

Diplomarbeit

**Cannabis - harmloses Genussmittel oder gefährliche
Droge?**

**Auswirkungen von Cannabis auf Lungenfunktion,
respiratorische Symptome, Asthma und
Lungenkrebsentstehung**

eingereicht von

Julia Marlene Buchberger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von Betreuerin

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Eva Böhm

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 5.10.2023

Julia Marlene Buchberger eh.

Danksagungen

Da meine Studienzeit an der Medizinischen Universität Graz mit dieser Arbeit zu einem Ende kommt, möchte ich die Gelegenheit ergreifen, um meine Dankbarkeit und Wertschätzung für einige besondere Menschen auszudrücken.

Zunächst möchte ich mich von Herzen bei meiner Betreuerin, Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr.ⁱⁿ rer.nat. Eva Böhm, für ihre wertvolle Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe, die mich über all diese Jahre getragen hat. Ihre Ermutigung war für mich ein stetiger Ansporn, weiterzumachen. Ebenso möchte ich mich bei meinem Partner bedanken, der in den letzten beiden Jahren unermüdlich an meiner Seite war und meine Träume und Ambitionen tatkräftig unterstützt hat. Mein Dank gilt auch meinen Freundinnen und Freunden für ihre Aufmunterung, die wertvollen Ratschläge und die gemeinsamen Momente, die mir während des Studiums als wichtiger Ausgleich gedient haben.

Ebenso bedanke ich mich bei meinen Lehrenden an der Medizinischen Universität Graz. Ihre Lehren, Weisheit und Ermutigung haben mir nicht nur Wissen, sondern auch eine Leidenschaft für die Medizin vermittelt, die ich für den Rest meines Lebens tragen werde.

Mit dem Abschluss dieses Lebensabschnitts öffnet sich ein neuer und ich blicke gespannt auf die Gelegenheit, mein erworbenes Wissen und meine Fähigkeiten im klinischen Alltag anzuwenden und weiterzuentwickeln. Auch wenn meine Zeit als Studentin zu Ende geht, werde ich mein Leben lang eine Lernende bleiben.

Zusammenfassung

Cannabis ist weltweit die am häufigsten konsumierte Droge und zugleich ein Heilmittel, das große Hoffnungen für zukünftige therapeutische Ansätze weckt. Angesichts der zunehmenden Liberalisierung des Freizeitkonsums und der allmählichen Integration in die westliche Schulmedizin ist ein umfassendes Verständnis der Auswirkungen von Cannabis auf den menschlichen Körper von entscheidender Bedeutung. Insbesondere der inhalative Konsum wirft Fragen bezüglich der Auswirkungen auf die Atemwege auf, weshalb diese Arbeit einen näheren Blick auf die Effekte auf die Lunge wirft.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine umfassende Literaturanalyse durchgeführt, um den aktuellen Stand der Forschung sowie etwaige Forschungslücken in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und Lungenfunktion, respiratorischen Beschwerden, Lungenkrebs und Asthma zu identifizieren. Hierbei wurde insbesondere auf Online-Datenbanken wie PubMed und Google Scholar zurückgegriffen. Die durchgeführten Recherchen ergaben, dass Cannabis-Konsum mit einer Reduktion des FEV₁/FVC-Verhältnisses, einer Steigerung der forcierten Vitalkapazität, dem Auftreten von Atemwegsbeschwerden, insbesondere Bronchitis-ähnlichen Symptomen, sowie mit dem Auftreten von Asthma in Verbindung gebracht werden kann. Hingegen erscheint der Zusammenhang mit Lungenkrebs als umstritten oder unwahrscheinlich. Es ist jedoch festzuhalten, dass die Evidenzlage, insbesondere hinsichtlich Asthma und Lungenkrebs, als begrenzt angesehen werden muss.

Abstract

Cannabis is the world's most widely used drug and also a remedy that raises high hopes for future therapeutic approaches. With the increasing liberalization of recreational use and gradual integration into mainstream Western medicine, a comprehensive understanding of the effects of cannabis on the human body is crucial. Inhalant use, in particular, raises questions regarding its effects on the respiratory system, which is why this thesis takes a closer look at its effects on the lungs.

As part of this thesis, a comprehensive literature review was conducted to identify the current state of research as well as any research gaps regarding the relationship between cannabis use and lung function, respiratory symptoms, lung cancer, and asthma. In particular, online databases such as PubMed and Google Scholar were used. The research conducted revealed that cannabis use can be associated with a reduction in the FEV1/FVC ratio, an increase in forced vital capacity, the occurrence of respiratory symptoms, particularly bronchitis-like symptoms, and the occurrence of asthma. In contrast, the association with lung cancer appears to be controversial or unlikely. It should be noted, however, that the evidence base, particularly with regard to asthma and lung cancer, is considered limited.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Keine Veröffentlichungen erfolgt.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1. EINLEITUNG	3
1.1. CANNABIS	3
1.1.1. GESCHICHTE	4
1.1.2. VERWENDUNG	5
1.1.3. PHARMAKOLOGIE	9
1.1.3.1. DAS ENDOCANNABINOID-SYSTEM	9
1.1.3.2. PHYTOCANNABINOIDE	11
1.1.3.3. MEDIZINISCHE ANWENDUNG.....	12
1.2. PHYSIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DER LUNGE	14
1.2.1. PHYSIOLOGIE	14
1.2.2. PATHOPHYSIOLOGIE	16
1.2.3. VORSTELLUNG DER RELEVANTEN KRANKHEITSBILDER	17
1.3. ZIELSETZUNG.....	19
2. METHODEN	20
3. ERGEBNISSE	21
3.1. AUSWIRKUNGEN VON CANNABIS AUF DIE GESUNDE LUNGE	21
3.1.1. LUNGENFUNKTION.....	21
3.1.2. RESPIRATORISCHE SYMPTOME.....	27
3.2. ASSOZIATION MIT LUNGENKREBS	30
3.3. ASSOZIATION MIT ASTHMA BRONCHIALE	33
4. DISKUSSION	38
4.1. AUSWIRKUNGEN VON CANNABIS AUF DIE GESUNDE LUNGE	40
4.2. ASSOZIATION MIT LUNGENKREBS	54
4.3. ASSOZIATION MIT ASTHMA BRONCHIALE	61
5. LITERATURVERZEICHNIS	69

Abkürzungsverzeichnis

%FEV ₁	Relative Einsekundenkapazität
%FVC.....	Relative forcierte Vitalkapazität
2-AG.....	2-Arachidonoylglycerol
AEA.....	Anandamid
AOR.....	Adjusted Odds Ratio
CB1.....	Cannabinoid-Rezeptor 1
CB2.....	Cannabinoid-Rezeptor 2
CBD.....	Cannabidiol
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD.....	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DSM-III-R.....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. überarbeitete Auflage
eCBs.....	Endocannabinoide
ECS.....	Endocannabinoid-System
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FEV ₁ /FVC.....	Tiffeneau-Index
FRC.....	Funktionelle Residualkapazität
FVC.....	Forcierte Vitalkapazität
HR.....	Hazard Ratio
HRCT.....	High Resolution Computer Tomography

HWZ.....Halbwertszeit

KI.....Konfidenzintervall

L.....Liter

min.....Minuten

MMEF.....Maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % FVC

O₂.....Sauerstoff

OR.....Odds Ratio

Raw.....Atemwegswiderstand

RR.....Relatives Risiko

RV.....Residualvolumen

sGaw.....Spezifische Atemwegsleitfähigkeit

SMG.....Suchtmittelgesetz

THC..... Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

TL, CO/VA.....Diffusionskapazität

TLC.....Totale Lungenkapazität

VA.....Alveolarvolumen

vs.....versus

1. Einleitung

1.1. Cannabis

Cannabis L., auch unter dem Namen Hanf bekannt, stellt botanisch gesehen eine Gattung innerhalb der *Cannabaceae* dar, deren wichtigste Spezies *Cannabis sativa L.* mit deren drei Subspezies, *C. sativa* subsp. *Sativa*, *C. sativa* subsp. *Indica* und *C. sativa* subsp. *Ruderalis* ist (1). Die Klassifikation von *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis* als Subspezies ist nicht unumstritten, von manchen Forschern werden sie auch als Spezies gesehen (1). Wenn im Folgenden von *Cannabis* die Rede ist, bezieht sich das üblicherweise auf die Spezies *Cannabis sativa L.*.

Die Cannabis-Pflanze synthetisiert zahlreiche phytochemische Substanzen, wie Terpene, Phenolverbindungen und Phytocannabinoide (2). Die unterschiedlichen Wirkungen der Pflanze werden insbesondere den Phytocannabinoiden, von denen mittlerweile über 100 verschiedene bekannt sind, zugeschrieben, womit diese die aktiven Komponenten von Cannabis darstellen (3). Daher sind Phytocannabinoide, die vorwiegend in den Trichomen der weiblichen Cannabisblütenstände vorkommen, für das Verständnis von Cannabis als Rausch- und Heilmittel von besonderer Bedeutung (4). Die Sequenzierung des *Cannabis sativa*-Genoms war Wegbereiter für die fortschreitende Identifikation der einzelnen Bestandteile der Pflanze (5). Die bekanntesten Vertreter der Phytocannabinoide sind Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD) und Cannabigerol, wobei ausschließlich THC eine wesentliche Psychoaktivität aufweist (4). Die Konzentrationen der einzelnen Cannabinoide unterscheiden sich sowohl unter den einzelnen Subspezies, als auch substanziiell zwischen den einzelnen Pflanzenteilen (6).

Während „Marihuana“ im allgemeinen Sprachgebrauch häufig als Synonym für Cannabis gebraucht wird, bezeichnet es im botanischen Kontext Cannabis-Pflanzen mit THC-Konzentrationen von $\geq 0.3\%$ und dient so der Abgrenzung zu (Industrie-)Hanf, der durch einen THC-Gehalt von $< 0.3\%$ definiert wird (4). Im englischen Sprachgebrauch ist auch von „drug-type cannabis“ und „fiber-type cannabis“ die Rede (7,8). Nach Jahrzehnten von Kreuzungen und Züchtungen hat die Unterscheidung der Cannabis-Pflanzen hinsichtlich ihrer botanischen Taxonomie zunehmend an Bedeutung verloren, weswegen eine Unterscheidung nach THC-Gehalt zeitgemäßer ist (1). Cannabinoid-Messungen in „drug-type cannabis“ ergaben THC-Konzentrationen von $0.8 - 6\%$ (als Anteil des

Trockengewichts) in den Blättern bzw. 3.4 – 20 % in den Blüten sowie CBD-Konzentrationen von 0.3 - 1.1 % in den Blättern bzw. <0.06 - 1.1 % in den Blüten (2). In „fiber-type cannabis“ wurden hingegen THC-Konzentrationen von 0.2 % (Blätter) bzw. 7.6 % (Blüten) und CBD-Konzentrationen von 0.2 – 2 % (Blätter) bzw. 0.6 - 8.6 % (Blüten) nachgewiesen (2).

Eine aktuelle Studie legt zudem nahe, dass der THC-Gehalt in Cannabisprodukten im Verlauf der letzten Jahrzehnte kontinuierlich zugenommen hat (9). Darüber hinaus hat auch der Konsummodus einen wesentlichen Einfluss auf die Konzentration im verwendeten Produkt (6).

1.1.1. Geschichte

Dank paleobotanischer Forschung kann die Kultivierung der Cannabis-Pflanze heute bis auf vor 11 700 Jahren in Zentralasien zurückverfolgt werden (10). Es wird davon ausgegangen, dass die Pflanze bereits damals für unterschiedliche Zwecke genutzt wurde, wie etwa zur Herstellung von Seilen und Netzen aus den Fasern, als Nahrungsmittel oder zur Ölgewinnung aus ihren Samen (10). Insbesondere archäologische Funde von Hanfschnurmarkierungen auf Töpferwaren aus dieser Zeit bestätigen, dass Hanf eine der ältesten Nutzpflanzen der Erde darstellt (11,12). Aus derselben Region gibt es zudem Hinweise, dass Cannabis bereits 950 v. Chr. als psychoaktive Substanz in Verwendung war (10). Über Nomadenströme und Handelswege breitete sich die Pflanze in weiterer Folge in die angrenzenden Länder und später auf den europäischen Kontinent aus (10). Hanf wurde bereits um 8 000 v. Chr. in der Türkei zur Kleidungsherstellung und um 4 000 v. Chr. im Südosten Chinas als Nahrungsmittel genutzt (11). Im ältesten Arzneibuch der Welt, auf mündlichen Überlieferungen aus der Zeit des chinesischen Kaisers Shen-Neng um ca. 2 800 v. Chr. basierend, wird zudem bereits auf die psychoaktive und therapeutische Wirkung von Cannabis hingewiesen (11). Aus dem Buch geht hervor, dass Cannabis bereits damals zur Behandlung von Abgeschlagenheit, rheumatischen Beschwerden, Malaria, als entzündungshemmendes Mittel sowie bei Hautkrankheiten eingesetzt wurde (12). Der Gebrauch im Rahmen von Schamanismus, welcher unter nordischen Nomadenvölkern in Asien weit verbreitet war, könnte ebenfalls substanziell zur Ausbreitung der Pflanze innerhalb des asiatischen Kontinents beigetragen haben (11).

In der ayurvedischen Medizin wird Cannabis bereits seit Tausenden von Jahren als Heilmittel für Schmerzen, Angststörungen, Übelkeit sowie zur Stimmungshebung eingesetzt (10). Ebenso spielte Cannabis in Ländern wie China und Ägypten bereits früh eine wichtige Rolle als Heilpflanze sowie einige Zeit später im römischen Reich (10,11). Während Cannabis im Mittelalter bereits in weiten Teilen Europas bekannt war, gelangte die Pflanze erst im Zuge der Kolonialisierung auf den amerikanischen Kontinent. (12). In der westlichen Medizin erlebte Cannabis vor allem von Ende des 19. bis Anfang des 20. Jahrhunderts eine goldene Ära, als unter anderem bekannte Persönlichkeiten wie die österreichische Kaiserin Sissi auf seine heilenden Eigenschaften zurückgriffen (10).

Nachdem sich im Laufe des 19. Jahrhunderts der medizinische Gebrauch innerhalb der westlichen Welt zunehmend etabliert hatte, folgte im 20. Jahrhundert aufgrund von Vorbehalten bezüglich der psychoaktiven Wirkung eine Kehrtwende in Richtung zunehmender Beschränkungen des Cannabis-Konsums (11). Ein Meilenstein in der Geschichte von Cannabis war schließlich die Entdeckung des Endocannabinoid-Systems in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, dessen weitere Erforschung wieder den potenziellen therapeutischen Gebrauch in den Fokus rückte (10). Auf die Entschlüsselung der THC-Struktur im Jahre 1964 folgte 1988 die Charakterisierung des ersten Cannabinoid-Rezeptors im Gehirn einer Ratte und wenige Jahre später die Isolation des ersten Endocannabinoids (10). Im Jahre 1985 erfolgte die erste Zulassung von Dronabinol, einem synthetischen THC-Analogen, durch die Federal Drug Administration der Vereinigten Staaten von Amerika für die Indikationen Übelkeit und Gewichtsverlust im Rahmen einer Chemotherapie (11).

Heute stellt Cannabis zum einen die weltweit am meisten verbreitetste und konsumierte Droge dar, zum anderen erlangt es nun im 21. Jahrhundert dank der fortschreitenden medizinischen Forschung weiter an Bedeutung als Heilmittel (13).

1.1.2. Verwendung

Cannabis wird in sämtlichen über den Globus verteilten Ländern konsumiert. Laut dem World Drug Report 2023 ist Cannabis nach wie vor die am meisten konsumierte Droge (13). Es wird geschätzt, dass 2021 etwa 4.3 % der Weltbevölkerung Cannabis konsumierte (13).

Hinsichtlich des Konsums von Cannabis bzw. Cannabiserzeugnissen ergeben sich verschiedene Konsummodi: die Inhalation via Joint, Pfeife, Wasserpfeife, oder Zigarre sowie die Ingestion von Getränken oder Lebensmitteln („Drinkables“ bzw. „Edibles“)

(6,14). Im medizinischen Bereich ist insbesondere die oromukosale bzw. sublinguale Anwendung von Sprays weit verbreitet, wobei auch Tinkturen häufig zum Einsatz kommen (14). Selten hingegen erfolgt die Applikation transdermal, intravenös, intraartikulär oder rektal (14).

Für den Konsum werden unterschiedliche Cannabisprodukte herangezogen. So werden sowohl Cannabiskraut (getrocknete Cannabisblüten), Cannabisharz (Haschisch) als auch aus Harz gewonnenes Cannabis-Öl verwendet (6). In den USA und Kanada lag der Anteil an Cannabis-Konsument*innen mit Verwendung getrockneter Cannabisblüten zuletzt bei etwa 80 %, womit dies weiterhin - trotz der zunehmenden Verfügbarkeit einer breiten Palette an Cannabisprodukten - die vorherrschende konsumierte Produktart darstellt (13). Für den Konsum als Rausch- bzw. Arzneimittel sind vor allem die weiblichen Cannabispflanzen von Bedeutung, da die Pflanzenhaare ihrer Blütenstände die höchste Konzentration an aktiven Komponenten, den Phytocannabinoiden, aufweisen (4). Von wesentlicher Bedeutung ist zudem die weit verbreitete Praktik, Cannabis gemeinsam mit Tabak - vorwiegend in Form von Joints mit beigemischttem Tabak - zu konsumieren (15). Während dies beispielsweise in Europa und Australasien die häufigste Konsumform (77 – 91 % bzw. 21 - 52 %) darstellt, ist es in Nord- und Südamerika weniger gängig (4 – 16 %) (15).

Verlässliche Zahlen zu den Beweggründen Cannabis zu konsumieren, sei es aus Freizeitgründen oder zum therapeutischen Gebrauch, liegen nicht vor. In den letzten Jahren bis Jahrzehnten hat sich jedoch insbesondere der Cannabis-Gebrauch zu medizinischen Zwecken zunehmend etabliert. Im Jahr 2021 war der medizinische Gebrauch von pharmazeutischen Cannabinoid-haltigen Zubereitungen weltweit bereits in 64 Ländern in irgendeiner Form geregelt, wie etwa durch Gesetze oder Leitlinien (13). In zumindest 34 dieser 64 Länder war der Konsum von Produkten auf Cannabisbasis, inklusive der Rohpflanze, zu therapeutischen Zwecken für ausgewählte Krankheitsbilder zugelassen (13). In Europa wird die medizinische Cannabis-Verwendung in zumindest 32 Ländern geregelt (13).

In Österreich unterliegen Anbau, Besitz und Vertrieb der Cannabis-Pflanze dem Suchtmittelgesetz (SMG) und sind bis auf Ausnahmen verboten (16). Davon sind nach Anlage der Suchtgiftverordnung Blüten- und Fruchtstände sowie Nutzhansorten, deren THC-Gehalt 0.3 % nicht übersteigt, ausgenommen (17). Rechtlich gesehen, setzt ein Konsum den Besitz voraus und so ergibt sich die Rechtslage zum Konsum von

Cannabisprodukten. Aus der Suchtgiftverordnung geht zudem hervor, dass sich die Einordnung von Cannabis als Suchtgift auf THC mit seinen Isomeren und stereochemischen Varianten und nicht auf die Pflanze als solches bezieht (17). Nach dieser Auffassung stellt CBD kein Suchtgift dar, wodurch sich der zunehmend florierende Markt an CBD-haltigen Produkten erklärt sieht. In § 6a des SMG wird zudem der Anbau von Pflanzen der Gattung Cannabis zwecks Gewinnung von Suchtgift für die Herstellung von Arzneimitteln geregelt (16). Darüber hinaus liefert § 8 des SMG, der unter gewissen Voraussetzungen die Verwendung suchtmittelhaltiger Arzneimittel zur medizinischen Behandlung vorsieht, die gesetzliche Grundlage für die therapeutische Anwendung von Cannabis-basierten Arzneimitteln (16).

Innerhalb des medizinischen Gebrauchs dominieren der Konsum von Ölen sowie oralen Lösungen, wobei eine Scoping Review zur Cannabis-Anwendung unter onkologischen Patient*innen einige weitere Administrationswege und -formen, wie Edibles, Kapseln, Tabletten, oromukosale Sprays, Rauchen, Vaporisieren, Zäpfchen, als auch topische und intramuskuläre Anwendung ergeben hat (18). Die vielfältigen Administrationsmodi ergeben sich aus der Tatsache, dass der medizinische Gebrauch von Cannabis- bzw. Cannabinoid-basierten Arzneimitteln in manchen Ländern bzw. US-amerikanischen Bundesstaaten weniger streng geregelt wird und dadurch insbesondere magistrale Zubereitungen über unterschiedliche Administrationswege angewandt werden (13). Die Zulassungen von Arzneispezialitäten sind hingegen klar auf einzelne Administrationswege beschränkt, wie etwa die oromukosale Anwendung von Sativex® (19).

Im Allgemeinen legt der derzeitige Stand der Forschung eine therapeutische Wirkung von Cannabis bzw. Cannabinoiden bei (chronischen) Schmerzen, Muskelspastizität, Krampfanfällen, Übelkeit und Erbrechen sowie zur Appetitanregung nahe. Weitere Einzelheiten dazu werden im Abschnitt 1.1.3 näher erläutert.

Wenn auch Cannabis großes therapeutisches Potential aufweist, ist sein Gebrauch auch mit wesentlichen Beeinträchtigungen und etwaigen Nebenwirkungen bis hin zu Langzeitschäden verbunden. So kommt es sowohl zu unmittelbaren als auch teilweise andauernden Beeinträchtigungen von exekutiven Gehirnfunktionen, wie Aufmerksamkeit, Konzentration, Entscheidungsfindung, Planung, Arbeitsgedächtnis, Hemmung, Impulsivität, Risikoabwägung sowie motorischer Koordination (20,21). Daraus ergibt sich auch eine erhöhte Unfallgefahr im Straßenverkehr beim Fahren unter Cannabis-Konsum

(22). Daneben kann es im Rahmen von Cannabis-Konsum auch zu psychotischen Symptomen, wie Halluzinationen, Verfolgungswahn, Affektverflachung und Antriebslosigkeit, sowie zu Angst und Depression kommen (23). Im Allgemeinen besteht ein Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und diversen psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere mit chronischen Psychosen wie Schizophrenie (24,25). Diese Assoziation ist bei Konsum in der Adoleszenz sowie bei Vorliegen diverser genetischer Polymorphismen noch stärker ausgeprägt (24). Das jugendliche Gehirn ist besonders anfällig für langfristige Schäden durch Cannabis, da im Laufe der Pubertät fundamentale neurobiologische Umbauprozesse stattfinden (25). In diesem Zeitraum ist die Dichte des Cannabinoid-Rezeptors CB1 im Gehirn, der im folgenden Unterkapitel noch näher beleuchtet wird, besonders hoch (24). Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen chronischem Cannabis-Konsum während der Pubertät und strukturellen Veränderungen im Gehirn beobachtet, die sich in Form eines übermäßigen Verlusts von grauer Substanz manifestieren (25).

Aufgrund seiner Interaktion mit dem Belohnungssystem im Gehirn birgt Cannabis zudem - in erster Linie THC-vermittelt - ein nicht unwesentliches Suchtpotential in sich (26). Neben neuropsychiatrischen Folgen und Nebenwirkungen ist auch auf negative Auswirkungen auf Herzkreislaufsystem und Atemwege hinzuweisen. Beschrieben wurde unter anderem ein Zusammenhang von Cannabis-Konsum mit Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck und erhöhtem Risiko für Myokardinfarkt (27) sowie - bei inhalativem Konsum - mit Lungenkrebs, bullösem Emphysem und COPD (28). Beim Rauchen von Cannabis kommt noch hinzu, dass Cannabis-Rauch neben Phytocannabinoiden noch zahlreiche weitere chemische Verbindungen enthält, von welchen einige schwer gesundheitsschädlich sind – unter anderem kanzerogen, mutagen, teratogen oder anderweitig toxisch (29). Bei konkomitanten Tabak-Konsum, wie etwa aufgrund von Tabak-Zugabe in Joints, kommt zudem das Risiko für die breite Palette an Tabak-bedingten Langzeitschäden hinzu (30).

Neben dem Konsum als Rauschmittel und Heilmittel findet Cannabis in Form von Industriehanf-Sorten breite Anwendung für eine Vielzahl von Zwecken. Dazu gehören die Herstellung von Textilien, Papier, Lebensmitteln (wie Hanfsamen und daraus gewonnenes Speiseöl), Tierfutter, Farben, Biokraftstoffen, biologisch abbaubaren Kunststoffen sowie Baumaterialien (31).

1.1.3. Pharmakologie

1.1.3.1. Das Endocannabinoid-System

Obwohl Cannabis bereits seit Tausenden Jahren als Rausch- und Heilmittel verwendet wird, sind genauere Mechanismen, die seinen unterschiedlichen Wirkungen zugrunde liegen, erst seit jüngerer Zeit bekannt. Dafür war die Entdeckung, dass Phytocannabinoide in ein körpereigenes neuromodulatorisches Netzwerk, das Endocannabinoid-System (ECS), eingreifen, von fundamentaler Bedeutung (32). Dieses neuromodulatorische Netzwerk erstreckt sich vor allem über das zentrale Nervensystem, ist aber ebenso in peripheren Organen zu finden (32). Das ECS stellt einen wichtigen Bestandteil des Nervensystems von Menschen dar, ist jedoch auch in der Tierwelt, beispielsweise im Gehirn primitiver Primaten, weit verbreitet (12). Das ECS besteht im Wesentlichen aus Cannabinoid-Rezeptoren (CBs), wobei hier CB1 und CB2 am besten erforscht sind, deren Liganden, den Endocannabinoiden (eCBs) mit ihren bekanntesten Vertretern Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), und Enzymen, die für Synthese, Transport und Abbau der eCBs zuständig sind (32). Neben CB1 und CB2 umfasst das ECS noch zahlreiche weitere Rezeptoren, wie z.B. GPR55 und TRPV1(33). Biochemisch gesehen sind endogene Cannabinoide Signal-Lipide, die Cannabinoid-Rezeptoren aktivieren (32). Für das Verständnis der Komplexität des ECS ist es wichtig zu bedenken, dass es sich bei den meisten CBs um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren handelt, die mit einer funktionellen Selektivität einhergehen (32). Daraus ergibt sich, dass unterschiedliche Liganden durch die Bindung an denselben Rezeptor unterschiedliche Signalwege auslösen und damit verschiedene Wirkungen erzielen können. Darüber hinaus können sich die Liganden in ihrer Wirksamkeit unterscheiden. So löst das Phytocannabinoid THC, ein CB1-Agonist, durch die CB1-Bindung eine um einiges schwächere Signalantwort aus als das endogene Cannabinoid 2-AG oder synthetische Cannabinoide (32).

