



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotoxikologie

Bachelorarbeit

Die Effekte einer Cannabidiol (CBD) - Supplementation auf  
entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Erwachsenen  
mit besonderem Augenmerk auf die rheumatoide Arthritis

– Eine systematische Literaturrecherche –

Vorgelegt von:

Phil Hoermann, [REDACTED]  
[REDACTED]

1. Prüfer:

Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)

2. Prüfer

Prof. Dr. Sibylle Adam (HAW Hamburg)

Sommersemester 2023

Abgabedatum: 22.08.23

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>2 THEORETISCHER HINTERGRUND</b> .....	<b>9</b>
2.1 PATHOPHYSIOLOGIE VON RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN .....	9
2.1.1 <i>Definition und Krankheitsbild von rheumatischen Erkrankungen</i> .....	9
2.1.2 <i>Arten von rheumatischen Erkrankungen</i> .....	9
2.1.3 <i>Symptome und Diagnose von rheumatischen Erkrankungen</i> .....	10
2.1.4 <i>Risikofaktoren von rheumatischen Erkrankungen</i> .....	11
2.1.5 <i>Personengruppen mit häufiger Erkrankung</i> .....	12
2.1.6 <i>Problemstellungen von rheumatischen Erkrankungen in Bezug zur Ernährung</i> .....	13
2.2 THERAPIE VON RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN .....	14
2.2.1 <i>Therapieziele</i> .....	14
2.2.2 <i>Therapieformen</i> .....	15
2.2.3 <i>Linderung der Beschwerden durch Ernährung</i> .....	15
2.2.4 <i>Linderung der Beschwerden durch Medikamente</i> .....	16
2.2.5 <i>Potentielle Nebenwirkungen durch Medikamente</i> .....	17
2.2.6 <i>Therapiekosten</i> .....	18
2.3 CANNABIDIOL .....	19
2.3.1 <i>Cannabinoide und Cannabidiol</i> .....	19
2.3.2 <i>Unterscheidung Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol</i> .....	20
2.3.3 <i>Einnahmeformen von Cannabidiol</i> .....	21
2.3.4 <i>Potentielle Effekte von Cannabidiol</i> .....	22
2.3.5 <i>Potentielle Nebenwirkungen durch Cannabidiol</i> .....	22
2.3.6 <i>Studie mit Mäusen und Cannabidiol</i> .....	22
2.4 ZUSAMMENFASSUNG UND FORSCHUNGSFRAGE.....	23
<b>3 METHODIK</b> .....	<b>24</b>
3.1 EINSCHLUSS UND AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	24

3.2 SUCHSTRATEGIE UND VORGEHEN .....	24
<b>4 ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
4.1 TABELLARISCHE ÜBERSICHT: PICO-TABELLE .....	27
4.2 STUDIE 1: LOWIN ET AL., 2020.....	29
4.3 STUDIE 2: SERMET ET AL., 2021 .....	30
4.4 STUDIE 3: LOWIN ET AL., 2022.....	31
4.5 STUDIE 4: FRANE ET AL., 2022 .....	32
<b>5 DISKUSSION .....</b>	<b>36</b>
5.1 ERGEBNISDISKUSSION.....	36
5.2 METHODENDISKUSSION .....	39
<b>6 FAZIT.....</b>	<b>40</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>42</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>53</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>54</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ARA	American Rheumatism Association (dt.: Amerikanische Rheumatologie Vereinigung)
AS	Ankylosierende Spondylitis
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigerol
CIA	Kollageninduzierte Arthritis
CsA	Cyclosporin A
DHA	Docosahexaensäure
DMARD	Disease-modifying anti-rheumatic drugs (dt.: krankheitsmodifizierende Antirheumatika)
DAS28	Disease Activity Score (dt.: Krankheitsaktivitätslevel)
GMCSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (dt.: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor)
ECS	Endocannabinoidsystem
EPH	Eicosapentaensäure
ERE	Entzündlich-rheumatische Erkrankungen
FDA	US Food and Drug Administration
HCA	Human Capital Approach (dt.: Humankapitalansatz)
ICF	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
MTX	Methotrexat
Nmol / l	Nano Mol / Liter
NRS	Numerical Rating Scale (dt.: Numerische Skala)
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (dt.: nicht-steroidale, entzündungshemmende Antirheumatika)
PBMCs	Peripheral blood mononuclear cells (dt.: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PcP	Progreredient chronische Polyarthritis
PGIC	Patient Global Impression of Change
PRRs	Pattern recognition receptors
PSA	Psoriasis Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RASF	rheumatoide synoviale Fibroblasten

