

Diplomarbeit

**Geschichte, Pharmakologie und moderne klinische Anwendung
von Cannabis sativa und seinen Wirkstoffen**

eingereicht von

Simon Pintar

Geb.Dat.: 9.5.1984

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Rudolf Schicho

Graz, am.....

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.

Graz, am.....

Zusammenfassung

Die Cannabispflanze – *Cannabis sativa* – findet seit tausenden von Jahren weltweit in der Medizin Verwendung. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, dem Leser ein Gesamtbild über die Geschichte, rechtliche Situation, Pharmakologie und die Einsatzmöglichkeiten dieser vielseitigen Pflanze zu vermitteln. Dementsprechend ist die Arbeit auch in einen allgemeinen Teil (Geschichte, Rechtssituation, Pharmakologie) und einen speziellen Teil (Review klinischer Studien aus den Jahren 2010 und 2011) gegliedert. Der allgemeine Teil behandelt eingangs den geschichtlichen und politischen Weg der Pflanze vom geschätzten Arzneimittel zum *Killerweed*. Anschließend folgt eine Aufarbeitung der österreichischen Rechtssituation zum generellen Gebaren mit Suchtmitteln und der Handhabung von Cannabis bzw. Cannabispräparaten im Speziellen. Das folgende Pharmakologiekapitel vermittelt dem Leser die chemischen und pharmakologischen Grundlagen, die nötig sind, um die Wirkungen und Wirkmechanismen von *Cannabis sativa* zu verstehen. Der spezielle Teil dieser Diplomarbeit ist eine Aufarbeitung der Ergebnisse klinischer Studien zum Thema aus den Jahren 2010 und 2011. Die Intention dahinter war es, die Studienreviews von Ben Amar (Aufarbeitung klinischer Studien zwischen 1975 und 2005) sowie von Hazekamp und Grotenhermen (2005-2009) fortzusetzen und so eine bis zum heutigen Tag durchgängige Dokumentation zur Verfügung zu stellen. In der abschließenden Diskussion wird sowohl auf gewonnene Erkenntnisse aus den begutachteten Studien als auch auf Fragen bzw. rechtliche und moralische Widersprüchlichkeiten, die dem Autor während des Schreibprozesses begegneten, eingegangen.

Abstract

The cannabis plant – *Cannabis sativa* – has been used as a medicine all over the world for thousands of years. The aim of this thesis is to give the reader an overall picture of the history, the legal situation, pharmacology and therapeutic possibilities of this multi-faceted plant. Accordingly, this paper has been divided into a general section (history, legal situation, pharmacology) and a section describing the clinical studies from the years 2010 and 2011. At the beginning, the general section deals with the historical and political journey the plant has taken from the valuable medicinal product to the *killer-weed*. Following this, the use and handling of narcotic substances in Austria in particular of cannabis and/or cannabis-based medicinal preparations are outlined. The chapter on pharmacology explains the chemical and pharmacological principles that are necessary in order to understand the effects and mechanism of action (MOA) of *Cannabis sativa* and cannabinoid compounds. In this diploma thesis special attention has been paid to the analysis of the results of clinical studies on Cannabis and cannabinoid compounds carried out in the years 2010 and 2011. The intention was to continue the reviews of Ben Amar (analysis of clinical studies with Cannabis and cannabinoid compounds between 1975 and 2005) as well as the review of Hazekamp and Grotenhermen (2005 - 2009) to provide a continuous documentation up to the present day. The final discussion focuses on the reviewed studies from the years 2010 and 2011 and on questions of legal and moral contradiction which the author was confronted with during the writing process.

Inhaltsverzeichnis

1	Methodik	8
2	Geschichte der medizinischen Verwendung des Hanfs (Cannabis sativa)	9
2.1	Vor Christi Geburt	10
2.2	Die Antike	11
2.3	Afrika	12
2.4	Europa im Mittelalter	13
2.5	Europa im 18. Jahrhundert	13
2.6	Die westliche Schulmedizin im 19. Jahrhundert	14
2.7	Das frühe 20. Jahrhundert	17
2.8	Die Prohibition	18
2.9	Das Wiederaufleben	19
3	Rechtliche Grundlagen der medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten in Österreich	20
3.0.1	Single Convention/Einzige Suchtgiftkonvention von 1961	20
3.0.2	Psychotropenkonvention	21
3.0.3	Wiener Konvention von 1988	21
3.1	Suchtmittelgesetz (SMG)	22
3.1.1	Grenzmengen von Suchtmitteln	23
3.1.2	Vorschriftswidrige Tathandlungen im Rahmen einer Selbstmedikation .	23
3.1.3	Ärztliche Verschreibungsmöglichkeiten	25
3.1.4	Suchtmittel im Straßenverkehr	25
4	Pharmakologische/Chemische Grundlagen	26
4.1	Klassifikation der Cannabinoide	26
4.1.1	Natürliche- bzw. Phytocannabinoide	26
4.1.2	Synthetische Analoga	27
4.1.3	Endocannabinoide und ihre Kongenere	29
4.2	Therapeutisch relevante chemische Bestandteile	29
4.2.1	Terpenoide/ätherische Hanföle	29
4.2.2	Cannabinoide	30
4.3	Das Endocannabinoidsystem	32
4.3.1	Die Cannabinoidrezeptoren	33
4.3.2	Rezeptorunabhängige Reizvermittlung	35
4.3.3	Endocannabinoide (eCBs)	35

4.4	Pharmakodynamik	38
4.4.1	Wirkmechanismus	38
4.4.2	Wirkprofil der wichtigsten Cannabinoide	38
4.5	Pharmakokinetik	38
4.5.1	Absorbtion	39
4.5.2	Distribution	41
4.5.3	Metabolisierung	41
4.5.4	Elimination	42
4.6	Risiken und Nebenwirkungen	43
4.6.1	Generelle Toxizität	43
4.6.2	Akute Nebenwirkungen	43
4.6.3	Chronische Nebenwirkungen	44
4.7	Erhältliche Cannabinoidpräparate	47
5	Review klinisch-kontrollierter Studien aus den Jahren 2010-2011	50
5.1	Aufbau	50
5.2	Zusammenfassung der klinischen Studien (2010-2011)	50
5.2.1	Akuter, chronischer und neuropathischer Schmerz	50
5.2.2	Übelkeit/Erbrechen/Appetit	53
5.2.3	Angststörungen	54
5.2.4	Entzündung	55
5.2.5	Spastik/Krämpfe	55
5.2.6	Sonstige Indikationen	57
5.3	Weitere Forschung	59
5.3.1	Offene Studien	59
5.3.2	Unkontrollierte Fallberichte	60
5.3.3	Befragungen	61
6	Diskussion	62
6.1	Wahrnehmung in Gesellschaft und Politik	62
6.2	Medizinischer Nutzen	64
6.2.1	Duldung natürlicher Cannabinoide/Cannabis Flos?	64

Abkürzungsverzeichnis

Δ 8-THC	Δ 8-Tetrahydrocannabinol
Δ 9-THC	Δ 9-Tetrahydrocannabinol
11-OH- Δ 9-THC		11-Hydroxy- Δ 9-Tetrahydrocannabinol
2-AG	2-Arachidonoglycerol
ACTH	Adrenocorticotropisches Hormon
AEA	Anandamid/Arachidonylethanolamid
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
CB ₁	Cannabinoid Rezeptor 1
CB ₂	Cannabinoid Rezeptor 2
CBC	Cannabichromen
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CBME	Cannabis based medicinal extract
CBN	Cannabinol
CINV	Chemotherapy induced nausea and vomiting
COPD	Cronic obstructive pulmonary disease
DPN	Diabetische Neuropathie
EC	Endocannabinoidsystem
eCB	Endocannabinoid
ESK	Einziges Suchtgiftkonvention
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FBN	Federal Bureau of Narcotics
FM	Fibromyalgie
GABA	γ - Aminobuttersäure
GFP	Gesunde freiwillige Probanden
GPCR	G-protein-coupled receptor
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale
I-QOL	Incontinence Quality of Life
INN	International non-proprietary name
IOM	Institute of Medicine
iVm	in Verbindung mit
LD ₅₀	Letale Dosis
LH	Luteinisierendes Hormon
LSD	Lysergsäurediethylamid
NPS	Neuropathic Pain Score
NRS	Numerische Ratingskala

NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OBC	Overall Bladder Condition
PEA	Palmitoylethanolamid
PV	Psychotropenverordnung
QOL	Quality of Life
RDS	Reizdarmsyndrom
RIS	Rechtsinformationssystem
SAD	Social Anxiety Disorder
SDS	Severity of Dependence Scale
SGG	Suchtgiftgesetz
SGV	Suchtgiftgrenzmengenverordnung
SIDS	Sudden infant death syndrome
SMG	Suchtmittelgesetz
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPST	Public speaking Test
ssp.	subspecies
SSPS-N	Negative Self-statement Scale
STH	Somatotropin Hormon/Wachstumshormon
StVO	Straßenverkehrsordnung
SV	Subjektive Veränderung
SV	Suchtgiftverordnung
Tc	Technetium
THC	Tetrahydrocannabinol
THC-COOH	11-nor-9-Carboxy-THC
THCV	Tetrahydrocannabivarin
TPS	Total Pain Score
TRPV1	Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VAMS	Vicual Analogue Mood Scale
VAS	Visuelle Analogskala
VorlV	Vorläuferstoffverordnung

Abbildungsverzeichnis

2.1	Zeichnung aus dem <i>Contrafayt Kreuterbuch</i> von Otto Brunfels	9
4.1	Cannabinoid-Biosynthese	28
4.2	Strukturformel von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	29
4.3	Strukturformel von Cannabidiol	32
4.4	Pharmakokinetik von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	41
4.5	Zeitlicher Verlauf der THC-Distribution im menschlichen Körper	42
4.6	Metabolisierung von Δ^9 -THC	42
6.1	Prozentsatz der oberösterreichischen Bevölkerung, der die entsprechende psychoaktive Substanz für sehr gefährlich einschätzt	63

Tabellenverzeichnis

2.1	Chemische Bestandteile von Cannabis	10
4.1	Subklassen der Cannabinoide	30
4.2	Vergleich des THC und CBD Gehaltes einiger medizinischer und Drogenhanf- arten sowie wilder Cannabissorten	33
4.3	Wirkprofil der Cannabinoide	39
4.4	Gegenüberstellung der pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigen- schaften von THC und CBD	40
5.1	Zahl der Studien und der beobachteten Patienten	50
5.2	Offene Studien, Fallberichte und Befragungen (2010-2011)	59

1 Methodik

Um die Fragestellung dieser Arbeit zu beantworten, griff der Autor im Zuge der Recherche auf verschiedene Quellen zurück.

In der einleitenden historischen Aufarbeitung der Thematik wurde ausschließlich aus den angegebenen Lehrbüchern zitiert. Ziel dieses Kapitels war es, dem Leser einen geschichtlichen Überblick zu verschaffen und die damit verbundene ethische und politische Thematik dieses sensiblen Themas zu beleuchten.

Die Recherche zum rechtlichen Teil stützte sich größtenteils auf die Originalgesetztexte aus dem Webportal des Rechtsinformationssystems des Bundeskanzleramtes der Republik Österreich (RIS). Dieser Teil der Arbeit soll auf Grauzonen und Gefahren hinweisen, in die sich Patienten sowie behandelnde Ärzte im Falle einer Medikation mit psychotropen Cannabinoiden begeben könnten.

Im Zuge der Arbeit zum pharmakologischen Teil dieser Arbeit griff der Autor sowohl auf die Recherche aus den angegebenen Lehrbüchern als auch auf die Originaltexte wissenschaftlicher Arbeiten zurück. Hierbei wurden anerkannte Datenbanken wie *PubMed* oder *ClinicalTrials* verwendet. Um dem Leser ein Verständnis der wissenschaftlichen Daten aus den Ergebnissen des speziellen Teils dieser Diplomarbeit (Review klinischer Studien aus den Jahren 2010 und 2011) zu ermöglichen, war es notwendig, die pharmakologischen Grundlagen zur Thematik aufzuarbeiten.

Der spezielle Teil dieser wissenschaftlichen Arbeit besteht aus einem Review klinischer Studien zur medizinischen Verwendung von Cannabis und Cannabinoiden. Im Jahr 2006 veröffentlichte der kanadische Wissenschaftler Ben Amar ein Review [1], das die Ergebnisse aus klinischen Studien, die mit Cannabis und Cannabinoiden in den Jahren zwischen 1975 und 2005 durchgeführt wurden, abhandelt. Arno Hazekamp und Franjo Grotenhermen publizierten im Jahr 2010, mit dem Ziel, die Arbeit Amars lückenlos fortzusetzen, ein ebensolches Review zu klinischen Studien der Jahre 2005 bis 2010 [2].

Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, die Arbeit Ben Amars, Hazekamps und Grotenhermens fortzuführen und umfasst die Ergebnisse klinischer Studien aus den Jahren 2010 und 2011 zusammen. Die systematische Datensuche erfolgte anhand der wissenschaftlichen Datenbank *PubMed* (betrieben von der US National Library of Medicine), die 20 Millionen Einträge (auch aus einigen kleineren Datenbanken) fasst. Es wurde ebenfalls auf die Datenbank der *International Association for Cannabinoid Medicine* zurückgegriffen, die einen ausführlichen Überblick zu klinischen Studien, Umfragen und Case Reports gibt. Nach der anfänglichen Datensichtung wurden unkontrollierte Case-Reports und Surveys aussortiert, sodass zum Ende nur noch kontrollierte klinische Studien in das Review aufgenommen wurden. Aber auch die stattgefundenen offenen Studien, Fallberichte und Umfragen finden der Vollständigkeit halber Erwähnung und können nachgelesen werden.

2 Geschichte der medizinischen Verwendung des Hanfs (*Cannabis sativa*)

Bereits seit tausenden von Jahren verwendet die Menschheit beinahe jeden Teil der Cannabispflanze. Sei es zu Kultzwecken, als Basis für Textilien und Seile, zur Papiererzeugung, als Rauschmittel oder zu medizinischem Nutzen. Cannabis zählt zu den vielseitigsten und widerstandsfähigsten Pflanzen der Welt. Es wächst schnell und ist wetterbeständig.



Abbildung 2.1: Zeichnung aus dem *Contrafayt Kreuterbuch* von Otto Brunfels, 1532 [3]

Der Hanf zählt zu den zweihäusigen Pflanzenarten und ist demnach getrenntgeschlechtlich. Er besitzt mit seinen gezahnten, fünf- bis siebenfingrigen Blättern ein sehr charakteristisches Äußeres. Männliche Pflanzen wachsen höher (sie erreichen bis zu 7 Meter) und schlanker, mit pollengefüllten Blütenständen an ihrer Spitze. Sie werden aufgrund ihrer Wirkstoffarmut hauptsächlich zur Faser- und Futtergewinnung kultiviert. Ihre weiblichen Gegenstücke wachsen eher in die Breite und produzieren in ihren großen Blütenständen die durch eine harzige Substanz geschützten Samenkörner. Das Harz enthält die meisten der Hauptwirkstoffe wie z.B. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) und Cannabidiol (CBD). Im Ganzen kann die Pflanze aber mit weit über 400 verschiedenen Inhaltsstoffen – davon allein über 60 Cannabi-

noide – aufwarten (siehe Tabelle 2.1). Die weiblichen Pflanzen sind daher für die Gewinnung von Inhaltsstoffen und zur therapeutischen Verwendung von größerer Bedeutung [4, 5].

Die Begriffe *Marijuana* oder *Gras* bezeichnen gemeinhin die getrockneten Blätter und Blütenstände der weiblichen Pflanzen. Ihr THC-Gehalt liegt bei im Freien wachsenden Pflanzen meist zwischen 0,5 und 7%, wobei er bei in Treibhäusern gezogenen Pflanzen sogar 10 bis 20% erreichen kann. Unter *Haschisch* versteht man das meist zu Platten gepresste, je nach Sorte olivgrüne bis schwarze Harz der Cannabispflanze, dessen THC-Gehalt von 5 bis über 30% reichen kann. Das seltener erhältliche *Haschischöl* (dunkler Harzextrakt) erreicht mit 60 bis 70% die höchsten THC-Konzentrationen [6].

Die folgende Einleitung gibt einen geschichtlichen und geographischen Überblick über die Herkunft und Verwendung von Cannabis.

Tabelle 2.1: Chemische Bestandteile von Cannabis [3]

	Chemische Klasse	Bekannt
1	Cannabinoide	66
2	Stickstoffverbindungen	27
3	Aminosäuren	18
4	Proteine, Glykoproteine und Enzyme	11
5	Zucker und verwandte Verbindungen	34
6	Hydrocarbone	50
7	Einfache Alkohole	7
8	Einfache Aldehyde	12
9	Einfache Ketone	13
10	Einfache Säuren	21
11	Fettsäuren	22
12	Einfache Ester und Laktone	13
13	Steroide	11
14	Terpene	120
15	Nichtcannabinoide Phenole	25
16	Flavonoide	21
17	Vitamine	1
18	Pigmente	2
19	Elemente	9
Gesamt		483

2.1 Vor Christi Geburt

Die Verwendung von Cannabis als Heilmittel kann in einigen Kulturen bis lange vor Christi Geburt nachverfolgt werden. Als seine Heimat gilt Zentralasien. Es wird behauptet, dass Cannabis bereits vor 7000 Jahren in der babylonischen Kultur Verwendung fand. Die ersten dokumentierten Beweise für den Gebrauch der Pflanze finden sich in China. Das Alter dort gefundener Pflanzenüberreste wurde mittels C14-Methode auf 4000 vor Christus datiert. Eine erste Schilderung der therapeutischen Verwendung erhalten wir im chinesischen Kräuterbuch *Shen Nong Ben Cao Jing* oder *Pên-tsao Ching*, das im ersten oder zweiten Jahrhundert nach Christus verfasst wurde. Es beruft sich auf mündliche Überlieferungen aus der Zeit Kaisers

Shên-nung ca. 3000 vor Christus. Hanfsamen waren zu dieser Zeit ein weit verbreitetes chinesisches Nahrungsmittel. Doch auch die psychoaktive, halluzinogene Wirkung wurde neben der Fähigkeit Senilität zu lindern – eine Indikation, die auch heute wieder im Raum steht – erwähnt [5].

Weitere überlieferte Dokumente stammen ebenfalls aus China sowie Ägypten. Der berühmte chinesische Arzt Hua t’uo soll 200 nach Christus ein Anästhetikum namens *Ma-jo* – ein mit Wein versetztes Hanfpräparat – für chirurgische Zwecke verwendet haben [3].

Hieroglyphen und Überreste von Fasern und Pollen zeugen davon, dass Cannabis im alten Ägypten sowohl als Räuchermittel als auch zur Behandlung von Augenleiden und zur Geburtseinleitung eingesetzt wurde. Zahlreiche Berichte über einen ähnlichen Gebrauch wurden in der sumerischen und akkadischen medizinischen Literatur etwa 2000 vor Christus niedergeschrieben und später in der Bibliothek des assyrischen Königs Ashurbanipal aufbewahrt [5].

Von China gelangte die Pflanze ca. 800 vor Christus nach Indien, wo sie anfangs primär als Rauschmittel in Kulthandlungen, jedoch bald auch als Heilmittel einen festen Platz einnahm. In den indischen *Atharva Veden* fand sie als heiliges Kraut *Bhang* Erwähnung [5]. Hanf war seither eine der am meisten gebrauchten Heilpflanzen in der indischen Ayurveda-Medizin. Es existieren Überlieferungen aus Persien und Tibet, wo bereits um 500 vor Christus Cannabis als Anästhetikum bei Operationen Nutzen gefunden haben soll. Assyrische Fragmente aus Kräuterbüchern beschreiben den medizinischen Gebrauch von Cannabispräparaten bereits rund 700 Jahre vor Christus recht genau [3].

2.2 Die Antike

Herodot beschrieb die rituelle Verbrennung von Cannabis als Teil von Begräbniszeremonien der skythischen Nomaden im fünften vorchristlichen Jahrhundert. Nach dem Tod eines Königs errichteten die Skythen kleine Zelte, krochen hinein, warfen Cannabissamen (oder Blüten) auf rotglühende Steine und inhalierten den Rauch, wobei sie „vor Freude aufheulten“. Es ist gut möglich, dass die Skythen den rituellen Gebrauch von Cannabis im mittleren Osten verbreiteten, denn als Reitervolk dienten sie sowohl in der Kavallerie Philipps von Macedonien als auch Alexanders des Großen in seinen Feldzügen durch Persien zum Hindu Kush [7].

Auch den Griechen und Römern war Hanf einerseits als Faserpflanze zur Herstellung von Stoffen und Seilen, andererseits als Basis für vielerlei Heilmittel bekannt. Erstmalige Erwähnung in einer okkzidentalischen medizinischen Schrift findet Hanf ca. 50 nach Christus in der Arzneimittellehre *Materia Medica* des Dioskurides (Arzt in Neros Armee; 1. Jhdt n. Chr.) [5].

„Gebauter Hanf. Der Hanf – einige nenn ihn Cannabion, andere Schoinostrophon, Asterion – ist eine Pflanze, welche im Leben sehr viel Verwendung findet zu flechten der kräftigsten Stricke. er hat denen der Esche ähnliche übelriechende Blätter, lange einfache Stengel und eine runde Frucht, welche reichlich genossen, die Zeugung vernichtet. Grün zu Saft verarbeitet und eingeträufelt, ist sie ein gutes Mittel gegen Ohrenleiden“ [8].

Plinius der Ältere schreibt in seiner *Naturalis Historia*, dass Cannabissamen „...das Genital impotent machen und ihr Saft Würmer und Insekten aus den Ohren vertreibe. Jedoch auf Kosten eines Kopfschmerzes!“ [7] Galen – einer der berühmtesten Ärzte der Antike – beschreibt in zwei seiner Schriften blähungswidrige, aphroditische und, wenn im Übermaß genossen, psychoaktive Wirkungen des Hanfs. Cannabissamen seien schwer zu verdauen und verursachen Kopfschmerzen, aber:

„Gekocht und zum Dessert nach dem Essen genossen stimuliert es den Appetit zu trinken und im Übermaß genossen schickt es einen warmen und toxischen Dampf zum Kopf.“ [7]

Es herrschte zur damaligen Zeit ein eindeutiges empirisches Wissen über die Vielseitigkeit und die Wirkung dieser Pflanze und so wurde sie sowohl oral als auch topisch, per inhalationem, vaginal und als Darmspülung medizinisch gebraucht [5].

Archäologischen Aufzeichnungen und Pollenfunden zufolge brachten die Römer die Pflanze während ihrer Herrschaft über England (bis ins 5. Jahrhundert nach Christus) nach Großbritannien. Auch das Inselvolk wusste ihre Heilkraft, aber auch die Fasern und Samen zu nutzen. Kunde davon geben die beiden Schriften *Lacnunga* und *The Old English Herbarium Manuscript V*, in dem es heißt:

„For wounds take this plant which one calls *chamepithys* and another name *hemp*, pound it and lay it onto the wound; if the wound be very deep then take the sap and wring it into the wound. For pain of the innards take the same plant, give it to drink, it takes away the pain“ [5, 9].

Mit dem Niedergang des römischen Reiches und dem gleichzeitigen Aufstreben von Byzanz gelangten die klassischen antiken Medizinschriften schließlich in die arabische Welt. Ihre Popularität erreichte dort im 10. Jahrhundert ihren Höhepunkt. Anders als in der Antike hatte hier anstatt von Opium Haschisch eine größere Bedeutung als Heil- und Rauschpflanze. Viele geschätzte arabische Ärzte wie Al-Biruni, Maimonides oder Avicenna verweisen in ihren Schriften auf die nutzenbringende Verwendung von Cannabis und erweitern darin die von den Römern und Griechen übernommenen Indikationen. Desgleichen mahnen sie jedoch vor dem schon damals herrschenden Missbrauch der Pflanze [3].

Der Untergang des arabischen Reiches im 13. Jahrhundert bedeutete gleichzeitig den Abstieg der arabisch-orientalischen Medizin, die später das Fundament der Schulmedizin des westlichen Mittelalters darstellte [3].

2.3 Afrika

Es ist bekannt, dass Cannabis in Afrika bereits seit mindestens sechs Jahrhunderten geraucht wird. Man geht davon aus, dass arabische Händler die Pflanze von Ägypten ausgehend entlang der Ostküste Afrikas verbreiteten. Die meisten Berichte der volkstümlichen Verwendung von Cannabis zu medizinischem Nutzen stammen von weißen Entdeckern und Kolonialisten des 19. und 20. Jahrhunderts. Die Hottentotten verwendeten die Pflanze diesen Berichten zufolge zur Linderung von Schlangenbissen, die Sotho zur Geburtshilfe. Im Süden Afrikas setzt man

Hanf in der Volksmedizin seit jeher unter dem Namen *Dagga* als Heilmittel zur Linderung von Malaria, Sepsis, Anthrax, Dysenterie und Asthma ein [7]. Auch während Napoleons katastrophalen Ägyptenfeldzugs der Jahre 1798-1801 lernten viele seiner Soldaten die Effekte von Haschisch zu schätzen. Sein Apotheker Rouyer schrieb daraufhin einen Artikel, der den Gebrauch der Substanz durch die ägyptische Bevölkerung behandelte [7]. Zu ebendieser Zeit wurde (wie bereits durch Papst Innozenz VIII im Jahr 1484; siehe Kapitel 2.4) versucht, Cannabis in Europa zu verbieten, was diesmal jedoch fehlschlug [5].

2.4 Europa im Mittelalter

Im Europa des Frühmittelalters wurde die Cannabispflanze, vor allem aber ihr Samen und das daraus gewonnene Öl zur Behandlung von Husten, Gelbsucht und Geschwülsten aller Art hoch geschätzt. Einige Werke, in denen Hanf zu dieser Zeit Erwähnung fand, sind das *Capitulare de Villis*, das *Breviarium* Karls des Großen sowie die Heilmittellehre *Physica* der berühmten Äbtissin Hildegard von Bingen um 1150. In den nachfolgenden Jahrhunderten beschreiben die meisten Autoren von Kräuter- und Arzneibüchern die Wirkung von Hanf in ihren Werken. Unter ihnen auch Paracelsus [3].

Im Jahr 1484 verbat Papst Innozenz VIII die Verwendung von Cannabis. Als unheiliges Sakrament der Satansmesse wurde es dem Hexenkult zugeschrieben und verschwand so im Untergrund [3]. Erst im 16. Jahrhundert erwähnte der bedeutende französische Prosa-Autor François Rabelais Cannabis in seinem Romanzyklus *Gargantua und Pantagruel* unter einem Pseudonym wieder [4]. Die meisten europäischen Ärzte übernahmen die klassischen Indikationen, während englische Mediziner die Liste der Anwendungsgebiete um Krankheiten wie Gelbsucht und Kolik, Entzündungen des Kopfes, Krämpfe und Kontrakturen oder nächtliches Bettnässen erweiterten. Garcia de Orta beschrieb 1563 als erster Europäer die psychoaktive Wirkung des indischen Hanfs und verbreitete so im Westen das öffentliche Wissen darum [5].

Während des 17. Jahrhunderts verschwand das Interesse an den Kräuterbüchern allmählich und wich im Laufe der Aufklärung einem zunehmend wissenschaftlichen medizinischen Ansatz [5].

2.5 Europa im 18. Jahrhundert

Auch im 18. Jahrhundert wurde, wie in den Epochen zuvor, meist aus den Hanfsamen gewonnene Öle oder Emulsionen als tatsächliches Medikament oder als Basis zur Herstellung von Salben verwendet [7].

Die europäischen Botaniker hatten jedoch im Gegensatz zu ihren chinesischen Kollegen eine falsche Auffassung von der Zweihäusigkeit der Pflanze. Bisher war die langlebigere und buschigere Pflanze als männlich und die schlanker wachsende als weiblich beschrieben worden. In Wirklichkeit verhält es sich aber genau gegensätzlich. Linnaeus (Carl von Linnée) erkannte diesen Umstand als erster westlicher Wissenschaftler und korrigierte den Fehler, als er die Pflanze 1753 als *Cannabis sativa* klassifizierte. 1783 beschrieb der französische Naturforscher Lamarck den indischen Hanf *Cannabis indica* als separate Spezies [7].

Dieser in der europäischen Medizin bisher nur wenig bekannten indischen Cannabispflanze stand man trotz des geschätzten Nutzens des einheimischen Hanfs zweifelnd gegenüber. Die be rauschenden Effekte und die damit vermutete Schädlichkeit ließen die Europäer der exotischen Pflanze anfangs mit Vorsicht begegnen, bis sich der indische Hanf Mitte des 19. Jahrhunderts in der westlichen Schulmedizin durchzusetzen vermochte. Er fand auch in der Homöopathie Freunde und ist – unterteilt in *Cannabis sativa* (einheimischer Hanf) und *Cannabis indica* (indischer Hanf) – eines der ersten homöopathischen Arzneimittel überhaupt [3].

