

**Diplomarbeit**

**Die Verwendung von Cannabinoiden zur  
Modulation  
des Appetits bei chronischen Erkrankungen**

eingereicht von  
**David Lafer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**  
Klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische  
Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von  
**ao. Univ.-Prof. MedR Dr. med. univ. Gottfried Fuchs**  
**Dr.<sup>in</sup> med. univ. Ines Lindenau**

Graz, am 23.08.2022

*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 23.08.2022*

*David Lafer eh.*

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungen und deren Erklärung.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Zusammenfassung.....	7
Abstract.....	8
Einleitung und Relevanz der Thematik.....	9
1 Heranführung an das Thema .....	11
1.1 Mangelernährung.....	11
1.1.1 Definition der Mangelernährung.....	11
1.1.2 Quantitative Bestimmung des Ernährungszustandes .....	12
1.1.2.1 Nutrition Risk Screening (NRS-2002).....	13
1.1.2.2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) .....	15
1.1.2.3 Grazer Mangelernährungsscreeing (GMS) .....	17
1.2 Appetit und Hunger .....	19
1.2.1 Physiologie und Pharmakologie der Nahrungsaufnahme .....	19
1.2.1.1 Regulationszentren der Nahrungsaufnahme.....	20
1.2.1.1.1 Hypothalamus.....	21
1.2.1.1.2 Medulla oblongata.....	22
1.2.1.2 Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme .....	22
1.2.1.2.1 Mechanische Reize.....	23
1.2.1.2.2 Chemische Reize.....	23
1.2.1.3 Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme .....	25
1.3 Cannabinoide.....	28
1.3.1 Endocannabinoidsystem.....	28
1.3.1.1 Endocannabinoide .....	28
1.3.1.2 Cannabinoid-Rezeptoren .....	28
1.3.1.2.1 Cannabinoid-Rezeptor 1 (CBR1).....	29
1.3.1.2.2 Cannabinoid-Rezeptor 2 (CBR2) .....	30
1.3.1.2.3 Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal Vanilloid 1 ....	30
1.3.2 Phytocannabinoide .....	30

1.3.2.1	Delta-9-Tetrahydrocannabinol.....	31
1.3.2.2	Cannabidiol.....	32
2	Material und Methoden.....	34
3	Ergebnisse und Diskussion.....	35
4	Conclusio.....	44
	Literaturverzeichnis.....	45

## Abkürzungen und deren Erklärung

2-AG:	2-Arachidonoylglycerol
AEA:	Arachidonylethanolamid
AgRP:	Agouti-related peptide
AIDS:	Acquired immune deficiency syndrome
ALS:	Amyotrophe Lateralsklerose
ASPEN:	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
BMI:	Body mass index
cAMP:	zyklisches Adenosinmonophosphat
CART:	Cocaine and amphetamine regulated transcript
CBD:	Cannabidiol
CBDA:	Cannabidiolic acid
CBR1:	Cannabinoid-Rezeptor 1
CBR2:	Cannabinoid-Rezeptor 2
CCK:	Cholezystokinin
CIPO:	Chronic intestinal pseudo-obstruction
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19:	Coronavirus disease 2019
CRH:	Corticotropin-releasing-Hormon
ESPEN:	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
et al.:	et alia
GLP-1:	Glucagon-like peptide 1
GMS:	Grazer Mangelernährungsscreening
HIV:	Human immunodeficiency virus
ICD10:	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KAGES:	Steiermärkische Krankenanstaltsgesellschaft m. b. H.
lat.:	lateinisch
MAP-Kinase:	Mitogen-aktiviertes-Protein-Kinase
MCH:	Melanin-concentrating hormone
MUST:	Malnutrition Universal Screening Tool
n. Chr.:	nach Christus
Ncl.:	Nucleus

Ncll.:	Nuclei
NPUAD:	National Pressure Ulcer Advisory Panel
NPY:	Neuropeptid Y
NRS:	Nutrition Risk Screening
NYHA:	New York Heart Association
PKA:	Proteinkinase A
POMC:	Proopiomelanocortin
PYY:	Peptid Y
THC:	Tetrahydrocannabinol
THCA:	Tetrahydrocannabinolic acid
TRH:	Thyreotropin-releasing-Hormon
TRPV1:	Transient receptor potential vanilloid 1
z.B.:	zum Beispiel
ZNS:	Zentrales Nervensystem
$\alpha$ -MSH:	Alpha-Melanozyten-stimulierendes-Hormon

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Nutrition Risk Screening Algorithmus .....	14
Abbildung 2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST).....	16
Abbildung 3 Grazer Mangelernährungsscreening (GMS).....	18
Abbildung 4 Regulation von Nahrungsaufnahme und Energiereserven des Organismus .....	21
Abbildung 5 Regelung des Körpergewichts durch Leptin, $\alpha$ -MSH und NPY.....	27
Abbildung 6 Das in Hanf natürlich vorkommende Cannabinoid Tetrahydrocannabinol (THC).....	32
Abbildung 7 Struktur von Cannabidiol .....	33

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
---	----

# Zusammenfassung

## Einleitung:

Da der Verlust des Appetits sich nicht nur negativ auf die Lebensqualität auswirkt, sondern auch die Wahrscheinlichkeit eines negativen Outcomes einer chronischen Erkrankung erhöhen kann, ist die Frage nach der Therapie des Appetitverlusts von großer Bedeutung. Indem diese Inappetenz behandelt wird, kann so womöglich die Ausbildung einer Mangelernährung verhindert werden. Eine Therapieoption in dieser Hinsicht stellt die Behandlung mit Cannabinoiden dar.

## Methoden:

Mittels Literaturrecherche wurden nach Publikationen gesucht, welche die Therapie von chronisch kranken Patient\*innen, die mit Cannabinoiden behandelt wurden, beschrieben. Dabei lag das Hauptaugenmerk auf einer potenziellen Veränderung des Appetits.

## Ergebnisse:

Die untersuchten Studien zeigen: Cannabinoide scheinen eine appetitsteigernde Wirkung zu haben. Allerdings ist noch nicht geklärt, in welchem Ausmaß sich diese Wirkung bewegt. Unklar ist auch, inwieweit sich dieser Effekt auf die Steigerung des Körpergewichts, und somit der Prävention von Mangelernährung übertragen lässt.

## Diskussion:

In der Therapie von Appetitstörungen mittels Cannabinoiden gibt es noch keinen wissenschaftlichen Konsens. Es gibt derzeit noch immer zu wenige Studien, um sichere Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden in der Verwendung zur Appetitmodulation zu treffen.

## **Abstract**

### Introduction:

Loss of appetite not only has a negative impact on quality of life but may also increase the likelihood of a negative outcome of chronic diseases. Therefore, the question of how to treat anorexia is highly relevant. By treating this inappetence, it may be possible to prevent the development of malnutrition. One therapeutic option in this regard is the treatment with cannabinoids.

### Methods:

Literature research was performed to find publications describing the therapy of chronically ill patients treated with cannabinoids. The focus was on a potential change in appetite.

### Results:

The analysed studies showed that cannabinoids do in fact have an enhancing effect on appetite. However, the extent of this effect is not clear yet. It is also uncertain how cannabinoids can affect the increase of body weight, and thus be of use in the prevention of malnutrition.

### Discussion:

There is still no scientific consensus in the therapy of appetite disorders using cannabinoids. Currently, there is still too little evidence to make reliable statements about the effectiveness and tolerability of cannabinoids when used for appetite modulation.

## Einleitung und Relevanz der Thematik

Die Ursachen für ein Auftreten von Mangelernährung sind sehr divers. Appetitlosigkeit (Anorexie) scheint einer der Hauptgründe für die Entwicklung von Mangelernährung zu sein. (1) Dabei hat jede Erkrankung, egal ob chronisch oder akut, das Potential, eine bereits vorhandene Mangelernährung zu verstärken oder in ihr zu resultieren: Infektionen, Entzündungsreaktionen oder Antworten auf Traumata können den Appetit, Metabolismus, Absorption sowie Assimilation von Nährstoffen verändern. Insgesamt gibt es reichlich Evidenz, dass Mangelernährung bei akuten oder chronischen Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. (2) Da Appetit einen großen Effekt auf die Nahrungsaufnahme und somit auch auf eine mögliche Entwicklung von Mangelernährung hat (3), ergeben sich dadurch potenzielle Therapieansätze: Bereits 300 n. Chr. wurde festgehalten, dass die Anwendung von Cannabis mit einem gesteigerten Appetit in Verbindung steht. (4,5) Dieser Hinweis führte WissenschaftlerInnen in den vergangenen Jahren zur Entdeckung des Endocannabinoidsystems. Nach und nach wurden somit immer mehr Zusammenhänge zwischen dem Endocannabinoidsystem und den appetitregulierenden Mechanismen des menschlichen Körpers bekannt. Jedoch ist noch mehr Forschung notwendig, um die genauen Mechanismen zur Modulation von Appetit zu verstehen. (4)

Somit befasst sich der erste Teil dieser Diplomarbeit mit den theoretischen Grundlagen dieser Problematik. Zu Beginn wird der Begriff der Mangelernährung erläutert. Zusätzlich werden ausgewählte Screening-Tools beschrieben, durch die der Ernährungszustand quantitativ bestimmt werden kann und somit eine Erkennung von Mangelernährung möglich macht.

Anschließend werden die Mechanismen von Appetit und Hunger umrissen. Dabei wird speziell auf die Regulation der Nahrungsaufnahme, ihren zugeordneten neuronalen Zentren sowie der beteiligten Kurz- und Langzeitregulation eingegangen. In diesem Zuge werden die für diesen Kontext wichtigsten Neurotransmitter beschrieben, da das Endocannabinoidsystem mit ihnen korrespondiert.

Den Abschluss der theoretischen Grundlagen bildet das Kapitel der Cannabinoide. Hier wird speziell auf das Endocannabinoidsystem, seine Rezeptoren und Botenstoffe eingegangen. Anschließend finden sich noch Erläuterungen zu

Phytocannabinoiden, wobei die zwei bedeutendsten, nämlich Cannabidiol und Delta-9-Tetrahydrocannabinol, genauer erklärt werden.

Im zweiten Teil der Diplomarbeit wird die Suchstrategie der Literaturrecherche anhand des Suchalgorithmus beschrieben.

Den dritten und letzten Teil dieser Arbeit stellt die Diskussion der Ergebnisse dar. Dabei wird die Forschungsfrage beantwortet, wie Cannabinoide den Appetit bei chronischen Erkrankungen beeinflussen.

