer Symptome über fünf oder mehr Jahre bei nicht ausreichender Behandlung, frühe bulbäre Dysfunktion (Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie) und das Fehlen der bekannten nicht-motorischen Merkmale nach fünf Jahren. Zu den absoluten Ausschlusskriterien gehören u.a. eindeutige Kleinhirnanomalien, eine abwärts gerichtete Blicklähmung, die Diagnose einer frontotemporalen Demenz oder einer primär progredienten Aphasie innerhalb der ersten fünf Jahre, die Behandlung mit Dopaminrezeptorblockern. Weiters Symptome, welche mit einem medikamentös induziertem Parkinsonismus vereinbar sind, das Fehlen von Reaktionen auf hochdosiertes Levodopa und eine unauffällige funktionellen Bildgebung(3).

Abbildung 3 zeigt die Auflistung der MDS-Kriterien.

Mandatory criteria

- Bradykinesia plus at least one of rest tremor and/or rigidity

Supportive criteria

1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy
2. Rest tremor of a limb
3. Presence of levodopa-induced dyskinesia
4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy

Absolute Exclusion criteria

1. Unequivocal cerebellar abnormalities or cerebellar oculomotor abnormalities
2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades
3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia within the first 5 years of disease
4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 years
5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism
6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease
7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia

8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system
9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD

Red flags

1. Rapid progression of gait impairment within 5 years of onset
2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more years
3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria or severe dysphagia within the first 5 years
4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs
5. Severe autonomic failure in the first 5 years of disease
6. Recurrent (> 1/years) falls because of impaired balance within 3 years of onset
7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 years
8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 years disease duration
9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs
10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance based on objective examination

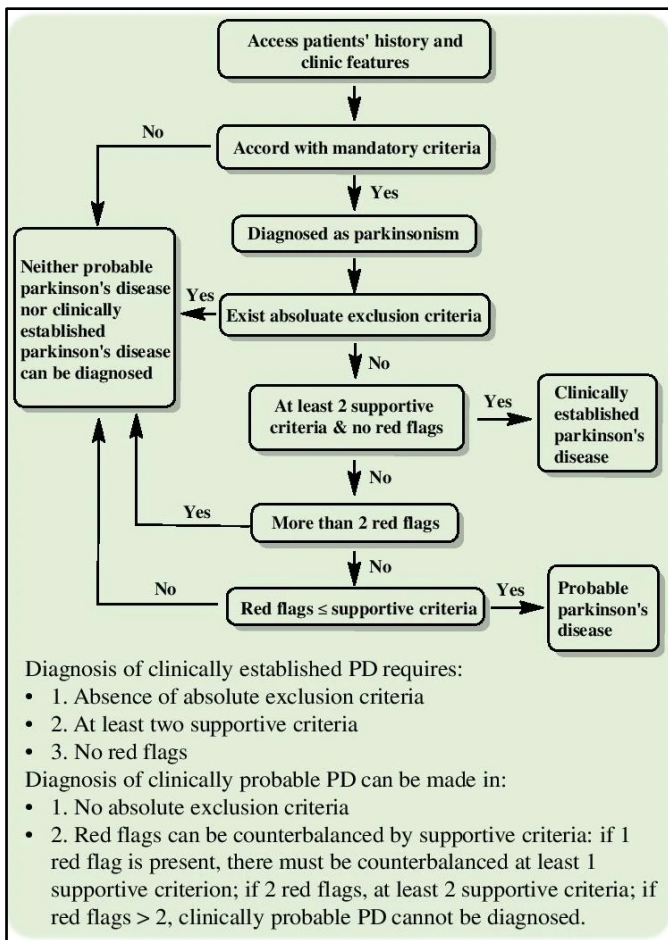


Abbildung 3, MDS-Kriterien(3)

Die Arbeitsgruppe der Movement Disorder Society (MDS) befasste sich ebenso mit den Krankheitsstadien des Morbus Parkinson und definierte diese. So wird das Frühstadium der Erkrankung in präklinisch, prodromale und klinische Erkrankung eingeteilt. Von der präklinischen Erkrankung spricht man, wenn bereits neurodegenerative Prozesse von statten gehen, es jedoch noch keine Symptome dazu gibt. Beim Prodromalstadium gibt es bereits Symptome der Neurodegeneration, diese erreichen aber noch nicht den klinischen Morbus Parkinson. Der klinische Morbus Parkinson wird mit dem Auftreten von neurodegenerativem Parkinsonismus definiert(18).

Laut der Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie soll ein kraniales MRT frühzeitig zum Einsatz kommen, um Differentialdiagnosen auszuschließen. Es dient vor allem dem Ausschluss anderer neurodegenerativen Parkinson-Syndromen. Man kann damit frühe spezifische Atrophiemuster oder Signalintensitätsveränderungen feststellen(19).

4.9 Therapie

Laut der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie zur aktuellen Therapie des Morbus Parkinson soll mit der Pharmakotherapie rechtzeitig, dem Alter entsprechend und möglichst effizient begonnen werden. Je nach Erkrankungsdauer und sozialer Situation muss das Therapieziel individuell gewählt werden. Hierbei sind folgende Punkte zu beachten (19):

- Therapie motorischer und nicht motorische und/oder autonome Störungen
- Verhaltens- und psychologische Symptome der Erkrankung
- Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Verhinderung/Verminderung von Pflegebedürftigkeit
- Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)
- Erhaltung der Berufsfähigkeit
- Erhalt/Steigerung der Lebensqualität
- Vermeidung sekundärer orthopädischer und internistischer Begleiterkrankungen
- Behandlung von motorischen und nicht motorischen Komplikationen
- Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen (19)

4.9.1 Medikamentöse Therapie

Ziel der Therapie mit Antiparkinsonmitteln ist es, dem Dopaminmangel im Neostriatum direkt oder indirekt entgegenzuwirken oder diesen zumindest zu verringern, um die Symptome des Parkinsons zu reduzieren. Da Dopamin weder gastrointestinal resorbiert, noch über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden kann, ist eine direkte Dopaminsubstitution nicht möglich(20).

Zur Behandlung des Parkinson-Syndroms gibt es aktuell sechs Wirkstoffgruppen:

- Levodopa
- Dopaminrezeptor Agonisten
- COMT-Hemmstoffe
- MAO-B-Hemmstoffe
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten
- Muskarinrezeptor-Antagonisten (20)

4.9.1.1 Levodop

Levodopa ist eine Aminosäure und dient als natürliche Vorstufe für Dopamin. Es gilt als das effektivste Medikament zur Behandlung von Parkinson. Nach der Einnahme wird Levodopa im Körper in Dopamin umgewandelt. Im Gegensatz zu Dopamin wird es im Dünndarm aufgenommen und kann so das zentrale Nervensystem erreichen, was eine indirekte Substitution von Dopamin ermöglicht. Zu Beginn der Therapie können die Symptome wie Rigor sowie Hypo- und Akinese deutlich verbessert werden. Auch der Tremor reagiert auf die Behandlung, jedoch oft nicht so stark (20).

Die Bereitstellung von Levodopa im zentralen Nervensystem (ZNS) wird deutlich erhöht, wenn die Umwandlung von Levodopa zu Dopamin durch die DOPA-Decarboxylase außerhalb des ZNS gehemmt wird. Daher wird Levodopa in der Regel in einer festen Kombination mit einem DOPA-Decarboxylase-Hemmer eingesetzt, der nur peripher wirkt. Die beiden zugelassenen Verbindungen sind die DOPA-Analoga Carbidopa und Benserazid, die die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen können. In einer tierischen Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe die systemische Verfügbarkeit von Levodopa verdoppelt und die zentrale Verfügbarkeit sogar verfünffachen ließ (20).

Im ZNS wird Levodopa anschließend zu Dopamin decarboxyliert, wodurch der Mangel an Dopamin im Striatum verringert wird (20).

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Anzahl der dopaminergen Neuronen im Neostriatum kontinuierlich ab. Da diese Neuronen das aus Levodopa produzierte Dopamin speichern, schwinden die Effekte von Levodopa zunehmend, und die Wirkdauer verkürzt sich. Dies führt zu starken Schwankungen der motorischen Symptome, die sich in einem schnellen Wechsel zwischen Beweglichkeit und Bewegungsunfähigkeit äußern. Um diesen Wirkungsfluktuationen entgegenzuwirken, werden entweder die Dosierungsintervalle verkürzt, Retardformulierungen eingesetzt oder zusätzlich COMT-Hemmer sowie Dopaminrezeptor-Agonisten verabreicht. Zudem führt die unregelmäßige Einnahme von Levodopa zu einer pulsierenden Aktivierung der Dopaminrezeptoren, was die Entwicklung von Dyskinesien und schmerzhaften

Dystonien begünstigt. Eine Kombination mit langwirksamen Dopaminrezeptor-Agonisten oder Amantadin kann helfen, diese Nebenwirkungen zu mildern (20).

