

Diplomarbeit

Cannabidiol - therapeutisches Potential und Anwendung

eingereicht von

Sebastian Würtz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

Otto Loewi Forschungszentrum

unter der Anleitung von

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

Graz, am 19.09.2023

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 19.09.2023

Sebastian Würtz, eh.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
ZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	7
1. EINLEITUNG	8
2. ALLGEMEINES ÜBER DIE PFLANZE <i>CANNABIS SATIVA</i>	9
2.1. INHALTSSTOFFE VON <i>C. SATIVA</i>	9
2.2. CANNABIDIOL (CBD)	10
3. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN VON CBD	11
3.1. PHARMAKODYNAMIK VON CBD: ANTAGONISTISCHE ODER AGONISTISCHE WIRKUNG AN CB- REZEPTOREN.....	11
3.2. PHARMOKOKINETIK.....	12
3.3. APPLIKATIONSFORMEN	13
4. NEBENWIRKUNGEN	14
5. METHODIK	17
6. RESULTATE	17
6.1. WIRKUNG VON CBD <i>IN VITRO</i> UND IN VERSCHIEDENEN PRÄKLINISCHEN ERKRANKUNGSMODELLEN 17	
6.1.1. CBD in Modellen von Lungenerkrankungen.....	17
6.1.2. CBD in neurodegenerativen Erkrankungsmodellen	18
6.1.3. Wirkung von CBD in neurologischen Krankheitsmodellen	19
6.1.4. Dravet-Syndrom bei Mäusen.....	21
6.1.5. CBD in Modellen entzündlicher Darmerkrankungen	21
6.1.6. CBD und Immunzellen in präklinischen Modellen	22
6.1.7. Wirkung von CBD in kardiovaskulären Krankheitsmodellen	23
6.1.8. Präklinische Studien zu hämodynamischen Effekten	26
6.2. WIRKUNG VON CBD AM MENSCHEN	28
6.2.1. Klinische Studien in Bezug auf Hämodynamik.....	28
6.2.2. Klinische Wirkung bei verschiedenen Epilepsieformen	29
6.2.3. Klinische Wirkung bei psychologischen Erkrankungen.....	33
6.2.4. Klinische Wirkung bei neurodegenerativen Erkrankungen	36
6.2.5. Klinische Studien von CBD bei chronischem Schmerz.....	37
6.2.6. CBD und Abhängigkeit	40
7. DISKUSSION	46
8. SCHLUSSFOLGERUNG	48
LITERATURVERZEICHNIS	49

Abkürzungen

[35S] GTP γ S	[35S] Guanosintriphsphat γ S
Δ^9 -THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THCA	Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure
Δ^9 -THCV	Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin
Abn-CBD	Abnormales Cannabidiol
AIDS	Akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
AMP	Adenosinmonophosphat
CB-Rezeptoren	Cannabinoid - Rezeptoren
CBC	Cannabichromen
CBCA	Cannabichromensäure
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsäure
CBG	Cannabigerol
CBGA	Cannabigerolsäure
CBL	Cannabicyclol
CBN	Cannabinol
CCL2	Chemokin Ligand 2
CCL3	Chemokin Ligand 3
CCL5	Chemokin Ligand 5
CHO-Zellen	Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters
Ci	Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
CYP2C	Cytochrom 2C
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
eCB-Rezeptor	endothelialer Cannabinoidrezeptor
FAAH	Fettsäureamidhydrolase
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor
GPR12	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 12
GPR3	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 3
GPR6	G-Protein-gekoppelter-Rezeptor 6
GW-CBD	Cannabidiol-Medikament hergestellt von GW-Pharmaceuticals

HEK293	Human-Embryonic-Kidney-Cells 293
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	intravenös
ICAM-1	interzellulären Adhäsionsmoleküls-1
IFN- β	Interferon- β
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-17	Interleukin 17
KG	Körpergewicht
LAK	lymphokin-aktivierte Killerzellen
LPS	Lipopolysacharid
MCP-1	Monozyten-Chemoattraktionsprotein-1
MDSC	myeloiden Suppressorzellen
MIP-2	Makrophagen-Entzündungsprotein-2
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	messenger-Ribonukleinsäure
NF- κ B	Nuclear transcription factor kappa B
NK-Zellen	Natürliche-Killer-Zellen
NKT-Zellen	Natürlichen-Killer-T-Zellen
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
p-Wert	Signifikanzwert
PEG	Pain, Enjoyment of Life and General Activity Skala
PPAR- γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ
PTBS	posttraumatischen Belastungsstörungen
REM	Rapid eye movement
SOD	Superoxiddismutase
TAM	Tumor-assoziierten Makrophagen
THC	Tetrahydrocannabinol
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
VAS-A	Visual Analog Scale for Anxiety
VAS-C	Visual Analog Scale for Craving
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
WKY-Ratten	Wistar-Kyoto-Ratten
χ^2	Chi-Quadrat

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur von Phytocannabinoiden (1) 10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nebenwirkungen von CBD (2)	16
Tabelle 2: Resultate (Zusammenfassung)	43-44

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Cannabispflanze – *Cannabis sativa* – hatte bis vor kurzem einen gesellschaftlichen und medizinischen hohen Stellenwert in der Menschheitsgeschichte. Die ersten Aufzeichnungen über den medizinischen und kosmetischen Einsatz von Cannabinoiden entstanden etwa 60 n. Chr. Im zwanzigsten Jahrhundert wurde der Konsum der Pflanze für illegal erklärt und verschwand aus der Arznei. Das Augenmerk liegt erst seit kurzem auf einem ihrer Inhaltsstoffe, dem vorteilhaften Cannabidiol (CBD).

Fragestellung: Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten von CBD bei diversen Erkrankungen und mögliche Nebenwirkungen zu erörtern.

Ergebnisse: CBD ist allgemein gut verträglich und hat kaum Nebenwirkungen. Jedoch wurden vermehrt Nebenwirkungen wie verminderter Appetit, Somnolenz, Diarrhö und Sedierung sowie schwerwiegende Nebenwirkungen wie Pneumonie und auffällige Leberfunktionstests in Verbindung mit manchen Epilepsie-Medikamenten (wie z. B.: Clobazam und Natriumvalproat) beobachtet.

Bei klinischen Studien gab es keinen messbaren Effekt auf die Hämodynamik in Bezug auf CBD. Studien zum Lennox-Gastaut-Syndrom dokumentierten deutlichere Effekte. Bei einer CBD-Dosis von 20 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag reduzierten sich die atonischen Krampfanfälle um 41,9% ($p=0,005$) und bei 10 mg/kg KG/Tag zu 37,2% ($p=0,002$). Ebenso zeigte sich bei der Untersuchung des Dravet-Syndroms eine durchschnittliche Reduktion der Anfallshäufigkeit in der CBD-Gruppe um 38,9% ($p=0,03$). Diese Ergebnisse stützen auch die Studien zu tuberöser Sklerose, welche eine Verringerung der Anfallshäufigkeit bei 50 mg/kg KG/Tag CBD um 47,5% ($p=0,0018$) und bei 25 mg/kg KG/Tag CBD um 48,6% ($p=0,0009$) dokumentierten.

Bei Studien zu psychologischen Erkrankungen berichteten die mit CBD behandelten Probandinnen und Probanden über weniger Albträume, eine Verbesserung der Schlafqualität, verminderte Angst, verbesserten Fokus und eine verbesserte Stimmung. Neurodegenerative Erkrankungen zeigten unterschiedliche starke Wirkungen, je nach Dosierung. Bei Chorea-Huntington zeigte eine Gabe von 10 mg/kg KG/Tag und bei Parkinson von 75 mg/Tag keinen Effekt. Dagegen wurden bei Patientinnen und Patienten mit Parkinson bei einer Dosierung von 150 mg/Tag CBD bessere Ergebnisse beim Parkinson-Fragebogen und bei 300 mg/Tag sogar eine signifikante Verbesserung erzielt ($p=0,05$). Bei chronischen Schmerzen wurde von einer Schmerzreduktion ($p=0,006$) berichtet und die Schlafqualität ($p=0,003$) verbesserte sich signifikant. Suchtstudien

dokumentierten ein signifikant niedrigeres Verlangen nach Heroinkonsum in den Gruppen, in denen CBD verabreicht wurde ($p=0,0047$).

Abstract

Background: The cannabis plant - *Cannabis sativa* - had until recently a high social and medical value in human history. The first records of the medicinal and cosmetic use of cannabinoids date back to about 60 A.D. In the twentieth century, however, the plant was declared illegal and disappeared from medicinal use. Only recently has attention been focused on one of its constituents, the beneficial cannabidiol (CBD).

Research question: The aim of this thesis is to discuss the different possibilities for using CBD in various diseases, and the possible side effects.

Results: CBD is generally well tolerated and has few side effects. However, increased side effects such as decreased appetite, somnolence, diarrhea, and sedation, as well as serious side effects such as pneumonia and abnormal liver function tests, have been observed in association with some epilepsy medications (such as: clobazam and sodium valproate).

There was no measurable effect on hemodynamics related to CBD in clinical trials. Studies on Lennox-Gastaut syndrome documented more pronounced effects. CBD doses of 20 mg/kg bodyweight/day reduced atonic seizures by 41.9% ($p=0.005$) and 10 mg/kg bodyweight/day reduced seizures by 37.2% ($p=0.002$). Similarly, the study of Dravet syndrome showed an average reduction in seizure frequency in the CBD group of 38.9% ($p=0.03$). These results also support tuberous sclerosis studies, which reported a 47.5% ($p=0.0018$) reduction in seizure frequency with 50 mg/kg bodyweight/day CBD and a 48.6% ($p=0.0009$) reduction with 25 mg/kg bodyweight/day CBD.

In studies of psychological disorders, subjects treated with CBD reported fewer nightmares, improved sleep quality, decreased anxiety, improved focus, and improved mood. Neurodegenerative diseases showed variable effects, depending on the dosage. In Chorea-Huntington, administration of 10 mg/kg bodyweight/day and, in Parkinson's patients, 75 mg/day showed no effect. In contrast, in Parkinson's patients, CBD at a dosage of 150 mg/day showed better results on the Parkinson's questionnaire and even a significant improvement at 300 mg/day ($p=0.05$). For chronic pain, pain reduction was reported ($p=0.006$) and sleep quality ($p=0.003$) improved significantly. Addiction studies documented significantly lower cravings for heroin use in the groups where CBD was administered ($p=0.0047$).

1. Einleitung

Cannabis sativa (*C. sativa*) wird oft auch als indischer Hanf bezeichnet. Sein Herkunftsgebiet ist hauptsächlich Zentralasien, sowie Indien und China (3). *C. sativa* wurde entwicklungsgeschichtlich wegen seiner vielfältigen Nutzbarkeit schon sehr früh angebaut und kultiviert. Aus ihr konnten Fasern, Lebensmittel, Öl sowie Medizinische Rezepturen gewonnen werden. Aber die Pflanze wurde auch für religiöse Zwecke und zur Entspannung und Erholung genutzt (4). Zu den Inhaltsstoffen der Pflanze gehören Cannabinoide, Terpenoide, Flavonoide sowie Alkaloide (5). Die wohl am wichtigsten und auch bekanntesten Verbindungen sind die Cannabinoide, eine Klasse von Terpenophenolverbindungen. Darunter befindet sich auch das Cannabidiol (CBD). Cannabinoide finden sich hauptsächlich in Pflanzenhaaren, den sogenannten Trichomen, der weiblichen Blüte (6). Die Trichome beinhalten einen Großteil der medizinisch relevanten Inhaltsstoffe wie zum Beispiel Phytocannabinoide oder auch Terpene, welche die Pflanze entweder als Abwehr für Fraßfeinde oder als Strahlenschutz gegen zu viel Sonnenlicht produziert (5). Frühe Texte über pflanzliche Arzneimittel wurden etwa 60 n. Chr. von Dioskurides und im 2. Jahrhundert n. Chr. von Galen zusammengefasst. Cannabis erschien 1788 im New England Dispensatory, das große Elemente des Kräuterarzneibuchs von Dioscorides enthielt. Im 19. Jahrhundert wurde durch die Arbeit des irischen Arztes William O'Shaughnessy die medizinische Verwendung von Cannabis, mit den schmerzstillenden, entzündungshemmenden, brechmittellösenden und krampflösenden Eigenschaften der Pflanze, im Vereinigten Königreich eingeführt. Allerdings geriet die medizinische Verwendung von Cannabis zu Beginn des 20. Jahrhunderts in Ungnade, was vor allem auf Bedenken hinsichtlich der Psychoaktivität und der Auswirkungen auf das Verhalten, die motorische Koordination sowie das Gedächtnis und das Lernen zurückzuführen war. Solche Bedenken führten dazu, dass Cannabis 1932 aus dem britischen Arzneibuch gestrichen wurde (7). Im heutigen 21. Jahrhundert ist ein Trend in Richtung mehr Toleranz beim Einsatz von Cannabinoiden, vor allem der nicht-psychoaktiven Vertreter wie das CBD, in der Gesellschaft und der medizinischen Gemeinschaft zu beobachten. Dies wirft die Frage auf, in welchen Bereichen CBD benefizielle therapeutische Effekte zeigt und wie sicher dessen Anwendung ist. In diesem Sinne befasst sich die vorliegende Arbeit mit dem therapeutischen Potential von Cannabidiol (CBD).

2. Allgemeines über die Pflanze *Cannabis sativa*

C. sativa gehört zur Familie der Cannabinaceae und ist zweihäusig. Das heißt, dass das jeweilige Geschlecht nur auf einer Pflanze vorkommt und es keine zweigeschlechtlichen Blüten gibt (8). Die Pflanze wächst krautig über ein Jahr und die Blätter bestehen gewöhnlich aus fünf bis sieben Blättchen. Diese Blättchen besitzen einen gezackten Rand und sind wie die Finger an einer Hand an den Blättern angeordnet. Die weiblichen Blüten finden sich hauptsächlich in den Blattachseln des Gewächses und wachsen dort endständig. Die Blüten der weiblichen *C. sativa*-Pflanze sind mit Trichomen überzogen. Diese Trichome lassen sich auch auf den Blättern oder am Stängel vorfinden, aber sie sind auf keinen Fall so zahlreich und üppig wie auf den Blüten (9). In diesen Trichomen befinden sich die meisten interessanten Inhaltsstoffe der Pflanze. Den Geruch der Pflanze bestimmt nicht der Gehalt an Phytocannabinoiden, sondern die Menge, beziehungsweise die Vielfalt der Terpene (5).

2.1. Inhaltsstoffe von *C. sativa*

Aktuell sind es 538 verschiedene Substanzen, die aus *C. sativa* isoliert und beschrieben worden sind. Natürlich gehört ein Großteil dieser Substanzen zu der Gruppe der Phytocannabinoide (1). Chemisch gesehen besitzen Phytocannabinoide Alkylresorcin- und Monoterpeneinheiten, somit ist die Struktur von Cannabinoiden mit Lipiden vergleichbar (1) (7). Interessanterweise sind nur weibliche Blüten von unzähligen Trichomen überzogen. Männliche Blüten enthalten nur wenige Trichome und daher auch nur wenige bedeutende Inhaltsstoffe. Bei Phytocannabinoiden gibt es zwei Klassen: Cannabinoide ohne Carboxylgruppe werden als neutrale Cannabinoide, während Cannabinoide mit Carboxylgruppe als Cannabinoidsäuren bezeichnet (1). Die Pflanze selbst stellt Cannabinoide hauptsächlich als Cannabinoidsäuren her und speichert diese. Um neutrale Cannabinoide zu erhalten, müssen die Cannabinoide decarboxyliert werden und das passiert entweder beim Erhitzen oder bei längerer Lagerung der geernteten Blüten. In der Pflanze findet eine Alkylierung von Olivetolsäure mithilfe von Geranylpyrophosphat und einer Prenyltransferase statt. Dadurch kann Cannabigerolsäure (CBGA) entstehen. Cannabinoid-produzierende Enzyme sind zuständig für den weiteren strukturellen Umbau von CBGA zu Cannabidiolsäure (CBDA), Cannabichromensäure (CBCA) und Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure (Δ^9 -THCA) (10).

Die Phytocannabinoide können in mehrere Unterklassen unterteilt werden (1) (7) (10) (11):

- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)
- **Cannabidiol (CBD)**
- Cannabigerol (CBG)
- Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin (Δ^9 -THCV)
- Cannabichromen (CBC)
- Cannabicyclol (CBL)
- Cannabinol (CBN)
- Cannabielsoin (CBE)

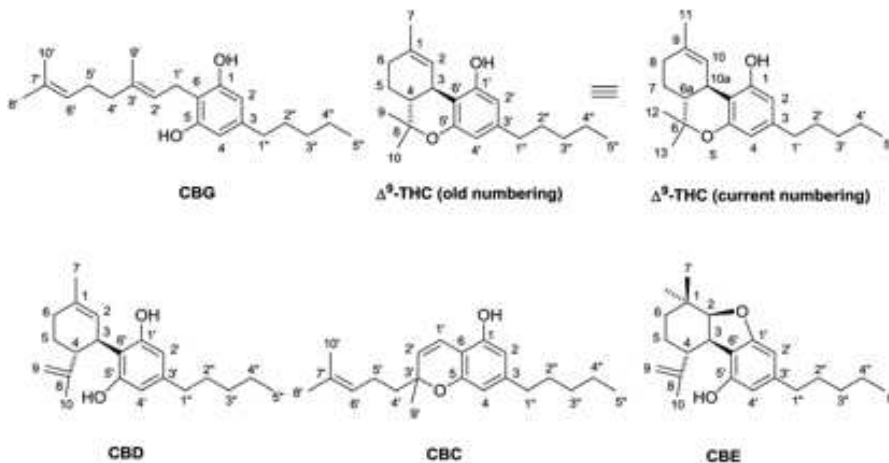


Abbildung 1: Struktur von Phytocannabinoiden (1)

2.2. Cannabidiol (CBD)

Hohe Konzentrationen von CBD und CBDA werden in Industriehanf, welches wenig bis gar keine psychotropen Wirkstoffe besitzt, gefunden (1) (11). Es ist bemerkenswert, wie ähnlich die Strukturformeln von CBD und Δ^9 -THC sind (siehe Abbildung 1). Aber die beiden vorher genannten Stoffe unterscheiden sich stark in ihrer pharmakologischen Wirkung. CBD besitzt nur einen schwachen agonistischen Effekt an den Cannabinoid (CB)-Rezeptoren. Es wird sogar vermutet, dass CBD ein allosterischer negativer Modulator von CB-Rezeptoren ist (12) (13). Neuere Studien belegen, dass CBD mit sehr vielen Rezeptoren interagiert. Mögliche Rezeptoren wären Adenosin-, Glycin-, Opioid-, Serotonin-, Nicht-Cannabinoid-G-Protein-gekoppelte, nikotinische Acetylcholin- und Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (14). Es wurde beschrieben, dass CBD gegen Übelkeit, Krämpfe und rheumatoide Arthritis wirksam ist und

außerdem neuroprotektive Eigenschaften besitzen soll (12). Erst kürzlich wurde herausgefunden, dass CBD ein inverser Agonist für Orphan G-Protein-gekoppelte Rezeptoren wie GPR3, GPR6 und GPR12 ist. Dieser Fund öffnet CBD völlig neue Einsatzmöglichkeiten wie z. B. bei Alzheimer, Parkinson, Tumorerkrankungen und Infertilität (15).