Das Endocannabinoid-System spielt eine wichtige Rolle in zahlreichen physiologischen Prozessen und Funktionen, wie kognitive Funktionen, Stimmungsregulierung, Belohnung, Schmerzmanagement, Appetit, Fett- und Glukosestoffwechsel, Neurogenese, Neuroprotektion, Entzündung, Funktionen des Immunsystems, Kontraktilität der glatten Muskulatur, Zellproliferation und mehr (34). CB1-Rezeptoren finden sich hauptsächlich im Nervensystem, wobei sie im ZNS zu den am häufigsten vorkommenden Rezeptoren zählen und dort an der Regulation multipler Neurone, wie etwa GABAerge, dopaminerge,

glutaminerge oder cholinerge, beteiligt sind (34). Daneben kommt CB1 jedoch auch in peripheren Organen, wie Leber, Darm, Fettgewebe, Haut und auf Immunzellen vor (12,32). Innerhalb des zentralen Nervensystems finden sich die CB1-Rezeptoren primär in Regionen, die Stimmung sowie motorische und kognitive Funktionen kontrollieren, i.e. Amygdala, Großhirnrinde, Hippocampus, Kleinhirn und Basalganglien (35). Über CB1-Aktivierung werden demnach psychoaktive Effekte vermittelt (32). Von Interesse für die vorliegende Arbeit ist darüber hinaus die CB1-Expression in den Bronchien, wo insbesondere THC zu einer sequentiellen Hemmung der cholinergen Bronchokonstriktion führt (36). CB2-Rezeptoren sind hingegen besonders auf Zellen des Immunsystems, und zum Teil auf von Pathologien betroffenen Nervenzellen exprimiert (32). Über die Bindung von CB2 auf Mikroglia-Zellen etwa wird ein entzündungshemmender Effekt vermittelt (32).

Darüber hinaus ist das ECS Teil eines antinozizeptiven Systems, wobei sowohl periphere als auch zentrale Rezeptor-Aktivierung zu einer Dämpfung der Schmerz-Transmission führt (34). Hier spielen sowohl CB1 als Modulator somatischer Schmerzen, als auch der CB2-Rezeptor, welcher hinsichtlich seiner Bedeutung bei neuropathischen Schmerzen zunehmend erforscht wird, eine Rolle (34). Die Aktivierung von CB1-Rezeptoren scheint zudem über die Modulation exzitatorischer Bahnen eine krampflösende Wirkung zu entfalten, wodurch sich ein Angriffspunkt für die Therapie von Krampfanfällen sowie von Spastizität ergibt (34). CBD entfaltet hingegen seine antikonvulsive Wirkung über komplexere Mechanismen, wie etwa negative allosterische Modulation von CB1 (34). Eine Aktivierung von CB1 wirkt angstlösend und antidepressiv, wobei neuere Studien auch bei CB2 eine stimmungshobende Wirkung nahelegen (34). Abhängigkeit wird primär über eine CB1-Aktivierung vermittelt, wohingegen eine CB2-Aktivierung einer Suchtentwicklung entgegenwirkt (34). CB1 ist Appetit-anregend, während CB2 appetitzügelnd agiert (34). Über CB1-Signalwege wird zudem Übelkeit und Erbrechen gelindert (37).

Die endogenen Cannabinoide 2-AG und AEA fungieren als Liganden für sowohl CB1 und CB2, wobei 2-AG an beiden Rezeptoren rein agonistisch und AEA partiell agonistisch wirkt (38). Die beiden Liganden führen jedoch nicht immer auf die gleiche Weise zu den zuvor beschriebenen Effekten. So entfaltet 2-AG seine anxiolytische Wirkung etwa über CB2-Aktivierung, während AEA diese über eine CB1-Aktivierung erzielt (38). Analgetische Wirkungen werden von 2-AG über Bindung an beide CB-Rezeptoren vermittelt, während sie von AEA vordergründig über CB1 erzielt werden (38).

1.1.3.2. Phytocannabinoide

In dieses komplexe System greifen nun auch exogene Cannabinoide ein, wobei für diese Arbeit insbesondere Phytocannabinoide von Interesse sind.

THC, das wohl bekannteste Phytocannabinoid, entfaltet seine Wirkung zum einen als partieller Agonist an CB1 und CB2, wobei es für CB1 eine höhere Affinität aufweist (2), und zum anderen über die Modulation weiterer Rezeptoren, wie 5HT₃-, Glycin- und μ -Opioidrezeptoren (39). Über die Aktivierung von neuronalen CB1 kommt es auf präsynaptischer Ebene zu einer Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung (39). Die psychoaktiven Effekte, welche über CB1-vermittelte Modulation von u.a. GABAerger und glutamaterger Transmission vermittelt werden, umfassen Euphorie, kognitive Defizite, Angst, veränderte Wahrnehmung bis hin zu Paranoia (12). Darüber hinaus führt THC zu einer Abnahme der Körpertemperatur, Schmerzstillung, verlangsamten Bewegungen, Katalapsie und einer Appetitsteigerung (12).

CBD fungiert am CB1-Rezeptor hingegen als negativ allosterischer Modulator, wodurch es den Effekten von beispielsweise THC entgegenwirkt (39). Am CB2-Rezeptor agiert CBD als Antagonist bzw. inverser Agonist (39). Wie THC interagiert auch CBD mit zahlreichen weiteren Rezeptoren, wie verschiedenen Serotonin-Rezeptoren, σ -Opioidrezeptoren und GABA-Rezeptoren (39).

Bei CBD und THC handelt es sich um lipophile Moleküle. Bei inhalativer Gabe weist THC eine Bioverfügbarkeit von 5 - 30 % und CBD von ca. 31 % auf. Die Pharmakokinetik bei intravenöser Administration ist als vergleichbar anzusehen, wobei hier die Schwankungen durch individuelle Inhalationscharakteristika und unterschiedliche Inhalationsgeräte wegfallen und damit die Bioverfügbarkeit konstanter ist. Die oromukosale Gabe von THC bzw. CBD geht mit einer geringeren und die perorale Gabe - aufgrund des hepatischen First-Pass-Effektes - mit der geringsten Bioverfügbarkeit von ca. 6 % einher. Plasmaspitzenkonzentrationen werden bei THC bzw. CBD nach 3 - 10 Minuten (min) bei inhalativer Gabe bzw. nach bis zu 120 min bei peroraler Gabe erreicht. Beide Phytocannabinoide verteilen sich rasch in gut vaskularisierte Teile des Körpers, wie Lunge, Gehirn und Herz. Bei chronischem Konsum kommt es hingegen zu einer Akkumulation im Fettgewebe. Die Metabolisierung der beiden Cannabinoide erfolgt hepatisch über verschiedene Cytochrome, was einen Angriffspunkt für Interaktionen ergibt. Im Falle von

THC weisen einzelne so entstandene Metaboliten eine Psychoaktivität auf, die Wirkung von einzelnen CBD-Metaboliten ist jedoch noch weitgehend unbekannt. Was die Elimination betrifft, zeigt sich bei THC eine initiale Halbwertszeit (HWZ) von 6 min. Die terminale HWZ beläuft sich bei THC auf 22 Stunden und bei CBD auf 24 – 31 Stunden. Bei chronischem Konsum wurde zudem eine Verlängerung der terminalen HWZ beobachtet. (40)

1.1.3.3. Medizinische Anwendung

Aus pharmakologischer Perspektive wird bei Cannabinoid-basierten Medikamenten zunächst zwischen natürlichen (Cannabis per se sowie aus der Pflanze extrahiertes CBD und THC) und synthetischen Verbindungen (synthetische Analoga von THC und CBD) unterschieden (6).

Trotz der vielfältigen therapeutischen Ansatzpunkte innerhalb des Endocannabinoid-Systems ist die Arzneimittelentwicklung aufgrund der komplexen Involvierung des ECS in zahlreiche körperliche Prozesse auf diesem Gebiet herausfordernd. Beispielhaft ist hierfür der synthetische CB1-Antagonist Rimonabant, der 2006 von der Europäischen Arzneimittelagentur für Adipositas, Dyslipidämie und Diabetes mellitus Typ II zugelassen wurde und drei Jahre später aufgrund gravierender Nebenwirkungen wie schwerer Depressionen und Suizidalität wieder zurückgezogen werden musste (33).

In Österreich sind derzeit vier Cannabis- bzw. Cannabinoid-basierte Arzneimittel zugelassen. Sativex[®], dessen Wirkstoff Nabiximols aus THC- und CBD-haltigen Cannabis-Extrakten besteht, ist als oraler Spray zur Zusatzbehandlung bei mittelschwerer bis schwerer Spastik im Rahmen einer Multiplen Sklerose zugelassen (19,41). Die häufigsten Nebenwirkungen von Sativex[®] sind (vorübergehende) Schwindelanfälle und Müdigkeit in den ersten paar Wochen nach Therapiebeginn (19). Ebenso sind inzwischen die beiden Cannabinoide CBD und THC als Wirkstoffe zugelassen. Für Dronabinol, synthetisch hergestelltes Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, welches in Österreich ausschließlich als magistrale Zubereitung in Form von Kapseln oder Tropfen erhältlich ist, liegt keine eng definierte Indikation vor (17,42,43). Eine Erhebung ergab, dass Dronabinol in Österreich etwa zur Appetitsteigerung, zur Spastizitätsbehandlung bei Querschnittslähmung oder Multipler Sklerose, als Antiemetikum und als Analgetikum in der Palliativmedizin eingesetzt wird (43). Häufig beschriebene Nebenwirkungen sind Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen,

Schwindel, Somnolenz, Euphorie, paranoide Reaktionen und abnormes Denken (44). CBD ist hingegen in Form des 2019 von der EU zugelassenen Arzneimittels Epidyolex® ab dem Alter von zwei Jahren als orale Lösung zur adjuvanten Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom, dem Dravet-Syndrom und tuberöser Sklerose zugelassen (41,45). Bei Epidyolex® umfassen häufige Nebenwirkungen Somnolenz, Appetitverminderung, Diarrhö, Fieber, Müdigkeit und Erbrechen, weniger häufig kommt es zu Leberzellschädigung (45). Nabilon, ein synthetisches Cannabinoid mit struktureller und pharmakodynamischer Ähnlichkeit mit THC, ist unter dem Namen Canemes® als Kapsel zur Zweitlinientherapie bei chemotherapiebedingter Übelkeit und Erbrechen zugelassen (33,41,46). Im Rahmen einer Nabilon-Therapie sind zahlreiche häufige Nebenwirkungen beschrieben, wie Somnolenz, Ataxie, Konzentrationsschwierigkeiten, Kopfschmerzen, Euphorie, Dysphorie, Schlafstörungen, Sehstörungen, Vertigo, Hypotonie, Mundtrockenheit sowie Übelkeit (46).

Neben den beschriebenen zugelassenen Indikationen werden die erwähnten Arzneimittel auch hinsichtlich weiterer Krankheiten erforscht. So erwies sich beispielsweise bei Nabiximols eine Wirkung bei Spastizität im Rahmen von Amyotropher Lateralsklerose (47). Sowohl etablierte als auch neue Cannabinoid-basierte Arzneimittel werden gegenwärtig als Therapie bzw. Symptomlinderung bei Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Posttraumatischer Belastungsstörung, Angststörungen, Schlafstörungen, Opioid-Abhängigkeit, Tourette-Syndrom, Krebsarten wie Kolorektales, Pankreas-, Lungen- und Mamma-Karzinom, Glaukom und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht (33).

Es gibt Vermutungen, dass weitere Verbindungsklassen der Cannabis-Pflanze, wie Flavonoide, Terpenoide, Lignane und Alkaloide, mit den Phytocannabinoiden synergistisch agieren, wenn auch der Mechanismus dieses „Entourage-Effektes“ nicht bekannt ist und dessen Existenz teils in Frage gestellt wird (33). Sollte sich diese Hypothese bewahrheiten, würde dies eine therapeutische Überlegenheit von Pflanzenextrakten gegenüber synthetischen Cannabinoiden nahelegen.

1.2. Physiologie und Pathophysiologie der Lunge

1.2.1. Physiologie

Die Lunge ist ein parenchymatöses Organ innerhalb des knöchernen Thorax. Sie besteht aus zwei Lungenflügeln, die durch die beiden Hauptbronchien, die aus der Trachea hervorgehen, miteinander verbunden sind. Der rechte Lungenflügel besteht aus drei Lungenlappen, während der linke Lungenflügel aus zwei Lungenlappen besteht. Die beiden Hauptbronchien verzweigen sich innerhalb der beiden Lungenflügel weiter, um schließlich in den Alveolen, zu enden. Die Lunge wird von nahezu allen Seiten vom knöchernen Thorax umschlossen, mit Ausnahme der kaudalen Seite, wo sie an das Zwerchfell grenzt, welches eine wesentliche Rolle als Atemmuskel spielt. Weitere Atemmuskeln sind die Zwischenrippenmuskeln, die durch ihre Kontraktion eine Ausdehnung des Thorax bewirken. Die Atmung erfolgt durch die periodische Kontraktion der Atemmuskulatur. Während Einatmen durch die muskelbedingte Brustkorberweiterung einen aktiven Prozess darstellt, erfolgt Ausatmen rein durch die passiven Rückstellkräfte des Thorax bei Erschlaffen der Atemmuskulatur. (48)

Die Hauptfunktion der Lunge besteht im Wesentlichen in der Oxygenierung des Blutes und gleichzeitig der Ausscheidung von Kohlenstoffdioxid (CO_2). Die erfolgreiche Durchführung dieser Aufgabe hängt zum einen von der Ventilation, zum anderen von der Perfusion und schließlich von der zurückzulegenden Diffusionsstrecke beim Gasaustausch ab. Der Gasaustausch findet auf Ebene der Alveolen aufgrund der alveolokapillären Partialdruckdifferenz statt. Hierbei erfolgt einerseits der Transfer von eingeatmetem Sauerstoff (O_2), den der Körper als Brennstoff für die Energiegewinnung benötigt, vom Alveolarraum in die Kapillaren. Andererseits wandert CO_2 , ein Abbauprodukt des körperlichen Energiestoffwechsel, von den Kapillaren in die Alveolen, von wo es abgeatmet wird. Die Atemregulation erfolgt über das Atemzentrum im Hirnstamm. Dies ermöglicht eine Anpassung der Atmung an die Bedürfnisse des Körpers, einschließlich der Reaktion auf abnehmende O_2 -Konzentrationen und erhöhte CO_2 -Konzentrationen im Blut. Durch den Lungenkreislauf fließt das gesamte Herzzeitvolumen, wenn auch die Verteilung des Blutes innerhalb der Lungen stark von der Belüftung der einzelnen Alveolen und der damit verbundenen O_2 -Konzentration abhängt, wobei eine Minderbelüftung zu einer eingeschränkten Durchblutung führt. (48)

Darüber hinaus können über die Lunge Säure-Basen-Entgleisungen kurzfristig kompensiert werden, da mit der Abatmung von CO_2 auch indirekt Säuren ausgeschieden werden.

Da die Lunge durch die Atmung wie kein anderes inneres Organ der Außenwelt exponiert ist, verfügt sie über eine Reihe von Abwehrmechanismen. Zu diesen pulmonalen Abwehrmechanismen zählen die mechanische Barriere, die durch die sich in Richtung der Alveolen verjüngenden Atemwege entsteht, die mukoziliäre Clearance, bei der Fremdpartikel und Keime über einen Schleimfilm aus der Lunge transportiert werden, sowie humorale und zelluläre Abwehrmechanismen. (49)

Zusätzlich fungiert der Lungenkreislauf als eine Art Filter- und Lyse-Station für Thromben, die aus dem Körperkreislauf in die Lunge gelangen, wodurch verhindert wird, dass diese Emboli in die Hirngefäße gelangen. In extremen Fällen kann dies jedoch zu einer symptomatischen Lungenarterienembolie führen. (50)

Von wesentlicher Bedeutung für diese Arbeit ist, dass die Lungenfunktion unter anderem anhand von statischen und dynamischen Lungenvolumina quantifiziert werden kann. Physiologische Einflussfaktoren auf diese Volumina sind Geschlecht, Körpergröße und Alter. Darüber hinaus bilden sich auch diverse pulmonale Krankheitsbilder in der Veränderung der Lungenvolumina ab, die man grob in obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen bzw. Ventilationsstörungen unterteilen kann. (51)

Zunächst zu den statischen Lungenvolumina: Die totale Lungenkapazität (TLC) ist das Lungenvolumen nach maximaler Inspiration und beträgt beim Gesunden etwa 6 – 6.5 Liter (L). Die Vitalkapazität beschreibt das Lungenvolumen, welches tatsächlich bei maximalem Bedarf genutzt werden kann. Es berechnet sich aus der Differenz der Volumina bei maximaler In- bzw. Expiration mit Normwerten bei 4.5 – 5.0 L. Das Residualvolumen (RV) ist wiederum jenes Volumen, das nach maximaler Expiration in der Lunge verbleibt und sich somit der Ausschöpfung entzieht (Normwert: ca. 1.0 – 1.5 L). Das Atemzugvolumen ist das Volumen, das innerhalb eines Atemzyklus ein- und wieder ausgeatmet wird. Das inspiratorische Reservevolumen ist das Volumen, welches nach normalem Einatmen noch zur weiteren Inspiration zur Verfügung steht und liegt physiologisch bei 3.0 – 3.5 L. Dem gegenüber steht das expiratorische Reservevolumen, das nach normalem Ausatmen noch zur Expiration zur Verfügung steht (Normwert bei ca. 1.5 L). Die funktionelle

Residualkapazität (FRC) hingegen ist das pulmonale Restvolumen nach normalem Ausatmen (ca. 2.5 – 3 L). (51)

Dem gegenüber stehen dynamische Lungenvolumina. So können die maximale bzw. mittlere Atemstromstärke, die Einsekundenkapazität (FEV_1 ; das Volumen, das nach maximaler Inspiration unter maximaler Anstrengung innerhalb einer Sekunde ausgeatmet werden kann), die forcierte Vitalkapazität (FVC; das gesamte Volumen, das nach maximaler Inspiration unter maximaler Anstrengung ausgeatmet werden kann) sowie das Verhältnis der beiden (FEV_1/FVC), der Tiffeneau-Index ermittelt werden. Während FVC meist in absoluten Zahlen angegeben wird (Normwert bei 4.5 – 5.0 L), wird FEV_1 üblicherweise als Prozentanteil des alters- und geschlechtsspezifischen Normwertes (physiologisch bei $\geq 90\%$) angeführt. (51)

Neben der Messung von Lungenvolumina, geben Atemwegswiderstand, Atemwegsleitfähigkeit und Diffusionskapazität (TL , CO/VA) weiteren Aufschluss über die Lungenfunktion.

1.2.2. Pathophysiologie

Die Hauptfunktion der Lunge, die Oxygenierung des Blutes, kann durch Störungen auf Ebene der drei Einflussfaktoren, nämlich Ventilation, Perfusion und Diffusion, in Mitleidenschaft gezogen werden. Obstruktive, wie etwa Asthma bronchiale und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), sowie restriktive Ventilationsstörungen, z.B. durch eingeschränkte Atemmechanik oder Verlust bzw. Verdrängung von Lungengewebe, führen somit zu einer Beeinträchtigung auf Ebene der Ventilation. Der Gasaustausch kann etwa im Rahmen eines toxischen Lungenödems, einer Lungenentzündung, eines Emphysems sowie durch pulmonale Neoplasien behindert sein. Die Durchblutung kann beispielsweise durch pulmonale und systemische Erkrankungen, die zu einem erhöhtem Lungengefäßwiderstand, führen, eingeschränkt sein. Manche Lungenerkrankungen gehen jedoch mit Störungen auf mehreren Ebenen einher. (52)

Ätiologisch gesehen kann die Lunge direkt von externen Krankheitserregern (wie z.B. Pneumokokken oder Influenzaviren), exogenen Noxen (z.B. Rauchgase, Zigarettenrauch) oder Allergenen (z.B. Pilzsporen), von körpereigenen Immunzellen (im Rahmen einer Autoimmunerkrankung) sowie von Krebszellen pulmonalen Ursprungs geschädigt werden. Sekundäre Schäden entstehen hingegen beispielsweise als Folge von Herzerkrankungen, im

Rahmen einer pulmonalen Thromboembolie oder durch pulmonale Metastasen. Kann dagegen keine Ursache eruiert werden, wird von einer idiopathischen Genese gesprochen, wie etwa bei der idiopathischen Lungenfibrose.

1.2.3. Vorstellung der relevanten Krankheitsbilder

Bei COPD handelt es sich um eine „nicht vollständig reversible, chronische obstruktive Atemwegserkrankung mit dauerhafter Entzündung der Bronchialschleimhaut, die sich durch Husten, Auswurf und Belastungsdyspnoe zeigt“ (53). Asthma hingegen ist eine „chronisch-entzündliche, obstruktive Atemwegserkrankung mit anfallsweise auftretender Dyspnoe (Asthma-Anfall) infolge reversibler Bronchialverengung und bronchialer Hyperreaktivität“ (54). Trotz einiger charakteristischer klinischer Unterscheidungsmerkmale ist die Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder nicht immer einfach (55).

Sowohl COPD als auch Asthma zählen zu den obstruktiven Ventilationsstörungen und zeigen ähnliche Veränderung der Lungenfunktionsparameter, nämlich eine Verminderung von FEV₁ und der FEV₁/FVC-Ratio sowie eine Zunahme des Atemwegswiderstands (51). Das wesentliche Unterscheidungsmerkmal in der Diagnose ist die Reversibilität der Lungenfunktionsbeeinträchtigung durch β_2 -Sympathomimetika bei Asthma-Patient*innen (56).

COPD entsteht in erster Linie durch Rauchen (sowohl aktives als auch passives) und Luftverschmutzung, einschließlich Feinstaub, Schwefeldioxid und Stickstoffdioxid (53). Bei Asthma unterscheidet man hingegen zwischen allergischem Asthma bronchiale (bedingt durch Pollen, Hausstaubmilben, Tierhaare, Schimmelpilzsporen, etc.) und nicht allergischem Asthma bronchiale, das durch Infekte, Anstrengung oder Analgetika getriggert sein kann (54).

Im Rahmen der Diagnostik wird bei Verdacht auf eine der beiden Erkrankungen zunächst eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt, sowohl vor als auch nach Gabe von inhalativen Bronchodilatoren (56,57). Dies erfolgt in der Regel mittels Spirometrie. Bei Asthma werden zusätzlich Bronchoprovokationstests und eine Überwachung des expiratorischen Spitzenflusses durchgeführt (56). Die Diagnose von Asthma bronchiale kann bei einer passenden Anamnese mit episodischem, provoziertem Auftreten von Husten, Giemen oder Atemnot sowie dem Nachweis einer reversiblen expiratorischen Atemwegsobstruktion gestellt werden (56). Bei COPD dienen zusätzliche Testverfahren, wie

Laboruntersuchungen, Thorax-Röntgenaufnahmen sowie in manchen Fällen Thorax-CT-Aufnahmen hingegen dem Ausschluss von Differentialdiagnosen und der Erfassung von Komorbiditäten (57). Eine COPD kann diagnostiziert werden, wenn eine nicht reversible obstruktive Ventilationsstörung mit entsprechenden Symptomen vorliegt und keine andere Erklärung hierfür gefunden werden kann (57). Was die Lungenfunktion betrifft, liegt eine COPD ab einem Tiffeneau-Index < 0.7 bzw. $< 70\%$ vor, während bei Asthma nicht immer eine Atemwegsobstruktion nachweisbar ist (55).

Neben COPD und Asthma ist auch Lungenkrebs eine Erkrankung des Atmungssystems von äußerster Relevanz. Für kaum eine andere Krebsart besteht ein so starker Zusammenhang zwischen dem Krebs und einem einzelnen Risikofaktor wie bei Lungenkrebs, bei dem dieser Risikofaktor das Rauchen von Tabakprodukten ist (58). Daraus ergibt sich, dass die meisten Lungenkrebsfälle verhindert werden könnten. Darüber hinaus besteht eine Assoziation mit berufsbedingter und umweltbedingter Exposition gegenüber Karzinogenen, wie Asbest, Radon und Rauch aus Holzverbrennungen (58). Die Diagnose Lungenkrebs wird anhand pathologischer Befunde im Rahmen histopathologischer Analysen einer Gewebe-Biopsie oder von Pleuraflüssigkeit gestellt (59). Die mikroskopische Analyse ist einerseits entscheidend für die definitive Identifizierung eines primären Lungenkrebses und andererseits, unter Verwendung genetischer Tests und Immunhistochemie, für die Subklassifizierung des Krebses, was erhebliche therapeutische Auswirkungen hat (59). Nach der Diagnosestellung werden üblicherweise eine Reihe von weiteren Testverfahren, insbesondere zum Staging der Erkrankung, durchgeführt (59).

Obwohl die Prognose bei Lungenkrebs vom histologischen Subtyp, der Ausdehnung bzw. dem Vorhandensein von Metastasen, molekularen Parameter sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand abhängt, wird sie im Allgemeinen als eher ungünstig eingestuft (60).

COPD und Asthma bronchiale sind hingegen (meist) chronische Erkrankungen, die eine kontinuierliche medikamentöse Therapie erfordern (61,62).

1.3. Zielsetzung

Das Hauptziel dieser Arbeit besteht darin, die Auswirkungen von Cannabis auf die Lunge genauer zu untersuchen und zu analysieren. Dies beinhaltet die Bewertung verschiedener Parameter der Lungenfunktion, die Identifizierung von respiratorischen Beschwerden, die Bewertung des potenziellen Risikos für Lungenkrebs und die Untersuchung möglicher Assoziationen mit Asthma bronchiale. Genauer wurden für diese Diplomarbeit folgende spezifische Ziele festgelegt:

1. Eine umfassende Literaturanalyse durchzuführen, um den aktuellen Forschungsstand im Zusammenhang mit Cannabis-Konsum und den oben genannten lungenbezogenen Aspekten zu erfassen.
2. Die identifizierten Studien kritisch zu bewerten, um die Qualität der verfügbaren Evidenz einzuschätzen.
3. Die Auswirkungen von Cannabis auf die FEV₁/FVC-Ratio, FEV₁, FVC sowie auf weitere Lungenfunktionsparameter zu analysieren und mögliche Veränderungen in der Lungenfunktion aufzuzeigen.
4. Die Prävalenz von Atemwegsbeschwerden, wie Husten, Sputum und Giemen bei Cannabis-Konsument*innen zu untersuchen.
5. Den Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und dem Risiko für Lungenkrebs kritisch zu bewerten und widersprüchliche Erkenntnisse in der Literatur zu analysieren.
6. Den potenziellen Einfluss von Cannabis auf die Entstehung und Verschlechterung von Asthma bronchiale genauer zu untersuchen und eventuelle Assoziationen zu ermitteln.

Durch die Erreichung dieser Ziele soll ein genaueres Bild der Auswirkungen von Cannabis auf die Lunge ermöglicht werden. Dies soll einen Beitrag zur wissenschaftliche Grundlage dieses Themas leisten und zukünftige Debatten hinsichtlich dem therapeutischen Gebrauch von Cannabis und die Auswirkungen auf die Atemwege unterstützen.

2. Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine Literaturrecherche in Form eines narrativen Reviews durchgeführt. Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde in erster Linie auf Onlinedatenbanken zurückgegriffen, wobei Datenbanken wie Pubmed, OvidSP, UpToDate und Google Scholar verwendet wurden. Für die Arbeit wurden aktuelle Leitlinien, Artikel, Reviews sowie Buchinhalte in deutscher und englischer Sprache als Informationsquellen herangezogen und entsprechend zitiert.

Die Suche in den erwähnten Datenbanken bezog sich auf geeignete Open-Access-Publikationen mit einem Erscheinungsdatum ab 01.01.1990 und basierte auf folgenden Suchbegriffen: „cannabis and lung“, „marijuana and lung“, „cannabis pulmonary effects“, „marijuana pulmonary effects“, „cannabis and asthma“, „marijuana and asthma“, „cannabis and lung cancer“, „marijuana and lung cancer“, „cannabis and pulmonary cancer“ und „marijuana and pulmonary cancer“. Die aufscheinenden Arbeiten wurden in weiterer Folge bezüglich der erhobenen Zielgrößen durchleuchtet, ohne Einschränkungen bezüglich Studiendesign, Alter oder Geschlecht der Proband*innen.

Für die Beantwortung der Fragestellung nach der Auswirkung auf die Lungengesundheit im Allgemeinen wurden diejenigen Studien miteingeschlossen, welche Lungenfunktionsparameter oder das Auftreten von respiratorischen Beschwerden analysierten. Auf diese Weise fanden sich zehn Studien, von welchen neun die Lungenfunktion und sieben das Auftreten respiratorischer Beschwerden untersuchten. Obwohl ursprünglich ein quantitativer Vergleich angestrebt wurde, war aufgrund verschiedenartiger Studienpopulationen und unterschiedlicher Datenauswertung mit inhomogenen Zielgrößen schlussendlich nur eine qualitative Analyse möglich.

Für die Beantwortung der spezifischeren Fragestellung zur Assoziation mit Lungenkrebs bzw. Asthma wurden aufgrund der geringen Anzahl an Suchergebnissen alle Studien miteingeschlossen, die diese Fragestellung im weiteren Sinne behandelten. Daher sind die entsprechenden Studien, insbesondere die zum Thema Asthma, sehr heterogen. Mit den je sieben Studien zum Thema Asthma bzw. Lungenkrebs wurde ein qualitativer Vergleich durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Auswirkungen von Cannabis auf die gesunde Lunge

3.1.1. Lungenfunktion

In einer kanadischen Multicenterstudie von Tan et al, die 2019 im *European Respiratory Journal* erschienen ist, wurde per Querschnittsanalyse in einer Stichprobe von 5 291 (COLD, Canadian Obstructive Lung Disease) der Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und einer spirometrisch definierter COPD näher beleuchtet (63). Die Teilnehmer*innen waren bei Einschluss mindestens 40 Jahre alt. In der im Anschluss durchgeführten longitudinalen Studienphase wurde die Dynamik der Einsekundenkapazität im Verlauf der Zeit untersucht (63). Für diese Phase wurden aus der COLD-Population 1 285 Teilnehmer*innen rekrutiert, die CanCOLD-Kohorte, bestehend aus Teilnehmer*innen mit spirometrisch definierter COPD und einer etwa gleich großen Kontrollgruppe von Nichtraucher*innen und ehemaligen Raucher*innen mit normaler Lungenfunktion. Im Allgemeinen wurden folgende Gruppen auf Grundlage des Rauch-Verhaltens unterschieden: gegenwärtige Cannabis-Raucher*innen, gegenwärtige Tabak-Raucher*innen, gegenwärtige Cannabis- und Tabak-Raucher*innen und Nie-Raucher*innen. Die aufsummierte Cannabis-Exposition wurde in Joint-Jahren angegeben und in milde (1 - 5 Joint-Jahre), moderate (> 5 - 20 Joint-Jahre) und hohe (> 20 Joint-Jahre) Exposition gruppiert.

In der Querschnittsanalyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer kumulativen Exposition von über 20 Joint-Jahren und COPD (63). Darüber hinaus konnte ein signifikanter Trend zwischen zunehmender kumulativer Cannabis-Exposition und COPD erfasst werden (63). Außerdem wurde ein Interaktionseffekt zwischen Cannabis- und Tabakrauchen in Bezug auf das FEV₁/FVC-Verhältnis beobachtet (63).

In der Längsschnittanalyse wurde bei gegenwärtigen und vergangenen Cannabis-Raucher*innen mit ≥ 20 Joint-Jahren im Vergleich zu Nichtraucher*innen eine signifikant stärkere Abnahme der FEV₁ beobachtet und zwar um 29.6 mL/Jahr mehr als bei der Vergleichsgruppe (63). Bei allen Tabak-Raucher*innen mit ≥ 20 Pack Years war dieser Wert hingegen nur um 21.1 mL/Jahr erhöht (63). Auch hier wurde ein Interaktionseffekt von Cannabis und Tabak beobachtet. Das Muster der FEV₁-Abnahme bildete sich ebenso bei der Entwicklung der FVC im Lauf der Zeit ab (63). Darüber hinaus beobachteten Tan et al., dass

sich das Ausmaß der FEV₁-Abnahme bei einer kumulativen Tabak-Exposition von ≥ 20 Pack Years bei begleitendem Cannabis-Konsum signifikant erhöhte (63). Bei der Subgruppenanalyse jener mit > 20 Joint-Jahren bildete sich eine signifikant erhöhte Abnahme der FEV₁ um 30.9 mL/Jahr bei gegenwärtigen Cannabis-Raucher*innen und um 27.1 mL/Jahr bei ehemaligen Cannabis-Raucher*innen ab (63).

In einer Querschnittsanalyse der multizentrischen SPIROMICS-Studie ("Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study") von Morris et al., die 2018 im *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases* publiziert wurde, wurde die Auswirkung von Cannabis auf Lungenfunktion, respiratorische Symptome und die Entwicklung von radiologisch bestätigtem Emphysem in einer Studienpopulation von gegenwärtigen und ehemaligen Tabakraucher*innen ergründet (64). Die SPIROMICS-Studie umfasste Proband*innen im Alter zwischen 40 und 80 Jahren. Morris et al. rekrutierten aus dieser Studienpopulation für ihre Querschnittsanalyse 2 304 Teilnehmer*innen, von welchen 49 % nie, 43 % in der Vergangenheit und 8 % zum Zeitpunkt der Studie Cannabis konsumierten. In Bezug auf Tabak- und Cannabis-Konsum wurden folgende Unterkategorien definiert: gegenwärtiger Konsum von Cannabis und Tabak; gegenwärtiger Konsum von Cannabis und Tabak-Konsum in der Vergangenheit; derzeitiger Tabak-Konsum ohne vergangenen Cannabis-Konsum; vergangener Tabak-Konsum mit/ ohne vergangenen Cannabis-Konsum. Zusätzlich wurde nach Joint-Jahre in 0 Joint-Jahre, < 10 Joint-Jahre, 10 - 20 Joint-Jahre und > 20 Joint-Jahre stratifiziert.

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion ergaben sich bei ehemaligen und gegenwärtigen Cannabis-Konsument*innen, sogar nach Bereinigung, eine signifikante Erhöhung sowohl in den absoluten, als auch relativen Werten von FEV₁ und FVC (64). Darüber hinaus erwies sich bei gegenwärtigen Cannabis-Konsument*innen, auch nach Bereinigung, eine signifikant erhöhte FEV₁/FVC-Ratio (64). Bei der Untergruppe mit > 20 Joint-Jahren bildete sich eine signifikante Erhöhung der FEV₁, der relativen forcierten Vitalkapazität (%FVC) sowie der absoluten FVC ab (64). Die signifikante Erhöhung von relativer und absoluter FVC konnte auch bei den Untergruppen mit 10 - 20 und 0 - 10 Joint-Jahren beobachtet werden (64).

Bei der Analyse der High Resolution CT-Aufnahmen (HRCT) fiel ein signifikanter Zusammenhang zwischen gegenwärtigem oder früherem Cannabis-Konsum und einer geringeren Emphysem-Prävalenz auf (64). Zudem zeigte die Untersuchung bei diesen beiden

Gruppen eine signifikante Erhöhung an Gewebevolumen (64). Während ehemalige Cannabis-Konsument*innen signifikant erhöhtes Airtrapping aufwiesen, fand sich dieser Effekt bei gegenwärtigen Cannabis-Konsument*innen nicht (64). Bei der Analyse der Untergruppen wurde bei jenen mit 0 - 10 und 10 - 20 Joint-Jahren ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko für Airtrapping beobachtet (64).

Um die kombinierte Wirkung von Tabak und Cannabis zu ergründen, wurden die Studiendaten zusätzlich nach gegenwärtigem Tabakkonsumstatus gruppiert. Hier zeigte sich bemerkenswerterweise bei Tabak-Rauchenden ohne jeglichen Cannabiskonsum im Vergleich mit jenen, die gegenwärtig weder Tabak noch Cannabis konsumierten, ebenfalls eine signifikante Erhöhung von FEV₁, der relativen Einsekundenkapazität (%FEV₁), FVC, %FVC und FEV₁/FVC-Ratio (64). Auch der gegenwärtige Konsum von beiden Substanzen war mit einer signifikanten Erhöhung von FEV₁, %FEV₁, FVC und %FVC assoziiert (64).

2015 veröffentlichten Kempker et al. eine Querschnittsanalyse der Kohorte der National Health and Nutrition Examination Survey, kurz NHANES, im *Annals of the American Thoracic Society* (65). Für die Analyse wurden zwei aufeinanderfolgende NHANES-Zyklen (2007 - 2008 und 2009 - 2010), in welchen einmalig auch Spirometrie-Parameter und umfassende Details zum Drogen-Konsum erhoben wurden, herangezogen.

In der vollständigen Studienpopulation von 6 723 Proband*innen wurde die unmittelbare Auswirkung von Cannabis-Konsum auf die Lungengesundheit analysiert. Hierfür wurde eine etwaige Assoziation zwischen der Anzahl der Tage mit Cannabis-Konsum innerhalb der letzten 30 Tage mit dem Auftreten von Atemwegs-Erkrankungen, Husten, Sputum-Auswurf und Verkühlung, sowie mit Lungenfunktionsparametern untersucht (65). Als Resultat wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen jedem weiteren Tag Cannabis-Konsum mit einer Zunahme der %FVC und einer Abnahme des FEV₁/FVC-Verhältnisses beobachtet (65). Ein Einfluss auf die %FEV₁ konnte hingegen nicht ermittelt werden.

In einer gesonderten Analyse der 2 965 Proband*innen des NHANES-Zyklus von 2009 - 2010 wurde der Fokus hingegen auf Langzeit-Effekte von Cannabis-Konsum gelegt. Dafür wurden Lungenfunktionsparameter in Zusammenhang mit Joint-Jahren analysiert. Die Ergebnisse wiesen erst ab einer kumulativen Exposition von 20 Joint-Jahren eine signifikante Assoziation mit einem FEV₁/FVC-Verhältnis < 0.7 und einer spirometrisch definierten COPD auf (65). Ähnlich wie bei den akuten Effekten, zeigte sich bezüglich der

Lungenfunktion ein ausbleibender Langzeit-Effekt auf die FEV₁, ein Anstieg der FVC und eine Abnahme des FEV₁/FVC-Verhältnisses (65).

Ein anderes Setting bietet eine Studie von Macleod et al., die 2015 im *British Journal of General Practice* erschienen ist (66). Hier wurden 500 Proband*innen in einem Gesundheitszentrum für Allgemeinmedizin in Schottland rekrutiert. Es wurde auf Grundlage von Tabak- und Cannabis-Konsum von ≥ 5 Pack Years und/oder \geq Joint-Jahr in der Krankengeschichte ausgewählt. Während etwa die Hälfte der Proband*innen Konsum von ausschließlich Tabak angab, lag bei der anderen Hälfte ein Konsum von sowohl Tabak als auch Cannabis vor (66). Bei der durchgeführten Querschnittsanalyse wurden diese beiden Gruppen zum einen hinsichtlich respiratorischer Beschwerden, wie Giemen, Husten, Auswurf von Sputum und chronischer Bronchitis befragt, zum anderen betreffend ihrer Lungenfunktion miteinander verglichen (66).

Die Spirometrie-Ergebnisse legten bei 24.3 % der Nur-Tabak-Rauchenden und bei 25.2 % der Cannabis-Rauchenden das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung nahe, definiert als FEV₁/FVC < 0.7 (66). Mit jedem Joint-Jahr wurde nach Bereinigung eine signifikante Prävalenz-Zunahme eines FEV₁/FVC-Verhältnisses < 0.7, also des Vorliegens einer spirometrisch definierter COPD, um 0.3% ermittelt (66). Beachtenswert ist, dass COPD in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Nur-Tabak-Gruppe bereits in früherem Alter auftrat (66).

In ihrer Längsschnittanalyse, die 2012 im *Journal of the American Medical Association* erschienen ist, legten Pletcher et al. nahe, dass die Auswirkungen von Cannabis auf die Lungenfunktion je nach Höhe der Exposition sehr gegensätzlich sein können (67). Im Rahmen der multizentrischen CARDIA-Studie wurden in einer Kohorte, für welche 1995 und 1996 stichprobenhaft Teilnehmer*innen zwischen 18 und 30 Jahren rekrutiert worden waren, über 20 Jahre hinweg sowohl Lungenfunktion als auch Konsum von Cannabis und Tabak erhoben (67). Pletcher et al. kategorisierten die Proband*innen danach, ob sie im Laufe der Studie zumindest einmal entweder Tabak- oder Cannabis-Konsum oder Konsum von beidem angegeben hatten.

Bei gegenwärtigem Cannabis-Konsum zeigte sich bei < 20 Episoden im vergangenen Monat ein FEV₁-Anstieg, bei mehr Episoden dagegen resultierte eine Umkehrung dieses Effektes ins Negative (67). Ein ähnliches Muster zeigte sich hinsichtlich der FEV₁-Entwicklung bei

zunehmender kumulativer Cannabis-Exposition. Während sich bei wenigen Joint-Jahren ein steiler Anstieg der FEV₁ zeigte, fiel diese Kurve mit zunehmenden Joint-Jahren wieder ab und wendete sich ins Negative (67). Die Wende ins Negative bei sowohl > 25 Episoden pro Monat als auch > 40 Joint-Jahren war statistisch jedoch nicht signifikant (67). Gegenwärtiger Cannabis-Konsum war im Allgemeinen mit einer FVC-Erhöhung assoziiert, wobei dieser Effekt mit zunehmender Episodenanzahl wieder etwas abflachte (67). Mit zunehmenden Joint-Jahren wurde zunächst eine rasche FVC-Zunahme beobachtet, bei höheren Joint-Jahren blieb sie schließlich konstant und signifikant erhöht (67).

Hancox et al. untersuchten pulmonale Assoziationen im Zusammenhang mit Cannabis im Rahmen einer Längsschnittstudie mit der Dunedin-Geburtenkohorte von 1972/73, die sie 2010 im *European Respiratory Journal* veröffentlichten (68). Zum ersten Messzeitpunkt im Alter von 3 Jahren umfasste die Kohorte 1 037 Proband*innen. Zum letzten Messpunkt im Alter von 32 Jahren, ergab sich bei 23 % eine kumulative Cannabis-Exposition von > 1 Joint-Jahr (68). Besonders bei dieser Studie war, dass neben FEV₁, FVC und FEV₁/FVC auch andere Lungenfunktionsparameter wie TLC, FRC, RV, Atemwegswiderstand (*Raw*), Alveolarvolumen (*VA*), spezifische Atemwegsleitfähigkeit (*sGaw*) und Diffusionskapazität (*TL, CO/VA*) erhoben wurden.

Im Allgemeinen zeigte die Analyse zum letzten Messzeitpunkt eine signifikante Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und einer Erhöhung von FVC, TLC, FRC, RV, *Raw* und *VA*, sowie eine signifikante Erniedrigung von *sGaw* und *TL,CO/VA*, während mit FEV₁ und FEV₁/FVC keine Assoziation gefunden wurde (68). Im Wesentlichen präsentierte sich ein ähnliches Muster dieser Parameter in der Untergruppe der Tabak-Nichtraucher*innen mit Cannabis-Exposition (68). Bei dieser Untergruppenanalyse waren die Assoziationen mit Veränderungen in FVC, FRC, RV und *TL,CO/VA* jedoch nicht signifikant (68). Bei der Joint-Jahr-Analyse zeigte sich ein signifikanter Anstieg in der FVC mit jedem weiteren Joint-Jahr (68).

Einen weiteren Beitrag zu dieser Thematik lieferten Aldington et al. mit einer Querschnittsstudie, die 2007 in *Thorax* erschienen ist (69). Die Analyse wurde in einer willkürlichen Stichprobe von 339 Proband*innen, welche in die Konsum-Kategorien „nur Cannabis“, „nur Tabak“, „Cannabis und Tabak“ und „Nichtraucher*innen beider Substanzen“ eingeteilt wurden, durchgeführt. Neben Lungenfunktionsmessungen und

Erhebung respiratorischer Symptome wurden in dieser Studie auch HRCT-Aufnahmen des Thorax angefertigt.

Bei der Analyse der Lungenfunktion zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Tabak und Cannabis bei den Parametern FEV₁/FVC, FEV₁, MMEF (maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der FVC) und sGaw, was sich im Falle von FEV₁/FVC, FEV₁ und MMEF in Form einer Effektabschwächung im Vergleich zur Nur-Tabak-Gruppe abzeichnete (69). In der Nur-Cannabis-Gruppe wurde zwar eine marginal signifikante FEV₁/FVC-Reduktion, jedoch kein signifikanter Einfluss auf FEV₁ beobachtet (69). Die unter Tabak-Rauchenden beobachtete FEV₁-Reduktion, wurde jedoch durch konkomitanten Cannabis-Konsum abgeschwächt (69). Darüber hinaus wurde in der Nur-Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Nichtraucher*innen-Gruppe eine grenzwertig signifikante TLC-Erhöhung und eine signifikante sGaw-Reduktion beobachtet (69). Im Rahmen der Joint-Jahr-Analyse wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Cannabis und einer FEV₁/FVC-Reduktion, einer sGaw-Reduktion, sowie einer Erhöhung von FRC und TLC ermittelt (69). Ein Einfluss von Cannabis-Konsum auf TL,CO/VA wurde nicht beobachtet (69).

Die Analyse der HRCT-Bilder ergab eine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und herabgesetzter Lungen-Dichte (69). Es konnte jedoch keine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und einem makroskopischem Emphysem festgestellt werden (69).

Zehn Jahre vor Kempker (65) zogen bereits Moore et al. eine National Health and Nutrition Examination Survey-Kohorte (NHANES III) für eine Untersuchung der Auswirkungen von Cannabis auf die Lungengesundheit heran, welche sie 2005 im *Journal of General Internal Medicine* veröffentlichten (70). Die NHANES III-Kohorte, eine repräsentative Stichprobe der US-amerikanischen Bevölkerung, umfasste 6 728 Probanden. Im Rahmen der Querschnittanalyse wurden Proband*innen in Untergruppen von Nicht-Rauchenden, Nur-Tabak-Rauchenden und Cannabis-Rauchenden aufgeteilt (70). Moore et al. verglichen die Gruppen hinsichtlich ihrer Prävalenz von FEV₁/FVC-Verhältnissen < 70 %. Die in den Rohdaten ermittelte erhöhte Prävalenz unter Cannabis-Rauchenden hielt der Bereinigung jedoch nicht stand, sodass sich aus der anfänglichen Odds Ratio von 2.56 nach Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, aktuellem Asthma und pro Tag gerauchten Zigaretten eine AOR von 1.01 ergab (70).

In der vorliegenden Arbeit ist der älteste Beitrag zum Thema Lungenfunktion eine neuseeländische Studie von Taylor et al., welche im Jahr 2000 im Journal *Addiction* erschienen ist (71). Taylor et al. führten eine Querschnittsanalyse der Dunedin-Geburtenkohorte der Jahre 1972/1973, welche einige Jahre später von Hancox et al. für zwei Längsschnittanalysen (68,72) herangezogen wurde, zum Messzeitpunkt von 21 Jahren durch. Für die Analyse wurden Cannabis-Abhängige mittels DSM-III-R-Kriterien identifiziert (fortlaufend als „Cannabis-Gruppe“ bezeichnet) und mit Tabak-Rauchenden und Nicht-Rauchenden verglichen, wobei in beiden Vergleichsgruppen Cannabis-Konsument*innen mit geringerem Konsum-Ausmaß miteingeschlossen wurden. Das wesentliche Resultat der Studie war eine signifikant erhöhte Prävalenz von FEV₁/FVC-Ratios < 80 % in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Nicht-Rauchenden-Gruppe (35 % bzw. 20 %) (71).

3.1.2. Respiratorische Symptome

An dieser Stelle sei auf das vorangegangene Kapitel verwiesen, in dem der Großteil der für dieses Unterkapitel relevanten Studien bereits vorgestellt wurde.

So auch die 2018 publizierte Studie von Morris et al (64). In der Querschnittsanalyse der SPIROMICS-Studienpopulation wurden neben der Lungenfunktion auch respiratorische Symptome analysiert. Morris et al. konnten keine Assoziation zwischen gegenwärtigem oder früherem Cannabis-Konsum mit Giemen, Husten oder chronischer Bronchitis nachweisen (64). In den Untergruppen mit 10 - 20 Joint-Jahren und > 20 Joint-Jahren wurde jedoch häufiger Giemen angegeben (OR 2.27, 95 % KI 1.09 – 5.39; Relatives Risiko (RR): 1.66, 95 % KI 1.04 – 2.76) (64). In der Untergruppe mit > 20 Joint-Jahren zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko für chronische Bronchitis (OR 1.69, 95 % KI 1.19 – 2.39) (64).

Für ihre Analyse der unmittelbaren Auswirkungen von Cannabis-Konsum in ihrer 2015 publizierten Studie untersuchten Kempker et al. nicht nur Lungenfunktionsparameter, sondern auch das Auftreten von Atemwegs-Erkrankungen, Husten, Sputum-Auswurf und Verkühlungen (65). Die Erhebung im Rahmen der NHANES-Umfrage umfasste Husten, Erkältungen und Atemwegserkrankungen in der vergangenen Woche, Grippe, Lungenentzündungen oder Ohrenentzündungen im vergangenen Monat, sowie Giemen und Brustkorbpfefen im vergangenen Jahr (65). Diese Angaben wurden von Kempker et al. hinsichtlich einer Korrelation mit der Tagesanzahl mit Cannabis-Konsum im vergangenen

Monat untersucht. Im Wesentlichen zeichnete sich mit zunehmender Anzahl an Tagen, an denen Cannabis konsumiert worden war, ein positiver Trend in Richtung Atemwegserkrankungen, Erkältungen, Husten und Giemen ab (65).

In ihrer Studie aus dem Jahr 2015 untersuchten Macleod et al. neben der Lungenfunktion auch respiratorische Symptome auf einen Zusammenhang mit Cannabis-Konsum (66). Zum einen konnten sie in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Nur-Tabak-Gruppe ein signifikant häufigeres Auftreten von Husten (40.5 % vs. 29.8 %), Sputum (38.5 % vs. 23.4 %) und Giemen (66.3 % vs. 50.8 %) beobachten (66). Zum anderen stellten sie mit jedem weiteren Joint-Jahr einen signifikanten Anstieg des MRC-Dyspnoe-Scores um 0.2 %, von häufigem Husten um 0.3 % und von häufigem Sputum-Auswurf um 0.4 % fest (66).

Einen wesentlichen Beitrag zur Analyse von Atemwegs-Symptomen lieferten Hancox et al. 2015 mit einer Publikation im *European Respiratory Journal* (72). In der bevölkerungsbasierten Dunedin-Geburtenkohorte von 1972/1973 wurde bei 1 037 Proband*innen im Rahmen einer Längsschnittanalyse die Dynamik von respiratorischen Symptomen im Zusammenhang mit Beginn, Fortsetzung und Entwöhnung von Cannabis-Konsum ergründet. Die Proband*innen wurden nach Ausmaß ihres Cannabis-Konsums in drei Gruppen aufgeteilt: häufiger Konsum (≥ 52 -mal in den letzten 12 Monaten), gelegentlicher Konsum (< 52 -mal in den letzten 12 Monaten) und kein Konsum. An jedem der fünf Messzeitpunkte zwischen 18 und 38 Jahren wurde die Zugehörigkeit zu einer dieser Gruppen neu evaluiert.

Im Allgemeinen zeigte sich im Vergleich zu den Gruppen mit keinem oder gelegentlichem Cannabis-Konsum eine signifikante Assoziation zwischen gegenwärtig häufigem Cannabis-Konsum und morgendlichem Husten (AOR 1.97, 95 % KI 1.57 - 2.48), Sputum (AOR 2.31, 95 % KI 1.83 - 2.91) und Giemen (AOR 1.55, 95 % KI 1.23 - 1.94) (72). Auch kumulativer Cannabis-Konsum wies eine signifikante Assoziation mit diesen Symptomen, sowie mit Dyspnoe auf (72). Darüber hinaus zeigte sich bei jenen, die seit dem vorangegangenen Messzeitpunkt mit Cannabis-Konsum begonnen hatten, eine signifikante Zunahme von morgendlichem Husten (AOR 1.49, 1.03 - 2.16) und Sputum (AOR 1.91, 95 % KI 1.34 - 2.71) (72). Die Zunahme an Giemen war hingegen nicht signifikant (AOR 1.29, 95 % KI 0.90 - 1.84) (72). Bei jenen, die seit dem letzten Messzeitpunkt den Cannabis-Konsum reduziert oder gänzlich aufgegeben hatten, erwiesen sich hingegen Prävalenzen von morgendlichem Husten, Sputum und Giemen, ähnlich derer, welche weder zum

vorangegangen noch zum gegenwärtigen Messzeitpunkt häufigen Cannabis-Konsum aufwiesen (72). Fortwährender Cannabis-Konsum war mit einer signifikanten Zunahme an morgendlichem Husten assoziiert (72).

Für den letzten Messzeitpunkt mit 38 Jahren wurden zudem Assoziationen mit sowohl gegenwärtigem als auch kumulativem Cannabis-Konsum ermittelt. Während gegenwärtiger Cannabis-Konsum eine starke Assoziation mit morgendlichem Husten, Sputum und Giemen aufwies, präsentierte sich diese Assoziation bei kumulativem Cannabis-Konsum in weitaus geringerem Ausmaß (72).

Auch Aldington et al. beschrieben in ihrer Studie aus dem Jahr 2007 einen Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und respiratorischen Symptomen (69). Ihre Analyse ergab eine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und Giemen (OR 1.3, 95 % KI 1.0 – 1.6), Brust-Engegefühl (OR 1.4, 95 % KI 1.1 – 1.7), Husten (OR 1.5, 95 % KI 1.1 – 2.0), chronischer Bronchitis (OR 2.0, 95 % KI 1.4 – 2.7) und einer Asthma-Diagnose nach dem Alter von 16 Jahren (OR 1.7, 95 % KI 1.0 – 2.9) (69). Zudem ergab die Interaktionsanalyse für Tabak und Cannabis, dass wenn auch beide im Allgemeinen mit Husten assoziiert waren, dieser Effekt bei kombinierten Konsum stark abgeschwächt wurde (69).