4.9.1.2 COMT-Hemmstoffe

Neben der Dopa-Decarboxylase existiert ein weiteres Enzym, das Levodopa abbaut: die COMT (Catechol-O-Methyltransferase). Es stehen zwei kompetitive COMT-Hemmer zur Verfügung, welche in Kombinationspräparaten zusammen mit Levodopa zum Einsatz kommen (20):

- **Entacapon** (wirkt nur in der Peripherie)
- **Tolcapon** (wirkt sowohl in der Peripherie als auch im ZNS)

Beide Substanzen erhöhen die Verfügbarkeit von Levodopa im zentralen Nervensystem. Zum einen verlängern sie die Plasma-Halbwertszeit von Levodopa, wodurch der Plasmaspiegel länger auf einem hohen Niveau bleiben und somit mehr Levodopa ins ZNS gelangen kann. Andererseits hemmen sie die Bildung von O-Methyldopa, einem Metaboliten von DOPA, der aufgrund seiner langen Plasma-Halbwertszeit in hohen Konzentrationen im Blut verweilt und den Transport von Levodopa durch die Blut-Hirn-Schranke, und damit seine Aufnahme ins ZNS, merklich beeinträchtigt (20).

Da Entacapon und Tolcapon die Wirkung von Levodopa verstärken, sollte die Levodopa-Dosis zu Beginn einer Kombinationstherapie reduziert werden. Diese beiden Hemmstoffe unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Plasma-Halbwertszeit und Nebenwirkungen. Entacapon wird deutlich schneller abgebaut als Tolcapon und wird daher immer zusammen mit jeder Levodopa-Dosis eingenommen. Tolcapon hingegen wird unabhängig von der Levodopa-Dosierung alle 8 Stunden verabreicht. Entacapon kann anders als Tolcapon dosisabhängig lebertoxisch sein – bei 1 bis 3 % der Patienten zeigen sich erhöhte leberzellspezifische Serumenzyme, die mehr als dreimal über dem Normalwert liegen. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen beider Substanzen gehören Dyskinesien, Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen (20).

4.9.1.3 Dopaminrezeptor Agonisten

Levodopa ist schon seit Jahrzehnten der bewährte Standard in der Behandlung von Parkinson. Allerdings lässt die ursprünglich hohe Wirksamkeit oft innerhalb weniger Jahre nach Beginn der Therapie nach, da motorische Komplikationen auftreten. Aus diesem Grund wurden verschiedene alternative Behandlungsmöglichkeiten entwickelt. Zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten zählen die Dopaminrezeptor-Agonisten (20).

Dopaminrezeptor-Agonisten, die auf das zentrale Nervensystem wirken, tragen erwartungsgemäß zur Linderung der Symptome von Parkinson bei. Im Vergleich zu Levodopa haben sie eine geringere Stärke, jedoch eine längere Wirksamkeit, da sie langsamer abgebaut werden. Es gibt zwei Hauptgruppen dieser Substanzen (20):

Ergoline:

Diese Substanzen stammen von Mutterkornalkaloiden ab und sind somit Derivate der Lysergsäure. Zu den charakteristischen Vertretern zählen Bromocriptin (Agonist an D2-Rezeptoren und partieller Agonist an D1-Rezeptoren), Cabergolin (D2-Agonist), Lisurid (D2-Agonist) und Pergolid (Agonist an D1- und D2-Rezeptoren) (20).

Nicht-Ergoline:

Zu dieser Gruppe zählt der D1- und D2-Rezeptor-Agonist Apomorphin sowie mehrere weitere Vertreter, die als Agonisten von D2- und D3-Rezeptoren fungieren, wie Piribedil, Pramipexol, Ropinirol und Rotigotin. Die Wirkung dieser Medikamente gegen die Parkinson-Symptomatik erfolgt hauptsächlich über D2-Rezeptoren. Apomorphin wird ausschließlich subkutan verabreicht, während Rotigotin in Form von transdermalen Pflastern angewendet wird (20).

Eine zusätzliche Anwendung von Dopaminrezeptor-Agonisten ist die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms, einer extrapyramidalen Hyperkinese, bei der ein starker Bewegungsdrang in den Beinen während Ruhephasen und in der Nacht auftritt. Die damit verbundenen Schlafstörungen können erheblich sein und die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen. Dopaminrezeptor-Agonisten können diese Symptome wirksam lindern (20).

4.9.1.4 MAO-B-Hemmstoffe

Der Abbau von Dopamin erfolgt hauptsächlich durch oxidative Desaminierung mithilfe des Enzyms Monoaminoxidase (MAO). Hemmstoffe von MAO-B erhöhen die synaptische Dopaminkonzentration im Neostriatum und verstärken somit die Wirkung von Levodopa. Für die Behandlung des Parkinson-Syndroms sind zwei Substanzen zugelassen: **Rasagilin** und **Selegilin**.

Beide sind irreversible MAO-B-Hemmer, da der reaktive Propinylrest an der Aminogruppe beider Moleküle kovalent an das katalytische Zentrum von MAO-B bindet. Sie wirken sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie. In frühen Stadien der Erkrankung werden sie als Monotherapie eingesetzt, während sie in späteren Stadien als Zusatztherapie zu Levodopa verwendet werden (20).

Bei der Entdeckung von MAO-B-Inhibitoren, gab es Hoffnung, dass sie die Rolle eines krankheitsmodifizierenden Mittels bei Morbus Parkinson einnehmen könnten. Der MAO-B-Stoffwechsel produziert freie Sauerstoffradikale, was die Theorie des oxidativen Stresses bei der Neurodegeneration unterstützte. Bei der oxidativen Desaminierung von Dopamin werden Wasserstoffperoxid und freie Sauerstoffradikale erzeugt, welche dadurch in der Lage sind, nigrostriatale Neuronen zu schädigen. MAO-B-Hemmer, hemmen diesen Vorgang. Weiters wurde beobachtet, dass MAO-B Inhibitoren dazu beitragen, Schäden durch das Neurotoxin 1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) abzuschwächen. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) ist ein Neurotoxin, das von MAO-B zu der aktiven Form MPP⁺ umgewandelt wird, was toxisch für dopaminerge Neuronen ist. Selegilin und Rasagilin verhindern diese Umwandlung nachweislich (21).

4.9.1.5 NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Glutamaterge Neuronen spielen eine entscheidende Rolle bei der GABAergen Aktivität im Thalamus. Daher sind Antagonisten der Glutamatrezeptoren bei der Behandlung des Parkinson-Syndroms von Bedeutung. **Amantadin** und **Budipin** blockieren den Ionenkanal des NMDA-Rezeptors, einem speziellen Typ von Glutamatrezeptoren, und wirken dabei als nicht-kompetitive Antagonisten. Zusätzlich fördern sie die Freisetzung von neuronal gespeichertem Dopamin und wirken als Antagonisten von Muskarinrezeptoren. Die antiparkinsonischen Effekte beider Medikamente sind jedoch gering und werden relativ schnell durch Toleranzentwicklung abgeschwächt. Amantadin kann jedoch vorübergehend hilfreich sein für Patient*innen, die mit Levodopa behandelt werden und unter Wirkungsfluktuationen sowie Dyskinesien leiden, weshalb es gut für die Kombinationstherapie mit Levodopa geeignet ist (20).

4.9.1.6 Muskarinrezeptor-Antagonisten

Acetylcholin spielt beim Parkinson-Syndrom eine Rolle bei der erhöhten Aktivität der GABAergen Neuronen im Neostriatum. Durch den Verlust der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra steigt die Aktivität der cholinergen Interneurone im Neostriatum. Die ZNS-gängigen Muskarinrezeptor-Antagonisten Biperiden, Procyclidin und Trihexyphenidyl können die Symptome des Parkinson-Syndroms, insbesondere den Tremor, positiv beeinflussen. Ihre Anwendung wird in der Regel erst empfohlen, wenn der Ruhetremor durch die Standardtherapie mit Levodopa oder Dopaminrezeptor-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Zudem sind sie indiziert bei Parkinson-Syndromen, die durch die Einnahme von Dopaminrezeptor-Antagonisten (z. B. Neuroleptika) verursacht wurden (20).

Anticholinergika kommen vor allem bei jungen Patient*innen frühen Stadien der Krankheit zur Linderung von leichten Symptomen zum Einsatz. Üblicherweise werden sie in Verbindung mit Levodopa und anderen Antiparkinsonmitteln verabreicht, da sie die Symptome eher moderat beeinflussen. Der Tremor hingegen spricht oft besser auf Anticholinergika an als auf Levodopa-Carbidopa.

Bei der tremordominanten Form können sie daher im Frühstadium als Monotherapie eingesetzt werden (22).

4.9.2 Nicht-medikamentöse Therapie

4.9.2.1 Tiefe Hirnstimulation

Bei therapieresistenten Formen der Erkrankung oder bei Patient*innen mit schweren Nebenwirkungen aufgrund der Behandlung mit Antiparkinsonmitteln, kann eine tiefe Hirnstimulation, oft als „Hirnschrittmacher“ bezeichnet, in Betracht gezogen werden. Diese Neurostimulation erfolgt im Bereich des Nucleus subthalamicus und erfordert eine stereotaktische Implantation von Elektroden in den Basalganglien. Über diese Elektroden lassen sich neuronale Strukturen in den Basalganglien elektrisch stimulieren. Das System wird durch einen Impulsgeber gesteuert, der subkutan im Bereich des Brustmuskels oder des Oberbauchs implantiert wird.