3. Pharmakologische Eigenschaften von CBD

3.1. Pharmakodynamik von CBD: antagonistische oder agonistische Wirkung an CB-Rezeptoren

Aufgrund der geringen Bindungsfähigkeit von CBD an den CB-Rezeptoren, wurde bei vielen Studien darauf geachtet, welche anderen Rezeptoren das Ziel von CBD sein könnten. Doch es gibt aber auch Hinweise, dass CBD mit CB-Rezeptoren interagiert oder diese Rezeptoren in ihrer Wirkung moduliert. CBD hat in nanomolaren Konzentrationen die Fähigkeit, Effekte von CB1/CB2-Rezeptor-Agonisten (wie z. B. WIN-55212 und CP55940) zu antagonisieren (16). Diese Studie wurde an Gehirnmembranen von Mäusen und an Membranen von CB2-Rezeptor-transfizierten Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) durchgeführt (16). In der Studie wurde gezeigt, dass bei der CBD-induzierten Antagonisierung von WIN-55212- und CP55940-Effekten, CBD zeitgleich auch die [35S] GTP γ S-Bindung blockiert, ein Hinweis darauf, dass die Blockierung CB1-Rezeptor-vermittelt sein könnte. Interessanterweise aber blockierte CBD in der gleichen Studie auch die [35S] GTP γ S-Bindung an Hirnmembranen von Mäusen, in denen der CB1-Rezeptor ausgeknockt war. Eine ähnliche Wirkung wurde auch bei menschlichen CB1-CHO-Zellen festgestellt (16) (17). Hier fehlte die CBD-Wirkung aber, wenn kein CB1-Rezeptor präsent war (16). Neuste Studien belegen jetzt, dass CBD womöglich ein negativer allosterischer Modulator des CB1-Rezeptors ist (18). Man vermutet, dass durch einen allosterischen Modulator wie CBD, die durch orthosterischen Agonismus (oder Antagonismus) entstehenden Nebenwirkungen des CB1 Rezeptors wegfallen und vielleicht Störungen des zentralen- oder peripheren Nervensystems besser therapiert werden könnten (18) (19). Auch bei CB2-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellmembranen hemmte CBD die [35S] GTP γ S-Bindung (16) (17). Wahrscheinlich passierte dies auch nicht auf direkte Weise, sondern auch hier könnte CBD den CB2-Rezeptor allosterisch modulieren (16). Um zu verstehen, wie CBD mit den CB2-Rezeptoren interagiert, sind weitere Studien nötig. Entweder ist CBD ein inverser Agonist am CB2-

Rezeptor oder CBD hat noch weitere Zielmoleküle außer CB2-Rezeptoren (20). Die entzündungshemmenden Eigenschaften von CBD könnten teilweise mit einem inversen CB2-Rezeptor-Agonismus erklärt werden (20). Es deutet vieles auch darauf hin, dass der inverse CB2-Agonismus die Einwanderung von Immunzellen herabsetzt und dadurch Entzündungen verringern kann (21). Tatsächlich ist CBD in der Lage, die Einwanderung von Makrophagen, Mikrogliazellen und neutrophilen Granulozyten zu hemmen (22) (23). Es ist aber noch nicht ganz klar, warum CBD die Migration von Entzündungszellen hindert. Wahrscheinlich interagiert CBD noch mit anderen Rezeptoren oder es gibt noch einen anderen CBD-spezifischen Rezeptor, der bis jetzt noch nicht entdeckt wurde (23). Bei einem Versuch wurde festgestellt, dass CBD gehindert werden kann, die Zytokinproduktion in Makrophagen zu stimulieren, und so eine Chemotaxis verhindert, wenn ein starker Antagonist wie SR144528 den CB2-Rezeptor blockiert (24).

3.2. Pharmokokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von CBD sind komplex und nicht optimal (25) (26). Ein perfektes Medikament wäre zu 100% bioverfügbar, hätte eine ausreichende Distribution im Körper ohne Proteinbindungen und wäre keinem CYP-Enzym-vermittelten Metabolismus unterworfen. Dann könnten die Wirkspiegel genau berechnet werden. Das ist bei CBD leider nicht der Fall. Wenn CBD oral aufgenommen wird, wird durch den First-Pass-Effekt sehr viel CBD metabolisiert und inaktiviert. (25) (26). Die Proteinbindungsfähigkeit von CBD ist äußerst hoch und liegt bei fast 99% (27). Das heißt, nur 1% des im Körper zirkulierenden CBDs kann auch pharmakologisch wirksam werden. Dieser Parameter könnte unwillkürlich durch Erkrankungen mit niedrigen Albuminspiegeln oder durch andere proteingebundene Arzneimittel beeinflusst werden. Die Interaktionen von solchen Medikamenten mit CBD sind schwer vorauszusehen, da jene ein großes Verteilungsvolumen besitzen und ihre Elimination aus dem Körper nur langsam passiert. CBD wird durch CYP2C19 in das 7-Hydroxy-CBD überführt und aktiviert. Anschließend wird es durch CYP3A4 und UGTs glucoronidiert und carboxyliert und in das inaktive CBD-Molekül verwandelt. Das inaktivierte CBD Molekül wird dann über Leber und Niere in Kot und Urin ausgeschieden (27)).

3.3. Applikationsformen

- Oral

Da CBD ein unpolares Molekül ist und somit ausschließlich lipophil ist, wird CBD immer in öligen oder alkoholischen Rezepturen verabreicht (28). Die Bioverfügbarkeit bei oraler Anwendung beträgt lediglich 13–19%, da durch den First-Pass-Effekt nur wenig CBD im Zielgewebe ankommt (29). Die Aufnahme erfolgt hierbei relativ langsam. Neuere Studien belegen, dass CBD bis zu fünfmal besser absorbiert wird, wenn es mit einer fettreichen Mahlzeit zu sich genommen wird (30).

- Sublingual oder oromukosal

Bei der sublingualen oder oromukosalen Verabreichung kommt das CBD in der Theorie ohne First-Pass-Effekt im Blut an. Leider ist es in der Praxis eher eine Mischung aus transdermaler und oraler Verabreichung, da alles CBD, das nicht im Mund resorbiert wurde, geschluckt wird. Die äußerst dünne Mundschleimhaut (100-200 µm) mit ihrer hervorragenden Durchblutung ist sehr gut im Aufnehmen von Wirkstoffen (31). Es dauert ca. 30 Minuten bis CBD im Blut nachweisbar ist und kann im Durchschnitt bis zu 4 – 5 Stunden dauern bis die Maximalkonzentration im Blut erreicht ist (32).

- Vaporisieren

Beim Vaporisieren von CBD erreicht man schon nach 6 Minuten die Maximalkonzentration von CBD im Blut. Die Bioverfügbarkeit liegt hier bei 59%, da die Aufnahme hierbei ohne First-Pass-Effekt erfolgt (33).

- Rauchen

Beim Konsum von CBD durch Rauchen wird die Maximalkonzentration von CBD im Blut schon nach 3 Minuten erreicht und die Bioverfügbarkeit ist im Gegensatz zur oralen Verabreichung deutlich erhöht und beträgt durchschnittlich 31% (34). Da aber beim Verbrennen toxische Nebenprodukte entstehen können, ist diese Art der Verabreichung nicht empfehlenswert (35).

- Topisch

Bei dieser nicht invasiven Art der Anwendung von CBD wird der Wirkstoff durch die Haut von einem speziellen Pflaster, einer Creme oder einem Gel aufgenommen (36). Auch hier kommt das CBD ohne First-Pass-Effekt im Körper an und es kommt zu einem über eine bestimmte Zeit gleichbleibenden Spiegel von CBD im Blut (37).

4. Nebenwirkungen

Chesney et al. 2020 ist ein systematischer Review und eine Meta Analyse und befasst sich mit den Effekten und Nebenwirkungen von CBD in 12 randomisierten, doppel-blinden Studien mit 803 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (2). Die aufgetretenen Nebenwirkungen werden in Tabelle 1 dargestellt.

In fünf Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Epilepsie und in zwei Studien mit Schizophrenie untersucht. An den übrigen sechs Studien nahmen Probandinnen und Probanden mit Morbus Huntington, Typ-II-Diabetes, nichtalkoholischer Fettlebererkrankung, Morbus Crohn sowie gesunde Freiwillige teil. Die Behandlungsdauer lag zwischen 1 und 14 Wochen und die orale Dosis von CBD lag zwischen 200 und 3000 mg pro Tag. In den Epilepsiestudien betrug die mittlere orale Dosis 1214 mg/Tag und in den Studien mit anderen Erkrankungsbildern 918 mg/Tag. Es wird angenommen, dass bei allen Studien reines CBD in pharmazeutischer Qualität mit einem minimalen Anteil anderer Cannabinoiden verwendet wurde.

In den CBD-Gruppen kam es bei 14,7% zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, verglichen mit 6,1% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer in den Placebo-Gruppen. Das Ergebnis der Dosierungs-Meta-Regression war nicht signifikant ($p = 0,169$).

Es zeigte sich jedoch, dass schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der CBD-Behandlung auf Studien an Kindern mit Epilepsie beschränkt waren.

Insgesamt berichteten 67,6% der mit CBD behandelten Teilnehmerinnen und Teilnehmer über Nebenwirkungen, verglichen mit 54,5% der mit Placebo-Gruppe. Hier waren die Ergebnisse der Dosierungs-Meta-Regression hochsignifikant ($\beta = 0,0013$, $p = 0,0023$). Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen hing stark mit der CBD-Dosis zusammen. Unterschiede zeigten sich auch je nach behandelter klinischer Gruppe ($\chi^2 = 4,17$; $p = 0,04$). In den fünf Studien mit Epilepsie traten bei 67,8% der mit CBD behandelten Kinder Nebenwirkungen auf, verglichen mit 51,5% der mit Placebo-Behandlung. Wohingegen in den fünf Nicht-Epilepsie-Studien sich die Vergleichsgruppen ähnlich waren, 67,0% bzw. 62,2%.

In Epilepsiestudien war CBD mit vermindertem Appetit, Durchfall und Somnolenz verbunden. Die Sedierung unterschied sich statistisch nicht zwischen CBD und Placebo ($p = 0,07$). In Nicht-Epilepsie-Studien war die einzige Nebenwirkung, welche unter CBD häufiger auftrat, Diarrhöe.

Obwohl CBD gut verträglich ist, kann es den hepatischen Metabolismus anderer Medikamente (wie Clobazam und Natriumvalproat) hemmen und unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Dies wurde durch die erhöhte Rate an Nebenwirkungen (auch schwerwiegende) und Abbrüchen in Studien zu Epilepsiesyndromen im Kindesalter belegt (2).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von CBD (2)

Nebenwirkungen von CBD

Nebenwirkung	Alle Studien		Untergruppe: Epilepsie bei Kindern		Untergruppe: Studien ohne Epilepsie	
	CBD	Placebo	CBD	Placebo	CBD	Placebo
Abbruch - alle Gründe	51 von 478 Personen	12 von 344 Personen	38 von 339 Personen	6 von 231 Personen	13 von 139 Personen	6 von 113 Personen
	OR 2.61, 95% CI: 1.38-4.96		OR 3.71, 95% CI: 1.60-8.64		OR 1.62, 95% CI: 0.61-4.34	
Abbruch - aufgrund der Nebenwirkungen	27 von 402 Personen	5 von 281 Personen	23 von 339 Personen	3 von 231 Personen	4 von 63 Personen	2 von 50 Personen
	OR 2.65, 95% CI: 1.04-6.80		OR 3.91, 95% CI: 1.32-11.62		OR 0.84, 95% CI: 0.13-5.46	
Schwerwiegende Nebenwirkungen - alle	61 von 415 Personen	18 von 295 Personen	61 von 339 Personen	16 von 231 Personen	0 von 76 Personen	2 von 64 Personen
	OR 2.30, 95% CI: 1.18-4.48		OR 2.70, 95% CI: 1.47-4.94		OR 0.34, 95% CI: 0.03-3.38	
auffälliger Leberfunktionstest	21 von 296 Personen	0 von 220 Personen	21 von 296 Personen	0 von 220 Personen		
	OR 11.19, 95% CI: 2.09-60.02		OR 11.19, 95% CI: 2.09-60.02			
Pneumonie	14 von 296 Personen	1 von 220 Personen	14 von 296 Personen	1 von 220 Personen		
	OR 5.37, 95% CI: 1.17-24.65		OR 5.37, 95% CI: 1.17-24.65			
Nebenwirkungen – alle	307 von 454 Personen	175 von 321 Personen	230 von 339 Personen	119 von 231 Personen	77 von 115 Personen	56 von 90 Personen
	OR 1.55, 95% CI: 1.03-2.33		OR 1.92, 95% CI: 1.33-2.78		OR 0.85, 95% CI: 0.42-1.70	
Nebenwirkungen – verminderter Appetit	69 von 372 Personen	13 von 250 Personen	65 von 339 Personen	11 von 231 Personen	4 von 33 Personen	2 von 19 Personen
	OR 3.56, 95% CI: 1.94-6.53		OR 4.12, 95% CI: 2.16-7.85		OR 1.20, 95% CI: 0.21-7.02	
Nebenwirkungen – Diarrhöe	89 von 433 Personen	23 von 301 Personen	60 von 339 Personen	21 von 231 Personen	29 von 94 Personen	2 von 70 Personen
	OR 2.61, 95% CI: 1.46-4.67		OR 2.18, 95% CI: 1.09-4.33		OR 5.03, 95% CI: 1.44-17.61	
Nebenwirkungen – Sedierung	17 von 150 Personen	2 von 116 Personen	13 von 129 Personen	1 von 96 Personen	4 von 21 Personen	1 von 20 Personen
	OR 4.21, 95% CI: 1.18-15.01		OR 4.10, 95% CI: 0.89-18.91		OR 4.47, 95% CI: 0.45-44.01	
Nebenwirkung – Somnolenz	83 von 400 Personen	24 von 282 Personen	77 von 339 Personen	19 von 231 Personen	6 von 61 Personen	5 von 51 Personen
	OR 2.23, 95% CI: 1.07-4.64		OR 3.00, 95% CI: 1.60-5.61		OR 0.52, 95% CI: 0.08-3.32	

Anmerkung: Odds ratios (ORs) und 95% confidence intervals (CIs) zum Vergleich von CBD mit Placebo bei Ergebnissen, die statistische Signifikanz erreichten ($p < 0.05$).

OR > 1 weist auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit des Ereignisses bei Behandlung mit CBD im Vergleich zu Placebo hin, und ein OR unter 1 weist auf eine verringerte Wahrscheinlichkeit hin (2).

5. Methodik

Um das Thema dieser Diplomarbeit optimal zu untersuchen, wurden verschiedene Datenbanken herangezogen. Bei der Suche nach geeigneten Originalarbeiten und Reviews wurden MESH-Begriffe wie „Cannabidiol, Therapy, Adverse Events, Epilepsy“ usw. benutzt. Die Daten stammen zum größten Teil aus Pubmed®, EMBASE und der Cochrane Library, aber es wurden auch online Suchprogramme wie Google Scholar® benutzt.

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es, die wichtigsten präklinischen und klinischen Studienergebnisse in Verbindung mit CBD in verschiedenen Krankheitsmodellen zu beschreiben, und mögliche pharmakologische Einsatzgebiete zusammenzufassen und zu diskutieren.

6. Resultate

In diesem Teil der Diplomarbeit werden zuerst präklinische Studien beschrieben, welche ausschließlich Tierversuche in Verbindung mit CBD betreffen. Daraufhin werden klinische Studien zur Wirkung von CBD am Menschen vorgestellt. Die Ergebnisse der klinischen Studien werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

6.1. Wirkung von CBD *in vitro* und in verschiedenen präklinischen Erkrankungsmodellen

6.1.1. CBD in Modellen von Lungenerkrankungen

CBD wurde lange nur als Medikament für das Immunkompartiment eingestuft und in diesem Bereich getestet. Es wurden viele verschiedene Effekte in mehreren in-vitro-Versuchen und in-vivo-Entzündungsmodellen beobachtet. In zwei Studien konnte ein entzündungshemmender Effekt in Mäusen, in welchen eine Atemwegsentzündung durch Lipopolysacharid (LPS) induziert wurde, festgestellt werden. In einem Modell konnte gezeigt werden, dass CBD die Wiederaufnahme von Adenosin am A2A-Rezeptor behinderte und so eine Verstärkung des endogenen Adenosinsignals hervorrief (38). Bei der zweiten Studie war CBD bei den betroffenen Mäusen auch in der Lage, den gesamten Lungenwiderstand und die Elastizität zu verbessern und das massive Einwandern von Immunzellen in die Lunge zu verringern. Im bronchoalveolären Lavage-Überstand der CBD-behandelten Mäuse war eine Verringerung von proinflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und Chemokin Monozyten-

Chemoattraktionsprotein-1 (MCP-1) und Makrophagen-Entzündungsprotein-2 (MIP-2) bemerkbar, während gleichzeitig im Lungengewebe eine Verringerung der Myeloperoxidaseaktivität festgestellt wurde (39). Diese Resultate zeigten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und weisen darauf hin, dass CBD womöglich ein vielversprechendes Medikament im Kampf gegen entzündliche Lungenerkrankungen sein könnte (40).

Im Gegensatz zu den vorherigen Studien beschrieb eine Studie jedoch, dass CBD bei durch LPS-induzierten Lungenschaden unterschiedliche proinflammatorische Wirkungen, je nach Konzentration, Größe und Art des Reizes hat, und dass CBD womöglich mit mehreren Rezeptoren als nur den schon bekannten CB-Rezeptoren interagiert (41).

6.1.2. CBD in neurodegenerativen Erkrankungsmodellen

Es hat sich bei in-vitro- und in-vivo-Studien gezeigt, dass CBD auch eine Rolle bei entzündlichen neurodegenerativen Erkrankungen spielen könnte. Z. B. sorgt CBD für eine starke Hemmung der Produktion von entzündlichen Zytokinen, wie IL-1 β , IL-6 und Interferon- β (IFN- β), in mit LPS-stimulierten murinen Mikrogliazellen (42). Diese sind im Zentralnervensystem zwar die First-Line Abwehr für Pathogeninfektion und -verletzungen, aber eine lange und überschießende Migration dieser Zellen kann zu schwerwiegenden Entzündungen führen, die eine perfekte Vorbedingung für neurodegenerative (Parkinson- und Alzheimer-Krankheit, Multiple Sklerose und HIV-assoziierte Demenz) und neoplastische Erkrankungen schaffen (43). Auch hier werden die Effekte von CBD nicht über CB-Rezeptoren vermittelt, sondern CBD senkt die Aktivität des Signalwegs von Nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B). Zudem besitzt CBD die Fähigkeit, bei IFN- β - abhängigen proinflammatorischen Prozessen, die Aktivität eines Schlüsselakteurs, nämlich den Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) zu hemmen (42). Bei Mäusen mit künstlich hervorgerufener multipler Sklerose wurde festgestellt, dass CBD zur Downregulation von VCAM-1 und Chemokinen, wie z. B. CC-chemokine ligand 2 und 5 (CCL2 und CCL5), womöglich über Adenosin-A2A-Rezeptoren, im Stande ist (44). Dieser Effekt bewirkt, dass viel weniger Mikrogliazellen aktiviert werden und auch deutlich weniger Blutleukozyten ihre Strombahn verlassen. Bei Mäusen, denen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein injiziert wurde, um eine Autoimmunenzephalitis zu provozieren, verbesserten sich motorische Defizite sowie die Schwere der klinischen Anzeichen der Erkrankung nach der

Applikation von CBD (44). Im Detail schwächte CBD die mikrogliale Aktivität ab und unterdrückte die Proliferation von enzephalolitogener T-Zellen (42). CBD zeigte bei diesen Versuchen hervorragende neuroprotektive Eigenschaften. Es führte auch zu einer übermäßigen Aktivierung von antioxidativen Genen (z. B. der Glutathionsynthese) in CBD-exponierten Mikrogliazellen (45). Weiters schützt es die Oligodendrozyten-Vorläuferzellen vor entzündungsinduzierter Apoptose (46).

Zusammenfassend hat CBD vielfältige entzündungshemmende Eigenschaften und macht es vielleicht in Zukunft zu einem adjuvanten Therapeutikum für Multiple Sklerose (40).