# 1 Heranführung an das Thema

## 1.1 Mangelernährung

### 1.1.1 Definition der Mangelernährung

Mangelernährung hat ungünstige klinische Konsequenzen: es verursacht die Verschlechterung der physischen Funktion (z.B. Schwäche, Fatigue), der psychologischen Funktion (z.B. Apathie, Depression, Angstzustände) und beeinflusst das generelle Wohlbefinden von Patient\*innen. Zusätzlich prädisponiert sie Menschen für Erkrankungen, verzögert die Zeit der Genesung von Krankheiten und erhöht die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen (z.B. Infektionen), was oft die Dauer des Krankenhausaufenthalts erhöht. (6)

In der Beschreibung des **Ernährungszustands** haben sich aus verschiedensten Überlegungen mehrere Bezeichnungen etabliert, sodass sich in der Literatur lange keine Übereinstimmung in der Nomenklatur von Ernährungsdefiziten finden ließ. Neben einer inadäquaten Speicherung von Energie und Substratmangel spielt auch der krankheitsassoziierte Gewichtsverlust, welcher durch eine verminderte Nahrungsaufnahme oder einen nicht kompensierten erhöhten Verbrauch zu Stande kommt, eine Rolle in der Definition. Der Begriff der Mangelernährung wird in der Literatur daher oft als Sammelbegriff für Substrat- und Energiedefizite verwendet, was eine große Interpretationsbreite zulässt. (7)

Die **ESPEN** (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) beschreibt Mangelernährung als einen Zustand, der aus einem Mangel von Nahrungsaufnahme oder -zufuhr entsteht. Dieser Mangel führt zu einer veränderten Zusammensetzung des Körpers (insbesondere einer verminderten fettfreien Masse) und Körperzellmasse. Dies kann zu abnehmenden physischen und kognitiven Funktionen führen sowie das klinische Outcome einer Krankheit beeinträchtigen. (8)

Da Mangelernährung den Ausgang einer klinischen Behandlung messbar ungünstig beeinflussen kann, wurde mit Hilfe der **ASPEN** (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) und ESPEN ein internationales Komitee erstellt, um diesbezüglich einen Konsens zu finden. Als Ergebnis konnte ein Konzept präsentiert

werden, um Mangelernährungssyndrome bei Erwachsenen im klinischen Umfeld in drei auf die Ätiologie bezogene Terminologien zu unterteilen:

1. „**starvation-related malnutrition**“: Mangelernährung, die nach chronischen Hungerzuständen ohne inflammatorisches Geschehen auftritt. Als Beispiel wird Anorexia nervosa genannt.
2. „**chronic disease-related malnutrition**“: Mangelernährung mit einem leichten bis moderaten Entzündungszustand. Als Beispiele werden Organversagen, Pankreaskarzinome, rheumatoide Arthritis oder sarkopenische Adipositas genannt.
3. „**acute disease- or injury-related malnutrition**“: Mangelernährung mit einem akuten und höhergradigen Entzündungszustand. Beispiele dieses Syndroms sind große Entzündungsherde, Verbrennungen, Traumata oder geschlossene Kopfverletzungen. (9)

Bezugnehmend auf die Mangelernährung bei Patient\*innen mit chronischen Erkrankungen scheint **Inappetenz** (Anorexie) zum Verlust von Körpergewicht beizutragen. Dabei wird Anorexie als das reduzierte Verlangen zu essen und dem früh eintretenden Sättigungsgefühl definiert. Inappetenz ist ein häufiges Symptom von chronischen Erkrankungen, wobei es oft nicht erkannt und deshalb unbehandelt bleibt. Deswegen sollte die Nahrungszufuhr genau und routinemäßig überwacht werden, um Zustände einer Mangelernährung zu vermeiden. Wichtig ist in weiterer Folge zudem, die zugrunde liegenden Mechanismen und Ursachen der Inappetenz ausfindig zu machen, damit ein geeigneter therapeutischer Ansatz gefunden werden kann. (10)

### **1.1.2 Quantitative Bestimmung des Ernährungszustandes**

Im Folgenden werden die **Screening-Tools** Nutrition Risk Screening, Malnutrition Universal Screening Tool und das Grazer Mangelernährungsscreening vorgestellt. Diese Tools sind hilfreich in der Erhebung des Ernährungszustandes von Patient\*innen und liefern weiterführende Diagnostik- und Therapieansätze.

### **1.1.2.1 Nutrition Risk Screening (NRS-2002)**

Der von der ESPEN empfohlene klinische Score „NRS-2002“ wurde von Kondrup et al. entwickelt. (11) Dabei wird (wie in Abbildung 1 ersichtlich) in einem „Vorscreening“ anhand von vier Fragen eruiert, ob eine Mangelernährung bzw. das Risiko zur Entwicklung einer Mangelernährung vorliegen. Wird eine dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, so wird mit dem „Hauptscreening“ fortgesetzt. Sollten alle Fragen mit „Nein“ beantwortbar sein, erfolgt wöchentlich ein neues „Vorscreening“. (7) Falls sich im Hauptscreening in Summe drei oder mehr Punkte ergeben, so liegt laut dem Nutrition Risk Screening ein Ernährungsrisiko vor, und eine Erstellung eines Ernährungsplans ist indiziert. Falls das Ergebnis unter drei Punkten bleibt, wird das Screening wöchentlich wiederholt. (12)

## Nutritional Risk Screening (NRS 2002)

### Vorscreening:

- Ist der Body Mass Index  $< 20,5 \text{ kg/m}^2$ ?  ja  nein
- Hat der Patient in den vergangenen 3 Monaten an Gewicht verloren?  ja  nein
- War die Nahrungszufuhr in der vergangenen Woche vermindert?  ja  nein
- Ist der Patient schwer erkrankt? (z.B. Intensivtherapie)  ja  nein

- ▷ Wird **eine** dieser Fragen mit „Ja“ beantwortet, wird mit dem Hauptscreening fortgefahren
- ▷ Werden alle Fragen mit „Nein“ beantwortet, wird der Patient wöchentlich neu gescreent.
- ▷ Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden.

### Hauptscreening:

Störung des Ernährungszustands Punkte		Krankheitsschwere	Punkte
<b>Keine</b>	0	<b>Keine</b>	0
<b>Mild</b>	1	<b>Mild</b>	1
Gewichtsverlust $> 5\%$ / 3 Mo. oder Nahrungszufuhr $< 50-75\%$ des Bedarfes in der vergangenen Woche		z.B. Schenkelhalsfraktur, chron. Erkrankungen bes. mit Komplikationen: Leberzirrhose, chron. obstruktive Lungenerkrankung, chron. Hämodialyse, Diabetes, Krebsleiden	
<b>Mäßig</b>	2	<b>Mäßig</b>	2
Gewichtsverlust $> 5\%$ / 2 Mo. oder BMI $18,5-20,5 \text{ kg/m}^2$ und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr $20-60\%$ des Bedarfes in der vergangenen Woche		z.B. große Bauchchirurgie, Schlaganfall, schwere Pneumonie, hämatologische Krebserkrankung	
<b>Schwer</b>	3	<b>Schwer</b>	3
Gewichtsverlust $> 5\%$ / 1 Mo. ( $> 15\%$ / 3 Mo.) oder BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ und reduzierter Allgemeinzustand oder Nahrungszufuhr $0-25\%$ des Bedarfes in der vergangenen Woche		z.B. Kopfverletzung, Knochenmarktransplantation, intensivpflichtige Patienten (APACHE-II $> 10$ )	

+ 1 Punkt, wenn Alter  $\geq 70$

**$\geq 3$  Punkte** Ernährungsrisiko liegt vor, Erstellung eines Ernährungsplanes

**$< 3$  Punkte** wöchentlich wiederholtes Screening. Wenn für den Patienten z.B. eine große Operation geplant ist, sollte ein präventiver Ernährungsplan verfolgt werden, um das assoziierte Risiko zu vermeiden.

Abbildung 1 Nutrition Risk Screening Algorithmus (12)

### **1.1.2.2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)**

Das Malnutrition Universal Screening Tool wurde 2003 von einem Komitee der British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) entwickelt. Dabei kommt es auf Krankenstationen, Ambulatorien, Praxen von Allgemeinmediziner\*innen und Pflegeheimen zur Anwendung. Der Vorteil ist, dass es dabei schnell und einfach anwendbar sowie leicht reproduzierbar ist. Zusätzlich kann MUST auch bei Patient\*innen eingesetzt werden, bei denen Gewicht und Körpergröße nicht erhebbar sind, indem eine Auswahl an alternativen Parametern erhoben werden. Wie der Abbildung 2 zu entnehmen ist, lassen sich nach dem Schritt 5 die Leitlinien zur weiteren Therapie ableiten. Ein Score von 2 bedeutet hierbei ein hohes Risiko einer Malnutrition. (13)

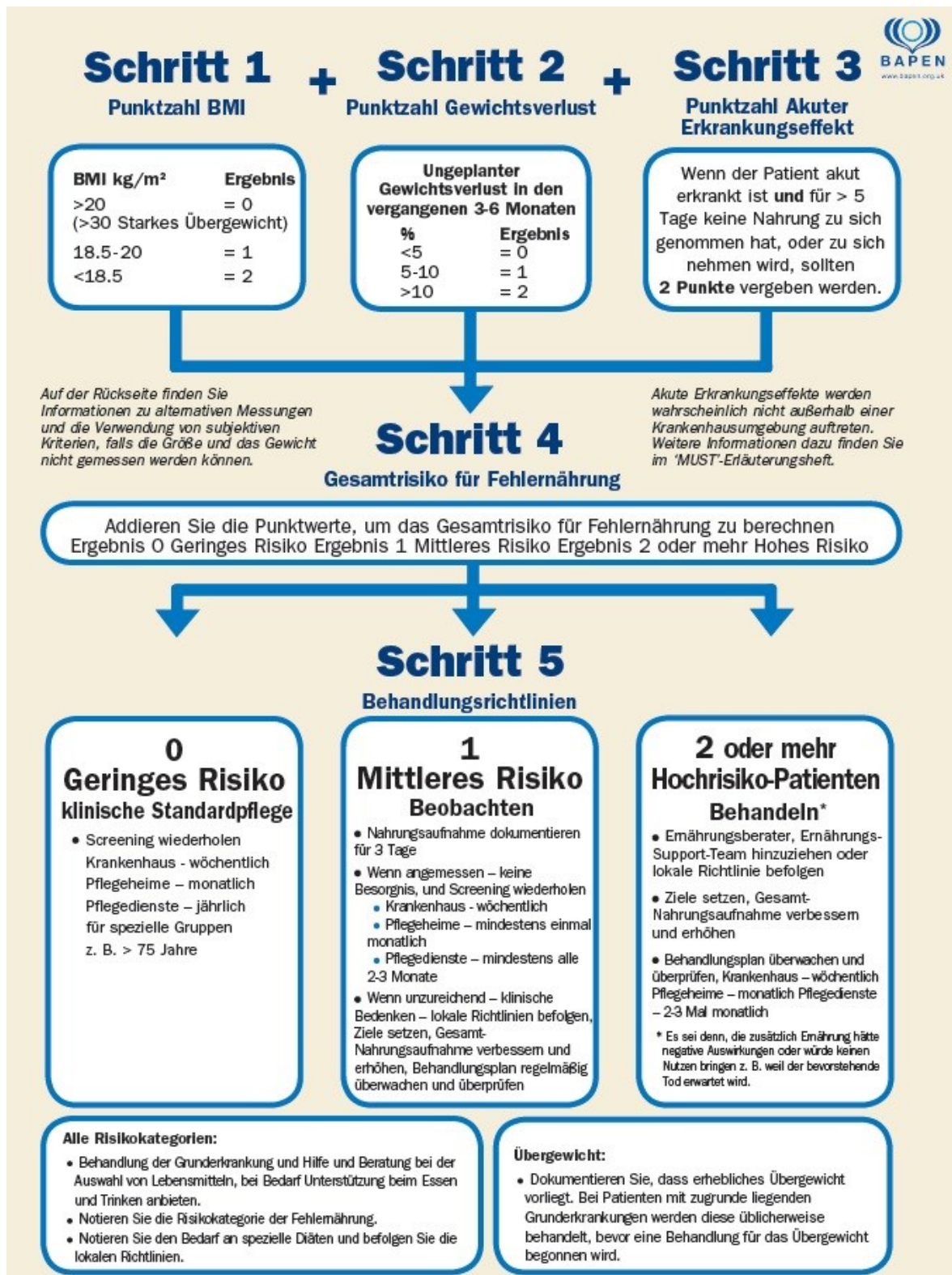


Abbildung 2 Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) (14)

### **1.1.2.3 Grazer Mangelernährungsscreening (GMS)**

Unter der Leitung von Anna M. Eisenberger wurde ein einfach durchzuführendes Ernährungsscreening entwickelt, welches in das Krankenhaus-Informationssystem openMedocs implementiert wurde und inzwischen steiermarkweit in den Häusern der KAGES in Verwendung ist. Dabei ist die Erhebung mit einem minimalen Zeitaufwand (je eine Minute für Pflegepersonal und ärztliches Personal) verbunden, und das Ergebnis liegt binnen wenigen Sekunden vor. Somit können Risikopatient\*innen rasch erkannt und behandelt sowie patientenbezogene Folgen der Mangelernährung gemindert werden. Falls die Diagnose der Mangelernährung gestellt wird, erfolgt zudem eine automatische Zuweisung an die Diätologie. (15,16)

Im Grazer Mangelernährungsscreening werden neben Alter, Gewichtsverlust während der letzten drei Monate und BMI auch ein potenzieller Rückgang der Nahrungsaufnahme berücksichtigt. Zusätzlich fließen etwaige akute oder chronische Erkrankungen in den Score mit ein. Ergibt dieser Score einen Wert von drei oder mehr Punkten, so besteht der Verdacht auf Mangelernährung.