2.6 Die westliche Schulmedizin im 19. Jahrhundert

Im beginnenden 19. Jahrhundert beschränkte sich die Verwendung des Hanfs immer noch vorwiegend auf die Nutzung der einheimischen Hanfsamen. Eine erste Ausführung zur Brauchbarkeit des fremdländischen indischen Hanfs – vor allem gegen Nervenbeschwerden – lieferte der Apotheker und Botaniker Theodor Friedrich Ludwig Nees von Esenbeck im Jahr 1830 [10].

Der junge, in Kalkutta stationierte, irische Arzt *William B. O' Shaughnessy* verhalf dem indischen Hanf im Jahr 1839 mit seiner Studie *On the Preparation of the Indian Hemp or Gunja* [11] in der europäischen Schulmedizin zum Durchbruch. Der Ire übernahm das indische Volkswissen über die Pflanze und erforschte ihre Wirkung zuerst im Tierversuch, später an Menschen und sich selbst. Er behandelte unter anderem Rheumatismus, Starrkrampf, Delirium tremens, Cholera, Tollwut und Krämpfe mit zum Teil großen Erfolg, wobei er sich von der krampflösenden Wirkung des Hanfs begeistert zeigte und ihn als *Antikonvulsivum von größtem Wert* beschrieb [3, 5]. Bereits 1831 hatte der Mediziner die moderne Flüssigelektrolyt-Therapie für Cholera entdeckt [7].

In Europa griff man die neuen Erfahrungen aus Indien mit großem Enthusiasmus zur (symptomatischen) Behandlung von Tollwut und Starrkrampf auf, denen man bis dato äußerst hilflos gegenübergestanden war. Noch viel mehr hoffte man jedoch mit der neuen Medizin ein Heilmittel gegen die zu der Zeit in Europa wütende Cholera gefunden zu haben, die allein in Mitteleuropa zehntausende Tote gefordert hatte. Und tatsächlich erwies sich die neuartige Medizin als äußerst potentes Antiemetikum. O' Shaughnessy hatte Cholera-kranken jede halbe Stunde 20 Tropfen seines auf Alkohol basierenden Cannabisextraktes verabreicht und herausgefunden, dass sich daraufhin das Erbrechen und der Durchfall, die diese Krankheit zur damaligen Zeit so fatal machten, üblicherweise einstellten [7].

Aufgrund der erfolgreichen Experimente namhafter Mediziner wie der Franzosen Louis Aubert-Roche (zur Bekämpfung der Pest) oder des Psychiaters Jaques Joseph Moreau de Tours setzten nun viele Ärzte dieses neue Heilmittel in der Therapie ein. Moreau de Tours, der mit seinem Buch *Du Hachich et de l'aliénation mentale* [12] wohl den Grundstein der experimentellen Psychiatrie legte, war selbst eines der Gründungsmitglieder des *Club des Hachichins*, der im Paris der 1840er Jahre ins Leben gerufen worden war und einen großen Teil der damaligen Künstlerelite anzog [3, 5].

Zwischen den Jahren 1840 und 1900 erschienen infolge der Begeisterung für die erfolgreiche Behandlung von Tollwut, Tetanus und Cholera in Europa und Nordamerika mehr als 100 Artikel bezogen auf den therapeutischen Wert von Cannabis [7]. O' Shaughnessy, Aubert-

Roche und Moreau de Tours können wohl als Pioniere des Hanfgebrauchs im Europa des 19. Jahrhunderts bezeichnet werden.

Eine Vorreiterrolle nahmen Mediziner der Kolonialmächte England und Frankreich ein, welche die nötigen Rohstoffe günstig und in großen Mengen aus ihren Kolonien Indien, Ägypten und Algerien beziehen konnten. Im Laufe der Zeit wurden die von O' Shaughnessy bereits bekannten Einsatzgebiete für Haschisch grundlegend erweitert und die Pflanze zeigte sich ob seiner antikonvulsiven Wirkung insbesondere im Kampf gegen den damals gefürchteten Wundstarrkrampf als sehr potent. In Folge der Euphorie um die vielfältigen Wirkungen erschienen in den folgenden Jahren zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten (unter ihnen auch die Doktorarbeit des bulgarischen Arztes Basil Béron *Über den Starrkrampf und den indischen Hanf als wirksames Heilmittel gegen denselben* [13]), die unter anderem oft auf Selbstversuche gestützt waren [3, 5].

Einen der wichtigsten wissenschaftlichen Beiträge zur Cannabisforschung lieferte eine Expertenkommission der englischen Regierung mit dem *Indian Hemp Report*. Dieser wurde 1894 in den indischen Kolonien erhoben und hatte zum Ziel, die Gewinnung und den Handel sowie die Effekte von Cannabis auf die Gesamtbevölkerung zu untersuchen. Außerdem sollte erhoben werden, ob ein etwaiges Verbot gerechtfertigt sei. Die Kommission gelangte zu dem Urteil, dass es nicht erforderlich sei, den Anbau, die Herstellung von Hanfzubereitungen sowie deren Vertrieb zu verbieten [3, 5].

Nichtsdestotrotz lehnte ein Teil der Medizinerschaft die Verwendung ab, weil sie sie für unwirksam oder gar gefährlich hielt. Der größte Teil der Ärzte, die sich über längere Zeit mit Cannabis als Heilmittel beschäftigt hatte, stuft es aber als wertvolles Medikament (etwa zur Behandlung von Schmerzzuständen, Schlafstörungen und Agitiertheit, Keuchhusten, Depressionen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Juckreiz, Gebärmutterblutungen, Gonorrhö, Morbus Basedow oder Malaria) ein [3, 5].

Königin Viktorias Leibarzt Sir John Russel Reynolds, der über 30 Jahre Erfahrung mit der Pflanze gesammelt hatte, schätzte sie als Sedativum, als Mittel gegen Dysmenorrhö, Neuralgien, Migräne und spezielle epileptische und choreatische Muskelspasmen. Er hielt die Ärzteschaft jedoch zu einem verantwortungsvollen Umgang mit der Arznei an. Um etwaige toxische Effekte zu verhindern, sollte mit sehr geringen Dosen begonnen und bis zur Beschwerdelinderung nach oben titriert werden. [5].

Von Europa gelangte Haschisch nach Amerika, wo es wie sonstwo auch auf Grund seiner psychoaktiven Wirkung zuerst in Künstlerkreisen, etwa bei den Literaten Fitz Hugh Ludlow (*The Hasheesh Eater*, 1857) und Louisa May Alcott (*Passionate Play*, 1869) Anklang fand. In Paris ließen sich Künstler wie Gautier, Baudelaire und Dumas – allesamt Mitglieder des *Club des Hachichins* – von der Wirkung der Droge inspirieren [3, 5].

Aber auch in der amerikanischen Medizin konnte sich Cannabis 1860 nach einem ausführlichen Bericht des *Committee on Cannabis indica* der Ohio State Medical Society schließlich durchsetzen. Dieser berichtete von erfolgreicher Behandlung bei Bauchschmerzen, Geburtspsychosen, chronischem Husten, Gonorrhö und dem Nutzen von Cannabis bei neuropathischen oder durch Entzündungen verursachten Schmerzzuständen [4, 7].

„A teaspoonful of the above was to be taken, three times a day, in a wine-glassful of simple syrup. From this time she recovered rapidly, and in six weeks her cough disappeared entirely, and up to the present time (Feb. 26th, 1859), a period of nine months, there has been no return, and her general health is better than it has been for six years“. [14]

Auch die Bürgerkriegsedition des U.S.-Militärarzneibuches widmete dem *Extractum Cannabis* vier Seiten. Unter anderem werden darin seine aphrodisischen, appetitsteigernden, schlaffördernden, schmerzstillenden und antikonvulsiven Eigenschaften behandelt [7].

Vorerst übernahmen viele der amerikanischen Ärzte die bereits aus Europa bekannten Anwendungsgebiete. Sie experimentierten jedoch schon bald an neuen Indikationen wie Bronchitis und Asthma. Der Siegeszug der Arznei setzte sich auch in den Vereinigten Staaten fort und so wurde sie schon bald in die nationale *Pharmakopoe* (offizielle amtliche Vorschriften für die Zubereitung, Beschaffung, Prüfung und Vorratshaltung zahlreicher Arzneimittel der Apotheker) aufgenommen [3].

Ein Problem, mit dem die behandelnden Ärzte von jeher zu kämpfen hatten, war die immer unterschiedliche Potenz der verschiedenen Extrakte. Daher wurden zu dieser Zeit weltweit Bemühungen unternommen, ein Standardpräparat mit einer einheitlichen Dosis-Wirkungs-Kurve zu finden. Schließlich erkannten die Amerikaner nach indischem Vorbild die Wichtigkeit, die Bestäubung der weiblichen Pflanzen unter allen Umständen zu verhindern. Sie trennten die weiblichen von den männlichen Pflanzen und bis 1918 war das in den USA gezogene Cannabis seinem indischen Pendant an Qualität ebenbürtig. Die westliche *Sinsemilla-* (*span.: ohne Samen*) *Kultivierung* war geboren. Seit 1975 ist diese die häufigste Anbauform zur Produktion von Marihuana in Nordamerika und Europa. Die weiblichen Pflanzen bleiben durch die Trennung von ihren männlichen Gegenstücken unbefruchtet und können so bis zur späteren Ernte weiter reifen. Sie produzieren anstatt der Samen zusätzliche Blüten, die so aus ihren Harzdrüsen eine viel größere Menge des wirkstoffhaltigen Cannabisharzes freisetzen [3, 7].

Bis 1930 brachten die beiden amerikanischen Unternehmen Parke-Davis und Eli Lilly Cannabisextrakte und -tinkturen auf den Markt, die bei einer Dosis von 10 mg eine einheitliche Effektivität zeigten [7]. Es ist auch interessant zu erwähnen, dass Cannabis im 19. Jahrhundert oft mit Opium und Capsicumextrakten kombiniert wurde und damit eine Schmerzlinderung erzielt werden konnte, die sogar der Wirksamkeit heutiger Schmerzmedikamente voraus war. Erst jetzt wird die ausgezeichnete Wirksamkeit von Cannabis in Kombination mit Opiaten wiedererkannt und erfolgreich in der Schmerztherapie eingesetzt [5].

Die Jahre 1880 bis 1900 können als Höhepunkt der Erforschung, Verbreitung und Verschreibung von Hanf als Medizin genannt werden. Eine Vorreiterrolle in der Erforschung und Herstellung von Cannabispräparaten nahm Ende des 19. Jahrhunderts die in Darmstadt beheimatete Firma E. Merck ein. Auch Konkurrenzfirmen wie Bourroughs, Wellcome & Co. aus England sowie die zuvor erwähnten amerikanischen Unternehmen Parke-Davis & Co. und Eli Lilly oder Squibb stellten hochwertige Produkte her und verhalfen dem Hanf zu bisher nie da gewesener Beliebtheit. Die meisten der auf dem Markt befindlichen Zubereitungen wurden oral eingenommen. Etwa ein Drittel war zur äußeren Anwendung gedacht. Einige der Präparate wurden inhalativ zugeführt, wobei sich Asthmazigaretten (die unter anderem auch

Cannabis enthielten) besonderer Beliebtheit erfreuten. Die aus Edinburgh stammenden Brüder Smith vertrieben 1846 das erste industriell hergestellte Präparat *Cannabin*. Beherrschten Mitte des 19. Jahrhunderts noch Monopräparate den Markt, so setzten sich im Laufe der Zeit zusehends Kombinationszubereitungen wie das außerordentlich beliebte *Bromidia* durch. Dieses Schlafmittel – ein Kombinationspräparat aus Haschisch, Bromkalium, Chloralhydrat und Bilsenkraut – wurde in der Schweiz bis 1959 als betäubungsmittelpflichtiges Medikament verordnet [3].

2.7 Das frühe 20. Jahrhundert

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war man im Rahmen der pharmazeutischen Revolution vermehrt bestrebt, die Hintergründe der Wirkweise von Medikamenten auf zellulärer Ebene zu verstehen. Wissenschaftler suchten dieses aktive Prinzip von Cannabis in einer zunehmenden Zahl chemischer Arbeiten zu entdecken und der pragmatische Forschungsansatz vergangener Dekaden ging verloren.

Die Schweiz hatte bisher die Forschungsarbeit dem Ausland überlassen. Nun, zu Beginn des 20. Jahrhunderts, interessierte sich das Land mit seiner aufstrebenden chemischen Industrie mit Sitz in Basel (Firmen Ciba und Hoffmann-La Roche & Cie.) immer stärker für die Erforschung und Abtrennung der pharmakologisch wirksamen Bestandteile von Haschisch [3, 5].

In Amerika verbreitete die Firma Squibb Anfang des 20. Jahrhunderts ein Kombinationspräparat aus Morphium und Cannabis namens *Chlorodyne*, das als Heilmittel gegen Magenprobleme verschrieben wurde. Eli Lilly und Parke-Davis stellten jeweils Produkte her, die antikonvulsive, sedierende, analgetische und hypnotische Effekte versprachen [4].

In den 1940er und 1950er Jahren nahm die medizinische Verwendung und Erforschung von Cannabis weltweit, jedoch am spürbarsten in den USA, ab. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts waren sie fast vollständig von der Bildfläche verschwunden. Was waren die Ursachen?

1. Die *medizinische Weiterentwicklung* brachte für alle Hauptanwendungsgebiete spezifische Medikamente hervor. So wurden z.B. Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten wie Tetanus oder Cholera entwickelt. Ebenso verdrängten chemisch entwickelte Schlafmittel und Schmerzmedikamente die Cannabinoide.
2. Die *unterschiedliche Wirksamkeit* der Haschischpräparate war von jeher bereits aufgefallen. Da der Hauptwirkstoff von Cannabis lange Zeit nicht isoliert werden konnte, entschieden Faktoren wie die Herkunft der Pflanzen, die Lagerung, das Alter und die Herstellungsweise der Arzneien über die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit eines Medikaments.
3. Durch *Lieferungsengpässe aus Produktionsländern* wie Indien, Afghanistan oder dem Libanon (vor allem auf Grund der beiden Weltkriege) gestaltete es sich immer schwieriger, erstklassigen indischen Hanf nach Europa zu importieren. Die Preise – sowohl für das Grundprodukt als auch für die fertigen Arzneien – stiegen daraufhin massiv an.

4. Aufgrund *immer strengerer rechtlicher Einschränkungen* auf nationaler und internationaler Ebene wurde der Handel und die Verwendung von Cannabis fortlaufend erschwert [3].

2.8 Die Prohibition

Die Geschichte der Hanfprohibition hat ihren Ursprung in den USA. Dort begann vor dem ersten Weltkrieg eine fundamentale Bewegung – angeführt von einer puritanischen weißen Oberschicht – ihren Kampf gegen Genussmittel aller Art. Bis zum Jahr 1929 hatten bereits 16 Bundesstaaten im Südwesten der USA ein Verbot des Gebrauchs von Hanf erlassen. Ein wertvolles Instrument zur Unterdrückung und Diskriminierung der traditionell hanfrauchenden südamerikanisch- und afrikanischstämmigen Bevölkerung [15].

1930 wurde das *Federal Bureau of Narcotics (FBN)* unter der Leitung von Harry Anslinger zur nationalen Koordination der Drogenbekämpfung gegründet. 1931 begann Anslinger mit seiner groß angelegten Hetzkampagne gegen den Hanf. Er arbeitete dabei mit äußerst unlauteren Mitteln. Amtliche Plakate mit Horrorgeschichten von *Marijuanasüchtigen, bestialischen Dämonen voller irrer Lust zu töten, der Killerdroge Marijuana* etc. wurden im ganzen Land verteilt [15].

1931 erhielt der Gefängnisarzt A. E. Fossier 2000 \$ für die Erarbeitung der Studie *Marihuana Bedrohung*. Sie kam zu folgendem Schluss:

„Die herrschende Rasse und die aufgeklärtesten Länder sind alkoholisch, derweil die Rassen und Nationen, die Hanf und Opium verfallen sind, (...) sowohl geistig als auch physisch zu Grunde gegangen sind.“ [15]

Natürlich fehlte alledem jegliche wissenschaftliche Grundlage. Doch die Hetze zeigte Wirkung und so war der Gebrauch von Hanf bis 1935 in praktisch jedem amerikanischen Bundesstaat verboten. Der vom amerikanischen Präsidenten Roosevelt 1937 unterzeichnete *Marijuana Tax Act* sollte prohibitiv wirken und besteuerte den Transport einer Unze (ungefähr 30 Gramm) Cannabis auf bis zu 100 \$. Damit konnten Hanfkonsumenten nun offiziell auch wegen Steuerhinterziehung belangt werden. 1941 wurde die Pflanze knapp 90 Jahre nach ihrer Einführung wieder aus der U.S. *Pharmakopoe* gestrichen [15].

Auf der anderen Seite kam der so genannte *La Guardia Report*, eine unabhängige Studie, die 1939 von New Yorks Bürgermeister La Guardia in Auftrag gegeben und 1944 veröffentlicht wurde, zum Schluss einer relativen Unbedenklichkeit der Droge. Anslinger blieb seiner harten Linie trotzdem treu und verbreitete weiterhin Propaganda. Unter anderem behauptete er, Cannabis verursache irreversible Hirnschäden, zerstöre die Zeugungsfähigkeit und sei schlimmer als Heroin. 1951 propagierte und etablierte er die Einstiegs- bzw. Umstiegstheorie, laut der Marijuanakonsum zwangsweise zu härteren Drogen führe. Heute wissen wir, dass Cannabis sogar erfolgreich zur Linderung der Entzugssymptomatik Suchtkrankter (Benzodiazepine, Opiate etc.) eingesetzt werden kann [3]. Der von Anslinger verbreitete Glaube hält sich trotz aller Aufklärung jedoch in großen Teilen der Gesellschaft bis in die Gegenwart. Die Kriminalisierung des Hanfkonsums erreichte in den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts mit absurden Geld- und Freiheitsstrafen ihren Höhepunkt [15].

Mit der Gründung der UNO konnte Anslinger seine Kampagne weltweit verbreiten. Die USA (als Hauptgeldgeber) machten Anslinger 1947 zum Vorsitzenden der UN-Drogenkommission. Bis 1954 setzte er in der WHO die Meinung durch, Hanf zeige in keiner Weise therapeutischen Wert. Sein größter Coup gelang Anslinger in der *UNO Single Convention on Narcotic Drugs* von 1961. Darin wurde Hanfkraut und dessen Harz in Liste I Narkotika wie Morphin und ähnlichen Substanzen gleichgestellt. Im Namen der Gesundheit und des Wohls der Menschheit mussten sich alle unterzeichnenden Staaten – auch Österreich – dem Vorbild der USA anschließen. Anslinger hatte auf voller Linie gesiegt und offen zugegeben, das Marijuana-Verbot sei vor allem eine politische Machtdemonstration der USA [15]. In Österreich gilt die Single Convention neben dem Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe und der Wiener Konvention von 1988 immer noch als Basis des nationalen Suchtmittelgesetzes.

2.9 Das Wiederaufleben

1964 gelang es Raphael Mechoulams Forschungsteam in Israel schließlich Tetrahydrocannabinol (THC), den psychoaktiven Hauptwirkstoff von Cannabis, zu isolieren und zu synthetisieren [16]. Bald schätzte man auch die analgetische, antiphlogistische, immunmodulatorische, antiemetische sowie appetitsteigernde Wirkung des Stoffes im Rahmen der Behandlung von AIDS und der Symptome einer Chemotherapie. Auch Patienten mit konservativ nicht heilbaren Krankheiten konnten von den oben genannten Eigenschaften der Substanz profitieren. In den 70er Jahren begaben sich in den meisten Ländern der westlichen Welt jedoch sowohl Ärzte als auch Patienten noch in die Gefahr einer Verurteilung, wenn sie Cannabis verwendeten [5].

Zur selben Zeit erschloss sich schließlich mit der Behandlung von Glaukom ein weiteres Einsatzgebiet für die totgeglaubte Medizin [4].

Howlett und seinem Team gelang es 1988 schließlich, den spezifischen Cannabinoidrezeptor CB1 im Hirn zu isolieren, was eine Revolution in der Cannabisforschung bedeutete [17]. 1992 wurde von Devane und seinen Forschern Anandamid, das erste endogene Cannabinoid, im Gehirn nachgewiesen [18]. 1993 entdeckte Munro mit seinem Team den peripheren Cannabinoidrezeptor CB2 auf Immunzellen [19]. Endlich war es gelungen, die Wirkweise der Substanz nach jahrtausendelangem medizinischen Gebrauch biochemisch nachvollziehbar zu machen [5].

Auch die Forschung um den nicht-psychoaktiven Wirkstoff des Hanfs – Cannabidiol (CBD) – machte spürbare Fortschritte. Forscher fanden Dosislevels, bei denen Patienten mit spastischen Bewegungsstörungen, Epilepsie, Multipler Sklerose und Chorea Huntington messbar und signifikant geholfen werden konnte. Desweiteren wurden die Wechselwirkungen zwischen den psychotropen und non-psychotropen Wirkstoffen des Hanfs untersucht. Man fand heraus, dass Cannabidiol die medizinisch erwünschten Wirkungen des THC verstärkte, wobei es die nicht erwünschten psychoaktiven Effekte blockierte [20].

Mittlerweile produzieren Firmen wie *The Pharm GmbH*, *Delta 9 Pharma* (in Österreich *Provita Pharma GmbH*) und *Bionorica Ethics Austria GmbH* ein synthetisches Cannabinoid namens *Dronabinol*, das in den USA unter dem Handelsnamen *Marinol*® vertrieben wird. (siehe auch Kapitel 4.7) Das Präparat wird mit unterschiedlichem Erfolg für dieselben Indikationen wie gewöhnliches Cannabis verschrieben. Es muss sich jedoch den Vorwurf einer schwierigeren Dosisfindung gefallen lassen [20].

3 Rechtliche Grundlagen der medizinischen Verwendung von Cannabisprodukten in Österreich

Um auf die rechtlichen Gegebenheiten im Umgang mit Cannabis in der Medizin eingehen zu können, bedarf es einer kurzen grundlegenden Darlegung über den Aufbau der österreichischen Rechtsprechung in Bezug auf Suchtmittel. Wie bereits in Kapitel 2.8 auf Seite 18 kurz angesprochen, bezieht sich die österreichische Drogengesetzgebung (Das Suchtmittelgesetz SMG) im wesentlichen auf drei internationale Übereinkommen und regelt den Verkehr und die Handhabung illegaler Drogen und psychotroper Substanzen sowie derer Vorläuferstoffe [21].

3.0.1 Single Convention/Einzige Suchtgiftkonvention von 1961

Im Laufe des Kapitels 2.8 wurde bereits eingehend auf die Entstehung dieses internationalen Abkommens unter Führung der USA eingegangen. Was waren nun ihre inhaltlichen Hauptpunkte? Die Vertragsparteien – Österreich war am 3.3.1978 beigetreten – verpflichteten sich im Namen der Volksgesundheit und des öffentlichen Wohles:

„... vorbehaltlich ihrer Verfassungsordnung die erforderlichen Maßnahmen, um jedes gegen dieses Übereinkommen verstoßende Anbauen, Gewinnen, Herstellen, Ausziehen, Zubereiten, Besitzen, Anbietung, Feilhalten, Verteilen, Kaufen, Verkaufen, Liefern – gleichviel zu welchen Bedingungen –, Vermitteln, Versenden – auch im Durchfuhrverkehr –, Befördern, Einführen und Ausführen von Suchtgiften sowie jede nach Ansicht der betreffenden Vertragspartei gegen dieses Übereinkommen verstoßende sonstige Handlung, wenn vorsätzlich begangen, mit Strafe zu bedrohen sowie schwere Verstöße angemessen zu ahnden, insbesondere mit Gefängnis oder sonstigen Arten des Freiheitsentzugs.“ (Art. 36, Abs. 1a) [22]

Ungeachtet des vorhergehenden Absatzes können die Vertragsparteien laut Abs. 1b:

„... wenn Süchtige derartige Verstöße begangen haben, entweder als Alternative zur Verurteilung oder Bestrafung oder zusätzlich zur Verurteilung und Bestrafung vorsehen, daß derartige Süchtige Maßnahmen der Behandlung, Aufklärung, Nachbehandlung, Rehabilitation und der sozialen Wiedereingliederung in Übereinstimmung mit Artikel 38 Absatz 1 unterzogen werden.“ [22]

Die im Anhang der Konvention zu findende Erklärung der Republik Österreich zu Artikel 36 besagt, dass die in dieser Bestimmung enthaltene Verpflichtung ebenso durch die Schaffung

von Verwaltungsstraftatbeständen erfüllt werden kann, die eine angemessene Ahndung für die genannten Verstöße vorsehe [22].

Artikel 2 des Vertrages beinhaltet außerdem eine Anführung des Vorgehens mit allen unter Kontrolle stehenden Stoffen, die in den Anhängen I-III taxativ zusammengefasst sind. Hanfkraut und -harz wurden im Geburtsjahr der Konvention durch die Initiative des damaligen Vorsitzenden der UN-Drogenkommission – Harry Anslinger – in den Anhang I und III (ausgenommen Extrakte und Tinkturen) aufgenommen und somit im Gebaren Stoffen wie Heroin, Kokain oder Hydromorphon gleichgestellt (siehe Seite 18) [15, 22].

3.0.2 Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe (Psychotropenkonvention)

Im Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe wird die Handhabung von Stoffen und Zubereitungen, die in der Medizin Verwendung finden und missbraucht werden können, geregelt.

Laut Artikel 1 bezeichnet der Ausdruck *psychotroper Stoff* jeden in Anhang I bis IV der einzigen Suchtgiftkonvention aufgeführten natürlichen und synthetischen Stoff oder natürlichen Ausgangsstoff. Als Zubereitung wird jede Lösung oder Mischung verstanden, die einen oder mehrere psychotrope Stoffe enthält. Da die in den Anhängen I-IV angeführten Stoffe in der Single Convention noch nicht erfasst und berücksichtigt wurden, war es notwendig, auch diese Substanzen einem geltenden Gesetz zuzuordnen. Es handelt sich hierbei zu einem großen Teil um Psychopharmaka [23].

Die Republik Österreich behielt sich auch hier das Recht vor, die Strafbestimmungen (Art. 22) in Fällen geringerer Schwere durch die Schaffung von Verwaltungsstraftatbeständen zu erfüllen, die eine angemessene Ahndung für die darin genannten Verstöße vorsehen [23].

3.0.3 Übereinkommen der Vereinten Nationen gegen unerlaubten Verkehr mit Suchtgiften und psychotropen Stoffen (Wiener Konvention) von 1988

Das Wiener Abkommen wurde am 20. Dezember 1988 mit dem Ziel beschlossen, die Herstellung, den Schmuggel, den unerlaubten Handel sowie jede andere unerlaubte Abgabe aller in der ESG und Psychotropenkonvention angeführten Substanzen einzuschränken. Es ist ein völkerrechtlicher Vertrag der Vereinten Nationen und bindet wie auch die Single Convention und die Psychotropenkonvention alle Vertragsparteien anhand des internationalen Rechts. Die Vertragsparteien verpflichteten sich den unerlaubten Verkehr mit Suchtmitteln strafrechtlich zu verfolgen, Verstöße gegen das Suchtmittelgesetz als Straftat einzustufen und zu ahnden, Erlöse aus Suchtmitteldelikten zu konfiszieren, Geldwäscherei von Gewinnen aus Suchtgiftdelikten zu bestrafen, die Abzweigung von Vorläuferstoffen zur Suchtgiftherstellung zu verhindern und die internationale Rechtshilfe zu forcieren. Das Abkommen trat in Österreich mit der Neufassung des Suchtmittelgesetzes 1998 in Kraft [24].

Dementsprechend verpflichteten sich die Vertragsparteien im Übereinkommen unter anderem dazu, die Durchsetzung gesetzlicher Bestimmungen über die Einziehung von Gewinnen aus gewerblichen Suchtmitteldelikten und die Verbesserung der Rechtshilfe bei Ermittlungen und Strafverfolgungen – im Sinne einer weitgehend repressiven Drogenpolitik – zu verfolgen [24].

3.1 Bundesgesetz über Suchtgifte, psychotrope Stoffe und Vorläuferstoffe/Suchtmittelgesetz (SMG)

Das ursprüngliche österreichische Suchtgiftgesetz (SGG) trat 1951 in Kraft. Es erfuhr in den Jahren 1971, 1978, 1989 und 1985 Novellierungen und wurde 1998 schließlich vom Suchtmittelgesetz (SMG) abgelöst. Dieses beinhaltet fünf Verordnungen sowie eine Kundmachung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales und wurde seither in den Jahren 1998, 2001, 2002, 2007, 2008, 2010 und 2010 abgeändert [21].