Moore et al. analysierten in ihrer 2005 publizierten Studie neben Cannabis-Assoziationen mit Lungenfunktionsparametern auch Effekte auf respiratorische Symptome (70). Nach Bereinigung konnten sie in der Cannabis-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe der Nichtraucher eine signifikante Assoziation mit chronischer Bronchitis (OR 2.17, 95 % KI 1.11 - 4.26), Husten an den meisten Tagen (OR 2.00, 95 % KI 1.32 - 3.01), Sputum (OR 1.89, 95 % KI 1.35 - 2.66) und Giemen (OR 2.98, 95 % KI 2.05 - 4.34) feststellen (70).

In der Studie aus dem Jahr 2000 von Taylor et al. konnten signifikante Zusammenhänge zwischen Cannabis-Abhängigkeit und respiratorischen Symptomen nachgewiesen werden (71). In der Cannabis-Gruppe ergab sich im Vergleich zur Gruppe der Nicht-Rauchenden nach Bereinigung ein signifikant erhöhtes Auftreten von Giemen außerhalb einer Erkältung (AOR 1.61, 95 % KI 1.00 - 2.58), von Kurzatmigkeit bei sportlicher Betätigung (AOR 1.65, 95 % KI 1.04 - 2.63), von nächtlichem Erwachen mit Brustenge-Gefühl (AOR 1.72, 95 % KI 1.02 - 2.88) und von morgendlichem Sputum (AOR 2.44, 95 % KI 1.45 - 4.12) (71). Bei Ausschluss der Cannabis-Konsument*innen aus der Vergleichsgruppe ergab sich eine Verstärkung dieses Effektes (71).

3.2. Assoziation mit Lungenkrebs

Zhang et al. veröffentlichten 2015 im *International Journal of Cancer* eine gepoolte Analyse innerhalb des Internationalen Lungenkrebskonsortiums (73), welche 6 Fall-Kontroll-Studien aus den USA, dem Vereinigten Königreich, Kanada und Neuseeland umfasste und insgesamt 2 159 Lungenkrebs-Fälle und 2 985 Kontrollen einschloss. Zwei dieser Studien werden in diesem Kapitel zudem noch gesondert betrachtet werden (74,75). Die gepoolten Analysen wurden nach unterschiedlichen Cannabis-bezogenen Merkmalen, wie Raucher-Status (Referenz vs. Routine-Raucher), Rauchintensität in Joints pro Tag, Konsum-Dauer in Jahren, kumulativer Exposition in Joint-Jahren und Alter bei Konsum-Beginn, durchgeführt. Für all diese Analysen diente die Gruppe der Nicht-Routine-Raucher, jene Proband*innen mit weniger als einem Joint-Jahr, als Referenz. Jeder gepoolt ermittelte Effekt wurde einem Test auf Heterogenität unterzogen. Bei den Ergebnissen mit signifikanter Heterogenität, wurde die Berechnung zusätzlich gesondert ohne jene Studien, welche am meisten zur Heterogenität beitrugen, durchgeführt. Bemerkenswerterweise konnte in keiner der alle Studienteilnehmenden miteinschließenden Analysen eine wesentliche Assoziation zwischen Cannabis und Lungenkrebs gefunden werden (73). Sogar bei einer kumulativen Exposition von ≥ 10 Joint-Jahren wurde beispielsweise eine Odds-Ratio < 1 (AOR 0.94, 95 % KI 0.67 – 1.32) ermittelt (73). Eine gesonderte Datenanalyse wurde unter allen Tabak-Nichtraucher*innen durchgeführt. Allerdings mangelte es hier den Ergebnissen aufgrund sehr niedriger Fall-Zahlen in den Cannabis-Kategorien an Aussagekraft (73).

In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie (76), welche 2013 im *Cancer causes & control: CCC* erschien, untersuchten Callaghan et al. in einer schwedischen Kohorte von initial 49 321 männlichen Wehrpflichtigen im Alter von 18 bis 20 Jahren die Lungenkrebs-Inzidenz in Relation zu Cannabis-Konsum bei Studienbeginn. Vom Einschluss-Zeitpunkt 1969/1970 an wurden die landesweiten medizinischen Register für 40 Jahre auf Lungenkrebs-Fälle durchforscht. Cannabis-Rauchen wurde nach Lebenszeit-Konsum in folgende Konsum-Kategorien unterteilt: niemals, einmal, 2 - 4 Mal, 5 - 10 Mal, 11 - 50 Mal, > 50 Mal. Letztere Gruppe wurde als Gruppe mit starkem Konsum bezeichnet. 1.7 % der eingeschlossenen Männer fielen in diese Gruppe, wovon 91 % auch Tabak-Konsumangaben (76). In der initialen Kohorte wurden insgesamt 189 Fälle von Lungenkrebs identifiziert (76). In der Rohdatenanalyse wurde eine signifikante Assoziation zwischen Cannabis-Konsum jemals und Lungenkrebs ermittelt, diese Assoziation wurde jedoch nach

Bereinigung für Tabak-Konsum soweit abgeschwächt, dass sie unter das Signifikanzniveau fiel (Rohe Hazard Ratio (HR) 1.90, 95 % KI 1.30 – 2.75 vs. für Tabak-bereinigte HR 1.25, 95 % KI 0.85 – 1.83) (76). Starker Cannabis-Konsum war hingegen auch nach Bereinigung mit einem verdoppelten Risiko für Lungenkrebs in den folgenden 40 Jahren assoziiert (HR 2.12, 95 % KI 1.08 - 4.14) (76). Eine eindeutige Dosis-Wirkung-Beziehung ließ sich aus den Daten jedoch nicht ableiten (76).

Berthiller et al. publizierten 2008 im *Journal of thoracic oncology* eine gepoolte Analyse von drei Fall-Kontrollstudien aus Tunesien, Marokko und Algerien, welche bei männlichen Lungenkrebspatienten einen möglichen Zusammenhang mit Cannabis-Rauchen untersuchten (77). Gepoolt ergaben sich 430 Fälle und 778 Kontrollen, von welchen 96 % bzw. 67.8 % Tabak-Raucher waren (77). Dagegen gaben nur 15.3 % der Fälle und 5 % der Kontrollen an, jemals Cannabis geraucht zu haben (77). In den drei Studien wurde bezüglich Cannabis-Konsum zwischen jenen, welche es nie zuvor geraucht hatten, und jenen, welche es jemals geraucht hatten, unterschieden. Die Gruppe, welche angab, jemals Cannabis geraucht zu haben, wies im Vergleich zu der Gruppe jener, welche nie Cannabis geraucht hatten, auch nach Bereinigung, ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs auf (AOR 2.4, 95 % KI 1.6 - 3.8). Im Vergleich zur Referenzgruppe ohne jeglichen Cannabis- und Tabak-Konsum erwies sich unter ehemaligen Tabak-Rauchern, die zusätzlich jemals Cannabis geraucht hatten, eine höhere AOR für Lungenkrebs als unter jenen ohne Cannabis in der Vorgeschichte (AOR 4.1, 95 % KI 2.3 - 7.5 vs. AOR 11.9, 95 % KI 5.3 - 26.8) (77). Ein ähnlicher Effekt wurde auch bei gegenwärtigen Rauchern beobachtet (Untergruppe ohne jeglichen Cannabis-Konsum AOR 11.3, 95 % KI 6.2 - 20.5; Untergruppe mit Cannabis-Konsum AOR 18.4, 95 % KI 8.2 - 41.6) (77). Bei der Analyse nach Joint-Jahren zeigte sich, dass eine zunehmende Cannabis-Exposition mit einem Anstieg des Lungenkrebs-Risikos einherging (77).

Im selben Jahr publizierten Aldington et al. im *European Respiratory Journal* eine ähnliche Fall-Kontrollstudie mit Fokus auf Cannabis-Konsum (74). Die neuseeländische Studie umfasste 79 Lungenkrebs-Fälle und 324 Kontrollen im Alter von ≤ 55 Jahren. Im Allgemeinen zeigte sich unter jenen, welche jemals Cannabis geraucht hatten, im Vergleich zu Cannabis-Nichtraucher*innen ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs (bereinigtes RR 1.2, 95 % KI 0.5-2.6) (74). In der Gruppe mit > 10.5 Joint-Jahren erwies sich sogar ein Anstieg des bereinigten RR auf 5.7 (95 % KI 1.5 - 21.6) (74). In der Joint-Jahr-Analyse wurde ein

Anstieg des Lungenkrebsrisikos um 8% pro Joint-Jahr ermittelt (bereinigtes RR 1.08, 95 % KI 1.02 - 1.15) (74). Beachtenswert ist, dass das Joint-Jahr-abhängige RR das Pack Year-abhängige RR von 7% übertraf (bereinigtes RR pro Pack Year 1.07, 95 % KI 1.05 - 1.09) (74).

Hashibe et al. veröffentlichten 2006 im *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie (75), in der 1 212 Fälle mit Malignomen der Lunge oder des oberen Luft- und Verdauungstraktes mit 1 040 krebsfreien abgestimmten Kontrollen verglichen wurden und ein möglicher Zusammenhang mit kumulativem Cannabis-Konsum untersucht wurde. Obwohl sich bei der Analyse der Rohdaten, beispielsweise bei der Gruppe mit ≥ 60 Joint-Jahren im Vergleich zur Gruppe mit 0 Joint-Jahren eine erhöhte Odds für Lungenkrebs ergab (OR 1.5, 95 % KI 0.90 - 2.4), löste sich dieser Effekt nach der Bereinigung mit multiplen Störfaktoren, inklusive Tabak-Konsum, auf und kehrte sich sogar ins Gegenteil (AOR 0.62, 95 % KI 0.32 - 1.2) (75). Bei der Analyse der Gruppe mit Cannabis-Exposition unter Ausschluss jener Proband*innen, welche jemals Tabak konsumiert hatten, zeigte sich bei ≥ 1 Joint-Jahren nach Bereinigung eine Erhöhung der Odds (OR 0.52, 95 % KI 0.25 - 1.1 vs. AOR 1.1, 95 % KI 0.48 - 2.6), das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (75).

Barsky et al. lieferten mit ihrer 1998 im *Journal of the National Cancer Institute* erschienen Studie einen histopathologischen Beitrag zu diesem Thema (78). Bronchoskopisch gewonnene Bronchialschleimhaut-Biopsate und -Bürstproben von 28 Nichtrauchenden und 76 Rauchenden von Tabak und/oder Cannabis bzw. Kokain wurden von zwei verblindeten Patholog*innen unabhängig voneinander analysiert. Die Proben wurden sowohl auf histopathologische Veränderungen als auch auf mit Krebs assoziierte immunhistopathologische Marker untersucht. An histopathologischen Veränderungen zeigten sich in den Proben von Nur-Cannabis-Rauchenden (MS) im Vergleich zu Nichtrauchenden (NS) eine signifikant erhöhte Häufigkeit von Basalzellhyperplasie (66.7 % vs. 10.7 %), Stratifikation (66.7 % vs. 7.1 %), Becherzellhyperplasie (50.0 % vs. 7.1 %), Zell-Unordnung (50.0 % vs. 3.6 %), Kernvariation (50.0 % vs. 7.1 %), Mitosefiguren (16.7 % vs. 3.6 %), erhöhtes Kern-Zytoplasma-Verhältnis (50.0 % vs. 3.6 %), Basalmembranverdickung (50.0 % vs. 10.7 %) und Plattenepithel-Metaplasie (25.0 % vs. 3.6 %) (78). Die immunhistopathologische Untersuchung ergab eine nicht signifikante Überexpression von Ki-67 (92 % MS vs. 29 % NS) und EGFR (58 % MS vs. 7 % NS) (78).

Eine Überexpression von p53 wurde weder in den Proben von MS noch von NS nachgewiesen (78). Darüber hinaus wiesen die MS-Proben im Vergleich zu den NS-Proben eine nicht signifikant erhöhte Prävalenz von DNA-Ploidie (13 % vs. 5 %) und G-Aktin (13 % vs. 7 %) auf (78).

Sidney et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie, welche 1997 im *Cancer causes & control* publiziert wurde, (79) den Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und dem Auftreten von Krebs im Allgemeinen. Die Studienpopulation von 64 855 Proband*innen wurde über einen Zeitraum von durchschnittlich 8.6 Jahren bezüglich neudiagnostizierter Malignome, wie etwa Kolorektalem Karzinom, Lungenkrebs, Melanom, Prostatakrebs, Brustkrebs und Zervixkarzinom beobachtet. Für die Datenauswertung wurden Gruppen abhängig von ehemaligem und/oder gegenwärtigem Tabak- oder Cannabis-Konsum definiert: “niemals Cannabis/ niemals Tabak” als Vergleichsgruppe, “jemals Cannabis/ niemals Tabak”, “niemals Cannabis/ jemals Tabak”, “jemals Cannabis/ jemals Tabak”. Im Vergleich zur Referenzgruppe konnte bei gegenwärtigen und früheren Cannabis-Konsument*innen keine erhöhte Malignom-Inzidenz festgestellt werden (79). Auch bei der isolierten Untersuchung von Lungenkrebs ergaben sich bei gegenwärtigen und früheren Cannabis-Konsument*innen ähnliche Inzidenzen wie in der Referenzgruppe (79). Auch auf einen Zusammenhang zwischen vergangenem oder gegenwärtigem Cannabis-Konsum und Tabak-bedingten Malignomen, nach der Definition der International Agency of Research on Cancer von 1984 (80), konnte nicht rückgeschlossen werden (79). Obwohl dieses Unterkapitel primär von Lungenkrebs handelt, sei hier erwähnt, dass bei gegenwärtigen und früheren Cannabis-Konsumenten ein erhöhtes Risiko für Prostata-Krebs (RR 3.1, 95 % KI 1.0 - 9.5) und bei gegenwärtigen und früheren Cannabis-Konsumentinnen ein beinahe signifikant erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom (RR 1.4, 95 % KI 1.0 - 2.1) beobachtet wurde (79).

3.3. Assoziation mit Asthma bronchiale

Als jüngsten Beitrag diesbezüglich möchte ich hier eine großaufgestellte Fall-Kontroll-Studie von Winhusen et al. (81) vorstellen, welche 2019 im *Drug and alcohol dependence* veröffentlicht wurde. Mithilfe einer Integrationsplattform für elektronische Gesundheitsdatensätze wurde das Auftreten von Asthma, COPD und Pneumonien im

Zusammenhang mit regelmäßigem Cannabis-Konsum ergründet. Fälle wurden durch das Vorliegen von „cannabis use disorder“ (CUD) nach ICD-9/10-Kriterien und/ oder durch zumindest zwei Cannabinoid-positive - voneinander zeitlich getrennte - Urin-Drogenscreenings identifiziert. Die so generierte Cannabis-Gruppe wurde weiter in zwei Subgruppen mit und ohne „tobacco use disorder“ (TUD) nach ICD-9/10-Kriterien unterteilt. Für alle drei Fallgruppen, i.e. die Gesamtstichprobe an Fällen, die Subgruppe mit TUD und die Subgruppe ohne TUD, wurden gematchte Kontrollgruppen der gleichen Größe gebildet, von welchen sich im System weder eine CUD-Diagnose noch Cannabinoid-positive Urin-Drogenscreenings finden ließen. Für die Analyse wurden die drei Diagnosen von Interesse (Asthma, COPD und Pneumonie) nur dann herangezogen, wenn sie zeitlich nach dem ersten Hinweis auf Cannabis-Konsum im System erfasst und kodiert worden waren (81). Eine signifikant erhöhte Rate an Asthma-Diagnosen zeigte sich im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtstichprobe von 8 932 Fällen (AOR 2.13, 95 % KI 1.75 – 2.59), als auch in der TUD-Subgruppe von 4 678 Fällen (AOR 1.50, 95 % KI 1.28 – 1.76) und der Nicht-TUD-Subgruppe von 4 254 Fällen (AOR 1.86, 95 % KI 1.30 – 2.66) (81). Es sei kurz erwähnt, dass darüber hinaus in allen drei Fallgruppen ein signifikant häufigeres Auftreten von COPD und Pneumonien festgestellt wurde (81).

Noch im selben Jahr veröffentlichten Bramness et al. (82) im *BMC pulmonary medicine* ebenfalls eine Studie zum Thema Cannabis-assoziiertes Asthma. Hier wurde im Vergleich zu zuvor erschienenen Studien eine völlig neue Herangehensweise gewählt. Als Zielgröße fungierten nämlich eingelöste Verschreibungen für inhalative β_2 -Sympathomimetika bzw. Glucocorticoide. Als Grundlage für die Studie wurden die Daten von 2 602 jungen Erwachsenen aus der *Young in Norway*-Studie, im Rahmen von welcher von 1992 bis 2006 in einer Bevölkerungsbasierten Stichprobe norwegischer Jugendlicher zu vier Messzeitpunkten gesundheitsbezogene Daten erhoben wurden, herangezogen. Diese Daten wurden anschließend mit Daten zu in Apotheken abgegebenen Rezepten für Asthma-Medikamente in den darauffolgenden Jahren gekoppelt (82). Für die Auswertung wurden die Proband*innen nach Cannabis-Konsum, der zum Messzeitpunkt 4 erhoben worden war, in 3 Gruppen unterteilt: eine Referenzgruppe ohne jeglichen Cannabis-Konsum, eine Gruppe mit zumindest einmaligem Cannabis-Konsum, aber ohne Konsum in den vergangenen 12 Monaten, und eine Gruppe mit zumindest einmaligem Cannabis-Konsum in den vergangenen 12 Monaten (82). Nach Bereinigung für Geschlecht, Alter, Asthma oder Allergien nach eigener Angabe, Bildung, BMI und Tabak zeigte sich im Vergleich zur

Referenzgruppe in der Gruppe von jenen, welche in den vergangenen 12 Monaten zumindest einmal Cannabis konsumiert hatten, eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Verschreibung von Asthma-Medikamenten in den darauffolgenden Jahren (AOR 1.71, 95 % KI 1.06 - 2.77) (82). Zudem war die Verschreibung von Asthma-Medikamenten mit einer Asthma-Diagnose zum Messzeitpunkt 1, weiblichem Geschlecht, Tabak-Rauchen und steigendem BMI assoziiert (82). Somit bewerkstelligte das Studiendesign auch die Identifikation von bereits zuvor bekannten Risikofaktoren für Asthma (82).

Charilaou et al. hingegen untersuchten im National Inpatient Sample (NIS) des Healthcare cost and utilization project, einer US-amerikanischen landesweiten Stichprobe von stationären Patienten der Jahre 2002 – 2011, ob sich im stationären Bereich innerhalb von 10 Jahren ein Trend bezüglich Cannabis-Konsum abzeichnete (83). Die Studie, welche 2017 im *American Journal of Medicine* veröffentlicht wurde, identifizierte in diesem Zeitraum 2 833 567 Fälle von stationären Entlassungen, welche mit einer Kodierung für Cannabis-Abhängigkeit bzw. -Abusus gemäß ICD-9-CM-Kriterien versehen waren und welche 0.91 % der Gesamtanzahl an stationären Aufenthalten in der Datenbank ausmachten (83). Im Allgemeinen zeichnete sich im stationären Patient*innenkollektiv ein signifikanter Prävalenzanstieg von Cannabis-Abhängigkeit bzw. -Abusus ab (0.52 % im Jahr 2002 vs. 1.34 % im Jahr 2011) (83). Auch bezüglich der Asthma-Prävalenz bildete sich über die Jahre hinweg ein steigender Trend ab (83). Bei gesonderter Betrachtung von Tabak-Nichtraucher*innen, fiel unter Patient*innen mit Cannabis-Missbrauch/Abhängigkeit eine um 70 % steilere Prävalenz-Zunahme als in Patient*innen ohne Cannabis-Missbrauch/Abhängigkeit auf (83). Unter Tabak-Raucher*innen war dieser Effekt schwächer ausgeprägt und verfehlte das Signifikanzniveau (83).

Larsen et al. (84) wählten für ihre 2016 im *Respiratory Medicine* veröffentlichte Studie hingegen Oberstufenschüler*innen als Studienpopulation. Die Zielsetzung der Studie war es, den Zusammenhang zwischen Asthma und unterschiedlichen Arten des Rauchens, nämlich Zigaretten, Wasserpfeifen, Cannabis und E-Zigaretten, näher zu beleuchten (84). Dafür wurden Daten von 2 840 Oberstufenschüler*innen herangezogen, welche 2013 im Rahmen der Ontario Student Drug Use and Health Survey ebenfalls Angaben zu Asthma machten (84). Im Rahmen der Umfrage wurden zudem der sozioökonomische Status und die Schulstufe erhoben. Schüler*innen wurden als Asthmapatient*innen gewertet, wenn sie die Frage, ob ihnen jemals von medizinischer Seite gesagt wurde, Asthma zu haben, mit ja

beantworteten. Im Allgemeinen zeigte sich nach Bereinigung eine signifikante Assoziation zwischen Asthma und jeglicher Art des Rauchens (AOR 1.41, 95 % KI 1.04 - 1.93) (84). Wurden die einzelnen Arten zu Rauchen jedoch gesondert betrachtet, ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Auch die Assoziation zwischen Asthma und Cannabis-Rauchen verfehlte das Signifikanzniveau (AOR 1.311, 95 % KI 0.906 - 1.896). Dagegen zeigte sich ab der 10. Schulstufe ein signifikanter Zusammenhang mit Cannabis-Rauchen (84). Interessanterweise bestand zudem eine signifikante Assoziation zwischen Cannabis-Rauchen und niedrigem sozioökonomischen Status (84).

Ein ähnliches Setting war bereits 10 Jahre zuvor von Jones et al. (85) angewandt worden. In der 2006 im *Journal of Adolescent Health* veröffentlichten epidemiologischen Studie (85) wurden Daten von 13 222 Oberstufenschüler*innen in den USA bezüglich Tabak- und Drogen-Konsum, inklusive Cannabis-Konsum, und Asthma ausgewertet. Die herangezogenen Daten stammten von Schüler*innen der 9. bis 12. Schulstufe, welche 2003 an der „National Youth Risk Behavior Survey“ des Center of Disease Control teilgenommen hatten (85). Für die Auswertung wurden Schüler*innen mit gegenwärtigem Asthma mit Schüler*innen ohne gegenwärtiges Asthma verglichen. Innerhalb der Gruppe mit gegenwärtigem Asthma wurden darüber hinaus diejenigen mit einem Asthmaanfall in den vergangenen 12 Monaten jenen ohne Asthmaanfall gegenübergestellt. Unter allen Schüler*innen fand sich bei 16.7 % eine Diagnose von gegenwärtigem Asthma, von welchen wiederum 37.9 % einen Asthmaanfall im vorangegangenen Jahr gehabt hatte (85). In der Gruppe mit gegenwärtigem Asthma zeichnete sich eine signifikant erhöhte Rate an Cannabis-Konsum jemals (AOR 1.3, 95 % KI 1.1 - 1.6), Cannabis-Konsum vor dem Alter von 13 Jahren (AOR 1.4, 95 % KI 1.2 - 1.7) und gegenwärtigem Cannabis-Konsum (AOR 1.3, 95 % KI 1.1 - 1.6) ab (85). In der Untergruppe jener Schüler*innen, welche einen Asthmaanfall in den vergangenen 12 Monaten gehabt hatten, bestand zudem eine signifikante Assoziation mit Cannabis-Konsum vor dem Alter von 13 Jahren (AOR 1.4, 95 % KI 1.2 - 1.7) (85).

In der ein Jahr zuvor erschienen Kohortenstudie von Moore et al. (70), welche bereits im Kapitel 3.1. vorgestellt wurde und primär das Vorliegen von respiratorischen Symptomen untersuchte, wurde unter Cannabis-Raucher*innen (sowohl Nur-Cannabis-Raucher*innen als auch Cannabis- und Tabak-Raucher*innen) im Vergleich zu Nichtraucher*innen eine erhöhte Rate an Asthma festgestellt (5.8 % bei MS vs. 3.8 % bei NS) (70). Da das Vorliegen

von Asthma als Störgröße identifiziert wurde, wurden alle Auswertungen für Asthma bereinigt. Die Studienautor*innen begründeten dies damit, dass Asthmatiker*innen Cannabis möglicherweise zur Kontrolle oder Therapie ihres Asthmas gebrauchten (70).

Gaeta et al. prüften in einer 1996 publizierten prospektiven Fall-Kontroll-Studie (86) den Zusammenhang zwischen einer Asthma-Exazerbation und kürzlichem Drogenmissbrauch. Dafür wurden 100 Patient*innen, die aufgrund akutem Bronchospasmus in der Notfallstation vorstellig wurden, mit 100 Kontrollen, die dieselbe Station aus anderweitigen Gründen aufsuchten, verglichen. Drogen- und Tabak-Konsum wurde mittels Fragebögen erhoben und im Falle von Verneinung jeglichen Konsums zusätzlich durch Urin-Drogenscreening überprüft. Im Allgemeinen wurde in der Asthma-Gruppe eine erhöhte Rate an kürzlichem Substanz-Missbrauch festgestellt (44 % vs. 20 % in der Kontrollgruppe) (86). Bezüglich Cannabis-Konsum in Form von THC zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Prävalenz, da sich diese sowohl in der Fall- als auch der Kontrollgruppe auf 11 % belief (86).

4. Diskussion

Nachdem nun im vorherigen Kapitel die einzelnen Studien hinsichtlich ihrer Designs und der für diese Arbeit relevanten Ergebnisse vorgestellt wurden, wird in diesem Kapitel nun erarbeitet, inwiefern und welche Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden können. Dafür wird zunächst ein Überblick gegeben, woraufhin die einzelnen Studien vor dem Hintergrund ihrer Stärken und Limitationen beleuchtet und abschließend die Ergebnisse und deren Bedeutung zusammengefasst werden.

Hier ist es wichtig abzugrenzen, dass die Forschungsergebnisse sich in erster Linie auf den Konsum der Cannabispflanze als Ganzes anstatt auf den Konsum von daraus gewonnenen Extrakten bzw. Cannabinoiden beziehen. Die Studien zum vorliegenden Thema lassen keinen Rückschluss darauf zu, inwiefern gewisse Effekte auf Inhaltsstoffe der Cannabis-Pflanze oder auf Verbrennungsprodukte dieser zurückzuführen sind. Während in einigen Studien von Cannabis-Raucher*innen die Rede ist, sprechen andere Studienautoren von Cannabis-Konsument*innen, womit neben der Inhalation auch andere Konsumformen miteingeschlossen wurden. Obwohl der inhalative Konsum, insbesondere das Rauchen von Joints, die überwiegende Konsumform darstellt, beziehen sich die Resultate mancher Studien also nicht explizit auf diesen. Wenn auch die Beweggründe des Konsums von Cannabis in den einzelnen Studien nicht erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Konsument*innen Cannabis aus freizeitlichen und nicht zu medizinischen Zwecken nutzte, da dies auch bei zunehmendem therapeutischen Gebrauch der gängigen Praxis entspricht.