Ursprünglich wurde die tiefe Hirnstimulation hauptsächlich bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung angewendet. Heutzutage ist bekannt, dass auch Patient*innen in frühen Stadien der Erkrankung von dieser Therapie profitieren können. Die Kombination aus Pharmakotherapie und tiefer Hirnstimulation hat sich bei diesen Patient*innen als effektiver erwiesen als eine rein medikamentöse Behandlung(20).

Ein wichtiger Indikator für das postoperative Ergebnis ist die Reaktion der motorischen Symptome auf eine dopaminerge Therapie. Symptome, die nicht auf Levodopa ansprechen, sind typischerweise auch gegenüber der tiefen Hirnstimulation (THS) resistent. Eine Ausnahme bildet der therapierefraktäre Tremor, der gut auf die THS reagiert. Bei einem Tremor mit hoher Amplitude ist eine Stimulation des ventralen intermediolateralen Kern des Thalamus am effektivsten. Hypokinetisch-rigide Symptome werden durch Stimulation des Nucleus subthalamicus oder des Globus pallidus internus behandelt. Eine THS des Globus pallidus internus kann die Schwere der Dyskinesien erheblich

verringern. Im Vergleich zur Globus pallidus internus -THS kann die Nucleus-subthalamicus-THS häufiger kognitive Probleme verursachen.

Nach einer Stimulation des Nucleus subthalamicus ist es möglich, die Pharmakotherapie zu reduzieren; bei einer Stimulation des Globus pallidus internus oder ventralen intermediolateralen Kern des Thalamus ist dies in der Regel nicht der Fall. Eine postoperative Reduzierung der dopaminergen Therapie kann hilfreich sein, um Verhaltensstörungen wie das Impulsive-Control-Disorder zu beheben, kann jedoch auch zu postoperativer Apathie führen (23).

4.9.2.2 Bewegungstherapie

Es ist seit langem bekannt, dass regelmäßige körperliche Aktivität erhebliche gesundheitliche Vorteile bietet. Sie kann den Alterungsprozess verlangsamen und die Morbidität sowie Mortalität vieler chronischer Erkrankungen verringern. Bei Personen, die regelmäßig intensiv Sport treiben, ist das Risiko, an Morbus Parkinson zu erkranken, ebenfalls geringer. Ein angemessenes Maß an Bewegung kann sowohl motorische Symptome als auch das Gangbild verbessern. Gleichzeitig können nicht-motorische Symptome wie kognitive Beeinträchtigungen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und sensorische Auffälligkeiten verringert werden (24).

Untersuchungen zeigen, dass körperliche Bewegung den Plasmaspiegel von Levodopa nicht beeinflusst und keinen Effekt auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik hat. Dennoch führt körperliche Aktivität zu einer signifikant verbesserten motorischen Reaktion 120 bis 150 Minuten nach der Einnahme von Levodopa. Dies legt nahe, dass Bewegung die Wirksamkeit von Levodopa steigern und die motorische Reaktion optimieren kann (24).

Unter Bewegungstherapie fallen unterschiedliche aktive Ansätze, die von allgemeinem Kraft-, Ausdauer- und Gleichgewichtstraining bis hin zu speziellen Interventionsmethoden (z. B. Lee Silverman Voice Treatment BIG) reichen. Obwohl es keine einheitliche Klassifikation gibt, ist es aus sportwissenschaftlicher Sicht sinnvoll, Trainingsmaßnahmen zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (wie z.B. Kraft- und Ausdauertraining) von solchen zur Verbesserung der motorischen Kontrolle (wie z.B. spezifisches Training für Gang

und Gleichgewicht) zu unterscheiden. Ziel des konditionellen Trainings ist es, vor allem die physischen Leistungsvoraussetzungen zu fördern, während das aufgabenspezifische Training die Bewegungsqualität in den Fokus nimmt (4).

Zentral für ein aufgabenspezifisches Training ist, dass die Bewegungen aktiv und in wiederholter Form geübt werden. In diesem Sinne kann aufgabenspezifisches Training als ein motorischer Lernprozess betrachtet werden, der auf neuroplastischen Reorganisationsprozessen in sensomotorischen Hirnarealen basiert. Daher sind Trainingsinhalte, die darauf abzielen, die Bewegungsqualität bei Parkinson zu verbessern, besonders vielversprechend, wenn sie die Prinzipien des motorischen Lernens einbeziehen (4, 25). In der Abbildung 4, sind die Auswirkungen der Bewegungstherapie vereinfacht dargestellt.

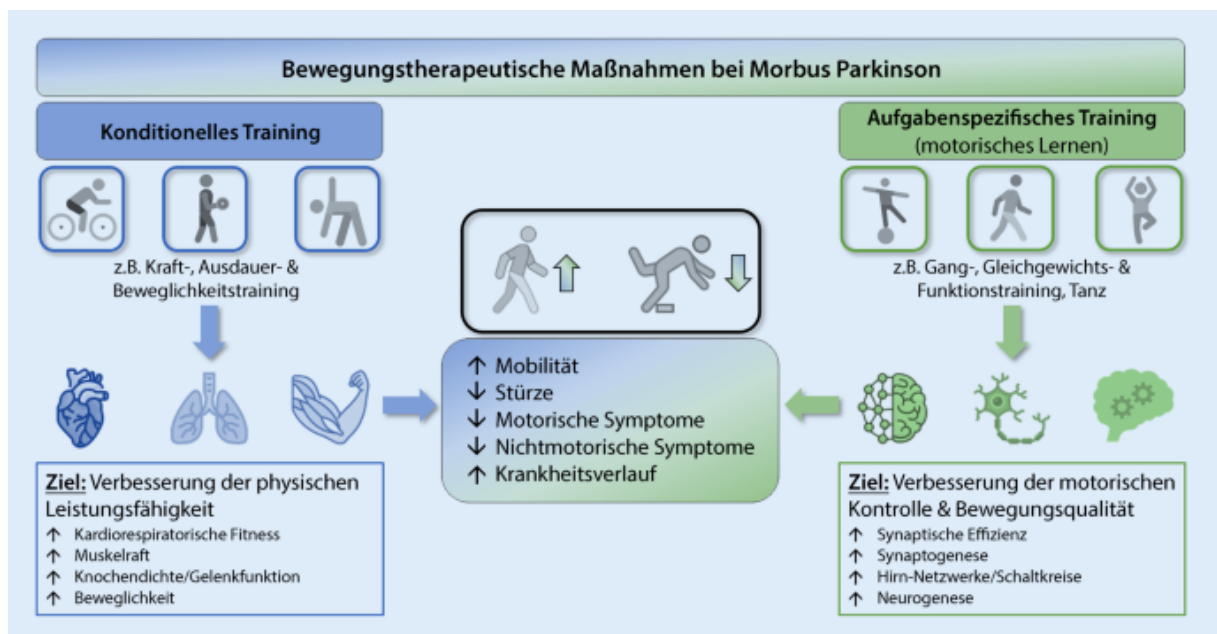


Abbildung 4, Bewegungstherapeutische Maßnahmen bei Morbus Parkinson (4)

4.9.3 Neue medikamentöse Strategien

Die Entwicklung neuer Medikamente konzentriert sich auf Ziele jenseits der dopaminergen Wege, wie mitochondrialer Dysfunktion, Neuroinflammation, Glukozerebrosidase und Immuntherapie. Medikamente, die auf diesen neuartigen Zielen basieren, befinden sich noch in der Entwicklung. Sowohl präklinische als auch klinische Forschungen zeigen vielversprechende Perspektiven (26).

Inzwischen haben aktuelle Studien gezeigt, dass Morbus Parkinson ähnliche pathologische Veränderungen wie Diabetes und Alzheimer (AD) aufweist, was auf gemeinsame zugrunde liegende pathologische Mechanismen hindeutet. Daher könnten gut etablierte Medikamente zur Behandlung von Diabetes und AD auch therapeutische Effekte bei Parkinson haben(26).

Adenosinrezeptor-A2-Antagonisten gelten als eine vielversprechende neue Therapieoption für Morbus Parkinson. GABA-Neuronen weisen sowohl Adenosin A2-Rezeptoren als auch Dopamin D2-Rezeptoren auf. Wenn der Adenosin A2-Rezeptor aktiviert ist, wird die Affinität zu den D2-Rezeptoren verringert. Istradefyllin ist ein Beispiel für einen solchen Antagonisten und konnte bei Patient*innen die „Off“-Zeit reduzieren (26).

Auch metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluRs) modulieren die Freisetzung von präsynaptischen Neurotransmittern. Tierversuche deuten darauf hin, dass die Beeinflussung von mGluR3, mGluR4 und mGluR5 motorische bzw. kognitive Beeinträchtigungen verbessern kann. ADX-48621 ist ein mGluR5-Antagonist, welcher Levodopa-induzierte Dyskinesien im Tiermodell signifikant reduzieren konnte, ohne die Wirksamkeit von Levodopa zu beeinflussen. Die Wirksamkeit muss in klinischen Studien weiter untersucht werden (26).