6.1.3. Wirkung von CBD in neurologischen Krankheitsmodellen

Neueste Studien lassen vermuten, dass CBD bei entzündlichen Veränderungen wie oxidativem Stress, bei mitochondrialer Dysfunktion, Exzitotoxizität, Eisenakkumulation und Proteinaggregation behilflich sein könnte. In einer in-vitro-Studie wurde gezeigt, dass CBD fähig war, die Epithelbarriere in mikrovaskulären Endothelzell- und Astrozyten-Kokulturmodellen des menschlichen Gehirns zu verbessern, was helfen könnte, die Infarktgröße bei Schlaganfallmodellen zu reduzieren (47). CBD könnte also bei ischämischen Schlaganfällen über PPAR- γ - und 5-HT_{1A}-Rezeptoren neuroprotektiv wirken (47). In einer in-vivo-Studie an neugeborenen Wistar-Ratten wurde herausgefunden, dass CBD bei einer Hirnschädigung durch Hypoxie-Ischämie kurzfristige neuroprotektive Wirkungen hat. Tatsächlich konnte CBD die Exzitotoxizität, den oxidativen Stress und die Entzündung des unreifen Rattengehirns modulieren (48). Diese Mechanismen wurden durch CB₂- und 5HT_{1A} -Rezeptoren vermittelt, was auch in HEK293-Zellen bestätigt wurde (49). Ein weiterer Effekt der CBD-hervorgerufenen Neuroprotektion entsteht durch die Erhöhung der mRNA-Spiegel für das Enzym Cu-Zn-Superoxiddismutase. Dieses Enzym hilft bei der inneren Abwehr von oxidativem Stress (50) (51). Neueste Erkenntnisse zeigen, dass CBD auch bei der Ca²⁺ - Homöostase hilft und so das neuronale Gewebe schützt. Es wurde gezeigt, dass CBD in der Lage ist, die apoptotische Signalübertragung zu verhindern und die Ca²⁺ -Homöostase wiederherzustellen (52).

CBD könnte wegen seiner diversen Auswirkungen auf das Nervensystem und wegen der Hemmung der Anandamid-Wiederaufnahme eine gute pharmakologische Alternativtherapie zur Vorbeugung und Behandlung von Psychosen sein (53). Eine mögliche therapeutische Wirksamkeit von CBD bei psychotischen Symptomen zeigte sich im Tiermodell anhand von Besserungen von

Angst, Stress, Muskelverspannungen, Unruhe, sowie physiologischen Messwerten (z. B. Herzfrequenz) (54). Es wurde auch eine Studie durchgeführt, bei der untersucht wurde, ob CBD bei spontan hypertensiven Ratten eine Besserung der sozialen Interaktion und Hyperlokomotion herbeiführt. Eine äußerst niedrige Dosis CBD (1 mg/kg) verbesserte die passive und gesamte soziale Interaktion der getesteten Ratten. Leider wurde bei keiner der getesteten Dosen von CBD eine komplette Normalisierung der sozialen Interaktion und der Hyperlokomotion festgestellt. Die Ergebnisse dieser Studie brachten leider nicht die lang ersehnte Bestätigung der antipsychotischen Eigenschaft von CBD (55). Durch weitere Studien wurde versucht, die anxiolytischen Eigenschaften von CBD zu verstehen. Deswegen führten Forscher einen „Vogel-Test“ (Test nach Vogel; ein Tiermodell für Angstzustände) bei Mäusen durch. Bei diesem „Vogel-Test“ wurden Mäuse für das Essen von Futter und für das Trinken von Wasser mit einem leichten Stromschlag bestraft. CBD verursachte hier einen Anti-Konflikt-Effekt, der nicht durch Benzodiazepin-Rezeptoren vermittelt wurde. Dieser Anti-Konflikt-Effekt bedeutet, dass Mäusen, denen CBD verabreicht wurde, ihre Bestrafungen für das Trinken und Essen zunehmend weniger störten und verängstigten. Dieser Anti-Konflikt-Effekt ergab sich durch Berechnungen von Wasserverbrauch und der nozizeptiven Schwelle der Mäuse (56).

Es wurden noch andere Tierexperimente durchgeführt, die normalerweise zur Untersuchung von Angststörungen verwendet werden, um die anxiolytische sowie antidepressive Wirkung von CBD zu bestätigen. Diese Effekte werden nicht über CB1-oder CB2-Rezeptoren vermittelt, sondern CBD moduliert hier den 5-HT_{1A}-Neurorezeptor (57).

Die Forschung der letzten Jahre zeigt, dass CBD womöglich über einen weiteren klinischen Nutzen verfügt. CBD zeigte in präklinischen Studien antidepressivum-ähnliche Wirkungen bei Depressionen und anderen Erkrankungen, bei denen eine ausgeprägte Anhedonie beobachtet wurde. In einer Studie verursachte CBD bei depressiven Mäusen eine Art Verhaltensänderung (58). Das erste Mal, dass CBD in einem genetischen Tiermodell für Depressionen eine antidepressive Wirkung zeigte, wurde in Wistar-Kyoto (WKY) Ratten gezeigt. Diese spezielle Rattenrasse ist sehr stress-sensitiv und depressiv. Die vorher lustlosen und unmotivierten Ratten bewegten sich mehr und verbrachten mehr Zeit damit, neue Objekte zu erforschen (59). Außerdem wurde gezeigt, dass CBD die REM-Schlafphase und die Nicht-REM-Schlafphase bei Ratten reduziert und zusätzlich noch anxiolytische Wirkung besitzt (60). CBD war in der Lage, die angstinduzierte REM-

Schlafunterdrückung bei Ratten zu unterdrücken. Der Nicht-REM-Schlaf war davon aber nicht betroffen. Man vermutet, dass CBD über anxiolytische Effekte wirkt und nicht über eine direkte Regulierung der Schlafmechanismen. Durch diese Erkenntnisse gibt es für Patientinnen und Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen in Zukunft vielleicht auch die Möglichkeit, ihre Schlafprobleme mit CBD zu therapieren (60).

6.1.4. Dravet-Syndrom bei Mäusen

Bei dieser Studie ging es um Mäuse, welche genetisch so verändert wurden, dass sie am Dravet-Syndrom litten (61). Beim Dravet-Syndrom handelt es sich um eine seltene genetisch bedingte Enzephalopathie mit schwer behandelbarer myoklonischer Epilepsie (62). Die Krämpfe der Mäuse wurden durch erhöhte Körperkerntemperatur hervorgerufen. Die Behandlung mit CBD bei entweder 100 mg / kg KG oder 200 mg / kg KG eine Stunde vor der thermischen Induktion reduzierte die Dauer und den Schweregrad der Krampfanfälle. Diese Reduktion des Schweregrades des Anfalls senkte das Risiko eines plötzlichen Todes bei den Dravet-Syndrom-Mäusen. Es ist leider schwierig, eine Relation zum Menschen herzustellen, da die Halbwertszeit von CBD bei Mäusen um einiges geringer als beim Menschen ist. Um herauszufinden, ob CBD auch bei spontanen Anfällen schützt, wurde CBD (100 mg /kg KG) zweimal täglich verabreicht. Durch die Behandlung mit CBD konnten im Vergleich zur Kontrollgruppe bis zu 70% der spontanen Anfälle vermieden werden. Bei CBD-Dosen von 10 – 20 mg / kg KG erhöhte sich die soziale Interaktion der Dravet-Syndrom-Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessanterweise fehlte dieser Effekt bei einer Dosierung von 100 mg / kg KG CBD (61).

6.1.5. CBD in Modellen entzündlicher Darmerkrankungen

Als weiteres Anwendungsgebiet für CBD werden chronisch entzündliche Darmerkrankungen diskutiert. Der Morbus Crohn ist schon lange ein interessantes Forschungsgebiet für den Einsatz von CBD. Die Applikation von CBD führte bei Peritonealmakrophagen der Maus zu einer Reduktion der IL-12 und IL-10-Sekretion und verringerte die CB2-vermittelte Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanin-induzierte Chemotaxis von murinen Makrophagen (24). Im Darm von Mäusen, die mit LPS behandelt wurden, um eine Darmentzündung zu simulieren, reduzierte CBD die Rekrutierung von Mastzellen und Makrophagen (63). Bei Versuchen mit Collitis ulcerosa wurden Darmbiopsien entnommen und kultiviert (63). Bei mit CBD behandelten Biopsien wurde

festgestellt, dass CBD, über Modulation des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR- γ), eine Verringerung der Darmschädigung herbeiführen konnte (63).

Diese Erkenntnisse deuten auf eine entzündungshemmende Wirkung von CBD bei Autoimmunerkrankungen hin und lassen eine Wirkung auf pathologische Gedächtnis-T-Zellen vermuten. Viele Mechanismen von CBD sind aber noch nicht identifiziert worden (40).

6.1.6. CBD und Immunzellen in präklinischen Modellen

Es ist schon länger bekannt, dass CBD eine multimodale Hemmung des T-Zell-Kompartiments herbeiführt. Um dies genauer zu untersuchen, wurden Studien an Mäusen durchgeführt, denen mehrmals CBD verabreicht wurde. Es wurden Blut-Lymphozyten-Untergruppen untersucht, in welchem prozentualen Verhältnis sie sich zueinander verhalten. Erstens erhöhte sich die Anzahl der Natürlichen-Killer-T-Zellen (NKT-Zellen), zweitens vergrößerten sich die prozentualen Anteile von NKT-Zellen und Natürlichen-Killer-Zellen in Bezug auf alle Leukozyten (64). Diese Erkenntnisse korrelieren mit der erhöhten Produktion von IL-12, einem bekannten NK-Zellen-stimulierenden Zytokin, in CBD behandelten murinen Makrophagen (24). Nach heutigem Wissenstand sind das nur einige der Effekte, die CBD vollbringt, um das Immunsystem zu stimulieren. Schon lange ist bekannt, dass NK-Zellen einen wichtigen Beitrag bei der Bekämpfung von Virusinfektionen und neoplastischen Erkrankungen leisten (65) (66) (67). Die antineoplastische Wirkung von CBD läuft teilweise über die Steigerung der zytotoxischen Aktivität von NK-Zellen ab, entweder auf direkte oder indirekte Weise. CBD führte zu einer erhöhten Expression des interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1) auf primären Lungenkrebszellen. Damit waren diese Zellen leichter zu erkennen und durch lymphokin-aktivierte Killerzellen (LAK) zu zerstören (68). Ein weiterer antineoplastischer Effekt von CBD betrifft die Hemmung der Rekrutierung von Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM). Dies geschieht durch mehrere Prozesse. Zum einen senkt CBD den Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF), zum anderen reduziert CBD das CCL-3-Zytokin (68). Beide Stoffe sind wichtige Wegbereiter für die Aktivierung und Rekrutierung von TAMs, und für die Progredienz und Proliferation von Tumorerkrankungen (69). Diese Erkenntnisse sind hilfreich, Effekte von CBD auf das Immunsystem besser zu verstehen. Sie zeigen weiters auf, dass CBD über Mechanismen verfügt, die die Tumormikroumgebung modulieren und so das Voranschreiten von Tumorerkrankungen verhindern könnten (40).

Ein weiterer wichtiger immunmodulatorischer Angriffspunkt für CBD sind Lymphozyten. Hier kurz eine Aufzählung der Wirkungen von CBD auf Lymphozyten:

1. Induktion von CD11b⁺, Gr-11⁺myeloiden Suppressorzellen (MDSC) (70) (71)
2. Induktion einer Caspase 8-abhängigen Apoptose (72) (73)
3. Verringerung des Proliferationspotentials (74)
4. Reduktion von Zytokinsekretion, einschließlich IL-17 (wichtiger Autoimmunmarker) (75) (76)
5. Induktion von Anergie im lokalen Immunsystem (77)
6. Erschwerung der Antigenpräsentation und Förderung der Erschöpfung der T-Zellen und T-Zell-Toleranz (76)

6.1.7. Wirkung von CBD in kardiovaskulären Krankheitsmodellen

Einige Studien der letzten Jahre haben ein weiteres mögliches therapeutisches Anwendungsgebiet von CBD aufgezeigt, nämlich das Herz-Kreislauf-System (78). CBD könnte bei verschiedenen Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Bluthochdruck und Ischämien/Reperfusionverletzungen angewendet werden (79) (80) (81). Die kardiovaskulären Wirkungen werden durch CB-Rezeptoren auf zentraler Ebene vermittelt und unterdrücken die Freisetzung von Neurotransmittern, wodurch es zu einer Reduktion des Sympathikotonus kommt (79). Erst in den letzten Jahren wurde klar, dass CBD in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen von Vorteil sein könnte (82). Das synthetische CBD-Analogon, Abn-CBD, führte bei isolierten Arterien zu einer Vasorelaxation (83) (84) (85). Obwohl die Ergebnisse von Studien mit Abn-CBD oft widersprüchlich sind, wurde in einer Studie postuliert, dass der Einsatz von Abn-CBD zu einer Hyperpolarisation der Zellen durch Calcium-aktivierte Kaliumkanäle führt, aber nur in Anwesenheit von Endothelzellen (86). In weiteren Studien wurde gezeigt, dass CBD eine endothelabhängige Vasorelaxation in humanen Mesenterialarterien auslöst. Diese Wirkung ist durch den CB1-Rezeptor vermittelt (86) (87). Da die Affinität von CBD für den CB1-Rezeptor relativ gering ist, werden auch andere Mechanismen der CBD-Wirkung diskutiert. Z. B. kann CBD den Abbau von körpereigenen Endocannabinoiden durch Hemmung der Aktivität der Fettsäureamidhydrolase (FAAH) verhindern (87) (88). Zudem führt CBD auch zu einer Vasorelaxation in isolierten Rattenaorten auf PPAR- γ -Rezeptoren-vermittelte Weise (63) (89) (90). Dies kann durch PPAR- γ -Antagonisten verhindert werden. (87).

Ein zusätzlicher vasodilatatorischer Effekt von CBD wird durch die Freisetzung von Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und durch vaskuläre Enzyme wie Cyclooxygenase (COX) und Superoxiddismutase (SOD) vermittelt (90) (91). Bei einer Studie, die Arterien von an Diabetes und Adipositas leidenden Ratten verwendete, wurde festgestellt, dass CBD die Wirkung von Vasodilatatormediatoren, welche durch COX 1 und COX 2 entstehen, verstärkt. In derselben Studie wurde auch gezeigt, dass CBD die Aktivität von SOD massiv verstärkt (90). Die starke Vasodilatation durch Förderung der SOD entsteht durch die Verringerung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), welche selbst vasokonstriktorisch wirken (92) (93) (94) (95). Diese Studien haben gezeigt, dass die Vasorelaxation von Gefäßen durch unterschiedlichste Mediatoren vermittelt werden kann, und dass diese Mediatoren häufig von Endothelzellen und lokalen Regulatoren stammen. Um die Rolle des Endothels zu verstehen, wurden Studien mit Netzhautarteriolen durchgeführt (96). Netzhautarteriolen sind von besonderem Interesse, da sie autoreguliert und nicht durch autonome Innervation beeinflusst sind (97). Die vasoaktiven Wirkungen von Abn-CBD bei Netzhautarteriolen von Ratten traten nur bei intaktem und entblößtem Endothel auf und variierten stark mit dem vorbestehenden Gefäßtonus (96).

Obwohl der genaue Mechanismus noch erforscht werden muss, wird vermutet, dass der vasodilatatorische Effekt von CBD nicht durch CB1- oder CB2-Rezeptoren vermittelt wird. Dies wurde an Tieren untersucht, denen genetisch die CB1- und CB2-Rezeptoren fehlten (81) (98). Auf Grund dieser Daten wurde angenommen, dass es noch einen weiteren CB-Rezeptor gäbe, der durch Abn-CBD moduliert wird. Der neue Rezeptor wird als endothelialer Cannabinoidrezeptor (eCB) bezeichnet und findet sich an Endothelzellen (99). CBD aktiviert diesen Rezeptor aber nicht, sondern antagonisiert die Wirkung von WIN55212-2, einem CB-Rezeptor-Agonist, der zur Vasodilatation eines Gefäßes führt. Weiterhin wurde herausgefunden, dass CBD nicht nur die Wirkung von WIN55212-2 antagonisiert, sondern auch von Molekülen, die zu einer Vasokonstriktion führen würden, wie z. B. Noradrenalin (100) (101).

In anderen präklinischen Studien, bei denen Mesenterialarterien von Ratten und Pulmonalarterien von Menschen als Testobjekt fungierten, wurde herausgefunden, dass CBD auch über PPAR- γ -Rezeptoren zu einer Vasorelaxation führt (93) (94).

Bei der Anwesenheit von O-1918, einem Antagonist des eCB-Rezeptors, führte CBD trotzdem zu einer Vasorelaxation. Dies deutet darauf hin, dass der eCB-Rezeptor kein selektives CBD-Ziel sein kann (40).

All diese experimentellen Ergebnisse sind umstritten, zeigen aber, dass CBD an vielen Stellen des Herz-Kreislauf-Systems Wirkungen vollbringt und die Wissenschaft noch nicht alle Wirkmechanismen identifizieren konnte (102) (103). Die Entdeckung der antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften von CBD eröffnet ein ganz neues Einsatzspektrum für CBD bei Erkrankungen, die durch Entzündungen und oxidativem Stress entstehen, wie diabetischen und kardiovaskulären Erkrankungen (82) (104).

Frühere Studien berichten, dass Cannabinoide kardioprotektiv sein könnten, Myokardstörungen abschwächen und auch Ischämie/Reperfusionsschäden reduzieren könnten (79) (82) (105) (106). Leider sind die Ergebnisse dieser in-vitro- als auch in-vivo-Studien umstritten und liefern unterschiedliche Resultate. Bei Studien, die Rattenmodelle für Ischämie und Reperfusionsschäden verwendeten, wurde beobachtet, dass CBD zu einer Verringerung der entzündlichen Infiltration der Infarktzone und zu einer Reduzierung der Infarktgröße führte (81) (82). Diese Wirkungen waren aber nicht direkt vermittelt, sondern entstanden aus den entzündungshemmenden Eigenschaften von CBD. Bei einer ex-vivo-Studie mit isolierten Rattenherzen wurde keine signifikante Änderung der Infarktgröße beobachtet (81) (82).

CBD übt seine entzündungshemmende Wirkung auch bei dem Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie aus (104). Verschiedene in-vivo-Studien zeigen, dass CBD Kardiomyozyten, welche hohen Glukosekonzentrationen ausgesetzt sind, schützen kann (107) (108). In einem Mausmodell der diabetischen Kardiomyopathie bei Typ-I-Diabetes verbesserte CBD die Myokardfunktionsstörung, welche durch Herzfibrose bedingt ist, und reduzierte die Aktivierung weiterer entzündlicher Signalwege (102) (109) (104) (110). Diese vorher genannten Wirkungen erzielt CBD, indem es die Erzeugung von ROS und Stickstoffspezies verringert und den entzündungsfördernden NF-kB-Weg hemmt (111) (42) (112). Eine ähnliche Schutzwirkung wurde auch bei zerebraler Ischämie gezeigt, wo CBD die Akkumulation von Neutrophilen, und die Aktivität der Myeloperoxidase reduziert (113) (114). CBD besitzt auch eine therapeutische Relevanz bei LPS-induzierten Entzündungsreaktionen im Gehirn von Mäusen (115). CBD zeigte

gefäßstabilisierende Wirkungen bei LPS-induzierten Gefäßveränderungen. Diese Wirkungen hatten Einfluss auf den Gefäßdurchmesser, die Permeabilität und die Leukozyten-Einwanderung (115). Bei dieser in-vivo-Studie wurde der immunsuppressive Effekt durch eine Verringerung der Produktion von TNF- α , durch eine Reduzierung der COX-2-Expression und durch eine Verringerung von anderen Zytokinen erzielt (115). Leider gibt es nur wenige Studien, die den Einfluss von CBD auf den Herzmuskel und die Rolle von CBD auf die Kontraktilität des Herzens untersucht haben. Vergangene Studien sagen aus, dass CBD bradykarde und negative inotrope Wirkungen in ex-vivo-Modellen besitzt (116) (117). Folgender Wirkmechanismus wurde vorgeschlagen: CBD hemmt Ca²⁺-Kanäle auf ventrikulären Rattenmyozyten und dadurch auch die Signalübertragung. Dies führt schlussendlich zu einem negativen inotropen Effekt von CBD auf das Herz (118).

6.1.8. Präklinische Studien zu hämodynamischen Effekten

Die hämodynamischen Auswirkungen von CBD in vivo wurden in den letzten Jahren genauer untersucht und in einer Meta-Analyse zusammengefasst (119). Es wurde gezeigt, dass bei Kontrollbedingungen CBD weder in einmaliger noch repetitiver Dosierung einen Einfluss auf Blutdruck, Herzfrequenz oder Blutfluss hatte. Jedoch bei stressreichen Situationen wurde beobachtet, dass der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz bei Ratten durch CBD reduziert werden konnten. Eine spezifischere Analyse von Untergruppen zeigte, dass eine einmalige Gabe von CBD die Herzfrequenz von Mäusen und Ratten und den cerebralen Blutfluss in Schlaganfall-Mäusen erhöhte (119).