### Grazer Mangelernährungsscreening (GMS)

Geburtsdatum:

Aktuelles Gewicht (in kg):

*Erhebung 1- 3 durch: PFLEGE*

Körpergröße (in m) :

BMI = (kg/m<sup>2</sup>):

**1. Gewichtsverlust während der letzten 3 Monate?**

aktuelles Gewicht: \_\_\_\_\_

Gewicht vor 3 Monaten: \_\_\_\_\_

Bewertung: Gewichtsverlust:

< 5% = 0 Punkte:

5-10% = 1 Punkt:

> 10% = 2 Punkte:

**2. Body Mass Index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>)**

für Patienten bis 65 Jahre:

BMI: > 20

BMI: 18 – 20

BMI: < 18

für Patienten ab 65 Jahre:

BMI: > 22

BMI: 20 – 22

BMI : < 20

0 Punkte:

1 Punkt:

2 Punkte:

**3. Kam es in den letzten Monaten zu einem Rückgang der Nahrungsaufnahme aufgrund von:**

Appetitverlust

Nein:

Ja = 1 Punkt:

Kau- Schluckbeschwerden

Nein:

Ja = 1 Punkt:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

Nein:

Ja = 1 Punkt:

**4. Erkrankungen:**

*Codierung der Diagnose durch: ARZT*

**a) maligne Systemerkrankungen (ohne Chemo/Radiotherapie)**

präterminale Niereninsuffizienz (Se/Kreat. > 5 mg/dl)

akuter gastrointestinaler Infekt

Maldigestion

Chronischer Alkoholabusus

dekompensierte Leberzirrhose (CHILD C)

Systemische Amyloidose

COPD Grad ≥ III

Herzinsuffizienz NYHA Stadium ≥ III

Neurogene Dysphagie

Wunde NPUAP Stadium I + II

Polypragmasie > 5 Medikamente

1 Punkt:

**b) fortgeschrittene Tumorerkrankung**

Sepsis

Wunde NPUAP Stadium III + IV

Malabsorptionssyndrom

Chemo- u/o Radiotherapie (länger als 1 Woche)

2 Punkte:

*Achtung: 4 a + b aber nur 2 Gesamtpunkte möglich!*

**+ 1 Punkt, wenn Alter ≥ 65 Jahre**

Ergebnis: ≥ 3 = Mangelernährung, ICD10 Code: E46

**Abbildung 3 Grazer Mangelernährungsscreening (GMS) (17)**

## **1.2 Appetit und Hunger**

Als Appetit bezeichnet man die subjektiven Erfahrungen und Verhaltensweisen, welche mit dem Verlangen zu essen assoziiert werden. In der Literatur wird dafür auch synonym der Ausdruck Hunger verwendet. Jedoch wird Hunger hier oft reduziert auf den Essensdrang, der eine physiologische Konsequenz der Reduktion von Nährstoffen darstellt. (18)

Darüber hinaus lassen sich die verursachenden Gründe für ein Verlangen nach Essen und Trinken in drei Aspekte einteilen: sensorisch, somatisch und sozial. Dabei scheinen sie jedoch nie eigenständig verantwortlich für den Drang zu sein, sondern interagieren immer gemeinsam.

Für den sensorischen Aspekt scheint zu gelten, dass der Anteil am Appetit zwischen dem Beginn und dem Ende einer Mahlzeit sinkt. Auch scheint eine pikante Speise vor dem Dessert schmackhafter zu sein als danach.

Die somatischen Einflüsse auf den Appetit inkludieren alle physiologischen Signale von Hunger, Sättigkeit und Durst aus dem Gastrointestinaltrakt und anderen Geweben wie Leber und Gehirn. Dabei werden diese somatischen Signale jedoch durch bestimmte sensorische Konfigurationen beeinflusst: Ein leerer Magen verursacht demnach mehr Appetit auf eine Vorspeise als auf ein Dessert. Umgekehrtes kann über einen bereits teilweise gefüllten Magen behauptet werden.

Zuletzt beeinflussen zusätzlich soziale Aspekte den Appetit: interpersonelle, kulturelle und ökonomische Faktoren modulieren dabei die Effekte von sensorischen Faktoren, wie z.B. der Anlass der Mahlzeit, die Gesellschaft beim Essen, Werbung oder das Preisschild. (19)

### **1.2.1 Physiologie und Pharmakologie der Nahrungsaufnahme**

Die Regulation der Energiehomöostase ist im Großteil gleichzusetzen mit der Regulation des Körpergewichts, da beide abhängig von der Masse der Fettdepots des menschlichen Körpers sind. Dabei wird die Nahrungsaufnahme durch verschiedenste Botenstoffe und neuronale Netzwerke des Gastrointestinaltrakts, Fettgewebes, Muskelgewebes und dem zentralen Nervensystem (im speziellen Hypothalamus und Hirnstamm) beeinflusst. Zusätzlich spielen auch Umweltreize

und psychologische Aspekte eine Rolle in der Regulation der Nahrungsaufnahme.  
(20)

### 1.2.1.1 Regulationszentren der Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme wird im menschlichen Körper über die Empfindungen Hunger und Sättigkeit reguliert. Als übergeordnete Regulationszentren fungieren hierbei **Hypothalamus** und **Medulla oblongata**. (21) Sie erhalten multiple afferente neuronale, hormonale und nutritive Signale vom Gastrointestinaltrakt. Diese Rückmeldungen sind unter anderem mechanische Reize, aber vor allem auch chemische Reize wie Nährstoffkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt und Hormone, wie Cholezystokinin, Glukagon-like Peptid 1, pankreatisches Peptid, Neuropeptid PYY oder Ghrelin. (22)

Die Einteilung dieser einzelnen auf die Nahrungsaufnahme wirkenden Faktoren kann dabei unter verschiedenen Gesichtspunkten geschehen: So können etwa endokrine Signale auf Grund ihrer Herkunft in **periphere** und **zentrale** Faktoren unterschieden werden. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung stellt die Unterscheidung nach ihrem Auftretungs- und Wirkprofil dar. Hier stehen sich **episodische** sowie **tonische** Faktoren gegenüber. Als dritte Unterscheidungsmöglichkeit bietet sich die Differenzierung in **orexigene** (lat. orexis = Appetit) und **anorexigene** Faktoren an. (23) Orexigene Faktoren sind also appetitfördernde Faktoren, wie z.B. Ghrelin, Orexin A und B oder Noradrenalin. Anorexigene Faktoren führen dagegen dazu, dass die Nahrungsaufnahme und der Appetit gehemmt werden. Beispiele dafür sind Cholezystokinin (CCK) oder Insulin.  
(20)



Durch Neurotransmitter, welche in **Orexigene** und **Anorexigene** unterteilt werden können, kommunizieren die Regulationszentren der Nahrungsaufnahme miteinander. Orexigene erhöhen dabei die Energieaufnahme durch Stimulation des Hungerzentrums und Hemmung des Sättigungsentrums. Anorexigene hemmen dagegen das Hungerzentrum und stimulieren das Sättigungszentrum, wodurch die Energieaufnahme gesenkt wird. (24)

Der Nucleus arcuatus stellt die Hauptschaltstelle des Energiehaushalts dar, indem er durch orexigene (NPY/AgRP) und anorexigene Neurone (POMC/CART) die Resorption und das Vorhandensein von Nährstoffen registriert. (23)

Neuronen vom Typ **POMC** (Proopiomelanocortin) und **CART** (Cocaine and amphetamine related transcript) sezernieren bei Stimulation den Botenstoff  $\alpha$ -Melanozyten-stimulierendes-Hormon ( $\alpha$ -MSH), welcher an neuronale Melanocortinrezeptoren bindet und so die Nahrungsaufnahme senkt. (25)

**NPY/AgRP**-Neuronen dagegen fördern die Energiezufuhr durch die Exprimierung der Transmitter NPY (Neuropeptid Y) und AgRP (Agouti-related peptide). (24)

#### **1.2.1.1.2 Medulla oblongata**

In der Medulla oblongata ist der dorsale vagale Motorkomplex für die Regulation der Nahrungsaufnahme zuständig. Zu diesem Komplex gehören die **Nucleuli tractus solitarii**, der **Nucleus dorsalis nervi vagi** und die **Area postrema**. (22)

In den Ncll. tractus solitarii werden die Informationen aus dem Sättigungs- und Hungerzentrum des Hypothalamus gebündelt. Zusätzlich werden hier auch vagale Reize der Peripherie wahrgenommen. Über verschiedene Neurotransmitter kann somit eine Hemmung der Nahrungsaufnahme und Erhöhung des Grundumsatzes bewirkt werden. (21)

#### **1.2.1.2 Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme**

Die Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme verläuft vereinfacht gesagt über den Gastrointestinaltrakt. Sie wird vor allem über vagale Afferenzen, Hormone des Gastrointestinaltrakts und nutritive Reize vermittelt, ist schnell und quantitativ ungenau. (21)

#### **1.2.1.2.1 Mechanische Reize**

Die durch die Nahrungsaufnahme entstehende Dehnung des Magens und Dünndarms wird über Mechanosensoren wahrgenommen. Diese Sensoren befinden sich in der Wand des Magen-Darm-Trakts und senden über afferente Bahnen des Nervus vagus und des Sympathikus Signale an den Ncl. tractus solitarii sowie Hypothalamus. Im Hungerzentrum kann der Sympathikus dadurch über  $\beta$ -Adrenozeptoren die Aktivität von Neuronen hemmen. (24)

#### **1.2.1.2.2 Chemische Reize**

Die Nahrungsaufnahme wird daneben auch durch verschiedene chemische Signale beeinflusst. Diese können dabei direkt auf das zentrale Nervensystem (ZNS) wirkende sowie indirekt wirkende Nahrungsbestandteile (freigesetzte Mediatoren) unterteilt werden und wirken dabei über den Hypothalamus oder Ncl. tractus solitarii. (21,24)

In der Kurzzeitregulation stehen die episodischen Faktoren, welche die momentane Situation der Nahrungsaufnahme beeinflussen, im Vordergrund. (23)

#### **Blutzuckerspiegel**

Einer dieser chemischen Reize ist der Blutzuckerspiegel. Die resorbierte Glukose kann dabei (ebenso wie Fettsäuren) die Nahrungsaufnahme bremsen. Das Absinken des Blutglukosespiegels hat dagegen eine appetitauslösende Wirkung zur Folge. (23)

Wenn der Blutzuckerspiegel durch Resorption oder hepatische Freisetzung ansteigt, wird dies von glukosesensitiven Neuronen im Ncl. paraventricularis (Sattheitszentrum), in lateralen Hypothalamusfeldern (Hungerzentrum) und im Ncl. tractus solitarii durch Glukoseverstoffwechslung in den Neuronen gemessen. Die Neurone der lateralen Hypothalamusfelder hemmen daraufhin die Orexinfreisetzung. Die Neuronen des Ncl. paraventricularis werden dadurch stimuliert, wodurch sich ein Sattheitsgefühl einstellt. (24)