1. Die Suchtgiftverordnung (SV)
2. Die Psychotropenverordnung (PV)
3. Die Vorläuferstoffverordnung (VorIV)
4. Die Suchtgiftgrenzmengenverordnung (SGV)
5. Die Kundmachung über Einrichtungen und Vereinigungen mit Betreuungsangebot für Personen im Hinblick auf Suchtgiftmissbrauch

[21]

Suchtgifte

Als Suchtgifte sind all jene Substanzen und deren Zubereitungen zu verstehen, die durch die Einzige Suchtgiftkonvention von 1961 in Anbetracht ihrer „Erzeugung, des Besitzes, des Verkehrs, der Ein-, Aus- und Durchfuhr, der Handhabung oder Anwendung“ geregelt sind. Es war von Seiten des Gesundheitsministers notwendig, alle in der ESK angeführten Substanzen in einer Verordnung auch als Suchtgifte im Sinne des SMG zu klassifizieren. Zu ihnen zählen beispielsweise Cannabis, Opiate oder Kokain, aber auch die Substanzen LSD, Psilocybin sowie Amphetamin (und seine Derivate) und Phencyclidin. (Substanzen der Anhänge I und II der Konvention über psychotrope Substanzen von 1971) Die SMG regelt nicht nur den Umgang mit den taxativ angeführten Suchtgiften, sondern auch den mit ihren Derivaten [21].

Psychotrope Stoffe

Als psychotrope Stoffe werden all jene Substanzen bezeichnet, die in den Anhängen III und IV der Psychotropenkonvention von 1971 aufgelistet werden (z.B. Benzodiazepine). Die Psychotropenkonvention regelt im Gegensatz zur Einzigen Suchtgiftkonvention nur die Handhabung der in ihr vollständig angeführten Substanzen und nicht auch die ihrer Derivate [23].

Vorläuferstoffe

Als Vorläuferstoffe werden Substanzen verstanden, die zur Herstellung von Suchtgiften und psychotropen Stoffen verwendet werden. Eine Liste dieser Stoffe findet sich im Anhang der EU-Verordnungen Nr. 3677/90 vom 13. Dezember 1990 und Nr. 3769/92 vom 21. Dezember 1992. Zu ihnen zählen etwa Aceton, Schwefelsäure und Salzsäure. Viele dieser Stoffe besitzen

ein gerechtfertigtes Dasein in der Industrie und Privathaushalten und sind daher schwer bis nicht kontrollierbar [25].

Ein Ziel der Wiener Konvention von 1988 war es, die Handhabung und den Handel mit diesen Substanzen zu regeln. Zu diesem Zweck wurde eine EU-Richtlinie erlassen, die in Österreich national anhand der Vorläuferstoffverordnung verwirklicht wurde [21, 24].

3.1.1 Grenzmengen von Suchtmitteln

Das Maß für die geringe Menge einer Substanz ist für alle in den Anhängen der Suchtgiftverordnung angeführten Stoffe in der am 1. Jänner 1998 in Kraft getretenen Suchtgiftgrenzmengenverordnung geregelt. Im Fall von Δ 9-Tetrahydrocannabinol und dessen stereochemischen Varianten beläuft sich diese Grenzmenge auf 20 Gramm der reinen Substanz. In der Praxis sieht das Gesetz demnach etwa den Besitz einer Menge von weniger als 200 Gramm Cannabis mit einem THC-Gehalt von 10% noch als geringe Menge und somit als Eigenbedarf an. Bei Besitz einer Menge von über 20 Gramm der Reinsubstanz wird vom Gesetzgeber automatisch von Handel mit Suchtmittel ausgegangen und der Inhaber strafrechtlich verfolgt. Hanfprodukte mit einem THC-Gehalt von weniger als 0,3% werden nicht als Suchtgift eingestuft und unterliegen damit auch nicht dem SMG [26, 27].

Der Besitz einer geringen Menge THC ist zwar nicht straffrei, beim erstmaligen Verstoß wird jedoch keine Strafanzeige erstattet. Der Betroffene muss sich allerdings gemäß § 35 SMG in einer Probezeit von höchstens zwei Jahren zur regelmäßigen Abgabe von Urinproben einfinden, um seine Abstinenz zu belegen. Gelegenheitskonsumenten sollen durch diese Maßnahme vor einer übermäßigen Kriminalisierung und Stigmatisierung durch eine Verurteilung bewahrt werden. Laut dem Grundsatz *Therapie statt Strafe* erfordert die Zurücknahme der Anzeige ein Kommentar der Gesundheitsbehörde. Gemäß § 11 des SMG entscheidet dieses über eine etwaige Zuführung des Angezeigten zu gesundheitsbezogenen Maßnahmen wie Psychotherapie, Entzug oder amtsärztlichen Untersuchungen. In der Strafe wird auch bei Patienten, die Cannabis aus medizinischer Veranlassung zu sich nehmen, keine Ausnahme gemacht [21, 26, 27].

3.1.2 Vorschriftswidrige Tathandlungen im Rahmen einer Selbstmedikation

Einige Patienten mit chronischen Krankheiten oder Patienten, denen die Kosten von Dronabinol von Seiten der Krankenkassen nicht erstattet werden, greifen oft aus großem Leidensdruck heraus zur Selbstmedikation mit Cannabis.

Der Konsum von Cannabis ist im SMG nicht explizit verboten. Da nach § 27 Abs. 1 des SMG alle den Konsum ermöglichenden Handlungen wie der *Erwerb, Besitz, die Ein- und Ausfuhr, Beförderung, Erzeugung, das Anbieten, die Überlassung* und die *Verschaffung* von Suchtgiften strafbare Tathandlungen darstellen, begeben sich Konsumenten dennoch in den Rahmen der Illegalität [21].

Für Konsumenten von Cannabis sind vor allem die Vergehen des *Erwerbes* und *Besitzes*, aber auch der Erzeugung von Hanfprodukten von Bedeutung. Hinsichtlich des *Erwerbes* von Suchtgiften gilt es zu sagen, dass vor dem Gesetz die Entgeltlichkeit der Beschaffung kein

Kriterium darstellt. Somit fällt nach §27 des SMG auch geschenktes Suchtgift unter den Tatbestand des Erwerbes [21, 28].

Der Begriff *Besitz* ist von Seiten des Gesetzes dahingehend definiert, dass darunter auch die Innehabung, d.h. der Gewahrsam ohne Besitzeswillen, verstanden wird (zum Beispiel bei Weitergabe eines Joints in einer Runde) [28].

Der Anbau der Hanfpflanze ist unter gewissen Umständen unter Strafe gestellt. Hierbei ist der Zweck der Kultivierung zur Suchtgiftgewinnung entscheidend. Unabhängig vom THC-Gehalt der Pflanzen ist der Anbau von Cannabis zu Zwecken, die nicht der Suchtmittelgewinnung dienen, straffrei [21, 26, 28].

Unter den Begriff *Erzeugung* fallen hingegen alle Handlungen, durch welche Suchtgift hergestellt oder gewonnen wird. Im Fall von Cannabis liegt der Tatbestand der unerlaubten Erzeugung dann vor, wenn die suchtgifthaligen Anteile wie die Cannabisblüten, die Fruchtstände und das Harz von den Pflanzen getrennt werden. Gemäß § 6 iVm § 44 SMG kann dieses Vergehen als Verwaltungsübertretung mit einer Geldstrafe von 36.300 Euro oder ersatzweise einer Freiheitsstrafe von bis zu sechs Wochen bestraft werden [21, 26, 28].

Die einzige nach §6a des SMG (Anbau von Pflanzen der Gattung Cannabis zwecks Gewinnung von Suchtgift für die Herstellung von Arzneimitteln) in Österreich zum Anbau von Pflanzen

„der Gattung Cannabis zwecks Gewinnung von Suchtgift für die Herstellung von Arzneimitteln sowie damit verbundene wissenschaftliche Zwecke“ berechnete Institution

ist die *Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH* mit Sitz in Wien (oder eine zu diesem Zweck gegründete Tochtergesellschaft). Dieses Unternehmen ist laut §6 Abs. 2, 3 SMG auch berechtigt zum Besitz und zur Abgabe an Gewerbetreibende mit einer Berechtigung zur Herstellung von Arzneimitteln und Giften und zum Großhandel mit Arzneimitteln und Giften gemäß § 94 Z 32 der Gewerbeordnung von 1994 [21].

Strafmaß

Wer vorschriftswidrig

„Suchtgift erwirbt, besitzt, erzeugt, befördert, einführt, ausführt oder einem anderen anbietet, überlässt oder verschafft, Opiummohn, den Kokastrauch oder die Cannabispflanze zum Zweck der Suchtgiftgewinnung anbaut oder psilocin-, psilocin- oder psilocybinhaltige Pilze einem anderen anbietet, überlässt, verschafft oder zum Zweck des Suchtgiftmissbrauchs anbaut“ [21]

wird laut §27 SMG im Falle einer geringen Menge (persönlicher Gebrauch) mit einer Freiheitsstrafe bis zu sechs Monaten oder einer Geldstrafe bis zu 360 Tagessätzen belangt. Im Falle einer größeren Menge erhöht sich das Strafmaß auf eine Freiheitsstrafe von bis zu einem Jahr oder eine Geldstrafe von bis zu 360 Tagessätzen [21].

Besondere Härte im Strafmaß (Freiheitsstrafe von bis zu 3 Jahren) ist für Angeklagte vorgesehen, welche eine Straftat gewerbsmäßig begehen, einer kriminellen Vereinigung angehören

oder Minderjährigen den Konsum von Suchtgift ermöglichen. Auf der anderen Seite gilt für Suchtkranke, welche die Tat zur Beschaffung von Suchtmitteln für den Eigengebrauch begehen, ein milderndes Strafmaß von nur bis zu einem Jahr [21].

3.1.3 Ärztliche Verschreibungsmöglichkeiten

§ 14 der Suchtgiftverordnung (SGV) untersagt es Ärzten

„Suchtgifte in Substanz, Arzneien, die mehr als ein Suchtgift enthalten, ausgenommen zugelassene Spezialitäten; Zubereitungen aus Heroin, Cannabis, Cocablättern, Ecgonin und den in Anhang V dieser Verordnung angeführten Stoffen“ [29]

zu verschreiben. Demnach ist es in Österreich nur möglich, Cannabispräparate auf synthetischer Basis per Suchtgiftrezept zu verordnen, und nicht etwa wie in einigen Staaten der USA das natürliche *medical Marijuana (Cannabis Flos)*.

3.1.4 Suchtmittel im Straßenverkehr

Das Lenken und die Inbetriebnahme eines Fahrzeuges in einem durch Alkohol oder Suchtgift beeinträchtigten Zustand ist laut § 5 Abs. 1 der österreichischen Straßenverkehrsordnung verboten [30].

Besonders dafür geschulte und von der Behörde dazu ermächtigte Polizeibeamte sind berechtigt, bei jedem Fahrzeuglenker, wenn Verdacht der Beeinflussung durch Suchtgift besteht, eine Überprüfung des Speichels auf Suchtgiftspuren durchzuführen. Dies erfolgt mittels Speichelvortestgeräten oder -streifen. Ergibt der Test einen positiven Nachweis von Suchtgiftspuren oder verweigert der Verdächtige die Untersuchung, so wird dieser gemäß § 5 Abs. 9 iVm Abs. 5 StVO der Untersuchung durch einen hierzu ermächtigten Arzt zugeführt, um eine Blutabnahme durchzuführen. Wer zum Arzt gebracht wird, hat die Untersuchung/Blutabnahme auch vornehmen zu lassen. Ist aufgrund der Blutprobe anzunehmen, dass die zum Arzt gebrachte Verdächtige Person Suchtgift missbraucht, wird dieser Umstand anstelle einer Strafanzeige der Gesundheitsbehörde (Bezirksverwaltungsbehörde nach Hauptwohnsitz der untersuchten Person) gemeldet und anhand der §§ 12 bis 14 iVm § 11 SMG vorgegangen. § 11 SMG sieht gesundheitsbezogene Maßnahmen wie die ärztliche Überwachung des Gesundheitszustands, ärztliche Behandlung einschließlich der Entzugs- und Substitutionsbehandlung, klinisch-psychologische Beratung und Betreuung, Psychotherapie sowie psychosoziale Beratung und Betreuung vor [21, 30].

Wer in einem durch Alkohol oder Suchtgift beeinträchtigten Zustand ein Fahrzeug lenkt oder in Betrieb nimmt, begeht nach § 99 Abs. 1b StVo eine Verwaltungsübertretung und wird zusätzlich mit einer Geldstrafe von 800 Euro bis 3.700 Euro, im Falle der Uneinbringlichkeit mit Arrest von einer bis sechs Wochen bestraft [21, 30].

4 Pharmakologische/Chemische Grundlagen

Das System des Zusammenspiels der Cannabinoide mit dem menschlichen Körper ist Millionen von Jahren alt. Ein körpereigenes Rezeptorsystem kann durch eine Reihe pflanzlicher, synthetischer sowie endogener Stoffe angeregt werden und vermittelt eine Vielzahl von Effekten. Auf der anderen Seite überträgt Cannabis eine Reihe nicht-rezeptorvermittelter Effekte, die das wissenschaftliche Interesse erregen. Der größte Teil der Inhaltsstoffe des Hanfs (siehe Tabelle 2.1) kommt allgegenwärtig in der Tier- und Pflanzenwelt vor, besitzt pharmakologisch bzw. toxikologisch aber wenig Wert [31]. Folgendes Kapitel geht näher auf die Klassifizierung, die pharmakologischen Eigenschaften exogener wie endogener Cannabinoide und das körpereigene *Endocannabinoidsystem* ein.

4.1 Klassifikation der Cannabinoide

Mechoulam und Gaoni definierten 1967 den Begriff *Cannabinoid* als kollektive Bezeichnung für einige Sauerstoff enthaltende aromatische C₂₁ Hydrokarbon-Verbindungen, die natürlich in der Pflanze *Cannabis sativa L.* vorkommen [32]. Heute ist ausgehend von dieser Definition eine Erweiterung des Begriffes notwendig. So wird dieser Name nun für alle natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten chemischen Verbindungen, welche die Wirkungen von pflanzlichen Cannabinoiden imitieren oder eine ähnliche Molekülstruktur aufweisen, verwendet. Es werden heute also alle chemischen Verbindungen unter diesem Namen zusammengefasst, die an Cannabinoidrezeptoren binden. Dadurch war es aber auch notwendig, diese heterogene Gruppe in zahlreiche Untergruppen zu gliedern, die eine Vielzahl natürlicher und synthetischer Verbindungen einschließen. Natürliche Verbindungen werden gemeinhin in *pflanzlich* und *tierisch* unterteilt. Ihre synthetische Varianten hingegen erfahren eine Klassifizierung in *klassisch* oder *nicht-klassisch*. 1999 schlug David W. Pate den Namen *Phytocannabinoide* vor, um von der Cannabispflanze produzierte C₂₁-Verbindungen zu bezeichnen [3, 5, 33].

4.1.1 Natürliche- bzw. Phytocannabinoide

In *Cannabis sativa* kommen wie in Tabelle 2.1 ersichtlich über 60 verschiedene Cannabinoide vor. Diese Pflanzenbestandteile werden anhand zweier Nomenklatursysteme durchnummeriert: Dem *Monoterpensystem*, das hauptsächlich in Europa verwendet wird und dem in den USA bevorzugten *Dibenzopyransystem* [3].

Über den ursprünglichen Nutzen der natürlichen Wirkstoffe des Hanfs ist man sich immer noch uneinig. Man vermutet, dass Phytocannabinoide anfangs gebildet wurden, um als Giftstoffe Fressfeinde und Krankheitserreger fernzuhalten. Phytocannabinoide besitzen auch

tatsächlich pestizide und fungizide Eigenschaften und hemmen das Wachstum gewisser Tierarten. Pollan warf 2001 hingegen die Theorie der *botany of desire* auf, die besagt, dass die psychotropen Eigenschaften der Pflanzencannabinoide im Laufe der Zeit attraktiv für gewisse Tierarten wurden und so zur Verbreitung der Pflanze beitrugen [34].

Phytocannabinoide werden in den epidermalen drüsigen Trichomen der Pflanze durch Kondensation eines Terpenoids mit einem Phenol geformt. Aus dieser Reaktion entsteht Cannabigerol (CBG), das darauf durch einer Reihe von Enzymen zu über 60 weiteren Phytocannabinoiden umgeformt wird. Von ihnen nehmen Tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ und $\Delta 8$ -THC), Cannabidiol (CBD), Cannabichromen (CBC), CBG-Monomethylether (CBGM) und einige Propylanaloga so wie Cannabidivarin (CBDV) und Tetrahydrocannabivarin (THCV) den Hauptanteil ein [5]. Die meisten pflanzlichen Cannabinoide treten verglichen mit den Hauptsubstanzen jedoch nur in sehr kleinen bis kleinsten und daher in ihrer Wirksamkeit meist unbedeutenden Mengen auf. Die vier pharmakologisch wichtigsten Vertreter sind:

- $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC)
- Cannabidiol (CBD)
- Cannabigerol (CBG)
- Cannabichromen (CBC)

Diese Verbindungen treten in den lebenden Pflanzen vorwiegend als deren Carboxylsäurederivate auf. $\Delta 9$ -THC gilt als die psychoaktivste Substanz unter ihnen, während CBD für viele der zur medizinischen Verwendung nützlichen Wirkungen verantwortlich sein dürfte. Durch lange Lagerung oder Sonnenexposition zerfällt THC zu Cannabinol (CBN). CBN entsteht beispielsweise in altem Haschisch und war das erste Cannabinoid, das von Chemikern im 19. Jahrhundert isoliert werden konnte [5].

Das Verhältnis von THC zu CBD (*THC:CBD-Ratio*; siehe Kapitel 4.2.2) und der quantitative Phytocannabinoidanteil sind aussagekräftige Faktoren zur Unterscheidung verschiedener Biotypen von *Cannabis indica*. In *Cannabis indica* ssp. *indica* beträgt der totale Phytocannabinoidanteil beispielsweise 14% und das Verhältnis der Inhaltsstoffe THC:CBD oft bis zu 100:1. Auf der anderen Seite unterscheidet sich *Cannabis indica* ssp. *afghanica* mit einem totalen Phytocannabinoidanteil von 25% und einer THC:CBD-Ratio von 2:1 bis 1:2 sehr stark davon [5].

4.1.2 Synthetische Analoga

Klassisch

Als *klassische* synthetische Analoga werden jene künstlichen Variationen der Cannabinoid-Molekülgrundstruktur verstanden, denen die natürliche Cannabinoid-Ringstruktur und auch deren Sauerstoffatome erhalten geblieben sind [3].

Das erste im Labor geschaffene synthetische Cannabinoidmedikament heißt *Snyhexyl*. Es ähnelt in seiner Struktur noch stark $\Delta 9$ -THC und besitzt ca. 30% dessen pharmakologischer bzw. toxikologischer Potenz [36].

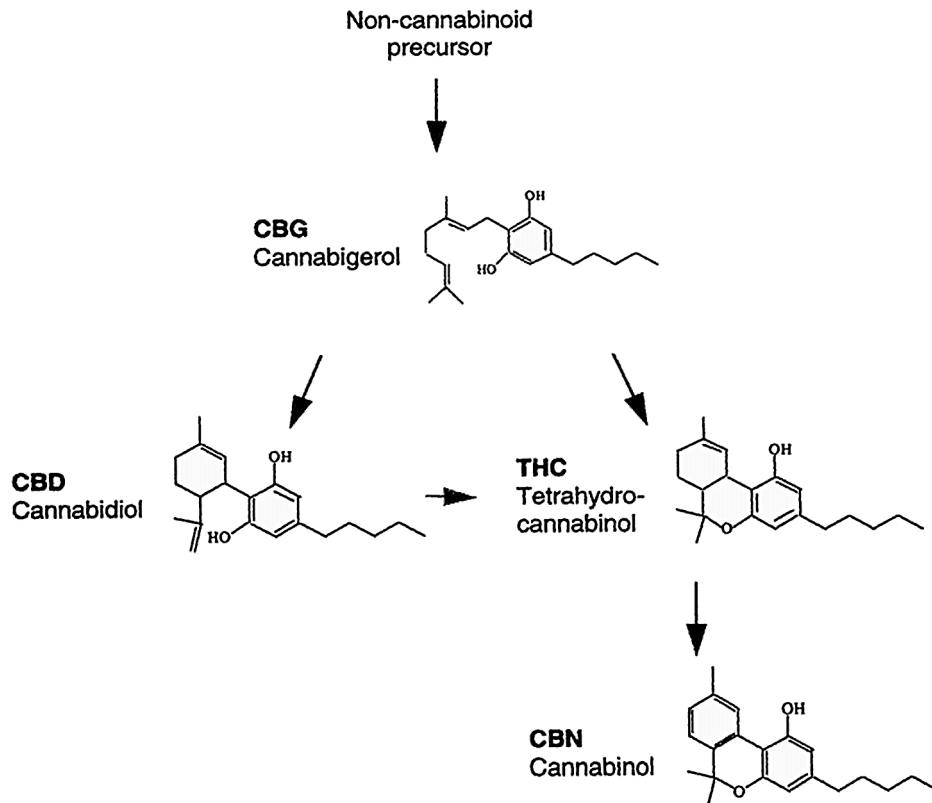


Abbildung 4.1: Cannabinoid-Biosynthese. Die Pfeile bezeichnen Cannabinoid-Biosynthesewege; der Weg von CBD zu THC ist möglich, jedoch noch nicht bewiesen [35]

$\Delta 8$ -THC entsteht durch eine Veränderung der Lage der Doppelbindung im klassischen Molekül. So wandelt sich $\Delta 9$ -THC oder CBD in saurer Umgebung zu einer weniger labilen Verbindung um, die etwa 65% der Potenz des Ausgangsstoffes erreicht. Durch eine synthetische Oxydation von $\Delta 8$ -THC am C₁₁-Atom kann dessen Potenz weiter modifiziert und damit die Psychoaktivität erhöht werden. Auf der anderen Seite wird diese Wirkung – wie im natürlichen Metabolismus auch – durch eine weitere C-Ring-Hydroxylierung oder Oxidation an C₁₁ eliminiert [3].

Die Verbindung *L-759,656* entsteht durch weitere Veränderung der Molekülstruktur und weist eine Analogie zu Nabilon auf. Es besitzt aber eine über den Faktor 1000 höhere Affinität zum CB₂- als zum CB₁-Rezeptor [37].

Nicht-klassisch

Als *nicht-klassische* Cannabinoide werden all jene Moleküle zusammengefasst, denen eine ausgeprägtere Veränderung ihrer ursprünglichen Strukturen oder der isosterische Austausch eines Atoms widerfuhr. Dies geschieht oft zusammen mit einer leichten Modifizierung der klassischen Verbindungen [3].

Als Beispiele dienen hier z.B. *Levonantradol* von der Firma Pfizer (aufgrund seiner unerwünschten Nebenwirkungen jedoch nicht für den therapeutischen Gebrauch zugelassen), *CP-555,940* – ein Standardagonist zur Testung der Cannabinoidrezeptor-Affinität – oder die

wohl am stärksten von der üblichen Cannabinoidstruktur abweichende Substanz *WIN55*. Sie ist eine Variante des nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) *Pravadolin* und vereint die Eigenschaften eines NSARs mit den schmerzstillenden Effekten der Cannabinoide [3].

Die beiden Moleküle *HU-210* und *HU-211* weisen die wahrscheinlich stärkste Modifikation zu Δ^8 -THC auf und sind seine am wenigsten labilen Isomere. Sie unterscheiden sich nur in ihrer enantiomeren Atomanordnung, was *HU-210* für den neuronalen Cannabinoidrezeptor CB_1 optimiert und es so zum bisher stärksten bekannten psychoaktiven Cannabinoid macht. *HU-211* fehlt diese Eigenschaft hingegen vollständig [3].

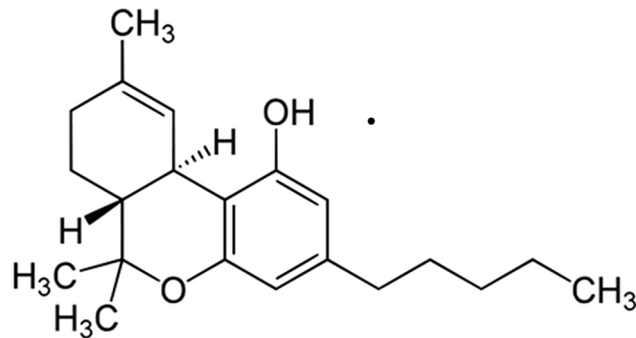


Abbildung 4.2: Strukturformel von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

4.1.3 Endocannabinoide und ihre Kongenere

Endocannabinoide sind körpereigene Liganden, die hauptsächlich an Cannabinoidrezeptoren binden und im Rahmen des *Endocannabinoidsystems*, auf das in Kapitel 4.3 näher eingegangen wird, physiologische Antworten vermitteln.

Einige *synthetische Anandamid-Analoga* konnten 1994 von Abadji et al. synthetisiert werden. Darunter z.B. die Substanz (*R*)-(+)- α -Methanandamid, die eine viermal so große Affinität zum CB_1 -Rezeptor und eine größere katabolische Resistenz besitzt als natürliche Verbindungen [38].

Rinaldi-Carmona et al. fanden 1994 den ersten *Rezeptorantagonisten* des Cannabinoidsystems: die oral wirksame und CB_1 -selektive Substanz *SR 141716A (Rimonabant)*. Diese befand sich unter dem Namen *Acomplia® (Fa. Sanofi)* bereits im Handel, musste jedoch aufgrund seiner psychoaktiven Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden. Dieselbe Forschungsgruppe entdeckte auch den hoch CB_2 -spezifischen Antagonisten *SR 144528* [39].

4.2 Therapeutisch relevante chemische Bestandteile

4.2.1 Terpene/ätherische Hanföle

Der unverwechselbare Geruch, den die Hanfpflanze verströmt, stammt nicht von den Cannabinoiden, sondern von ihren essentiellen und flüchtigen Ölen. Der Anteil dieser sogenannten *Terpene* (hauptsächlich Monoterpene und Sesquiterpene) kann von 1,3 bis 18 Liter essentielles Öl pro Tonne frischer Pflanzen reichen. Die unterschiedlichen Effekte verschiedener Cannabis-Biotypen auf den Menschen können neben eines unterschiedlichen THC:CBD-

wohl am stärksten von der üblichen Cannabinoidstruktur abweichende Substanz *WIN55*. Sie ist eine Variante des nichtsteroidalen Antirheumatikums (NSAR) *Pravadolin* und vereint die Eigenschaften eines NSARs mit den schmerzstillenden Effekten der Cannabinoide [3].

Die beiden Moleküle *HU-210* und *HU-211* weisen die wahrscheinlich stärkste Modifikation zu Δ^8 -THC auf und sind seine am wenigsten labilen Isomere. Sie unterscheiden sich nur in ihrer enantiomeren Atomanordnung, was *HU-210* für den neuronalen Cannabinoidrezeptor CB_1 optimiert und es so zum bisher stärksten bekannten psychoaktiven Cannabinoid macht. *HU-211* fehlt diese Eigenschaft hingegen vollständig [3].

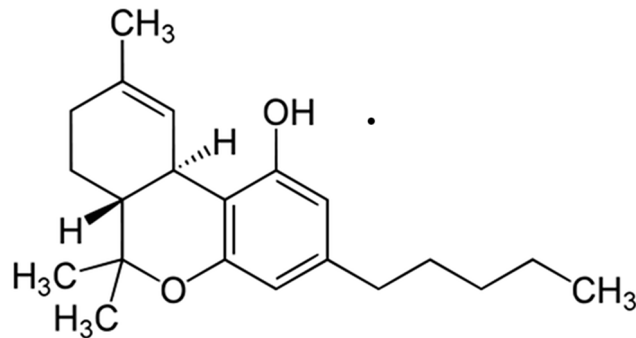


Abbildung 4.2: Strukturformel von Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

4.1.3 Endocannabinoide und ihre Kongenere

Endocannabinoide sind körpereigene Liganden, die hauptsächlich an Cannabinoidrezeptoren binden und im Rahmen des *Endocannabinoidsystems*, auf das in Kapitel 4.3 näher eingegangen wird, physiologische Antworten vermitteln.