Aus den Rahmenbedingungen der Forschungsfrage selbst ergeben sich bereits einige Limitationen. So haben sich die rechtlichen Grundlagen zu Cannabis-Anbau und -Konsum in den vergangenen Jahrzehnten beträchtlich gewandelt, wodurch sich folglich die medizinische Verwendung in Industrienationen zunehmend etablierte (13). Es stellt sich die Frage, inwieweit die Vergleichbarkeit von Studien aus unterschiedlichen Ländern und mit teilweise längeren Zeitintervallen zwischen den Publikationen durch die wandelnde gesellschaftliche Konzeption und Akzeptanz von Cannabis-Konsum beeinträchtigt ist. So ist zum einen der Fortschritt der Legalisierung stark länderabhängig. Zum anderen ist zu erwarten, dass die Bereitschaft, ehrliche Auskunft über den eigenen Cannabis-Konsum zu geben, sich über die Jahre hinweg verändert hat. Ebenso können die vorherrschenden Konsummodi von Land zu Land sehr unterschiedlich sein (15). In einer schottischen

Studienpopulation etwa, konsumierten etwa 88 % der Cannabis-Konsument*innen Cannabis ausschließlich via Joints, während der verbleibende Teil Cannabis ausschließlich oder zusätzlich mithilfe von Pfeifen oder Bongs konsumierte (66). In einer neuseeländischen Studienpopulation gaben wiederum 72 % der Cannabis-Raucher*innen an, Cannabis nicht nur unter Verwendung von Joints sondern auch unter Zuhilfenahme von Pfeifen oder Bongs zu konsumieren (69). In der schottischen Studie ergab eine Erhebung der Art des konsumierten Cannabisproduktes Haschisch als die vorherrschende Produktart, während nur ein kleiner Teil Cannabiskraut rauchte (66). Vergleichende Daten zu den Konsummustern in den verschiedenen Ländern sind nicht verfügbar. An dieser Stelle ist es wichtig, erneut auf die gängige Praxis des Beimischens von Tabak in den Joint hinzuweisen (15). Nur wenige Studien haben diesem Aspekt Rechnung getragen bzw. diesen in der Datenauswertung berücksichtigt. Das bringt uns bereits zum wesentlichen Punkt der allgegenwärtigen Störgröße Tabak-Konsum. Einerseits ist dieser von Bedeutung, da der Großteil der Cannabis-Konsument*innen auch Zigaretten konsumiert - ein Muster, das sich in den meisten Studien abbildet. In einzelnen Studien wiesen sogar alle Cannabis-Konsument*innen auch Tabak-Konsum auf. Andererseits stellt auch der den Joints beigemischte Tabak eine Störgröße dar. In der überwiegenden Anzahl der Studien wurden die Ergebnisse für Tabak-Konsum bereinigt, wobei die meisten nur den Konsumstatus und wenige zusätzlich die Pack Years berücksichtigten. Darüber hinaus bereinigte nur eine einzige Studie die Ergebnisse für Pack Years, die sich aus der Praktik des Tabak-Beimischens ergaben (66). Die beobachteten Effekte können jedoch nur dann eindeutig mit Cannabis in Verbindung gebracht werden, wenn zuvor die gesamte Tabakexposition berücksichtigt wurde. Bezüglich der Datenerhebung der Einflussgröße Cannabis-Konsum verließen sich der Großteil der Studien auf die Ehrlichkeit und Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer*innen, vereinzelt wurden auch Urin-Screenings verwendet, jedoch nur zur Identifikation von Cannabis-Konsument*innen und nicht zur Quantifizierung.

In zukünftigen Studien wäre es sinnvoll, auch den Konsum weiterer Substanzen wie etwa Kokain zu erfassen, um zusätzliche potenzielle Störfaktoren berücksichtigen zu können. In Bezug auf das Studiendesign wäre ein Vergleich der Zielgrößen zwischen Cannabis-Konsument*innen mit oralem und inhalativem Konsum von großer Bedeutung. Auf diese Weise könnte die Pathogenese der in dieser Arbeit beschriebenen Phänomene weiter eingeschränkt werden. Eine erhöhte Verlässlichkeit der Ergebnisse könnte durch eine

verblindete Datenerhebung erzielt werden, bei der die Erfassung des Cannabis-Konsums erst im Anschluss an die Erhebung der Zielgrößen erfolgt.

4.1. Auswirkungen von Cannabis auf die gesunde Lunge

Im Kapitel 3.1. wurden zehn Studien vorgestellt, von denen neun die Lungenfunktion und sieben das Vorliegen respiratorische Symptom im Zusammenhang mit Cannabis-Konsum untersuchten. Da es sich größtenteils um dieselben Studien handelt, werden diese im Folgenden gemeinsam diskutiert. Unter den zehn Studien finden sich sechs Querschnittsstudien, drei Längsschnittstudien und eine Studie mit Längsschnitt- und Querschnittskomponente. Die Studien wurden zwischen 2000 und 2019 publiziert und ausschließlich in Industrienationen, wie Kanada, den USA, Neuseeland und Schottland, durchgeführt. Wesentliche Faktoren, welche die Vergleichbarkeit der Studien beeinflussen, sind unter anderem heterogene Studienpopulationen, unterschiedliche Rekrutierungsmanöver, uneinheitliche Definitionen der Konsum-Gruppen und unterschiedliche Stratifizierungen der Ergebnisse. Auch das Ausmaß der Datenerhebung unterscheidet sich unter den Studien wesentlich. Während in manchen Studien zahlreiche den Cannabis-Konsum betreffende Variablen erhoben wurden, wurden in anderen Studien nur wenige entsprechende Variablen abgefragt. Auch die Zielsetzung der Detektion kurzfristiger oder langfristiger Effekte variiert von Studie zu Studie. In nur wenigen Studien wurde die aktuelle Konsumintensität erhoben, anhand derer etwaige Kurzzeit-Effekte analysiert werden können. Dafür wurde in den meisten Studien der kumulative Cannabis-Konsum erhoben und von manchen Studienautoren auch zur Stratifizierung nach Joint-Jahren herangezogen. Hinsichtlich der Ermittlung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ist darauf hinzuweisen, dass die meisten verwendeten statistischen Modelle lediglich auf lineare Zusammenhänge ausgelegt waren. Im Folgenden werden die einzelnen Studien bezüglich ihrer Stärken und Schwächen näher beleuchtet.

Tan et al. ermittelten in der COLD-Studie, welche in Kanada durchgeführt wurde, eine signifikante Assoziation zwischen hohem kumulativen Cannabis-Konsum mit ≥ 20 Joint-Jahren und einer FEV_1/FVC -Ratio < 0.7 nach medikamentöser Bronchodilatation, spirometrisch eine COPD definierend (63). Darüber hinaus zeichnete sich mit zunehmender kumulativer Exposition ein signifikanter Trend dieser Assoziation ab (63). In der

daraufliegenden longitudinalen Studienphase (CanCOLD) erwies sich unter jenen Proband*innen mit ≥ 20 Joint-Jahren eine signifikant stärkere Abnahme der Einsekundenkapazität (63). Bemerkenswert ist auch, dass diese Abnahme in erster Linie mit der kumulativen Cannabis-Exposition und kaum mit dem aktuellen Cannabis-Raucher*innen-Status korrelierte (63). Die Stärken dieser Studie sind ihr multizentrisches Design, die Abbildung älterer Altersgruppen, da in die bevölkerungsbasierte Stichprobe ausschließlich Proband*innen im Alter von ≥ 40 Jahren eingeschlossen wurden, sowie die Repräsentativität für eben diese Gruppe. Eine weitere Stärke ist, dass in der longitudinalen Studienkomponente die Dynamik der Lungenfunktionsentwicklung im Verlauf der Zeit dargestellt werden konnte und, dass zu jedem der Messzeitpunkte Tabak- und Cannabis-Konsum erneut erhoben wurden. Hervorzuheben ist, dass die Analyse der longitudinal erhobenen Daten sowohl stratifiziert nach kumulativer Cannabis-Exposition als auch nach gegenwärtigem Cannabiskonsum-Status durchgeführt wurde. Limitationen sind die niedrige Retentionsrate von ca. 50 % in der Längsschnitt-Studie, sowie der geringe Anteil an Nur-Cannabis-Raucher*innen. Insgesamt handelt es sich um eine Studie mit hoher Aussagekraft. Die Hauptaussage der Studie ist, dass insbesondere starker Cannabis-Konsum im Verlauf der Zeit zu Lungenfunktionseinschränkungen sowie unter Umständen zu einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung führen kann. (63)

Im Kontrast dazu ermittelten Morris et al. in ihrer Querschnittsanalyse einer Untergruppe der SPIROMICS-Studienpopulation, aus ehemaligen und gegenwärtigen Tabak-Raucher*innen mit ≥ 20 Pack Years bestehend, einen signifikanten Zusammenhang zwischen ehemaligem und gegenwärtigem bzw. nur gegenwärtigem Cannabis-Konsum und einer Zunahme von FEV₁ und FVC, sowie bei gegenwärtigen Cannabis-Raucher*innen mit einer Erhöhung der FEV₁/FVC-Ratio (64). Auch bei zunehmender kumulativer Cannabis-Exposition zeichneten sich diese Assoziationen ab (64). Hinsichtlich respiratorischer Symptome wurde bei Cannabis-Raucher*innen mit ehemaligem und/oder gegenwärtigem Konsum kein signifikant vermehrtes Auftreten von Giemen, Husten oder chronischem Husten festgestellt (64). Unter jenen Cannabis-Raucher*innen mit ≥ 10 Joint-Jahren zeigte sich jedoch eine signifikante Assoziation mit Giemen (64). In der Untergruppe mit ≥ 20 Joint-Jahren erwies sich zusätzlich eine signifikante Assoziation mit chronischer Bronchitis (64). Eine Stärke dieser Studie ist zum einen, dass die Analyse sowohl nach Cannabiskonsumstatus, in Form von gegenwärtigem, früherem und niemals Konsum, als auch stratifiziert nach kumulativem Cannabis-Konsum in Joint-Jahren durchgeführt wurde.

Hervorzuheben ist, dass die eingeschlossenen Proband*innen zwischen 40 und 80 Jahren alt waren. Die Betrachtung dieser Altersgruppe ermöglicht, mit höherer Wahrscheinlichkeit Langzeitschäden von Cannabis-Konsum zu detektieren, da anzunehmen ist, dass der Konsum-Beginn bereits längere Zeit zurück liegt. Eine weitere Stärke der Studie ist die umfassende Bereinigung für zahlreiche Störfaktoren, wie Alter, Geschlecht, Rasse, %FEV₁, Tabakkonsumstatus, Pack Years und BMI. Was den Umfang der Studie betrifft, ist ihre Größe mit über 2 000 Proband*innen hervorzuheben. Limitationen stellen unter anderem der Selektionsbias dar, der durch die Einschließung von ausschließlich ehemaligen und gegenwärtigen Tabak-Raucher*innen mit ≥ 20 Pack Years entstand, wodurch die Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung, insbesondere auf Nur-Cannabis-Raucher*innen stark eingeschränkt ist. Die daraus resultierende Vergleichsgruppe aus gegenwärtigen Nichtraucher*innen beider Substanzen erscheint für die Beurteilung der Auswirkungen von Cannabis-Konsum auf die Lungenfunktion als eher ungeeignet. Anzumerken ist zudem, dass in der Publikation keine explizite Definition von ehemaligem und gegenwärtigem Cannabis-Konsum aufgeführt ist. Durch implizite Äußerungen entsteht der Eindruck, dass Proband*innen mit Konsum eines einzigen Joints in der Vergangenheit zur ersteren Gruppe bzw. eines Joints in den vorangegangenen 30 Tagen zur zweiten Gruppe gezählt wurden. Hier handelt es sich somit höchstwahrscheinlich um äußerst niedrige Zugehörigkeitsschwellen, was unter Umständen in einer Abschwächung der Cannabiskonsumstatus-bezogenen Ergebnisse resultieren könnte. Bemerkenswert ist, dass die Analyse auch unter gegenwärtigen Nur-Tabak-Raucher*innen im Vergleich zur gegenwärtigen Nicht-Raucher*innen beider Substanzen signifikant erhöhte Lungenfunktionsparameter feststellte (64). In Anbetracht der gegenwärtigen Forschungslage, die eindeutig eine Verschlechterung der Lungenfunktion bis hin zu einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung durch Tabak-Konsum besagt (87), verliert die Studie durch diesen Aspekt beträchtlich an Aussagekraft. Eine Erklärung hierfür könnte ein Informationsbias sein, beispielsweise durch fehlerhafte Messungen. Vor allem der letzte Punkt legt nahe, dass es sich um eine Studie mit niedriger Aussagekraft handelt. Da Cannabis-Konsum häufig mit Tabak-Konsum einhergeht, ist es durchaus berechtigt, der Assoziation zwischen Cannabis und etwaigen Lungen-bezogenen Folgen in einer Studienpopulation wie bei Morris et al. (64) nachzugehen. Trotzdem ist zu betonen, dass Ergebnisse einer solchen Studienpopulation folglich nicht auf Nur-Cannabis-Raucher*innen übertragen werden können. Die Studie legt nahe, dass Cannabis-Konsum zumindest unter (ehemaligen) starken Raucher*innen, im Kontrast zur vorliegenden Forschungsfrage

hinsichtlich eines nachteiligen Effektes, augenscheinlich einen positiven Effekt auf die Lungenfunktion hat (64). Da die Studie jedoch unfähig war, die bereits vorbekannte Tabakbedingte Lungenfunktions-Beeinträchtigung nachzuweisen, ist die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse in Frage zu stellen. Im Kontrast dazu ermittelte die Studie, dass starker kumulativer Cannabis-Konsum ein erhöhtes Risiko für respiratorische Beschwerden, wie Giemen und chronische Bronchitis, birgt (64).

Kempker et al. beobachteten in ihrer Querschnittsanalyse zweier kombinierter NHANES-Kohorten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Anzahl an Tagen, an denen in den vorangegangenen 30 Tagen Cannabis konsumiert wurde, und einer Zunahme von %FVC sowie einer Abnahme der FEV₁/FVC-Ratio (65). Dieser Effekt erwies sich auch bei gesonderter Analyse bezogen auf die kumulativen Cannabis-Exposition (65). Bei einer kumulativen Exposition von ≥ 20 Joint-Jahren wurde ein zweifach erhöhtes Risiko für eine FEV₁/FVC-Ratio $< 70\%$, eine COPD suggerierend, ermittelt (65). Weder in der Kurzzeit- noch in der Langzeit-Analyse konnte hingegen ein Einfluss auf die Einsekundenkapazität ermittelt werden (65). Bei der Betrachtung respiratorischer Symptome erwies sich ein zunehmender Trend von Atemwegserkrankungen und Beschwerden einer Bronchitis mit steigender Anzahl von Tagen mit Cannabis-Konsum in den letzten 30 Tagen (65). Eine wesentliche Stärke dieser Analyse ist die Durchführung in einer großen repräsentativen Stichprobe der US-Bevölkerung im Alter von 18 – 59 Jahren. Dies ermöglicht es, Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung zu ziehen. Zudem wurden zahlreiche Kovariaten, wie Tabak-Exposition, Geschlecht, Rasse, Geschlecht, ökonomischer Status, Asthma in der Vorgeschichte, Emphysem und chronische Bronchitis erhoben, für welche die Ergebnisse bereinigt wurden. Hervorzuheben ist, dass Kempker et al. mit der Erhebung der Tagesanzahl, an denen in den vorangegangenen 30 Tagen Cannabis konsumiert wurde, eine gute Abbildung des aktuellen Cannabis-Konsums gelungen ist, wodurch verlässlichere Rückschlüsse auf kurzfristige Effekte gezogen werden können. Eine Limitation ist, dass sich die Datenauswertung hinsichtlich respiratorischer Symptome auf Prozentangaben beschränkte und eine tiefgreifendere statistische Analyse verabsäumte wurde. Darüber hinaus wurden respiratorische Symptome ausschließlich bezüglich des Kurzzeit-Konsums analysiert, weshalb hier lediglich kurzfristige Effekte abgebildet wurden. Eine Analyse nach kumulativem Cannabis-Konsum hätte hingegen weiteren Aufschluss über potenzielle Langzeiteffekte geben können. Hier stellt sich nämlich die Frage, ob das Auftreten der beschriebenen respiratorischen Beschwerden mit steigender Exposition

zunimmt und ob sie etwa auch bei Cannabis-Konsumstopp persistieren. Obwohl die Studienergebnisse in Form der FEV₁/FVC-Ratio ein erhöhtes Cannabiskonsum-bedingtes Risiko für eine COPD suggerieren, ist darauf hinzuweisen, dass dieses Verhältnis nicht aus einer im Rahmen einer COPD typischerweise erniedrigten Einsekundenkapazität, sondern aus der FVC-Zunahme resultierte (65). Zusammengefasst weist die Studie hinsichtlich der Lungenfunktion eine gute Aussagekraft auf. Die Aussagekraft bezüglich respiratorischer Beschwerden ist aufgrund der Beschränkung auf deskriptive Statistik hingegen eingeschränkt. Die Studie legt nahe, dass kurzfristiger Cannabis-Konsum sowohl mit einer Verbesserung der funktionellen Vitalkapazität, als auch mit respiratorischen Beschwerden, wie etwa Symptome einer Bronchitis, einhergehen kann (65). Auch langfristiger Cannabis-Konsum scheint mit denselben Auswirkungen auf die Lungenfunktion assoziiert zu sein (65). Offen bleibt, ob der kurzzeitige Effekt auf die FVC einer Bereinigung für die kumulative Cannabis-Exposition standgehalten hätte.

Macleod et al. stellten in ihrer Studienpopulation aus Patient*innen einer allgemeinmedizinischen Praxis in Schottland eine signifikante Assoziation einer zunehmenden COPD-Prävalenz mit steigender kumulativen Cannabis-Exposition fest (66). Hinsichtlich respiratorischer Symptome erwies sich unter allen Cannabis-Raucher*innen, ohne Berücksichtigung von Kovariaten, ein signifikant häufigeres Auftreten von Giemen, Husten und Sputum (66). Bei der Analyse nach kumulativer Exposition zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen zunehmenden Joint-Jahren und vermehrtem Auftreten von häufigem Sputum, häufigem Husten sowie vermehrter Dyspnoe (66). Auch wenn es sich hier den Umfang betreffend mit 500 Proband*innen um eine kleine Studie handelt, ist auf mehrere Stärken hinzuweisen. Hervorzuheben ist unter anderem die detaillierte Cannabis-bezogene Datenerhebung. So wurden die Dauer der Konsumerioden im Laufe des Lebens, Hauptkonsumform in diesen Perioden (Haschisch oder Cannabiskraut), sowie Konsumart (Joint, Pfeife oder Wasserpfeife), Joint-Anzahl und Konsumfrequenz erhoben. Bejahten Proband*innen die Gewohnheit Joints mit anderen zu teilen, wurden sie gebeten, ihren eigenen gerauchten Anteil zu schätzen. Eine Stärke hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse ist, dass die Bereinigung, neben anderen Kovariaten, nicht nur für Pack Years aus Zigaretten, sondern in einer gesonderten Analyse auch zusätzlich für Pack Years, die sich aus dem Tabak-Beimischen in den Joint ergaben, durchgeführt wurde. Die Erhebung ergab, dass diese Praktik auf 93 % der Cannabis-Raucher*innen in der vorliegenden Studie zutraf. Die Tragweite des Effektes von beigemischem Tabak wurde in der Publikation in

einer Gegenüberstellung der beiden Modelle veranschaulicht. So gelang es Macleod et al. die Bedeutung dieser Störgröße hervorzuheben und so für zukünftige Studien die Notwendigkeit einer solchen Berücksichtigung aufzuzeigen. Wenn auch die explizite Zielgruppe für diese Studie etablierte Cannabis- oder Tabak-Raucher*innen waren, ist das Fehlen einer Vergleichsgruppe von Nicht-Raucher*innen als Limitation zu bewerten. Darüber hinaus fanden sich für die Studie nur Cannabis-Raucher*innen, welche auch Tabak rauchten, womit die Generierung einer Nur-Cannabis-Gruppe scheiterte. Hinsichtlich der Ergebnisse ist es wichtig klarzustellen, dass Macleod et al. in ihrem Ergebnisteil von einer Joint-Jahr-bedingten erhöhten COPD-Prävalenz sprechen, da die ermittelte FEV_1/FVC -Ratio < 0.7 der spirometrischen Definition einer COPD entspricht. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Lungenfunktionsparameter, erscheint jedoch eher ein FVC-Anstieg anstatt, wie für eine COPD typisch, eines FEV_1 -Abfalls für diesen Effekt verantwortlich zu sein, wenn auch sich dieser mit zunehmendem Alter leicht abzeichnete. Die einzelnen Parameter FVC und FEV_1 wurden jedoch keinen statistischen Tests unterzogen. Daher basiert dieser Rückschluss lediglich auf den in der Publikation Altersstratifiziert dargestellten Rohdaten. Insgesamt handelt es sich trotz der überschaubaren Größe um eine gut durchgeführte Studie mit guter Aussagekraft, wenn auch die Interpretation der Ergebnisse diskutiert werden kann. Aufgrund des Studiendesigns ist jedoch nur eine Aussage hinsichtlich Tabak- und Cannabis-Raucher*innen zulässig. Die Studie legt einerseits eine Prävalenz-Zunahme einer FEV_1/FVC -Ratio < 0.7 mit zunehmender kumulativer Cannabis-Exposition und andererseits ein erhöhtes Vorkommen unterschiedlicher respiratorischer Beschwerden, sowohl im Zusammenhang mit Cannabis-Konsum im Allgemeinen, als auch mit zunehmender kumulativer Exposition, nahe (66).

Pletcher et al. machten in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie einer Untergruppe der US-amerikanischen CARDIA-Kohorte, Proband*innen umfassend, die jemals Cannabis oder Tabak konsumiert hatten, besonders bemerkenswerte Beobachtungen. Sie zeigten mithilfe eines speziellen Regressionsmodells den nicht-linearen Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und Lungenfunktionsparametern, sowohl hinsichtlich der kurzfristigen Konsumintensität als auch der langfristigen Exposition in Form von Joint-Jahren (67). Bei < 20 Episoden von Cannabis-Konsum in den letzten 30 Tagen zeigte sich mit zunehmender Episodenzahl ein signifikanter FEV_1 -Anstieg, während sich der Trend ab 20 Episoden ins Negative wandte (67). Bei der FVC wurde Ähnliches beobachtet, auch wenn der Effekt stets im positiven Bereich blieb (67). Bei zunehmender kumulativen Exposition zeigte sich nach

einem initialem FEV₁-Anstieg eine steile Umkehrung ins Negative mit einer kontinuierlichen FEV₁-Abnahme mit zunehmenden Joint-Jahren ab ≥ 40 Joint-Jahren (67). Der Langzeit-Effekt auf die FVC präsentierte sich hingegen als ein dauerhaft erhöhtes Plateau (67). Stärken der Studie sind zum einen ihr longitudinales und multizentrisches Studiendesign über 20 Jahre und mit multiplen Messpunkten, an denen neben den Lungenfunktionsparametern auch Cannabis- und Tabak-Konsum im Detail, die passive Rauch-Exposition sowie andere Kovariaten, wie etwa der Hüftumfang, erhoben wurden. Bemerkenswert ist, dass die jeweiligen Feinstaubwerte an den unterschiedlichen Standorten in der Analyse mitberücksichtigt wurden. Auch der Umfang der Studie ist positiv zu bewerten, da 54 % der ursprünglichen Kohorte von 5 115 Proband*innen das Einschlusskriterium von ehemaligem und/oder gegenwärtigem Tabak- oder Cannabis-Konsum erfüllten. Hervorzuheben ist, dass neben der kumulativen Exposition die gegenwärtige Cannabis-Konsumintensität in Form der Episodenzahl in den letzten 30 Tagen erhoben wurde. Zusammen mit der Verwendung kubischer Splines ermöglichte dies die Detektion der oben beschriebenen Effektumkehrung bei aktuell starkem Konsum. Eine besondere Stärke der Studie von Pletcher et al. ist die Durchführung von Empfindlichkeitsanalysen für die Vorannahmen, die sich auf die Selbstangaben zur aktuellen Konsumintensität beziehen. Zu den Limitationen zählen die fehlende Repräsentativität, da bei der Rekrutierung der CARDIA-Studie bewusst keine hispanischen Ethnien eingeschlossen wurden, welche jedoch einen beträchtlichen Anteil der US-amerikanischen Bevölkerung ausmachen. Eine weitere Limitation stellt das Fehlen einer Nie-Raucher*innen-Gruppe beider Substanzen dar, da diese als Vergleichsgruppe für die Nur-Cannabis-Gruppe, in welcher sich immerhin 91 Proband*innen mit ≥ 10 Joint-Jahren befanden, hilfreich gewesen wäre. Insgesamt handelt es sich um eine Studie mit hoher Aussagekraft. Pletcher et al. legen nahe, dass die Auswirkungen von Cannabis-Konsum auf die Lungenfunktion stark von der kurzfristigen und langfristigen Konsumintensität abhängig sind (67). Um den Effekt bei hoher Konsumintensität zu verifizieren, sind allerdings noch größer aufgestellte Studien zur Erreichung des Signifikanzniveaus notwendig.