4.10 Cannabinoide

4.10.1 Grundlegendes zur Pflanze

Cannabis L. (Linnaeus), ebenso als Hanf bekannt, wird botanisch der Gattung *Cannabaceae* zugeordnet. Der wichtigste Vertreter ist *Cannabis sativa L.*, welche wiederum in drei Subspezies, *Cannabis sativa subsp. sativa*, *Cannabis sativa subsp. indica* und *Cannabis sativa subsp. ruderalis* unterteilt wird (27).

Bei *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis* von Subspezies zu sprechen, gilt unter so manchen Forschern als nicht unumstritten. Von einigen werden diese auch als eigene Spezies gesehen (27).

Wird im nachfolgenden Text über *Cannabis* gesprochen, bezieht sich das in der Regel auf die Spezies *Cannabis sativa L.*

Die *Cannabis*-Pflanze ist in der Lage phytochemische Substanzen wie z.B. Terpene, Phenolverbindungen und Phytocannabinoide zu produzieren. Vor allem die Phytocannabinoide sind für die verschiedenen Wirkungen der Pflanze verantwortlich; aktuell sind bereits über 100 verschiedene Phytocannabinoide bekannt (27). Diese Phytocannabinoide kommen hauptsächlich in den weiblichen *Cannabis*blütenständen vor und haben als Rausch- und Heilmittel eine besondere Bedeutung (27). Zur genaueren Untersuchung der Phytocannabinoide erfolgte eine Sequenzierung des *Cannabis sativa*-Genoms (27). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabigerol sind die bekanntesten Vertreter der Phytocannabinoide. Hier ist zu erwähnen, dass ausschließlich THC eine wesentliche Psychoaktivität aufweist(28).

Im allgemeinen Sprachgebrauch werden *Cannabis*, Hanf und Marihuana häufig als Synonym verwendet. Bei Marihuana handelt es sich genau genommen jedoch um *Cannabis*-Pflanzen mit einer THC-Konzentration von $\geq 0,3\%$, bei (industriellem) Hanf und *Cannabis* um Pflanzen mit einer Konzentration von $\leq 0,3\%$ THC (27).

Im Laufe der Zeit erfuhr die *Cannabis* Pflanze eine Vielzahl von Kreuzungen und Züchtungen. Aus diesem Grund geriet die botanische Taxonomie der

Cannabispflanze immer mehr in den Hintergrund. Man orientiert sich mittlerweile anhand der Unterschiede im THC-Gehalt der Pflanze (27).

In den „*drug-type cannabis*“ ergaben Cannabinoid-Messungen eine THC-Konzentration von 0,8 - 6% (Trockengewicht) in den Blättern, 3,4 – 20% in den Blüten sowie CBD-Konzentrationen von 0,3 – 1,1 % in den Blättern bzw. <0,06 – 1,1 % in den Blüten (29).

In den „*fiber-type cannabis*“ stellte man hingegen THC-Konzentrationen von 0,2% in Blättern und 7,6% in den Blüten, sowie eine CBD-Konzentration von 0,2 – 2% in den Blättern und 0,6 – 8,6 % in den Blüten fest (29).

In neusten Studien konnte gezeigt werden, dass sich der THC-Gehalt in Cannabispflanzen in den letzten Jahrzehnten stetig erhöht hat, wobei der CBD-Gehalt im selben Zeitraum relativ konstant geblieben ist (30).

4.10.2 Geschichte

Die Kultivierung der Cannabis-Pflanze kann man bis etwa 11 700 Jahre zurückverfolgen. Erste Aufzeichnung darüber fanden sich in Zentralasien in der Nähe der Altai Bergen (31). Es wird angenommen, dass die Pflanze damals schon als Nutzpflanze zur Herstellung von Seilen und Netzen aus den Fasern, zur Ölgewinnung aus den Samen und als Nahrungsmittel Verwendung fand (31). Archäologische Funde von Töpferwaren mit Hanfschnurmarkierungen aus dieser Zeit belegen ebenso, dass Hanf schon sehr früh in der Geschichte als Nutzpflanze zum Einsatz kam (32, 33). Hinweise, dass Cannabis bereits 950 v. Chr. als psychoaktive Substanz genutzt wurde, kommen ebenfalls aus dieser Region (31).

Um 8000 v. Chr. wurde Hanf in der Türkei zur Herstellung von Kleidung genutzt; etwa 4000 v. Chr. kam es als Nahrungsmittel im Südosten Chinas zum Einsatz (32). Eine der ersten schriftlichen Aufzeichnungen über die therapeutische und psychoaktive Wirkung von Cannabis liefern Heilkräuterbücher um etwa 2800 v. Chr. (33). Hierbei wurde bereits die therapeutische Verwendung von Cannabis bei rheumatischen Beschwerden, Abgeschlagenheit, Malaria und bei Hautkrankheiten beschrieben (33).

Die Verbreitung der Pflanze im amerikanischen Kontinent begann erst im Zuge der Kolonialisierung (33).

Cannabis wurde jedoch wissenschaftlich weiter erforscht und so konnte im Jahr 1964 die THC-Strukturformel entschlüsselt werden. Bereits 1985 erfolgte durch die Federal Drug Administration (USA) die Zulassung von Dronabinol, einem synthetischen THC-Analogon, zur Therapie von Übelkeit und Gewichtsverlust im Rahmen einer Chemotherapie (32).

Im Jahr 1988 gelang die Charakterisierung des ersten Cannabinoid-Rezeptors im Gehirn einer Ratte. Wenige Jahre danach erfolgte die Isolation des ersten Endocannabinoids (31).

Mit der Entdeckung des Endocannabinoid-Systems Ende des 20. Jahrhunderts rückte Cannabis zunehmenden in den Fokus der Wissenschaft und dem

potenziellen therapeutischen Einsatz der Pflanze wurde mehr Beachtung geschenkt (31).

Cannabis ist heute die weltweit am häufigsten konsumierte und am meisten verbreitete Droge. Dank der voranschreitenden Forschung und der steigenden Akzeptanz in der Bevölkerung gewinnt Cannabis im 21. Jahrhundert zunehmend auch an medizinische Bedeutung (34).

4.10.3 Rechtlicher Hintergrund

Weltweit lässt sich eine Steigerung des Cannabiskonsums sowie auch ein zunehmender therapeutischer Einsatz von Cannabis in der Medizin beobachten (34). Der medizinische Gebrauch bzw. der Konsum von pharmazeutischen Cannabinoid-haltigen Produkten war im Jahr 2021 bereits in 64 Ländern durch Leitlinien oder Gesetze geregelt (34).

In mehr als der Hälfte dieser Länder wurde für ausgewählte Krankheitsbilder die Einnahme von Cannabis Produkten zugelassen (34).

In Europa findet sich eine Regelung für den medizinischen Gebrauch und die Anwendung von Cannabis Produkten in bereits 32 Ländern (34).

Der Anbau, Besitz und der Vertrieb von Cannabis-Erzeugnissen ist in Österreich durch das Suchtmittelgesetz (SMG) geregelt und ist bis auf einzelne Ausnahmen verboten (35). Ausgenommen sind laut der Suchtgiftverordnung Nutzhanfsorten sowie Blüten- und Fruchtstände, deren THC-Gehalt den Wert von 0.3% nicht übersteigen (35).

Im SMG ist ebenso die arzneimitteltechnische Herstellung, Produktion sowie Kennzeichnung und Verpackung geregelt. Per se ist der Konsum von Cannabis nicht verboten, sondern nur der Besitz (35).

Da jedoch bei einem Konsum von Cannabis, auch vom Besitz d. Konsumgutes ausgegangen werden muss, ist somit der Konsum ebenso nicht erlaubt; definitionsgemäß jedoch eben nicht strafwürdig (35).

Die zunehmende Legalisierung von Cannabis in den Nachbarländern von Österreich führt auch bei uns zu Diskussionen. Ein Cannabis-Rausch wirkt beeinträchtigend auf Konzentration, Aufmerksamkeit, Entscheidungsfindung, Risikoabwägung und motorischer Koordination, was zu einer erhöhten Gefahr für das Lenken von Kraftfahrzeugen unter dem Einfluss von Cannabis führt (36).

In Österreich existiert kein festgelegter Grenzwert für THC beim Fahren eines Fahrzeugs. Anders verhält es sich in Deutschland, wo seit dem 22. August 2024 ein Grenzwert von 3,5 Nanogramm gilt, und in der Schweiz, wo dieser bei drei Nanogramm liegt (37).

Da es in Österreich keinen spezifischen Grenzwert gibt, wird die Fahrfähigkeit der betroffenen Person allein bewertet. Dabei wird die Fahruntauglichkeit nicht nur auf den Einfluss von Drogen zurückgeführt, sondern auch auf andere Faktoren wie Alkoholkonsum, Müdigkeit, gesundheitliche Probleme oder die Einnahme von Medikamenten (37).

In diesem Zusammenhang ist auf die aktuelle Rechtsprechung des Verwaltungsgerichtshofs hinzuweisen. Demnach kann bereits ein THC-Wert von 0,5 ng im Blut in Verbindung mit Übermüdung die Entziehung der Fahrerlaubnis rechtfertigen, sodass nicht mehr auf die geringe Menge an THC verwiesen werden kann (Ra 2022/02/0080, Verwaltungsgerichtshof Beschluss). Diese Entscheidung wird von vielen Amtsärzten als Grundlage für eine Null-Toleranz-Politik interpretiert. Wissenschaftlich ist dies jedoch nicht haltbar, da ein Wert von 0,5 ng THC keine signifikante Beeinträchtigung darstellt (35, 37).