Einige *synthetische Anandamid-Analoga* konnten 1994 von Abadji et al. synthetisiert werden. Darunter z.B. die Substanz (*R*)-(+)- α -Methanandamid, die eine viermal so große Affinität zum CB_1 -Rezeptor und eine größere katabolische Resistenz besitzt als natürliche Verbindungen [38].

Rinaldi-Carmona et al. fanden 1994 den ersten *Rezeptorantagonisten* des Cannabinoidsystems: die oral wirksame und CB_1 -selektive Substanz *SR 141716A* (*Rimonabant*). Diese befand sich unter dem Namen *Acomplia*® (*Fa. Sanofi*) bereits im Handel, musste jedoch aufgrund seiner psychoaktiven Nebenwirkungen wieder vom Markt genommen werden. Dieselbe Forschungsgruppe entdeckte auch den hoch CB_2 -spezifischen Antagonisten *SR 144528* [39].

4.2 Therapeutisch relevante chemische Bestandteile

4.2.1 Terpene/ätherische Hanföle

Der unverwechselbare Geruch, den die Hanfpflanze verströmt, stammt nicht von den Cannabinoiden, sondern von ihren essentiellen und flüchtigen Ölen. Der Anteil dieser sogenannten *Terpene* (hauptsächlich Monoterpene und Sesquiterpene) kann von 1,3 bis 18 Liter essentielles Öl pro Tonne frischer Pflanzen reichen. Die unterschiedlichen Effekte verschiedener Cannabis-Biotypen auf den Menschen können neben eines unterschiedlichen THC:CBD-

Verhältnisses und dem Anteil weiterer Phytocannabinoide auch auf die Variation der Terpene zurückzuführen sein [5].

4.2.2 Cannabinoide

Die Gruppe der insgesamt 66 bekannten Phytocannabinoide ist eine spezifische Klasse von Bestandteilen, die nur in der Cannabispflanze vorkommen. Die Einteilung in ihre Subklassen ist aus Tabelle 4.1 ersichtlich. Die große Mehrheit an Studien über die Effekte von Cannabinoiden bezieht sich auf $\Delta 9$ -THC; der Rest auf CBD, CBN, CBG und CBC. Über die zahlreichen anderen Cannabinoide, die in der Hanfpflanze gefunden werden, ist noch wenig bekannt [5, 35].

Tabelle 4.1: Subklassen der Cannabinoide [3]

	Klasse	Anzahl Cannabinoide
1	Cannabigeroltyp (CBG)	6
2	$\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinoltyp	9
3	$\Delta 8$ -Tetrahydrocannabinoltyp	2
4	Cannabidioltyp (CBD)	7
5	Cannabichromenotyp (CBC)	5
6	Cannabinol- und Cannabinodioltypen	8
7	Cannabicyclooltyp	3
8	Cannabielsointyp	5
9	Cannabitrioltyp	9
10	Gemischter Typ	11
Gesamt		66

$\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta 9$ -THC)

Der Anteil an $\Delta 9$ -THC kann je nach Pflanze bzw. Züchtung variieren und wird immer von einer deutlichen Menge an CBG, CBD und CBC begleitet [3]. THC ist jener Wirkstoff der Pflanze, der pharmakologisch und toxikologisch am wichtigsten ist und der für die meisten der Wirkungen, die Cannabis zugeschrieben werden, Verantwortung trägt. Außerdem ist es hauptverantwortlich für dessen psychoaktive Wirkung [33]. Die Substanz ist *stereoselektiv*, das heißt die Molekülstruktur ihrer Stereoisomere ist grundsätzlich gleich. Sie unterscheiden sich aber in der räumlichen Anordnung der Atome. Das (-)-trans-Isomer von THC, welches natürlich in der Pflanze vorkommt, besitzt eine 6 bis 100-fach größere Wirkstärke als das (+)-trans-Isomer [3]. Aufgrund seiner lipophilen/hydrophoben Eigenschaften vermutete man lange Zeit, dass $\Delta 9$ -THC seine pharmakologische Wirksamkeit über eine Beeinflussung der Phospholipidschicht biologischer Membranen entfalte. Diese Theorie konnte sich jedoch nur bis in die 1980er Jahre halten, als spezifische Cannabinoidrezeptoren bei Säugetieren nachgewiesen wurden [33, 40].

Auch das Verhältnis von $\Delta 9$ -THC und dem zweitwichtigsten Cannabinoid, dem *Cannabidiol (CBD)* bestimmt zu einem großen Teil die Wirksamkeit verschiedener Arten von Cannabis. Dieser Faktor ist sehr entscheidend, will man die therapeutischen Effekte, die Neben-

effekte oder auch gegensätzlichen Effekte von Cannabis verstehen. Beispielsweise beträgt die *THC:CBD-Ratio* im chinesischen Hanf durchschnittlich 2,5:1, wohingegen der Mittelwert im europäischen Hanf 1:3 ausmacht [5, 33].

11-Hydroxy- Δ 9-Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC)

Die Verstoffwechslung der Cannabinoide zu ihren Abkömmlingen findet vor allem in der Leber statt (siehe Kapitel 4.5.3). 11-OH-THC ist der wichtigste psychoaktive Metabolit von Δ 9-THC und hat ein ähnliches Wirkspektrum wie seine Muttersubstanz. Es produziert bei intravenöser Gabe am Menschen vergleichbare Effekte und ist hinsichtlich seiner psychotropen Wirkung ähnlich potent [3].

11-nor-9-Carboxy-THC (THC-COOH)

THC-COOH stellt den wertvollsten nicht-psychotropen Metaboliten des Δ 9-THC dar und entsteht durch hepatische Verstoffwechslung von 11-OH-THC [41]. THC-COOH galt lange Zeit als pharmakologisch inaktiv. Es besitzt jedoch eine antiphlogistische und analgetische Wirkung, die möglicherweise einen wichtigen Teil des gesamt THC-Effektes ausmacht. Andererseits antagonisiert die Substanz auch einige der bekannten THC-Wirkungen durch einen noch nicht bekannten Mechanismus. THC-COOH besitzt eine relativ lange Halbwertszeit und könnte dadurch vor allem bei längerem Cannabiskonsum deutlichen Einfluss auf die THC-Gesamtwirkung ausüben [3, 42, 43].

Δ 8-Tetrahydrocannabinol (Δ 8-THC)

Δ 8-THC ist ein Isomer von Δ 9-THC. Es entsteht durch eine Umwandlung aus Δ 9-THC oder CBD in saurer Umgebung. Δ 8-THC und sein saurer Vorläufer (beides Vertreter der in Tabelle 4.1 ersichtlichen Gruppe) gelten als Artefakte, entstanden durch eine Wanderung der Doppelbindung von der 9,10 zur thermodynamisch stabileren 8,9-Position im Molekül. Seine Wirkstärke macht in etwa 65 bis 80 % der Potenz des natürlichen Isomers aus [3, 42].

Cannabinol (CBN)

CBN ist ein äußerst schwach potentes psychotropes Cannabinoid, dessen Wirkung nur bei intravenöser Gabe gemessen werden kann. Zu seinen Eigenschaften zählen ein antikonvulsiver Effekt, die Verminderung der Herzfrequenz, eine Motilitätssteigerung im Magen- Darmtrakt und eine Thrombozytenaggregationshemmung [44].

Cannabidiol (CBD)

CBD stellt zusammen mit CBG, CBC und THCV (Tetrahydrocannabivarin) die wichtigsten Vertreter der nicht-psychotropen Wirkstoffe dar [45].

Es ist das Cannabinoid, welches hinsichtlich seiner pharmakologischen Effekte neben Δ -9-THC am intensivsten erforscht wurde [46]. CBD weist nur eine sehr schwache Affinität an den bekannten Rezeptoren CB₁ und CB₂ auf und kann deren Aktivität über einen bisher noch nicht geklärten Mechanismus sogar blockieren [45]. Neuerdings fand man heraus, dass

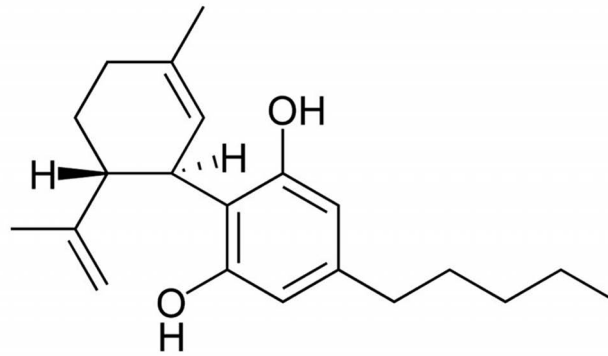


Abbildung 4.3: Strukturformel von Cannabidiol

CBD als Antagonist an einem neuentdeckten Rezeptor (*GPR55*) im Putamen und Nucleus Caudatus des Gehirns wirkt [47]. Außerdem vermittelt es als Agonist am 5-HT_{1A}-Rezeptor (Serotoninrezeptor) antidepressive, angstlösende und neuroprotektive Effekte [48].

Zusätzlich zeigt es sedierende, augeninnendrucksenkende, antiepileptische, entzündungshemmende, Brechreiz hemmende, antipsychotische, schlafinduzierende und antidystonische Wirkungen. Darüber hinaus antagonisiert es die psychoaktiven Effekte des THC, was in kommenden Pharmaka helfen könnte, die (ungewollten) psychotropen Nebenwirkungen zu unterdrücken [46]. CBD scheint der Wirkstoff des Hanfs zu sein, der den größten Einfluß auf die Induktion von Schlaf vorweist [49]. Es hat vor allem in Glioblastomzellen einen nachgewiesenen antineoplastischen Effekt [50].

Cannabigerol (CBG)

CBG besitzt, wie bereits erwähnt, keine psychoaktive Wirkung und findet sich in höherer Konzentration in Faserhanfsorten als im Drogenhanf. Es trägt über eine Aktivierung der α_2 -, 5-HT_{1A}- und CB₂-Rezeptoren jedoch zu den Effekten von Cannabis bei und wirkt antibiotisch sowie augeninnendrucksenkend und sedierend [3, 4, 51].

Cannabichromen (CBC)

CBC weist ebensowenig psychotrope Eigenschaften auf wie CBD und CBG. Es spielt aber möglicherweise eine Rolle bei der Vermittlung der antiphlogistischen, antiviralen, analgetischen und sedierenden Effekte von Cannabis [51].

4.3 Das Endocannabinoidsystem

Wie wurde man auf die Existenz eines Rezeptorsystems ausschließlich für Phytocannabinoide und strukturähnliche Moleküle denn überhaupt aufmerksam? Die Tatsache, dass auch weitere, natürlich im Hanf enthaltene Cannabinoide und synthetisch hergestellte Substanzen, die eine ähnliche Molekülstruktur wie Δ^9 -THC aufweisen, vergleichbare Effekte wie selbiges erzielten, ließ an die Existenz eines solchen Regelkreises glauben. Es wurde also erkannt, dass diese spezifischen Stoffe als Liganden zu speziellen Rezeptoren dienen müssen [45].

Tabelle 4.2: Vergleich des THC und CBD Gehaltes einiger medizinischer und Drogenhanfarten sowie wilder Cannabissorten (% w/w in trockenem samenlosem weiblichen Pflanzenmaterial) [5]

Sorte ¹	Verwendung	THC (% w/w)	CBD (% w/w)
GW Pharmaceuticals G1	Medizin	16.2	0.7
GW Pharmaceuticals G5	Medizin	0.2	7.4
White Widow	Freizeitdroge	17.6	0.8
Hindu Kush	Freizeitdroge	17.6	0.7
Northern Lights	Freizeitdroge	16.4	1.0
Chinesischer Hanf	Fasergewinnung	2.6	0.1
Importierter Hanf	Fischköder	1.7	1.2
<i>Cannabis sativa ssp. ruderalis</i>	Wilder Hanf	0.3	3.0

Im Endocannabinoidsystem spielen Cannabinoidrezeptoren mit endogenen (körpereigenen) und exogenen Liganden (Phytocannabinoide, synthetische Liganden) zusammen, welche die Bindungsstellen entweder hemmen oder aktivieren. Die Liganden unterliegen einer körpereigenen Metabolisierung, die maßgeblich für die Bioverfügbarkeit und die Wirkdauer verschiedener Darreichungsformen von Cannabis verantwortlich ist [52]. Folgendes Kapitel beleuchtet die Bestandteile dieses Systems genauer.

4.3.1 Die Cannabinoidrezeptoren

Cannabis besitzt Wirkung auf den Körper, weil seine bioaktiven Bestandteile – allen voran Δ^9 -THC – an speziell für sie vorgesehene Rezeptoren binden und diese aktivieren bzw. hemmen. Diese Ligandenbindungsstellen sind G-Protein-gekoppelte Rezeptorproteine (kurz *GPCRs*, für englisch: G protein-coupled receptors), die auf der Membranoberfläche von Zellen exprimiert werden und das aufgenommene Signal ins Innere der Zelle weiterleiten. Rezeptoren, die ausschließlich Cannabinoide binden, werden *Cannabinoidrezeptoren* genannt. Die verschiedenen Gewebetypen, die solche Rezeptoren bilden, sind für die Diversität der physiologischen Effekte von Cannabis verantwortlich [5, 33]. Wo im Körper diese Bindungsstellen liegen ist demnach ein Hauptfaktor für die durch die Substanzen hervorgerufenen Effekte.

Bisher konnten zwei Typen von Cannabinoidrezeptoren gesichert identifiziert werden:

- Cannabinoid Rezeptor 1 (CB₁)
- Cannabinoid Rezeptor 2 (CB₂)

Die Arbeit von Breivogel et al. (2001) deutet auf die mögliche Anwesenheit eines dritten Cannabinoidrezeptors hin [53]. Die Studien von Jarai et al. aus 1999 [54] und Pertwee et al. aus dem Jahr 1999 [55] beschreiben einen CBD-artigen Rezeptor.

Zusammengenommen sind CB-Rezeptoren im Körper fast allgegenwärtig und kommen in allen Organen und Körpergeweben vor. CB₁-Rezeptoren dürften sogar die am häufigsten vorkommenden Bindungsstellen im Zentralnervensystem sein [5].

CB₁ wurde 1988 von Howlett und seinem Team isoliert und 1990 in Tom Bonners Labor in den USA geklont [56, 57]. Sean Munro und seinen Wissenschaftlern gelang es 1993 schließlich,

in Großbritannien CB₂ zu reproduzieren [58]. In beiden Rezeptortypen vermitteln G-Proteine die Signaltransduktion [33].

CB₁

Das Gehirn und das periphere Nervengewebe bilden Cannabinoidrezeptoren vom CB₁ Typ aus, wobei ihre Verteilung in den verschiedenen Hirnarealen wiederum sehr heterogen ausfällt. So findet man z.B. im Großhirn, den Basalganglien und im Hippocampus eine besonders hohe Dichte an CB₁ [33]. Sobald THC das Gehirn über die Blutbahn erreicht, bindet es dort in verschiedenen Gebieten an CB₁-Rezeptoren und beeinflusst die intrinsische und extrinsische Aktivität dieser Areale.

Um diese Annahme zu untermauern wurde in den 1980er Jahren schwach radioaktive THC-Präparate entwickelt. Die Eigenschaft dieser Stoffe auf Film zu leuchten, machte es nun endlich möglich, die Cannabinoidrezeptoren, an welche die Medikamente andockten, sichtbar zu machen [56]. Anhand dieser Methode war es nun möglich zu sehen, welche Regionen des Gehirns am sensibelsten auf THC reagieren bzw. die höchste Dichte an Rezeptoren aufweisen. Diese Methode half dabei zu erfahren, wo genau im Gehirn Cannabinoide wirken. Es stellte sich heraus, dass das Gehirn eine Unzahl an CB₁-Bindungsstellen besitzt [45, 56].

Man kann CB₁-Rezeptoren in geringerer Zahl aber auch in gewissen peripheren Organen und Geweben wie manchen endokrinen Drüsen, der Milz, Leukozyten, dem Herz und in Abschnitten des Gastrointestinal-, Harn und Reproduktionstraktes finden [59, 60]. Die Tatsache, dass sie in der Peripherie seltener vorkommen, schmälert ihre Bedeutung jedoch in keiner Weise. Denn auch dort befinden sich Gewebe, die reich an CB₁ sind. Im ZNS sind sie, abhängig von ihrer Lokalisation, für eine Reihe der bekannten Cannabinoidwirkungen verantwortlich. Sie bewirken beispielsweise eine Beeinträchtigung der Wahrnehmung und des Gedächtnisses, eine Veränderung der motorischen Funktionen und vermitteln an den peripheren Enden afferenter Neurone die Schmerz Wahrnehmung [3].

CB₂

CB₂ überwiegen in speziellen Zellen des Immunsystems (B-Zellen, Monozyten, T-Zellen...) und dem lymphatischen Gewebe (Lymphknoten, Milz etc.) [45]. In den menschlichen Leukozyten variiert die Menge an CB₂-mRNA folgendermaßen:

„B-Zellen > natürliche Killerzellen > Monozyten > polymorphkernige Neutrophile,
T₄ und T₈-Zellen“ [59, 60]

Daraus lässt sich ableiten, dass für die psychotropen Eigenschaften des Hanfs hauptsächlich die Rezeptoren vom CB₁-Typ verantwortlich sind. Die Fähigkeit von Cannabinoiden wie THC, Cannabidiol und *Terpenoid β-Carophyllen*, Entzündungen und Schmerz zu bekämpfen, scheint hingegen durch deren Bindung an CB₂-Bindungsstellen vermittelt zu sein [44].

Weitere Cannabinoidrezeptoren

Neben den beiden Hauptrezeptoren CB₁ und CB₂ konnte eine Reihe weiterer Rezeptoren identifiziert werden, die zwar gewisse Cannabinoide binden, jedoch nicht ins CB₁- oder CB₂-Muster passen [5].

Calignano et al. postulierten die Existenz eines *CB₂-artigen* Rezeptors, über den durch Palmitoylethanolamid (das keine signifikante Affinität zu CB₁ und CB₂-Rezeptoren aufweist) ein antinozizeptiver Effekt erzielt werden konnte [61, 62]. Dieser wurde durch den CB₂-selektiven Antagonisten *SR144528* inhibiert. Der Rezeptor kann also weder als CB₁, noch als CB₂ klassifiziert werden. Ebensowenig weist er Charakteristika eines Vanilliod-Rezeptors auf, über den beispielsweise Anandamid bindet [5, 62, 63].

Weiters legten Di Marzo et al. im Jahr 2000 [64] und Breivogel et al. im Jahr 2001 [53] Beweise für die Existenz eines neuen G-Protein vermittelten, SR141716A (selektiver CB₁-Antagonist) insensitiven, non-CB₁, non-CB₂ Cannabinoidrezeptors vor.

Etwa zur gleichen Zeit gelang George Kunos und seinen Kollegen der Nachweis eines SR141716A-sensitiven non-CB₁, non-CB₂-Cannabinoidrezeptors [54].

4.3.2 Rezeptorunabhängige Reizvermittlung

Neben den rezeptorvermittelten Effekten rücken in jüngerer Zeit auch zunehmend die rezeptorunabhängigen Cannabinoidwirkungen ins Zentrum des Interesses. Cannabinoide treten mit einer großen Menge von Neurotransmittern und Neuromodulatoren in Interaktion.

Diese Wechselwirkungen können in Abhängigkeit von Person und Erkrankung zu teilweise unerwarteten oder gegensätzlichen Wirkungen führen. Dazu zählen z.B. die mögliche Induktion bzw. Verstärkung von Erbrechen, Schmerzen oder von Spastik. Dies beruht auf der Kontrolle dieser Effekte durch verschiedene neuronale Regelkreise, die durch Cannabinoide beeinflusst werden. So ist es beispielsweise möglich, dass Cannabinoide, die normalerweise als Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie eingesetzt werden, bei manchen Patienten ebensolche Beschwerden sogar verstärken [65, 66].

4.3.3 Endocannabinoide (eCBs)

Die zweite Frage, nämlich wie Cannabinoidrezeptoren wirken, war Anlaß deren Aufbau auf molekularer Ebene zu studieren. In Folge dieser Untersuchungen stieß man auf die so genannten Endocannabinoide (eCBs). Die neuesten Untersuchungen an den eCBs lassen uns sowohl neuronale Funktionen als auch die homöostatische Regulation besser verstehen [45].

Der menschliche Körper produziert eigene Stoffe, die zu den Cannabinoidrezeptoren passen. Da diese Stoffe erst aufgrund der Tatsache beschrieben wurden, dass sie mit Cannabinoidrezeptoren kompatibel sind, erhielten sie den Namen *endogene Cannabinoide*, kurz *Endocannabinoide* (oft jovial „*Marijuana des Gehirns*“). Sie sind aber ein integraler Bestandteil der physiologischen Prozesse in unserem Körper [67]. Daher ist es viel treffender zu sagen, dass innerhalb der Entwicklungsgeschichte des Hanfs chemische Verbindungen auftraten, die eine verblüffende Ähnlichkeit zu unseren körpereigenen CB-Liganden aufwiesen. Endocannabinoide traten – wie deren Nachweis in vielen frühen Lebensformen (sogar rudimentäre

Meeresorganismen) belegt – bereits viel früher in der Evolutionsgeschichte auf, als die der Cannabispflanze [67]. Im Menschen scheinen sie von vaskulären Endothelien, zirkulierenden Makrophagen und Thrombozyten produziert zu werden [68].

Alle Endocannabinoide, die bisher identifiziert wurden, sind Arachidonsäureanaloge. Die wichtigsten dieser *Eicosanoidmoleküle* sind:

- Arachidonoyl Ethanolamid (Anandamid)
- 2-Arachidonylglycerol (2-AG)

und vermutlich auch

- Arachidonyl Glycerylether (Noladinether)

eCBs an CB₁-Rezeptoren

Endocannabinoide haben die Eigenschaft in umgekehrter Richtung durch den synaptischen Spalt zu wandern. Das heißt sie bewegen sich von postsynaptischen zu präsynaptischen Neuronen, wo sie CB₁-Rezeptoren vorfinden. Während der Bindung an den Cannabinoidrezeptor pausiert die Abgabe exzitatorischer Neurotransmitter wie z.B. Acetylcholin kurzzeitig. eCBs vermitteln also ein negatives Feedback zum Bremsen überschießender neuronaler Signale. Aufgrund ihrer Eigenschaft, entgegen dem normalen Neurotransmitterweg durch Synapsen zu wandern, erhielten sie den Beinamen *retrograde Messenger* [52].

Diese Methode der Selbst- und Feinregulation synaptischer Verbindungen wird *synaptische Plastizität* genannt [69]. Auf diese Weise tritt ein Lern- bzw. Gedächtniseffekt auf zellulärer Ebene ein. Eine genetische oder exogen hervorgerufene Störung dieses Regulationsmechanismus könnte helfen, psychische Krankheiten wie Autismus oder Zwangstörungen zu erklären [5, 45]. Der Feedback-Mechanismus der durch eCBs vermittelten synaptischen Plastizität spielt nicht nur in Denk-, Fühl- und Lernprozessen eine Rolle, sondern ist auch ein entscheidender Faktor für das Überleben von Zellen [45].

Eine wichtige Funktion der Endocannabinoide und der in Cannabis enthaltenden Cannabinoide ist die *Neuroprotektion*. Zu viel Erregung kann sich tödlich auf Nervenzellen auswirken. Diese sogenannte *Exzitotoxizität* leistet einen nachgewiesenermaßen großen Beitrag zu den gehirnschädigenden Auswirkungen vieler neurologischer Störungen wie z.B. Epilepsie. Weil Endocannabinoide der Exzitotoxizität entgegenwirken, nehmen sie eine Schlüsselposition in der Zellprotektion des Gehirns ein [70, 71].

Auf der anderen Seite haben Endocannabinoide in manchen natürlichen Kreisläufen des Gehirns eine widersprüchliche Aufgabe. Hier befreien sie Zellen von hemmenden Signalen und erlauben ihnen so wieder, uneingeschränkt zu feuern. Dieser Vorgang wird *Disinhibition* genannt und scheint zusammen mit der synaptischen Plastizität wesentlich zur gesunden Hirnfunktion beizutragen. Auf Basis der Disinhibition von Nervenzellen lassen sich etwa Effekte wie Orientierungslosigkeit (durch *Reizüberflutung* des Hippocampus) oder die sogenannten somatischen Wirkungen von Cannabis (Gefühl des Schwebens, Einsinkens ins Sofa etc. ; durch Beeinflussung des Cerebellums) erklären [72].

Abhängig von der Verteilung von CB₁-Rezeptoren in gewissen Hirnregionen inhibieren eCBs demnach die neuronale Aktivität, indem sie exzitatorische Synapsen bremsen und disinhibieren (erregen) die Aktivität, indem sie inhibitorische Synapsen blockieren [45]. Endocannabinoide leisten somit einen großen Beitrag zur Regulation unseres Nervensystems.

Aber auch außerhalb des Gehirns fallen den Endocannabinoiden bedeutende Aufgaben zu. Sie regulieren den Blutdruck (man vermutet sie als *Masterregulatoren der Homöostase*) [73], die Körpertemperatur [74] und die Fruchtbarkeit [75], erhöhen die Knochendichte [76] und regulieren die Verdauung durch eine Modulation des enterischen Nervensystems [77].

eCBs an CB₂-Rezeptoren

In der Peripherie nehmen die Endocannabinoide vor allem die Aufgabe von Immunmodulatoren ein. Eine Aktivierung von CB₂-Rezeptoren vermittelt den Immunzellen die Abgabe von Entzündungsmediatoren zu unterlassen [78]. Der Prozess findet analog zum zuvor im Gehirn beschriebenen Geschehen statt, wo eCBs einen hemmenden Einfluss auf das Freilassen von Neurotransmittern haben. Endocannabinoide vermitteln entzündungshemmende Effekte im gesamten Körper und der *Mikroglia* des Gehirns [79, 80]. Diese Eigenschaft könnte zur Behandlung vieler neurodegenerativer Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder anderer motorischer Erkrankungen genutzt werden [81].

Arachidonoyl Ethanolamid (Anandamid)

Der am besten untersuchte Vertreter der Endocannabinoide heißt *Anandamid* und ist das Ethanolaminderivat der Arachidonsäure, einer mehrfach ungesättigten Fettsäure, die häufig im Zentralnervensystem, aber auch in der Peripherie vorkommt [82]. Anandamid ruft ähnliche Effekte hervor wie Δ 9-THC, ist jedoch je nach untersuchtem Effekt 4-20 mal geringer wirksam und deutlich kürzer in seiner Wirkdauer. Unter seine Wirkungen fallen Antinozizeption, Katalapsie, Hypomotilität, Hypothermie und eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse [83, 84].

Es besitzt (unter Schutz vor enzymatischer Hydrolyse) eine Affinität zu CB₁, die der von (-)- Δ 9-THC ähnelt, ist leicht affiner zu CB₁ als zu CB₂ und arbeitet als partieller Agonist an beiden dieser Rezeptoren [85]. In einer Reihe von Experimenten wurde seine Eigenschaft entdeckt, CB₂-vermittelte Antworten auf den stärkeren CB₂-Agonisten 2-AG abzuschwächen. Das zeigt deutlich sein für partielle Antagonisten typisches, gemischtes Agonist-Antagonist-Verhalten [83]. In Sachen Wirkstärke liegt Anandamid deutlich hinter anderen CB₁-Rezeptoragonisten wie CP55,940 und R-(+)-WIN55,212. Seine Wirkstärke an CB₂-Rezeptoren ist sogar noch schwächer [5].

Anandamid weist eine Ähnlichkeit zu Capsaicin (dem scharfen Wirkstoff in Chilischoten) auf, die es ihm ermöglicht, neben Cannabinoidrezeptoren auch an Vanilloidrezeptoren (TRPV1) zu binden, die eine wesentliche Rolle in der Reizleitung von Schmerz spielen könnten [86]. Eine Eigenschaft, die ansonsten keines der anderen Endocannabinoide besitzt. Seine Potenz und Effizienz an Vanilloidrezeptoren ist jedoch relativ schwach ausgeprägt, was die Rolle von Anandamid als Vanilloidrezeptor-Agonist anzweifeln lässt [87]. Craib et al. [88] bewiesen 2001 jedoch, dass durch Lipoxygenase erzeugte Anandamid-Abkömmlinge eine höhere

Effizienz aufweisen als ihre Muttersubstanz. Also könnten diese Metaboliten in vivo die wahren Agonisten an TRPV1 sein.

Anandamid und 2-AG arbeiten als Neurotransmitter und Neuromodulatoren. Sie können depolarisationsinduziert aus Nervenzellen freigelassen werden (wo sie nach Bedarf produziert werden) und werden durch einen noch nicht gänzlich geklärten Membrantransportprozess schnell wieder aus dem Extrazellularraum entfernt [52]. In der Zielzelle wird Anandamid höchstwahrscheinlich vom mikrosomalen Enzym *FAAH* (*Fatty acid amide hydrolase*) zu Arachidonsäure hydrolysiert oder durch Lipoxygenase und Cyclooxygenase zu weiteren Metaboliten verarbeitet [52].