Hancox et al. ermittelten in ihrer longitudinalen Analyse der Dunedin Geburtenkohorte (NZ) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und der Erhöhung von zahlreichen Lungenfunktionsparametern, wie FVC, TLC, FRC, RV, Raw und VA, sowie der Erniedrigung von sGaw und TL,CO/VA (68). Unter Nur-Cannabis-Raucher*innen erwies sich ein ähnliches Muster, wenn auch das Signifikanzniveau für einige Parameter verfehlt

wurde (68). Bei der Analyse nach der kumulativen Exposition wurde ein signifikanter Trend in Form einer FVC-Erhöpfung mit zunehmenden Joint-Jahren festgestellt (68). Stärken dieser Studie sind zum einen das longitudinale Studiendesign über 29 Jahre und die Größe der Studienpopulation mit über 1 000 Proband*innen. Zudem ist zu betonen, dass es sich bei dieser Geburtenkohorte um eine repräsentative Stichprobe der Bevölkerung handelt. Hancox et al. untersuchten die Lungenfunktion nicht nur mithilfe der gängigen Größen, sondern anhand einer breiteren Palette an Parametern, die mittels Bodyplethysmographie erhoben wurden, wodurch unter anderem eine Messung der totalen Lungenkapazität und der Diffusionskapazität möglich war. Eine Stärke ist die gesonderte Betrachtung der erhobenen Parameter unter Cannabis-Raucher*innen ohne früheren oder gegenwärtigen Tabak-Konsum. Limitationen sind unter anderem, dass der Beobachtungszeitraum nur bis ins Alter von 32 Jahren reichte, womit die Erfassung von Langzeitschäden stark beeinträchtigt ist. Auch die geringe kumulative Exposition zum letzten Messzeitpunkt mit lediglich 23 % aller Tabak- oder Cannabis-Raucher*innen mit ≥ 1 Joint-Jahr macht diese Studie ungeeignet für die Abschätzung von Effekten bei höherer Exposition. Eine weitere Limitation ist, dass der Cannabis-Konsum zu den vier Messzeitpunkten innerhalb von 14 Jahren stets nur für das vergangene Jahr erhoben wurde und dies als Repräsentation für die übrige Zeitspanne seit dem letzten Messzeitpunkt angenommen wurde. Aus der Studie geht zudem nicht klar hervor, ab welchem Grenzwert Proband*innen zu der Cannabis-Gruppe mit ehemaligem und/oder gegenwärtigem Konsum gezählt wurden. Daher ist anzunehmen, dass die Schwelle bereits bei einer einzigen Konsumepisode lag. Zusammengefasst handelt es sich um eine Studie mit mäßiger Aussagekraft. Die Studie wies neben einer erhöhten forcierten Vitalkapazität, unter anderem auch eine Erhöhung des Residualvolumen und des Atemwegswiderstands sowie eine Erniedrigung der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit und der Diffusionskapazität nach (68). Bis auf die Entwicklung der Vitalkapazität handelt es sich hierbei um nachteilige Entwicklungen. An dieser Stelle sei kurz erwähnt, dass von Hancox et al. (88) inzwischen eine weitere Analyse dieser Kohorte veröffentlicht wurde, die einen zusätzlichen Messzeitpunkt im Alter von 45 Jahren einschließt. Die Auswertungen deuten im Wesentlichen auf das Fortbestehen der zuvor beobachteten Effekte hin (88). Eine neue Beobachtung besteht jedoch darin, dass das Beenden von regelmäßigem Cannabis-Konsum zu keiner Verbesserung der spirometrischen Parameter führte. (88)

In derselben Kohorte führten Hancox et al. auch Analysen bezüglich respiratorischer Symptome durch, deren Ergebnisse sie in einer weiteren Publikation veröffentlichten (72).

Dank des longitudinalen Designs erlangten sie hier nicht nur Erkenntnisse zu allgemeinen Assoziationen zwischen Cannabis-Konsum und Atemwegs-Beschwerden, sondern auch zur Dynamik dieser Beschwerden in Abhängigkeit der Entwicklung des Cannabiskonsumstatus (72). Neben der signifikanten Assoziation zwischen aktuell häufigem bzw. kumulativem Cannabis-Konsum und respiratorischen Beschwerden wie Husten, Giemen und Sputum, wurde eine entsprechende Prävalenzangleichung an die Vergleichsgruppe bei jenen Proband*innen beobachtet, die seit dem letzten Messzeitpunkt den Cannabis-Konsum reduziert oder gänzlich gestoppt hatten (72). Diese Beobachtungen legen eine Reversibilität von Cannabis-bedingten respiratorischen Symptomen nahe. Bei jenen Proband*innen, die in der Zwischenzeit mit dem Cannabis-Konsum begonnen hatten, zeigte sich dagegen eine signifikante Zunahme von Husten und Giemen (72). Zusätzlich zu den bereits zuvor erwähnten Stärken und Limitationen der Dunedin Geburtenkohorte ist hervorzuheben, dass Hancox et al. für die Analyse zwischen häufigem und gelegentlichem Konsum unterschieden. In der Datenauswertung wurden die Kovariaten Tabakkonsumstatus, Pack Years, Asthma, Geschlecht und BMI berücksichtigt. Es ist zu betonen, dass Hancox et al. in dieser Studie eine einzigartige Abbildung der Dynamik von respiratorischen Symptomen im Zusammenhang mit Cannabis-Konsum gelungen ist. Auch wenn ich die Aussagekraft der Analyse, welche von Hancox et al. zur Lungenfunktion veröffentlicht wurde (68), als mäßig bewertet habe, erachte ich die Aussagekraft der Analyse von Atemwegs-Beschwerden als gut. Hancox et al. legen nahe, dass einerseits der Beginn von Cannabis-Konsum mit dem Auftreten von respiratorischen Beschwerden assoziiert ist, während es andererseits bei Konsum-Reduktion oder -Einstellung zu einer Auflösung dieser Beschwerden kommt (72).

In der neuseeländischen Querschnittsanalyse einer willkürlichen Stichprobe aus Cannabis-Raucher*innen mit ≥ 5 Joint-Jahren, Tabak-Raucher*innen mit ≥ 1 Pack Year und Nichtraucher*innen ermittelten Aldington et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und der Veränderung mehrerer Lungenfunktionsparameter sowie dem Auftreten respiratorischer Symptome (69). So zeigte sich unter Nur-Cannabis-Raucher*innen eine Erhöhung der totalen Lungenkapazität, eine Reduktion der FEV₁/FVC-Ratio und eine signifikante Reduktion der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit (69). Ein Zusammenhang mit der Einsekundenkapazität konnte nicht festgestellt werden (69). Bemerkenswert ist, dass sich unter Tabak- und Cannabis-Raucher*innen eine Cannabis-bedingte Effekt-Abschwächung bezüglich FEV₁/FVC, der Einsekundenkapazität und von MMEF zeigte, während die entsprechenden Effekte unter Nur-Tabak-Raucher*innen stärker

ausgeprägt waren (69). Anders als bei Hancox et al. wurde kein Zusammenhang mit der Diffusionskapazität festgestellt (69). Es wurde hingegen ein signifikanter Zusammenhang von Cannabis-Konsum mit respiratorischen Beschwerden wie Giemen, Brustenge, chronischer Bronchitis und Husten ermittelt (69). Bei Husten wurde zudem ein Interaktionseffekt von Cannabis und Tabak beschrieben, was trotz der gegebenen Husten-Assoziation mit den einzelnen Substanzen zu einer Effektabschwächung führte (69). Trotz ihres kleinen Umfangs wartet die Studie mit zahlreichen Stärken auf. Dadurch, dass grundsätzlich nur Cannabis-Raucher*innen mit ≥ 5 Joint-Jahren eingeschlossen wurden, konnte eine Cannabis-Gruppe mit höherer durchschnittlicher Exposition generiert werden. Für die Studie wurden im Rahmen einer detaillierten Erhebung zum Cannabis-Konsum unter anderem Menge, Frequenz, Art und Methode des Konsums und Inhalationscharakteristika erhoben. So konnten in der Analyse die Praktik, Joints mit anderen zu teilen, der durchschnittliche Cannabis-Gehalt im Joint, sowie die Joint-Äquivalente von Pfeifen und Wasserpfeifen berücksichtigt werden. Eine Stärke der Studienpopulation ist, dass, wie laut Studienautoren auch allgemein in Neuseeland gängig, das Rauchen reiner Cannabis-Joints ohne das Beimischen von Tabak die gängigste Praktik darstellte und somit beigemischter Tabak als Störgröße eher vernachlässigbar war. Neben funktionellen und Symptom-bezogenen Effekten wurden mithilfe von HRCT-Aufnahmen auch Struktureffekte wie Lungenemphyse untersucht. Zur Analyse der Lungenfunktion griffen Aldington et al. auf die Bodyplethysmographie zurück, und erlangten so eine wesentlich breitere Palette an Parametern als durch Spirometrie möglich gewesen wäre. Bei jenen Parametern, bei welchen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt wurde, wurden auch Joint-Jahr-abhängige bzw. Pack Year-abhängige Effekte berechnet und veranschaulicht. Die Durchführung von Interaktionsanalysen ist ebenfalls hervorzuheben, da so aufgezeigt werden konnte, dass die einzelnen Effekte nicht notwendigerweise additiv sind und der gemeinsame Einfluss zweier Faktoren möglicherweise eine unerwartete Wirkung erzielt. Zu den Limitationen zählen ohne Frage der kleine Umfang mit nur 339 Proband*innen und der hohe Anteil an Männern, welcher in den einzelnen Gruppen zwischen 68 % und 89 % lag. Eine wichtige Limitation stellt auch die willkürliche Stichprobe dar, da die Generierung einer Zufallsstichprobe zuvor an der zu kleinen Proband*innenzahl gescheitert war, und somit keine Repräsentativität gegeben ist. Zusammengefasst liegt hier, trotz zahlreicher Stärken, nur eine mäßige Aussagekraft vor. Die Studienergebnisse suggerieren, dass Cannabis-Konsum neben einer Beeinflussung mehrerer Lungenfunktionsparameter auch zu einer wesentlichen Modifizierung einiger Effekte, die mit alleinigem Tabak-Konsum einhergehen, führt (69).

Moore et al. konnten in ihrer Querschnittsanalyse auf Basis der NHANES III-Erhebung nach Berücksichtigung anderer Kovariaten keine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und einer FEV₁/FVC-Ratio < 70 %, welche zum Nachweis einer Atemwegsobstruktion herangezogen wurde, finden (70). Sie ermittelten jedoch eine signifikante Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und zahlreichen respiratorischen Symptomen, insbesondere mit Giemen, aber auch mit chronischer Bronchitis, chronischem Husten und Sputum (70). Die Studie von Moore et al. wurde in einer großen repräsentativen Stichprobe von > 6 700 Proband*innen durchgeführt, von welchen > 400 aktuellen Cannabis-Konsum aufwiesen. Eine weitere Stärke ist, dass die Ergebnisse neben anderen Kovariaten auch für Zigaretten pro Tag bereinigt wurden. Positiv zu erwähnen ist zudem, dass für die Zugehörigkeit zur Cannabis-Gruppe nicht nur ein kumulativer Konsum von ≥ 100 Konsumepisoden, sondern auch zumindest eine Episode im letzten Monat vorausgesetzt wurde. Auf diese Weise wurden sporadische Konsument*innen nicht in der Analyse berücksichtigt. Eine Limitation ist, dass, obwohl 23 % der Cannabis-Gruppe keinen Tabak rauchten, keine Nur-Cannabis-Gruppe generiert wurde und somit entsprechende Ergebnisse fehlen. Zwei wesentliche Limitationen sind zum einen, dass keine Proband*innen im Alter von ≥ 60 Jahren eingeschlossen wurden, da ab diesem Alter von Seiten der Umfrage Daten zum Drogenkonsum fehlten, und zum anderen das Versäumnis, die kumulative Cannabis-Exposition zu erheben. Schade ist auch, dass in der Publikation lediglich die Häufigkeit von FEV₁/FVC-Ratio < 70 % aufgeführt wird und Informationen zu absoluten Werten des Verhältnisses, sowie seiner Komponenten FEV₁ und FVC, fehlen. Zusammenfassend handelt es sich jedoch um eine Studie mit guter Aussagekraft. Leider ist der Rückschluss hinsichtlich der Lungenfunktion aufgrund von mangelnder Datenerhebung nur eingeschränkt möglich. Hinsichtlich Langzeitwirkungen von Cannabis-Konsum kann die Studie keinerlei Aufschluss geben. Die Aussage der Studie ist im Wesentlichen, dass aktueller Cannabis-Konsum mit zahlreichen respiratorischen Beschwerden einhergehen kann (70).

Taylor et al. ermittelten in einer Querschnittsanalyse der Dunedin-Geburtenkohorte unter den zum Messzeitpunkt 21 Jahre alten Proband*innen mit Cannabis-Abhängigkeit eine signifikant erhöhte Prävalenz einer FEV₁/FVC-Ratio < 0.8 (71). In derselben Gruppe wurden auch eine signifikant erhöhte Häufigkeit an Giemen, belastungsabhängiger Kurzatmigkeit, Brustenge-Gefühl und Sputum beobachtet (71). Positiv hervorzuheben ist, dass es sich bei der Studienpopulation um eine Geburtskohorte handelt und sie somit

Repräsentativität für die entsprechende Altersgruppe gegeben ist. Besonders wichtig ist zu betonen, dass durch die Zuteilung ausnahmslos jener Teilnehmer*innen zur Cannabis-Gruppe, die die DSM-III-R-Kriterien für Cannabis-Abhängigkeit erfüllten, was unter anderem (nahezu) täglichen Cannabiskonsum implizierte, Gelegenheitskonsument*innen effektiv ausgeschlossen werden konnten. Bemerkenswert ist, dass demnach beinahe 10 % der Proband*innen Cannabis-abhängig waren (71). Limitationen der Studie sind, dass die Studienautoren mit 80 % einen unüblichen Schwellenwert für die FEV₁/FVC-Ratio wählten, da man üblicherweise bei einem Verhältnis < 70 % von einer obstruktiven Ventilationsstörung spricht (57). Eine Limitation ist ebenso das junge Proband*innenalter von 21 Jahren. Gemeinsam mit der fehlenden Erhebung des kumulativen Cannabiskonsums ist festzuhalten, dass sich die Aussage der Studie streng auf Kurzzeit-Effekte unter jungen Erwachsenen bezieht. Obwohl im Rahmen der Studie die FVC, welche für die Berechnung der FEV₁/FVC-Ratio notwendig ist, gemessen wurde, gibt die Publikation keinerlei Aufschlüsse hinsichtlich der FVC-Messungen. Auch für die %FEV₁, welche von Taylor et al. als zweite Zielgröße von Interesse für die Lungenfunktion ausgewählt wurde, fehlte eine genauere Aufschlüsselung der Ergebnisse. Ein kurzer Verweis besagte lediglich, dass die Analyse von %FEV₁ keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen hervorgebracht hatte (71). Zusammengefasst handelt es sich hinsichtlich der Lungenfunktion um eine Studie von nur mäßiger Aussagekraft, während bezüglich respiratorischer Beschwerden die Aussagekraft als gut zu bewerten ist. Taylor et al. legen durch ihre Studie nahe, dass starker Cannabis-Konsum bereits in jungen Jahren mit zahlreichen respiratorischen Beschwerden einhergeht und was die Lungenfunktion betrifft möglicherweise eine Tendenz in Richtung einer obstruktiven Ventilationsstörung besteht (71).

Alle sieben Studien, welche Atemwegsbeschwerden untersuchten, fanden einen Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und dem Auftreten entsprechender Symptome. In jeder der sieben Studien konnte eine Assoziation mit Giemen gefunden werden, wobei diese Assoziation in sechs Studien (64,66,69–72) signifikant war und in einer Studie (65) die Signifikanzniveaus fehlten. In vier Studien wurde eine signifikante Assoziation mit Husten (66,69,70,72) und Sputum (66,70–72) gefunden. Während Husten und Sputum bereits typische Beschwerden einer Bronchitis darstellen, ermittelten drei Studien zudem eine signifikante Assoziation mit chronischer Bronchitis (64,69,70). Darüber hinaus fanden zwei Studien eine signifikante Assoziation mit Brustenge (69,71) und eine Studie mit

Belastungsdyspnoe (71). Dennoch ist es schwierig, eine abschließende Aussage aus diesen Ergebnissen abzuleiten. Während manche Assoziationen sich allgemein auf Cannabis-Konsum beziehen, besteht die Assoziation bei Morris et al. erst bei ausgeprägtem kumulativem Konsum (64). Bei Taylor et al. wurde die Cannabis-Gruppe, nicht wie bei den meisten anderen Studien lediglich nach aktuellem Cannabis-Konsum, sondern durch das Vorliegen einer Cannabis-Abhängigkeit definiert (71). Bei Hancox et al. bestand die Assoziation wiederum mit aktuell häufigem Konsum, sowie mit zunehmender kumulativer Exposition (72). Bei vier Studien liegt eine gute Aussagekraft (66,70–72), bei einer mäßigen (69) und bei zwei eine schlechte Aussagekraft vor (64,65).

Zusammengefasst legt die Studienlage einen Zusammenhang zwischen Cannabis-Konsum und respiratorischen Beschwerden nahe. Insbesondere die Assoziation mit Beschwerden einer Bronchitis erscheint wahrscheinlich. Um genauer festzustellen, ab welchem Konsumausmaß das Risiko für diese Beschwerden ansteigt, sind groß aufgestellte Längsschnitt-Studien mit einer detaillierten Erhebung zur aktuellen Konsumintensität sowie weiteren Cannabiskonsum-bezogenen Variablen, und regelmäßigen Messpunkten, um die Dynamik des Konsums und der Beschwerden zu erfassen, notwendig. Hierfür ist etwa die Studie von Hancox et al. (72) ein Vorbild, da sie den Zusammenhang zwischen der Konsumdynamik und den respiratorischen Symptomen darzustellen vermag. Optimalerweise sind zukünftige Studien zu diesem Thema prospektiv und arbeiten mit den gleichen Fragebögen zur Symptomerhebung. Eine Limitation der gegenwärtigen Studienlage ist zudem, dass in den einzelnen Studien nicht immer die gleichen Symptome untersucht wurden. Daher wäre es notwendig, in zukünftigen Studien stets dieselben Symptome zu beleuchten. Zusätzlich ist auch eine Erhebung des kumulativen Cannabis-Konsums, um eine Stratifizierung nach Joint-Jahren durchzuführen, sinnvoll.

Auch hinsichtlich der Lungenfunktion gestaltet es sich schwierig zu einer abschließenden Aussage zu kommen. Die neun vorgestellten Studien sind heterogen, wobei immerhin fünf eine gute Aussagekraft (63,65–67,70) haben, drei eine mäßige (68,69,71) und lediglich eine schlechte Aussagekraft (64) aufweist. Auch hier leidet die Vergleichbarkeit der Studien unter unterschiedlichen Cannabis-Gruppen-Definitionen. Manche Studien beschränkten sich auf die Ermittlung kurzfristiger oder langfristiger Effekte, während einzelne Studien sowohl Kurzzeit- als auch Langzeit-Analysen durchführten. Auch hinsichtlich der analysierten Parameter gibt es Unterschiede. Manche Studien erforschten ausschließlich die FEV₁/FVC-

Ratio, bzw. ob diese unter einen gewissen Schwellenwert (meist 0.7) fällt, während andere zusätzlich die FEV₁ und/oder die FVC analysierten. Einzelne Studien ermittelten hingegen lediglich diese beiden Einzelparameter ohne das FEV₁/FVC-Verhältnis zu berechnen und statistischen Tests zu unterziehen. Sechs Studien beobachteten einen Effekt auf die FEV₁/FVC-Ratio (63–66,69,71). Während die Ergebnisse von Morris et al. eine signifikante Erhöhung der FEV₁/FVC-Ratio postulieren (64), suggerieren die Ergebnisse der restlichen fünf Studien eine signifikante Erniedrigung (65,69) bzw. eine signifikant erhöhte Prävalenz von FEV₁/FVC-Ratios < 0.7 (63,66) bzw. < 0.8 (71). Hinsichtlich der Einsekundenkapazität FEV₁ ermittelten drei Studien einen Effekt, wobei sich bei Tan et al. eine signifikante Erniedrigung (63) und bei Morris et al. eine signifikante Erhöhung (64) zeigte. Der von Pletcher et al. beobachtete Effekt erwies sich als nicht-linear, da die Analyse bei zunehmender aktueller und langfristiger Konsumintensität nach einer anfänglichen FEV₁-Erhöhung im Verlauf eine Erniedrigung ergab (67). Unter den vier Studien, welche einen Effekt auf die forcierte Vitalkapazität beobachteten, bestand der Konsens einer signifikanten FVC-Erhöhung (64,65,67,68). Zwei Studien beleuchteten zudem noch weitere Lungenfunktionsparameter (68,69). Hancox et al. und Aldington et al. ermittelten eine signifikant erhöhte totale Lungenkapazität sowie eine signifikant erniedrigte spezifische Atemwegsleitfähigkeit in der Cannabis-Gruppe (68) bzw. in der Nur-Cannabis-Gruppe (69). Während sich jedoch bei Hancox et al. eine signifikante Abnahme der Diffusionskapazität ergab (68), zeichnete sich dieser Effekt bei Aldington et al. nicht ab (69). Im Gegensatz zu den allgemeinen Ergebnissen in dieser Arbeit ergab eine neuere Studie jedoch keine Assoziation zwischen Cannabiskonsum und bestimmten Veränderungen der Lungenfunktion (89).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Cannabis-Konsum sehr wahrscheinlich in einem Zusammenhang mit Lungenfunktionsveränderungen steht. Insbesondere der Zusammenhang mit Veränderungen der Einsekundenkapazität und der forcierten Vitalkapazität erscheint als gesichert. Um die Bedeutung des Verhältnisses dieser beiden Parameter, in der Pulmonologie auch als Tiffeneau-Index bezeichnet, adäquat interpretieren zu können, sollten in zukünftigen Studien neben dem Verhältnis auch die einzelnen Parameter konsequent offengelegt und analysiert werden. Die gegenwärtige Studienlage legt zwar einen Zusammenhang mit Lungenfunktionsveränderungen nahe, doch besteht kein Konsens darüber, ob diese Veränderungen nur allgemein mit Cannabis-Konsum assoziiert sind oder aber ob unter Umständen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht. Zur

Verbesserung der Studienlage und zur abschließenden Beantwortung der Forschungsfrage ist die Durchführung weiterer Studien mit ähnlichen Designs und in großen bevölkerungsbasierten Stichproben notwendig. Die Größe der Studienpopulation ist vor allem für die Generierung verlässlicher Ergebnisse für die Gruppe der Nur-Cannabis-Raucher*innen von wesentlicher Bedeutung, da diese in repräsentativen Stichproben oft nur einen kleinen Bruchteil der Gesamtpopulation ausmachen. Was das Design betrifft, sind vor allem prospektive Längsschnittstudien geeignet, um der Thematik weiter auf den Grund zu gehen, da so die Rahmenbedingungen der Datenerhebung von den Forschern selbst festgelegt werden können. Dies ist bei der vorliegenden Forschungsfrage von entscheidender Bedeutung, da vor allem eine detaillierte Erhebung zum Cannabiskonsum, einschließlich der kumulativen Exposition, des aktuellen Konsumstatus, der Konsumform, der Produktart, und eventueller Beimischungen von Tabak sowie die Erfassung einer breiten Palette von Kovariaten zur Aussagekraft beitragen kann. Zusätzlich sollten zukünftige Studien neben FEV₁ und FVC auch weitere Parameter, wie sGaw, TLC und TL,CO/VA beleuchten, um eine umfassendere Beurteilung der Lungengesundheit vornehmen zu können.

4.2. Assoziation mit Lungenkrebs

Zur Entstehung von Lungenkrebs in Zusammenhang mit Tabak-Konsum ist mittlerweile eine große Bandbreite an Studien und Forschungsergebnissen verfügbar. Tabak wurde inzwischen als direkte Ursache der meisten Lungenkrebs-Fälle identifiziert (90–92). Hingegen zeigt sich ein völlig anderes Bild in Bezug auf Cannabiskonsum. Hier ist von wesentlicher Bedeutung, dass der kanzerogene Effekt von Tabak-Konsum hinsichtlich Lungenkrebs zum einen teilweise auf die Inhalation von Rauch-Komponenten, die durch (unvollständige) Verbrennung von Tabak entstehen, zurückgeführt wird (93,94). Zum anderen sind sich Tabak- und Cannabis-Rauch hinsichtlich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften sehr ähnlich (29). Auch in Cannabis-Rauch konnten inzwischen 110 chemische Verbindungen nachgewiesen werden, die als kanzerogen, mutagen, teratogen oder anderweitig toxisch gelten (29). Daher könnte man auch bei Cannabis-Rauch auf das Vorliegen eines krebserregenden Effekts schließen. Im Kapitel 3.2. wurden sieben Studien vorgestellt, die dieser Frage nachgegangen sind. Bei den Studien, welche zwischen 1997 und 2015 veröffentlicht wurden, handelt es sich größtenteils um longitudinale Studien. Diese umfassten zwei einzelne Fall-Kontroll-Studien, zwei gepoolte Analysen von Fall-Kontroll-

Studien sowie zwei Kohortenstudien. Ergänzend wurde eine Querschnittsstudie mit histopathologischem Focus inkludiert. In drei großen Studien, als da wären Zhang et al. (73), Hashibe et al. (75) und Sidney et al. (79), konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Cannabis-Konsum gefunden werden. In den vier übrigen Studien, Callaghan et al. (76), Berthiller et al. (77), Aldington et al. (74) und Barsky et al. (78) wurde hingegen eine signifikante Assoziation ermittelt. Auch in diesem Unterkapitel stellt der konkomitante Tabak-Konsum eine allgegenwärtige Störgröße dar. Im Angesicht der Tatsache, dass selbst starke Cannabis-Konsument*innen häufig auch Tabak konsumieren, ergibt sich folglich auch eine ergänzende Forschungsfrage. Amplifiziert Cannabis-Konsum in Gegenwart von Tabak-Konsum das Risiko für Lungenkrebs?