Die Studien zeigen zudem Unterschiede zwischen den Spezies. Zu beachten ist, dass unterschiedliche Dosierungen, Applikationsformen, Methoden und Zeitpunkte der Endpunktmessung verwendet wurden. Dies verursachte Schwierigkeiten beim Vergleichen der Studiendaten. Es ist sehr gut möglich, dass Artenunterschiede eine größere Rolle spielen (119). Man beobachtete einen signifikanten Anstieg von der Herzfrequenz und dem Blutdruck bei der Gabe von 0,5 und 1 mg/kg KG CBD bei betäubten Hunden (120) (121). Aber bei betäubten Kaninchen verursachte CBD (25 mg/kg KG) keine Veränderung der Herzfrequenz (122). Sehr interessant ist auch, dass bei den Daten von Menschen, die mit CBD behandelt wurden, es zu keinen signifikanten Veränderungen der Messwerte kam (119). Sehr wichtig bei den Studiendaten war auch der zeitliche Aspekt. Zum Beispiel wurde bei einer Studie mit Ratten beobachtet, dass CBD (50 μ g/kg KG i.v.) eine kardioprotektive Wirkung ausübt, indem es den Blutdruck im Vergleich

zur Kontrolle zwei Stunden nach Ischämie stark reduzierte (123). Bei einer gleichartigen Studie, bei der untersucht wurde, ob CBD bei Herzrhythmusstörungen den Blutdruck senken konnte, zeigte es sich, dass es zu keiner Reduktion des Blutdrucks kam (124).

Eine Meta-Analyse kommt zum Schluss, dass es nur eine begrenzte Anzahl von Studien gibt, bei denen der Blutfluss im Zusammenhang mit der Verabreichung von CBD untersucht wurde, und dass sich viele der Studien ausschließlich mit Veränderungen des zerebralen und myokardialen Blutflusses befassten (119). Bei Schlaganfallmodellen in Mäusen und Schweinen konnte festgestellt werden, dass CBD bei intraperitonealer oder intravenöser Verabreichung (3 mg / kg KG bzw. 0,1 mg/kg KG) fähig war, das Infarktareal zu reduzieren und den cerebralen Blutfluss zu erhöhen (113) (125) (126). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie, die einen Myokardinfarkt bei Kaninchen simulierte (127). Hier wurde herausgefunden, dass die Behandlung mit CBD (100 µg/kg KG) zu einer geringfügigen Reduktion des Infarktareals und zu einem höheren myokardialen Blutfluss führte (127).

Interessanterweise wurde keine Relation zwischen der CBD-Applikationsdosis und dem resultierenden Effekt beobachtet. Bei Affen wurde beobachtet, dass sehr hohe CBD-Dosen (150-300 mg/kg KG i.v.) eine Bradykardie auslösten und CBD-Dosen über 200 mg /kg KG i.v. Herzinsuffizienz und Tod verursachten (128). Dahingehend ist aber anzumerken, dass diese Dosis einer Menge von 14000 mg (14g) bei einem 70 kg schweren Menschen entsprechen würde. Bei gestressten Ratten hatte die intraventrikuläre Applikation von CBD keinen Einfluss auf den erhöhten Blutdruck oder die Herzfrequenz. Jedoch wurden bei systemischer Gabe Verringerungen von Blutdruck und Herzfrequenz festgestellt (129). Bei intrazerebraler CBD-Injektion veränderte sich der Blutdruck bei gestressten Ratten auch nicht und blieb konstant hoch (130). Daraus kann man schließen, dass eine systemische Applikation notwendig ist, um Änderungen in der Hämodynamik zu bewirken (119).

CBD beeinflusste die Hämodynamik unter physiologischen Bedingungen kaum, aber bei pathologisch veränderten Situationen sehr wohl. Bei einem Gehirnfarktmodell mit Schweinen verursachte CBD bei intravenöser Gabe (0,1 mg/kg KG) einen stabilen Blutdruck, wohingegen bei den Kontrolltieren eine Verringerung des Blutdrucks beobachtet wurde (126). Auch bei auf Stress konditionierten Ratten reduzierte die Gabe von CBD den Anstieg von Herzfrequenz und mittlerem arteriellem Blutdruck (131) (132) (130). Bei einem Schlaganfallmodell mit Mäusen verursachte die Gabe von CBD keine Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks oder der Herzfrequenz (125) (113) (133). Es ist leider so, dass der Umfang der bisher durchgeführten Forschung am

Menschen sehr begrenzt ist und deswegen auch die präklinischen Modelle wenig aussagekräftig sind. Es werden noch mehrere Studien an gesunden Menschen notwendig sein, um die hämodynamischen Auswirkungen von CBD vollkommen zu verstehen (119).

6.2. Wirkung von CBD am Menschen

Der Großteil der gefundenen Studien war präklinischer Natur. In den folgenden Kapiteln soll auf die Wirkung von CBD in klinischen Studien eingegangen werden.

6.2.1. Klinische Studien in Bezug auf Hämodynamik

Daten für die Auswirkungen von CBD auf die Hämodynamik des Menschen sind nur begrenzt vorhanden. Eine orale Einzeldosis von CBD (0.32 mg/kg Körpergewicht (KG), 1 mg / kg KG, 100 mg, 300 mg, 600 mg oder 1200 mg) hatte bei gesunden Probandinnen und Probanden keinen Einfluss auf hämodynamische Werte, wie Blutdruck oder Herzfrequenz, weder in Kontroll- noch in Stresssituationen (134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145). Auch bei repetitiven Gaben über 20 bzw. 30 Tage mit Dosierungen von 1200 mg bzw. 3 mg/kg KG kam es zu keiner Änderung von Herzfrequenz, Blutdruck oder des EKGs, jedoch sehr wohl in der Placebo-Gruppe (137) (146). Die chronische Verabreichung von 10, 300, oder 800 mg/kg KG CBD über 4,5 Monate, 6 bzw. 4 Wochen bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie-, Huntington- oder Schizophrenie-Erkrankungen führte zu keinen Veränderungen des EKGs, des Blutdrucks oder der Herzfrequenz (146) (147) (148). Eine repetitive orale Gabe von CBD, die sich über 6 Wochen von 100 mg pro Tag auf 600 mg pro Tag steigerte, verursachte bei Patientinnen und Patienten mit dystonischen Bewegungsstörungen eine Reduktion des Blutdrucks im Stehen von 10-20 mmHg (149). Andererseits verursachte eine einzelne sublinguale Dosis CBD (40 mg) eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks nach 60 und 90 Minuten nach der Applikation (150). Es wurden Studien an gesunden Freiwilligen und an Patientinnen und Patienten, die an sozialen Angststörungen litten, mit einer Einmaldosis von 400 mg CBD durchgeführt. Bei den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern zeigte sich ein erhöhter Blutfluss am linken parahippocampalen bzw. rechten posterioren cingulären Gyrus, aber nicht in anderen Gehirnregionen (151) (152). In weiteren Studien wurde vorgeschlagen, dass der regionale Effekt auf Gehirnfunktionen von CBD bei Multi-Tasking-Aufgaben wahrscheinlich durch die regionale Gehirndurchblutung erklärbar sei (140). Andere Studien deuten darauf hin, dass die beobachteten neuronalen Effekte von CBD keine Folge von vaskulären Wirkungen wären (138). Zusammengefasst kann man sagen, dass die

hämodynamischen Eigenschaften von CBD beim Menschen sehr gering sind, obwohl Effekte bei Tieren messbar sind. Weitere Studien werden benötigt, die sich auf die humane Hämodynamik fokussieren (119).

6.2.2. *Klinische Wirkung bei verschiedenen Epilepsieformen*

a) **Lennox-Gastaut-Syndrom**

Bisher wurden für die Prüfung der Wirksamkeit von CBD als antikonvulsives Medikament nur 5 ausreichend leistungsfähige placebokontrollierte, randomisierte, doppelt verblindete Studien mit Menschen durchgeführt (153) (154) (155) (156) (157). Alle diese Studien verwendeten das gleiche CBD-Präparat (nämlich das GW-CBD) und auch ähnliche Rahmenbedingungen waren vorzufinden. GW-Pharmaceuticals ist ein pharmazeutischer Konzern, der das CBD-Präparat (GW-CBD) und die Placebomedikation für die Studien zur Verfügung stellte.

Bei fast allen gab es eine prospektive 4-wöchige Basisperiode, eine 2-wöchige Titrationsperiode, eine 12-wöchige Erhaltungsperiode und eine bis zu 10 Tage dauernde Ausschleichperiode (153) (154) (155). Nach Abschluss dieser Doppelblindphasen wurde den Patientinnen und Patienten die Möglichkeit gegeben, an einer offenen Langzeit-Follow-up-Studie teilzunehmen. Zwei der insgesamt 5 Studien untersuchten insgesamt 396 Patientinnen und Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (154) (156).

Das Lennox-Gastaut-Syndrom, welches eine altersspezifische Erkrankung ist, ist definiert durch epileptische Anfälle, ein charakteristisches Elektroenzephalogramm (EEG), psychomotorische Verzögerung und Verhaltensstörungen. Häufiger sind Männer von der Erkrankung betroffen, welche sich meist vor dem 8. Lebensjahr manifestiert (158).

Bei diesen Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von GW-CBD (in Dosen von 10 mg/kg KG/Tag (154) und 20 mg/kg KG/Tag (154) (156) aufgeteilt auf eine zweimalige orale Anwendung) untersucht. Die Einschlusskriterien für beide Studien waren ein Alter zwischen 2 und 55, eine Lennox-Gastaut-Syndrom Diagnose mit einem EEG, welches langsame (< 3 Hertz) Spike- und Wellenkomplexe zeigt, und eine Vorgeschichte von mindestens zwei generalisierten Anfallstypen, einschließlich einem atonischen Anfall während der letzten 6 Monate, und eine Behandlung mit einem bis vier Antiepileptika. Der letzte und vielleicht auch wichtigste Punkt der Einschlusskriterien war eine Anfallshäufigkeit von mindestens 2 atonischen Anfällen pro Woche während der 4-wöchigen Basisperiode. Bei beiden Studien wurde die durchschnittliche prozentuale Anfallshäufigkeit deutlich reduziert (primärer Endpunkt) und der Prozentsatz der Patientinnen und

Patienten mit einer mehr als 50% Anfallsreduktion (sekundärer Endpunkt) war in der CBD-Gruppe deutlich größer als in der Placebo-Gruppe. Bei anderen sekundären Endpunkten, wie der globale Eindruck von Veränderungen bei Patientinnen und Patienten und Pflegepersonal, zeigte sich ein klarer Vorteil bei der CBD-Interventionsgruppe. Bei der Studie, in welcher insgesamt zwei verschiedene CBD-Dosen untersucht wurden, stellte sich heraus, dass es bei der Gruppe mit 20 mg/kg KG/Tag zu einer Reduktion von 41,9% von atonischen Krampfanfällen im Vergleich zur Basisperiode kam ($p=0.005$). Bei der Gruppe mit 10 mg/kg KG/Tag kam es zu einer Reduktion von 37,2% und bei der Placebo-Gruppe wurde eine Reduktion von 17,2% festgestellt ($p=0.002$). Zwischen 3,5 bis 7% der Interventionspatientinnen und -patienten waren während der 12-wöchigen Erhaltungsphase anfallsfrei, währenddessen nur 1% der Placebogruppe anfallsfrei waren (154) (156). 368 Patientinnen und Patienten schlossen die Doppelblindphasen ab, davon nahmen 366 an der verfügbaren Verlängerungsstudie teil. Nach einem Beobachtungszeitraum von 38 Wochen wurde die durchschnittliche CBD-Dosis errechnet. Sie beträgt durchschnittlich 23 mg/kg KG/Tag (159). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung führten 82% der Patientinnen und Patienten die Behandlung mit CBD fort. Die monatliche Häufigkeit von atonischen Krampfanfällen reduzierte sich um 48 bis 60% im Vergleich zum Ausgangswert in der Verlängerungsstudie. Obwohl das Auftreten von Störfaktoren bei dieser Art von Studie nicht verhindert werden konnte, wurde das Ergebnis der Studie als durchaus valide und sicher eingestuft (160).

b) Dravet-Syndrom

Die von **Devinsky et al. 2017** (155) erstellte randomisierte Doppelblindstudie, welche sich mit Patientinnen und Patienten mit dem Dravet-Syndrom beschäftigte, wurde komplett veröffentlicht. Die Einschlusskriterien für diese Studie waren eine Diagnose des Dravet-Syndroms, eine Therapie mit einem bis mehreren Antiepileptika. Auch mussten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer während einer 28-tägigen Basisperiode mindestens vier konvulsive (tonische, klonische, tonisch-klonische oder atonische) Anfälle haben. 120 Patientinnen und Patienten, welche zwischen 2,3 und 18,4 Jahre alt waren, wurden randomisiert und entweder der Interventionsgruppe oder der Placebogruppe zugeteilt. Diese Studie wurde in 23 Zentren in den USA und in Europa durchgeführt. Bei der Interventionsgruppe fand eine Titrationsphase statt, bei der die Dosis langsam auf 20 mg/kg KG/Tag gesteigert wurde. 52 von 61 Patientinnen und Patienten in der CBD-Gruppe und 56 von 59 Patientinnen und Patienten in der Placebogruppe waren in der Lage die Studie zu beenden. Die durchschnittliche Reduktion der Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt) in

der CBD-Gruppe war 38,9%. Im Vergleich dazu, war die Reduktion in der Placebogruppe nur 13,3% ($p=0,03$). Der sekundäre Endpunkt war die Rate an Patientinnen und Patienten, bei denen die Anfallshäufigkeit um 50% oder mehr gesunken war. Auch beim sekundären Endpunkt schnitt die CBD-Gruppe besser ab als die Placebogruppe. Bei den nicht-convulsiven Anfällen konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Es wurde eine signifikante Verbesserung in der CBD-Gruppe erzielt, welche mit der Caregiver Global Impression of Change-Skala bestätigt wurde ($p=0,02$). In der Placebogruppe war diese Verbesserung nicht zu sehen. Keine signifikanten Änderungen wurden jedoch bei anderen Skalen festgestellt, wie z. B. beim Sleep Disruption Score, Epworth Sleepiness Scale score, Quality of Life in Childhood Epilepsy score und Vineland-II score (155).

Miller et al. 2019 (157) führten eine weitere doppelblinde Studie durch, welche Patientinnen und Patienten untersuchte, die am Dravet-Syndrom erkrankt waren. Die insgesamt 199 Personen wurden randomisiert in Gruppen unterteilt. Hier gab es drei Gruppen: Eine Placebogruppe und zwei CBD-Gruppen (eine mit 10 mg/kg KG/Tag und eine mit 20 mg/kg KG/Tag). Bei den Gruppen, in denen CBD verordnet wurde, konnte man bei allen Endpunkten signifikante Veränderungen sehen. Die Endpunkte waren die prozentuale Verringerung der Häufigkeit von Krampfanfällen, die Responder Rate (Personen mit einer Verringerung der Anfallshäufigkeit von mehr als 50 %) und eine prozentuale Verringerung der Gesamtanfälle (157). Von den beiden doppelblinden Studien nahmen 264 Patientinnen und Patienten an einer offenen Verlängerungsstudie teil. Die Behandlung von 75 Patientinnen und Patienten wurde während den Studien abgebrochen, davon waren 17 Personen, die wegen auftretenden Nebenwirkungen aufgehört hatten. Bei dieser offenen Verlängerungsstudie wurde gezeigt, dass sich die Verringerung der Anfallshäufigkeit durchaus konstant mit den vorigen Studien verhielt (161).

c) Tuberöse Sklerose

Bei der fünften multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit GW-CBD wurden Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose als Probandinnen und Probanden herangezogen (153). Die tuberöse Sklerose beginnt meist in der Kindheit und besteht bis ins Erwachsenenalter. Ca. 70 bis 80% der Patientinnen und Patienten mit tuberöser Sklerose leiden an Epilepsie (162). 222 Probandinnen und Probanden mit tuberöser Sklerose im Alter von 1 bis 57 Jahren wurden randomisiert und in eine Placebogruppe, eine CBD-Gruppe (25 mg/kg

KG/Tag) und eine weitere CBD-Gruppe (50 mg/kg KG/Tag) eingeteilt. Jeder der Teilnehmerinnen und Teilnehmer hatte bis zu 3 Antiepileptika als Standardmedikation. Die häufigsten waren Valproinsäure, Vigabatrin, Levetiracetam und Clobazam. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Anzahl von Anfällen (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, atonisch, generalisiert, fokal). Bei dieser Studie gab es eine 4-wöchige Titrationsperiode, wobei die CBD-Dosis schrittweise gesteigert wurde und eine 12-wöchige Erhaltungsperiode. Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit pro Monat betrug 57 Anfälle gemessen vor Studienbeginn. Die Verringerung der Anfallshäufigkeit in der 50 mg/kg KG/Tag-Gruppe betrug 47,5% ($p=0,0018$). Bei 25 mg/kg KG/Tag waren es 48,6% während es bei der Placebogruppe nur 26,5% waren ($p=0,0009$) (153).

Diese 5 oben genannten Studien belegen erfolgreich das antiepileptische Potential von CBD bei Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom und auch bei tuberöser Sklerose. Leider besteht ein kleines Problem bei der Betrachtung der Ergebnisse bei den Patientinnen und Patienten mit Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom. Bei diesen Probandinnen und Probanden war eines der standardmäßigen Antiepileptika Clobazam. Darum kommt die Frage auf: Basiert der Effekt der Anfallskontrolle auf der Wirkung des CBDs oder darauf, dass CBD einfach die Spiegel von Norclobazam und Clobazam erhöhte (163)? Um diese Frage genau zu beantworten, analysierten **Thiele et al. 2017** (164) die Daten aus den beiden Lennox-Gastaut-Syndrom-Studien einmal mit Clobazam-Zusatzmedikation und einmal ohne. Bei 10 mg/kg KG/Tag plus Clobazam lag die Responder-Rate bei 46% und bei der Placebo-Gruppe plus Clobazam bei 19%. Im Gegensatz dazu lag die Responder-Rate bei 10 mg/kg KG/Tag ohne Clobazam bei 33% und bei der Placebogruppe ohne Clobazam bei 8%. Die Responder-Rate bei 20 mg/kg KG/Tag plus Clobazam lag bei 57% und bei der Placebo-Gruppe plus Clobazam bei 24%. Bei Patientinnen und Patienten mit 20 mg/kg KG/Tag ohne Clobazam war die Responder-Rate bei 35% und bei der Placebogruppe ohne Clobazam bei 13%. Dies beweist den antiepileptischen Effekt von CBD unabhängig von der Wechselwirkung mit Clobazam (164).

d) Therapierefraktärer Epilepsie

Bei einer Studie von **Devinsky et al. 2016** (165) wurden 214 Patientinnen und Patienten in Gruppen aufgeteilt, um die Sicherheit und Wirksamkeit von CBD bei therapierefraktärer Epilepsie zu bestimmen. Zwei der Auswahlkriterien für die Studie waren, dass sie zwischen 1 und 30 Jahren alt waren und dass die therapierefraktäre Epilepsie schon in der Kindheit begann. Den Patientinnen

und Patienten wurde zusätzlich zu ihrer Basis-Epilepsie-Medikation ein CBD-Präparat verabreicht. Den Personen in der CBD-Gruppe wurde langsam die tägliche CBD-Dosis erhöht, bis entweder Nebenwirkungen auftraten oder die Zieldosis von 25 mg / kg KG oder 50 mg / kg KG (je nach Untersuchungsstelle) erreicht waren. Gestartet wurde mit einer Dosis von 2-5 mg / kg KG pro Tag bei zweimal täglicher Gabe. 162 Patientinnen und Patienten konnten den Sicherheitsteil der Studie abschließen. Davon waren 33 Personen mit Dravet-Syndrom, 31 mit Lennox-Gastaut-Syndrom und der Rest waren andere therapierefraktäre Epilepsien. Bei dieser Studie traten bei 25% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Schläfrigkeit, bei 19% vermindertem Appetit, bei 19% Durchfall, bei 13% Müdigkeit und bei 11% Krämpfe auf. Dies können Nebenwirkungen von CBD, dem Antiepileptikum oder beiden sein. Bei 12% der Patientinnen und Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. 5 Patientinnen und Patienten mussten die Studie wegen einer Nebenwirkung abbrechen. Bei Patientinnen und Patienten, die als Antiepileptikum den Wirkstoff Clobazam einnahmen, wurde häufiger Schläfrigkeit festgestellt. Dies wurde wahrscheinlich dadurch bedingt, dass CBD die Abbauenzyme von Clobazam blockierte. 137 Patientinnen und Patienten wurden für die Interpretation der Wirksamkeit von CBD ausgewertet. Die Anfallshäufigkeit pro Monat konnte um 36,5% gesenkt werden. Das bedeutet in Absolutzahlen, dass eine Anfallshäufigkeit von 30 Anfällen pro Monat auf 15,8 Anfällen pro Monat gesenkt werden konnte (165).