#### **Cholezystokinin (CCK)**

Sobald Nahrung in den Dünndarm gelangt, sezernieren enteroendokrine Zellen Cholezystokinin. Diese enteroendokrinen Zellen befinden sich in der Mukosa des Duodenums, Jejunums und proximalem Ileus sowie zusätzlich im Plexus

myentericus und spezialisierten Zellen des Gehirns. Cholezystokinin bewirkt als Folge eine Relaxation des Magenfundus, eine Kontraktion der Gallenblase, pankreatische Sekretion und hemmt die gastrische Entleerung. Zusätzlich bindet Cholezystokinin an Rezeptoren von vagalen Afferenzen, welche Signale an den Nucl. tractus solitarii leiten. (26) Hier hemmt Cholezystokinin die Nahrungsaufnahme. (21)

### **Peptid YY (PYY)**

Das Peptid YY wird von Mukosazellen des Gastrointestinaltrakts, im Speziellen im Ileum und Colon, gebildet. (27) Die Sekretion erfolgt postprandial über einige Stunden und senkt die Nahrungsaufnahme. Dies geschieht einerseits durch eine Hemmung von NPY/AgRP-Neuronen im Ncl. arcuatus, andererseits signalisiert PYY den Ncl. tractus solitarii direkt Sättigkeit. (21)

### **Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)**

Das Peptidhormon Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) wird von intestinalen L-Zellen als Antwort auf Nährstoffe, vor allem Kohlenhydrate, freigesetzt. Dabei verstärkt es die von Glukose stimulierte Insulinsekretion. (23,28)

Im Gehirn blockiert das Hormon die neuronale Aktivierung von hypothalamischen Regelkreisen der Nahrungsaufnahme, da seine Rezeptoren in Ncl. arcuatus und Hypothalamus exprimiert werden. (28,29)

### **Ghrelin**

Das als „Hungerhormon“ bekannte Ghrelin ist ein aus dem Magen stammendes Peptid, welches die Energiehomöostase regulieren kann, indem es Informationen über den peripheren Status der Nutrition an das Gehirn leitet. (30,31)

Dabei ist Ghrelin vor der Nahrungsaufnahme im Magen in hohen Konzentrationen präsent. Dieser Ghrelinspiegel nimmt dann mit der Nahrungszufuhr rasch an Konzentration ab. (32)

Ghrelin stimuliert die Nahrungsaufnahme, indem es im Nucleus arcuatus an NPY/AgRP-Neuronen bindet. (25)

Es ist zudem am Belohnungseffekt beim Essen beteiligt, da es u.a. auch an Rezeptoren im ventralen tegmentalen Areal, Nucl. accumbens, Amygdala und Hippocampus bindet. (33)

Auch scheint Ghrelin mit dem körpereigenen Endocannabinoidsystem über multiple Hirnnervenkerne und dem peripheren Nervensystem zu interagieren. So können Endocannabinoide, die über den Cannabinoid-Rezeptor 1 wirken, wahrscheinlich auch eine Sekretion von Ghrelin stimulieren und somit die Nahrungsaufnahme erhöhen. (34)

### **1.2.1.3 Langzeitregulation der Nahrungsaufnahme**

Die Fettspeicher des Körpers stellen den größten Teil der Energiereserven des menschlichen Körpers dar. Da diese essenziell für die Energiehomöostase und die Regulation des Körpergewichts sind, muss die Fettmasse über die Langzeitregulation kontrolliert werden. Das Kontrollzentrum dafür stellt der Hypothalamus dar, welcher Rückkopplungssignale in Form von Leptin und Insulin erhält. Diese beiden Hormone sind dabei proportional zum Fettspeicher, weshalb der Hypothalamus direkt auf ihre Größe rückschließen kann. (21,22,24)

#### **Leptin**

Der Plasmaspiegel von Leptin korreliert proportional mit der Körperfettmasse des Menschen. (35) Leptin, das von Adipozyten gebildet wird, gibt dem Hypothalamus damit eine afferente Rückmeldung über die Größe der Fettdepots des Körpers. Es bindet dabei an Rezeptoren im Ncl. arcuatus und Ncl. paraventricularis und bewirkt die Sekretion von CART und  $\alpha$ -MSH. Diese beiden Hormone bewirken eine Hemmung der Nahrungsaufnahme und einen erhöhten Energieverbrauch (u.a. durch Steigerung des Sympathikustonus, siehe Abbildung 5). Zusätzlich wird durch Leptin und  $\alpha$ -MSH (ebenso wie Insulin) die Freisetzung von NPY im Ncl. arcuatus gehemmt. (20)

Ebenso wie Ghrelin, scheint Leptin auch mit dem Endocannabinoidsystem verknüpft zu sein. Es wird dabei angenommen, dass Leptin die Nahrungsaufnahme hemmen kann, indem es die Spiegel von Endocannabinoiden im Hypothalamus senkt. (36)

#### **Insulin**

Insulin ist ein Peptidhormon, welches von den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse sezerniert wird. Es reguliert den Blutzuckerspiegel, indem es die zelluläre Aufnahme von Glukose anregt und den Metabolismus von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen beeinflussen kann. Neben diesen

Funktionen scheint es mit Leptin auch einen gemeinsamen Signalweg im Hypothalamus zu haben. Dort fungiert es als Neuropeptid in der Regulation von Appetit, Sättigung, Geruch, Kognition und dem Gedächtnis. (37)

Dabei wirken hohe Konzentrationen an Insulin (ebenso wie Leptin) katabol auf die Stoffwechsellage, senken die Nahrungszufuhr und erhöhen den Energieumsatz, um eine negative Energiebilanz herzustellen. (22)

Im Hypothalamus, genauer im Ncl. arcuatus, inhibiert Insulin NPY und AgRP, womit es den Appetit reduziert und den Energieumsatz erhöht. Zugleich stimuliert es POMC/CART und signalisiert so Sättigkeit. (38,39)

B. Regelung des Körpergewichts durch Leptin,  $\alpha$ -MSH und NPY

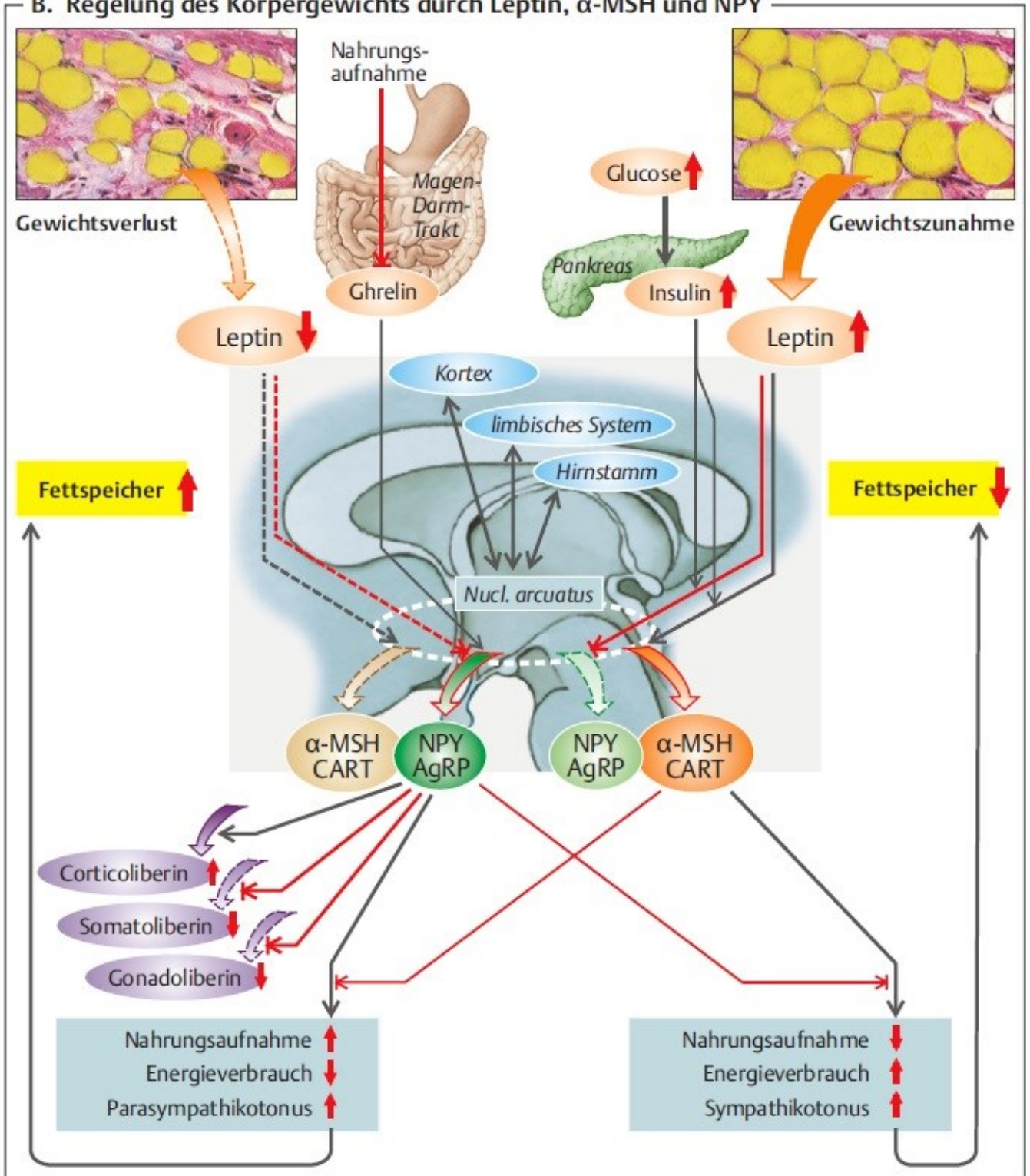


Abbildung 5 Regelung des Körpergewichts durch Leptin,  $\alpha$ -MSH und NPY

(20)

## **1.3 Cannabinoide**

### **1.3.1 Endocannabinoidsystem**

Das Endocannabinoidsystem setzt sich aus Endocannabinoiden, Cannabinoid-Rezeptoren und Enzymen zum Transport, der Synthese sowie dem Abbau von Endocannabinoiden zusammen. Dabei stellt das Endocannabinoidsystem kein diskretes, isoliertes System dar. Vielmehr steht es multifunktional mit vielen anderen Signaltransduktionswegen im gegenseitigen Austausch. Diese Erkenntnis wird besonders im Zusammenhang tragend, wenn Arzneimittel das Endocannabinoidsystem beeinflussen sollen. (40)

#### **1.3.1.1 Endocannabinoide**

Zwei der bedeutendsten Endocannabinoide sind Anandamid (Arachidonylethanolamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), wobei inzwischen weit mehr als 200 endocannabinoid-ähnliche Fettsäurederivate wissenschaftlich erforscht werden konnten. (41)

AEA besitzt eine größere Affinität gegenüber dem Cannabinoid-Rezeptor 1 (CBR1, siehe 1.3.1.2) als 2-AG. Gleichzeitig besitzt AEA keine Potenz am Cannabinoid-Rezeptor 2, weshalb AEA als endogener CB1-Rezeptorligand bezeichnet wird. (42)

Im Gegensatz zu AEA aktiviert 2-AG neben dem Cannabinoid-Rezeptor 1 auch den Cannabinoid-Rezeptor 2. Da es im Gewebe in höheren Konzentrationen vorkommt als AEA kann es trotz niedriger Potenz am CBR1 ein Grundlevel an Rezeptoraktivität aufrechterhalten. (43) Auf Grund dieser Tatsache gilt AEA als das wichtigste Endocannabinoid in der Physiologie von Säugetieren. (44)

#### **1.3.1.2 Cannabinoid-Rezeptoren**

Die biologischen Effekte von Cannabinoiden, den Hauptwirkstoffen der medizinischen Heilpflanze *Cannabis sativa*, werden über zwei G-Proteingekoppelte Rezeptoren vermittelt. Bei diesen handelt es sich um die Cannabinoid-Rezeptoren 1 und 2 (CBR2). Da CBR1 der bedeutendere Rezeptor im Zentralnervensystem ist, zieht er, besonders im Hinblick auf potenzielle therapeutische Möglichkeiten von neuropsychologischen und neurodegenerativen

Erkrankungen, zunehmend Aufmerksamkeit der medizinischen Forschung auf sich. (45)

Ein weiterer Rezeptor, welcher unter anderem durch das Endocannabinoid Anandamid aktiviert wird, ist TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). Der vollständige Funktionsmechanismus, in dem die Endocannabinoide mit diesem Rezeptor interagieren, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. (46)

#### **1.3.1.2.1 Cannabinoid-Rezeptor 1 (CBR1)**

Vom Cannabinoid-Rezeptor 1 wurde ursprünglich vermutet, dass er hauptsächlich im Zentralnervensystem (ZNS) vorkommen würde. Später stellte sich heraus, dass dieser Rezeptor in vielen anderen Geweben und Organen vorkommt und dabei sowohl zentrale als auch periphere Effekte bewirken kann. (47)

Im Gehirn selbst lässt sich der Rezeptor CBR1 weit verbreitet finden: Exprimiert wird er im Cortex (Neocortex, piriformer Cortex, Hippocampus, Amygdala), im Bulbus olfactorius, in den Basalganglien sowie im Thalamus und Hypothalamus.