Als jüngste Studie hinsichtlich der Assoziation mit Lungenkrebs wurde im Kapitel 3.2. die gepoolte Analyse von Zhang et al. (73) vorgestellt. In dieser 6 Fall-Kontroll-Studien innerhalb des International Lung Cancer Consortium einbeziehenden Analyse konnte keine Assoziation zwischen Lungenkrebs und Cannabis gefunden werden. Die einzelnen Studien wurden allgesamt in Industrienationen mit gut ausgebildeten Gesundheitssystemen, wie dem Vereinigten Königreich und Neuseeland, durchgeführt. Die Studie von Zhang et al. verfügt über zahlreiche Stärken. So wurde durch die Einschließung von Studien aus unterschiedlichen Ländern nicht nur eine höhere Anzahl an Proband*innen sondern auch die Abbildung einer breiteren Population erlangt. Besonders hervorzuheben ist auch, dass die Analysen für unterschiedliche Cannabis-bezogene Kriterien durchgeführt wurden. Es wurden Gegenüberstellungen bzgl. aktuellem Raucher*innen-Status, Konsumintensität, Konsumdauer, kumulativer Exposition und Alter bei Konsumbeginn getätigt. Auf diese Weise konnte die Wahrscheinlichkeit, einen etwaigen Cannabis-bezogenen Effekt auf die Lungenkrebs-Inzidenz zu detektieren, stark erhöht werden. Außerdem wurden alle Analysen sowohl unter Einbezug aller Lungenkrebs-Fälle als auch separat unter den Adenokarzinom-Fällen, welche mit 42% den häufigsten histologischen Subtyp darstellten (73), durchgeführt. Eine weitere Stärke ist, dass jedes Ergebnis einem Test auf Heterogenität unterzogen wurde und bei starker Heterogenität die am meisten abweichende Studie aus der jeweiligen Auswertung ausgeschlossen wurde. So wurde der Verzerrung des Mittelwertes durch ein stark abweichendes Ergebnis, einen statistischen Ausreißer, entgegengewirkt. Hier ist erwähnenswert, dass es sich bei der überwiegenden Anzahl der statistischen Ausreißer, um die Studie von Aldington et al. (74) handelte, welche in diesem Kapitel noch genauer beleuchtet wird. Trotz einer insgesamt hohen Fallzahl von 2 159 Proband*innen, scheiterte

der Versuch, aussagekräftige Ergebnisse für Tabak-Nichtraucher*innen zu liefern, aufgrund der extrem niedrigen Fallzahlen in den Cannabis-bezogenen Kategorien dieser Untergruppe. In den entsprechenden einzelnen Untergruppen wurde zwar vereinzelt ein Effekt ermittelt, dieser verfehlte jedoch erwartungsgemäß das Signifikanzniveau. Es stellt sich die Frage, ob höhere Fallzahlen zu einer signifikanten Assoziation geführt hätten, oder ob der Zusammenhang stattdessen verschwunden wäre. Die geringe Fallzahl an Tabak-Nichtraucher*innen unter den Lungenkrebs-Fällen bestätigt auf jeden Fall, dass Tabak-Konsum den bei weitem größten Einflussfaktor für Lungenkrebs darstellt. Eine Limitation der Studie ist die uneinheitliche Grundlage für die Auswahl der Kontrollen, da für die einzelnen Studien sowohl Bevölkerungs-basierte Kontrollen als auch Krankenhaus- oder Klinik-basierte Kontrollen herangezogen wurden. Als weitere Limitation hinsichtlich der Beurteilung der Studie ist erwähnenswert, dass die Publikation keinen weiteren Aufschluss über die deskriptive Statistik der einzelnen Fall-Kontroll-Studien, wie etwa Demographie und Cannabis-Konsum-Prävalenz, gibt. Dies wäre für eine nähere Beleuchtung bzgl. deren Vergleichbarkeit hilfreich gewesen. Alles in allem handelt es sich jedoch um eine gut durchgeführte Studie mit hoher Aussagekraft. (73)

Callaghan et al. wiesen in ihrer schwedischen Studienkohorte eine signifikante Assoziation zwischen Lungenkrebs und starkem Cannabis-Konsum, definiert als kumulativer Konsum von > 50 Mal, nach (76). In der Untergruppe mit starkem Cannabis-Konsum, welche 1.7 % der Studienpopulation bzw. 831 Probanden umfasste, zeigte sich ein zweifach erhöhtes Lungenkrebs-Risiko für die folgenden 40 Jahre (76). Stärken dieser Studie sind zum einen ihre Größe mit nahezu 50 000 Wehrpflichtigen und die Wehrpflicht-bedingte Repräsentativität, da diese im betreffenden Zeitraum 97 % der entsprechenden männlichen Altersklasse in Schweden einschloss. Zum anderen ist der lange Follow up-Zeitraum von 40 Jahren hervorzuheben. Eine Einschränkung besteht darin, dass aufgrund der Rekrutierungsmethode nur Männer in die Studie aufgenommen wurden. Eine wesentliche Schwäche der Studie ist zudem, dass Cannabis- und Tabak-Konsum lediglich zu Beginn der Kohortenstudie erhoben wurden und jegliche Verlaufsdaten fehlen. Hier stellt sich die Frage, inwiefern der Cannabis- und Tabak-Konsum im Alter von 18 bis 20 Jahren repräsentativ für die folgenden 40 Jahre ist. Fehlende Daten zum Verlauf des Cannabis-Konsums über den Studienzeitraum beeinflussen sowohl die Gruppen von Interesse als auch die Referenzgruppe. Die fehlenden Daten zum Verlauf des Tabak-Konsums beeinträchtigen wiederum eine verlässliche Berücksichtigung dieser wesentlichen Störgröße. In welche

Richtung eventuelle dadurch entstandene Ergebnis-Verzerrungen gehen, ist schwer abzuschätzen. Die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse gestaltet sich aufgrund dieses Faktors als schwierig. (76)

Berthiller et al. ermittelten in ihrer gepoolten Analyse von 3 Fall-Kontroll-Studien aus Nordwestafrika sogar in mehreren Cannabis-bezogenen Kategorien eine signifikante Assoziation mit Lungenkrebs, einschließlich in der Kategorie mit ehemaligem und/oder gegenwärtigem Cannabis-Konsum und in der Kategorie nach kumulativer Exposition (77). Stärken dieser Studie sind, dass hier mit Maghreb-Staaten eine andere Region abgebildet wird als in den übrigen Studien dieses Kapitels, welche in Industrienationen durchgeführt wurden und dass über die 3 Studien hinweg einheitlich krankenhausbazogene Kontrollen gewählt wurden. Zu den Limitationen zählen zum einen die Beschränkung auf Männer, ein extrem hoher konkomitanter Tabak-Konsum, wenn auch die Bereinigung für kumulativen Tabak-Konsum als kontinuierliche Variable durchgeführt wurde, und das Fehlen einer Gruppe von Nur-Cannabis-Rauchern. Zum anderen lagen teilweise starke Unterschiede in der Prävalenz an Cannabis-Konsum zwischen den einzelnen Fall-Kontroll-Studien vor. Während in den beiden Studien in Tunesien und Algerien die kumulative Cannabis-Exposition erhoben wurde, fehlten diese Informationen in der dritten Studie aus Marokko. Interessant ist, dass der mediane Cannabis-Konsum in den beiden Studien, in denen diese Variable erhoben wurde, eher niedrig war, nämlich zwischen 4.5 bis 9 Joints pro Monat. Zusammengefasst handelt es sich bei dieser Studie trotz der Limitationen um einen wesentlichen Beitrag zur vorliegenden Forschungsfrage. (77)

Die neuseeländische Fall-Kontroll-Studie von Aldington et al. (74), wurde bereits im Rahmen der Diskussion der gepoolten Analyse von Zhang et al. (73) erwähnt. Während in der gepoolten Analyse kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden konnte (73), ermittelten Aldington et al. in mehreren Kategorien signifikante Zusammenhänge zwischen Cannabis-Konsum und Lungenkrebs (74). Es wurde unter anderem ein stark erhöhtes Lungenkrebs-Risiko bei einer kumulativen Exposition > 10.5 Joint-Jahren ermittelt, sowie ein Risikoanstieg von 8 % pro Joint-Jahr. Hier möchte ich nun näher auf mögliche Ursachen der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen von Aldington et al. (74) und jenen der 5 weiteren Fall-Kontroll-Studien, welche von Zhang et al. in ihre Analyse (73) eingeschlossen wurden, eingehen. Wie oben bereits erwähnt, wurden die Ergebnisse von Aldington et al. aus dem Großteil der Analysen von Zhang et al. (73) ausgeschlossen, da sie am meisten zur

Heterogenität der gepoolten Analyse beitragen. Eine Limitation von Aldington et al. (74) ist ohne Frage die kleine Zahl an Fällen (79 Lungenkrebs-Fälle), während bei Zhang et al. (73) insgesamt über 2 000 Fälle miteingeschlossen wurden. Während bei Zhang et al. die Fall/Kontroll-Ratio bei 1 : 1.5 liegt (73), findet sich bei Aldington et al. eine Ratio von 1 : 4 (74), was wiederum positiv zu bewerten ist. Darüber hinaus finden sich wesentliche Unterschiede im Alter der Studienpopulationen. Aldington et al. untersuchten Lungenkrebsfälle gezielt in einer Population von ≤ 55 -Jährigen (74), während bei Zhang et al. keine Altersgrenze gesetzt wurde und 37 % der Proband*innen ≥ 60 Jahre alt waren (73). Positiv hervorzuheben ist, dass bei Aldington et al. alle Ergebnisse für kumulativen Tabak-Konsum bereinigt wurden. Da in Neuseeland, anders als in manchen anderen Ländern, die Beimengung von Tabak in Joints selten ist, wie die Autoren in der Einleitung der Publikation betonen, ist somit von einer verlässlichen Bereinigung für Tabak als Störgröße auszugehen. Während bei Zhang et al. die Grenzlinie zur Referenzgruppe der Cannabis-Nichtrauchenden bei 1 Joint-Jahr lag (73), wurde sie bei Aldington et al. wesentlich niedriger bei kumulativ 20 Joints angesetzt (74). So entstand bei Aldington et al. mit 26.6 % ein größerer Anteil an Fällen mit Cannabis-Konsum (74), während bei Zhang et al. lediglich 10 % der Fälle als gelegentliche Cannabis-Raucher*innen identifiziert wurden (73). Hier ist zu erwähnen, dass sich trotz der niedrigen Zugehörigkeits-Schwelle in der Cannabis-Gruppe 85 % mit einem kumulativen Konsum von ≥ 1.39 Joint-Jahren bzw. 67 % mit einem Konsum von > 10.5 Joint-Jahren fanden (74). Alles in allem lassen sich die Studienergebnisse von Aldington et al. nicht einfach von der Hand weisen. Als Haupt-Aussage der Studie sehe ich, dass Cannabis-Konsum vor allem in jüngeren Altersklassen unter Umständen zu einer Risiko-Erhöhung für Lungenkrebs führen kann (74). Der Kontrast der Ergebnisse zu jenen der gepoolten Analyse lässt sich zum Teil durch die niedrige Altersobergrenze, die höhere Cannabis-Konsum-Prävalenz und das wahrscheinliche Überwiegen von Tabak-freiem Joint-Konsum in der Studienpopulation von Aldington et al. (74) erklären. Somit sind wesentliche Kriterien für die Vergleichbarkeit nicht erfüllt.

Hashibe et al. schlossen in ihre Fall-Kontroll-Studie im County von Los Angeles hingegen neben Lungenkrebs-Fällen auch Fälle von Krebs in den oberen Luft- und Speisewegen mit ein, wobei Lungenkrebs 50 % der Fälle ausmachte (75). Hinsichtlich Lungenkrebs konnten Hashibe et al. keine signifikante Assoziation finden, wenn auch sich in den Rohdaten ein gewisser Zusammenhang abzeichnete. Eine Stärke dieser Studie ist die hohe Fallzahl und mit 611 Lungenkrebs-Fällen stellt sie auch die größte der hier vorgestellten Fall-Kontroll-

Studien vor. Eine weitere Stärke ist, dass eine Bereinigung für sämtliche potenzielle Störgrößen, einschließlich Alter, Geschlecht, Ethnizität, Trinkjahren, Tabak-Konsum, sowie Pack Years, durchgeführt wurde. Die bereinigten Odds Ratios wurden mithilfe von drei unterschiedlichen Modellen berechnet. So konnte illustriert werden, dass sich der Effekt in der Rohdatenanalyse durch zunehmendes Miteinbeziehen diverser Störgrößen allmählich auflöste bzw. ins Gegenteil umschlug. Hervorzuheben ist auch, dass sich sowohl in der Fall- als auch der Kontrollgruppe eine beträchtliche Anzahl an starken Cannabis-Raucher*innen wiederfanden. So fielen in der Fallgruppe 13 % bzw. in der Kontrollgruppe 11 % in die Kategorie mit > 10 Joint-Jahren. Bereits bei Begutachtung der deskriptiven Statistik entsteht hier der Eindruck, dass die untersuchte Einflussgröße Cannabis keinen wesentlichen Einfluss auf die Lungenkrebs-Entstehung hat. Zusammenfassend handelt es sich um eine qualitativ hochwertige Studie, die nahelegt, dass es keinen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Cannabis-Konsum gibt. (75)

In ihrer Querschnittsanalyse fanden Barsky et al. in Bronchialschleimhaut-Biopsien von Cannabis-Raucher*innen vermehrte histopathologische Veränderungen und eine erhöhte Expression an immunhistopathologischen Markern, die nachweislich mit Krebs assoziiert sind (78). Eine Stärke der Studie ist, dass die Analysen von zwei verblindeten Patholog*innen unabhängig voneinander durchgeführt wurden. Limitationen sind unter anderem die Auswahl der Proband*innen, da es sich bei diesen um gesunde Freiwillige handelte und somit keine Repräsentativität gegeben ist. Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass die Referenzgruppe der Nicht-Raucher*innen wesentlich kleiner war als die Gruppe der Cannabis-, Tabak- oder Kokain-Raucher*innen. Der Anteil an Nur-Cannabis-Raucher*innen unter allen Raucher*innen war mit 16 % ebenfalls niedrig. Eine Stärke sind die hohen kumulativen Cannabis-Expositionen unter den Proband*innen, die ausschließlich oder zusätzlich Cannabis rauchten. Die durchschnittliche Anzahl der Joint-Jahre unter Nur-Cannabis-Raucher*innen betrug 48.5 Joint-Jahre (78). Trotz der kleinen Studienpopulation leistet die Studie von Barsky et al. einen wichtigen Beitrag zum vorliegenden Thema und suggeriert eine kanzerogene Wirkung von Cannabis insbesondere bei hoher kumulativer Exposition. (78)

Sidney et al. konnten in ihrer großaufgestellten Kohortenstudie weder einen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabis und Krebs im Allgemeinen, noch mit Lungenkrebs oder anderen typischerweise Tabak-bedingten Krebsarten nachweisen (79). Hervorzuheben ist,

dass es sich bei der Studie auf den Umfang bezogen um die größte Studie dieses Unterkapitels handelt. Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass die Grenze zwischen jemals und niemals Cannabis-Konsum bei einer kumulativen Anzahl von nur 7 Joints sehr niedrig angesetzt wurde und für die Datenauswertung ausschließlich diese beiden Gruppen gegenübergestellt wurden. Da ein kanzerogener Effekt bei einer derartig niedrigen Exposition unwahrscheinlich ist, könnte dies zu einer Unterschätzung des Risikos bei höherer kumulativer Exposition führen. Obwohl Faktoren wie Dauer und Frequenz des Cannabis-Konsums erhoben wurden, wurden diese für keinerlei Analysen herangezogen. Eine weitere Limitation stellt die junge Studienpopulation dar, mit Proband*innen im Alter zwischen 15 und 49 Jahren zum Zeitpunkt der Befragung bezüglich Cannabis-Konsum. In dieser jungen Studienpopulation wurden in weiterer Folge lediglich 48 Lungenkrebs-Fälle detektiert. Zum einen ist dies auf die allgemein geringe Krebs-Inzidenz in diesen Altersgruppen zurückzuführen. Zum anderen handelte es sich bei der Nachbeobachtungsphase von durchschnittlich 8.6 Jahren wahrscheinlich um einen zu kurzen Zeitraum um Langzeitschäden wie Krebs adäquat zu detektieren. Auch wenn die Studie von Sidney et al. die größte dieses Unterkapitels ist, liegen doch deutliche Mängel im Studiendesign vor, weswegen die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt ist. (79)

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die Studien nicht nur hinsichtlich ihrer Ergebnisse, sondern auch hinsichtlich ihrer Aussagekraft, unter anderem Studiendesignbedingt, wesentlich unterscheiden. Zu den Studien mit höherer Aussagekraft zählen Zhang et al. (73) und Hashibe et al. (75), welche keinen Effekt nachweisen konnten, sowie Aldington et al. (74), welche hingegen einen signifikanten Effekt nachwies. Berthiller et al. (77) und Barsky et al. (78), sowie bis zu einem gewissen Grad Callaghan et al. (76) wiesen eine mäßige Aussagekraft auf und ermittelten eine signifikante Assoziation. Als Studie mit der geringsten Aussagekraft für die vorliegenden Forschungsfrage ist die Studie von Sidney et al. (79) zu erachten. Einerseits aufgrund des kurzen Nachbeobachtungszeitraums und andererseits, weil der Cannabis-Konsum nur in Bezug auf „jemals“ versus „niemals“ verglichen wurde. Da nun unter den Studien mit hoher bis mäßiger Aussagekraft die Ergebnisse mancher einen Zusammenhang nahelegen, während die Ergebnisse anderer einen Zusammenhang unwahrscheinlich erscheinen lassen, kann keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden. Zwei neuere Studien legen dagegen sehr wohl einen Zusammenhang (95) bzw. sogar eine Kausalität (96) zwischen Cannabiskonsum und Lungenkrebs nahe.

Entgegengesetzt zur vorliegenden Forschungsfrage wird über Cannabis auch als einen Stoff diskutiert, der möglicherweise krebsbekämpfende Eigenschaften besitzt. Aufgrund der Fähigkeit der Cannabinoide, das Tumorwachstum selektiv zu beeinflussen, was sowohl in Zelllinien als auch in Tiermodellen nachgewiesen werden konnte (97), ist dies aus pharmakologischer Sicht nicht unbegründet. Insbesondere THC zeigt auf experimenteller Ebene eine antikanzerogene Wirkung (98). Ein aktuelles Review von Guggisberg et al. (99), das zahlreiche präklinische Studien einschloss, kam jedoch zu dem Schluss, dass die Evidenzlage für die Verwendung von Cannabis als Anti-Tumor-Mittel insgesamt als begrenzt zu erachten ist.

Um das Forschungsthema hinsichtlich einer Assoziation mit Lungenkrebs endgültig ruhen zu lassen, ist eine eindeutige Wiederlegung des Zusammenhangs notwendig. Somit ist in jedem Fall die Durchführung weiterer Studien notwendig. Optimalerweise handelt es sich um großaufgestellte Fall-Kontroll-Studien, die zeitlich parallel in unterschiedlichen Ländern mit zumindest vergleichbarer Rechtslage bzgl. Cannabis und mit ähnlichen Studienprotokollen durchgeführt werden. Wichtig ist vor allem eine einheitliche Definition der Cannabis-bezogenen Kategorien und die Erhebung einer breiten Palette an möglichen Kovariaten, insbesondere der kumulativen Tabak-Exposition. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse könnte darüber hinaus durch Berücksichtigung des im jeweiligen Land üblichen Tabak-Anteils im Joint erhöht werden. Zur Erhöhung der Verlässlichkeit der Ergebnisse wäre ein Fall zu Kontroll-Verhältnis von 1 : 4, wie etwa bei Aldington et al. (74), von Vorteil. Prospektive Kohortenstudien mit regelmäßigen Datenerhebungen sind zwar ebenso zur weiteren Beleuchtung der Forschungsfrage geeignet, die lange Latenzzeit bis zum Vorliegen von Ergebnissen und die stark erhöhten Kosten sind hier allerdings von Nachteil. Parallel zu epidemiologischen Studien wäre auch die Durchführung von Studien auf Ebene der Grundlagenforschung erstrebenswert.

4.3. Assoziation mit Asthma bronchiale

Die gegenwärtige Studienlage lässt für diese Arbeit lediglich die Fragestellung nach einer Assoziation, also einem Zusammenhang, zwischen Cannabis-Konsum und Auftreten von Asthma bronchiale zu. Studien mit Designs zur Beantwortung der Fragestellung nach einer Kausalität konnten nicht gefunden werden. Im Kapitel 3.3. wurden sieben Studien

vorgestellt, von denen fünf in den USA, eine in Kanada und eine in Norwegen durchgeführt wurden. Unter den sieben Studien fanden sich zwei Querschnittsstudien, zwei Fall-Kontroll-Studien, zwei Kohortenstudien und eine prospektive Beobachtungsstudie mit Studienpopulationen von 200 bis 2 800 000 Proband*innen. In sechs der sieben Studien zeigte sich ein Zusammenhang, wobei dieser nicht immer signifikant war. Die Studien sind hinsichtlich ihrer Ergebnisse aufgrund sehr heterogener Methoden und Endpunkten nur eingeschränkt vergleichbar, weshalb lediglich eine narrative Review durchgeführt werden konnte. Eine allgemeine Limitation ist, dass sich zumindest fünf der sieben Studien bei der Asthma-Diagnose auf eigene Angaben der Proband*innen stützen. Bedauerlich ist, dass in kaum einer der Studien der Cannabis-Konsum im Detail quantifiziert wurde, was im Falle einer Kausalität für eine Dosis-Wirkung-Ermittlung von Interesse gewesen wäre.

Winhusen et al. (81) ermittelten in ihrer Fall-Kontroll-Studie eine signifikant erhöhte Asthma-Prävalenz in der gesamten Fall-Gruppe mit Cannabis-Konsum, sowie in den Subgruppen mit und ohne TUD (tobacco use disorder). Als Schwäche dieser Studie sehe ich die uneinheitliche Fall-Definition. Auf der einen Seite impliziert die ICD-9/10-Diagnose „cannabis use disorder“ sehr wahrscheinlich einen starken Cannabis-Konsum, bei zwei isolierten positiven Urin-Drogenscreenings kann es sich dagegen lediglich um isolierte Ereignisse anstatt um dauerhaften Konsum handeln. Das Vorliegen einer dieser beiden Kriterien wurde für die Zugehörigkeit zur Cannabis-Gruppe vorausgesetzt. Die mögliche, daraus resultierende Verzerrung der Ergebnisse ist am ehesten in Form einer Effektabschwächung zu erwarten. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Asthma-Prävalenz bei engerer Falldefinition noch höher ausgefallen wäre. Als Stärke ist hervorzuheben, dass das Studiendesign von Winhusen et al. gewährleistete, dass der Cannabis-Konsum zeitlich vor den ersten Hinweis auf Asthma fiel, da nur Endpunkte, die dieses Kriterium erfüllten, berücksichtigt wurden. Auch die hohe Fallzahl von > 8 000 Proband*innen verleiht dieser Studie zusätzlich an Gewicht. Insgesamt ist die Aussagekraft dieser Studie daher als hoch zu einzuschätzen.

Auch Bramness und Von Soest (82) fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Asthma und Cannabis-Konsum, der sich in Form einer erhöhten Rate an eingelösten Verschreibungen inhalativer Asthma-Therapeutika bei Cannabis-Konsument*innen widerspiegelte. Eine Stärke dieser Studie ist, dass wie bei Winhusen et al. (81) das longitudinale Studiendesign sicherstellen konnte, dass der Endpunkt, welcher im weiteren

Sinne Asthma war, zeitlich auf den Cannabis-Konsum folgte. Da es sich bei der Studienpopulation um eine bevölkerungsbasierte Stichprobe von Adoleszenten handelte, sind die Ergebnisse auch auf diese Altersgruppe übertragbar. Die Identifikation von bereits bekannten Risikofaktoren für Asthma spricht zudem für die Zuverlässigkeit der Studie. Im ersten Moment mag es als Nachteil erscheinen, dass die Cannabis-Gruppe so großzügig, mit ≥ 1 Konsum in den vergangenen 12 Monaten, definiert wurde. Allerdings erlangen die Ergebnisse auf diese Weise Relevanz für eine größere Gruppe der adoleszenten Bevölkerung, da sporadischer Cannabis-Konsum unter Jugendlichen wahrscheinlich verbreiteter ist als regelmäßiger Konsum. Schade ist, dass keine Trend-Berechnung möglich war, da hierfür eine weitere Quantifizierung und Stratifizierung des Cannabis-Konsums notwendig gewesen wäre. Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Studie als hoch einzustufen. (82)

Charilaou et al. (83) stellten in ihrer retrospektiven Beobachtungsstudie einer US-weiten Stichprobe von stationären Entlassungen über 10 Jahre neben einer allgemeinen Prävalenzzunahme von sowohl Asthma als auch Cannabis-Abhängigkeit/-Abusus, eine signifikant steilere Prävalenzzunahme von Asthma in der Subgruppe von Tabak-Nichtraucher*innen mit Cannabis-Abhängigkeit/-Abusus gegenüber Cannabis-Nichtkonsument*innen fest. Eine Stärke dieser Studie ist die extrem hohe Zahl an Cannabis-Konsument*innen von über 2 800 000. Da es sich um ein stationäres Kollektiv handelt, sind die Ergebnisse allerdings nicht ohne Weiteres auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar. Eine Schlussfolgerung bezüglich der Asthma-Prävalenz in einem nicht-stationären Kollektiv von Nur-Cannabis-Raucher*innen ist also nicht zulässig. Es ist bemerkenswert, dass unter Tabak-Raucher*innen das Vorliegen von Cannabis-Abhängigkeit/-Abusus keinen signifikanten Einfluss auf die Asthma-Prävalenz aufwies. Bezüglich der Kausalität lässt die Publikation keine Rückschlüsse zu, da sie keine Informationen bezüglich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Asthma-Diagnose und Cannabis-Abhängigkeit/-Abusus offenlegt. Zur Einordnung der Ergebnisse sind unterschiedliche Ansätze möglich. Einerseits könnte die zunehmende Cannabis-Akzeptanz und -Legalisierung in den USA dazu geführt haben, dass nicht nur die Anzahl der Cannabis-Konsument*innen, sondern auch die kumulative Exposition bei denjenigen, die ausschließlich Cannabis konsumieren, gestiegen ist. Unter der Annahme einer Dosis-Wirkungs-Beziehung könnte dies in dieser Subgruppe zu einer erhöhten Rate von Asthmaerkrankungen geführt haben. Andererseits könnte der steilere Asthma-Trend unter Cannabis-konsumierenden Tabak-Nichtraucher*innen dadurch

zu erklären werden, dass Asthmatiker*innen aufgrund der niederschweligen Verfügbarkeit nun Cannabis bereitwilliger zur Symptomkontrolle verwenden. Es ist jedoch fraglich, in wie vielen Fällen ein therapeutischer Cannabis-Gebrauch tatsächlich Ausmaße annimmt, dass er die ICD-9-CM-Kriterien für Cannabis-Abhängigkeit/-Abusus erfüllt, mithilfe die Proband*innen der Cannabis-Gruppe zugeordnet worden war. Zusammenfassend ist die Aussagekraft dieser Studie als moderat zu bewerten.(83)

Hingegen konnten Larsen et al. (84) in ihrer kanadischen Querschnittsstudie unter Oberstufenschüler*innen zwar keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Cannabis-Rauchen und Asthma in der Gesamtpopulation finden. Ab der 10. Schulstufe zeichnete sich jedoch eine signifikante Assoziation ab (84). Eine Schwäche dieser Studie besteht darin, dass, ähnlich wie in einigen anderen in dieser Arbeit vorgestellten Studien, die Zugehörigkeitsschwelle für die Cannabis-Gruppe mit einer einzigen Konsumepisode in den vorangegangenen 12 Monaten als sehr niedrig angesetzt wurde. Bei solch einer breiten Gruppendifinition, ist mit einer Effekt-Abschwächung zu rechnen. Die Erreichung des Signifikanzniveaus ab der 10. Klasse könnte damit erklärt werden, dass die kumulative Cannabis-Exposition in höheren Schulstufen zunimmt und möglicherweise erst höhere Mengen an Cannabis mit Asthma in Verbindung gebracht werden können. Da auch hier der Cannabis-Konsum nicht weiter stratifiziert wurde, stellt dies jedoch lediglich eine Hypothese dar. Darüber hinaus wurde für die Bereinigung mit Kovariaten Tabak-Konsum nicht berücksichtigt, obwohl dieser eine sehr relevante Störgröße darstellt. Eine Stärke dieser Studie besteht darin, dass mit Oberstufenschüler*innen eine sehr wesentliche Studienpopulation gewählt wurde, da es häufig genau in dieser Lebensphase zu den ersten Berührungspunkten mit Cannabis kommt und gleichzeitig der Konsum in dieser Altersklasse relativ verbreitet ist. Da die Proband*innen einer bevölkerungsbasierten Erhebung entstammten, sind die Ergebnisse auch auf diese Altersklassen übertragbar. Zusammenfassend betrachtet, schätze ich die Aussagekraft dieser Studie als moderat bis hoch ein. (84)