THC	Tetrahydrocannabinol
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization (dt.: Weltgesundheitsorganisation)

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DOMINANTE ZYTOKINE WÄHREND EINER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS, QUELLE: (RIDGLEY ET AL., 2018).....	11
ABBILDUNG 2: RISIKOFAKTOREN UND SYSTEMISCHE KOMPLIKATIONEN DER RA, SOWIE GENETISCHE UND UMWELTBEDINGTE FAKTOREN, QUELLE: (DING ET AL., 2023).....	12
ABBILDUNG 3: WICHTIGE CANNABINOIDE, QUELLE: (VAN DOLAH ET AL., 2019).....	20
ABBILDUNG 4: CHEMISCHE STRUKTUREN VON $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) (GRÜNE TAFEL) UND CANNABIDIOL (CBD) (BLAUE TAFEL), QUELLE: (PINTORI ET AL., 2023) .....	21
ABBILDUNG 5: SEARCH FLOW DIAGRAMM DER SYSTEMATISCHEN LITERATURRECHERCHE IN DATENBANK „PUBMED“, QUELLE: EIGENE DARSTELLUNG .....	26
ABBILDUNG 6: CBD REAKTION DER ZELLEN OHNE UND MIT TNF, QUELLE: (LOWIN ET AL., 2020) .....	29
ABBILDUNG 7: AUSWIRKUNGEN DER CBD-SUPPLEMENTATION AUF IL-6, IL-10 UND TNF, QUELLE: (LOWIN ET AL., 2022).....	32
ABBILDUNG 8: GESAMTEINDRUCK DER PATIENTEN IN BEZUG AUF DIE VERÄNDERUNG DER SCHMERZINTENSITÄT, DER KÖRPERLICHEN FUNKTION UND DES SCHLAFS NACH DER VERWENDUNG VON CBD GEGEN IHRE GELENKSCHMERZEN, QUELLE: (FRANE ET AL., 2020) .....	34
ABBILDUNG 9: NRS SKALA BEWERTUNG, QUELLE: (FRANE ET AL., 2020).....	35
ABBILDUNG 10: NEBENWIRKUNGEN VON CBD, QUELLE: (FRANE ET AL., 2020) .....	36

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT ENTZÜNDLICH-RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN, MODIFIZIERT NACH: (LOEW, 1996), EIGENE DARSTELLUNG .....	10
TABELLE 2: ÜBERSICHT AKTUELLER MEDIKAMENTE ZUR BEHANDLUNG EINER RA, MODIFIZIERT NACH: (MEIER ET AL., 2013), EIGENE DARSTELLUNG.....	17
TABELLE 3: PICO STUDIENÜBERSICHT, EIGENE DARSTELLUNG .....	27