Die Entdeckung solcher Stoffwechselwege ermöglichte es, selbige zu blockieren und so die ersten Endocannabinoid-Wiederaufnahmehemmer zu designen. Zu ihnen zählen z.B. N-(4-hydroxyphenyl) arachidonylamid (AM 404), sein Struktur analogon VDM-11, Phenylmethyl-Sulfonylfourid (PMSF) und Palmityl-Sulfonylfourid (AM-374) [5].

2-Arachidonylglycerol (2-AG)

2-AG ist der Ester aus Arachidonsäure und Glycerol. Er wurde in Gehirn, Leber, Lunge, Milz und Niere von Ratten nachgewiesen. Seine Rezeptoraffinität an CB₁ und CB₂ entspricht der von Anandamid. 2-AG weist aber eine deutlich höhere Effizienz als Anandamid auf und vermittelt ebenso THC-typische Effekte wie Antinozizeption, Katalepsie, Hypomotilität, Hypothermie, Stimulation des Knochenwachstums und Neuroprotektion [89]. Im Gegensatz zu Anandamid ist es ein voller Agonist, was die Vermutung zulässt, dass es der eigentliche endogene Ligand der Cannabinoidrezeptoren sein könnte [89].

4.4 Pharmakodynamik

4.4.1 Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus der Cannabinoide wurde bereits in Kapitel 4.3 näher beschrieben.

4.4.2 Wirkprofil der wichtigsten Cannabinoide

Die Aktivierung des ECs anhand pflanzlicher, synthetischer oder körpereigener Cannabinoide bewirkt eine Vielzahl von Effekten, die in den Tabellen 4.3 und 4.4 zusammengefasst sind.

4.5 Pharmakokinetik

Der mit Sicherheit am besten untersuchte Vertreter der natürlichen Cannabinoide ist Δ^9 -THC. CBD und CBN weisen weitgehend identische pharmakokinetische Profile auf. Ihre Pharmakokinetik zeigt keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen Männern und Frauen [3]. Die THC-Dosis zum Erreichen nachweislicher Effekte liegt beim Menschen zwischen 2 und 22 mg. Es wird geschätzt, dass bei inhalativer Aufnahme nur etwa 1% (2-44 μ g) des im Rauch enthaltenen THC das Gehirn erreicht [90, 91].

Tabelle 4.3: Wirkprofil der Cannabinoide, überarbeitet nach [3]

Target	Effekt	Wirkstoff
Psyche	Sedierung/Katalepsie + Hyperreflexie, ZNS-Depression (bei hohen Dosen), Abnahme von Lernfähigkeit und Gedächtnis (Toleranzentwicklung)	Δ 9-THC
HerzKreislaufsystem	Tachykardie, Bradykardie (bei chronischem Konsum), periphere Vasodilatation, orthostatische Hypotension	Δ 9-THC
Bakterien	Antibakterielle Effekte	Δ 9-THC, CBD, CBG
Immunsystem	Hemmung der zellulären und humoralen Abwehr	Δ 9-THC
Knochenstoffwechsel	Anregung der Knochenbildung	Endocannabinoide
Körpertemperatur	Senkung	Δ 9-THC
Respirationstrakt	Bronchodilatation, Mundtrockenheit, Senkung der Sekretion	Δ 9-THC
Schlaf	Sedierung	Δ 9-THC
Veg. Nervensystem	Aktivierung des Sympatikus, Hemmung des Parasympatikus	Cannabinoide (generell)
GI-Trakt	Antiemetischer Effekt, Verzögerung der Magenentleerung und Darmpassage, Abnahme der gastralen Säuresekretion	Cannabinoide (generell)
Zellstoffwechsel	Antineoplastischer Effekt	Δ 9-THC
Migräne	Hemmung der Serotoninfreisetzung	Δ 9-THC
Blutgerinnung	Hemmung der Plättchenaggregation	CBG, CBD, THC, CBN

4.5.1 Absorbtion

THC kann dem Körper auf viele Wege zugeführt werden. Die gängigsten sind die inhalative und perorale Applikation. In einigen Ländern der Welt (z.B. Großbritannien, Dänemark, Tschechien, Deutschland und Canada) ist auch das derzeit einzige auf dem Markt befindliche Cannabinoidpräparat, das sublingual verabreicht wird, erhältlich. Der Handelsname dieser Substanz ist Sativex®; der generische *Nabiximols*. Es wurde von der Firma GW Pharmaceuticals entwickelt und beinhaltet die beiden Cannabinoide THC und Cannabidiol in einem Verhältnis von etwa 1:1 [41].

Der Weg der Applikation beeinflusst die Bioverfügbarkeit der Cannabinoide beträchtlich. Die Inhalation von THC ist in ihren Effekten und Wirkzeiten vergleichbar mit intravenöser Verabreichung (oft unter Laborbedingungen eingesetzt) [45].

Die – zu welchem Zweck auch immer – weltweit am häufigsten angewandte Applikationsart ist die *Inhalation* durch Rauchen in Zigaretten (Joints). Die meisten Konsumenten von *Medical Marijuana* in den USA greifen auf diese Form der Wirkstoffzufuhr zurück, wobei das Verdampfen in Vaporisatorsystemen zusehends an Beliebtheit gewinnt. Nach der Inhalation des Rauches/Dampfes ist THC bereits wenige Sekunden nach Inhalation des ersten Zuges im

Tabelle 4.4: Gegenüberstellung der pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von THC und CBD [5]

Effekt	THC	CBD
CB ₁ (Gehirnrezeptoren)	++	+/-
CB ₂ (Periphere Rezeptoren)	+	++
ZNS- Effekte		
Antikonvulsivum	- -	++
Muskelrelaxation	- -	++
Antinozizeptivum	++	+
Katalepsie	++	++
Psychotrop	++	-
Antipsychotikum	-	++
Neuroprotektion	+	++
Antiemetikum	++	-
Sedativum	+	+
Appetit-Stimulation	++	-
Appetit-Unterdrückung	-	+
Anxiolytikum	-	+
Kardiovaskuläre Effekte		
Bradykardie	-	+
Tachykardie	+	-
Hypertension	+	-
Hypotension	-	+
Entzündungshemmung	+/-	+/-
Antiphlogistische Effekte		
COX1-Hemmung	+/-	+/-
COX2-Hemmung	-	-
TNF α -Antagonismus	+	++
Senkung d. Augeninnendrucks	++	+

Blutplasma nachweisbar. Es erreicht nach etwa 20 Minuten den Höhepunkt seiner Wirkung, die für etwa zwei bis drei Stunden anhält. Den systemischen Kreislauf erreichen aufgrund des Verlustes von THC durch Pyrolyse, Seitenströme, Absorption und Metabolismus in der Lunge nur etwa 15-50 %. Die Bioverfügbarkeit von inhaliertem THC variiert abhängig von der Inhalations-/Rauchtechnik zwischen 5 und 24 % [45, 92]. CBD und CBN erreichen eine mittlere systemische Bioverfügbarkeit von 38 % [90].

Nach *peroraler Applikation* erfolgt die Absorption im Vergleich zum Rauchen vergleichsweise langsam und unvorhersehbar. Durch Verwendung eines lipophilen Trägermediums lässt sich die Aufnahme jedoch deutlich verbessern. THC wird in Form von Marinol®-Kapseln – in denen der Wirkstoff in Sesamöl gelöst vorliegt – beispielsweise fast vollständig resorbiert. Aufgrund eines sehr ausgeprägten *First-pass-Effektes* in der Leber liegt die systemische Bioverfügbarkeit bei peroraler Applikation nur bei 5 bis 10 % und somit weit hinter der nach inhalativer Zufuhr. [3, 93]. Nach *sublingualer* Verabreichung (vier Sprühstöße Sativex®) sind THC und CBD innerhalb von 15 Minuten im Blutplasma nachweisbar [41].

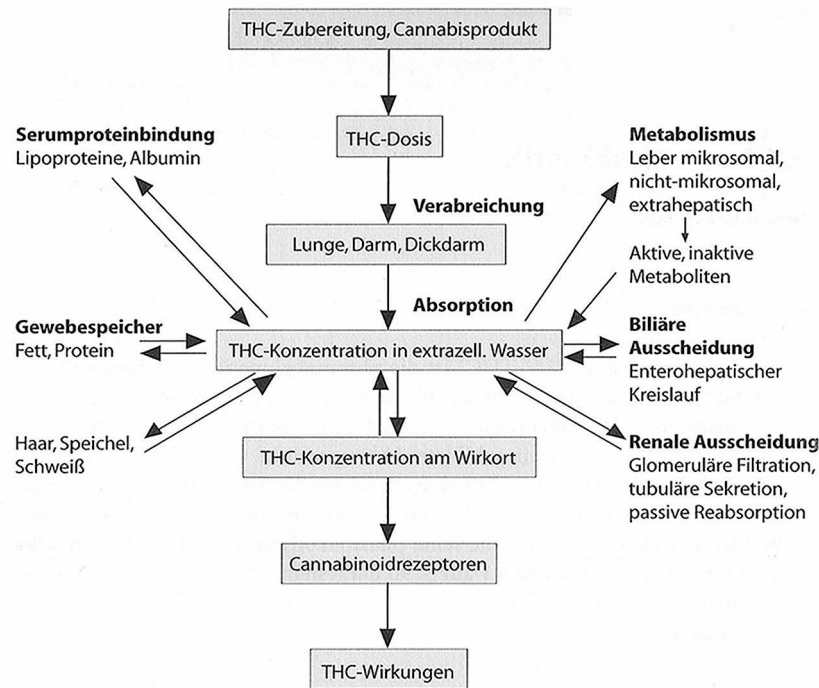


Abbildung 4.4: Pharmakokinetik von Δ 9-Tetrahydrocannabinol [3]

4.5.2 Distribution

Nach seiner Aufnahme in den Organismus wird Δ 9-THC rasch im gut durchbluteten Gewebe verteilt. Die Hauptverteilungsorte stellen Körperfett (Langzeitspeicherung auf Grund starker Lipophilie der Cannabinoide), Herz, Muskulatur, Leber, Lunge, Darm, Milz, Nieren, Plazenta, Brustdrüsen, Hypophyse, Schilddrüse und Nebennierenrinde dar. THC und CBD können bis zu vier Wochen im Fettgewebe gespeichert bleiben. Daraus werden sie in subtherapeutischen Konzentrationen langsam wieder in den Blutkreislauf entlassen, verstoffwechselt und ausgeschieden. Das Verteilungsvolumen von THC ist mit 10 Liter pro kg Körpergewicht sehr hoch, was eine Anreicherung in den tiefen Kompartimenten des Körpers anzeigt. Auch die Plasmaproteinbindung von THC und seinen Metaboliten ist mit 97% sehr ausgeprägt. Etwa 60% binden an LDL; rund 10% an Albumin und Erythrozyten. 3% des THC finden sich frei im Plasma [3, 41].

4.5.3 Metabolisierung

THC und CBD werden in der Leber verstoffwechselt und unterliegen dem bereits angesprochenen hepatischen *First-pass-Effekt*. Aber auch Lunge und Darm tragen – zwar in geringerem Ausmaß – zur Biotransformation der Cannabinoide bei. Die Metabolisierung ist ein sehr komplexer Vorgang von Oxidationen und mikrosomalen enzymatischen Hydroxylierungen [3].

Durch das Cytochrom P-450-System erfährt Δ 9-THC eine Umwandlung zu seinem Hauptstoffwechselprodukt und wichtigsten aktiven Abkömmling, dem 11-OH-THC. Mikrosomale Hydroxylierung führt hingegen zur Umwandlung von Δ 9-THC in 8- β -OH- Δ 9-THC. Eine weitere Oxidation bewirkt schließlich die Umwandlung von 11-OH-THC in das am häufigsten im

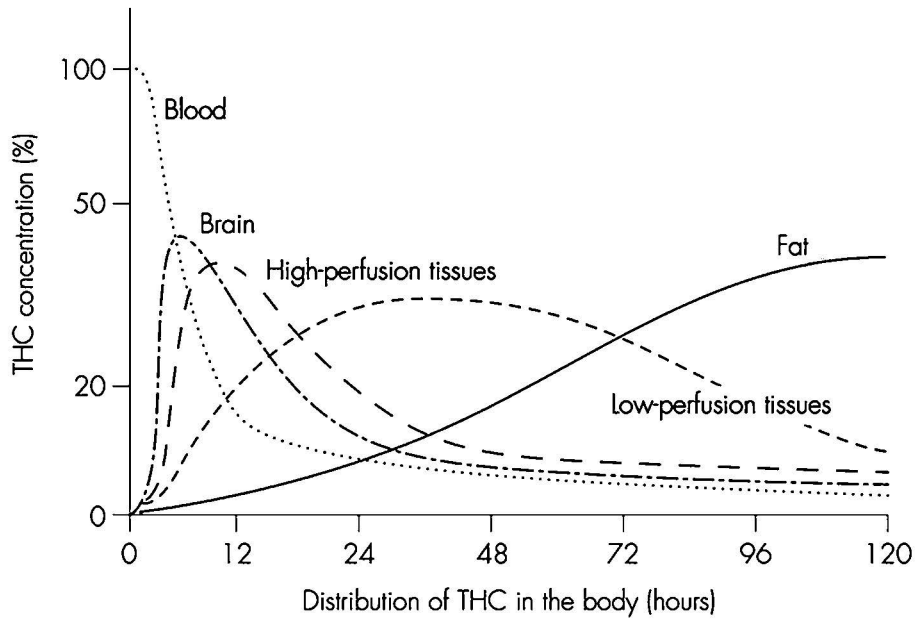


Abbildung 4.5: Zeitlicher Verlauf der THC-Distribution im menschlichen Körper [90]

menschlichen Plasma und Urin vorkommenden Stoffwechselprodukt 11-nor-9-Carboxy-THC (THC-COOH). Man nimmt an, dass das O-Ester-Glukuronid von THC-COOH die Speicherungsform von THC in unseren Geweben darstellt [3, 41].

Die Metabolisierung von CBD (z.B. zu 7-OH-THC) und CBN findet auf ähnlichem Weg statt. Insgesamt wurden bereits über 100 Metaboliten des THC's und mehr als 30 von CBD bestimmt [3].

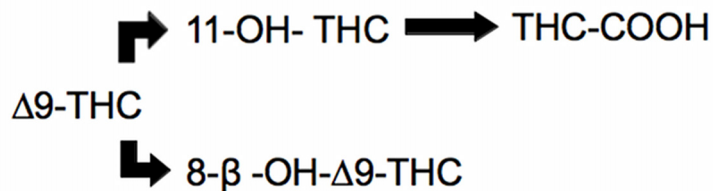


Abbildung 4.6: Metabolisierung von $\Delta 9$ -THC [3, 41]

4.5.4 Elimination

Die Entfernung von oralen Cannabinoiden aus dem Organismus verläuft biphasisch, mit einer Anfangshalbwertszeit von ungefähr vier Stunden und terminalen Plasmaeliminationshalbwertszeiten zwischen 1 und 4 Tagen. Hauptverantwortlich für diese lange Eliminationsspanne ist die hohe Lipophilität der Cannabinoide und ihre damit hartnäckige Bindung im Fettgewebe. Die hohe Fettlöslichkeit ist auch der Grund für den schnellen Abfall der THC-Plasmalevel nach bereits 30 Minuten. Zuverlässige Werte für die THC-Halbwertszeit sind nur schwer zu ermitteln, da das Konzentrationsgleichgewicht zwischen Plasma und Fettgewebe nur sehr lang-

sam erreicht wird. Die totale Ausscheidung einer einzelnen Dosis THC dauert im Schnitt 3 bis 5 Tage. Bei chronischem Cannabiskonsum können Metaboliten wie THC-COOH-O-Glukuronid aber noch bis zu 3 Monate nach dem letzten Konsum im Urin nachgewiesen werden, da es zu einer Akkumulation in lipidreichen Geweben (auch dem Gehirn) kommt, aus denen sie sich erst langsam wieder lösen. Außerdem trägt die ausgeprägte enterohepatische Metabolisierung von THC maßgeblich zu dieser langen Eliminationszeit bei. Eine Plasmaclearance von 760 bis 1200 ml/min entspricht in etwa dem hepatischen Blutfluss und zeigt die Wichtigkeit der Leber als Organ im Cannabinoidstoffwechsel [3, 41, 42, 90].

Ungefähr 80 % des THC wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Davon 50 bis 90 % in den ersten 4 bis 5 Tagen. Die Elimination über den Urin erfolgt nur in geringem Maße. Der Grund dafür dürfte eine annähernd komplette tubuläre Rückresorption in der Niere sein [3, 41, 42, 90].

4.6 Risiken und Nebenwirkungen

Sind die akuten Effekte der meisten Cannabinoide bereits gut etabliert, bestehen gegenüber ihrer Langzeiteffekte noch Zweifel. Die Nebenwirkungen unterliegen einer individuellen Wertung. Was von einem Patienten als unangenehmer Nebeneffekt empfunden wird (etwa eine Gewichtszunahme durch gesteigerten Appetit), kann für einen anderen Patienten therapeutisch wertvoll sein und als angenehm empfunden werden [3].

Der Bericht des medizinischen Institutes der USA (Institute of Medicine, IOM) von 1999 spiegelt eine heute weit akzeptierte Meinung zur Gefährlichkeit von Cannabis wider:

„Marijuana ist keine vollständig gutartige Substanz. Es ist eine starke Droge mit einer Vielzahl von Effekten. Allerdings bewegen sich die unerwünschten Effekte einer Marijuana-Verwendung mit Ausnahme der Schäden, die mit dem Rauchen verbunden sind, innerhalb der Effekte, die bei anderen Medikamenten toleriert werden.“ [35]

4.6.1 Generelle Toxizität

Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine Berichte von direkt durch Cannabis verursachten Todesfällen. Die letale Dosis (LD_{50}) von THC wurde in Tierversuchen mit verschiedenen Spezies ermittelt. So führte bei Ratten eine orale Dosis von 800 -1900 mg/kg zum Tod. Bei Hunden betrug die LD_{50} etwa 3000 mg/kg. Affen vertrugen bis zu 9000 mg/kg Körpergewicht [94]. Die LD_{50} verringert sich bei intravenöser Applikation beträchtlich [95]. Intravenöse Cannabisgabe kann bei hoher Dosierung zu lebensbedrohendem Blutdruckabfall, Nierenversagen, Gastroenteritis, Leberschädigungen und Blutzell-Abnormitäten führen [96].

4.6.2 Akute Nebenwirkungen

Akute Nebeneffekte werden vor allem für das Bewusstsein und die Psyche, die psychomotorische Leistungsfähigkeit und das Herzkreislaufsystem beschrieben [3].

Psyche, Psychomotorik und Bewusstsein

Die psychischen Nebenwirkungen des Cannabiskonsums – das sogenannte *high* – werden allgemein meist als angenehm und entspannend empfunden. Allerdings können eine Überdosierung bzw. wenig Erfahrung mit den Effekten der Substanz zu unangenehmen Empfindungen führen, die von leichten Angstgefühlen bis zu Panik reichen. Ausgeprägte psychopathologische Reaktionen stellen jedoch selbst bei sehr starkem Konsum die äußerste Seltenheit dar [97]. Generell folgt im Zuge eines biphasischen Verlaufes den aktivierenden Effekten meist eine Phase der Sedierung oder des Schlafes. Die in Kapitel ?? angeführten körperlichen Wirkungen wie auch die Anregung der Libido scheinen ausgeprägten individuellen Schwankungen zu unterliegen [98, 99].

Cannabis beeinträchtigt die Aufmerksamkeit, Reaktionsfähigkeit, Feinmotorik, Bewegungskoordination und das Gedächtnis, wogegen sich bei längerem Gebrauch jedoch eine Toleranz entwickelt. Trotzdem sollte man bedenken, dass die Fähigkeit, kognitive und motorische Aufgaben zu bewältigen, stark beeinträchtigt sein kann. Deshalb sollte nach dem Konsum auf potentiell gefährliche Aktivitäten verzichtet werden [100].

Somatische Effekte

Als akute körperliche Nebeneffekte treten neben atropinartigen Wirkungen wie Hyposalivation und eine Abnahme des Tränenflusses eventuell orthostatische Blutdruckschwankungen (Hypotension mit Kollapsneigung bis zur Synkope im Stehen und Hypertension im Liegen) und eine Steigerung der Herzfrequenz (20-50 %) mit begleitendem, erhöhtem kardialen Sauerstoffbedarf auf. Vor allem gegen die Effekte auf das Herzkreislaufsystem entwickelt sich nach kurzer Zeit jedoch eine Toleranz, die bei Dauerkonsumenten bis zur Bradykardie führen kann. Seltene akute Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen [42, 100].

4.6.3 Chronische Nebenwirkungen

Cannabis kann auch chronische Auswirkungen auf das Hormon- und das Immunsystem sowie die Psyche, Kognition und Psychomotorik haben. Langzeitnebenwirkungen sind Konsequenzen des Cannabiskonsums, die die akute Wirkphase zeitlich übersteigen und direkt durch die Wirkstoffe des Hanfs hervorgerufen werden. Das wohl größte Gefahrenpotential bergen jedoch die bei der Applikationsform des Rauchens entstehenden, kanzerogenen und atemwegsschädigenden Verbrennungsprodukte [3, 100].

Pulmonare Toxizität

Die bisher häufigste Aufnahmeform von Cannabis, das Rauchen von Cannabiszigaretten (Joints), birgt prinzipiell dieselben Risiken für den Respirationstrakt wie das Rauchen üblicher Zigaretten, da in unserem Kulturkreis das Marijuana meist mit Tabak gemischt wird. Hierbei entstehen gesundheitsschädigende Verbrennungsprodukte wie Teer, Kohlenmonoxyd, Wasserstoffzyanid oder polyzyklische aromatische Hydrokarbone. Eine Cannabiszigarette entspricht aufgrund verschiedener Faktoren wie dem Rauchen ohne Filter und dem längeren Einhalten des Rauches (zur Effektsteigerung) in seiner Schädlichkeit dem Äquivalent von bis zu vier

gewöhnlichen Zigaretten. Daher kann längerer Gebrauch zu typischen Raucherkrankheiten wie COPD, chronischer Bronchitis, einer Einschränkung der Lungenfunktion, Lungenemphysem oder verschiedener Arten von Krebs führen. Bei einer toxikologischen Beurteilung ist es jedoch wichtig, die Bestandteile der Pflanze und die zusätzlichen Verbrennungsprodukte getrennt voneinander einzuschätzen. Auch nicht mit Tabak gemischter Cannabisrauch enthält eine Reihe von bekannten Mutagenen und Karzinogenen. Obwohl Tabakrauchen ein bewiesener Hauptfaktor für die Entstehung verschiedenster Arten von Krebs ist und Cannabisrauch ähnliche Karzinogene und Mutagene enthält, ist die Datenlage in der Literatur zu dessen krebserregendem Potential immer noch unklar und bedarf weiterer Forschung [26, 45, 101].

Viele Konsumenten von medizinischem Cannabis in den USA greifen zur Wirkstoffaufnahme auf *Vaporisatorssysteme* zurück, in denen keine Verbrennungsprodukte entstehen, sondern lediglich THC verdampft wird. Auch Dronabinol kann verdampft werden und ermöglicht Patienten eine schadstoffarme Einnahme mit schnellem Wirkungseintritt bei besserem Preis-Leistungs-Verhältnis (siehe Kapitel 4.7).

Psyche

Es wird davon ausgegangen, dass Cannabis bei vulnerablen Personen ein auslösender Faktor für schizophrene Psychosen sein kann. Auch der Verlauf einer Schizophrenie kann durch Cannabiskonsum negativ beeinflusst werden. Noch nicht geklärt ist hingegen, in welchem Maß chronischer Cannabiskonsum einen auslösenden Faktor gewisser psychischer Pathologien wie Schizophrenie, Angst, Depressionen, etc. darstellt, oder vielmehr als Folge, Symptom oder Problemlösungsversuch anzusehen ist [100].

Es existieren vermehrte Hinweise, dass chronischer, starker Cannabiskonsum sowohl das Gedächtnis und die Aufmerksamkeit als auch die Fähigkeit komplexe Aufgaben zu lösen beeinträchtigt. Diese Effekte scheinen bei Erwachsenen aber keine gravierenden Schäden zu hinterlassen und sind innerhalb weniger Wochen vollständig reversibel [102]. Bei Kindern und Jugendlichen kann der Konsum möglicherweise zu schlechter psychosozialer Anpassungsfähigkeit und einer Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit führen. Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass er die psychische und emotionale Entwicklung Adoleszenter negativ beeinflusst [3].

Trotzdem kann die medizinische Verwendung von Cannabisprodukten in schweren Fällen von Erkrankungen wie Epilepsie, Muskelspasmen und Hyperaktivität in nicht psychoaktiven Dosierungen auch bei Kindern und Jugendlichen gerechtfertigt sein [26].

Immunsystem

Es gilt als erwiesen, dass THC sowohl stimulierende als auch unterdrückende Effekte auf die zelluläre und humorale Immunabwehr ausübt [103, 104]. Die Weltgesundheitsorganisation bewertet die Gefährlichkeit von Cannabinoiden in dieser Hinsicht folgendermaßen:

„Viele dieser Effekte erscheinen als relativ klein, als völlig reversibel nach Entfernung der Cannabinoide und nur nach Konzentrationen und Dosen entstanden, die höher sind, als für eine Psychoaktivität erforderlich.“ [105]

Starke Auswirkungen auf die Immunität, die sich z.B. gravierend auf den Verlauf einer Immunschwäche auswirken könnten, sind nicht bewiesen. Die Befunde geringerer Effekte, die bei immunbeeinträchtigten Patienten von klinischer Bedeutung sein könnten, sind inkonsistent und müssen noch weiter erforscht werden [3].

Hormonhaushalt und Fruchtbarkeit

Cannabis und seine Inhaltsstoffe nehmen bewiesenermaßen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Im Tierversuch stellte man Auswirkungen auf Hormone wie ACTH, TSH, STH und Melatonin sowie den Glukosestoffwechsel (vorübergehende signifikante Erhöhung der Kortisolkonzentration) fest [106]. Bei Frauen werden bei akutem THC-Konsum vorübergehende geringfügige Effekte auf die Hormone Prolaktin und LH (vorübergehende signifikante Abnahme des LH-Spiegels in der lutealen Phase) beobachtet, sodass es zu Anfang einer Cannabinoidtherapie zu einer Verkürzung des Menstruationszyklus kommen kann. Bei Männern wurden bisher keine hormonellen Effekte beobachtet [107]. Auch gegen die Wirkungen auf den Hormonhaushalt entwickelt sich bei chronischem Konsum eine Toleranz [106].

Schwangerschaft

THC ist in der Lage die Plazentaschranke zu durchdringen und in die Blutbahn eines Fötus zu gelangen. Es tritt in die Muttermilch über und kann bei chronischen Konsumentinnen eine Konzentration erreichen, die bis zu 8 mal höher ist als im Blut der Mutter [45]. Dabei erreicht der THC-Pegel im Blut des Fötus um die 10 bis 30 % der Konzentration im mütterlichen Blut [3]. Es ist sehr schwierig aussagekräftige Daten zu einer eventuellen Einflussnahme durch maternale Cannabisintoxikation während der Schwangerschaft zu erheben. Einerseits ist es schwierig, ehrliche Aussagen zum Konsum zu erhalten, andererseits wirken zahlreiche Umweltfaktoren wie genetische Faktoren, Alkohol- und Tabakkonsum oder der sozioökonomische Status in der Kindsentwicklung zusammen [45]. Die gängige Methode eine Beeinflussung auf das Ungeborene festzustellen ist eine Messung der Abnahme von Kopfumfang, Größe und Gewicht. Die epidemiologischen Befunde der Auswirkungen auf das Geburtsgewicht sind jedoch uneinheitlich. Studien wie die von Hurd et al. [108] im Jahr 2005 liefern aussagekräftige Daten zur Annahme von subtilen zerebralen Entwicklungsstörungen mit kognitiven Beeinträchtigungen bei Kindern cannabiskonsumierender Mütter. Eine Studie von Scragg et al. im Jahr 2001 kommt zum Schluss, maternaler Cannabiskonsum in der Schwangerschaft sei ein schwacher Risikofaktor für die Inzidenz des plötzlichen Kindstodes (SIDS) [109].

Abhängigkeitspotential

Gegen rezeptorvermittelte THC-Wirkungen entwickelt sich im Laufe der Zeit eine Toleranz, die jedoch nicht für alle Effekte gleichartig zutrifft. Nachdem THC abgesetzt wird, kann es zu einem sogenannten *Rebound-Phänomen* kommen, das z.B. Appetitlosigkeit oder eine Zunahme des intraokkulären Drucks inkludiert [110].