Abseits des Gehirns findet er sich noch in einer Vielzahl anderer Gewebeformen, wie zum Beispiel in der Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere, im Verdauungstrakt, Hoden und Ovarien sowie in Fett-, Muskel- und Leberzellen. (48)

Die Aktivierung von CBR1 führt zu einer Verminderung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) und damit einhergehend zu einer Hemmung der cAMP-abhängigen Proteinkinase (PKA). Die Aktivierung führt außerdem zu einer Stimulation der Mitogen-aktivierten- Protein-Kinase (MAP-Kinase). Durch diesen Mechanismus beeinflussen Cannabinoide synaptische Plastizität, Zellmigration und wahrscheinlich auch das Wachstum von Neuronen.

Zusätzlich sind CB1-Rezeptoren durch G-Proteine an verschiedene Typen von Kalzium- und Kaliumkanälen gekoppelt.

Vereinfacht führen diese Mechanismen durch eine Aktivierung von CBR1 zu einer Hemmung der Freisetzung verschiedener Neurotransmitter. (49)

Bemerkenswert ist, dass noch keine Todesfälle durch Überdosierungen von Cannabis beschrieben sind. Dies ist sehr wahrscheinlich der Tatsache geschuldet,

dass im Hirnstamm keine Cannabinoid-Rezeptoren in die Kontrolle der Atmung involviert sind, im Gegensatz zu Opiat-Rezeptoren. (50)

Die Aktivierung von CB1-Rezeptoren im Hypothalamus führt zu einer Steigerung des Appetits und stimuliert die Nahrungsaufnahme durch die Verstärkung von orexigenen Signalen, wie z.B. Orexin A. (51)

#### **1.3.1.2.2 Cannabinoid-Rezeptor 2 (CBR2)**

Der Cannabinoid-Rezeptor 2 kommt im menschlichen Körper vor allem im peripheren Gewebe des Immunsystems und einigen Zelltypen des zirkulierenden Immunsystems vor. Besonders zahlreich zeigt er sich hier in der Milz, den Tonsillen und dem Thymus. Aber auch Monozyten, Makrophagen sowie B- und T-Zellen weisen Rezeptoren dieses Typs auf. Im zentralen Nervensystem kommt dieser, anders als ursprünglich vermutet, ebenfalls vor. Jedoch konnte hier bisher nur eine geringe Expressierung festgestellt werden. (52,53)

Das Wissen über die Verbreitung des Rezeptors liefert die Erklärung dafür, dass die Bindung von Cannabinoiden an CBR2 eine immunsuppressive und entzündungshemmende Wirkung hat. (49,53)

#### **1.3.1.2.3 Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal Vanilloid 1**

TRPV1 stellt einen nichtselektiven Kationenkanal dar, welcher ein wichtiger Integrator verschiedener Schmerzstimuli in der Schmerzwahrnehmung ist. Unter anderem kann dieser Rezeptor durch hohe Temperaturen, niedrige pH-Werte, Capsaicin oder Endocannabinoide aktiviert werden. Durch Antagonisierung am TRPV1 können somit thermale Hyperalgesie und mechanische Allodynie, wie sie bei inflammatorischen und osteoarthritischem Schmerz vorkommen, reduziert werden. (54)

### **1.3.2 Phytocannabinoide**

Die Hanfpflanze Cannabis (Cannabaceae) dient der Menschheit bereits seit prähistorischen Zeiten als Quelle für Fasern, Nahrung, Öl, Medikamente und Rauschmittel. In Bezug auf die botanische Systematik liegt der Konsens der Wissenschaft darin, dass sich die Gattung Cannabis in zwei Arten aufteilt, nämlich Cannabis sativa und Cannabis indica.

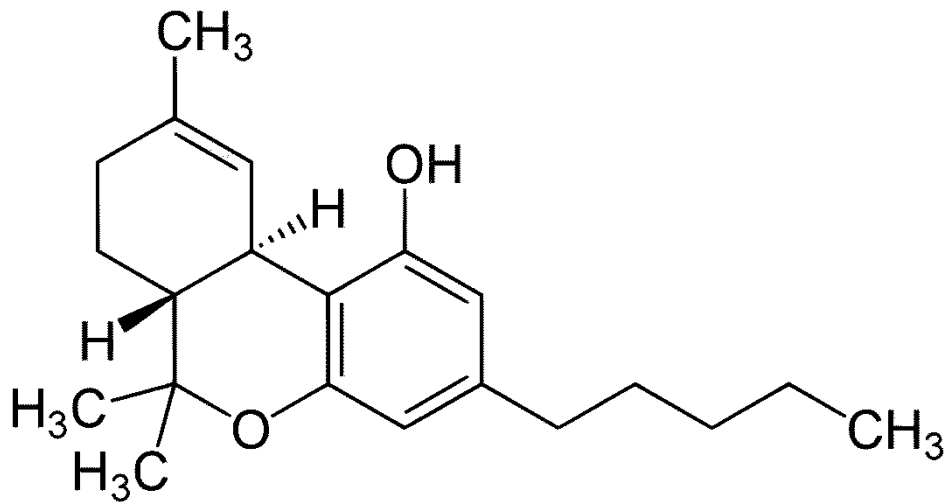
Diese Arten der Hanfpflanze produzieren pflanzliche Cannabinoide (Phytocannabinoide) in den sogenannten Trichomen. Diese Drüsen werden an den meisten oberflächlich liegenden Pflanzenteilen exprimiert. (55)

### **1.3.2.1 Delta-9-Tetrahydrocannabinol**

Den bedeutendsten psychoaktiven Wirkstoff der Hanfpflanze Sativa stellt Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) dar. Zudem wirkt es antiinflammatorisch, analgetisch, appetit-stimulierend und antiemetisch. THC (Strukturformel siehe Abbildung 6) entsteht durch Decarboxylierung von THCA (tetrahydrocannabinolic acid), welche die Speicherform von THC darstellt. Der Prozess der Umwandlung von THCA zu THC wird durch Licht oder Wärme ausgelöst. (56)

THC bindet sowohl an CBR1, als auch an CBR2, wobei die Bindung an CBR1 im Vergleich stärker ist. Daraus folgend wird die appetitsteigernde Wirkung von THC der Bindung an CBR1 zugesprochen. (57)

Nach der Aufnahme in den Körper akkumulieren THC und andere Cannabinoide auf Grund ihrer lipophilen Eigenschaften in fettreichen Geweben, aus denen sie dann langsam in andere Gewebe, wie das Gehirn, freigesetzt werden. Auf Grund der Sequestration im Fett beträgt die Halbwertszeit der Elimination aus dem Gewebe zirka sieben Tage, wobei die vollständige Elimination einer einzelnen Dosis bis zu 30 Tage in Anspruch nehmen kann. Durch wiederholte Zuführung von THC können sich so hohe Konzentrationen von Cannabinoiden im Körper akkumulieren. Es sei jedoch erwähnt, dass die akute Toxizität sehr niedrig ist. Bis dato sind keine Sterbefälle bekannt, die direkt durch akuten Konsum von Cannabis verursacht wurden. (58) Die letale Dosis von THC bei Menschen ist nicht bekannt. In Tierversuchen wurden Hunden und Esel Dosen bis zu 9000 mg/kg Körpergewicht verabreicht, welche sich als nicht-letal herausstellten. (59)



**Abbildung 6 Das in Hanf natürlich vorkommende Cannabinoid Tetrahydrocannabinol (THC) (60)**

### 1.3.2.2 Cannabidiol

Auch wenn angenommen wird, dass Delta-9-Tetrahydrocannabinol den Hauptanteil der Wirkung von Cannabis verursacht, wird die pharmakologische Aktivität von THC von anderen Komponenten der Pflanze beeinflusst. Eine dieser Komponenten stellt Cannabidiol (CBD, siehe Abbildung 7) dar, welches bis zu 40% von Cannabisextrakten ausmachen kann. Rezente Studien liefern jedoch sich gegenseitig widersprechende Resultate in Bezug auf die Interaktionen zwischen THC und CBD. Die alleinige Anwendung von CBD ohne Anwesenheit von THC in Studien stützt aber die Hypothese, dass CBD anxiolytische und antipsychotische Effekte hat. (61)

Genauso wie THC und andere Cannabinoide liegt CBD in Cannabis als Carbonsäure vor, nämlich als CBDA. (56)

Cannabidiol (CBD) weist in Studien eine niedrigere Affinität für die Cannabinoid-Rezeptoren CBR1 und CBR2 auf als Delta-9-Tetrahydrocannabinol. Trotzdem scheint CBD ein nicht-kompetitiver Antagonist von CBR1- und CBR2-Agonisten zu sein. Der vollständige Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt. (62)

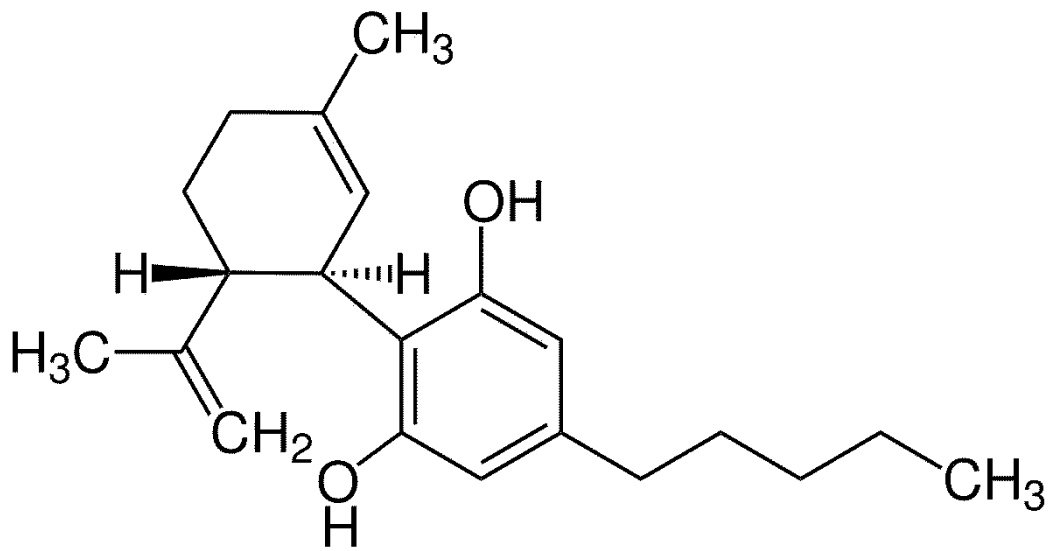


Abbildung 7 Struktur von Cannabidiol (63)

## 2 Material und Methoden

Diese Diplomarbeit wurde auf einer Literaturrecherche aufgebaut, in welcher deutschsprachige gängige Fachbücher und einschlägige internationale Fachjournale als Quellen herangezogen wurden, um einen Überblick über dieses in Österreich recht kontrovers diskutierte Thema zu verschaffen.