6.2.3. *Klinische Wirkung bei psychologischen Erkrankungen*

a) *posttraumatischer Belastungsstörung*

Das et al. 2013 (166) haben herausgefunden, dass CBD die Angst vor konditionierten Stimuli reduzieren kann. Bei dieser Studie wurde CBD in einer Dosierung von 32 mg inhaliert. Die Ergebnisse der Studie äußerten sich in einer Reduktion der Hautleitfähigkeit sowie der subjektiven Angst der einzelnen Testpersonen vor einem erneuten konditionierten Stimulus. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit vergangenen Tierstudien überein und zeigen, dass CBD bei posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) durchaus eingesetzt werden kann. Ein wichtiger Punkt ist, dass die Reduktion der Angst vor konditionierten Stimuli nur dann erfolgen kann, wenn CBD nach der Konditionierung und nicht vorher verabreicht wird. Es muss noch herausgefunden werden, wann man die expositionsbasierte Therapie wirklich starten sollte, um erfolgreich zu sein (166).

In einer Fallstudie von **Shannon et al. 2016** (167) zum Thema PTBS ging es um ein 10-jähriges Kind, das seit Jahren unter PTBS, ausgelöst durch sexuellen Missbrauch im Alter von 5 Jahren, litt. Durch die Applikation von CBD-Öl konnte eine enorme Linderung der Symptome erreicht werden. Zuvor wurde das Kind mit einer Standardmedikation behandelt. Diese führte zu einer kurzdauernden Linderung der Symptome, verursachte aber auch eine Reihe von signifikanten Nebenwirkungen. Das CBD-Öl (in einer Dosierung von 12-25 mg täglich) linderte wichtige Symptome wie Angstzustände und Schlafstörungen signifikant und gleichzeitig verursachte das CBD-Öl nur minimale Nebenwirkungen (167). Langzeitauswirkungen wurden in dieser Studie nicht untersucht und müssen noch besser und umfangreicher erforscht werden (167). CBD wird aber als relativ sicher betrachtet (168).

Eine CBD Studie wurde von **Elms et al. 2019** (169) bei 21 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die alle an PTBS litten, durchgeführt. Das Untersuchungsziel war es, die Wirkungen von CBD bei Symptomen des PTBS zu erforschen. CBD wurde zusätzlich zur Basismedikation verabreicht. Die Verabreichung und Dosis des applizierten CBDs variierte einigermaßen. Manche Patientinnen und Patienten erhielten CBD-Kapseln, manche von ihnen erhielten einen CBD-Flüssigkeitsspray oder auch beides. Patientinnen und Patienten wurden angehalten, das CBD-Produkt zweimal täglich einzunehmen. Die durchschnittliche Anfangsdosis von Kapseln und Spray betrug 33,18 mg pro Tag. Diese wurde schrittweise gesteigert, bis sie nach 8 Wochen 48,64 mg im Durchschnitt pro Tag betrug. Die persönliche Dosisfindung richtete sich nach der Schwere der Symptome und der Maximierung der Symptomreduktion durch CBD. Trotzdem wurde bei dieser Studie mit vergleichsweise geringen Dosen gearbeitet. Dies hatte zwei Ursachen: Erstens wurden schon klinische Effekte bei diesen Dosen beobachtet und zweitens waren diese CBD-Produkte maßgeblich kostenintensiver als andere Medikamente. Die Zahl der Patientinnen und Patienten verringerte sich konstant mit der Länge der Studie. So waren es nach 4 Wochen nur noch 18 Personen und nach 8 Wochen nur noch 14. Die Probandinnen und Probanden mussten am Anfang, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen immer einen eigens für PTBS entwickelten Fragebogen ausfüllen. Der durchschnittliche Ausgangswert von den Fragebögen betrug 51,82. Nach 4 Wochen ergab sich ein Wert von 40,73 und nach 8 Wochen war der Wert nur noch 37,14 hoch. Die Personen berichteten über weniger Albträume, eine Verbesserung der Schlafqualität, verminderte Angst, verbesserten Fokus und eine verbesserte Stimmung. CBD wurde bei dieser Studie großteils sehr

gut vertragen. Einzelne Nebenwirkungen waren Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten. Die Ergebnisse dieser Studie sind durchaus erfreulich, aber sie sind mit Vorsicht zu genießen, da die Teilnehmeranzahl sehr gering war und viele Faktoren nicht normiert waren (169).

b) Angst- und Schlafstörungen

Shannon et al. 2019 (170) untersuchten die Auswirkungen von CBD auf Angst und Schlaf. Bei dieser Studie wurden 72 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Das Alter der Probandinnen und Probanden mit Angststörungen war durchschnittlich 34 Jahre und das Alter der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen betrug durchschnittlich 36,5 Jahre (Alter zwischen 18 und 72 Jahren). Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Angsterkrankung waren Männer (59,6%, 28/47), bei Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen waren es Frauen (64%, 16/25). Die tägliche CBD-Dosis von 25 mg/Tag wurde in Kapselform verabreicht. Bei allen 72 Patientinnen und Patienten wurde am Anfang und nach einem Monat eine Erhebung der Schlaf- und Angststörung mittels standardisierten Tests durchgeführt. Für Schlafstörungen wurde der Pittsburg Sleep Quality Index, und bei Angststörungen die Hamilton Anxiety Rating Scale verwendet. 41 (56,9%) Patientinnen und Patienten blieben bis zur zweiten Nachuntersuchung in Behandlung mit CBD. Von diesen 41 blieben 27 Patientinnen und Patienten (37,5%) bis zum dritten Nachuntersuchungstermin in Behandlung mit CBD und blieben auch nach dieser 3 Monate dauernden Studie in Behandlung mit CBD. Bei den meisten Patientinnen und Patienten trat eine Besserung der Symptome nach Einnahme von CBD ein. Bei dem ersten Kontrolltermin nach einem Monat nach Start der Studie berichteten 79,2% der Patientinnen und Patienten mit Angsterkrankung und 66,7% der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörung von einer Besserung der Symptome. Leider waren bei 15,3% der Patientinnen und Patienten mit Angsterkrankungen und bei 25% der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine Verschlechterung der Symptome zu sehen. Bei dem zweiten Kontrolltermin, wo noch 41 Probandinnen und Probanden an der Studie teilnahmen, waren die Zahlen ähnlich wie beim ersten Kontrolltermin. 78,1% der Patientinnen und Patienten mit Angsterkrankungen und 56,1% der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen konnten über eine Besserung der Symptome berichten. Aber auch hier traten bei 19,5% der Patientinnen und Patienten mit Angsterkrankungen und 26,8% der Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen eine Verschlechterung der Symptome ein. Da beim dritten Kontrolltermin nur noch sehr wenige Teilnehmerinnen und Teilnehmer übrigblieben, wurde auf eine Analyse des dritten Kontrollpunktes verzichtet. Diese Studie zeigt, dass Personen mit

Angsterkrankungen mehr von der Einnahme von CBD profitieren als Patientinnen und Patienten mit Schlafstörungen (170).

Dass CBD besser bei Angsterkrankungen hilft, zeigen auch folgende Erkenntnisse: CBD verringerte Angstzustände, kognitive Beeinträchtigungen und Sprachstörungen bei Patientinnen und Patienten mit sozialer Angst, die während des Experiments einer stressigen öffentlichen Sprechaufgabe ausgesetzt waren. Eine Vorbehandlung mit einem CBD-Präparat reduzierte die Alarmbereitschaft beim Lesen von vorrausschauenden Texten (142). In einer weiteren Studie wurden die Gehirnmechanismen von Patientinnen und Patienten mit generalisierter sozialer Angststörung mittels funktioneller Bildgebung dargestellt (152). Bei dieser Studie wurde festgestellt, dass CBD die Angst der Probandinnen und Probanden reduzieren konnte. Interessanterweise korrelierte dieser Effekt mit den Auswirkungen von CBD auf die paralimbischen und limbischen Gehirnregionen. Die Effekte in paralimbischen und limbischen Gehirnregionen variierten je nach der untersuchten Spezies und je nach der jeweiligen vorbestehenden Angst. (152) Der anxiolytische Effekt von CBD ist wahrscheinlich 5HT1A-Rezeptor vermittelt, da der anxiolytische Effekt bei der Anwendung von 5HT1A-Rezeptor-Antagonisten fehlt (171) (172).

6.2.4. Klinische Wirkung bei neurodegenerativen Erkrankungen

a) Chorea-Huntington

In einer Studie, welche den Einsatz von CBD bei Chorea-Huntington untersuchte, wurden 15 Teilnehmerinnen und Teilnehmer randomisiert. Diese Studie wurde als doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Crossover-Studie durchgeführt. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer litten an leichter bis mittelschwerer Form der Huntington-Krankheit. Die Dosierung von CBD betrug 10 mg/kg KG/Tag. Leider kam es bei der Interventionsgruppe zu keiner Verbesserung der Symptome. Weiters konnte weder vom Arzt noch von Patientinnen und Patienten ein Nutzen von CBD im Zusammenhang mit Chorea-Huntington festgestellt werden (147).

b) Morbus Parkinson

Eine kleine Studie von **Zuardi et al. 2008** (173) mit 6 Teilnehmerinnen und Teilnehmern (vier Männern und zwei Frauen) untersuchte die orale Anwendung von CBD bei Morbus Parkinson und einer mindestens drei Monate dauernden Psychose. Den Patientinnen und Patienten wurde das CBD-Präparat zusätzlich zu ihrer Standardtherapie verabreicht. Die Dosierung des CBDs wurde mit 150 mg/Tag angefangen und wöchentlich gesteigert. Die psychotischen Symptome wurden anhand der Brief Psychiatric Rating Scale und des Parkinson Psychosis Questionnaire ermittelt. Beide Analyseverfahren zeigten einen signifikanten Rückgang der psychotischen Symptome unter der CBD-Therapie. Die Therapie mit CBD führte zu keiner Verschlechterung der motorischen Symptome und reduzierte sogar die Gesamtpunktezahl der Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Im Verlauf der Studie konnte über keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet werden (173).

Eine ähnliche Studie beschreibt ebenfalls die Wirkung von CBD bei Parkinson-Erkrankung. Diese randomisierte, doppelblinde Studie von **Chagas et al. 2014** (174) untersuchte 21 Patientinnen und Patienten mit Mb. Parkinson, welche über 6 Wochen entweder 75 mg CBD oder 300 mg CBD oder ein Placebo erhielten. Um das Ausmaß der Erkrankung zu analysieren, wurde auf die Unified Parkinson Disease Rating Scale zurückgegriffen. Bei der Placebogruppe und bei der 75 mg CBD-Gruppe konnten keine Veränderungen der Erkrankung festgestellt werden. Aber bei Patientinnen und Patienten, die 300 mg CBD einnahmen, konnten bessere Ergebnisse beim Parkinson-Fragebogen erzielt werden als zum Vergleich in der Placebogruppe ($p=0,05$) (174). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind sehr vielversprechend, aber es sollten noch größere randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit von CBD bei Parkinson zu bestätigen.

6.2.5. *Klinische Studien von CBD bei chronischem Schmerz*

Chronische Schmerzen sind ein kompliziertes Problem bei Nierentransplantationspatientinnen und -patienten, da diese nicht mit nephrotoxischen NSAR-Präparaten behandelt werden dürfen. Deswegen wurde der Versuch gestartet, solche Schmerzen mit CBD zu behandeln. **Cuñetti et al. 2018** (175) untersuchten die Wirkung, Sicherheit und mögliche Wechselwirkungen von CBD mit anderen Medikamenten, welche Nierentransplantationspatientinnen und -patienten erhielten. Die

Einschlusskriterien waren: Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantation vor mehr als einem Jahr, älter als 18 Jahre, chronische unkontrollierbare Schmerzen vorhanden und vorhandener Wunsch mit CBD behandelt zu werden. Es wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, welche in den letzten 6 Monaten an einer akuten Abstoßung, einer humoralen Abstoßung oder an einem akuten Infekt litten. Die Kontrolle der Sicherheit bestand darin, mehrmalige Kontrollen und Aufzeichnungen über Nebenwirkungen, Plasmakreatinin, Leberfunktionsparameter und hämatologische Messwerte zu machen. 7 Patientinnen und Patienten, welche alle mit CBD behandelt werden wollten, wurden in diese Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten betrug 64,5 Jahre und reichte von 58 bis 75 Jahren. Die Kontrollen des Blutbilds, der Leberfunktionsparameter und der Leberenzyme wurden in der ersten Woche alle 48 h und in den darauffolgenden Wochen nur mehr am ersten Tag der Woche durchgeführt. Die Dosis, mit der gestartet wurde, betrug 100 mg/Tag und wurde allmählich bis zu 300 mg/Tag gesteigert. Wegen anhaltender Übelkeit wurde die CBD-Dosis bei Patient 1 auf 50 mg/Tag reduziert. Bei Patient 2 konnten verringerte Tacrolimus-Spiegel festgestellt werden, welche aber nach einer Woche wieder normal waren. Bei Patientin 3 musste eine Dosisreduktion von Tacrolimus an Tag 4, 7 und 21 durchgeführt werden, da die Tacrolimus-Spiegel an diesen Tagen anhaltend erhöht waren und die Patientin zusätzlich an einem Juckreiz litt. Die Patientin erzählte den Ärzten zwar, dass der Juckreiz schon Monate zuvor bestand, aber bei der Patientin wurde auch eine verringerte Compliance beobachtet. Sie war davon überzeugt, dass sie die Tacrolimus-Dosis nicht reduzieren sollte, da sonst negative Auswirkungen auftreten würden. Glücklicherweise ließ sich die Patientin schlussendlich doch überzeugen und führte die Behandlung in angemessener Weise fort. Bei Patient 5 kam es am Tag 21 zu einem erhöhten Tacrolimus-Spiegel, verbunden mit einem Kreatininanstieg. Doch diese Werte normalisierten sich nach 1 Woche von selbst. Die einzige Patientin mit einem Cyclosporin-Regime hatte die meiste Zeit stabile Blutspiegel. Einzig in der zweiten Behandlungswoche kam es kurzzeitig zu Schwindelgefühlen. Die zusammengefassten Nebenwirkungen aller Patientinnen und Patienten waren Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Schläfrigkeit und Episoden intermittierender Körpertemperaturerhöhungen. Bis auf die zuvor erwähnte CBD-Dosisveränderung konnte die jeweilige CBD-Dosis dementsprechend weitergeführt werden. Die Ergebnisse der Schmerztagebücher waren bei 2 Patientinnen und Patienten optimal und vielversprechend. Bei 4 Patientinnen und Patienten zeigte sich eine teilweise Remission der Schmerzen in den ersten 15 Tagen. Nur bei einem Patienten waren die Schmerzen laut Tagebuch unverändert. Genauer gesagt hatten die Patienten 6 und 7 die besten analgetischen

Reaktionen auf CBD. Einer der Patientinnen und Patienten litt an osteoartikulären und der andere an neuropathischen Schmerzen. Die Patientinnen und Patienten 1, 3, 4 und 5 reagierten mit einer teilweisen Verbesserung der Schmerzen und einem vermehrten Bewegungsausmaß aufgrund verminderter Wahrnehmung der Schmerzen auf die Behandlung mit CBD. Interessanterweise hatte der Patient 5 die besten analgetischen Wirkungen von CBD bei niedrigeren Dosen. Bei höheren Dosen von verabreichten CBD wurden die Schmerzen wieder stärker bei Patient 5. Deswegen wurde die CBD-Dosis bei dieser Person nach dieser Erkenntnis eher niedrig gehalten. Grundsätzlich traten bei dieser Studie nur leichte Nebenwirkungen von CBD auf. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen hatte eine Individualisierung der jeweiligen CBD-Dosis zur Folge. Nebenwirkungen verschwanden auch wieder, wenn die optimale Dosis von CBD gefunden wurde. Keiner der 7 Patientinnen und Patienten musste die Studie wegen zu starken Nebenwirkungen vorzeitig abbrechen. Die Ergebnisse dieser Studie sind vielversprechend, aber es müssen noch größere Studien durchgeführt werden, um analgetische Aussagen von CBD verallgemeinern zu können (175).

Chronische Schmerzen und deren längere Behandlung mit Opioiden werden zu einem immer größeren Problem in der heutigen Gesellschaft. Bei der folgenden Studie von **Capano et al. 2020** (176) geht es um Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen, die mit Opioiden und zusätzlich mit CBD behandelt wurden, um entweder die Menge an Opioiden zu reduzieren oder die Lebensqualität zu verbessern. Einschlusskriterien waren: Personen zwischen 30 und 65 Jahren alt, mäßige bis schwere chronische Schmerzen seit mindestens 3 Jahren und mindestens über 1 Jahr gleichbleibende Opioid-Dosen. Ausschlusskriterien waren: eine Substanzabhängigkeit in der Vergangenheit, eine psychotische Störung, ein auffälliger Drogentest in den letzten 12 Monaten, eine nicht letale Überdosierung in der Vergangenheit, ein epileptischer Anfall in den letzten 12 Monaten, unbehandelte systemische Erkrankungen (Herz-, Nieren- oder Lebererkrankungen) oder eine bekannte Allergie gegen Bestandteile von *Cannabis*-Produkten. Für die Applikation von CBD wurden Fläschchen mit Weichgelen zur Verfügung gestellt. Jedes Fläschchen enthielt ungefähr 15 mg CBD und andere Cannabinoide. Die Mehrheit der Teilnehmerinnen und Teilnehmer konsumierte 2 Fläschchen (30 mg CBD) pro Tag. Aber es gab auch Personen, die nur ein Fläschchen (15 mg CBD) oder sogar 4 Fläschchen (60 mg CBD) pro Tag anwendeten. Zwei Teilnehmerinnen und Teilnehmer beendeten ihre CBD-Therapie vorzeitig wegen Nebenwirkungen

wie z. B. Schläfrigkeit. Andere Personen berichteten auch über leichte Nebenwirkungen, aber diese Teilnehmerinnen und Teilnehmer setzten die Studie planmäßig fort. Einige der berichteten Nebenwirkungen waren: Herzrasen, Übelkeit, Sodbrennen, Mundtrockenheit, verstärkte nächtliche Angst und Schlafprobleme. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt (176).

Bei der Studie von **Capano et al. 2020** wurden 131 Teilnehmerinnen und Teilnehmer angeworben, davon beendeten 94 Personen die Studie erfolgreich. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer betrug 56,1 Jahre. 50 der 94 (53,2%) Personen konnten in der 8. Behandlungswoche ihre Opioidmedikamente reduzieren. Sechs Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben an, ihre Medikamente gegen ihre Angst reduziert oder sogar eliminiert zu haben. Vier Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben an, ihre Medikamente gegen Schlafprobleme reduziert oder sogar eliminiert zu haben. Es wurde eine deutliche Verringerung der Polypharmazie festgestellt. 89 der 94 (94%) Probandinnen und Probanden berichteten über eine verbesserte Lebensqualität, welche durch mehrere Fragebögen ermittelt wurde. Bei dieser Studie konnte festgestellt werden, dass CBD einen großen Beitrag zur Reduktion von Opioiden beitragen kann. Auch wurde von einer gewissen Schmerzreduktion berichtet und die Lebensqualität verbesserte sich deutlich bei den meisten Personen. Es konnte mir der „readiness to taper-Skala“ keine signifikante Veränderung in Bezug auf die Bereitschaft zur Opioidreduktion festgestellt ($p=0,8$) werden, jedoch wurde von einer Schmerzreduktion berichtet und die Schlafqualität verbesserte sich signifikant. Dafür wurden der Pittsburgh Sleep Quality Index PSQI ($p = 0.003$) und Pain, Enjoyment of Life and General Activity Skala (PEG) ($p = 0.006$) herangezogen (176).