Die allgemein akzeptierten Kriterien eines *Abhängigkeitssyndroms* sind eine abnehmende Antwort bei chronischer Einnahme (Toleranz), ein klares Entzugssyndrom nach Absetzen der

Substanz, die Schwierigkeit den Konsum unter Kontrolle zu halten und die Unfähigkeit, das Alltagsleben zu meistern. [5]

Der Toleranzeffekt auf die verschiedenen subjektiven Wirkungen von Cannabis ist mittlerweile unbestritten. In einer Studie von Wisbeck et al. aus dem Jahr 1996 erfuhr eine Minderheit von 16 % der Probanden (gelegentliche Konsumenten) mindestens eines der folgenden Symptome: Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Schwitzen, Verdauungsbeschwerden oder Appetitveränderungen [111]. Thomas berichtet in seiner Studie von 1993 davon, dass ein Drittel seiner Probanden Schwierigkeiten hätte, ihren Konsum unter Kontrolle zu halten. Unglücklicherweise litten all diese Studien unter ernststen methodologischen Problemen, was ihre Aussagekräftigkeit in Frage stellt [112].

Allerdings scheint es begründet anzunehmen, dass bei einer kleinen Gruppe regelmäßiger Cannabiskonsumenten eine psychische Abhängigkeit eintritt. Die Datenlage zum Auftreten eines klaren körperlichen Abhängigkeitssyndromes ist auf Basis der existierenden Literatur viel weniger überzeugend. Wenn es überhaupt auftritt, ist es vermutlich mild und besteht aus wenige Tage anhaltenden Schlafstörungen und körperlichen Symptomen wie Beklemmungsgefühlen bei plötzlichem Absetzen der Substanz [5].

In einer Interviewstudie von Robson und Bruce (1997) wurde das Abhängigkeitspotential von 210 *Problemusern* und 380 *Gelegenheitskonsumenten* auf der *Severity of Dependence Scale* (SDS; Maximum 15 Punkte) im Mittel mit 2.6 Punkten angegeben [113]. Ein Wert, der mit den generell weder psychisch noch physisch abhängig machenden Substanzen LSD (SDS 3.1) und Extasy (SDS 1.3) vergleichbar ist [113]. Das Abhängigkeitspotential medizinisch verwendeten Δ 9-THCs ist ebenfalls gering und nicht mit der Konsumdauer assoziiert [5]. Natürlich besteht bei medizinischem Gebrauch einer symptom mildernenden Arznei immer ein gewisses psychisches Abhängigkeitsverhältnis.

4.7 Erhältliche Cannabinoidpräparate

Dronabinol

Dronabinol ist der INN (international non-proprietary name)/generische Name des (-)-trans-Isomers von Δ 9-Tetrahydrocannabinol und ist das einzige von insgesamt vier Isomeren, das natürlich in der Hanfpflanze vorkommt. Es wird von den Firmen *Thc Pharm GmbH* und *Delta 9 Pharma* (in Österreich *Provita Pharma GmbH*) erzeugt und vertrieben. Dronabinol ist als Antiemetikum klassifiziert und indiziert bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie und als Appetit-Stimulans bei AIDS-Patienten [2, 114].

„Dronabinol wird als Rezeptursubstanz an Apotheken geliefert und von diesen zu Rezepturen verarbeitet. Dies bedeutet, dass der Apotheker den Wirkstoff bekommt, spezifisch dosiert und z.B. zu Pillen verarbeitet oder in Form von Tropfen bereitstellt. Es ist seit 1985 in den USA unter der Handelsmarke Marinol® als Fertigarzneimittel erhältlich.“ [115]

Der Wiener Arzt Dr. Kurt Blaas entwickelte zusammen mit dem Chemiker Peter Rausch das weltweit erste wasserlösliche Cannabinoidmedikament. Ein THC-Solubilisator wird dabei mit

Dronabinol und Vitamin E in eine 96-prozentige alkoholische Lösung gegeben. Ergebnis ist ein Medikament, das zu 95 bis 100 % vom Körper resorbiert wird (im Vergleich zu etwa 40 % in ölicher Lösung) und damit niedriger dosiert werden kann. Das bringt eine Kostenersparnis bei gleichem, wenn nicht höherem Effekt. Die Arznei ist nach einer ausgiebigen Testphase bereits in Wiener Apotheken erhältlich [116].

Marinol® (Solvay Pharmaceuticals, Belgien)

Marinol ist eine synthetische Version von Dronabinol. Es wird in runden, weichen Gelatinkapseln, in Dosierungen von 2.5 mg, 5 mg und 10 mg vertrieben. Darin liegt Dronabinol/THC in Sesamöl gelöst vor [2].

Nabilone (Valeant Pharmaceuticals International, USA)

Nabilone ist ein synthetisches, CB₁-selektives THC-Analogon. Es wird fast vollständig vom Körper absorbiert. Seine Plasmahalbwertszeit beträgt etwa zwei Stunden. In Kanada, den USA, dem Vereinigten Königreich und Mexiko wird es unter dem Handelsnamen *Cesamet*® vertrieben. Es hat ebenfalls antiemetische Eigenschaften und ist zur Verwendung im Rahmen einer Chemotherapie freigegeben [2, 114].

Sativex® (GW Pharmaceuticals, UK)

Sativex® ist ein Spray zur sublingualen Anwendung, in dem die beiden Wirkstoffe THC und CBD im Verhältnis 1:1 vorliegen. Aufgrund seiner Basierung auf Pflanzenextrakt (*Cannabis Based Medicinal Extracts CBME*) sind in Sativex® auch nicht standardisierte Mengen von Nebensubstanzen wie Terpenoiden (ätherische Pflanzenöle) und Spuren anderer Cannabinoide vorhanden. Die Applikationsform eines Sprays ermöglicht eine sehr flexible Dosierung, was es speziell MS-Patienten vereinfacht, ihre Schmerzen entsprechend zu behandeln. Im April 2005 wurde es erstmals in Kanada zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer MS-Erkrankung lizenziert. Die Zulassung zur Behandlung krebsassoziierter Schmerzen folgte 2007 [2, 114].

Cannador® (Gesellschaft für klinische Forschung, Deutschland)

Connador ist eine oral einzunehmende Kapsel, die Cannabispflanzenextrakte mit einem standardisierten THC- und CBD-Gehalt in alkoholischer Lösung enthält. Die THC:CBD-Ratio beträgt 2:1. Seine Hauptindikationen sind die Reduktion von Muskelspasmen, -steifigkeit und -schmerzen im Rahmen einer Multiplen Sklerose, Kachexie bei Krebspatienten und das postoperative Schmerzmanagement [2, 114].

Medizinal-Cannabisblüten (lat. *Cannabis flos*)

Marijuana ist in den Niederlanden als verschreibungspflichtiges Arzneimittel erhältlich. Drei verschiedene Varietäten mit verschiedenem Wirkstoffgehalt (*Bedrocan*, *Bedrobinol*, *Bediol*) sind in der Human- und Tiermedizin verfügbar [117]. Der Anbau und Handel von Cannabis wird in den Niederlanden unter staatlicher Aufsicht betrieben. Im Februar 2009 konnten in

Deutschland Patienten mit einer Ausnahmegenehmigung erstmals Cannabisblüten legal aus der Apotheke beziehen [118]. Die medizinische Verwendung von Cannabis ist außerdem in den USA (14 Bundesstaaten) und mit Einschränkungen bzw. Sondergenehmigung in Belgien, Israel und Kanada erlaubt [119]. Weiters stellt Cannabis ein wesentliches Element der indischen Ayurveda-Medizin dar.

In Österreich verschreibbare Präparate

„Die medizinische Verwendung von Cannabis ist in Österreich nicht erlaubt. Allerdings gab es eine Anzahl von Freisprüchen vor Gerichten von Patienten, die Cannabis anbauten und für den persönlichen medizinischen Gebrauch verwendeten. Es ist möglich, Dronabinol und Nabilon (Cesamet®) zu verschreiben. Es ist auch möglich, Sativex® zu importieren. Wegen des vergleichsweise geringen Preises ist aus Deutschland importiertes Dronabinol das am häufigsten ärztlich verordnete Cannabisprodukt. In etwa 60 Prozent der Fälle erstatten die Krankenkassen die Kosten einer Behandlung. Etwa 1,5 bis 2 kg Dronabinol werden jährlich verordnet.“ [119]

5 Review klinisch-kontrollierter Studien aus den Jahren 2010-2011

5.1 Aufbau

Das Review umfasst 5 Hauptpathologien, zu denen kontrollierte Studien mit Cannabinoiden durchgeführt wurden. Sie sind in Tabelle 5.1 angeführt. Eine Reihe von Studien, die in keine der Gruppen passte, wurde in der Untergruppe *Sonstige Indikationen* zusammengefasst. Im Gesamten konnten für die Jahre 2010 und 2011 20 kontrollierte Studien ausfindig gemacht werden, die die therapeutischen Effekte von Cannabis und Cannabinoiden evaluieren. Der Inhalt der Aufarbeitung jeder klinischen Studie umfasst die Patientenzahl, den Studientyp, die jeweilig verwendeten Produkte und Dosierungen sowie deren Effekte auf die Pathologien. Auch eventuell aufgetretene Nebenwirkungen werden im Text behandelt.

Tabelle 5.1: Zahl der Studien und der beobachteten Patienten

Pathologien	Zahl gefundener Studien	Patientenzahl
Ak./chr./neurop. Schmerz	7	385
Übelkeit/Erbrechen/Appetit	2	36
Spastik/Krämpfe	4	740
Angststörungen	2	34
Entzündung	1	75
Sonstige Indikationen	5	53
Gesamt	20	1323

5.2 Zusammenfassung der klinischen Studien (2010-2011)

Das folgende Review klinisch-kontrollierter Studien aus den Jahren 2010-2011 soll eine Fortsetzung der Arbeiten von Ben Amar (Review der Jahre 1975-2005) und Hazekamp/Grotenhermen (Review der Jahre 2005-2010) darstellen und so eine durchgehende Dokumentation der Studienergebnisse zur Behandlung mit Cannabis bzw. cannabinoidbasierenden Medikamenten gewährleisten.

5.2.1 Akuter, chronischer und neuropathischer Schmerz

Ostenfeld et al. (2011) [120] untersuchten in ihrer Arbeit die analgetische Wirksamkeit einer Einzeldosis (100 mg und 800 mg) des CB₂-Agonisten GW843166, verglichen mit Ibuprofen

(800 mg) und einem Placebo. Als Testpersonen wurden 123 Patienten mit akuten Schmerzen während einer Zahnextraktion des dritten Molaren in die Studie aufgenommen. Davon schieden 2 Personen innerhalb des Untersuchungszeitraumes aus. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Probanden erhielten ihre Medikation eine Stunde präoperativ. Patienten der Ibuprofen-Gruppe (aktive Kontrollgruppe) erhielten vier Stunden danach eine zweite Dosis (zu 400 mg). Die Beurteilung der Schmerzintensität erfolgte über die *visuelle Analogskala (VAS)* sowie eine verbale Ratingskala bis 10 Stunden postoperativ. Ibuprofen war an allen Endpunkten signifikant effektiver als das Placebo, wohingegen die Wirksamkeit des CB₂-Agonisten GW843166 weder klinische noch statistische Signifikanz erreichen konnte. GW843166 zeigte wenig Unterschied zur Wirksamkeit eines Placebos. Im Vergleich zu Ibuprofen zeigte der Cannabinoid-Rezeptoragonist (in Einzeldosen von 100 und 800 mg) keine klinisch relevanten analgetischen Effekte im Setting des akuten Schmerzes.

Rintala et al. (2010) [121] testeten die Effizienz von Dronabinol (5-20 mg/d), neuropathischen Schmerz bei Personen mit Rückenmarksverletzungen zu lindern, im Vergleich mit der Kontrollsubstanz Diphenhydramin (Antihistaminikum; 25-75 mg/d). Es handelte sich um eine kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, Crossover-Pilotstudie, die 7 Patienten inkludierte. 2 Teilnehmer schieden aufgrund unannehmbarer Nebeneffekte aus der Studie aus. Für die verbleibenden 5 Patienten unterschied sich die Schmerzintensität auf einer Skala von 1-10 vom Beginn der *Baseline-Phase* bis zum Ende der *Maintenance-Phase* zwischen den beiden Substanzen nicht signifikant. Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich bei beiden Medikamenten Mundtrockenheit, Obstipation, Benommenheit und Müdigkeit. Im Durchschnitt war Dronabinol nicht effektiver in der Linderung chronischer neuropathischer Schmerzen unterhalb des Verletzungsniveaus als seine Vergleichssubstanz Diphenhydramin.

Die Studie von **Ware et al. (2010)** [122] untersuchte die Potenz von gerauchtem Cannabis, chronischen neuropathischen Schmerz zu lindern. Dieser betrifft etwa 1-2% aller Erwachsenen und erweist sich oft als therapieresistent gegenüber pharmakologischer Behandlung [123]. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, vier Perioden umfassende (14 Tage pro Periode - 5 Tage Applikation, 9 Tage Auswaschphase) Crossover-Studie wurde an 23 Probanden durchgeführt, von denen 21 alle vier Zyklen beendeten. Die erwachsenen Testpersonen mit posttraumatischen oder postinterventionellen neuropathischen Schmerzen wurden willkürlich in verschiedene Testgruppen eingeteilt, die Cannabis in 4 verschiedenen Potenzen (0%, 2.5%, 6%, 9.4% THC) erhielten. Die Testpersonen inhalierten dreimal täglich eine Einzeldosis von 25 mg Cannabis durch eine Pfeife. Festgehalten wurden der Durchschnitt der täglichen Schmerzintensität (auf einer 11 Punkte umfassenden numerischen Schmerzskala), die Effekte auf die Stimmung, den Schlaf und die Lebensqualität und die Nebenwirkungen. Die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität war in der 9.4%-Gruppe nach THC-Inhalation niedriger als in der 0% Kontrastgruppe. Die Gruppen, die niedrigere Wirkstoffkonzentrationen inhalierten, erfuhren eine mittelmäßige, aber nichtsignifikante Schmerzabnahme. Probanden der 9.4%-Gruppe berichteten von einer verbesserten Fähigkeit einzuschlafen und gesteigerter Schlafqualität. Es wurden keine Unterschiede in der Stimmung und Lebensqualität festgestellt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, trockene Augen, Husten, Brennen in

Gebieten des neuropathischen Schmerzes, Schwindel und Benommenheit. Sie fielen jedoch nicht bedrohlich bzw. unerträglich aus.

Die Studie von **Johnson et al. (2010)** [124] hatte die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Erträglichkeit von THC:CBD-Extrakt und reinem THC-Extrakt im Vergleich mit einem Placebo bei Patienten mit chronischem krebsassoziiertem Schmerz zum Ziel. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Multicenter-Parallelgruppen-Studie. Insgesamt wurden 177 Krebspatienten mit therapieresistenten Schmerzen (trotz Therapie mit Opioiden; Baseline: 271 mg orale Opioiden) in die zwei Wochen dauernde Untersuchung aufgenommen. Die Patienten wurden willkürlich den Gruppen THC:CBD (n = 60), THC (n = 58) und Placebo (n = 59) zugeteilt. Die THC:CBD-Gruppe zeigte im Vergleich zur Placebogruppe im Mittel eine statistisch signifikante Besserung der Schmerzsymptomatik (numerische Rating Skala - NRS). Doppelt so viele Patienten der THC:CBD-Gruppe gaben, ausgehend vom Basisschmerz, eine Schmerzreduktion von mehr als 30 % an. Die reine THC-Gruppe zeigte eine nichtsignifikante Änderung des Schmerzes. Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Schlafqualität, der Einschätzung der Schmerzkontrolle oder des Nausea-Scores gemacht werden. Die meisten medikamentenbedingten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Somnolenz fielen mild aus. Die vorliegende Studie belegt die Wirksamkeit von THC:CBD-Extrakt zur effektiven Schmerzlinderung bei Patienten mit krebsassoziiertem Schmerz, der durch Opioiden nicht ausreichend behandelbar war.

Selvarajah et al. (2010) [125] untersuchten in einer prospektiven, randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit des THC:CBD-Kombinationspräparates Sativex® (27 mg/ml Tetrahydrocannabinol, 25 mg/ml Cannabidiol) als adjuvante Behandlung bei diabetischer peripherer Neuropathie (DPN). Insgesamt wurden 30 Testpersonen in die Untersuchung aufgenommen. Sie erhielten die Medikation über einen Zeitraum von 2 Wochen; gefolgt von einer 10-wöchigen Maintenance-Phase. Der Outcome wurde anhand eines Schmerztagebuches und des *Neuropathic Pain Scale (NPS)* berechnet. Auch der *Total Pain Score (TPS)* wurde aus den 3 Schmerzmodalitäten *oberflächlich*, *tief* und *muskulär* berechnet. Zu Beginn der Untersuchung wurde der Grad einer etwaig vorhandenen Depression der Probanden mittels der *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)* gemessen. Die Patienten setzten ihre vorbestehende Schmerztherapie während des Untersuchungszeitraumes fort. Insgesamt gab es eine signifikante Verbesserung im Pain Score beider Gruppen (Sativex® und Placebo). Im Vergleich zur Placebogruppe war der Unterschied in der Wirkstoffgruppe jedoch nicht signifikant. Patienten mit Depressionen hatten einen signifikant höheren Baseline-TPS. Die Autoren schlossen, dass Depressionen ein wichtiger Nebenfaktor sein dürften, die in zukünftigen Untersuchungen unbedingt berücksichtigt werden müssen.

Das Ziel der von **Ware et al. (2010)** [126] durchgeführten Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Nabilone (siehe Kapitel 4.7) auf den Schlaf von Patienten mit Fibromyalgie (FM) zu untersuchen. Diese Krankheit ist durch chronischen Schmerz und Schlaflosigkeit charakterisiert. In dieser randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, Äquivalenz-Crossover-Studie wurde Nabilone (0.5-1.0 mg vor dem Schlafengehen) mit Amitryptilin (trizyklisches Antidepressivum; 10-20 mg vor dem Schlafengehen) bei FM-Patienten mit chronischer Schlaflosigkeit verglichen. Die Patienten erhielten die Medikation für 2 Wochen, mit

einer nachfolgenden zweiwöchigen Washout-Periode. Der primäre Ergebnisparameter war die Schlafqualität (festgehalten anhand *Insomnia Severity Index* und *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*). Die sekundären Ergebnisparameter inkludierten Schmerz, Stimmung, Lebensqualität und die Nebenwirkungen. Beteiligt waren 31 Patienten, von denen 29 die Untersuchung abschlossen. Obwohl beide Medikamente den Schlaf der Studienteilnehmer verbesserten, war Nabilone Amitriptylin in den Schlafparametern (*Insomnia Severity Index*, *Leeds Sleep Evaluation Questionnaire*) überlegen. Bei den Parametern Schmerz, Stimmung und Lebensqualität wurden keine Effekte beobachtet. Die Nebenwirkungen (z.B. Benommenheit, Mundtrockenheit) fielen meist mild bis mittelmäßig aus und traten häufiger bei Nabilone auf. Nabilone dürfte dieser Untersuchung zu Folge effektiv zur Verbesserung des Schlafes von FM-Patienten beitragen und wird in der Regel gut vertragen. Aus der Studie wird geschlossen, dass niedrig dosiertes Nabilone vor dem zu Bett gehen als Alternative zu Amitriptylin angewendet werden könnte.

5.2.2 Übelkeit/Erbrechen/Appetit

Trotz des Fortschrittes in der antiemetischen Therapie leiden immer noch viele Patienten an Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV). **Duran et al. (2010)** [127] testeten in ihrer kontrollierten, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II Pilotstudie die Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik einer Akutdosis Sativex® in Verbindung mit der Standardtherapie bei CINV. Die mittlere tägliche Dosis waren 4.8 Sprühstöße (à 2.7 mg THC und 2.5 mg Cannabidiol/Sprühstoß). Unter die Standardtherapie fielen Präparate wie Kortikosteroide, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Metoclopramid. Es nahmen 16 Patienten an der Untersuchung teil und wurden randomisiert der Wirkstoff- (n = 7) und Plazebogruppe (n = 9) zugewiesen. Der Beobachtungszeitraum betrug 0-120 h nach Chemotherapie. Nur ein Patient schied aufgrund von Nebenwirkungen (Angstzustände, Somnolenz, visuelle Halluzinationen und Verwirrtheit) aus der Studie aus. Während des Untersuchungszeitraumes sprach ein größerer Teil der Sativex®-Gruppe (verglichen mit der Plazebogruppe) komplett auf die Behandlung an (5/7 (71.4%) CMB vs. 2/9 (22.2%) Plazebo, Differenz: 49.2%). Auch das Auftreten von Nebenwirkungen war in der Sativex®-Gruppe höher als in der Plazebogruppe (86% vs. 67%). Verglichen mit einem Plazebo lieferte Sativex® als Co-Medikation zur Standardtherapie einen größeren Schutz gegen verzögerte CINV und wurde gut vertragen.

Brisbois et al. (2011) [128] führten eine Pilotstudie durch, um die Auswirkungen von Δ 9-THC auf die Geschmacks- und Geruchswahrnehmung (chemosensorische Wahrnehmung) sowie auf die Kalorienaufnahme und Lebensqualität von Krebspatienten mit chemosensorischen Veränderungen zu erforschen. In die randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie wurden insgesamt 46 Teilnehmer aufgenommen. Sie wurden willkürlich auf die THC- (2.5 mg Marinol®) (siehe Kapitel 4.7), n = 24) und Plazebogruppe (n = 22) aufgeteilt. Die Probanden erhielten ihre Medikation zwei mal täglich über einen Zeitraum von 18 Tagen. Nur 21 Patienten schlossen die Studie ab. Zur Evaluierung der Ergebnisse absolvierten die Patienten zu Beginn und nach Abschluss der Therapie eine Geschmacks- und Geruchsbefragung, eine Appetit- und Makronährstoffbewertung, eine Befragung zur Lebensqualität sowie ein In-

terview. Zu Beginn der Behandlung waren die Placebo- und THC-Gruppe in den Ergebnissen noch vergleichbar. Am Ende der Untersuchung gaben Patienten der THC-Gruppe, verglichen mit Patienten der Placebogruppe, eine verbesserte und verstärkte chemosensorische Wahrnehmung an und beschrieben das Essen als wohlschmeckender. Auch der Appetit und die Anzahl durch Protein aufgenommener Kalorien, die Schlafqualität und der Grad der Entspannung erhöhte sich im Vergleich zur Placebogruppe. Der *Quality of Life (QOL)*-Score und die im Gesamten aufgenommenen Kalorien erhöhten sich in beiden Gruppen (THC und Placebo). Diese Studie zeigt den Nutzen, den THC in der palliativen Behandlung der chemosensorischen Wahrnehmung von Krebspatienten und an deren Lust zu Essen haben kann.

5.2.3 Angststörungen

Die *generalisierte Angststörung* (engl.: *generalized Social Anxiety Disorder (SAD)*) ist einer der häufigsten Zustände, die das Sozialleben von Patienten betreffen und sie erheblich im Alltagsleben einschränken. Cannabidiol (CBD) zeigt sowohl bei Menschen als auch im Tierversuch anxiolytische Wirkungen [129, 130]. Die Studie von **Bergamaschi et al. (2011)** [131] zielte darauf ab, die Effekte eines *Public speaking Tests (SPST)* zwischen SAD-Patienten und gesunden Menschen, die jeweils eine Einzeldosis CBD verabreicht bekamen, zu vergleichen. Insgesamt wurden in doppelblindem, randomisiertem Design 24 noch nie behandelte SAD-Patienten willkürlich einer CBD- (600mg, n = 12) und Placebogruppe (n = 12) zugewiesen. Die Probanden erhielten die Medikation 1 1/2 Stunden vor der Testung. Die Resultatparameter wie die subjektive Bewertung anhand der *Visual Analogue Mood Scale (VAMS)* und *Negative Self-Statement Scale (SSPS-N)* und physiologische Messergebnisse (Herzfrequenz, Blutdruck und Hautleitung) wurden an 6 Zeitpunkten während des SPST gemessen. Die Vorbehandlung mit CBD ergab (gemessen anhand VAMS) im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikante Verringerung der Angstzustände, der kognitiven Beeinträchtigung und des Unbehagens während der Rede. Die SSPS-N-Scores erfuhren einen signifikanten Anstieg in der Placebogruppe, der in der CBD-Gruppe fast gänzlich ausblieb.

Auch das Ziel der Studie von **Crippa et al. (2011)** [129] war es, die anxiolytischen Wirkungen von CBD an Menschen mit generalisierter Angststörung zu testen und die Effekte anhand von *Neuroimaging* gewissen Hirnregionen zuzuweisen. Diese doppelblinde Studie wurde an 10 männlichen Testpersonen zwischen 20 und 30 Jahren durchgeführt. Der regionale, zerebrale Blutfluss der Probanden wurde mittels (99m)Tc-ECD-SPECT zweimalig gemessen. In der ersten Sitzung erhielten die Testpersonen eine orale Dosis von 400 mg CBD oder Placebo. Probanden, die in der ersten Sitzung Placebo eingenommen hatten erhielten in der zweiten Sitzung CBD und umgekehrt. Verglichen zur Placebomessung wurden bei den Messungen nach CBD-Einnahme signifikant niedrigere subjektive Angstzustands-Levels, eine reduzierte ECD-Aufnahme im linken Gyrus parahippocampalis, dem Hippocampus und dem Gyrus temporalis inferior sowie eine erhöhte ECD-Aufnahme (radioaktiver Tracer) im rechten Gyrus cinguli posterior festgestellt. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass CBD die Angstzustands-Levels einer SAD senken kann und dieser Effekt vermutlich mit der Aktivität limbischer und paralimbischer Gehirnregionen zusammenhängt.

5.2.4 Entzündung

Cannabinoidrezeptoren (vor allem CB₁) finden sich unter anderem auch auf cholinergen Neuronen [132]. Genetische Varianten, die den Endocannabinoid-Metabolismus beeinflussen, werden mit der Darmpassage bei Patienten mit Reizdarmsyndrom (RDS) in Verbindung gebracht [133]. **Wong et al. (2011)** [134] verglichen die Wirkung von Dronabinol und eines Placebos auf die Darmmotilität und das Befinden von Patienten mit RDS. Weiters versuchten sie zu beweisen, dass die beobachteten inhibitorischen Effekte mit genetischen Varianten von CB₁ Rezeptoren und gewissen Endocannabinoid-degradierenden Enzymen in Verbindung stehen. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Parallelgruppenstudie. Insgesamt wurden 75 Patienten (35 mit RDS i.V. mit Opstipation, 35 mit RDS i.V. mit Diarrhoe, 5 mit RDS und alternierender Opstipation/Diarrhoe) in die Studie aufgenommen und willkürlich einer Placebo- bzw. Wirkstoffgruppe (einmalige Dosis von 2.5 mg oder 5.0 mg Dronabinol) zugewiesen. Bei allen Patienten verringerte Dronabinol – im Vergleich zum Placebo – die Darmmotilität (im Nüchternzustand) und erhöhte die Colon-Compliance. Diese Effekte waren bei Patienten aus der Gruppe mit alternierender Opstipation/Diarrhoe am ausgeprägtesten. Dronabinol erhöhte weder den Darmtonus noch nahm es Einfluss auf das Darmgefühl. Genetische Varianten von CB₁-Rezeptoren und des mikrosomalen Enzyms Fatty acid amide hydrolase (FAAH) beeinflussten die Wirkung von Dronabinol auf die Kolonmotilität.

5.2.5 Spastik/Krämpfe

Im Rahmen ihrer Erkrankung leiden viele Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) an Muskelkrämpfen. Bisher konnte noch keine befriedigende Therapie dagegen gefunden. Das Ziel der Untersuchung von **Weber et al. (2010)** [135] war es, den Effekt von oral eingenommenem THC auf die Krampfstände bei ALS-Kranken zu erforschen. Es wurden 27 Patienten mit mittelmäßigen bis schweren täglichen Krämpfen (Visuelle Analog Skala (VAS); VAS > 3) in die randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Studie aufgenommen (7 Frauen, 20 Männer; mittleres Alter von 57 a; mittlerer ALS-Score von 38.4). 22 Patienten schlossen die Studie am Ende ab. Die Studienteilnehmer wurden zufällig der Wirkstoff- oder Placebogruppe zugewiesen. Sie erhielten zweimal täglich 5 mg THC, gefolgt von einem Placebo oder umgekehrt. Der Untersuchungszeitraum betrug 2 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Wash-out-Phase (behandlungsfreier Beobachtungszeitraum). Als primärer Untersuchungsparameter wurde eine Veränderung der Krampfintensität – gemessen am VAS – gewählt. Sekundäre Outcome-Parameter waren die Zahl der Krämpfe pro Tag, die Anzahl von Krämpfen während der Nacht bzw. des Tages, die Stärke der Faszikulationen, die Lebensqualität, die Schlafqualität, Depressionen und der Appetit. Es konnte anhand der Ergebnisse jedoch kein Beweis für einen Effekt auf die Krampfintensität, die Stärke der Faszikulationen oder jedwede sekundäre Untersuchungsparameter gefunden werden.