## Zusammenfassung

Rheumatische Erkrankungen sind die Ursache von chronischen Schmerzen, welche das alltägliche Leben und die soziale Teilhabe von Millionen Patienten in Deutschland und weltweit stark beeinträchtigen. Konventionelle Therapien mit pharmakologischen Substanzen können nur eine Linderung der Symptome erreichen und haben oftmals unerwünschte und teilweise schwere Nebenwirkungen. Deshalb werden natürliche, pflanzenbasierte Wirkstoffe wie Cannabidiol (CBD) als potentielle Alternativen zur Linderung der Symptome ohne schwere Nebenwirkungen in Betracht gezogen. Diese Bachelorarbeit zielt darauf ab, die Effekte einer CBD-Supplementation auf die Schmerzwahrnehmung und die körperlichen Funktionen bei erwachsenen Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen, sowie die Möglichkeit einer Reduzierung der pharmakologischen Medikamente aufzuzeigen. Hierzu wurde die Methode der systematischen Literaturrecherche in der Datenbank „PubMed“ angewendet. Es wurden insgesamt vier Studien ausgewählt, welche die festgelegten Einschlusskriterien erfüllten. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine CBD-Supplementation eine vielversprechende Ergänzung der Therapie zur Schmerzminderung und Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sein kann. Es sind jedoch noch weitere umfassendere Studien nötig, um die optimale Dosierung, die Wirkmechanismen in Abhängigkeit der Zellaktivierung und die Langzeitwirkungen von CBD besser zu verstehen, damit es zu einer sicheren und effektiven Alternative zu bestehenden Therapieformen werden kann. Diese Arbeit bietet einen umfassenden Überblick bezüglich der bestehenden Studienlage über CBD und die Effekte auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen, welche starke evidenzbasierte Limitationen aufweist. Aus diesem Grund betont die vorliegende Arbeit die Notwendigkeit für zukünftige Forschungen in dem Gebiet der Cannabinoide und zeigt weiterführende Forschungsfragen auf.

## Abstract

Rheumatic diseases are the cause of chronic pain, which severely impacts the daily life and social participation of millions of patients in Germany and worldwide. Conventional therapies with pharmacological substances can only alleviate the symptoms and often have undesirable and sometimes severe side effects. Therefore, natural, plant-based agents such as cannabidiol (CBD) are being considered as potential alternatives to reduce symptoms without severe side effects. This bachelor thesis aims to investigate the effects of CBD supplementation on pain perception and physical functions in adult patients with inflammatory rheumatic diseases and also to reduce pharmacological substances. For this purpose, the method of systematic literature search in the database “PubMed” was applied and a total of four studies were selected that fulfilled the specified inclusion criteria. The results indicate that CBD supplementation can be a promising addition to therapy to reduce pain and improve patients’ quality of life. However, more comprehensive studies are needed to better understand the optimal dosage, mechanisms of action depending on cell activation and long-term effects of CBD in order to become a safe and effective alternative to existing therapies. This paper provides a comprehensive overview of existing studies on CBD and its effect on inflammatory rheumatic diseases, which has its evidence-based limitations. Due to this reason, this thesis highlights the need for future research in the area of cannabinoids and identifies further research questions.