Dabei erfolgte eine Literaturrecherche mit Hilfe von Medline via PubMed, Fachbüchern und -journalen der Universitätsbibliothek mit dem Ziel, einen Überblick über den momentanen Wissensstand zu skizzieren.

Als Suchalgorithmus für PubMed werden hier folgende Schlagwörter und MeSH-Terms verwendet und wie folgt verknüpft:

```
((cannabinoid[MeSH Terms]) OR cannabinoid*[tw] OR "medical cannabis"[tw] OR dronabinol[tw] OR dronabinol[MeSH Terms] OR cannabis [MeSH Terms] OR tetrahydrocannabinol[tw] OR "THC"[tw] OR "CBD"[tw] OR "cannabidiol"[MeSH Terms] OR cannabinoids[MeSH Terms] OR cannabinoid receptor agonists[MeSH Terms] OR cannabinoid receptor modulators[MeSH Terms])
```

AND

```
((appetite[MeSH Terms]) OR appetite[tw] OR hunger[tw] OR satiety[tw] OR malnutrition[tw] OR malnutrition[MeSH Terms] OR anorexia[tw] OR anorexia[MeSH Terms])
```

AND

```
((chronic disease[MeSH Terms]) OR chronic disease[tw] OR "non communicable diseases"[tw] OR "chronic disease"[MeSH Terms] OR "chronic disease"[tw] OR "chronic illness"[tw] OR "noncommunicable diseases"[MeSH Terms])
```

Die Suche am 25.07.2022 ergab 29 Ergebnisse. Diese 29 wissenschaftlichen Publikationen wurden analysiert, und 13 davon in der folgenden Diskussion behandelt.

Zusätzlich wurden für die Diskussion drei Publikationen aus der Handsuche als Quellen herangezogen.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

Als Forschungsfrage gilt es zu beantworten, wie Cannabinoide den Appetit bei chronischen Erkrankungen beeinflussen können. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Literaturrecherche, sowie einzelne zusätzlich für dieses Thema relevante Publikationen diskutiert.

Suryadevara et al. (2017) beschreiben die Effekte von medizinischem Cannabis bei Menschen mit chronischen Erkrankungen des Gehirns. Im Speziellen wurden die Auswirkungen bei amyotropher Lateralsklerose (ALS), Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Schizophrenie untersucht. Dabei fanden sie heraus, dass Cannabis bei Patient\*innen mit Multipler Sklerose schmerzlindernd ist, und die Spastizität senkt. Bei an Morbus Parkinson erkrankten Patient\*innen wurden neben Schmerzlinderung ein gesenkter Tremor und Rigor festgestellt. Patient\*innen mit **ALS** profitierten von der Applikation von Cannabinoiden durch eine verbesserte Lebensqualität, welche sich durch gesteigerten Appetit, Schmerzlinderung und gesenkter Spastizität präsentierte. Bei an Schizophrenie leidenden Patient\*innen zeigte die Einnahme von Cannabis eine Verschlechterung der Positivsymptomatik (vor allem Halluzinationen) und eine Minderung der Negativsymptomatik. Jedoch scheinen die Effekte von Cannabis auf Menschen mit Schizophrenie sehr komplex zu sein, und hängen vermutlich vom Gehalt von THC und CBD in Cannabis ab.

Abgesehen von verminderter Agitiertheit, verbesserter Schlafdauer und zirkadianem Rhythmus haben die untersuchten Studien gezeigt, dass die Applikation von Dronabinol bei Patient\*innen mit **Morbus Alzheimer** die Nahrungsaufnahme steigert, sowie Appetitstörungen senkt. Allerdings weisen die Autor\*innen darauf hin, dass länger andauernde Therapien mit Cannabinoiden zu Abhängigkeitssyndromen und kognitiven Einschränkungen führen könnten, diesbezüglich wären allenfalls weitere Studien erforderlich. (64)

Im Jahr 2017 veröffentlichten Rein und Wyatt eine Publikation zur Anwendung von Marihuana und Cannabinoiden bei Patient\*innen mit Nierenversagen im Endstadium oder früheren Stadien von **chronischem Nierenversagen**. In Bezug auf die Steigerung von Appetit und Körpergewicht konnten sie jedoch keine

allgemein gültige Aussage treffen, da noch nicht genügend Daten diesbezüglich erhoben wurden. (65)

Volz et al. untersuchten 2016 in einer systematischen Übersichtsarbeit, welche Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit eine Behandlung mit Cannabinoiden bei Patient\*innen hat, die an **chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom** oder **chronischer Pankreatitis** litten. Dabei stellten Appetit/Appetitzunahme bzw. Gewicht/Gewichtszunahme ein Ergebnismaß der Wirksamkeit dar. Nach systematischer Literaturanalyse kamen die Autoren zum Schluss, dass mehr randomisierte kontrollierte Studien in einer ausreichenden Patientenzahl notwendig wären, um eine valide Aussage treffen zu können. (66)

Wang et al. (2019) stellten durch eine Analyse von sieben ausgewählten Studien fest, dass es einen Zusammenhang zwischen der Appetitmodulation und Cannabinoiden gibt. So zeigten sie, dass Cannabinoide das Potenzial besitzen, Appetit und Körpergewicht bei Patient\*innen mit **Tumorkachexie** zu verbessern. (67)

Elikkotill et al. (2009) versuchten einen Überblick über das analgetische Potential von Cannabinoiden zu geben. Im Zuge dessen wurden auch die antiemetischen und appetitmodulierenden Effekte von Cannabinoiden diskutiert. Während jedoch viele der eingeschlossenen Studien zeigten, dass Dronabinol den Appetit (sowie die Stimmung) bei Patient\*innen mit **AIDS** oder einem fortgeschrittenen Stadium von Karzinomen steigert, wurde auch eine widersprechende Studie angeführt. In dieser wurden Patient\*innen, welche an **Karzinom-bezogener Kachexie** litten, entweder mit Cannabisextrakt, THC oder einem Placebo behandelt. In Bezug auf Appetit, Toxizität oder Lebensqualität konnten die Studienautor\*innen dabei keinen signifikanten Vorteil von THC oder Cannabisextrakt erkennen. (68)

Highet et al. (2020) gehen der Frage nach, ob die Anwendung von THC und CBD einen positiven Effekt auf die Steigerung des Appetits bei **Palliativpatient\*innen** hat. Dabei gaben 50% der Patient\*innen, die THC bekamen an, dass sich ihr Appetit verbessert hätte. Bei den Patient\*innen, welche mit CBD therapiert wurden, waren es jedoch nur 29%. (69)

McCarberg (2007) untersuchte Studien, um die Rolle von Cannabinoiden in der analgetischen und palliativen Behandlung einiger chronischen Erkrankungen zu

beleuchten. Dabei fokussierte er sich auf die Therapie von chronischem Schmerz, Karzinomen, neurodegenerativen Erkrankungen und HIV/AIDS. Ein wichtiger Punkt war dabei auch die adjunktive Anwendung von Cannabinoiden bei einer **Schmerztherapie mit Opioiden**. Er stellte dabei fest, dass THC und CBD durch Opiode verursachte Übelkeit und Erbrechen reduzieren können. Weiters traf er die Aussage, dass THC den Appetit während dieser Therapie verbessert. Auch bei Patient\*innen mit **HIV/AIDS** wird THC zur Stimulation des Appetits angewandt. Dabei wird synthetisches THC (in den USA als Marinol® zugelassen) verwendet. Wie Suryadevara et al. stellte auch Mccarberg fest, dass Dronabinol, welches das aus der Cannabispflanze extrahierte THC darstellt, bei Patient\*innen mit **Morbus Alzheimer** den Appetit stimuliert. (70)

2021 untersuchten Camacho-Rivera et al. den Gebrauch von medizinischem Cannabis von ehemaligen Krebspatient\*innen (**cancer survivors**) während der COVID-19-Pandemie. Laut der Studie führte die Pandemie zu vermehrten psychischen und körperlichen Symptomen bei ehemaligen Krebspatient\*innen. Dabei war unter anderem von Interesse, bei welcher Symptomatik die Patient\*innen auf medizinisches Cannabis zurückgriffen. Hier gaben 39,2% der Patient\*innen an, Cannabis während der Pandemie zur Appetitstimulation verwendet zu haben. In der Kontrollgruppe waren es dagegen nur 17,2%. (71)

Beal et al. (1997) konnten zeigen, dass der Einsatz von Dronabinol bei Patient\*innen mit **AIDS-assoziiertes Anorexie** zu einer substanziellen Verbesserung des Appetits, und damit einhergehend zu einer Erhöhung des Körpergewichts nach über 12 Monaten führte. (72)

Costiniuk et al. (2008) evaluierten die Anwendung von oralen Cannabinoiden zur Therapie von Anorexie, Nausea und Gewichtsverlust, welche durch die Behandlung mit **Interferon und Ribavirin** im Zuge einer Erkrankung an chronischem Hepatitis C verursacht wurden. Dabei konnten sie feststellen, dass Patient\*innen, bei denen die Medikation zur Behandlung von Anorexie verordnet wurde, zu 67% eine Besserung der Symptomatik feststellen konnten. (73)

Zemrani et al. (2020) beschäftigten sich mit der chronischen intestinalen Pseudoobstruktion bei Kindern und der Behandlung dieses Krankheitsbildes mit Cannabinoiden. Bei der **chronischen intestinalen Pseudoobstruktion (CIPO)**

stehen abdominale Schmerzen, Erbrechen und Essschwierigkeiten symptomatisch im Vordergrund. Da Cannabinoide bei anderen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bereits erfolgreich zur Behandlung ebendieser Symptome eingesetzt werden konnten, sollte die Anwendung bei CIPO untersucht werden. Im Zuge eines Case-Reports wurde über eine erfolgreiche Behandlung einer Patientin mit CIPO berichtet, in welcher sich durch die Anwendung von synthetischen Delta-9-Tetrahydrocannabinol eine Besserung der GI-Symptomatik sowie Lebensqualität (quality of life) einstellten. Gleichzeitig verbesserte sich auch der Appetit. Die Autor\*innen der Studie erklären die Appetitsteigerung durch bessere Kontrolle des abdominalen Schmerzes, reduziertem Erbrechen und/oder den zentralen Effekten von Cannabinoiden auf die Appetitstimulation. (74)

Elsner et al. (2001) analysierten Daten von Patient\*innen, die an **nichttumorbedingten chronischen Schmerzen** litten und eine Schmerzambulanz im Zeitraum von 2008 bis 2000 besucht hatten. Dabei untersuchten sie Effektivität und Verträglichkeit von THC als Schmerzmedikation. Sie kommen dabei zum Erkenntnis, dass die Anwendung von THC zur Appetitsteigerung bei kachektischen Patient\*innen mit Karzinomen oder AIDS umstritten sei. Als Grund dafür wurde angeführt, dass im Wirkungsbereich von 10-20mg THC pro Tag erhebliche Nebenwirkungen wie z.B. Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit und Schwäche auftreten könnten. (75)

Lynch et al. (2006) untersuchten 30 Patient\*innen, welche in einem kanadischen tertiären Zentrum für Schmerzmanagement in Behandlung waren. Die Patient\*innen hatten gemeinsam, dass sie unter ernstesten **chronischen Schmerzen** litten, welche sich nicht durch traditionelle medizinische Methoden stillen ließen. Sie wurden darauf in ein Programm aufgenommen, welches ihnen den Zugang zu medizinischem Marihuana möglich machte. Die Behandlungsdauer der Patient\*innen betrug dabei ein bis fünf Jahre. Im Zuge der statistischen Erhebung gaben 18 der 30 Patient\*innen (60%) an, dass eine Nebenwirkung der Behandlung gesteigerter Appetit wäre. Sieben Patient\*innen gaben zudem an, dass sie im Zuge der Behandlung an Gewicht zugenommen hätten, wobei dies bei fünf von sieben Patient\*innen (71,4%) eine erwünschte Nebenwirkung war, da sie auf Grund der starken Schmerzen Gewicht im Vorfeld verloren hatten. Die Autor\*innen führen jedoch an, dass die Aussagekraft dieser deskriptiven Studie durch die Größe der

untersuchten Gruppe, dem Fehlen einer Kontrollgruppe sowie der Verzerrung durch Selbstselektion limitiert ist und weitere, randomisierte placebo-kontrollierte Studien und systematische Analysen notwendig seien, um fundierte Schlüsse zu ziehen. (76)