Spastizität ist ein äußerst einschränkendes Symptom bei der Erkrankung mit Multipler Sklerose (MS). Der folgende Bericht handelt von der ersten Phase 3 Studie zur antispastischen Wirkung von Sativex® bei MS-Patienten. **Novotna et al. (2011)** [136] nahmen 572 Personen in ihre 19 Wochen dauernde, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte,

Parallelgruppen-, Follow-up-Studie auf. Die Patienten wurden für vier Wochen mit Nabiximols (=Sativex®), siehe Kapitel 4.7; als Add-on-Therapie) in einfach-verblindeter Weise behandelt. Danach schritten Patienten, die eine Verbesserung der Symptomatik über 19 % zeigten, in eine zwölf Wochen dauernde randomisierte, plazebokontrollierte Phase fort (n = 241). Der Unterschied der mittleren Spastizität (NRS-Skala) zwischen den Behandlungen in der kontrollierten, randomisierten Phase der Studie stellte den primären Untersuchungsparameter dar. Die Intention-to-treat (ITT)-Analyse zeigte einen hochsignifikanten Unterschied zu Gunsten von Nabiximols. Auch die sekundären Untersuchungsparameter (Spasmusfrequenz, Durchschlafen, etc.) zeigten alle den Vorteil einer Behandlung mit Nabiximols auf.

Ein weiteres Symptom im Rahmen einer Multiple Sklerose-Erkrankung, das Patienten im Alltag sehr einschränken kann, ist die Blasendysfunktion. In der Arbeit von **Kavia et al. (2010)** [137] wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nabiximols (Sativex®) als mildernde Add-on-Therapie der Blasendysfunktion bei MS-Patienten untersucht. Es handelte sich um eine 10 Wochen dauernde, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte, Parallelgruppenstudie, in die 135 Personen aufgenommen wurden. Den primären Endpunkt der Untersuchung stellte die Reduktion der Harninkontinenz-Perioden vom Beginn der Studie bis zum Ende der Behandlung (8 Wochen) dar. Sekundäre Untersuchungsendpunkte waren das Auftreten von Nykturie und nächtlichem Harndrang, die tägliche Harnfrequenz, die *Incontinence Quality of Life (I-QOL)*, die *Overall Bladder Condition (OBC)*, der subjektive Eindruck einer Verbesserung (SV) und das Harnvolumen. Der primäre Endpunkt zeigte zu Ende der Untersuchung keinen signifikanten Unterschied zwischen der Sativex®- und Plazebogruppe. Vier von sieben der sekundären Untersuchungsparameter (Zahl der Nykturie, OBC, tägl. Harnfrequenz, SV) fielen signifikant zu Gunsten von Sativex® aus. Die Verbesserung der I-QOL fiel ebenfalls zu Gunsten von Sativex® aus, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Obwohl Sativex® das Auftreten von Nykturie und nächtlichem Harndrang nicht signifikant verbessern konnte, hatte es durchaus positive Wirkungen auf einige Symptome der MS-assozierten Blasendysfunktion.

Pooyania et al. (2010) [138] beabsichtigten in ihrer Arbeit die Wirkung von Nabilone auf die Spastizität von Patienten mit Rückenmarksverletzungen zu untersuchen. Die Untersuchung fand in randomisiertem, doppelblindem, plazebokontrolliertem Crossover-Design statt. Es wurden 12 Freiwillige mit Rückenmarksverletzungen und damit einhergehender Spastizität rekrutiert. Ein Patient schied wieder aus der Studie aus. Alle Testpersonen waren Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 42.36 Jahren (6 mit Tetraplegie, 5 mit Paraplegie). Die Probanden erhielten während der ersten, 4 Wochen dauernden Untersuchungsperiode entweder Nabilone (1 x täglich 0.5 mg mit Option auf 2 x täglich 0.5 mg) oder Plazebo. Den primären Untersuchungsparameter stellte die Spastizität einer vom Patienten bzw. untersuchenden Arzt gewählten Muskelgruppe der oberen oder unteren Extremität (Ashworth Scale for Spasticity) dar. Die sekundären Untersuchungsparameter inkludierten die Summe der Ashworth-Scale-Ergebnisse aus verschiedenen 8 Muskelgruppen (total Ashworth-Scale), die Spastizitätsfrequenz, die Schwere der Spastizität und der subjektive Gesamteindruck einer Veränderung. Man stellte in der Nabilone-Gruppe sowohl einen signifikanten Rückgang der Spastizität der meisten ausgesuchten Muskeln als auch einen Rückgang der totalen Ashworth-Scale fest. Der

Unterschied zwischen den sekundären Untersuchungsparametern war nicht signifikant. Die Nebeneffekte hielten sich im milden bzw. tolerablen Bereich. Den Ergebnissen zufolge dürfte Nabilone zur Besserung einer Spastizitätssymptomatik bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen beitragen.

5.2.6 Sonstige Indikationen

Eine Indikation für Dronabinol stellt die HIV-assoziierte Anorexie dar. Bisher ist jedoch immer noch wenig über dessen Effekte auf HIV-positive Patienten bekannt. Man weiß bereits, dass HIV-negative Cannabiskonsumenten eine höhere als die empfohlene Dronabinoldosis brauchen, bis die erwarteten Wirkungen eintreten [139, 140]. In der folgenden Studie von **Bedi et al. (2010)** [141] wurden die Effekte von mehrmalig in hohen Dosen gegebenem Dronabinol auf Cannabis-rauchende HIV-Patienten, die unter antiretroviraler Behandlung standen, untersucht. Die 2 x 16 Tage dauernde Studie fand in doppelblinder, plazebokontrollierter Weise statt und inkludierte 7 Patienten. Die Probanden erhielten in der ersten 16-tägigen Sitzung 4 mal täglich 10 mg Dronabinol, in der zweiten Sitzung Plazebo. Die Wirksamkeit wurde anhand der objektiv gemessenen Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes gemessen. Zur Feststellung der Verträglichkeit wurden der Schlaf sowie eine subjektive und kognitive Beurteilung herangezogen. Trotz subjektiver Patientenangaben zu erhöhtem Hungergefühl erhöhte Dronabinol die Kalorienaufnahme nur in den ersten 8 Tagen der Anwendung. Analog dazu nahm die Schlafqualität ebenfalls nur in den ersten 8 Tagen der Medikamentengabe zu. Hochdosierte wiederholte Dronabinolgabe scheint demzufolge eine selektive Toleranz auf die genannten Effekte zu verursachen. Die stimmungsaufhellenden Effekte von Dronabinol hielten sich hingegen während des gesamten 16-tägigen Aufenthaltes. Das Medikament wurde gut vertragen und verursachte wenige negative Nebeneffekte. Die vorliegenden Ergebnisse lassen darauf schließen, dass HIV-positive Patienten, die Cannabis konsumieren, höhere als die empfohlenen Dosen Dronabinol benötigen dürften, um die gewünschten Effekte zu erzielen.

Es scheint erwiesen, dass CBD THC-induzierte Effekte wie Tachykardie, Angstzustände sowie Euphorie zu mildern vermag [46]. Die dem zugrunde liegenden Interaktionsmechanismen sind jedoch immer noch unzureichend erforscht. **Karschner et al. (2011)** [142] verglichen die pharmakodynamischen Effekte von oromukosal verabreichtem Sativex® mit oralem THC. Sie versuchten herauszufinden, ob CBD die THC-vermittelten Effekte abschwächt und werteten das Verhältnis der Plasma-Cannabinoidkonzentration zu den subjektiven und physiologischen Effekten aus. Die randomisierte, doppelblinde, double-dummy (2 Arzneimittel; eines davon Plazebo), within-subject-Studie (mehrere Behandlungen innerhalb einer Gruppe) inkludierte 9 Probanden, die innerhalb von 10 1/2 Stunden Plazebo, orales (synthetisches) THC (5 und 15 mg) sowie niedrige (5.4 mg THC, 5.0 mg CBD) und hohe (16.2 mg THC, 15.0 mg CBD) Dosen Sativex® zu sich nahmen. Bei den angewandten Dosen konnte keine CBD-induzierte Modulation der THC-Effekte beobachtet werden. Orales THC und Sativex® bewirkten einen ähnlichen, klinisch insignifikanten Anstieg der Herzfrequenz und Ängstlichkeit. Es traten keine ernstzunehmenden Nebenwirkungen auf. Orales und oromukosales THC wiesen sowohl eine langsamere Absorption und Distribution als auch weniger Nebenwirkungen als gerauchtes Cannabis auf. Die erzielten Resultate weisen darauf hin, dass Sativex® in niedrigen the-

rapeutischen Dosen wahrscheinlich ein ähnliches pharmakodynamisches Sicherheitsprofil wie oral verabreichtes THC aufweist.

Die Zielsetzung der Untersuchung von **Lile et al. (2011)** [143] war es, die kombinierten Effekte von Nabilone mit Δ 9-THC unter Zuhilfenahme von *drug-discrimination procedures* zu bestimmen. Diese Prozeduren wurden benutzt, um den Testpersonen den Unterschied eines *Substanz X-Zustandes* und eines *Nicht Substanz X-Zustandes* beizubringen. Sechs regelmäßige Cannabiskonsumanten lernten so 30 mg orales Δ 9-THC von Plazebo zu unterscheiden. Die Drogen-Unterscheidungsprozeduren wurden gewählt, weil die Daten daraus ein sensitives Mittel der Evaluierung von Wirkstoffinteraktionen darstellen. Sie erhielten daraufhin Nabilone (0.1 mg und 3 mg) und Δ 9-THC (0.5, 15 und 30 mg) als Einzelsubstanz oder in Kombination. Den primären Untersuchungsparameter stellte die Unterscheidung der Substanzen von Seiten der Probanden anhand verschiedener Aufgaben und Angaben (VAS, Multiple-Choice-Angaben etc.) dar. Weitere Outcome-Faktoren waren physiologische Effekte wie die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Hauttemperatur. Die Studie zielte auch darauf ab, die Sicherheit von Nabilone bei Cannabis rauchenden Patienten zu erforschen. Die Untersuchung zeigte, dass Nabilone identische Effekte wie Δ 9-THC aufweist und auch von regelmäßig Cannabis rauchenden Patienten gut vertragen wird.

Viszerale Hypersensibilität auf Dehnungsreize scheint eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Reizdarmsyndromes (RDS) zu spielen [144]. Die folgende Studie hatte zum Ziel, die Effekte von Dronabinol auf die rektale Sensibilität zu untersuchen. **Klooker et al. (2011)** [145] rekrutierten 10 RDS-Patienten und 12 gesunde freiwillige Probanden (GFP). Die Untersuchung wurde in randomisiertem, doppelblindem, plazebokontrolliertem Crossoverdesign durchgeführt. Um die rektale Sensibilität zu dokumentieren, wurde ein *intermittierendes, druckkontrolliertes Distensionsprotokoll* vor und nach einer Stimulierung des Colon sigmoideum geführt. Die wiederholte Sidmoiddehnung (mittels Ballon) ist ein anerkanntes Mittel, die viszerale Wahrnehmung von RDS-Patienten zu bestimmen. Dieser Test besteht aus einer 10 Minuten dauernden Periode von je 30 Sekunden dauernden Stimuli (60 mm Hg) mit Pausen von je 30 Sekunden (5 mm Hg). Die Dosierungen von Dronabinol betragen 5 und 10 mg bei gesunden Probanden und 10 mg bei RDS-Patienten. Alle Studienteilnehmer berichteten von zentralen Nebeneffekten bei der höchsten Dronabinol-Dosierung (erhöhte Umgebungswahrnehmung, leichte Benommenheit/Schläfrigkeit). In der Plazebogruppe traten keine Nebenwirkungen auf. Der Blutdruck blieb in beiden Gruppen unverändert, wohingegen die Herzfrequenz bei Personen beider Gruppen anstieg (RDS > GFP). Dronabinol erhöhte die Wahrnehmung der rektalen Distension im Vergleich zum Plazebo nicht. THC scheint demzufolge die viszerale Wahrnehmung einer rektalen Distension nicht zu beeinflussen und dürfte deshalb auch kein wirkungsvolles Mittel zur Senkung der viszeralen Hypersensitivität bei RDS-Patienten darstellen.

Pickering et al. (2011) [146] nahmen aufgrund der Neurophysiologie der Dyspnoe und der Cannabinoidrezeptor-Verteilung im Zentralnervensystem an, dass die Unannehmlichkeit einer Atemlosigkeit durch Cannabinoide gelindert werden dürfte. Um diese Annahme zu untersuchen, wurden 5 gesunde Testpersonen und 4 Patienten mit *Chronisch obstruktiver Lungenerkrankheit* (COPD) in eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Crossover-Studie

aufgenommen. Die Probanden erhielten Cannabisextrakt (sublingual; max. 10.8 mg THC, 10 mg Cannabidiol) oder Placebo. Die Atemlosigkeit wurde durch eine Gabe fixer CO₂ Dosen simuliert. Die untersuchten Parameter waren Atemlosigkeit, Stimmung, Aktivierung, endtidales CO₂ und die üblichen Ventilationsparameter. Die Messungen fanden je 2 Stunden nach Applikation statt. Die Untersuchung zeigte, dass Probanden der Wirkstoffgruppe weniger häufig *Lufthunger* angaben, als jene der Placebogruppe. Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass Cannabinoide eine Linderung der unangenehmen Wahrnehmung von Atemlosigkeit/Kurzatmigkeit bewirken können.

5.3 Weitere Forschung

Während der Jahre 2010-2011 fanden nicht nur kontrollierte klinische Studien statt. Auch eine Reihe offener Studien, Fallberichte wie auch Befragungen wurden innerhalb dieses Zeitraumes durchgeführt und sollen im Folgenden Erwähnung finden.

Tabelle 5.2: Offene Studien, Fallberichte und Befragungen (2010-2011)

Typ	Anzahl
Offene Studien	7
Fallberichte	6
Befragungen	5
Gesamt	18

5.3.1 Offene Studien

- „Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life.“
Outcome: Die Behandlung mit Cannabis ergab lindernde Effekte auf verschiedene Symptome der Fibromyalgie [147].
- „An Open-Label Comparison of Nabilone and Gabapentin as Adjuvant Therapy or Monotherapy in the Management of Neuropathic Pain in Patients with Peripheral Neuropathy.“
Outcome: Die Behandlung neuropathischer Schmerzen mit Nabilone als adjuvanter- oder Monotherapie ergab eine vergleichbare Symptomlinderung wie die Therapie mit Gabapentin [148].
- „Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia.“
Outcome: Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass Cannabis im Rahmen einer bipolaren Störung zu einer verbesserten und im Krankheitsbild der Schizophrenie zu einer ausgeglichenen Neurokognition führen dürfte [149].

- „Marijuana use is not associated with cervical human papillomavirus natural history or cervical neoplasia in HIV-seropositive or HIV-seronegative women.“
Outcome: Die Datenlage deutet darauf hin, dass der Konsum von Cannabis die Inzidenz einer zervikalen HPV-Infektion oder squamöser intraepithelialer Läsionen nicht erhöht [150].
- „Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study.“
Outcome: Die Behandlung von Trichotillomanie mit Dronabinol ergab eine statistisch signifikante Reduktion der Symptome ohne Auftreten negativer kognitiver Effekte [151].
- „Motion sickness, stress and the endocannabinoid system.“
Outcome: Die durchgeführte Untersuchung zeigt, dass Stress und das Krankheitsbild der Kinetose (Reisekrankheit) mit einer beeinträchtigten Endocannabinoid-Aktivität assoziiert sein dürfte [152].
- „Treatment of Crohn’s disease with cannabis: an observational study.“
Outcome: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Cannabis positive Effekte auf die Krankheitsaktivität von Morbus Crohn aufweist [153].

5.3.2 Unkontrollierte Fallberichte

- „Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas-possible role of Cannabis inhalation.“ [154]
- „Cannabinoids improve driving ability in a Tourette’s patient.“ [155]
- „Oral Delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report.“ [156]
- „Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports.“ [157]
- „Tardive Dystonia and the Use of Cannabis.“ [158]
- „Dramatic improvement of refractory Isaacs’ syndrome after treatment with dronabinol.“ [159]

5.3.3 Befragungen

- „The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program.“ [160]
- „Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia.“ [161]
- „PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders.“ [162]
- „Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease.“ [163]
- „Increased Blood Pressure Following Abrupt Cessation of Daily Cannabis Use.“ [164]

6 Diskussion

Der Verfasser ging mit der Gewissheit an diese Arbeit heran, ob des geschichtlich und moralisch vorbelasteten Sujets von vielen Seiten kategorisiert und vermutlich ins Lager der Pro-Cannabis-Liga eingeordnet zu werden. Er bemühte sich daher umso mehr, die Thematik professionell, sachlich und auf wissenschaftlichem Niveau zu bearbeiten. Ziel des Autors war es, mit der vorliegenden Diplomarbeit nicht nur die modernen therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Cannabis und seinen Wirkstoffen aufzuzeigen sondern auch zur aktiven gesellschaftlichen Aufklärungsarbeit beizutragen.

Während des Schreibens und der Recherche zu dieser Arbeit drängte sich dem Verfasser dennoch eine Reihe offener Fragen auf, die dem Anspruch einer medizinischen wissenschaftlichen Arbeit nicht entsprachen. Da der Autor jedoch von ihrer gesellschaftlichen bzw. moralischen Relevanz überzeugt ist, sollen sie in diesem abschließenden Kapitel der Arbeit behandelt werden.

6.1 Wahrnehmung in Gesellschaft und Politik

Wurde bis Anfang des 20. Jahrhunderts noch größtenteils vorurteilsfrei mit Cannabis verfahren so ziehen sich die Auswirkungen der Angst- bzw. Hetzkampagnen der 1960er Jahre bis in die heutige Zeit. Dabei wäre es inzwischen mehr als angebracht, das Image der Pflanze zu rehabilitieren bzw. zumindest einen sachlichen Dialog zu fördern. Dies sollte natürlich anhand nachvollziehbarer Gründe geschehen. Dem Autor erscheint hier das Erstellen einer einfachen Nutzen-Risiko-Rechnung am zielführendsten.

Wie aus Kapitel 4.6 ersichtlich, dürften die gesundheitlichen Risiken eines verantwortungsvollen Gebrauchs von Cannabis vergleichsweise gering ausfallen. Auf der anderen Seite sind die medizinisch nützlichen Cannabinoidwirkungen nicht von der Hand zu weisen. Trotzdem bleibt die gesellschaftliche Wahrnehmung der Pflanze bis heute weitgehend angstbehaftet und von Vorurteilen geprägt. Medienberichte über Cannabis stellen es zumeist als Einstiegsdroge dar (eine bereits seit langem widerlegte Theorie). Konsumenten werden oft in einen Topf mit Süchtigen harter Drogen wie Heroin und Kokain geworfen. Diese Vorgehensweise, steigert zwar den Absatz der Zeitungen, dient aber keineswegs der gesellschaftlichen Aufklärung.

Ein weiterer Grund für die allgemeine Angst gegenüber Cannabis dürfte die Klassifizierung der Substanz als Suchtgift auf einer Stufe mit weitaus gefährlicheren Substanzen wie Kokain oder Opiaten nach dem SMG sein. Dieser Umstand zwingt auch Patienten, die sich für eine (aufgrund eines hohen Leidensdruckes oft durchaus gerechtfertigte) Selbstmedikation mit natürlichem Cannabis entschieden haben, in die Illegalität.

In einer Umfrage von 2009 schätzten etwas über 40 % der befragten oberösterreichischen Bevölkerung Cannabis als gefährlich ein. Dagegen gaben nur 23 % an, Nikotin für gefährlich

zu halten. 33% verliehen Schnaps dieses Attribut [165]. Die Zahl an direkt suchtgiftbezogenen Todesfällen betrug im Jahr 2010 österreichweit 170 Fälle. Dagegen sterben in Österreich pro Jahr etwa 14000 Menschen an den Folgen des Rauchens und rund 8000 als Folge chronischen Alkoholkonsums [166, 167]. Nichtsdestotrotz werden Alkohol- und Nikotinkonsum in unserer Gesellschaft immer noch toleriert, ja sogar als Teil der *österreichischen Gemütlichkeit* romantisiert. Was sind nun die Gründe dafür? Warum sind Substanzen mit solch fatalen gesundheitlichen Folgen noch immer legal, das Gebahren mit Cannabis hingegen untersagt?

Die Auswirkungen des Versuches einer Nation Alkohol zu verbieten, sind am Beispiel der USA der 1920er Jahre nachvollziehbar. Die Alkoholprohibition war nicht nur unhaltbar, sondern holte auch das organisierte Verbrechen ins Land, das sich die Verdienstmöglichkeit des illegalen Handels mit Alkohol nicht entgehen ließ. Ein Problem mit dem die USA bis zum heutigen Tage zu kämpfen haben.

Nach Meinung des Autors befürchte die österreichische Gesetzgebung zur Drogen- bzw. Genussmittelthematik einer Überarbeitung, die bis heute vermutlich an parteipolitischen Interessen bzw. der Furcht eines Popularitätsverlustes gescheitert ist.

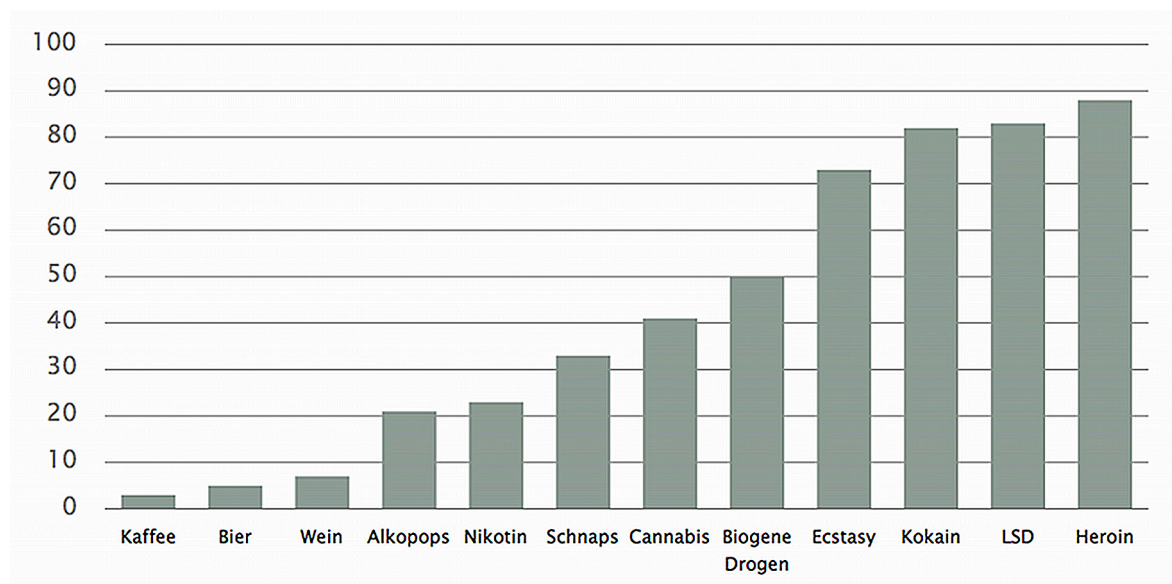


Abbildung 6.1: Prozentsatz der oberösterreichischen Bevölkerung, der die entsprechende psychoaktive Substanz für sehr gefährlich einschätzt (2009) [165]

6.2 Medizinischer Nutzen

Die Geschichte der medizinischen Verwendung von Cannabis und ihr erneutes Aufleben in den letzten Dekaden verdeutlicht seine vielseitige Wirksamkeit und das Potential, das in dieser Pflanze steckt. Wie bereits erwähnt stellt der indische Hanf eine der tragendsten Säulen der Ayurveda-Medizin dar und wird auch in weiteren großen Teilen der Erde erfolgreich als Heil- bzw. Genussmittel verwendet. Die enorme Liste traditioneller Rezepturen bzw. Indikationen, die bisher noch nicht wissenschaftlich erforscht wurden, verdeutlichen den potentiellen gesundheitlichen Nutzen der Pflanze umso mehr. Die empirische Datenlage sowie die moderne wissenschaftliche Forschung lassen nunmehr wohl keine Zweifel am potentiellen gesundheitlichen Nutzen von Cannabinoiden zu.

Trotz des angesprochenen enormen Potentials der Cannabinoide befindet sich die moderne Cannabinoidmedizin noch in den Kinderschuhen. Das Wissen um den gesundheitlichen Nutzen von Cannabis-basierten Präparaten und deren Verwendung/Verschreibung ist in der österreichischen Medizinerschaft noch relativ wenig ausgeprägt. Organisationen wie die *International Association for Cannabinoid Medicine* und die nationale *Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin CAM* bemühen sich um Informationsbereitstellung für eine breitere Akzeptanz.

6.2.1 Duldung natürlicher Cannabinoide/Cannabis Flos?

Eine weitere Frage, die sich dem Verfasser im Zuge der Rechercharbeiten aufdrängte, war die Thematik eines Vergleiches von Monosubstanz-Präparaten wie Dronabinol mit natürlichem Cannabis. Wie in Kapitel 4.2 angesprochen, beinhaltet die Cannabispflanze über 60 verschiedene Cannabinoide sowie ätherische Hanföle, die sich in ihrer Wirkung beeinflussen und ergänzen. Kann ein Monopräparat wie Dronabinol gleich wirksam sein, wie die Pflanze selbst? Die *Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin* fordert die österreichische Bundesregierung in einer Petition auf

„...das Verschreibungsverbot von Cannabis „in Substanz“ bzw. „Zubereitungen aus (...) Cannabis“ (§14, Abs. 1 u. 3. Suchtgiftverordnung) aufzuheben und damit dessen therapeutische Anwendung zu ermöglichen.“ [168]

Das weit verbreitete Argument, eine rechtliche Lockerung des Umganges mit Cannabis führe zu einem unkontrollierbaren Anstieg des Konsums, lässt sich am Beispiel der Niederlande, das sich im europäischen Konsum-Vergleich im Mittelfeld befindet, widerlegen. [90].

Ein möglicher Vorteil der nichtmedizinischen Duldung eines geregelten Handels mit Cannabis könnten die leichtere Qualitätskontrolle des am Markt befindlichen Produktes sein. Außerdem dürfte ein Markt, dem es möglich ist, sich autark zu versorgen, weniger attraktiv für den illegalen Import potentiell gefährlicher und minderwertiger Ware aus dem Ausland bzw. von Ersatzstoffen (*Spice* etc.) sein. Eine strenge Reglementierung des öffentlichen Handels, der ausschließlich autorisierten Instanzen erlaubt ist, scheint dem Autor hierbei unabdingbar.

In einer Umfrage von 2011 gaben rund 21 % der befragten Wiener Bevölkerung an, bereits Erfahrungen mit Cannabis gemacht zu haben. Dieselbe Untersuchung legt offen, dass etwa 6 % der befragten Wiener regelmäßig Cannabis konsumieren. [165] Eine Anpassung des SMG

würde somit nicht nur rund 100.000 regelmäßige Wiener Cannabiskonsumenten entkriminalisieren, sondern auch einer beträchtlichen Zahl kranker Menschen einen medizinischen Benefit bei finanzieller Entlastung ermöglichen.

Wir sind derzeit dabei, das Endocannabinoidsystem immer weiter zu erforschen und besser zu verstehen. Das medizinische Potential von Cannabis sativa, das bereits seit so langer Zeit weltweit Verwendung findet und im letzten Jahrhundert trotzdem dermaßen stiefmütterlich behandelt wurde, lässt sowohl Patienten als auch Ärzte mit Optimismus in die Zukunft sehen. Wir sind heute hoffentlich an einem Tag angelangt, an dem Cannabis vorurteilsfrei und sachlich in Medizin, Forschung und vielleicht bald sogar der Politik behandelt wird.