6.2.6. *CBD und Abhängigkeit*

Hurd et al. 2019 (177) führten eine placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studie in New York durch, welche herausfinden sollte, ob CBD auch bei Leuten, die heroinabhängig sind, von Vorteil sein kann. Männer und Frauen im Alter zwischen 21 und 65 Jahren wurden für diese Studie rekrutiert. Personen, die für die Studie geeignet waren, wurden körperlich untersucht, ein Urindrogensuchtest und Alkoholttest angefertigt, Blutparameter (Blutbild, Leberwerte, Nierenwerte, Elektrolyte) untersucht und ein EKG angefertigt. Dies geschah deswegen, um die medizinische Eignung für die Studie zu evaluieren. Eine bestehende

Abhängigkeit von Heroin und ein Opiatentzug wurde mittels Fragebögen bestimmt. Ausschlusskriterien dieser Studie waren: Detektion einer anderen psychoaktiven Substanz (außer Nikotin), keine feststellbare Heroinabhängigkeit, Gebrauch von Heroin-Substitutionssubstanzen wie Methadon, Buprenorphin oder Opioidantagonisten, schwerwiegende systemische Erkrankungen, Überempfindlichkeit gegen Cannabisbestandteile oder akute Heroinentzugssymptomatik. Die Personen wurden randomisiert und in drei Gruppen aufgeteilt. In der ersten Gruppe erhielt jede Person 400 mg CBD oral, in der zweiten Gruppe waren es 800 mg CBD oral pro Person und in der dritten Gruppe gab es nur die Placebosubstanz. Die 400 bzw. 800 mg CBD entsprachen ungefähr 5 mg/kg KG bzw. 10 mg/kg KG. CBD oder Placebo wurden einmal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, beginnend am ersten Tag der Sitzungen. Die teilnehmenden Personen wurden vor jeder Sitzung auf Drogen- und Alkoholkonsum untersucht. Frauen wurden auf das Vorliegen einer Schwangerschaft untersucht. Das Verlangen nach Heroin wurde mit der VAS-C (Visual Analog Scale for Craving) bestimmt. Das Ausmaß der bestehenden Angst wurde mit der VAS-A (Visual Analog Scale for Anxiety) bestimmt. Die Patientinnen und Patienten wurden mit zwei unterschiedlichen Reizen konfrontiert, bevor sie befragt oder getestet wurden. Die Drogen-assoziierte Reizkonfrontation bestand aus einem Film, der Szenen des intranasalen oder intravenösen Heroinkonsums zeigte, und Gegenständen, welche benötigt werden, um Heroin zu konsumieren. Die neutrale Reizkonfrontation bestand auch aus einem Film, welcher entspannende Szenen aus der Natur zeigte, und ganz alltägliche Gegenstände. Die Clinical Opiate Withdrawal Scale wurde herangezogen, um Personen mit Entzugserscheinungen zu detektieren. Um mögliche Störfaktoren zu vermeiden, wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die auf andere psychoaktive Substanzen positiv getestet wurden, von der Studie ausgeschlossen. Die Personen nahmen an 4 Sitzungen teil. Von den 50 Teilnehmerinnen und Teilnehmer mussten 8 von der Studie ausgeschlossen werden. Die Gründe dafür waren entweder ein freiwilliger Studienabbruch, positive Drogentests, gesundheitliche Probleme ohne Zusammenhang mit der Studie, Verweigerung der CBD- oder Placebo-Applikation oder einfach Nichterscheinen bei den nächsten Sitzungen. Der Großteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer (78,6%) bevorzugte den intranasalen Heroinkonsum. 83,3% gaben an, mehr als 10 g Heroin pro Tag über einen durchschnittlichen Zeitraum von 13,2 Jahren konsumiert zu haben. 64,3% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren weniger als 1 Monat abstinent, 14,3% waren 1-2 Monate abstinent und 21,4% waren 2-3 Monate abstinent. Die meisten teilnehmenden Personen konsumierten zum Heroin zusätzlich entweder Alkohol, *Cannabis* oder Nikotin. 11% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer hatten schon

eine Major Depression oder eine bipolare Störung in der Vorgeschichte. 71% hatten einen bestehenden arteriellen Hypertonus, 25,3% waren HIV-positiv und 17,8% berichteten von einer Hepatitis-C-Infektion. Die drei Gruppen unterschieden sich nicht in den basalen VAS-C-Werten. Die VAS-C-Werte waren deutlich höher, wenn die Teilnehmerinnen und Teilnehmer zuvor der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren, als wenn die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der neutralen Reizkonfrontation ausgesetzt waren ($p=0,0001$). Das Verlangen nach Heroinkonsum war in den Gruppen, in denen CBD verabreicht wurde, signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe ($p=0,0047$). Der Unterschied zwischen den 400 mg und 800 mg Gruppen war minimal und somit nicht signifikant. Das heißt, dass CBD bei verschiedenen Dosierungen das Verlangen reduzieren kann. Der Effekt von CBD auf das Verlangen war am stärksten während der ersten Sitzung, wo CBD 1-2 Stunden vor den Tests verabreicht wurde ($p=0,0105$). Der höchste VAS-C-Wert wurde bei der Placebo-Gruppe gefunden, die der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren, gefolgt von der 400 mg CBD-Gruppe und der 800 mg CBD-Gruppe, wo die Teilnehmerinnen und Teilnehmer beider Gruppen der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren. Es kam zu einer gewissen Gewöhnung an die Drogen-assoziierte Reizkonfrontation, da der VAS-C-Wert in der Placebo-Gruppe bei der zweiten Sitzung nur noch 60% vom Wert der ersten Sitzung war und bei der vierten Sitzung nur noch 30% vom Wert der ersten Sitzung war. Bei den VAS-A-Werten verhielt es sich ähnlich. Die größte Änderung der Angst wurde bei allen drei Gruppen gesehen, wenn sie der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren. Bei der neutralen Reizkonfrontation wurde kaum eine Änderung der Angst beobachtet. Bei der Placebo-Gruppe wurde im Vergleich zu den anderen Gruppen die größte Änderung der Angst festgestellt ($p=0,0233$). Der Unterschied zwischen den CBD-Gruppen war wieder minimal und nicht signifikant. Auch hier trat ein gewisser Gewöhnungseffekt bei der Placebogruppe ein. Das heißt, dass die Veränderung der Angst bei jeder Sitzung immer geringer wurde, wenn die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren. Der beste Angstwert wurde bei der 4. Sitzung in der 400 mg CBD-Gruppe erreicht, wo das CBD 7 Tage vor dem Test verabreicht wurde. Bei den Cortisolspiegeln im Speichel gab es vor den Reizkonfrontationen keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Ebenso verhielt es sich bei der neutralen Reizkonfrontation. Auch hier wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ausgemacht. Es wurden erhöhte Cortisolspiegel im Speichel bei der Placebogruppe gefunden, welche der Drogen-assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren. Dieser Anstieg fehlte vollkommen in der 400 und

800 mg CBD-Gruppe. Ähnlich verhielt es sich bei der Herzfrequenzmessung ($p=0,049$). Die neutrale Reizkonfrontation veränderte nicht viel bei den Herzfrequenzen bei allen drei Gruppen. Aber als die Placebogruppe der Drogen- assoziierten Reizkonfrontation ausgesetzt waren, erhöhte sich die Herzfrequenz der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Dieser Anstieg fehlte in den CBD-Gruppen vollkommen ($p=0,0218$). Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass CBD in Zukunft bei der Behandlung von Suchtkranken erfolgreich eingesetzt werden kann (177).

TABELLE 2: RESULTATE (ZUSAMMENFASSUNG)

RESULTATE (ZUSAMMENFASSUNG)

	Studien-Gruppe	Dosierung CBD	Effekt	Quelle
HÄMODYNAMIK	Gesunde Personen	Orale Einzeldosis 0.32 mg / kg KG, 1 mg / kg KG, 100 mg, 300 mg, 600 mg oder 1200 mg	Kein Einfluss auf Blutdruck oder Herzfrequenz	(134) (135) (136) (137) (138) (139) (140) (141) (142) (143) (144) (145)
		20 bzw. 30 Tagen 1200 mg bzw. 3 mg/kg KG	Kein Einfluss auf Blutdruck oder Herzfrequenz	(137) (146)
	Epilepsie-, Huntington- oder Schizophrenie-Erkrankungen dystonischen Bewegungsstörungen	4,5 Monate, 6 bzw. 4 Wochen 10, 300, 800 mg/kg KG Steigerung über 6 Wochen von 100 mg pro Tag auf 600 mg pro Tag	Kein Einfluss auf Blutdruck oder Herzfrequenz Reduktion des Blutdrucks im Stehen von 10-20 mmHg.	(136) (137) (138) (149)
	Angststörungen	Einzelne sublinguale Dosis 40 mg Einmaldosis von 400 mg	Erhöhung des systolischen Blutdrucks Erhöhter Blutfluss am linken parahippocampalen bzw. rechten posterioren cingulären Gyrus	(150) (151) (152)
EPILEPSIE-SYNDROME	Lennox-Gastaut-Syndrom	Orale Anwendung 10 mg/kg KG/Tag und 20 mg/kg KG/Tag	Durchschnittliche prozentuale Anfallshäufigkeit deutlich reduziert (primärer Endpunkt) und mehr als 50% Anfallsreduktion (sekundärer Endpunkt)	(154) (156)
		Durchschnittliche Dosis in der Nachuntersuchung 23 mg/kg KG/Tag 10 mg/kg KG/Tag plus Clobazam	Reduktion von atonischen Krampfanfällen 48-60% Responder-Rate bei 46%	(159) (164)
	Dravet-Syndrom	10 mg/kg KG/Tag ohne Clobazam Langsam auf 20 mg/kg KG/Tag gesteigert	Responder-Rate bei 33% Durchschnittliche Reduktion der Anfallshäufigkeit (primärer Endpunkt) 38,9 %, Anfallshäufigkeit sank um 50% (sekundärer Endpunkt)	(155) (157)
	Tuberöse Sklerose	25 mg/kg KG/Tag	Verringerung der Anfallshäufigkeit um 48,6%	(153)
THERAPIEREFREKTÄRE EPILEPSIE	Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und andere therapieresistente Epilepsien	50 mg/kg KG/Tag 2x täglich, erhöht bis entweder Nebenwirkungen auftraten oder die Zieldosis von 25 mg / kg KG oder 50 mg / kg KG	um 47,5%. Anfallshäufigkeit pro Monat um 36,5% gesenkt	(165)

	Studien-Gruppe	Dosierung CBD	Effekt	Quelle
PSYCHOLOGIE	Posttraumatische Belastungsstörung	32 mg inhaliert	Angst vor konditionierten Stimuli reduzieren	(166) (167) (169)
		12-25 mg täglich	Lindert Angstzustände und Schlafstörungen	
		33,18 mg täglich, Kapseln und/oder Spray	Weniger Alpträume, eine Verbesserung der Schlafqualität, verminderte Angst, verbesserter Fokus und eine verbesserte Stimmung	
	Angst- und Schlafstörungen	25 mg/Tag Kapsel	Besserung der Symptome 78,1% der Personen mit Angsterkrankungen und 56,1% der Personen mit Schlafstörungen	(170)
			Verschlechterung der Symptome 19,5% der Personen mit Angsterkrankungen und 26,8% der Personen mit Schlafstörungen	
	Soziale Angst	CBD-Präparat	Verringerte Angstzustände, kognitive Beeinträchtigungen und Sprachstörungen	(142) (152)
NEURODEGENERATIV	Chorea-Huntington Morbus Parkinson	10 mg/kg KG/Tag	Kein Einfluss	(147)
		150 mg/Tag	Signifikanten Rückgang der psychotischen Symptome, reduzierte die Gesamtpunktezahl der Unified Parkinson's Disease Rating Scale.	(173) (174)
		75 mg CBD	Keine Veränderungen	
		300 mg CBD	Bessere Ergebnisse auf der Parkinson Disease Rating Scale	
CHRONISCHER SCHMERZ	Nierentransplantation	100 mg/Tag allmählich bis zu 300 mg/Tag gesteigert	Schmerzreduktion bei individuell angepasster CBD-Dosis	(175)
	Mit Opioiden behandelte Schmerzen	15-60 mg täglich in Fläschchen mit Weichgelen	53,2% konnten ihre Opioidmedikamente reduzieren	(176)
ABHÄNGIGKEIT	Heroinabhängigkeit	400 mg Täglich oral		
		800 mg täglich oral	Reduziertes Suchtverlangen	(177)

Anmerkung: CBD = Cannabidiol, KG = Körpergewicht,

7. Diskussion

Bezüglich einer klinischen Verwendung von CBD sind die Ergebnisse dieser Literaturrecherche durchaus vielversprechend. Der Einsatz von CBD bei verschiedenen Erkrankungen liefert deutliche positive Effekte und Wirkungen, bei vernachlässigbaren Nebenwirkungen. Weiters besitzt CBD eine große therapeutische Breite. Das heißt, dass wirklich lebensbedrohliche Nebenwirkungen von CBD erst bei Dosierungen von 14 000 mg (14g) eintreten und dies mit normalen Rezeptierungen von CBD in Öl fast unmöglich zu erreichen ist. Diese Dosis ergibt sich aus einer Hochrechnung von Studiendaten mit Affen (128), da solche Versuche am Menschen aus ethischen Gründen untersagt sind.

Bei LPS-induzierten Lungenerkrankungen bei Mäusen zeigten sich große Unterschiede zwischen den Studien. Zwei der Studien berichteten von einer Verringerung der Lungenentzündung (38) (39) und eine von einer Verschlimmerung der Lungenschädigung (41). Hier werden noch vermehrt präklinische Studien notwendig sein, bevor es an Patientinnen und Patienten ausgetestet werden kann.

Erkenntnisse zur Wirkung von CBD auf das Immunsystem und neoplastische Erkrankungen deuten auf Mechanismen hin, die die Tumormikroumgebung modulieren und so das Voranschreiten von Tumorerkrankungen verhindern könnten. Weiters erhöhte sich die Anzahl der Natürlichen-Killer-T-Zellen und die prozentualen Anteile von NKT-Zellen in Bezug auf alle Leukozyten (64). Dies sind vielversprechende präklinische Studienergebnisse, welche in klinischen Studien noch weiter erforscht werden müssen.

Unterschiedliche Ergebnisse zum Thema Hämodynamik lieferten sowohl die präklinischen als auch die klinischen Studien. Laut den oben beschriebenen Studien (134) - (152) kann keine klare Aussage zum therapeutischen Potential von CBD in Bezug auf die humane Hämodynamik getroffen werden.

Bei unterschiedlichen Epilepsieformen wurden deutliche Verbesserungen bei der Anfallshäufigkeit in den CBD-Gruppen festgestellt, unabhängig von der Standardmedikation. Das lässt auf ein gutes therapeutisches Potential schließen, wobei jedoch die Wechselwirkungen mit der Standardmedikation weiter erforscht werden müssen.

Im Bereich der Psychologie kann man allgemein sagen, dass CBD einen positiven Effekt auf die spezifische Symptomatik hat. Jedoch zeigte eine Studie zu Angst- und Schlafstörungen, dass eine

Verschlechterung der Symptome bei bis zu einem Viertel der Teilnehmerinnen und Teilnehmer beobachtbar war (170).

CBD zeigte bei neurodegenerativen Erkrankungen teils unterschiedliche Effekte. Bei Chorea-Huntington wurden keine messbaren Effekte erzielt, bei Morbus Parkinson jedoch schon. Dies kann mit der verwendeten CBD-Dosis zusammenhängen. Jedoch sollten auch hier noch Studien mit größerer Teilnehmeranzahl durchgeführt werden.

Weiters zeigte sich, dass durch den Einsatz von CBD bei chronischen Schmerzen eine Reduktion der Dosis von Opioidanalgetika und eine Verbesserung der Lebensqualität möglich ist (176). Bei Patientinnen und Patienten mit Nierentransplantationen konnte ein analgetischer Effekt schon bei niedrigen CBD-Dosierungen gezeigt werden, aber aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl ist diese Studie nicht repräsentativ (175).

Bei Suchterkrankungen zeigt CBD ein gutes therapeutisches Potential, da es das subjektive Verlangen nach Drogen reduzieren kann. Natürlich wurde diese Studie (177) unter normierten Bedingungen durchgeführt. Interessant wäre es zu untersuchen, wie CBD den Alltag von Suchtkranken beeinflussen kann.

Ähnlich wie bei den präklinischen Studien, in denen deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Spezies zu sehen waren, waren auch bei den klinischen Studien unterschiedliche Wirkungen und Nebenwirkungen bei diversen Erkrankungen erkennbar. Grund dafür könnten die Art der Erkrankung, die Applikationsart, die Dosierung, Wechselwirkung mit der Standardmedikation sowie das Alter der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern sein. Ein markantes Beispiel ist hier der Einsatz von CBD bei Epilepsieerkrankungen bei Kindern. Hier gab es vermehrt schwere Nebenwirkungen, vermutlich aufgrund der Wechselwirkung mit der ursprünglichen antiepileptischen medikamentösen Therapie wie z. B. Clobazam. Jedoch muss man beachten, dass normale Antiepileptika ein hohes Nebenwirkungspotential besitzen. Anders verhielt es sich bei neurodegenerativen Erkrankungen wie z. B. dem Morbus Parkinson, hier waren nur minimale Nebenwirkungen zu beobachten. Auch wenn die gemessenen Effekte von CBD bei diversen Studien als gering erachtet werden können, empfiehlt sich CBD bei vielen Erkrankungen als eine gute Zusatzmedikation, welche die Wirkung der Standardmedikation verstärken kann, ohne dabei große Nebenwirkungen zu verursachen.

Anzumerken ist, dass viele der Studien zur Epilepsie das gleiche Präparat verwendeten, welches von GW-Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt wurde. Dies kann natürlich einen gewissen Bias erzeugen. Aber durch die Verwendung dieses speziellen Präparats ist erst ein Vergleich der unterschiedlichen Studien möglich, da alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer die gleiche CBD-Rezeptur erhielten.

In dieser Arbeit wurde nur auf die vielversprechendsten therapeutischen Möglichkeiten eingegangen. Aufgrund der bescheidenen klinischen Studienlage wurden manche Erkrankungen deshalb nur präklinisch bearbeitet, wie z. B. entzündliche Darmerkrankungen, neoplastische Erkrankungen und immunologische Pathologien.

8. Schlussfolgerung

Viele der präsentierten Studien zeigen einen therapeutischen Effekt von CBD bei Patientinnen und Patienten. Es scheint aber so, als würde CBD nicht bei jedem Individuum gleich wirken. Meiner Meinung nach handelt es sich bei CBD um einen Wirkstoff, der als gutes „Add on“-Medikament seinen Platz in verschiedenen Therapien bekommen könnte, da er nicht psychoaktiv ist und kein großes Nebenwirkungspotenzial besitzt.

Weiters zeigten die Studien, dass CBD bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen als Medikament erfolgreich sein kann. Bei Epilepsien im Kindesalter wurden hervorragende Effekte mit CBD erzielt, aber leider auch eine gewisse Menge an Nebenwirkungen. Zusätzlich zeigte sich auch, dass CBD nicht bei allen Patientinnen und Patienten gleich wirkt. Das heißt, manche Patientinnen und Patienten profitieren von CBD mehr als andere. Es ist deswegen zu hoffen, dass CBD vermehrt in klinischen Studien untersucht wird, um mehr Einblick in seine Wirkung zu gewinnen und um die Responderraten zu bestimmen.