Chopra (1973) untersuchte, welche Langzeitwirkungen der Konsum von Marihuana auf Patient\*innen hatte, die bereits **Cannabis-induzierte psychotische Episoden** erlitten hatten. Dabei wurden neben psychischen Effekten auch physische untersucht, unter anderem die Veränderung von Appetit. Hier zeigte sich, dass der Konsum von Marihuana bei 47,7% zu einer Steigerung von Appetit führte. Eine Veränderung des Körpergewichts wurde jedoch nicht protokolliert. (77)

Abrams und Guzman (2015) gehen der Frage nach, ob Cannabinoide bei Patient\*innen mit **Karzinomen** zu einer Stimulation des Appetits beitragen würden. Dafür wurden mehrere Studien in den Review einbezogen. Zwei kleinere kontrollierte Studien demonstrierten, dass orales THC den Appetit stimuliert und den Gewichtsverlust der Patient\*innen somit verlangsamen könnte. In einer größer angelegten, parallelen, doppelblinden Studie wurden 469 Patient\*innen mit fortgeschrittenen Karzinomen und Gewichtsverlust einbezogen. Sie erhielten entweder zweimal täglich 2,5mg orales THC, 800mg orales **Megestrol** (ein synthetisches Derivat von Progesterol) oder beides. In der Gruppe, welche mit Megestrol als Monotherapie behandelt wurde, verbesserte sich der Appetit bei 75% und das Körpergewicht bei 11% der Patient\*innen. Im Vergleich dazu verbesserte sich in der Gruppe, die THC als Monotherapie erhielt, der Appetit bei 49% und das Körpergewicht bei 3% der Patient\*innen. Die kombinierte Therapie zeigte keinen zusätzlichen Nutzen. Für viele Patient\*innen könnte die hormonelle Manipulation mittels Megestrol jedoch eine Kontraindikation auf Grund von Nebenwirkungen darstellen. Eine weitere untersuchte Studie (Brisbois et al., 2011), welche als randomisierte placebo-kontrollierte Studie durchgeführt wurde, kam zur Erkenntnis, dass Dronabinol bei Krebspatient\*innen zu einer verbesserten chemosensorischen Wahrnehmung führte. Die Patient\*innen, welche mit Cannabinoiden behandelt wurden, gaben an, dass Nahrung besser schmecken würde, ihr Appetit verbesserte sich und die Proportionen von an Proteinen aufgenommenen Kalorien vergrößerte sich im Vergleich zur Placebogruppe. (78)

Im Jahr 2018 veröffentlichten Mücke et al. einen systematischen Review und eine Metaanalyse, in der sie neue Studien mit 1561 Patient\*innen miteinbezogen. Dabei analysierten sie die Effizienz, Tolerierung und Sicherheit von Cannabinoiden in der **Palliativmedizin**. Bei Krebspatient\*innen konnten sie in Bezug auf Appetit und Aufnahme von Kalorien keinen signifikanten Unterschied zwischen Cannabinoiden und Placebo erkennen. Bei HIV-Patient\*innen stellten sie bei Therapie mit Cannabinoiden einen verbesserten Appetit sowie Gewichtszunahme im Vergleich zur Therapie mit Placebos fest. Sie führten außerdem an, dass in einer Studie (Jatoi et al., 2002) bei Patienten mit karzinom-assoziiertes Anorexie Megestrol mit Cannabinoiden verglichen wurde. In dieser Studie war Megestrol den Cannabinoiden im Hinblick auf die Verbesserung des Appetits und der Gewichtszunahme überlegen. Eine weitere erwähnte Studie (Timpone et al., 1997) beschäftigte sich mit dem Vergleich von Megestrol mit Dronabinol, jedoch wurden hier Patient\*innen mit HIV untersucht. Hier war Megestrol in puncto Gewichtszunahme überlegen. (79)

Zur Stimulation des Appetits wurden in den letzten Jahrzehnten vor allem zwei Wirkstoffklassen extensiv und erfolgreich erforscht: Progestine und Kortikosteroide. Die Langzeittherapie mit Kortikosteroiden verursacht jedoch ernstzunehmende Nebenwirkungen, wie z.B.: metabolische Veränderungen, höhere Frakturraten, Katarakte, gastrointestinale Veränderungen sowie Veränderungen von Stimmung und Verhalten. Daher ist die Therapie mit Kortikosteroiden Patient\*innen vorbehalten, bei denen von einer kurzen Lebenserwartung von wenigen Wochen auszugehen ist. (80)

Megestrolacetat stellt einen der am besten untersuchten Vertreter der Progestine dar. Bei einer empfohlenen Tagesdosis von 800mg muss bei der Therapie mit Megestrolacetat jedoch mit Nebenwirkungen wie thromboembolischen Ereignissen, Nebenniereninsuffizienz, Impotenz bei Männern und Menstruationsstörungen bei Frauen gerechnet werden. (80,81) In Vergleichen von Megestrolacetat mit Dronabinol war Megestrolacetat in Bezug auf die Steigerung von Appetit und Körpergewicht Dronabinol überlegen. (82,83)

Es muss jedoch angemerkt werden, dass THC nur eine von rund 400 chemischen Verbindungen der Cannabispflanze darstellt, und sehr wahrscheinlich Synergien

zwischen THC und den anderen bioaktiven Phytochemikalien herrschen. Da Dronabinol die isolierte Form des THC ist, sind diese Verbindungen, und daher auch die Synergien in Dronabinol nicht vorhanden. (50)

Viele Studien an Tieren haben demonstriert, dass THC und andere Cannabinoide einen stimulierenden Effekt auf den Appetit und die Nahrungsaufnahme haben. Man nimmt an, dass das Endocannabinoidsystem als Regulator des Essverhaltens fungieren könnte. CB1-Rezeptoren sind höchst wahrscheinlich involviert in die Regelkreise von Motivation und Belohnung durch die Nahrungsaufnahme. (78) Dies liegt nahe, da CB1-Rezeptoren im Hypothalamus und im mesolimbischen Belohnungssystem vorhanden sind und hier die Nahrungsaufnahme kontrolliert wird. (48)

Scheinbar noch nicht vollständig beantwortet ist die Frage, ob und in welcher Applikationsform Cannabinoide bei Appetitstörungen helfen können. Bisherige Studien zeigten, dass oral als Dronabinol aufgenommenes THC gleichermaßen die Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme erhöht wie gerauchtes Cannabis. Dieser Effekt wird anscheinend durch erhöhte Hormonspiegel von Ghrelin und Leptin bewirkt. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass Cannabisrauch Toxine und karzinogene Stoffe enthält, und somit das Potenzial besitzt, Karzinome zu verursachen. (82)

In Österreich sind Cannabinoide als Arzneimittel derzeit als Fertigarzneispezialitäten oder magistral zubereitet erhältlich. Als Fertigarzneispezialität sind dabei zwei Präparate zugelassen: Sativex® (enthält Cannabisextrakte mit THC und CBD) und Canemes® (enthält das synthetische Cannabinoid Nabilon). Allerdings ist keines der beiden aktuell bei Inappetenz indiziert. Die Indikation der Appetitsteigerung und bei Gewichtsverlust ist daher nur bei Dronabinol gegeben, welches als Reinsubstanz für die magistrale Zubereitung mit einem Suchtmittelrezept erhältlich ist. Da THC fettlöslich ist, wird es als ölige Lösung in Tropfenform oder als Kapseln abgegeben. (84,85) Die Dosierung von Dronabinol sollte dabei über ein bis drei Wochen einschleichend erfolgen („start low, go slow“), da die Verträglichkeit so wesentlich verbessert wird. Als Startdosis werden allgemein 1,7 bis 2,5 mg abends empfohlen, was einer Gabe von zwei bis drei Tropfen entspricht. Die Titration sollte mit zwei bis drei Tropfen alle zwei bis drei

Tage erfolgen, bis eine Zieldosis zwischen fünf und 20 mg/Tag erreicht wird. In Einzelfällen kann diese auch höher ausfallen, sollte jedoch stets an die Wirksamkeit und Verträglichkeit angepasst werden. Im Fall der Anwendung bei Appetitstörungen gilt der Richtwert von 5 mg/Tag bzw. 6 Tropfen/Tag, welche auch auf zwei bis drei Tagesdosen aufgeteilt werden können. Empfohlen wird die Einnahme mit fetthaltigen Nahrungsmitteln, da THC lipophil ist und dadurch nicht in Wasser löslich. Nachdem die Zieldosis gefunden wurde, kann die Umstellung auf Kapseln erfolgen. (85,86) Wenn bei einer Therapie zur Appetitsteigerung eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen angestrebt wird, bedarf es in Österreich momentan einer chefärztlichen Bewilligung der Therapie. Dafür muss im Regelfall eine bisherige erfolglose oder nicht ausreichend symptomlindernde Behandlung durch konventionelle Therapieoptionen nachgewiesen werden. Andere Bewilligungsgründe stellen die Kontraindikation von Standardmedikamenten oder beeinträchtigende Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ebendieser dar. (84) Insgesamt ist jedoch eine eher restriktive Vorgangsweise bei der Bewilligung zu beobachten. (85)

**Tabelle 1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

<b>Name</b>	<b>Titel</b>	<b>Änderung Appetit</b>	<b>Änderung Körpergewicht</b>
Chopra (1973)	Studies on psycho-clinical aspects of long-term marihuana use in 124 cases	+	o
Beal et al. (1997)	Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia.	+	+
Elsner et al. (2001)	Tetrahydrocannabinol zur Therapie chronischer Schmerzen	o	o
Lynch et al. (2006)	A case series of patients using medicinal marihuana for management of chronic pain under the Canadian Marihuana Medical Access Regulations	+	+
McCarberg (2007)	Cannabinoids: Their Role in Pain and Palliation	+	kA
Costiniuk et al (2008)	Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus	+	o
Elikkottil et al. (2009)	The analgesic potential of cannabinoids	o	o
Abrams, Guzman (2015)	Cannabis in Cancer Care	+	o
Volz et al. (2016)	Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie: eine systematische Übersichtsarbeit	kA	kA
Rein, Wyatt (2017)	Marijuana and Cannabinoids in ESRD and Earlier Stages of CKD	kA	kA
Suryadevara et al. (2017)	Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders	+	+
Mücke et al. (2018)	Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine	+	+
Wang et al. (2019)	New Prospect for Cancer Cachexia: Medical Cannabinoid	+	+
Highet et al. (2020)	Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Use in an Outpatient Palliative Medicine Population	+	o
Camacho-Rivera et al. (2021)	Cannabis Use among Cancer Survivors amid the COVID-19 Pandemic: Results from the COVID-19 Cannabis Health Study	+	kA
Zemrani et al. (2021)	Cannabinoids Improve Gastrointestinal Symptoms in a Parenteral Nutrition-Dependent Patient With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction	+	+
+: Verbesserung; o: keine Änderung; kA: keine Angabe			

## 4 Conclusio

Obwohl Cannabis bereits seit Jahrhunderten als Heilpflanze Verwendung in der Medizin gefunden hat, scheinen die gesetzlichen Regulationen die wissenschaftlichen Ambitionen in der Vergangenheit gedämpft zu haben. Auch wenn sich dieser Umstand in rezenter Zeit zu verändern scheint, gibt es noch immer zu wenige Studien, um sichere Aussagen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden in der Verwendung zur Appetitmodulation zu treffen. Der Großteil der untersuchten Studien lässt jedoch darauf schließen, dass die Therapie mit Cannabinoiden einen appetitsteigernden Effekt nach sich ziehen kann. Allerdings ist noch nicht geklärt, wie groß dieser Effekt ist, und inwieweit er sich auf die Steigerung des Körpergewichts, und somit der Prävention von Mangelernährung übertragen lässt.