4.10.4 Verwendung allgemein

Cannabis ist die am häufigsten konsumierte Droge weltweit. Laut dem World Drug Report 2023 wird geschätzt, dass im Jahr 2021 ca. 4,3% der Weltbevölkerung Cannabis konsumiert hat (34).

Cannabis kann auf verschiedene Arten konsumiert werden. Die häufigste Variante ist inhalativ, wo mittels selbstgedrehter Zigarette (dafür gibt es mehrere Synonyme, u.a. „Joint“) häufig in Kombination mit Tabak, mittels Wasserpfeife oder mittels Vaporizer (Verdampfer) Cannabisrauch inhaliert wird. Eine weitere Konsumart ist die per orale Zufuhr, wo mittels ‚Edibles‘ (z.B. Kuchen, Cookies) oder ‚Drinkables‘ (z.B. Milch) die Substanz gegessen bzw. getrunken wird (34).

Um die Pflanze konsumieren zu können, werden unterschiedliche Arten von Cannabisprodukten hergestellt. Aus den Blüten der Pflanze wird Cannabiskraut und Cannabisharz (Haschisch) gewonnen. Aus dem Harz kann in weitere Folge Cannabis-Öl hergestellt werden (38).

Am häufigsten konsumiert werden getrocknete Cannabisblüten, welche meist inhalativ konsumiert werden. So gaben ca. 80% der Cannabiskonsument*innen in den USA und Kanada an, bevorzugt auf getrocknete Blüten zurückzugreifen (34).

In Nord- und Südamerika wurden im Gegensatz dazu nur rund 4 – 16% des Cannabiskonsums inhalativ zugeführt (39).

Da sich in der weiblichen Pflanze der größere Anteil der Cannabinoiden findet, werden diese auch bevorzugt zum Konsum bzw. für medizinische Zwecke herangezogen (40).

Für den medizinischen Bereich wird vor allem die oromukosale bzw. sublinguale Verabreichung mit Hilfe eines Sprays angewandt. Ebenso kommen häufig Tinkturen zum Einsatz (41).

Seltener bis nahezu gar nicht erfolgt die Applikation intravenös, transdermal, intraartikulär oder rektal (41).

4.10.5 Anwendung und Auswirkungen

Aus pharmakologischer Sicht wird bei Cannabinoid-basierten Arzneimitteln zunächst zwischen natürlichen Verbindungen (wie Cannabis selbst sowie aus der Pflanze extrahiertem CBD und THC) und synthetischen Stoffen (synthetischen Analoga von THC und CBD) unterschieden (42).

In Österreich findet man aktuell vier zugelassene Cannabis- beziehungsweise Cannabinoid-basierte Arzneimittel. Sativex®, dessen Wirkstoff Nabiximols aus THC- und CBD-haltigen Cannabisextrakten besteht, wird als orales Spray zur ergänzenden Behandlung von mittelschweren bis schweren Spastiken im Rahmen der Multiplen Sklerose eingesetzt(43, 44).

Darüber hinaus sind die beiden Cannabinoide CBD und THC ebenfalls als Wirkstoffe zugelassen. Dronabinol, ein synthetisch hergestelltes Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, ist in Österreich ausschließlich als magistrale Zubereitung in Form von Kapseln oder Tropfen erhältlich, jedoch ohne eng definierte Indikation(44).

Dronabinol wird in Österreich unter anderem zur Steigerung des Appetits, zur Behandlung von Spastik bei Querschnittslähmung oder Multipler Sklerose, als Antiemetikum und als Schmerzmittel in der Palliativmedizin verwendet wird (44).

CBD ist hingegen in Form des 2019 von der EU zugelassenen Medikaments Epidyolex® als orale Lösung zur ergänzenden Behandlung von Krampfanfällen bei Kindern ab zwei Jahren zugelassen. Dies gilt für Patienten mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom, dem Dravet-Syndrom sowie tuberöser Sklerose(44, 45).

Nabilon, ein synthetisches Cannabinoid, das in Struktur und Wirkung THC ähnelt, ist unter dem Handelsnamen Canemes® als Kapsel zur Zweitlinientherapie bei Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie verursacht werden, zugelassen(44, 46).

So interessant die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten dieser Pflanze und deren Inhaltsstoffe auch sind, birgt sie auch gewisse Risiken und Nebenwirkungen. So kann der Konsum zu unmittelbaren oder teilweise länger anhaltenden Beeinträchtigungen von exekutiven Gehirnfunktionen (z.B. Konzentrationsschwäche, Enthemmung, reduzierte Aufmerksamkeit, erschwerte Entscheidungsfindung, Impulsivität, gestörte Risikoabwägung und Störung d. motorischen Koordination) führen (47, 48).

Zudem kann es im Laufe bzw. während des Konsums von Cannabis auch zu psychotischen Symptomen, wie Verfolgungswahn, Halluzinationen, Angstzuständen, Affektflachung, Antriebslosigkeit und Depression kommen (49).

Es besteht generell ein Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und psychiatrischen Erkrankungen bzw. deren Verstärkung, insbesondere bei chronischen Psychosen wie der Schizophrenie (50, 51).

Bei Vorliegen bestimmter genetischer Polymorphismen ist der Zusammenhang vom Auftreten psychiatrischer Erkrankungen und dem Konsum in der Adoleszenz noch stärker ausgeprägt (50).

Ein junges Gehirn ist, da es sich in der Entwicklungsphase befindet und fundamentale neurologische Umbauprozesse stattfinden, besonders anfällig für langfristige Schäden durch den Konsum von Cannabis (51).

Ein chronischer Cannabis-Konsum in der Pubertät kann nach Beobachtungen zu einer strukturellen Veränderung der Gehirnmasse in Form eines Verlusts von grauer Substanz führen (51).

Cannabis zeigt zudem aufgrund der Interaktion mit dem Belohnungssystem im Gehirn, das vor allem THC-vermittelt ist, ein nicht zu verachtendes Suchtpotential (52).

Da der meiste Konsum mittels Inhalation stattfindet, kommt zu oben genannten negativen Wirkungen auch die im Cannabis-Rauch enthaltenen potentiell pathologischen chemischen Verbindungen, die unter anderem kanzerogen, mutagen, teratogen oder anderweitig toxisch sein können (53).

Findet dieser Inhalative Konsum zusätzlich in Kombination mit Tabak, also in Form eines Joints vor, ist zusätzlich das Risiko der Tabak-bedingten Langzeitschäden gegeben (54).

4.10.6 Pharmakologie

4.10.6.1 Das Endocannabinoid-System

Obwohl Cannabis seit Tausenden von Jahren sowohl als Rauschmittel als auch als Heilmittel genutzt wird, sind die genauen Mechanismen hinter seinen verschiedenen Wirkungen erst in jüngerer Zeit näher untersucht worden. Besonders wichtig war die Entdeckung, dass Phytocannabinoide in das körpereigene neuromodulatorische System, das Endocannabinoid-System (ECS), eingreifen (55).

Das Endocannabinoid-System (ECS) spielt eine zentrale Rolle im ausgereiften Nervensystem und reguliert unter anderem die neuronale Aktivität und Netzwerkfunktion (55). Das ECS steuert die meisten körperlichen Funktionen wie Schlaf, Temperaturregelung, Schmerzwahrnehmung, entzündliche und immunologische Reaktionen sowie Lernen und Gedächtnis, Emotionsverarbeitung und Essverhalten. Daher steht das Endocannabinoidsystem (ECS) im Hauptaugenmerk vieler Forschungen zur Arzneimittelentwicklung (56).

Das ECS besteht aus endogenen Cannabinoiden (Endocannabinoide), Cannabinoid-Rezeptoren und den Proteinen, die Endocannabinoide transportieren, synthetisieren und abbauen (55). Es umfasst mindestens zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), die zugehörigen endogenen Liganden wie Anandamid (AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) sowie die für die Synthese und den Abbau notwendigen Enzyme (57). Die beiden wichtigsten GPCRs sind der Cannabinoid-Rezeptor Typ 1 (CB1), der als der am häufigste vorkommende GPCR im zentralen Nervensystem gilt und weit verbreitet im präfrontalen Kortex, im Hippocampus und in den Basalganglien exprimiert wird (58, 59). Der Cannabinoid-Rezeptor Typ 2 (CB2) hingegen findet sich vor allem in Immunzellen (56).

CB1-Rezeptoren sind besonders im Nervensystem stark vertreten, finden sich aber auch in verschiedenen Organen wie Leber, Fettgewebe und Haut. Bei erwachsenen ZNS-Neuronen ist CB1 hauptsächlich auf bestimmten GABAergen Interneuronen vorhanden(60). Funktionelle CB1-Rezeptoren sind jedoch auch in einer breiten Palette anderer Neuronen Typen zu finden, einschließlich

glutamaterger, cholinergischer, glycinergischer, serotonergischer usw., im gesamten Gehirn (61). In Neuronen sind CB1-Rezeptoren besonders an synaptischen Endigungen angereichert (62).