Literatur

- [1] Ben Amar, M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 105 (2006), 1–25.
- [2] Hazekamp, A. und Grotenhermen, F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids* 5 (2010), 1–21.
- [3] Grotenhermen, F. und Brenneisen, R. *Cannabis und Cannabinoide: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial*. Hrsg. von Grotenhermen, F. Verlag Hans Huber, 2004.
- [4] Earleywine, M. *Understanding Marijuana : A New Look at the Scientific Evidence*. Hrsg. von Earleywine, M. Oxford University Press, 2002.
- [5] Guy, G. W., A., Whittle B. und J., Robson P. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. Hrsg. von Guy, G. W., A., Whittle B. und J., Robson P. Pharmaceutical Press, 2004.
- [6] Madea, B. *Rechtsmedizin. Befunderhebung - Rekonstruktion - Begutachtung*. Hrsg. von Madea, B. Springer Verlag, 2006.
- [7] Mathre, M. L. *Cannabis in Medical Practice: A Legal, Historical and Pharmacological Overview of the Therapeutic Use of Marijuana*. Hrsg. von Mathre, M. L. Mcfarland & Co. Inc. Pub., 1997.
- [8] Ehnke, F. *Dioskurides aus Anazarbos. Arzneimittellehre in fünf Büchern, übersetzt von J. Berendes*. Hrsg. von Ehnke, F. Nachdruck der Ausgabe von 1902. Wiesbaden: Ehnke, F., 1970.
- [9] Pollington, S. *Leechcraft: Early English Charms, Plant-Lore and Healing*. Hrsg. von Books, Anglo-Saxon. Anglo-Saxon Books, 2008.
- [10] Von Esenbeck, N., Ludwig, T. F. und Ebermaier, C. H. *Handbuch der medicinisch-pharmaceutischen Botanik*. Erster Teil. Düsseldorf, 1830.
- [11] O’Shaughnessy, W. B. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*); Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal*, 71-102, 421 & 461 (1838).
- [12] Weber, M. *JJ Moreau de Tours, 1804-1884 und die experimentelle und therapeutische Verwendung von Haschisch in der Psychiatrie*. Bd. 86. Juris-Verlag, 1971.
- [13] Béron, B. *Über den Starrkrampf und den indischen Hanf als wirksames Heilmittel gegen denselben*. 1852.

- [14] McMeens, R. R. „Report of the Ohio State medical committee on Cannabis indica“. *Transactions of the Fifteenth Annual Meeting of the Ohio State Medical Society June*. 1860, 12–14.
- [15] Albrecht, P., Giger, A., Joset, P., Kessler, T., Kind, H., Leu, D., Liggenstorfer, R., Manz, A., Morgenthaler, T. und Rättsch, C. *Neue Wege in der Drogenpolitik - Geschichte des Hanfs und der Drogenprohibition*. Hrsg. von Liggenstorfer, R. Nachtschatten Verlag, 1991.
- [16] Gaoni, Y. und Mechoulam, R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964), 1646–1647.
- [17] Howlett, A. C., Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R. und Melvin, L. S. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34 (1988), 605–613.
- [18] Devane, W. A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A. und Mechoulam, R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258 (1992), 1946–1949.
- [19] Munro, S., Thomas, K. L. und Abu-Shaar, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365 (1993), 61–65.
- [20] Conrad, C. *Hemp for health - The Medicinal and Nutritional Uses of Cannabis Sativa*. Hrsg. von Conrad, C. Healing Arts Press, 1997.
- [21] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Gesamte Rechtsvorschrift für Suchtmittelgesetz, Fassung vom 24.01.2012*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011040>.
- [22] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Single Convention 1961*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010401>.
- [23] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Gesamte Rechtsvorschrift für Übereinkommen von 1971 über psychotrope Stoffe, Fassung vom 24.01.2012*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011028>.
- [24] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Übereinkommen der Vereinten Nationen gegen den unerlaubten Verkehr mit Suchtstoffen und psychotropen Stoffen*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/Dokument.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Dokumentnummer=NOR11011261>.
- [25] *Suchtmittelgesetz Österreich*. URL: [http://de.wikipedia.org/wiki/Suchtmittelgesetz_\(Österreich\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Suchtmittelgesetz_(Österreich)).
- [26] Grotenhermen, F. und Reckendrees, B. *Die Behandlung mit Cannabis und THC - Medizinische Möglichkeiten, Rechtliche Lage, Rezepte, Praxistipps*. Hrsg. von Grotenhermen, F. Nachtschatten Verlag, 2006.

- [27] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über die Grenzmengen der Suchtgifte (Suchtgift- Grenzmengenverordnung – SGV)*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011056>.
- [28] Feigl, M. Die Auswirkungen der österreichischen Drogengesetzgebung auf das Konsumverhalten von Konsumenten sogenannter Freizeitdrogen (2010).
- [29] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Verordnung der Bundesministerin für Arbeit, Gesundheit und Soziales über den Verkehr und die Gebahrung mit Suchtgiften (Suchtgiftverordnung - SV)*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011053>.
- [30] Rechtsinformationssystem, Bundeskanzleramt der Republik Österreich: *Bundesgesetz vom 6. Juli 1960, mit dem Vorschriften über die Straßenpolizei erlassen werden (Straßenverkehrsordnung 1960 - StVO. 1960)*. URL: <http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011336>.
- [31] Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Greasley, P. J., Hansen, H. S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R. und Ross, R. A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev.* 62 (2010), 588–631.
- [32] Mechoulam, R. und Gaoni, Y. Recent advances in the chemistry of hashish. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 25 (1967), 175–213.
- [33] Pertwee, R. G., Bakai, S., Bisogno, T., Cabral, G. A. und Abood, M. E. *Cannabinoids*. Hrsg. von Pertwee, R. G. Springer, 2005.
- [34] Pollan, M. *The botany of desire: a plant's-eye view of the world*. Hrsg. von Pollan, M. Random House Trade Paperbacks, 2001.
- [35] Joy, J. E., Watson, S. J. und A, Benson J. *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base*. Hrsg. von Joy, J. E., Watson, S. J. und A, Benson J. National Academies Press, 1999.
- [36] Hollister, L. E., Richards, R. K. und Gillespie, H. K. Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexyl in man.. *Clinical pharmacology and therapeutics* 9 (1968), 783.
- [37] Hanuš, L., Breuer, A., Tchilibon, S., Shiloah, S., Goldenberg, D., Horowitz, M., Pertwee, R. G., Ross, R. A., Mechoulam, R. und Fride, E. HU-308: a specific agonist for CB2, a peripheral cannabinoid receptor. *PNAS* 96.25 (1999), 14228.
- [38] Abadji, V., Lin, S., Taha, G., Griffin, G., Stevenson, L. A., Pertwee, R. G. und Makriyannis, A. (R)-methanandamide: a chiral novel anandamide possessing higher potency and metabolic stability. *J. Med. Chem.* 37 (1994), 1889–1893.
- [39] Rinaldi-Carmona, M., Barth, F., Heaulme, M., Shire, D., Calandra, B., Congy, C., Martinez, S., Maruani, J., Neliat, G. und Caput, D. SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett.* 350 (1994), 240–244.

- [40] Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. und Bonner, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346 (1990), 561–564.
- [41] GW-Pharma. *SATIVEX® PRODUCT MONOGRAPH*. 5.
- [42] Nahas, G. G. *Marihuana and medicine*. Hrsg. von Nahas, G. G., Sutin, K. M., Harvey, D. J. und Agurell, S. Humana Pr. Inc., 1999.
- [43] Burstein, S. H. The cannabinoid acids: nonpsychoactive derivatives with therapeutic potential. *Pharmacol. Ther.* 82 (1999), 87–96.
- [44] Pop, E. Cannabinoids, endogenous ligands and synthetic analogs. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 3 (1999), 418–425.
- [45] Holland, J. *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis*. Hrsg. von Holland, J. Park Street Press, 2010.
- [46] Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V. und Mechoulam, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.* 30 (2009), 515–527.
- [47] Pertwee, R. G. GPR55: a new member of the cannabinoid receptor clan?. *Br. J. Pharmacol.* 152 (2007), 984–986.
- [48] Zanelati, T. V., Biojone, C., Moreira, F. A., Guimaraes, F. S. und Joca, S. R. L. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT_{1A} receptors. *Br. J. Pharmacol.* 159 (2010), 122–128.
- [49] Mechoulam, R., Peters, M., Murillo-Rodriguez, E. und Hanus, L. O. Cannabidiol—recent advances. *Chem. Biodivers.* 4 (2007), 1678–1692.
- [50] Blazquez, C., Casanova, M. L., Planas, A., Gomez Del Pulgar, T., Villanueva, C., Fernandez-Acenero, M. J., Aragonés, J., Huffman, J. W., Jorcano, J. L. und Guzman, M. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 17 (2003), 529–531.
- [51] *Cannabinoids*. URL: <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabinoid&action=history>.
- [52] Di Marzo, V. *Cannabinoids*. Hrsg. von Di Marzo, V., Landes und Kluwer. Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2004.
- [53] Breivogel, C. S., Griffin, G., Di Marzo, V. und Martin, B. R. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol. Pharmacol.* 60 (2001), 155–163.
- [54] Jarai, Z., Wagner, J. A., Varga, K., Lake, K. D., Compton, D. R., Martin, B. R., Zimmer, A. M., Bonner, T. I., Buckley, N. E., Mezey, E., Razdan, R. K., Zimmer, A. und Kunos, G. Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB₁ or CB₂ receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96 (1999), 14136–14141.

- [55] Pertwee, R. G., Ross, R. A., Craib, S. J. und Thomas, A. (-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.* 456 (2002), 99–106.
- [56] Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S. und Howlett, A. C. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34 (1988), 605–613.
- [57] Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C. und Bonner, T. I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346 (1990), 561–564.
- [58] Munro, S., Thomas, K. L. und Abu-Shaar, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365 (1993), 61–65.
- [59] Galiegue, S., Mary, S., Marchand, J., Dussosoy, D., Carriere, D., Carayon, P., Bouaboula, M., Shire, D., Le Fur, G. und Casellas, P. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 232 (1995), 54–61.
- [60] Pertwee, R. G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 74 (1997), 129–180.
- [61] Calignano, A., La Rana, G., Giuffrida, A. und Piomelli, D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394 (1998), 277–281.
- [62] Calignano, A., La Rana, G. und Piomelli, D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur. J. Pharmacol.* 419 (2001), 191–198.
- [63] Ross, R. A. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Brit. J. Pharmacol.* 140 (2003), 790–801.
- [64] Di Marzo, V., Breivogel, C. S., Tao, Q., Bridgen, D. T., Razdan, R. K., Zimmer, A. M., Zimmer, A. und Martin, B. R. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. *J. Neurochem.* 75 (2000), 2434–2444.
- [65] Braidà, D., Pozzi, M., Cavallini, R. und Sala, M. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience* 104 (2001), 923–926.
- [66] Haney, M., Bisaga, A. und Foltin, R. W. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl.)* 166 (2003), 77–85.
- [67] Nicoll, R. A. und Alger, B. E. The brain’s own marijuana. *Sci. Am.* 291 (2004), 68–75.
- [68] McPartland, J. M., Matias, I., Di Marzo, V. und Glass, M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene* 370 (2006), 64–74.
- [69] Ohno-Shosaku, T., Maejima, T. und Kano, M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 29 (2001), 729–738.

- [70] Katona, I. und Freund, T. F. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14 (2008), 923–930.
- [71] Mechoulam, R. und Lichtman, A. H. Neuroscience. Stout guards of the central nervous system. *Science* 302 (2003), 65–67.
- [72] Heifets, B. D. und Castillo, P. E. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu. Rev. Physiol.* 71 (2009), 283–306.
- [73] Mach, F. und Steffens, S. The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. *J. Neuroendocrinol.* 20 (2008), 53–57.
- [74] Wenger, T. und Moldrich, G. The role of endocannabinoids in the hypothalamic regulation of visceral function. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66 (2002), 301–307.
- [75] Maccarrone, M. Endocannabinoids: friends and foes of reproduction. *Prog. Lipid Res.* 48 (2009), 344–354.
- [76] Bab, I. und Zimmer, A. Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br. J. Pharmacol.* 153 (2008), 182–188.
- [77] Wright, K. L., Duncan, M. und Sharkey, K. A. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation. *Br. J. Pharmacol.* 153 (2008), 263–270.
- [78] Miller, A. M. und Stella, N. CB2 receptor-mediated migration of immune cells: it can go either way. *Br. J. Pharmacol.* 153 (2008), 299–308.
- [79] Stella, N. Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1 (2009), 244–253.
- [80] Wolf, S. A., Tauber, S. und Ullrich, O. CNS immune surveillance and neuroinflammation: endocannabinoids keep control. *Curr. Pharm. Des.* 14 (2008), 2266–2278.
- [81] Walter, L. und Stella, N. Cannabinoids and neuroinflammation. *Br. J. Pharmacol.* 141 (2004), 775–785.
- [82] Di Marzo, V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol. Res.* 60.2 (2009), 77–84.
- [83] Frideri, E., Barg, J., Levy, R., Saya, D., Heldman, E., Mechoulam, R. und Vogel, Z. Low doses of anandamides inhibit pharmacological effects of delta 9-tetrahydrocannabinol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272 (1995), 699–707.
- [84] Pertwee, R. G. Review for special issue on cannabinoids: ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. *Addict. Biol.* 13 (2008), 147–159.
- [85] Di Marzo, V., De Petrocellis, L., Fezza, F., Ligresti, A. und Bisogno, T. Anandamide receptors. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 66 (2002), 377–391.
- [86] Toth, A., Blumberg, P. M. und Boczan, J. Anandamide and the vanilloid receptor (TRPV1). *Vitam. Horm.* 81 (2009), 389–419.

- [87] Di Marzo, V. Anandamide serves two masters in the brain. *Nat. Neurosci.* 13 (2010), 1446–1448.
- [88] Craib, S. J., Ellington, H. C., Pertwee, R. G. und Ross, R. A. A possible role of lipoxygenase in the activation of vanilloid receptors by anandamide in the guinea-pig bronchus. *Br. J. Pharmacol.* 134 (2001), 30–37.
- [89] Sugiura, T., Kishimoto, S., Oka, S. und Gokoh, M. Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand. *Prog. Lipid Res.* 45 (2006), 405–446.
- [90] *EMCDDA Monograph, A cannabis reader: global issues and local experiences, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* 8. Ser. 1 (2008).
- [91] Buchanan, B. E. und O’Connell, D. Survey on cannabis resin and cannabis in unsmoked handrolled cigarettes seized in the Republic of Ireland. *Science and Justice* 38 (1998), 221–224.
- [92] Hall, W. und Solowij, N. Adverse effects of cannabis. *Lancet* 352 (1998), 1611–1616.
- [93] Grotenhermen, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet.* 42 (2003), 327–360.
- [94] Thompson, G. R., Rosenkrantz, H., Schaeppi, U. H. und Braude, M. C. Comparison of acute oral toxicity of cannabinoids in rats, dogs and monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25 (1973), 363–372.
- [95] Hall, W., Solowij, N. und Lemon, J. The health and psychological consequences of cannabis use, National Drug Strategy Monograph Series No. 25, prepared for the National Taskforce on Cannabis. *Canberra: Australian Government Publishing Service* (1994).
- [96] Payne, R. J. und Brand, S. N. The toxicity of intravenously used marihuana. *JAMA* 233 (1975), 351–354.
- [97] Grotenhermen, F. The effects of cannabis and THC. *Forsch. Komplementarmed.* 6 (1999), 7–11.
- [98] Koff, W. C. Marijuana and sexual activity. *J. Sex Res.* 10 (1974), 194–204.
- [99] Chaperon, F. und Thiebot, M. H. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit. Rev. Neurobiol.* 13.3 (1999), 243–281.
- [100] Hall, W. und Degenhardt, L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 374 (2009), 1383–1391.
- [101] Fleischman, R. W., Baker, J. R. und Rosenkrantz, H. Pulmonary pathologic changes in rats exposed to marihuana smoke for 1 year. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 47 (1979), 557–566.
- [102] Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A. und Yurgelun-Todd, D. Cognitive measures in long-term cannabis users. *J. Clin. Pharmacol.* 42 (2002), 41S–47S.
- [103] Cabral, G. A. und Dove Pettit, D. A. Drugs and immunity: cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease. *J. Neuroimmunol.* 83 (1998), 116–123.

- [104] Klein, T. W., Friedman, H. und Specter, S. Marijuana, immunity and infection. *J. Neuroimmunol.* 83 (1998), 102–115.
- [105] WHO, Division of Mental Health. *Cannabis: A Health Perspective and Research Agenda, Programme on Substance Abuse.* 1997.
- [106] Grotenhermen, F., Karus, M. und Lohmeyer, D. THC-limits for food: a scientific study. *J. Int. Hemp Assoc* 5 (1998), 101–105.
- [107] Mendelson, J. H., Mello, N. K., Ellingboe, J., Skupny, A. S., Lex, B. W. und Griffin, M. Marihuana smoking suppresses luteinizing hormone in women. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237 (1986), 862–866.
- [108] Hurd, Y. L., Wang, X., Anderson, V., Beck, O., Minkoff, H. und Dow-Edwards, D. Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol. Teratol.* 27 (2005), 221–229.
- [109] Scragg, R. K., Mitchell, E. A., Ford, R. P., Thompson, J. M., Taylor, B. J. und Stewart, A. W. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. *Acta Paediatr.* 90 (2001), 57–60.
- [110] Smith, N. T. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. *Addiction* 97 (2002), 621–632.
- [111] Wiesbeck, G. A., Schuckit, M. A., Kalmijn, J. A., Tipp, J. E., Bucholz, K. K. und Smith, T. L. An evaluation of the history of a marijuana withdrawal syndrome in a large population. *Addiction* 91 (1996), 1469–1478.
- [112] Thomas, H. Psychiatric symptoms in cannabis users. *Br. J. Psychiatry* 163 (1993), 141–149.
- [113] Robson, P. und Bruce, M. A comparison of 'visible' and 'invisible' users of amphetamine, cocaine and heroin: two distinct populations?. *Addiction* 92 (1997), 1729–1736.
- [114] Corey, S. Recent developments in the therapeutic potential of cannabinoids. *P.R. Health Sci. J.* 24 (2010).
- [115] ENCOD, European Coalition for Just and Effective Drug Policies. *Information zu Dronabinol.* URL: <http://www.encoded.at/Default.aspx?tabid=61>.
- [116] derStandard.at. *High fühlen sich die Wenigsten.* 2011. URL: <http://derstandard.at/1297821719026/Schmerztherapie-High-fuehlen-sich-die-Wenigsten?seite=2>.
- [117] BMC, Bureau voor Medicinale Cannabis. *Produkt-Portfolio des niederländischen Bureau voor Medicinale Cannabis.* URL: <http://www.cannabisbureau.nl/>.
- [118] Welt, Online. *Erstmals Cannabis auf Rezept in Deutschland.* 2012. URL: <http://www.welt.de/gesundheit/article3213233/Erstmals-Cannabis-auf-Rezept-in-Deutschland.html>.
- [119] Cannabinoid Medicines, International Association for. *Übersicht über die rechtliche Situation zu Cannabinoiden in verschiedenen Ländern der Erde.* URL: <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=246&lng=en>.

- [120] Ostenfeld, T., Price, J., Albanese, M., Bullman, J., Guillard, F., Meyer, I., Leeson, R., Costantin, C., Ziviani, L., Nocini, P. F. und Milleri, S. A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin. J. Pain* 27 (2011), 668–676.
- [121] Rintala, D. H., Fiess, R. N., Tan, G., Holmes, S. A. und Bruel, B. M. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 89 (2010), 840–848.
- [122] Ware, M. A., Wang, T., Shapiro, S., Robinson, A., Ducruet, T., Huynh, T., Gamsa, A., Bennett, G. J. und Collet, J. P. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 182 (2010), 694–701.
- [123] Mizoguchi, H., Watanabe, C., Yonezawa, A. und Sakurada, S. New therapy for neuropathic pain. *Int. Rev. Neurobiol.* 85 (2009), 249–260.
- [124] Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R. und Fallon, M. T. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J. Pain Symptom Manage.* 39 (2010), 167–179.
- [125] Selvarajah, D., Gandhi, R., Emery, C. J. und Tesfaye, S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 33 (2010), 128–130.
- [126] Ware, M. A., Fitzcharles, M. A., Joseph, L. und Shir, Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth. Analg.* 110 (2010), 604–610.
- [127] Duran, M., Perez, E., Abanades, S., Vidal, X., Saura, C., Majem, M., Arriola, E., Rabanal, M., Pastor, A., Farre, M., Rams, N., Laporte, J. R. und Capella, D. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 70 (2010), 656–663.
- [128] Brisbois, T. D., Kock, I. H. de, Watanabe, S. M., Mirhosseini, M., Lamoureux, D. C., Chasen, M., MacDonald, N., Baracos, V. E. und Wismer, W. V. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann. Oncol.* 22 (2011), 2086–2093.
- [129] Crippa, J. A., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L., Martin-Santos, R., Simoes, M. V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Santos Filho, A., Freitas-Ferrari, M. C., McGuire, P. K., Zuardi, A. W., Busatto, G. F. und Hallak, J. E. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J. Psychopharmacol.* 25 (2011), 121–130.

- [130] Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E., Moreira, F. A. und Guimaraes, F. S. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39 (2006), 421–429.
- [131] Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H., Chagas, M. H., Oliveira, D. C. de, De Martinis, B. S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schroder, N., Nardi, A. E., Martin-Santos, R., Hallak, J. E., Zuardi, A. W. und Crippa, J. A. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 36 (2011), 1219–1226.
- [132] Hinds, N.M., Ullrich, K. und Smid, S.D. Cannabinoid 1 (CB1) receptors coupled to cholinergic motoneurons inhibit neurogenic circular muscle contractility in the human colon. *Br. J. Pharmacol.* 148 (2006), 191–199.
- [133] Sachse-Seeboth, C., Pfeil, J., Sehart, D., Meineke, I., Tzvetkov, M., Bruns, E., Poser, W., Vormfelde, S. V. und Brockmoller, J. Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin. Pharmacol. Ther.* 85 (2009), 273–276.
- [134] Wong, B. S., Camilleri, M., Busciglio, I., Carlson, P., Szarka, L. A., Burton, D. und Zinsmeister, A. R. Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 141 (2011), 1638–1647.
- [135] Weber, M., Goldman, B. und Truniger, S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 81 (2010), 1135–1140.
- [136] Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., Gasperini, C., Pozzilli, C., Cefaro, L., Comi, G., Rossi, P., Ambler, Z., Stelmasiak, Z., Erdmann, A., Montalban, X., Klimek, A. und Davies, P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 18 (2011), 1122–1131.
- [137] Kavia, R. B., De Ridder, D., Constantinescu, C. S., Stott, C. G. und Fowler, C. J. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16 (2010), 1349–1359.
- [138] Pooyania, S., Ethans, K., Szturm, T., Casey, A. und Perry, D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 91 (2010), 703–707.
- [139] Abrams, D. I. Potential interventions for HIV/AIDS wasting: an overview. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 25 (2000), 74–80.
- [140] Abrams, D. I., Hilton, J. F., Leiser, R. J., Shade, S. B., Elbeik, T. A., Aweeka, F. T., Benowitz, N. L., Bredt, B. M., Kosel, B., Aberg, J. A., Deeks, S. G., Mitchell, T. F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J. M. und Schambelan, M. Short-term effects

- of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 139.4 (2003), 258–266.
- [141] Bedi, G., Foltin, R. W., Gunderson, E. W., Rabkin, J., Hart, C. L., Comer, S. D., Vosburg, S. K. und Haney, M. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl.)* 212 (2010), 675–686.
- [142] Karschner, E. L., Darwin, W. D., McMahon, R. P., Liu, F., Wright, S., Goodwin, R. S. und Huestis, M. A. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 89 (2011), 400–407.
- [143] Lile, J. A., Kelly, T. H. und Hays, L. R. Separate and combined effects of the cannabinoid agonists nabilone and THC in humans discriminating THC. *Drug Alcohol Depend.* 116 (2011), 86–92.
- [144] Bouin, M., Plourde, V., Boivin, M., Riberdy, M., Lupien, F., Laganier, M., Verrier, P. und Poitras, P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 122.7 (2002), 1771–1777.
- [145] Klooker, T. K., Leliefeld, K. E., Van Den Wijngaard, R. M. und Boeckxstaens, G. E. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol. Motil.* 23 (2011), 30–35.
- [146] Pickering, E. E., Semple, S. J., Nazir, M. S., Murphy, K., Snow, T. M., Cummin, A. R., Moosavi, S. H., Guz, A. und Holdcroft, A. Cannabinoid effects on ventilation and breathlessness: a pilot study of efficacy and safety. *Chron. Respir. Dis.* 8 (2011), 109–118.
- [147] Fiz, J., Duran, M., Capella, D., Carbonell, J. und Farre, M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS ONE* 6 (2011), e18440.
- [148] Bestard, J. A. und Toth, C. C. An open-label comparison of Nabilone and Gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 11 (2011), 353–368.
- [149] Phan, N. Q., Siepmann, D., Gralow, I. und Stander, S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 8 (2010), 88–91.
- [150] D’Souza, G., Palefsky, J. M., Zhong, Y., Minkoff, H., Massad, L. S., Anastos, K., Levine, A. M., Moxley, M., Xue, X. N., Burk, R. D. und Strickler, H. D. Marijuana use is not associated with cervical human papillomavirus natural history or cervical neoplasia in HIV-seropositive or HIV-seronegative women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19 (2010), 869–872.

- [151] Grant, J. E., Odlaug, B. L., Chamberlain, S. R. und Kim, S. W. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl.)* 218 (2011), 493–502.
- [152] Chouker, A., Kaufmann, I., Kreth, S., Hauer, D., Feuerecker, M., Thieme, D., Vogeser, M., Thiel, M. und Schelling, G. Motion sickness, stress and the endocannabinoid system. *PLoS ONE* 5 (2010), e10752.
- [153] Naftali, T., Lev, L. B., Yablecovitch, D., Yablekovitz, D., Half, E. und Konikoff, F. M. Treatment of Crohn’s disease with cannabis: an observational study. *Isr. Med. Assoc. J.* 13 (2011), 455–458.
- [154] Foroughi, M., Henderson, G., Sargent, M. A. und Steinbok, P. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas—possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv. Syst.* 27 (2011), 671–679.
- [155] Brunbauer, A., Segmiller, F. M., Volkamer, T., Laux, G., Müller, N. und Dehning, S. Cannabinoids improve driving ability in a Tourette’s patients. *Psychiat. res.* 2-3 (2011), 382.
- [156] Hasan, A., Rothenberger, A., Munchau, A., Wobrock, T., Falkai, P. und Roessner, V. Oral delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30 (2010), 190–192.
- [157] Schwarcz, G. und Karajgi, B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J. Clin. Psychiatry* 71 (2010), 1552–1553.
- [158] Beckmann, Y., Secil, Y., Gungor, B. und Yigit, T. Tardive dystonia and the use of cannabis. *Turk Psikiyatri Derg.* 21 (2010), 90–91.
- [159] Meyniel, C., Ollivier, Y., Hamidou, M., Pereon, Y. und Derkinderen, P. Dramatic improvement of refractory Isaacs’ syndrome after treatment with dronabinol. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 113 (2011), 323–324.
- [160] Villagonzalo, K. A., Dodd, S., Ng, F., Mihaly, S., Langbein, A. und Berk, M. The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program. *Compr. Psychiatry.* 52 (2011), 562–566.
- [161] Ringen, P. A., Vaskinn, A., Sundet, K., Engh, J. A., Jonsdottir, H., Simonsen, C., Friis, S., Opjordsmoen, S., Melle, I. und Andreassen, O. A. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol. Med.* 40 (2010), 1337–1347.
- [162] Cornelius, J. R., Kirisci, L., Reynolds, M., Clark, D. B., Hayes, J. und Tarter, R. PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders. *Addict. Behav.* 35 (2010), 91–94.
- [163] Lal, S., Prasad, N., Ryan, M., Tangri, S., Silverberg, M. S., Gordon, A. und Steinhart, H. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 23 (2011), 891–896.

- [164] Vandrey, R., Umbricht, A. und Strain, E. C. Increased blood pressure after abrupt cessation of daily cannabis use. *J. Addict. Med.* 5 (2011), 16–20.
- [165] *Bericht zur Drogensituation 2011* (2011).
- [166] derStandard.at. *14.000 Tote: Ärzte fordern strengeres Rauch-Verbot.* 2011. URL: <http://derstandard.at/1304553259111/Weltnichtrauchertag-14000-Tote-Aerzte-fordern-strengerer-Rauch-Verbot>.
- [167] sciencev1.orf.at. *8.000 Alkohol-Todesopfer pro Jahr in Österreich.* URL: <http://sciencev1.orf.at/science/news/12192>.
- [168] CAM, Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin. *An die österreichische Bundesregierung: Petition für Cannabis als Medizin.* URL: <http://cannabismedizin.at/>.