Literaturverzeichnis

1. **Hanus L.O., Meyer S.M., Muñoz E., Taglialatela-Scafati O., Appendino G.** Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports*. 2016, Bd. 33, 12, 1357-1392.
2. **Chesney E., Oliver D., Green A., Sovi S., Wilson J., Englund A., Freeman T.P., McGuire P.** Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020, Bd. 45, 11, 1799–1806.
3. **Russo E.B., Jiang H.E., Li X., Sutton A., Carboni A., del Bianco F., Mandolino G., Potter D.J., Zhao Y.X., Bera S., Zhang Y.B., Lü E.G., Ferguson D.K., Hueber F., Zhao L.C., Liu C.J., Wang Y.F., Li C.S.** Phytochemical and genetic analyses of ancient cannabis from Central Asia. *Journal of Experimental Botany*. 2008, Bd. 59, 15, 4171–4182.
4. **Piluzza G., Delogu G., Cabras A., Marceddu S., Bullitta S.** Differentiation between fiber and drug types of hemp (*Cannabis sativa L.*) from a collection of wild and domesticated accessions. *Genetic Resources and Crop Evolution*. 2013, Bd. 60, 2331–2342.
5. **Andre C.M., Hausman J.F., Guerriero G.** Cannabis sativa: the plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*. 2016, Bd. 7, 19.
6. **Taura F., Sirikantaramas S., Shoyama Y., Shoyama Y., Morimoto S.** Phytocannabinoids in Cannabis sativa: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chemistry & Biodiversity*. 2007, Bd. 4, 8, 1649-1663.
7. **Hill A.J., Williams C.M., Whalley B.J., Stephens G.J.** Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. 2012, Bd. 133, 1, 79-97.
8. **Farag S., Kayser O.** Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies (Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment)*. Academic Press, 2017, 3-12.
9. **Happyana N., Agnolet S., Muntendam R., Van Dam A., Schneider B., Kayser O.** Analysis of cannabinoids in laser-microdissected trichomes of medicinal Cannabis sativa using LCMS and cryogenic NMR. *Phytochemistry*. 2013, Bd. 87, 51-59.
10. **Sirikantaramas S., Taura F.** Cannabinoids: biosynthesis and biotechnological applications. [Buchverf.] Lata H., ElSohly M. Chandra S. *Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology*. Springer, 2017, 183–206.
11. **Izzo A.A., Borrelli F., Capasso R., Di Marzo V., Mechoulam R.** Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends in Pharmacological Science*. 2009, Bd. 30, 10, 515-27.
12. **Pertwee R.G.** The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*. 2008, Bd. 153, 2, 199-215.
13. **Casajuana Köguel C., López-Pelayo H., Balcels-Olivero M.M., Colom J., Gual A.** Psychoactive constituents of cannabis and their clinical implications: a systematic review. *Adicciones*. 2018, Bd. 30, 2, 140-151.

14. **Ibeas Bih C., Chen T., Nunn A.V., Bazelot M., Dallas M., Whalley B.J.** Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2015, Bd. 12, 4, 699-730.
15. **Laun A.S., Shrader S.H., Brown K.J., Song Z.H.** GPR3, GPR6, and GPR12 as novel molecular targets: their biological functions and interaction with cannabidiol. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2019, Bd. 40, 3, 300-308.
16. **Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., Razdan R.K., Ross R.A., Pertwee R.G.** Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *British Journal of Pharmacology*. 2007, Bd. 150, 5, 613-623.
17. **MacLennan S.J., Reynen P.H., Kwan J., Bonhaus D.W.** Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *British Journal of Pharmacology*. 1998, Bd. 124, 4, 619-622.
18. **Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E., Denovan-Wright E.M.** Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *British Journal of Pharmacology*. 2015, Bd. 172, 20, 4790-4805.
19. **Bagher A.M., Laprairie R.B., Kelly M.E., Denovan-Wright E.M.** Antagonism of dopamine receptor 2 long affects cannabinoid receptor 1 signaling in a cell culture model of striatal medium spiny projection neurons. *Molecular Pharmacology*. 2016, Bd. 89, 6, 652-666.
20. **Pertwee R.G.** Inverse agonism and neutral antagonism at cannabinoid CB1 receptors. *Life Sciences*. 2005, Bd. 76, 12, 1307-1324.
21. **Lunn C.A., Reich E.P., Bober L.** Targeting the CB2 receptor for immune modulation. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2006, Bd. 10, 5, 653-663.
22. **McHugh D., McMaster R.S., Pertwee R.G., Roy S., Mahadevan A., Razdan R.K., Ross R.A.** Novel compounds that interact with both leukotriene B4 receptors and vanilloid TRPV1 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006, Bd. 316, 2, 955-965.
23. **Walter L., Franklin A., Witting A., Wade C., Xie Y., Kunos G., Mackie K., Stella N.** Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *Journal of Neuroscience*. 2003, Bd. 23, 4, 1398-1405.
24. **Sacerdote P., Martucci C., Vaccani A., Bariselli F., Panerai A.E., Colombo A., Parolaro D., Massi P.** The nonpsychoactive component of marijuana cannabidiol modulates chemotaxis and IL-10 and IL-12 production of murine macrophages both in vivo and in vitro. *Journal of Neuroimmunology*. 2005, Bd. 159, 1-2, 97-105.
25. **Bialer M., Johannessen S.I., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S.** Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia*. 2017, Bd. 58, 2, 181-221.
26. **Bialer M., Johannessen S.I., Koepp M.J., Levy R.H., Perucca E., Tomson T., White H.S.** Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). II. Drugs in more advanced clinical development. *Epilepsia*. 2018, Bd. 59, 10, 1842-1866.
27. **Landmark C.J., Brandl U.** Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disorders*. 2020, Bd. 22, S1, 16-22.

28. **Thomas B.F., Compton D.R., Martin B.R.** Characterization of the lipophilicity of natural and synthetic analogs of delta 9-tetrahydrocannabinol and its relationship to pharmacological potency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1990, Bd. 255, 2, 624-630.
29. **Mechoulam R., Parker L.A., Gallily R.** Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, Bd. 42, S1, 11-19.
30. **Taylor L., Gidal B., Blakey G., Tayo B., Morrison G.A.** A Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs*. 2018, Bd. 32, 11, 1053–1067.
31. **Lam J.K., Xu Y., Worsley A., Wong I.C.** Oral transmucosal drug delivery for pediatric use. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014, Bd. 73, 50-62.
32. **Hosseini A., McLachlan A.J., Lickliter J.D.** A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021, Bd. 87, 4, 2070–2077.
33. **Meyer P., Langos M., Brenneisen R.** Human pharmacokinetics and adverse effects of pulmonary and intravenous THC-CBD formulations. *Medical Cannabis and Cannabinoids*. 2018, Bd. 1, 1, 36-43.
34. **Ohlsson A., Lindgren J.E., Andersson S., Agurell S., Gillespie H., Hollister L.E.** Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomedical and Environmental Mass Spectrometry*. 1986, Bd. 13, 2, 77-83.
35. **Solowij N.** Peering through the haze of smoked vs vaporized cannabis-to vape or not to vape? *JAMA Network Open*. 2018, Bd. 1, 7, e184838.
36. **Bruni N., Della Pepa C., Oliaro-Bosso S., Pessione E., Gastaldi D., Dosio F.** Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*. 2018, Bd. 23, 10, 2478.
37. **Mahmoudinoodezh H., Telukutla S.R., Bhangu S.K., Bachari A., Cavalieri F., Mantri N.** The transdermal delivery of therapeutic cannabinoids. *Pharmaceutics*. 2022, Bd. 14, 2, 438.
38. **Ribeiro A., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M.L., Vitoretti L.B., Mariano-Souza D.P., Quinteiro-Filho W.M., Akamine A.T., Almeida V.I., Quevedo J., Dal-Pizzol F., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., Palermo-Neto J.** Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: Role for the adenosine A(2A) receptor. *European Journal of Pharmacology*. 2012, Bd. 678, 1-3, 78-85.
39. **Ribeiro A., Almeida V.I., Costola-de-Souza C., Ferraz-de-Paula V., Pinheiro M.L., Vitoretti L.B., Gimenes-Junior J.A., Akamine A.T., Crippa J.A., Tavares-de-Lima W., Palermo-Neto J.** Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2015, Bd. 37, 1, 35-41.
40. **Pisanti S., Malfitano A.M., Ciaglia E., Lamberti A., Ranieri R., Cuomo G., Abate M., Faggiana G., Proto M.C., Fiore D., Laezza C., Bifulco M.** Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*. 2017, Bd. 175, 133-150.

41. **Karmaus P.W., Wagner J.G., Harkema J.R., Kaminski N.E., Kaplan B.L.** Cannabidiol (CBD) enhances lipopolysaccharide (LPS)-induced pulmonary inflammation in C57BL/6 mice. *Journal of Immunotoxicology*. 2013, Bd. 10, 3, 321-328.
42. **Kozela E., Pietr M., Juknat A., Rimmerman N., Levy R., Vogel Z.** Cannabinoids Δ^9 -Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Differentially Inhibit the Lipopolysaccharide-activated NF- κ B and Interferon- β /STAT Proinflammatory Pathways in BV-2 Microglial Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2010, Bd. 285, 3, 1616-1626.
43. **Saijo K., Glass C.K.** Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2011, Bd. 11, 11, 775-787.
44. **Mecha M., Feliú A., Iñigo P.M., Mestre L., Carrillo-Salinas F.J., Guaza C.** Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: A role for A2A receptors. *Neurobiology of Disease*. 2013, Bd. 59, 141-150.
45. **Juknat A., Pietr M., Kozela E., Rimmerman N., Levy R., Coppola G., Geschwind D., Vogel Z.** Differential transcriptional profiles mediated by exposure to the cannabinoids cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in BV-2 microglial cells. *British Journal of Pharmacology*. 2012, Bd. 165, 8, 2512-2528.
46. **Mecha M., Torrao A.S., Mestre L., Carrillo-Salinas F.J., Mechoulam R., Guaza C.** Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death & Disease*. 2012, Bd. 3, 6, e 331.
47. **Hind W.H., England T.J., O'Sullivan S.E.** Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPAR γ and 5-HT1A receptors. *British Journal of Pharmacology*. 2016, Bd. 173, 5, 815-825.
48. **Pazos M.R., Cinquina V., Gómez A., Layunta R., Santos M., Fernández-Ruiz J., Martínez-Orgado J.** Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology*. 2012, Bd. 63, 5, 776-783.
49. **Pazos M.R., Mohammed N., Lafuente H., Santos M., Martínez-Pinilla E., Moreno E., Valdizan E., Romero J., Pazos A., Franco R., Hillard C.J., Alvarez F.J., Martínez-Orgado J.** Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: Role of 5HT(1A) and CB2 receptors. *Neuropharmacology*. 2013, Bd. 71, 282-291.
50. **García-Arencia M., González S., de Lago E., Ramos J.A., Mechoulam R., Fernández-Ruiz J.** Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: Importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Research*. 2007, Bd. 1134, 1, 162-170.
51. **Ryan D., Drysdale A.J., Lafourcade C., Pertwee R.G., Platt B.** Cannabidiol Targets Mitochondria to Regulate Intracellular Ca²⁺ Levels. *Journal of Neuroscience*. 2009, Bd. 29, 7, 2053-2063.
52. **da Silva V.K., de Freitas B.S., da Silva Dornelles A., Nery L.R., Falavigna L., Ferreira R.D., Bogo M.R., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., Schröder N.** Cannabidiol normalizes caspase 3, synaptophysin, and mitochondrial fission protein DNMI1L expression levels in rats with brain iron overload: implications for neuroprotection. *Molecular Neurobiology*. 2014, Bd. 49, 1, 222-233.

53. **Crippa J.A., Hallak J.E., Abílio V.C., de Lacerda A.L., Zuardi A.W.** Cannabidiol and sodium nitroprusside: Two novel neuromodulatory pharmacological interventions to treat and prevent psychosis. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2015, Bd. 14, 8, 970-978.
54. **Lemos J.I., Resstel L.B., Guimarães F.S.** Involvement of the prelimbic prefrontal cortex on cannabidiol-induced attenuation of contextual conditioned fear in rats. *Behavioural Brain Research*. 2010, Bd. 207, 1, 105-111.
55. **Almeida V., Levin R., Peres F.F., Niigaki S.T., Calzavara M.B., Zuardi A.W., Hallak J.E., Crippa J.A., Abílio V.C.** Cannabidiol exhibits anxiolytic but not antipsychotic property evaluated in the social interaction test. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013, Bd. 41, 30-35.
56. **Moreira F.A., Aguiar D.C., Guimarães F.S.** Anxiolytic-like effect of cannabidiol in the rat Vogel conflict test. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2006, Bd. 30, 8, 1466-1471.
57. **de Mello Schier A.R., de Oliveira Ribeiro N.P., Coutinho D.S., Machado S., Arias-Carrion O., Crippa J.A., Zuardi A.W., Nardi A.E., Silva A.C.** Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: A chemical compound of Cannabis sativa. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2014, Bd. 13, 6, 953-960.
58. **El-Alfy A.T., Ivey K., Robinson K., Ahmed S., Radwan M., Slade D., Khan I., ElSohly M., Ross S.** Antidepressant-like effect of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from Cannabis sativa L. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010, Bd. 95, 4, 434-442.
59. **Shoval G., Shbiro L., Hershkovitz L., Hazut N., Zalsman G., Mechoulam R., Weller A.** Prohedonic effect of cannabidiol in a rat model of depression. *Neuropsychobiology*. 2016, Bd. 73, 2, 123-129.
60. **Hsiao Y.T., Yi P.L., Li C.L., Chang F.C.** Effect of cannabidiol on sleep disruption induced by the repeated combination tests consisting of open field and elevated plus-maze in rats. *Neuropharmacology*. 2012, Bd. 62, 1, 373-384.
61. **Kaplan J., Stella N., Catterall W., Westenbroeka R.E.** Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017, Bd. 114, 42, 11229-11234.
62. **Cetica V., Chiari S., Mei D., Parrini E., Grisotto L., Marini C., Pucatti D., Ferrari A., Sicca F., Specchio N., Trivisano M., Battaglia D., Contaldo I., Zamponi N., Petrelli C., Granata T., Ragona F., Avanzini G., Guerrini R.** Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 2017, Bd. 88, 11, 1037-1044.
63. **De Filippis D., Esposito G., Cirillo C., Cipriano M., De Winter B.Y., Scuderi C., Sarnelli G., Cuomo R., Steardo L., De Man J.G., Iuvone T.** Cannabidiol reduces intestinal inflammation through the control of neuroimmune axis. *PLOS ONE*. 2011, Bd. 6, 12, e28159.
64. **Ignatowska-Jankowska B., Jankowski M., Glac W., Swiergel A.H.** Cannabidiol-induced lymphopenia does not involve NKT and NK cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009, Bd. 60, Supplement 3, 99-103.
65. **Ali T.H., Pisanti S., Ciaglia E., Mortarini R., Anichini A., Garofalo C., Talerico R., Santinami M., Gulletta E., Ietto C., Galgani M., Matarese G., Bifulco M., Ferrone S.,**

- Colucci F., Moretta A., Kärre K., Carbone E.** Enrichment of CD56^{dim}KIR⁺CD57⁺ highly cytotoxic NK cells in tumor infiltrated lymph nodes of melanoma patients. *Nature Communications*. 2014, Bd. 5, 5639.
66. **Childs R.W., Carlsten M.** Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity against cancer: The force awakens. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2015, Bd. 14, 7, 487-498.
67. **Ciaglia E., Pisanti S., Picardi P., Laezza C., Sosa S., Tubaro A., Vitale M., Gazzo P., Malfitano A.M., Bifulco M.** N6-isopentenyladenosine affects cytotoxic activity and cytokines production by IL-2 activated NK cells and exerts topical anti-inflammatory activity in mice. *Pharmacological Research*. 2014, Bd. 89, 1-10.
68. **Haustein M., Ramer R., Linnebacher M., Manda K., Hinz B.** Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochemical Pharmacology*. 2014, Bd. 92, 2, 312-325.
69. **Elbaz M., Nasser M.W., Ravi J., Wani N.A., Ahirwar D.K., Zhao H., Oghumu S., Satoskar A.R., Shilo K., Carson W.E. 3rd, Ganju R.K.** Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of cannabidiol in breast cancer. *Molecular Oncology*. 2015, Bd. 9, 4, 906-919.
70. **Hegde V.L., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M.** Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLOS ONE*. 2011, Bd. 6, 4, e18281.
71. **Hegde V.L., Singh U.P., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M.** Critical role of mast cells and peroxisome proliferator-activated receptor γ in the induction of Myeloid-derived suppressor cells by marijuana cannabidiol in vivo. *Journal of Immunology*. 2015, Bd. 194, 11, 5211-5222.
72. **Lee C.Y., Wey S.P., Liao M.H., Hsu W.L., Wu H.Y., Jan T.R.** A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells. *International Immunopharmacology*. 2008, Bd. 8, 5, 732-740.
73. **Wu H.Y., Chu R.M., Wang C.C., Lee C.Y., Lin S.H., Jan T.R.** Cannabidiol-induced apoptosis in primary lymphocytes is associated with oxidative stress-dependent activation of caspase-8. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008, Bd. 226, 3, 260-270.
74. **Kozela E., Lev N., Kaushansky N., Eilam R., Rimmerman N., Levy R., Ben-Nun A., Juknat A., Vogel Z.** Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *British Journal of Pharmacology*. 2011, Bd. 163, 7, 1507-1519.
75. **Kozela E., Juknat A., Kaushansky N., Rimmerman N., Ben-Nun A., Vogel Z.** Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2013, Bd. 8, 5, 1265-1276.
76. **Kozela E., Juknat A., Gao F., Kaushansky N., Coppola G., Vogel Z.** Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. *Journal of Neuroinflammation*. 2016, Bd. 13, 1, 136.
77. **Kozela E., Juknat A., Kaushansky N., Ben-Nun A., Coppola G., Vogel Z.** Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells. *Journal of Neuroinflammation*. 2015, Bd. 12, 52.

78. **Randall M.D., Harris D., Kendall D.A., Ralevic V.** Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002, Bd. 95, 2, 191-202.
79. **Bátkai S., Pacher P.** Endocannabinoids and cardiac contractile function: pathophysiological implications. *Pharmacological Research*. 2009, Bd. 60, 2, 99-106.
80. **Montecucco F., Di Marzo V.** At the heart of the matter: The endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2012, Bd. 33, 6, 331-340.
81. **Stanley C.P., Hind W.H., O'Sullivan S.E.** Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013, Bd. 75, 2, 313-322.
82. **Durst R., Danenberg H., Gallily R., Mechoulam R., Meir K., Grad E., Beeri R., Pugatsch T., Tarsish E., Lotan C.** Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2007, Bd. 293, 6, 3602-3607.
83. **Begg M., Mo F.M., Offertaler L., Bátkai S., Pacher P., Razdan R.K., Lovinger D.M., Kunos G.** G protein-coupled endothelial receptor for atypical cannabinoid ligands modulates a Ca^{2+} -dependent K^+ current. *Journal of Biological Chemistry*. 2003, Bd. 278, 46, 46188-46194.
84. **Ho W.S., Hiley C.R.** Vasodilator actions of abnormal-cannabidiol in rat isolated small mesenteric artery. *British Journal of Pharmacology*. 2003, Bd. 138, 7, 1320-1332.
85. **Singla S., Sachdeva R., Mehta J.L.** Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clinical Cardiology*. 2012, Bd. 35, 6, 329-335.
86. **Parmar N., Ho W.S.** N-arachidonoyl glycine, an endogenous lipid that acts as a vasorelaxant via nitric oxide and large conductance calcium-activated potassium channels. *British Journal of Pharmacology*. 2010, Bd. 160, 3, 594-603.
87. **Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E.** Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. *Cardiovascular Research*. 2015, Bd. 107, 4, 568-578.
88. **Fantozzi I., Zhang S., Platoshyn O., Remillard C.V., Cowling R.T., Yuan J.X.J.** Hypoxia increases AP-1 binding activity by enhancing capacitative Ca^{2+} entry in human pulmonary artery endothelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003, Bd. 285, 6, 1233-1245.
89. **Pertwee R.G., Thomas A., Stevenson L.A., Ross R.A., Varvel S.A., Lichtman A.H., Martin B.R., Razdan R.K.** The psychoactive plant cannabinoid, Δ^9 -tetrahydrocannabinol, is antagonized by Δ^8 - and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin in mice in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 2007, Bd. 150, 5, 586-594.
90. **Wheal A.J., Cipriano M., Fowler C.J., Randall M.D., O'Sullivan S.E.** Cannabidiol improves vasorelaxation in Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2014, Bd. 351, 2, 457-466.
91. **Takeda S., Hirayama A., Urata S., Mano N., Fukagawa K., Imamura M., Irii A., Kitajima S., Masuyama T., Nomiya M., Tatei S., Tomita S., Kudo T., Noguchi M., Yamaguchi Y., Okamoto Y., Amamoto T., Fukunishi Y., Watanabe K., Omiecinski C.J., Aramaki H.** Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether as an effective protector of 15-lipoxygenase-

mediated low-density lipoprotein oxidation in vitro. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2011, Bd. 34, 8, 1252-1256.