CB2-Rezeptoren sind hauptsächlich in Zellen immunologischen Ursprungs exprimiert (63, 64), obwohl sie auch in Neuronen vorkommen können (65), insbesondere bei pathologischen Zuständen (66). Die Aktivierung des mikroglialen CB2-Rezeptors wirkt in der Regel entzündungshemmend (67).

Das ECS ist zudem Bestandteil des schmerzlindernden Systems, bei dem die Aktivierung sowohl peripherer als auch zentraler Rezeptoren zu einer Reduktion der Schmerzübertragung führt (68). In diesem Kontext wirkt CB1 als Modulator von somatischen Schmerzen, der CB2-Rezeptor scheint wiederum eine wichtige Rolle bei neuropathischen Schmerzen zu haben (68).

Die antikonvulsive Wirkung von Cannabinoiden wird über komplexe Mechanismen wie z.B. der negativen allosterischen Regulation von CB1 vermittelt; was sie für die Therapie von epileptischen Anfällen und Spastizität interessant macht (68).

Die Aktivierung von CB1 wirkt zudem angstlösend und antidepressiv. Neuere Forschungen liefern Hinweise darauf, dass die Aktivierung von CB2 eine stimmungsaufhellende Wirkung hat. Man vermutet, dass ein Missverhältnis dieser Rezeptoren zu einem erhöhten Risiko für psychische Erkrankungen oder Suchterkrankungen führen können (68).

Ebenso gegensätzlich wirken die beiden Rezeptoren in Bezug auf das Essverhalten, so führt eine Aktivierung von CB1 zu mehr Appetit, wohingegen CB2 den Appetit dämpft (68).

Die psychoaktiven Effekte erzielt Cannabis über den Wirkstoff THC, welcher an den CB1-Rezeptor bindet (65).

Es zeigt sich also, dass das ECS ein stark vernetztes, interaktives System ist, welches im ständigen Austausch mit anderen Systemen steht und diese beeinflusst bzw. von diesen beeinflusst wird (68).

4.10.6.2 Phytocannabinoide

Phytocannabinoide sind eine umfangreiche Klasse von Verbindungen, die ausschließlich von verschiedenen Sorten von *Cannabis sativa* synthetisiert werden. Bislang konzentrierte man sich bei Untersuchungen zu Phytocannabinoiden auf die am häufigsten vorkommenden Arten, Δ 9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol. Diese sind für ihre pharmazeutische Einsatzmöglichkeiten bekannt. Es wurden bereits über 113 verschiedene Cannabinoide aus *C. sativa* isoliert und in verschiedene Typen eingeteilt: Cannabigerole (CBGs), Cannabichromene (CBCs), Cannabidiole (CBDs), (-)- Δ 9-trans-Tetrahydrocannabinoide (Δ 9-THCs), (-)- Δ 8-trans-Tetrahydrocannabinoide (Δ 8-THCs), Cannabicyclole (CBLs), Cannabielsäuren (CBEs), Cannabinole (CBNs), Cannabinodiole (CBNDs), Cannabitrilole (CBTs) und die verschiedenen anderen Cannabinoide (69).

CBD und THC sind lipophile Moleküle. Bei der inhalativen Anwendung zeigt THC eine Bioverfügbarkeit zwischen 5 und 30 %, während sie bei CBD etwa 31 % beträgt. Die Pharmakokinetik bei intravenöser Gabe ist vergleichbar, da individuelle Unterschiede in der Inhalationstechnik und den verwendeten Geräten hier keine Rolle spielen, was zu einer konstanteren Bioverfügbarkeit führt. Bei oromukosaler Anwendung von THC oder CBD ist die Bioverfügbarkeit geringer, und die perorale Gabe hat aufgrund des hepatischen First-Pass-Effekts die niedrigste Bioverfügbarkeit von etwa 6 % (69).

Plasmaspitzenkonzentrationen für THC und CBD werden nach 3 bis 10 Minuten bei inhalativer Anwendung erreicht, während dies bei peroraler Gabe bis zu 120 Minuten dauern kann. Beide Phytocannabinoide verteilen sich schnell in gut durchbluteten Organen wie der Lunge, dem Gehirn und dem Herzen. Bei chronischem Konsum kommt es jedoch zur Anreicherung im Fettgewebe. Die Metabolisierung der beiden Cannabinoide erfolgt in der Leber über verschiedene Zytochrome, was potenzielle Wechselwirkungen ermöglicht. Einige Metaboliten von THC haben psychoaktive Eigenschaften, während die Wirkung von CBD-Metaboliten größtenteils unbekannt ist (69).

Hinsichtlich der Elimination zeigt THC eine anfängliche Halbwertszeit von 6 Minuten, während die terminale Halbwertszeit bei THC 22 Stunden und bei CBD

zwischen 24 und 31 Stunden liegt. Bei chronischem Konsum wurde zudem eine Verlängerung der terminalen Halbwertszeit beobachtet (69).

4.10.6.2.1 Delta-9-Tetrahydrocannabinol

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) ist der psychoaktive Bestandteil und besitzt entzündungshemmende, schmerzlindernde, appetitanregende sowie antiemetische Eigenschaften. THC bildet sich durch die Decarboxylierung von THCA (Tetrahydrocannabinolsäure), der inaktiven Vorstufe von THC. Dieser Umwandlungsprozess von THCA in THC wird durch Einwirkung von Licht oder Wärme aktiviert (70).

THC bindet vorrangig mit CBR1 und in geringerem Maße mit CBR2, wobei die psychoaktivierende und appetitanregende Wirkung hauptsächlich über die Interaktion mit CBR1 bedingt ist (71).

Nach seiner Aufnahme lagert sich THC aufgrund seiner lipophilen Natur vornehmlich in fettreichem Gewebe ein, von wo aus es langsam in andere Organe wie das Gehirn abgegeben wird. Durch diese Speicherung im Fettgewebe beträgt die Halbwertszeit von THC etwa sieben Tage, und die vollständige Ausscheidung kann bis zu 30 Tage dauern (71).

4.10.6.2.2 Cannabidiol

Obwohl allgemein angenommen wird, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) für den Großteil der Effekte von Cannabis verantwortlich ist, beeinflussen auch andere Bestandteile seine pharmakologische Wirkung. Ein weiterer bedeutender Bestandteil ist Cannabidiol. Jüngste Forschungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Wechselwirkungen zwischen THC und CBD. Die isolierte Verwendung von CBD in Studien unterstützt jedoch die Annahme, dass CBD angstlösende und antipsychotische Wirkungen besitzt (72).

In wissenschaftlichen Untersuchungen zeigt Cannabidiol eine geringere Bindungsneigung zu den Cannabinoid-Rezeptoren CBR1 und CBR2 als Delta-9-Tetrahydrocannabinol. Dennoch wirkt CBD anscheinend als nicht-kompetitiver Antagonist von CBR1- und CBR2-Agonisten. Der exakte Mechanismus dieser Wirkung ist allerdings noch nicht vollständig erforscht (73).

5 Ergebnisse

Cannabis wird seit Jahrhunderten für medizinische Zwecke verwendet. In den letzten zwei Jahrzehnten haben Entkriminalisierungspolitiken und neue wissenschaftliche Erkenntnisse das Interesse am therapeutischen Potenzial von Cannabis und seinen Derivaten erheblich gesteigert (74).

Der Goldstandard für die symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit (PK) ist die Levodopa-Ersatztherapie. Allerdings treten bei den meisten Patient*innen nach langfristiger Anwendung von Levodopa schwerwiegende Nebenwirkungen auf, insbesondere die durch Levodopa induzierte Dyskinesie (LID) (75).

Ziel etlicher Studien war es, neue mögliche Therapieansätze mittels Cannabinoiden zu finden, um diese Dyskinesien besser behandeln zu können. In den untersuchten Studien der letzten 20 Jahre zeigte sich jedoch kein therapeutischer Nutzen in Bezug auf Levodopa induzierte Dyskinesien.

In einer Studie wurde die kurzfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit eines relativ hohem Cannabidiol (CBD)-Gehalts und niedrigem Δ -9-Tetrahydrocannabinol (THC)-Gehalt bei Parkinson Patient*innen untersucht. Untersucht wurden Patient*innen mit einem motorischen MDS-UPDRS (Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) von ≥ 20 und die Auswirkungen nach Dosissteigerung (76).

Die Studie ergab, dass die kurzfristige Anwendung einer bestimmten oralen Cannabisrezeptur und -dosierung die Parkinson-Symptome nicht stärker verbesserte als ein Placebo. Tatsächlich zeigten die Untersuchungen dieser Studie keine eindeutigen Hinweise auf einen Nutzen. Mehrere Tests sowie Berichte über Nebenwirkungen deuteten sogar auf eine Verschlechterung einiger nicht-motorischer Symptome hin, insbesondere der kognitiven Dysfunktion und möglicherweise auch der Schlafstörungen (76).