# 1 Einleitung

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis (RA) können chronische Entzündungen und Schmerzen im Bewegungsapparat verursachen. Gelenkschwellungen mit Einschränkung der Funktionalität führen im typischen Verlauf zu Deformationen und Destruktion der Gelenke. Die Entzündungen der rheumatischen Systemerkrankung können sich ebenfalls auf Sehnenscheiden, Schleimbeutel, Gefäße, Augen und die inneren Organe ausweiten (Rehart & Henniger, 2012). Trotz der kontinuierlichen Erforschung von neuen Behandlungsmöglichkeiten leiden viele Patienten weiterhin unter andauernden Schmerzen und Entzündungen, die zu einer Reduzierung der Lebensqualität führen (Smolen & Steiner, 2003). Zudem tritt häufig eine Multimorbidität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auf, welche den Verlauf der Therapie beeinflusst (Wollenhaupt & Krüger, 2013). Die Prävalenz entzündlich-rheumatischer Erkrankungen (ERE) in Deutschland wird auf etwa 2,2-3,0 % geschätzt, wobei die RA die häufigste Form ist. Die Prävalenz von ERE ist steigend (Albrecht et al., 2023). In Deutschland erfolgt die Behandlung von ERE vorrangig unter der Verwendung von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) und Biologika (Albrecht et al., 2017). Bei einigen Patienten können jedoch bei langfristiger Behandlung Nebenwirkungen auftreten oder sie sprechen nicht ausreichend auf diese Behandlungen an (Ramiro et al., 2017). Aufgrund dieser Risikofaktoren sind alternative, meist pflanzliche, präventive und therapeutische Ansätze Gegenstand der aktuellen Forschung. Das Interesse an der therapeutischen Wirkung von Cannabidiol (CBD), einer nicht psychoaktiven Substanz aus der Cannabispflanze, hat bei verschiedenen Erkrankungen stark zugenommen. Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse, wonach CBD neuroprotektive, antiepileptische, anxiolytische, antipsychotische und entzündungshemmende Eigenschaften aufwies (Fasinu et al., 2016). Während das Interesse an der potenziellen Verwendung von CBD zur Schmerz- und Entzündungsbehandlung wächst, gibt es nur wenige Studien über die Wirkung von CBD bei Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Auswirkungen einer CBD-Supplementierung bei erwachsenen Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere mit einer rheumatoiden Arthritis, auf das Schmerzempfinden und die körperlichen Funktionen zu untersuchen. Zudem soll erforscht werden, ob eine Supplementierung einen präventiven bzw. therapeutischen Ansatz darstellen könnte, um Entzündungen im Körper und somit das Schmerzempfinden zu verringern. Ebenso stellt sich die Frage, ob die zur Therapie verschriebenen Medikamente durch den Einsatz von CBD reduziert werden können.



## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Pathophysiologie von rheumatischen Erkrankungen

#### 2.1.1 Definition und Krankheitsbild von rheumatischen Erkrankungen

Die Definition von „Rheuma“ ist international nicht einheitlich. Die World Health Organisation (WHO) bezeichnet Erkrankungen von Skelett, Muskulatur und Bindegewebe ohne Unterscheidung von degenerativen und entzündlichen Erkrankungen als „Rheuma“ (Loew, 1996).

Rheumatische Erkrankungen, insbesondere die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen. Rheumatische Erkrankungen sind durch Entzündungsprozesse in der Gelenkinnenhaut charakterisiert, welche schlussendlich zur Destruktion der knorpeligen als auch der knöchernen Elemente des Gelenks führen können. Dieser Prozess geht mit Schmerzen und Behinderungen einher (Gibofsky, 2014). Die RA gilt als chronische, systemische und entzündliche Autoimmunerkrankung (O'Dell, 2004). Die Folgen einer nicht therapierten und aktiven RA sind Gelenkschäden, Behinderungen, verminderte Lebensqualität sowie kardiovaskuläre und andere Begleiterkrankungen (Scott et al., 2010). Sofern die Erkrankung nicht behandelt wird, führt sie zum frühzeitigem Tod (Scott et al., 1987).

#### 2.1.2 Arten von rheumatischen Erkrankungen

Die Arten und Unterteilungen des rheumatischen Formenkreises sind vielschichtig und komplex. Zur besseren Einordnung folgt eine allgemeine Übersicht von D. Loew, woraufhin der Fokus der vorliegenden Arbeit auf die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gerichtet wird, insbesondere auf die chronische Polyarthritiden, welche auch als rheumatoide Arthritis bezeichnet wird.

- Entzündlich-rheumatische Erkrankungen:  
Spondylarthritiden, chronische Polyarthritiden, Kollagenosen, primäre Vaskulitiden
- degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen:  
primäre Arthrosen der Extremitäten (Mono- und Polyarthrosen), sekundäre Arthrosen (monoartikular), Diskopathie (Chondrosen, Osteochondrosen), Spondylosen, Spondylarthrosen
- extraartikulärer (Weichteil-)Rheumatismus:  
Muskulatur: Myositis, Myalgie, Myopathie  
Sehnen: Tendinitis, Tendovaginitis, Insertionstendinitiden, Tendinosen, Insertionstendinosen,  
Binde-/Fettgewebe: Pannikulitis, Pannikulose, Lipomatose  
Schleimbeutel: Bursiti  
Faszien: Fasciitiden, Fasziosen