92. **O'Sullivan S.E., Kendall D.A., Randall M.D.** Further characterization of the time-dependent vascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006, Bd. 317, 1, 428-438.

93. **Hwang J., Kleinhenz D.J., Lassegue B., Griendling K.K., Dikalov S., Hart C.M.** Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands regulate endothelial membrane superoxide production. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2005, Bd. 288, 4, 899-905.

94. **O'Sullivan S.E., Sun Y., Bennett A.J., Randall M.D., Kendall D.A.** Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *European Journal of Pharmacology*. 2009, Bd. 612, 1-3, 61-68.

95. **O'Sullivan S.E., Tarling E.J., Bennett A.J., Kendall D.A., Randall M.D.** Novel time-dependent vascular actions of Δ^9 -tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005, Bd. 337, 3, 824-831.

96. **Su E.N., Kelly M.E., Cringle S.J., Yu D.Y.** Role of endothelium in abnormal cannabidiol-induced vasoactivity in retinal arterioles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015, Bd. 56, 6, 4029-4037.

97. **MacIntyre J., Dong A., Straiker A., Zhu J., Howlett S.E., Bagher A., Denovan-Wright E., Yu D.Y., Kelly M.E.** Cannabinoid and lipid-mediated vasorelaxation in retinal microvasculature. *European Journal of Pharmacology*. 2014, Bd. 735, 105-114.

98. **Zakrzaska A., Schlicker E., Baranowska M., Kozłowska H., Kwolek G., Malinowska B.** A cannabinoid receptor, sensitive to O-1918, is involved in the delayed hypotension induced by anandamide in anaesthetized rats. *British Journal of Pharmacology*. 2010, Bd. 160, 3, 574-584.

99. **Bondarenko A.I.** Endothelial atypical cannabinoid receptor: Do we have enough evidence? *British Journal of Pharmacology*. 2014, Bd. 171, 24, 5573-5588.

100. **Offertáler L., Mo F.M., Bátikai S., Liu J., Begg M., Razdan R.K., Martin B.R., Bukoski R.D., Kunos G.** Selective ligands and cellular effectors of a G protein-coupled endothelial cannabinoid receptor. *Molecular Pharmacology*. 2003, Bd. 63, 3, 699-705.

101. **Pertwee R.G., Ross R.A., Craib S.J., Thomas A.** (-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens. *European Journal of Pharmacology*. 2002, Bd. 456, 1-3, 99-106.

102. **Booz G.W.** Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011, Bd. 51, 5, 1054-1061.

103. **Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátikai S., Haskó G., Liaudet L., Drel V.R., Obrosova I.G., Pacher P.** Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2007, Bd. 293, 1, H610-H619.

104. **Rajesh M., Mukhopadhyay P., Bátikai S., Patel V., Saito K., Matsumoto S., Kashiwaya Y., Horváth B., Mukhopadhyay B., Becker L., Haskó G., Liaudet L., Wink D.A., Veves A.,**

Mechoulam R., Pacher P. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010, Bd. 56, 25, 2115-2125.

105. **Fouad A.A., Albuali W.H., Al-Mulhim A.S., Jresat I.** Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2013, Bd. 36, 2, 347-357.

106. **Walsh S.K., Hepburn C.Y., Kane K.A., Wainwright C.L.** Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *British Journal of Pharmacology*. 2010, Bd. 160, 5, 1234-1242.

107. **Asbun J., Villarreal F.J.** The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006, Bd. 47, 4, 693-700.

108. **Westermann D., Walther T., Savvatis K., Escher F., Sobirey M., Riad A., Bader M., Schultheiss H.P., Tschöpe C.** Gene deletion of the kinin receptor B1 attenuates cardiac inflammation and fibrosis during the development of experimental diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*. 2009, Bd. 58, 6, 1373-1381.

109. **Pacher P.A.** Endocannabinoids, cannabinoid receptors and inflammatory stress: An interview with Dr. Pacher. Interviewed by Helene F. Rosenberg. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007, Bd. 82, 6, 1390-1392.

110. **Weiss L., Zeira M., Reich S., Har-Noy M., Mechoulam R., Slavin S., Gallily R.** Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*. 2006, Bd. 39, 2, 143-151.

111. **El-Remessy A.B., Al-Shabrawey M., Khalifa Y., Tsai N.T., Caldwell R.B., Liou G.I.** Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *American Journal of Pathology*. 2006, Bd. 168, 1, 235-244.

112. **Weiss L., Zeira M., Reich S., Slavin S., Raz I., Mechoulam R., Gallily R.** Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology*. 2008, Bd. 54, 1, 244-249.

113. **Hayakawa K., Mishima K., Nozako M., Hazekawa M., Irie K., Fujioka M., Orito K., Abe K., Hasebe N., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M.** Delayed treatment with cannabidiol has a cerebroprotective action via a cannabinoid receptor-independent myeloperoxidase-inhibiting mechanism. *Journal of Neurochemistry*. 2007, Bd. 102, 5, 1488-1496.

114. **Hayakawa K., Irie K., Sano K., Watanabe T., Higuchi S., Enoki M., Nakano T., Harada K., Ishikane S., Ikeda T., Fujioka M., Orito K., Iwasaki K., Mishima K., Fujiwara M.** Therapeutic time window of cannabidiol treatment on delayed ischemic damage via high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009, Bd. 32, 9, 1538-1544.

115. **Ruiz-Valdepeñas L., Martínez-Orgado J.A., Benito C., Millán A., Tolón R.M., Romero J.** Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: An intravital microscopy study. *Journal of Neuroinflammation*. 2011, Bd. 8, 1, 5.

116. **Nahas G.G., Morishima A., Desoize B.** Effects of cannabinoids on macromolecular synthesis and replication of cultured lymphocytes. *Federation Proceedings*. 1977, Bd. 36, 5, 1748-1752.

117. **Smiley K.A., Karler R., Turkanis S.A.** Effects of cannabinoids on the perfused rat heart. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1976, Bd. 14, 4, 659-675.
118. **Ali R.M., Al Kury L.T., Yang K.H., Qureshi A., Rajesh M., Galadari S., Shuba Y.M., Howarth F.C., Oz M.** Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*. 2015, Bd. 57, 4, 290-299.
119. **Sultan S.R., Millar S.A., England T.J., O'Sullivan S.E.** A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Frontiers in Pharmacology*. 2017, Bd. 8, 81.
120. **Bright T.P., Farber M.O., Brown D.J., Forney R.B.** Cardiopulmonary effects of cannabidiol in anesthetized dogs. *Pharmacologist*. 1974, Bd. 16, 516.
121. **Bright T.P., Farber M.O., Brown D.J., Lewis S.C., Forney R.B.** Cardiopulmonary effects of cannabidiol in anesthetized mongrel dogs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1975, Bd. 31, 3, 520-526.
122. **Borgen L.A., Davis W.M.** Cannabidiol interaction with delta9-tetrahydrocannabinol. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1974, Bd. 7, 4, 663-670.
123. **Walsh S.K., Hepburn C.Y., Kane K.A., Wainwright C.L.** Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *British Journal of Pharmacology*. 2010, Bd. 160, 5, 1234-1242.
124. **Gonca E., Darici F.** The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015, Bd. 20, 1, 76-83.
125. **Mishima K., Hayakawa K., Abe K., Ikeda T., Egashira N., Iwasaki K., Fujiwara M.** Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine1A receptor-dependent mechanism. *Stroke*. 2005, Bd. 36, 5, 1077-1082.
126. **Alvarez F.J., Lafuente H., Rey-Santano M.C., Mielgo V.E., Gastiasoro E., Rueda M., Pertwee R.G., Castillo A.I., Romero J., Martínez-Orgado J.** Neuroprotective effects of the nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol in hypoxic-ischemic newborn piglets. *Pediatric Research*. 2008, Bd. 64, 8, 653-658.
127. **Feng Y., Chen F., Yin T., Xia Q., Liu Y., Huang G., Zhang J., Oyen R., Ni Y.** Pharmacologic effects of cannabidiol on acute reperfused myocardial infarction in rabbits: evaluated With 3.0T cardiac magnetic resonance imaging and histopathology. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2015, Bd. 66, 4, 354-363.
128. **Rosenkrantz H., Fleischman R.W., Grant R.J.** Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1981, Bd. 58, 1, 118-131.
129. **Granjeiro E.M., Gomes F.V., Guimarães F.S., Corrêa F.M., Resstel L.B.** Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2011, Bd. 99, 4, 743-748.
130. **Gomes F.V., Alves F.H., Guimaraes F.S., Correa F.M., Resstel L.B., Crestani C.C.** Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT1A receptor. *European Neuropsychopharmacology*. 2013, Bd. 23, 9, 1096-1104.

131. **Resstel L.B., Joca S.R., Moreira F.A., Corrêa F.M., Guimarães F.S.** Effects of cannabidiol and diazepam on behavioral and cardiovascular responses induced by contextual conditioned fear in rats. *Behavioural Brain Research*. 2006, Bd. 172, 2, 294–298.
132. **Resstel L.B., Tavares R.F., Lisboa S.F., Joca S.R., Correa F.M., Guimarães F.S.** 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology*. 2009, Bd. 156, 1, 181–188.
133. **Hayakawa K., Mishima K., Irie K., Hazekawa M., Mishima S., Fujioka M., Orito K., Egashira N., Katsurabayashi S., Takasaki K., Iwasaki K., Fujiwara M.** Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology*. 2008, Bd. 55, 8, 1280–1286.
134. **Belgrave B.E., Bird K.D., Chesher G.B., Jackson D.M., Lubbe K.E., Starmer G.A., Teo R.K.** The effect of cannabidiol, alone and in combination with ethanol, on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979, Bd. 64, 2, 243–246.
135. **Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., Karniol I.G.** Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982, Bd. 76, 3, 245–250.
136. **Zuardi A.W., Cosme R.A., Graeff F.G., Guimaraes F.S.** Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology*. 1993, Bd. 7, Supplement 1, 82–88.
137. **Gong H.Jr., Tashkin D.P., Simmons M.S., Calvarese B., Shapiro B.J.** Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1984, Bd. 35, 1, 26–32.
138. **Borgwardt S.J., Allen P., Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Crippa J.A., Seal M.L., Fraccaro V., Atakan Z., Martin-Santos R., O'Carroll C., Rubia K., McGuire P.K.** Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biological Psychiatry*. 2008, Bd. 64, 11, 966–973.
139. **Bhattacharyya S., Fusar-Poli P., Borgwardt S., Martin-Santos R., Nosarti C., O'Carroll C., Allen P., Seal M.L., Fletcher P.C., Crippa J.A., Giampietro V., Mechelli A., Atakan Z., McGuire P.** Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Archives of General Psychiatry*. 2009, Bd. 66, 4, 442–451.
140. **Bhattacharyya S., Morrison P.D., Fusar-Poli P., Martin-Santos R., Borgwardt S., Winton-Brown T., Nosarti C., O'Carroll C.M., Seal M., Allen P., Mehta M.A., Stone J.M., Tunstall N., Giampietro V., Kapur S., Murray R.M., Zuardi A., Crippa J.A., Atakan Z., McGuire P.K.** Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010, Bd. 35, 3, 764–774.
141. **Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., Zuardi A.W., McGuire P.K.** Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of General Psychiatry*. 2009, Bd. 66, 1, 95–105.
142. **Bergamaschi M.M., Queiroz R.H., Chagas M.H., de Oliveira D.C., De Martinis B.S., Kapczinski F., Quevedo J., Roesler R., Schröder N., Nardi A.E., Martín-Santos R., Hallak**

- J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A.** Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011, Bd. 36, 6, 1219-1226.
143. **Hallak J.E., Dursun S.M., Bosi D.C., de Macedo L.R., Machado-de-Sousa J.P., Abrão J., Crippa J.A., McGuire P., Krystal J.H., Baker G.B., Zuardi A.W.** The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subject. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011, Bd. 35, 1, 198–202.
144. **Winton-Brown T.T., Allen P., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Fusar-Poli P., Crippa J.A., Seal M.L., Martin-Santos R., Ffytche D., Zuardi A.W., Atakan Z., McGuire P.K.** Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2011, Bd. 36, 7, 1340-1348.
145. **Martin-Santos R., Crippa J.A., Batalla A., Bhattacharyya S., Atakan Z., Borgwardt S., Allen P., Seal M., Langohr K., Farré M., Zuardi A.W., McGuire P.K.** Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Current Pharmaceutical Design*. 2012, Bd. 18, 32, 4966–4979.
146. **Cunha J.M., Carlini E.A., Pereira A.E., Ramos O.L., Pimentel C., Gagliardi R., Sanvito W.L., Lander N., Mechoulam R.** Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*. 1980, Bd. 21, 3, 175-185.
147. **Consroe P., Laguna J., Allender J., Snider S., Stern L., Sandyk R., Kennedy K., Schram K.** Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1991, Bd. 40, 3, 701–708.
148. **Leweke F.M., Piomelli D., Pahlisch F., Muhl D., Gerth C.W., Hoyer C., Klosterkötter J., Hellmich M., Koethe D.** Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Translational Psychiatry*. 2012, Bd. 2, 3, e94.
149. **Consroe P., Sandyk R., Snider S.R.** Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *International Journal of Neuroscience*. 1986, Bd. 30, 4, 277-282.
150. **Tomida I., Azuara-Blanco A., House H., Flint M., Pertwee R.G., Robson P.J.** Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of Glaucoma*. 2006, Bd. 15, 5, 349-353.
151. **Crippa J.A., Zuardi A.W., Garrido G.E., Wichert-Ana L., Guarnieri R., Ferrari L., Azevedo-Marques P.M., Hallak J.E., McGuire P.K., Filho Busatto G.** Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology*. 2004, Bd. 29, 2, 417-426.
152. **Crippa J.A., Derenusson G.N., Ferrari T.B., Wichert-Ana L., Duran F.L, Martin-Santos R., Simões 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., Hallak J.E.** Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*. 2011, Bd. 25, 1, 121-130.
153. **Wheless J., Bebin E.M., Filloux F., Kwan P., Jansen F.E., Loftus R., Sahebkar F., Sparagana S., Thiele E.** Long-term Safety and Efficacy of Add-on Cannabidiol (CBD) for Treatment of Seizures Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) in an Open-Label Extension (OLE) Trial (GWPCARE6). *Neurology*. 2021, Bd. 96, Supplement 15, 1127.

154. **Devinsky O., Patel A.D., Cross J.H., Villanueva V., Wirrell E.C., Privitera M., Greenwood S.M., Roberts C., Checketts D., VanLandingham K.E., Zuberi S.M., GWPCARE3 Study Group.** Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018, Bd. 378, 20, 1888-1897.
155. **Devinsky O., Cross J.H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I.E., Thiele E.A., Wright S.** Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017, Bd. 376, 21, 2011-2020.
156. **Thiele E.A., Marsh E.D., French J.A., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Benbadis S.R., Joshi C., Lyons P.D., Taylor A., Roberts C., Sommerville K., Group GWPCARE4 Study.** Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018, Bd. 391, 10125, 1085-1096.
157. **Miller I., Scheffer I., Gunning B., Sanchez-Carpintero R., Gil-Nagel A., Perry S., Saneto R., Checketts D., Whyte L., Dunayevich E., Knappertz V.** Cannabidiol (CBD; 10 and 20 mg/kg/day) significantly reduces convulsive seizure frequency in children and adolescents with Dravet syndrome (DS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE2). *Epilepsia*. 2019, Bd. 60, 23.
158. **Hancock E.C., Cross J.H.** Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (abstract). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Bd. 2013, 2, CD003277.
159. **Thiele E., Marsh E., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Halford J.J., Gunning B., Devinsky O., Checketts D., Roberts C.** Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019, Bd. 60, 3, 419–428.
160. **Franco V., Perucca E.** Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 2019, Bd. 79, 13, 1435–1454.
161. **Devinsky O., Nabbout R., Miller I., Laux L., Zolnowska M., Wright S., Roberts C.** Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: an open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019, Bd. 60, 2, 294–302.
162. **Curatolo P., Moavero P., de Vries P.J.** Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*. 2015, Bd. 14, 7, 733-745.
163. **Perucca E.** Cannabinoids in the treatment of epilepsy: hard evidence at last? *Journal of Epilepsy Research*. 2017, Bd. 7, 2, 61–76.
164. **Thiele E.A., Devinsky O., Checketts D., Knappertz V.** Cannabidiol treatment responder analysis in patients with Lennox-Gastaut syndrome on and off clobazam [abstract]. In Proceedings of the American Epilepsy Society Annual Meeting, New Orleans, LA, USA, 6–10 December 2019.
165. **Devinsky O., Marsh E., Friedman D., Thiele E., Laux L., Sullivan J., Miller I., Flamini R., Wilfong A., Filloux F., Wong M., Tilton N., Bruno P., Bluvstein J., Hedlund J., Kamens R., Maclean J., Nangia S., Singhal N.S., Wilson C.A., Patel A., Cilio M.R.** Cannabidiol in patients with treatment resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. 2016, Bd. 15, 3, 270-278.

166. **Das R.K., Kamboj S.K., Ramadas M., Yogan K., Gupta V., Redman E., Curran H.V., Morgan C.J.** Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013, Bd. 226, 4, 781-792.
167. **Shannon S., Opila-Lehman J.** Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. *The Permanente Journal*. 2016, Bd. 20, 4, S. 108-111.
168. **Bergamaschi M.M., Queiroz R.H., Zuardi A.W., Crippa J.A.** Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety*. 2011, Bd. 6, 4, 237-249.
169. **Elms L., Shannon S., Hughes S., Lewis N.** Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2019, Bd. 25, 4, 392-397.
170. **Shannon S., Lewis N., Lee H., Hughes S.** Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*. 2019, Bd. 23, 18-41.
171. **Campos A.C., de Paula Soares V., Carvalho M.C., Ferreira F.R., Vicente M.A., Brandão M.L., Zuardi A.W., Zangrossi H.Jr., Guimarães F.S.** Involvement of serotonin-mediated neurotransmission in the dorsal periaqueductal gray matter on cannabidiol chronic effects in panic-like responses in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013, Bd. 226, 1, 13-24.
172. **Marinho A.L., Vila-Verde C., Fogaça M.V., Guimarães F.S.** Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: Contribution of 5HT1A receptors and stressful experiences. *Behavioural Brain Research*. 2015, Bd. 286, 49-56.
173. **Zuardi A.W., Crippa J.A., Hallak J.E., Pinto J.P., Chagas M.H., Rodrigues G.G., Dursun S.M., Tumas V.** Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*. 2009, Bd. 23, 8, 979-983.
174. **Chagas M.H., Zuardi A.W., Tumas V., Pena-Pereira M.A., Sobreira E.T., Bergamaschi M.M., dos Santos A.C., Teixeira A.L., Hallak J.E., Crippa J.A.** Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2014, Bd. 28, 11, 1088-1098.
175. **Cuñetti L., Manzo L., Peyraube R., Arnaiz J., Curi L., Orihuela S.** Chronic Pain Treatment With Cannabidiol in Kidney Transplant Patients in Uruguay. *Transplantation Proceedings*. 2018, Bd. 50, 2, 461-464.
176. **Capano A., Weaver R., Burkman E.** Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. *Postgraduate Medicine*. 2020, Bd. 132, 1, 56-61.
177. **Hurd Y.L., Spriggs S., Alishayev J., Winkel G., Gurgov K., Kudrich C., Opreescu A.M., Salsitz E.** Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2019, Bd. 176, 11, 911-922.