Man findet einige kleine Fallserien und klinische Studien, die medizinisches Cannabis, Cannabinoid-Agonisten oder einen Cannabinoid-Rezeptor-Antagonisten als potenzielle Mittel zur Behandlung sowohl motorischer als auch nicht-motorischer Symptome der Parkinson-Krankheit sowie der mit der

Levodopa-Behandlung verbundenen Dyskinesien untersuchen. Hier ist eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte explorative Studie zur Parkinson-Krankheit zu erwähnen. Das primäre Ergebnis dieser Studie bewertete die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit, quantifiziert durch Änderungen auf der Unified MDS-UPDRS. Individuen (n = 7) pro Gruppe mit Parkinson-Krankheit wurden 6 Wochen lang mit Placebo, Cannabidiol 75 mg/Tag oder Cannabidiol 300 mg/Tag behandelt. Es wurden keine signifikanten Veränderungen im Gesamt- oder in den Teilbereichen der MDS-UPDRS festgestellt. Das zweite primäre Ergebnis dieser Studie war die Veränderung des Scores des Parkinson-Krankheitsfragebogens (PDQ-39), der eine selbstberichtete Bewertung der Lebensqualität von Personen mit Parkinson-Krankheit darstellt. Der Gesamtscore des PDQ-39 zeigte eine größere Veränderung bei den Personen, die 300 mg Cannabidiol pro Tag erhielten, im Vergleich zu Placebo, was auf eine Verbesserung der Lebensqualität dieser Personen hindeutet. Eine Subanalyse bei Patient*innen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung berichtete über eine Verringerung oder Aufhebung der Aktivitäten im Zusammenhang mit dieser Störung (77, 78).

An der Queen`s University in Kingston, Kanada, untersuchte man die aktuelle Literaturlage zur Auswirkung von medizinischem Cannabis und dessen Derivaten auf die motorische Funktion bei Parkinson Patient*innen. Untersucht wurden die bis zu diesem Zeitpunkt (Mai, 2021) durchgeführten, im Volltext vorhandenen randomisiert kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien (79).

In den RCTs wurden die Ergebnisse meist mit der MDS-UPDRS gemessen, während in den Beobachtungsstudien häufig die subjektive Wahrnehmung der Patient*innen zur Symptomverbesserung Verwendung fand. So zeigte sich in den Beobachtungsstudien ohne geeignete Kontrollen Einschätzungen zugunsten der Intervention. In den RCTs zeigten jedoch insgesamt keine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome. Die Autor*innen dieser Studie kommen zu dem Schluss, dass es nicht genügend Beweise für den Einsatz von medizinischem Cannabis in die klinische Praxis zur Behandlung und Unterstützung von motorischen Symptomen gibt. Sie führen dies hauptsächlich auf den Mangel an qualitativ hochwertigen Daten zurück (79).

An der medizinischen Universität Innsbruck wurde ein Wirkstoff untersucht, der bisher zur Nebenwirkungsbehandlung von Chemotherapeutika Verwendung fand; und sich zur Therapie der nichtmotorischen Symptome anbietet.

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nabilon, einem synthetischen Analogon von Tetrahydrocannabinol, als Behandlung für nichtmotorischen Symptome bei Morbus Parkinson zu untersuchen (80).

Es handelte sich um eine Phase-II-Studie, die Placebo-kontrolliert, doppelblind und mit parallelen Gruppen durchgeführt wurde, sowie eine randomisierte Absetzphase (randomized withdrawal trial). Eine zufällige Stichprobe von 47 Patient*innen mit Parkinson-Krankheit und stabiler motorischer Erkrankung, die störende nicht-motorische Symptome (NMS) aufwiesen, definiert durch einen Punktwert von ≥ 4 auf der MDS-UPDRS, erhielten eine offene Nabilon-Titration (0,25 mg einmal täglich bis 1 mg zweimal täglich, Phase I). Patient*innen, die darauf ansprangen, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder mit Nabilon fortzufahren oder auf ein Placebo zu wechseln, und zwar über einen Zeitraum von 4 Wochen (Phase II). Das primäre Wirksamkeitskriterium war die Veränderung des MDS-UPDRS zwischen der Randomisierung und Woche 4 (80).

Soweit bekannt, handelt es sich bei dieser Studie um die erste Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden zur Behandlung nichtmotorischer Symptome bei Parkinson-Patient*innen analysiert und somit als einzigartige Pilotstudie gilt (80).

Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der gesamten nichtmotorischen Belastung durch Nabilon, insbesondere durch die Linderung von Angstzuständen und Schlafproblemen. Die Behandlung wurde gut vertragen (80).

Es wurden positive Effekte von Nabilon auf die angespannte Stimmung und nächtliche Schlafprobleme beobachtet. Auf der anderen Seite wurde posturales Schwindelgefühl häufig als Nebenwirkung gemeldet, und die Symptome des posturalen Schwindels verschlechterten sich moderat unter Nabilon, wie mit der NMSS (Non-Motor Symptoms Scale) beurteilt wurde (81). Dies ist nicht überraschend, da orthostatische Hypotonie eine bekannte Nebenwirkung der Behandlung mit Cannabinoiden ist. Patient*innen mit Parkinson-Krankheit, die

symptomatische orthostatische Hypotonie aufweisen, könnten möglicherweise nicht die besten Kandidaten für die Verwendung von Nabilon sein (80, 82).

Diese Studie trägt zur begrenzten Evidenz für die Sicherheit und Wirksamkeit der Cannabinoid basierten Behandlung bei Patient*innen mit Parkinson und belastenden nichtmotorischen Symptomen bei. Weitere und größere kontrollierte Studien zur Bewertung der Auswirkung von Cannabinoiden bei Patient*innen mit Parkinson sind erforderlich (80).

6 Diskussion

Vor etwas mehr als 200 Jahren wurde erstmals ein Krankheitsbild beschrieben, das der heutigen Definition von Morbus Parkinson sehr nahekommt. Auch heute basiert die Diagnose von Morbus Parkinson auf den klinischen Merkmalen der Erkrankung. Zu den typischen motorischen Hauptsymptomen zählen Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von nichtmotorischen Symptomen, die häufig schon vor der motorischen Phase der Krankheit auftreten.

Früher wurden vor allem Anticholinergika zur Behandlung der motorischen Symptome eingesetzt. Heutzutage sind Levodopa und Dopamin-Agonisten die bevorzugten Therapien. Um die Aufnahme von Levodopa ins zentrale Nervensystem zu verbessern, wird es mit einem Hemmstoff der peripheren Decarboxylase kombiniert. Selbst Jahrzehnte nach seiner Einführung bleibt Levodopa das effektivste Medikament zur Behandlung der motorischen Symptome. Besonders wirksam ist es bei Rigor und Akinese, während die Wirkung bei Tremor oft geringer ausfällt.

In den frühen Behandlungsphasen stehen meist peripher-dopaminerge Nebenwirkungen im Vordergrund, die den Patient*innen Schwierigkeiten bereiten. Nach mehreren Jahren der Anwendung treten jedoch häufig motorische Komplikationen wie Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen auf, die erhebliche Herausforderungen für die Therapie darstellen.

Wird mithilfe der medikamentösen Behandlungen keine ausreichende Linderung bei Fluktuationen oder Dyskinesien erzielt, gibt es alternative Ansätze. Eine Option ist die Tiefe Hirnstimulation, ein reversibles Verfahren, bei dem ein bestimmter Gehirnkern je nach vorherrschendem Symptom gezielt gehemmt wird.

Bewegungstherapien können die motorischen Symptome verbessern, werden jedoch in vielen Studien eher als präventive Maßnahme bewertet. Neue experimentelle Methoden und Medikamente zeigen teilweise vielversprechende Ergebnisse, erfordern jedoch noch umfassende Forschung, bevor sie breit eingesetzt werden können.

In dieser durchgeführten Literaturrecherche wurde nach neuen Therapieansätzen zur Behandlung des Morbus Parkinson gesucht. Unter anderem wurde die mögliche Wirksamkeit von Cannabinoiden untersucht.

Es fand sich eine Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabinoiden bei der Behandlung von nicht-motorischen Symptomen bei Morbus Parkinson Patient*innen untersuchte. Hier zeigte sich eine Verbesserung der allgemeinen nicht-motorischen Symptome durch das vollsynthetische Derivat Nabilon, besonders was die Linderung von Angstzuständen und Schlafstörungen betrifft. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass weitere und größere kontrollierte Studien zur Bewertung der Auswirkung von Cannabinoiden auf Parkinson-Symptome eindeutig erforderlich sind (80).

Anhand aller weiteren, in dieser Arbeit untersuchten, Studien konnte kein signifikant eindeutiger Nutzen bei der Therapie des Morbus Parkinson gefunden werden. Dies trifft vor allem bei der Anwendung zur Linderung der motorischen Symptome zu.

Zusammenfassend zeigte sich, dass Cannabinoide in der aktuellen Literatur, aufgrund der geringen Anzahl an Studien und Untersuchungen, einen geringen bis gar keinen therapeutischen Stellenwert zur Behandlung des Morbus Parkinson einnehmen.