(Loew, 1996)

Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind in vier Hauptgruppen einzuteilen, welche jeweils differenzierte Krankheitsbilder enthalten (siehe Tabelle 1). Die einzelnen Hauptgruppen sind Spondarthritiden, chronische Polyarthritiden, Kollagenosen und primäre Vaskulitiden. Die chronische Polyarthritiden, welche als rheumatoide Arthritis (RA) oder als progredient chronische Polyarthritiden bezeichnet wird, tritt am häufigsten in Deutschland auf (Loew, 1996). Nachfolgend wird der Begriff der rheumatoiden Arthritis (RA) verwendet.

Tabelle 1: Übersicht entzündlich-rheumatischer Erkrankungen, modifiziert nach: (Loew, 1996), eigene Darstellung

Spondarthritiden	Chron. Polyarthritiden	Kollagenosen	Primäre Vaskulitiden
reaktive Arthritiden	Felty-Syndrom	Systematischer Lupus erythematodes	Panarteriitis nodosa
Psoriasisarthritis	Still-Syndrom des Erwachsenen	Poly-Dermatomyositis	Polyangiitis
Spondylitis ankylosans	chron. Polyarthritiden im Alter	progressive Sklerodermie	Wegener-Granulomatose
Spondylitis bei chron. Reitersyndrom	rheumatoide Vaskulitis	Mischkollagenose	Churg-Strauss-Syndrom
Spondylitis bei chron. Enteritis			Riesenzellarteriitiden
Spondylitis bei Enteropathien			
Spondylitis bei Morbus Behçet			

### 2.1.3 Symptome und Diagnose von rheumatischen Erkrankungen

ERE können eine Reihe von unspezifischen Symptomen verursachen, darunter ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Abnahme des Körpergewichts und Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, depressive Stimmungslage, subfebrile Temperaturen, Parästhesien in Fingern und Händen, Kälte-, Hitze- und Schwellungsgefühl, passagere Arthralgie und morgendlich Steifheit in den Gelenken (Loew, 1996). Die American Rheumatism Association (ARA) gibt folgende Kriterien vor, wonach eine Erkrankung mit RA festgestellt wird: 1) morgendliche andauernde Steifheit in und um die Gelenke, 2) Schwellungen (Arthritis) der Weichteile in drei oder mehr Gelenkbereichen, 3) Schwellungen der Gelenke zwischen den Knochen der Fingergliedern, in den Fingergrundgelenken oder in den Handgelenken, 4) symmetrische Schwellungen, 5) rheumatoide Knoten, 6) das Vorhandensein eines Rheumafaktors und 7) radiologische Erosionen und/oder periartikuläre Osteopenie in den Handgelenken. Sobald vier oder mehr Kriterien seit mindestens sechs Wochen erfüllt sind, wird dies als RA, also als rheumatoide Arthritis, definiert (Arnett et al., 1988).

Da eine RA Entzündungen im ganzen Körper hervorruft, stehen bestimmte Entzündungsmarker im Vordergrund. Beispielweise spielen die Zytokine in der Entstehung, der Diagnose und während des Verlaufs einer ERE insbesondere bei einer RA, eine wesentliche Rolle als Entzündungsmarker im Körper (siehe Abbildung 1). Die Zytokine werden von den weißen Blutkörperchen, den Leukozyten, ausgeschüttet und wirken parakin, d.h. lokal an umliegenden Zellen, oder autokrin, d.h. in der Zelle selbst, wo diese ausgeschüttet werden. Die Zytokine sind an wesentlichen Vorgängen beteiligt, welche die Zellteilung, Zellaktivierung oder den Zelltod betreffen. Wichtige entzündungsfördernde Zytokine bei einer RA sind der Tumornekrosefaktor (TNF), der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GMCSF), Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-17/23 sowie IL-8, welches besonders bei der Diagnose einer RA eine wichtige Rolle spielt (Ridgley et al., 2018).