In der Therapie von Appetitstörungen mittels Cannabinoiden gibt es daher bis dato noch keinen wissenschaftlichen Konsens. Um diesbezüglich eine fundierte Aussage treffen zu können, sind in jedem Fall noch mehr Studien, auch mit größeren Fallzahlen, erforderlich.

## Literaturverzeichnis

1. Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J*. 2006;82:2–9.
2. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2008;27:5–15.
3. Melo TL, Meireles MS, Kamimura MA, Cuppari L. Concurrent validity of an appetite questionnaire in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2020;40(1):41–6.
4. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutr Res Rev*. 2001;14:65–86.
5. Maule WJ. Medical uses of marijuana (*Cannabis sativa*): Fact or fallacy? *Br J Biomed Sci*. 2015;72(2):85–91.
6. Elia M. The Malnutrition Advisory Group consensus guidelines for the detection and management of malnutrition in the community. *Nutr Bull*. 2001;26:81–3.
7. Sanson E, Ockenga J. Ernährung des Intensivpatienten. *Ernährung des Intensivpatienten*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. 19–33 p.
8. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2016;36:49–64.
9. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Figueredo Grijalba R, et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the international consensus guideline committee. *J Parenter Enter Nutr*. 2010;34(2):156–9.
10. Penna F, Bonelli G, Baccino FM, Costelli P. Mechanism-based therapeutic approaches to cachexia. *Vitam Horm*. 2013;92:271–99.
11. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr*. 2003;22(4):415–21.
12. Schütz T, Valentini L, Plauth M. Screening auf Mangelernährung nach den ESPEN-Leitlinien 2002. *Aktuel Ernährungsmed*. 2005;30(2):99–103.
13. Todorovic V, Russell C, Elia M. The “MUST” explanatory booklet. Malnutrition Action Group; 2011. 19 p.
14. BAPEN. Malnutrition Universal Screening Tool (Universelles Werkzeug für das Screening von Fehlernährung) [Internet]. 2010 [cited 2022 Aug 16]. p. 4. Available from: <https://www.bapen.org.uk/images/pdfs/must/german/must->

toolkit.pdf

15. Roller RE, Eglseer D, Eisenberger AM, Wirnsberger GH. The Graz Malnutrition Screening (GMS): a new hospital screening tool for malnutrition. *Br J Nutr.* 2016;115:650–7.
16. Eisenberger AM. Praktische Umsetzung eines Ernährungsscreenings. *J für Ernährungsmedizin.* 2010;12(3):18–22.
17. Eisenberger AM, Eglseer D. Grazer Mangelernährungsscreening (GMS) [Internet]. 2015 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.ake-nutrition.at/uploads/media/GMS.pdf>
18. Geary N. Appetite. *Encycl Hum Behav.* 2012;1:187–98.
19. Booth DA. Satiety and appetite. *Encycl Food Sci Nutr.* 2003;2:5098–102.
20. Silbernagl S, Agamemnon D, Draguhn A. Taschenatlas Physiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 252–294 p.
21. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A LJ. Duale Reihe Physiologie. 4. Auflage: Thieme; 2021.
22. Jänig W. Regulation von Metabolismus und Nahrungsaufnahme. In: *Physiologie des Menschen.* 32.Auflage. Springer Berlin, Heidelberg; 2019. p. 551–60.
23. Hinghofer-Szalkay H. Metabolische Kontrolle durch das hypothalamische System [Internet]. Eine Reise durch die Physiologie - Wie der Körper des Menschen funktioniert. 2022 [cited 2022 Jun 7]. p. 1–11. Available from: <http://physiologie.cc/V.7.htm#cm>
24. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019. 560–570 p.
25. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006;443:289–95.
26. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:63–7.
27. Taylor IL, Vol G. Distribution and Release of Peptide YY in Dog Measured by Specific Radioimmunoassay. *Gastroenterology.* 1985;88:731–7.
28. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132:2131–57.
29. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1 , the two incretin hormones:

- Similarities and differences. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1):8–23.
30. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;16(6):619–24.
  31. Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab*. 2018;27(4):786–804.
  32. Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40:971–9.
  33. Zanchi D, Depoorter A, Eglo L, Haller S, Mählmann L. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety : A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:457–75.
  34. Mani BK, Castorena CM, Vianna CR, Lee CE, Metzger NP, Vijayaraghavan P, et al. Combined loss of ghrelin receptor and cannabinoid CB1 receptor in mice decreases survival but does not additively reduce body weight or eating. *Neuroscience*. 2019;(447):53–62.
  35. Zhang Y, Jr SC. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol*. 2018;8:351–69.
  36. Rakotoarivelo V, Sihag J. Role of the Endocannabinoid System in the Adipose Tissue with Focus on Energy Metabolism. 2021;1–28.
  37. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:19–39.
  38. Kleinridders A, Ferris H, Weikang C, Kahn CR. Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function. *Diabetes*. 2014;63:2232–43.
  39. Lee NJ, Herzog H. Coordinated regulation of energy and glucose homeostasis by insulin and the NPY system. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(4).
  40. Lu H, Mackie K, Walnut MN, Ave G. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020;6(6):607–15.
  41. Grotenhermen F, Knapsack C. Cannabis und Cannabinoide in der Medizin: Fakten und Ausblick. *Suchttherapie, Thieme E- J*. 2016;17(2):71–6.
  42. Marzo V Di, Toiano V, Felice A. “Endocannabinoids” and other fatty acid derivatives with cannabimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1392(2–3):153–75.
  43. Sugiura T, Waku K. 2-Arachidonoylglycerol and the cannabinoid receptors. *Chem Phys Lipids*. 2000;108:89–106.

44. Abu-lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, et al. 2-Arachidonyl glycerylether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB 1 receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(7):3662–3665.
45. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *Int J Obes*. 2006;30:13–8.
46. Puente N, Cui Y, Lassalle O, Lafourcade M, Georges F, Venance L, et al. Polymodal activation of the endocannabinoid system in the extended amygdala. *Nat Neurosci*. 2011;14(12):1542–7.
47. Pacher P, Mechoulam R. Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res*. 2011;50(2):193–211.
48. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Rev*. 2006;27(1):73–100.
49. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:21–47.
50. Abrams DI. Should Oncologists Recommend Cannabis? *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(7):59.
51. Almeida MM, Dias-Rocha CP, Wang H, Atella GC, Pazos-Moura CC, Joss-Moore L, et al. Maternal high-fat diet impairs leptin signaling and up-regulates type-1 cannabinoid receptor with sex-specific epigenetic changes in the hypothalamus of newborn rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;103:306–15.
52. Galgglje S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrikre D, Camyon P, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;61:54–61.
53. Rogers N. Cannabinoid receptor with an ‘identity crisis’ gets a second look. *Nat Med*. 2015;21(9):966–7.
54. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 Receptors in the CNS Play a Key Role in Broad-Spectrum Analgesia of TRPV1 Antagonists. *J Neurosci*. 2006;26(37):9385–93.
55. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in cannabis (cannabaceae). *Am J Bot*. 2004;91(6):966–75.
56. Aizpurua-Olaizola O, Soydaner U, Ekin O, Schibano D, Simsir Y, Navarro P,

- et al. Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *J Nat Prod*. 2016;79:324–31.
57. Ng T, Gupta V. Tetrahydrocannabinol (THC). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
  58. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiatry*. 2001;178:101–6.
  59. Thompson GR, Rosenkrantz H, Schaeppi UH, Braude MC. Comparison of Acute Oral Toxicity of Cannabinoids in Rats, Dogs and Monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1973;25:363–72.
  60. Yikrazuul. Tetrahydrocannabinol [Internet]. Wikimedia Commons, Gemeinfrei. [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5951266>
  61. Zuardi AW, Moreira FA, Farmacologia D, Neurologia D. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian J Med Biol Res*. 2006;39:421–9.
  62. Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB 1 and CB 2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*. 2007;150:613–23.
  63. Jü. Cannabidiol Structural formula [Internet]. Wikimedia Commons, Gemeinfrei. [cited 2022 Jun 3]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=63441821>
  64. Suryadevara U, Bruijnzeel DM, Nuthi M, Jagnarine DA, Tandon R, Bruijnzeel AW. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2017;800–14.
  65. Rein JL, Wyatt CM. Marijuana and Cannabinoids in ESRD and Earlier Stages of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;71(2):267–74.
  66. Volz MS, Siegmund B, Häuser W. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabinoiden in der Gastroenterologie: eine systematische Übersichtsarbeit. *Schmerz*. 2016;30(1):37–46.
  67. Wang J, Wang Y, Tong M, Pan H, Li D. New Prospect for Cancer Cachexia: Medical Cannabinoid. *J Cancer*. 2019;10(3):716–20.
  68. Elikkottil J, Gupta P, Gupta K. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag*. 2009;5(6):341–57.

69. Hight BH, Lesser ER, Johnson PW, Kaur JS. Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Use in an Outpatient Palliative Medicine Population. *Am J Hosp Palliat Med*. 2020;37(8):589–93.
70. McCarberg BH. Cannabinoids: Their Role in Pain and Palliation. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(3):19–28.
71. Camacho-Rivera M, Islam JY, Rodriguez DL, Vidot DC. Cannabis Use among Cancer Survivors amid the COVID-19 Pandemic: Results from the COVID-19 Cannabis Health Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3495.
72. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, et al. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14(1):7–14.
73. Costiniuk CT, Mills E, Frcpc CLC, Costiniuk CT, Mills E, Cooper CL. Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus. *Can J Gastroenterol*. 2008;22(4):376–80.
74. Zemrani B, Lambe C, Goulet O. Cannabinoids Improve Gastrointestinal Symptoms in a Parenteral Nutrition – Dependent Patient With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *J Parenter Enter Nutr*. 2021;45(2):427–9.
75. Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R. Tetrahydrocannabinol zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz*. 2001;15(3):200–4.
76. Lynch ME, Young J, Clark AJ. A Case Series of Patients Using Medicinal Marijuana for Management of Chronic Pain Under the Canadian Marijuana Medical Access Regulations. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(5):497–501.
77. Chopra GS. Studies on Psycho-Clinical Aspects of Long-Term Marijuana Use in 124 Cases. *Int J Addict*. 1973;8(6):1015–26.
78. Abrams D, Guzman M. Cannabis in Cancer Care. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(6):575–86.
79. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9:220–34.
80. Childs DS, Jatoi A. A hunger for hunger: A review of palliative therapies for cancer- associated anorexia. *Ann Palliat Med*. 2019;8(1):50–8.

81. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales J, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3).
82. Kramer JL. Medical Marijuana for Cancer. *A Cancer J Clin.* 2015;65(2):109–22.
83. Jatoi BA, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Therapy for Cancer-Associated Anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):567–73.
84. Dronabinol: Von der Verordnung zur Erstattung [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: [https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/12/Verordnungsleitfaden.freigabe.web\\_.pdf](https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/12/Verordnungsleitfaden.freigabe.web_.pdf)
85. Schmerz Nachrichten [Internet]. Zeitschrift der österreichischen Schmerzgesellschaft. Wien; 2019 [cited 2022 Jul 1]. p. 1–8. Available from: [https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/12/SN\\_418\\_SONDERDRUCK-Dronabinol-final-compressed.pdf](https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/12/SN_418_SONDERDRUCK-Dronabinol-final-compressed.pdf)
86. Dronabinol Dosierschema Pocketcard [Internet]. [cited 2022 Jul 1]. Available from: [https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/11/Dosierschema\\_pocketcard.pdf](https://www.diagnosia.com/wp-content/uploads/2018/11/Dosierschema_pocketcard.pdf)