7 Literaturverzeichnis

1. Bender A. Neurodegenerative Erkrankungen. In: Bender A, Birnbaum TPDDm, editors. Kurzlehrbuch Neurologie 2022. p. 263-90.
2. https://www.lecturio.de/artikel/medizin/basalganglien-stammganglien/#lecturio-toc_Quellen. Basalganglien (Stammganglien) 2023 [cited 2025 April 11].
3. Li X, Fan X, Yang H, Liu Y. Review of Metabolomics-Based Biomarker Research for Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*. 2022;59:1041-57.
4. Wanner P, Klamroth S, Steib S. Neue Ansätze in der Bewegungstherapie bei Morbus Parkinson. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2022;55(8):644-9.
5. Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr*. 1960;38:1236-9.
6. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
7. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):901-5.
8. Kouli A TK, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Thomas B. Stoker B, MB BChir, MRCP UK and Julia C. Greenland, MCRP, MRes., editor. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* 2018. p. Chapter 1.
9. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):170-8.
10. Cook L, Verbrugge J, Schwantes-An TH, Schulze J, Foroud T, Hall A, et al. Parkinson's disease variant detection and disclosure: PD GENERation, a North American study. *Brain*. 2024;147(8):2668-79.
11. Schwarz S. *Pathophysiologie: Molekulare z, systemische Grundlagen von*, 2007. KWMV. *Pathophysiologie: Molekulare, zelluläre, systemische Grundlagen von Krankheiten*. 2007.
12. Williams-Gray CH, Worth PF. Parkinson's disease. *Medicine*. 2016;44(9):542-6.
13. Hess CW, Hallett M. The Phenomenology of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017;37(2):109-17.
14. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012;18:S85-S6.

15. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl:S2-7.
16. O'Callaghan C, Lewis SJG. Chapter Eighteen - Cognition in Parkinson's Disease. In: Chaudhuri KR, Titova N, editors. *International Review of Neurobiology.* 133: Academic Press; 2017. p. 557-83.
17. Buhmann C. Wirkungsfluktuationen bei Morbus Parkinson. Wie Sie die kontinuierlichere Stimulation der Dopaminrezeptoren erreichen. *Neurologie & Psychiatrie.* 2011;13:28-34.
18. Postuma RB, Berg D. The New Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:55-78.
19. Höglinger G. Tcea. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 20232023 [cited 2025 April 13]. Available from: <https://dgn.org/leitlinie/parkinson-krankheit>.
20. Graefe KH. Antiparkinsonmittel. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie.* 2., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2016. p. 308-19.
21. Robakis D, Fahn S. Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *CNS Drugs.* 2015;29(6):433-41.
22. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Brisbane (AU): Codon Publications; 2018. p. chapter 7.
23. Timpka J, Nitu B, Datieva V, Odin P, Antonini A. Device-Aided Treatment Strategies in Advanced Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:453-74.
24. Xu X, Fu Z, Le W. Exercise and Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol.* 2019;147:45-74.
25. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12(7):716-26.
26. Zhang CL, Han QW, Chen NH, Yuan YH. Research on developing drugs for Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2021;168:100-9.
27. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):203-12.
28. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Curr Biol.* 2020;30(1):R8-r9.
29. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016;7:19.

30. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, Lynskey MT. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021;116(5):1000-10.
31. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):223-8.
32. Charitos IA, Gagliano-Candela R, Santacroce L, Bottalico L. The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(3):407-17.
33. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-15.
34. United Nations. UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) - World Drug Report 2023. United Nations 2023 June 2023.
35. RIS - Gesamte Rechtsvorschrift für Suchtgiftverordnung, Fassung vom 23.04.2024, (2024).
36. Azofoifa A, Rexach-Guzmán BD, Hagemeyer AN, Rudd RA, Sauber-Schatz EK. Driving Under the Influence of Marijuana and Illicit Drugs Among Persons Aged ≥ 16 Years - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(50):1153-7.
37. <https://www.tws-law.at/impresum/>. Cannabis und der Führerschein TWS-Law; [cited 2024 April 11].
38. Division; HaM. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine;. 2017 Jan 12.
39. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winstock AR. No Smoke without Tobacco: A Global Overview of Cannabis and Tobacco Routes of Administration and Their Association with Intention to Quit. *Front Psychiatry*. 2016;7:104.
40. Guy G, Whittle B, Robson P. The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids. *Le Pharmacies Hospitalier*. 2008;43:56-7.
41. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use - basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *Int J Drug Policy*. 2018;52:87-96.
42. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Board on Population H, Public Health P, et al. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017.

43. Fachinformation. Sativex [2025 April 13]. Available from: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/013156/sativex-spray-27-mg-25-mg-zur-anwendung-in-der-mundhoehle>.
44. Parlament. Ö. Zusammenfassender Bericht der eingeholten Stellungnahmen aufgrund der EntschlieÙung des Nationalrats Nr. 27/E XXVI.GP betreffend Liberalisierung von Cannabis zu medizinischen Zwecken [cited 2025 April 13]. Available from: https://www.parlament.gv.at/dokument/XXVI/III/233/imfname_728963.pdf.
45. Fachinformation. Epidyolex [cited 2025 April 13]. Available from: https://www.oegfe.oegknvirtuell.at/wp-content/uploads/2021/05/210520_VV-MED-20240_SmPC_Booklet_AT_RZ.pdf.
46. Fachinformation. Canemes [cited 2025 April 13]. Available from: https://www.aop-health.com/fileadmin/user_upload/MediaLibrary_Germany/Canemes_Gebrauchsinformation.pdf.
47. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* 2011;5(1):1-8.
48. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, Lançon C. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(25):4112-8.
49. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(4):344-53.
50. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov MV, Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *J Neurosci.* 2019;39(42):8250-8.
51. Dhein S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology.* 2020;105(11-12):609-17.
52. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020;22(3):241-50.
53. Graves BM, Johnson TJ, Nishida RT, Dias RP, Savareear B, Harynuk JJ, et al. Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Sci Rep.* 2020;10(1):7160.
54. Meier E, Tessier KM, Luo X, Dick L, Thomson NM, Hecht SS, et al. Cigarette Smokers Versus Cannabis Smokers Versus Co-users of Cigarettes and Cannabis: A Pilot Study Examining Exposure to Toxicants. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(1):125-9.
55. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021;6(6):607-15.
56. Schouten M, Dalle S, Mantini D, Koppo K. Cannabidiol and brain function: current knowledge and future perspectives. *Front Pharmacol.* 2023;14:1328885.

57. Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516-25.
58. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003;83(3):1017-66.
59. Harkany T, Mackie K, Doherty P. Wiring and firing neuronal networks: endocannabinoids take center stage. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18(3):338-45.
60. Bodor AL, Katona I, Nyíri G, Mackie K, Ledent C, Hájos N, Freund TF. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci*. 2005;25(29):6845-56.
61. Hu SS, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:59-93.
62. Nyíri G, Cserép C, Szabadits E, Mackie K, Freund TF. CB1 cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABAergic axons. *Neuroscience*. 2005;136(3):811-22.
63. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-5.
64. Galiègue S, Mary S, Marchand J, Dussosoy D, Carrière D, Carayon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;232(1):54-61.
65. Spiller KJ, Bi GH, He Y, Galaj E, Gardner EL, Xi ZX. Cannabinoid CB(1) and CB(2) receptor mechanisms underlie cannabis reward and aversion in rats. *Br J Pharmacol*. 2019;176(9):1268-81.
66. Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):467-79.
67. Tanaka M, Sackett S, Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Front Neurol*. 2020;11:87.
68. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, Pawiński T, Sulkowska AJ. A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2778.
69. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2477-82.
70. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Öztürk E, Schibano D, Simsir Y, Navarro P, et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016;79(2):324-31.

71. Ng T, Gupta V, Keshock MC. Tetrahydrocannabinol (THC). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2024.
72. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Moreira FA, Guimarães FS. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(4):421-9.
73. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol.* 2007;150(5):613-23.
74. Brunetti P, Pichini S, Pacifici R, Busardò FP, Del Rio A. Herbal Preparations of Medical Cannabis: A Vademecum for Prescribing Doctors. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(5):237.
75. Zhai S, Shen W, Graves SM, Surmeier DJ. Dopaminergic modulation of striatal function and Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission.* 2019;126(4):411-22.
76. Liu Y, Bainbridge J, Sillau S, Rajkovic S, Adkins M, Domen CH, et al. Short-Term Cannabidiol with Δ -9-Tetrahydrocannabinol in Parkinson's Disease: A Randomized Trial. *Mov Disord.* 2024;39(5):863-75.
77. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Quality of Life Research.* 1995;4(3):241-8.
78. Chagas MHN, Zuardi AW, Tumas V, Pena-Pereira MA, Sobreira ET, Bergamaschi MM, et al. Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: An exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology.* 2014;28(11):1088-98.
79. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:17562864211018561.
80. Peball M, Krismer F, Knaus HG, Djamshidian A, Werkmann M, Carbone F, et al. Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease are Reduced by Nabilone. *Ann Neurol.* 2020;88(4):712-22.
81. Martinez-Martin P, Chaudhuri KR, Rojo-Abuin JM, Rodriguez-Blazquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, et al. Assessing the non-motor symptoms of Parkinson's disease: MDS-UPDRS and NMS Scale. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):37-43.
82. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama.* 2015;313(24):2456-73.