Jones et al. (85) fanden in ihrer Analyse, ebenfalls unter Oberstufenschüler*innen, eine signifikante Assoziation zwischen gegenwärtigem Asthma und Cannabis-Konsum in der Vergangenheit oder Gegenwart, sowie mit Cannabis-Konsum vor dem 13. Lebensjahr. Eine Stärke dieser Studie ist, dass hier zwischen gegenwärtigem und früherem Asthma unterschieden wurde. Darüber hinaus verleiht die große Studienpopulation von über 12 000

High-School-Schüler*innen in den USA der Studie zusätzliches Gewicht. Da die Teilnahme an der Befragung jedoch freiwillig war, spiegelt die Studienpopulation nicht notwendigerweise die Bevölkerungsdemographie dieser Altersgruppe wieder. Wie bei Larsen et al. (84) fehlt auch in dieser Analyse die Bereinigung für Tabak-Konsum, obwohl dieser im Detail erhoben wurde. Zusammenfassend handelt es sich bei der Studie dennoch um einen bedeutenden Beitrag zu diesem Thema, und die Aussagekraft der Studie ist als moderat einzustufen. Besonders die Assoziation zwischen Asthma und Cannabis-Konsum vor dem 13. Lebensjahr legt eher einen Freizeit-Gebrauch statt einer therapeutischen Verwendung nahe. Die Assoziation zwischen gegenwärtigem Asthma und früherem Cannabis-Konsum könnte einerseits so interpretiert werden, dass das Asthma zeitlich nach dem Cannabis-Konsum auftrat und dieser nach der Manifestation der Krankheit abgebrochen wurde. Andererseits ist es möglich, dass einige Schüler*innen mit Asthma Cannabis in der Vergangenheit vorübergehend als Therapie verwendet haben, aber dies zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht mehr taten. (85)

Die Auswertungen der NHANES III-Kohorte von Moore et al. (70) ergaben zwar eine um 2 % erhöhte Asthma-Prävalenz unter Cannabis-Raucher*innen (mit und ohne Tabak-Konsum). Mit der Begründung, dass es sich bei Asthma unter Umständen um eine vorbestehende Krankheit handle und unter der Annahme, dass Cannabis-Raucher*innen Cannabis möglicherweise aus eben diesem Grund, nämlich zur Symptomlinderung, verwendeten, wurden die Studienergebnisse für Asthma bereinigt und somit bis auf die deskriptive Statistik keine weiteren statistischen Tests zum Zusammenhang von Asthma und Cannabis durchgeführt (70). Bei diesen Vorannahmen kann es sich allerdings genauso um einen Bias handeln, der einen potenziellen Effekt verschleiern könnte. Eine Stärke der Studie ist ohne Frage, dass es sich um eine große repräsentative Stichprobe handelte, einschließlich 414 Cannabis-Raucher*innen, wodurch die Ergebnisse auch auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können. Berechnungen für „Nur Cannabis“-Raucher*innen wurden dagegen nicht durchgeführt. Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie keine klaren Schlüsse ziehen, weshalb die Aussagekraft als gering zu bewerten ist. (70)

Die älteste Studie zum Thema Asthma stammt von Gaeta et al. (86) und konnte keine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und Asthma finden. Da die Studie neben Cannabis-Konsum auch auf Missbrauch weiterer Substanzen ausgelegt war und aufgrund der bereits

geringen Gesamtfallzahl, ergab sich eine äußerst kleine Fallzahl an Cannabis-Konsument*innen. Eine weitere Limitation besteht darin, dass lediglich kürzlich stattgehabter Konsum erhoben wurde und keinerlei Informationen zu Menge und kumulativer Exposition erhoben wurden. Bei der Studienpopulation, welche von der Notaufnahme rekrutiert worden war, handelt es sich zudem um ein spezielles Patient*innenkollektiv. Als Stärke der Studie ist hervorzuheben, dass die Ergebnisse der Anamnese zum Cannabis-Konsum mithilfe eines Urin-Screenings verifiziert wurden. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie von Gaeta et al. (86) als niedrig einzustufen. Das Studiensetting in einer Notaufnahme bietet jedoch Potenzial für zukünftige Studien. Durch die Zusammenführung von Daten aus mehreren großen Notaufnahmen könnte eine erheblich größere Proband*innenzahl erreicht werden, um zuverlässigere Ergebnisse zu erzielen. Auch die Frage nach einem Zusammenhang von Asthma-Exazerbationen mit Cannabis-Konsum hat zweifellos Relevanz. (86)

Die sieben vorgestellten Studien zeigen nicht nur eine erhebliche Heterogenität in Bezug auf ihre Designs, Methoden und Zielgrößen, sondern auch hinsichtlich ihrer Qualität. Zwei Studien weisen eine hohe Aussagekraft (81,82) auf, eine eine moderat bis hohe (84), während jeweils zwei eine moderate (83,85) bzw. niedrige (70,86) Aussagekraft aufweisen. Insgesamt zeichnet sich trotz der Heterogenität der sieben Studien ein klares Muster einer Assoziation zwischen Cannabis und Asthma ab. Fünf der sieben Studien fanden zumindest in einer Subgruppen-Analyse einen signifikanten Zusammenhang (81–85). Ob es sich um eine direkte Kausalität handelt bzw. in welche Richtung diese geht, kann mit epidemiologischen Studien allerdings nicht abschließend festgestellt werden. An dieser Stelle ist es wichtig, erneut auf die bronchodilatatorische Wirkung von THC hinzuweisen (36,100). Da Beschwerden im Rahmen eines Asthmaanfalls durch eine Bronchokonstriktion entstehen (101), ist es durchaus möglich, dass einige Menschen mit Asthma auf Cannabis zurückgreifen, um ihre Symptome zu lindern (102). Eine Umfrage innerhalb des *Adult Allergy & Asthma Network* bietet hier weitere Einblicke (103). Fast 20 % der Umfrageteilnehmer*innen, welche Asthma- und/oder Allergiepateint*innen waren, gaben an, Cannabis zu konsumieren, wobei fast zwei Drittel dies aus (teilweise) medizinischen Gründen taten (103). In Bezug auf die Häufigkeit von Asthmaanfällen war diese im Wesentlichen vergleichbar mit den Umfrage-Teilnehmer*innen, die keinen Cannabis-Konsum angaben (103). Auch im Falle eines Konsums zu therapeutischen Zwecken würde sich demnach im Zuge einer Datenerhebung eine Assoziation abbilden. Daher ist die

Feststellung der Ursache des in einigen Studien beobachteten Zusammenhangs von wesentlicher Bedeutung. Die Designs der einzelnen Studien erlaubten in einigen Fällen, unter der Annahme einer Kausalität, Hypothesen zur Richtung der Kausalität aufzustellen. Innerhalb der epidemiologischen Studien sind longitudinal ausgerichtete Studien, wie Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien, am besten geeignet, um der Fragestellung näherzukommen. Sowohl Winhusen et al. (81) als auch Bramness et al. (82) verwendeten ein Längsschnitt-Design, um explizit nach Asthma zu suchen, dessen Erstmanifestation zeitlich nach dem Beginn des Cannabis-Konsums auftrat. Die Ergebnisse dieser beiden Studien lassen somit vermuten, dass Cannabis-Konsum tatsächlich eine Rolle bei der Entstehung von Asthma spielt.

Während in den vorgestellten Studie ausschließlich aktives Cannabis-Rauchen untersucht wurde, wurde kürzlich eine Studie (104) veröffentlicht, die die Exposition gegenüber passivem Cannabisrauch in den Fokus rückt. Die Studie von Goodwin et al. (104) zeigte einen Zusammenhang zwischen liberaleren Gesetzen bezüglich medizinischem und Freizeit-Cannabis-Konsum in einigen US-Bundesstaaten und einer erhöhten Rate an kindlichem Asthma, die mit einer damit einhergehenden erhöhten passiven Rauchexposition von Kindern in Verbindung gebracht wurde. Während der Zusammenhang zwischen Asthmaexazerbationen und passiver Tabakrauchexposition gut erforscht ist (105), legt dies nahe, dass Cannabisrauch unter Umständen ebenfalls als ein solcher Trigger agieren könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Assoziation zwischen Cannabis-Konsum und dem Auftreten von Asthma durchaus wahrscheinlich ist. Dies bestätigt auch eine kürzlich erschienene Studie von Williams et al. (106). In einer repräsentativen Stichprobe von mehr als 150 000 High-School-Schüler*innen wurde unter denjenigen, die ausschließlich Cannabis konsumierten (was 10% der Gesamtstudienpopulation ausmachte), eine um 17% erhöhte Rate von Asthma (AOR 1.17, 95% KI 1.11 - 1.23) festgestellt (106).

Zur weiteren Verifizierung und genaueren Ergründung des Wesens dieser Assoziation sind ohne Frage noch weitere Studien notwendig. Idealerweise sollten diese Studien vergleichbare Studiendesigns und Methodik, insbesondere mit Bevölkerungs-basierten Studienpopulationen und gleichen Zielgrößen, sowie eine konsequente Erfassung von Kovariaten umfassen, um ein hohes Maß an Vergleichbarkeit und Aussagekraft zu gewährleisten. Schon allein durch die Erfassung der Gründe, aus denen Cannabis konsumiert wird, könnte mehr Klarheit in Bezug auf die Fragestellung erlangt werden. In zukünftigen

Studien ist es zudem von entscheidender Bedeutung, dass die Zielgröße, nämlich die Asthmaerkrankung, studienübergreifend einheitlich und medizinisch verifiziert erfasst wird. Dies könnte durch die Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Spirometrie und Bronchoprovokationstests erreicht werden. Das Protokoll einer laufenden Metaanalyse von Lei et Shao (107) erscheint ebenso vielversprechend, da hier die gesamte Datenlage zu den Assoziationen zwischen Cannabis-Konsum und Asthma von zwei unabhängigen Forschern gesichtet wird.

Die weitere Erforschung dieses Themengebiets liegt durchaus im Interesse der Allgemeinbevölkerung. Ich verweise hier auf die oben vorgestellte Studie von Charilaou et al. (83), die im Verlauf von 10 Jahren eine wesentliche Zunahme von sowohl Cannabis-Konsum als auch Asthma-Erkrankungen feststellte. Asthma entwickelt sich demnach zunehmend zu einem Problem der Volksgesundheit und die Identifikation weiterer Auslöser und Risikofaktoren könnte dazu beitragen, bessere Aufklärung und Prävention zu betreiben. Die genaue Rolle des Cannabiskonsums in diesem Zusammenhang muss jedoch noch durch weitere Studien ergründet werden.

5. Literaturverzeichnis

1. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018 Oct 1;3(1):203.
2. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7(19).
3. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019 Apr 4;365(I1141).
4. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Current Biology.* 2020 Jan 6;30(1):R8–9.
5. van Bakel H, Stout JM, Cote AG, Tallon CM, Sharpe AG, Hughes TR, et al. The draft genome and transcriptome of Cannabis sativa. *Genome Biol.* 2011 Oct 20;12(10):1–18.
6. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research.* Washington (DC): National Academies Press (US). 2017 Jan 12;
7. Yamamuro T, Segawa H, Kuwayama K, Tsujikawa K, Kanamori T, Iwata YT. Rapid identification of drug-type and fiber-type cannabis by allele specific duplex PCR. *Forensic Sci Int.* 2021 Jan 1;318:110634.
8. Cascini F, Farcomeni A, Migliorini D, Baldassarri L, Boschi I, Martello S, et al. Highly Predictive Genetic Markers Distinguish Drug-Type from Fiber-Type Cannabis sativa L. *Plants.* 2019 Nov 1 ;8(11):496.
9. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, et al. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2021 May 1;116(5):1000–10.
10. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Sep 1;22(3):223–8.

11. Charitos IA, Gagliano-Candela R, Santacroce L, Bottalico L. The Cannabis Spread throughout the Continents and its Therapeutic Use in History. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 May 20;21(3):407–17.
12. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018 Dec 5;227:300–15.
13. UNODC. World Drug Report 2023. United Nations Publications. 2023;
14. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. *International Journal of Drug Policy*. 2018 Feb 1;52:87–96.
15. Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, Lynskey MT, Winstock AR. No smoke without tobacco: A global overview of cannabis and tobacco routes of administration and their association with intention to quit. *Front Psychiatry*. 2016 Jul 5;7(JUL):104.
16. RIS - Suchtmittelgesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 12.09.2023 [Internet]. [cited 2023 Sep 12]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011040>.
17. RIS - Suchtgiftverordnung - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 22.09.2023 [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011053>
18. Vinette B, Côté J, El-Akhras A, Mrad H, Chicoine G, Bilodeau K. Routes of administration, reasons for use, and approved indications of medical cannabis in oncology: a scoping review. *BMC Cancer*. 2022 Dec 1;22(1):319.
19. Fachinformation Sativex [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.kvberlin.de/fileadmin/user_upload/Verordnung/arzneimittel_cannabis_sativex_spray.pdf

20. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An Evidence Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions. *J Addict Med.* 2011 Mar 3;5(1):1–8.
21. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Curr Pharm Des.* 2014 Jun 27;20(25):4112–8.
22. Azofeifa A, Rexach-Guzmán BD, Hagemeyer AN, Rudd RA, Sauber-Schatz EK. Driving Under the Influence of Marijuana and Illicit Drugs Among Persons Aged ≥ 16 Years - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Dec 20;68(50):1153–7.
23. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Kleinloog D, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020 Apr 1;7(4):344–53.
24. Hurd YL, Manzoni OJ, Pletnikov M V., Lee FS, Bhattacharyya S, Melis M. Cannabis and the Developing Brain: Insights into Its Long-Lasting Effects. *The Journal of Neuroscience.* 2019 Oct 10;39(42):8250–58.
25. Dhein S. Different Effects of Cannabis Abuse on Adolescent and Adult Brain. *Pharmacology.* 2020 Nov 17;105(11–12):609–17.
26. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2020 Sep 1;22(3):241–50.
27. Subramaniam VN, Menezes AR, DeSchutter A, Lavie CJ. The Cardiovascular Effects of Marijuana: Are the Potential Adverse Effects Worth the High? *Mo Med.* 2019 Mar 1;116(2):146-153.
28. Martinasek MP, McGrogan JB, Maysonet A. A Systematic Review of the Respiratory Effects of Inhalational Marijuana. *Respir Care.* 2016 Nov 1;61(11):1543–51.

29. Graves BM, Johnson TJ, Nishida RT, Dias RP, Savareear B, Harynuk JJ, et al. Comprehensive characterization of mainstream marijuana and tobacco smoke. *Sci Rep*. 2020 Apr 28;10(1):7160.
30. Meier E, Tessier KM, Luo X, Dick L, Thomson NM, Hecht SS, et al. Cigarette Smokers Versus Cannabis Smokers Versus Co-users of Cigarettes and Cannabis: A Pilot Study Examining Exposure to Toxicants. *Nicotine & Tobacco Research*. 2022 Jan 1;24(1):125–29.
31. Rehman M, Fahad S, Du G, Cheng X, Yang Y, Tang K, et al. Evaluation of hemp (*Cannabis sativa* L.) as an industrial crop: a review. *Environmental Science and Pollution Research* 2021 28:38. 2021 Sep 2;28(38):52832–43.
32. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Jun 1;6(6):607–15.
33. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022 Mar 4;107(3–4):131–49.
34. Stasiulewicz A, Znajdek K, Grudzień M, Pawiński T, Sulkowska JI. A Guide to Targeting the Endocannabinoid System in Drug Design. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 2;21(8):2778.
35. Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998 Jan 1;83(2):393–411.
36. Grassin-Delyle S, Naline E, Buenestado A, Faisy C, Alvarez JC, Salvator H, et al. Cannabinoids inhibit cholinergic contraction in human airways through prejunctional CB1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2014;171(11):2767–77.
37. Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol*. 2014 Jan 1;722(1):134–46.

38. Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jul 2;38(1):4–15.
39. Sulcova A. Pharmacodynamics of cannabinoids. *Archives of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2019;3:011–8.
40. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Nov 1;84(11):2477–82.
41. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneyspezialitätenregister [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 13]. Available from: https://aspregister.basg.gv.at/aspregister/faces/aspregister.jspx;jsessionid=qj6NbfqAAd_fanAho86CKqJd5HMpdPQyw1mOqx1jbgrrTRpk6aI3!1966274999?_adf.ctrl-state=8j5w3x19y_9
42. AGES. Hanf Informationen - AGES [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 13]. Available from: <https://www.ages.at/mensch/ernaehrung-lebensmittel/lebensmittelinformationen/hanf#c20070>
43. Österreichisches Parlament. Zusammenfassender Bericht der eingeholten Stellungnahmen aufgrund der EntschlieÙung des Nationalrats Nr. 27/E XXVI.GP betreffend Liberalisierung von Cannabis zu medizinischen Zwecken [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 13]. Available from: https://www.parlament.gv.at/dokument/XXVI/III/233/imfname_728963.pdf
44. O’Donnell B, Meissner H, Gupta V. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. 2022 [cited 2023 Sep 22]. Dronabinol. [Updated 2022 Sep 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557531/>
45. Fachinformation Epidyolex [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.epidyolex.de/sites/de/files/2022-01/23051_EDY_GER_LDT_Fachinformation.pdf
46. Fachinformation Canemes [Internet]. [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.kvberlin.de/fileadmin/user_upload/Verordnung/arzneimittel_cannabis_Canemes.pdf

47. Riva N, Mora G, Sorarù G, Lunetta C, Ferraro OE, Falzone YM, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2019 Feb 1;18(2):155–64.
48. AMBOSS. Atemwege und Lunge - AMBOSS [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/6o0j1S?q=lunge#1Kc22W0>
49. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 6th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2018.
50. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie*. 3rd ed. Duale Reihe Physiologie. Georg Thieme Verlag; 2017.
51. AMBOSS. Lungenfunktionsuntersuchung - AMBOSS [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/F10gAT?q=lungenfunktion#xCXE8Z0>
52. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5th ed. Georg Thieme Verlag; 2018.
53. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel Online | COPD [Internet]. 2020 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4a406bc.han.medunigraz.at/COPD/K0QAG/doc/>
54. Pschyrembel Redaktion. Pschyrembel Online | Asthma bronchiale [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www-1pschyrembel-1de-10013b4a406bb.han.medunigraz.at/Asthma%20bronchiale/K032W/doc/>
55. NVL-Programm von BÄK KA. *Nationale Versorgungsleitlinie COPD (2. Auflage) 2021* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage>
56. Fanta CH, Lange-Vaidya N. Asthma in adolescents and adults: Evaluation and diagnosis - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www-1uptodate-1com-1fzjl90a406b6.han.medunigraz.at/contents/asthma-in->

- adolescents-and-adults-evaluation-and-diagnosis?search=asthma&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H28
57. King Han M, Dransfield MT, Martinez FJ. Chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and staging - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90a406b6.han.medunigraz.at/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-diagnosis-and-staging?search=COPD&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 58. Mannino DM. Cigarette smoking and other possible risk factors for lung cancer - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90a406b6.han.medunigraz.at/contents/cigarette-smoking-and-other-possible-risk-factors-for-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=6
 59. Thomas KW, Gould MK, Naeger D. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90a406b6.han.medunigraz.at/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 60. Midthun DE. Overview of the initial treatment and prognosis of lung cancer - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 27]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzjl90a406b6.han.medunigraz.at/contents/overview-of-the-initial-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer?search=lung%20cancer%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6
 61. Fanta CH, Barrett NA. An overview of asthma management - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://www-1uptodate-1com->

1fzj190a406b6.han.medunigraz.at/contents/an-overview-of-asthma-management?search=asthma%20management&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

62. Ferguson GT, Make B. Stable COPD: Overview of management - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: https://www-1uptodate-1com-1fzj190a406b6.han.medunigraz.at/contents/stable-copd-overview-of-management?search=COPD%20&topicRef=1447&source=see_link
63. Tan WC, Bourbeau J, Aaron SD, Hogg JC, Maltais F, Hernandez P, et al. The effects of marijuana smoking on lung function in older people. *Eur Respir J*. 2019 Dec 1;54(6):1900826.
64. Morris MA, Jacobson SR, Kinney GL, Tashkin DP, Woodruff PG, Hoffman EA, et al. Marijuana use associations with pulmonary symptoms and function in Tobacco smokers enrolled in the Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD study (SPIROMICS). *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. 2018;5(1):46–56.
65. Kempker JA, Honig EG, Martin GS. The effects of marijuana exposure on expiratory airflow: A study of adults who participated in the U.S. National Health and Nutrition Examination study. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Feb 1;12(2):135–41.
66. Macleod J, Robertson R, Copeland L, McKenzie J, Elton R, Reid P. Cannabis, tobacco smoking, and lung function: A cross-sectional observational study in a general practice population. *British Journal of General Practice*. 2015 Feb 1;65(631):e89–95.
67. Pletcher MJ, Vittinghoff E, Kalhan R, Richman J, Safford M, Sidney S, et al. Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*. 2012 Jan 11;307(2):173–81.
68. Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, et al. Effects of cannabis on lung function: A population-based cohort study. *European Respiratory Journal*. 2010 Jan;35(1):42–7.

69. Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1058–63.
70. Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budney AJ. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J Gen Intern Med*. 2005 Jan;20(1):33–7.
71. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 2000;(11):1669–77.
72. Hancox RJ, Shin HH, Gray AR, Poulton R, Sears MR. Effects of quitting cannabis on respiratory symptoms. *European Respiratory Journal*. 2015 Jul 1;46(1):80–7.
73. Zhang LR, Morgenstern H, Greenland S, Chang SC, Lazarus P, Teare MD, et al. Cannabis smoking and lung cancer risk: Pooled analysis in the International Lung Cancer Consortium. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):894–903.
74. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J*. 2008 Feb;31(2):280–6.
75. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana Use and the Risk of Lung and Upper Aerodigestive Tract Cancers: Results of a Population-Based Case-Control Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006 Oct 1;15(10):1829–34.
76. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control*. 2013 Oct;24(10):1811–20.
77. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub W Ben, et al. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol*. 2008;3(12):1398–403.
78. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Aug 19;90(16):1198–205.

79. Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(5):722–8.
80. IARC Working Group on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Tobacco smoking. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1986.38:35–394
81. Winhusen T, Theobald J, Kaelber DC, Lewis D. Regular cannabis use, with and without tobacco co-use, is associated with respiratory disease. *Drug Alcohol Depend*. 2019 Nov 1;204:107557.
82. Bramness JG, Von Soest T. A longitudinal study of cannabis use increasing the use of asthma medication in young Norwegian adults. *BMC Pulm Med*. 2019 Feb 26;19(1):52.
83. Charilaou P, Agnihotri K, Garcia P, Badheka A, Frenia D, Yegneswaran B. Trends of Cannabis Use Disorder in the Inpatient: 2002 to 2011. *Am J Med*. 2017 Jun 1;130(6):678-687.e7.
84. Larsen K, Faulkner GEJ, Boak A, Hamilton HA, Mann RE, Irving HM, et al. Looking beyond cigarettes: Are Ontario adolescents with asthma less likely to smoke e-cigarettes, marijuana, waterpipes or tobacco cigarettes? *Respir Med*. 2016 Nov 1;120:10–5.
85. Jones SE, Merkle S, Wheeler L, Mannino DM, Crossett L. Tobacco and Other Drug Use among High School Students with Asthma. *Journal of Adolescent Health*. 2006 Aug 1;39(2):291–4.
86. Gaeta TJ, Hammock R, Spevack TA, Brown H, Rhoden K. Association between substance abuse and acute exacerbation of bronchial asthma. *Acad Emerg Med*. 1996;3(12):1170–2.
87. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):ITC17–33.

88. Hancox RJ, Gray AR, Zhang X, Poulton R, Moffitt TE, Caspi A, et al. Differential Effects of Cannabis and Tobacco on Lung Function in Mid-Adult Life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 15;205(10):1179–85.
89. Najman JM, Bell S, Williams GM, Clavarino AM, Scott JG, McGee TR, et al. Do tobacco and cannabis use and co-use predict lung function: A longitudinal study. *Respir Med*. 2023 Mar 1;208:107124.
90. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar 1;41(1):1–24.
91. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
92. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer: risks, trends, and outcomes in patients with cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013 May ;(33):359–64.
93. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Jul 21;91(14):1194–210.
94. Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. *Food Chem Toxicol*. 2022 Jul 1;165:113179.
95. Betser L, Glorion M, Mordant P, Caramella C, David Planchard MRG, Le Pavec J, et al. Cannabis use and lung cancer: time to stop overlooking the problem? *Eur Respir J*. 2021 May 1;57(5):2004132.
96. Baumeister SE, Baurecht H, Nolde M, Alayash Z, Gläser S, Johansson M, et al. Cannabis Use, Pulmonary Function, and Lung Cancer Susceptibility: A Mendelian Randomization Study. *J Thorac Oncol*. 2021 Jul 1;16(7):1127–35.
97. Lal S, Shekher A, Puneet, Narula AS, Abrahamse H, Gupta SC. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacol Res*. 2021 Jan 1;163:105302.
98. Li D, Ilnytskyy Y, Ghasemi Gojani E, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Analysis of Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Properties of 25 High-THC Cannabis Extracts. *Molecules*. 2022 Sep 1;27(18):6057.

99. Guggisberg J, Schumacher M, Gilmore G, Zylla DM. Cannabis as an Anticancer Agent: A Review of Clinical Data and Assessment of Case Reports. *Cannabis Cannabinoid Re.* 2022 Feb 1;7(1):24–33.
100. Tashkin DP, Tan WC. Inhaled Marijuana and the Lung. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Nov 1;10(11):2822–9.
101. Liu M. Pathogenesis of asthma - UpToDate [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 29]. Available from: https://www-1uptodate-1.com-1fzj1902v03e2.han.medunigraz.at/contents/pathogenesis-of-asthma?search=asthma%20pathophysiology&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12
102. Odieka AE, Obuzor GU, Oyedeji OO, Gondwe M, Hosu YS, Oyedeji AO. The Medicinal Natural Products of Cannabis sativa Linn.: A Review. *Molecules.* 2022 Mar 1;27(5):1689.
103. Zeiger JS, Silvers WS, Winders TA, Hart MK, Zeiger RS. Cannabis attitudes and patterns of use among followers of the Allergy & Asthma Network. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2021 Apr 1;126(4):401-410.e1.
104. Goodwin RD, Wyka K, Luo M, Weinberger AH, Kattan M. Cannabis legalization and childhood asthma in the United States: An ecologic analysis. *Prev Med (Baltim).* 2023 May 1;170:107414.
105. Fagnano M, Conn KM, Halterman JS. Environmental Tobacco Smoke and Behaviors of Inner-City Children With Asthma. *Ambul Pediatr.* 2008 Sep ;8(5):288–93.
106. Williams RJ, Wills TA, Choi K, Pagano I. Associations for subgroups of E-cigarette, cigarette, and cannabis use with asthma in a population sample of California adolescents. *Addictive Behaviors.* 2023 Oct 1;145:107777.
107. Lei J, Shao M. Marijuana smoking and asthma: a protocol for a meta-analysis. *BMJ Open.* 2022 Jan 5;12(1):e047324.