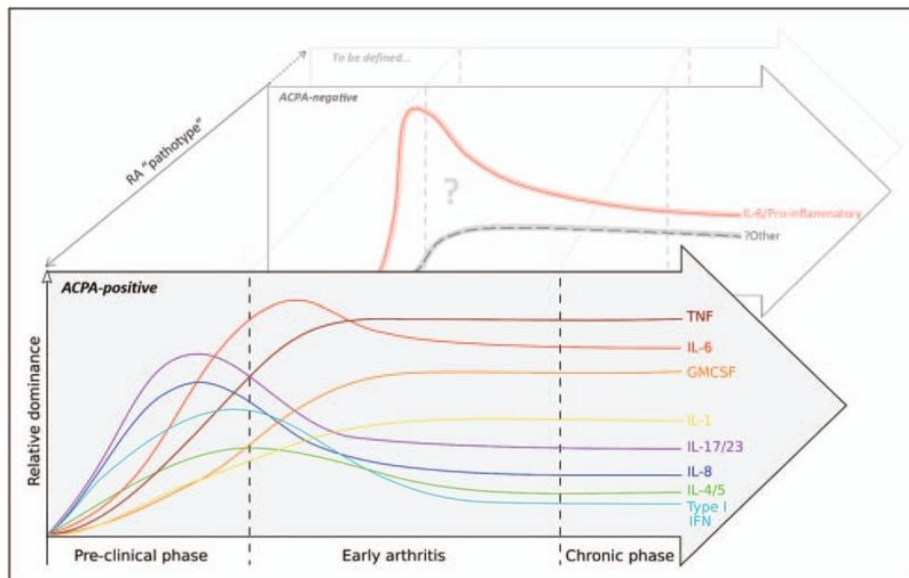


Abbildung 1: Dominante Zytokine während einer rheumatoiden Arthritis, Quelle: (Ridgley et al., 2018)

## 2.1.4 Risikofaktoren von rheumatischen Erkrankungen

50 % des Risikos für die Entstehung von ERE bezogen auf die RA sind auf nicht veränderbare genetische Faktoren zurückzuführen. Der größte veränderbare Risikofaktor ist das Rauchen als Umweltrisiko (Scott et al., 2010). Bewegungsmangel und Übergewicht erhöhen ebenfalls das Risiko einer RA (Oliver & Silman, 2006). Risikofaktoren im Verlauf von rheumatischen Erkrankungen sind u.a. Adipositas, das metabolische Syndrom (MetS) und Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes (Hülser et al., 2018). Dabei leiden ungefähr 80% der Patienten mit einer RA an Begleiterkrankungen. Bei mehr als 50% treten kardiovaskuläre Komorbiditäten auf. Die entzündlichen Prozesse im Körper des Patienten erzeugen weitere Manifestationen wie Arteriosklerose, koronare Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle

sowie venöse, thromboembolische Erkrankungen. Das Risiko der Manifestation dieser kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit RA ist doppelt so hoch im Vergleich zur Normalbevölkerung und stellen eine häufige Todesursache dar (Krüger & Nüßlein, 2019). In der Prävalenz gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in den Begleiterkrankungen, welche es bei der Therapie zu berücksichtigen gilt. Depression, Fibromyalgie und Hypothyreose treten bei Frauen häufiger auf. Bei männlichen Patienten manifestieren sich kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Diabetes häufiger als bei Frauen. Die Prävalenz von Arthrose und Osteoporose ist bei beiden Geschlechtern gleich (Albrecht, 2014). Zusätzlich kann eine RA neben den Gelenken ebenso in Organsystemen wie Augen, Nerven, Haut, Nieren, Lunge, Leber, Herz und Knochen entzündliche Prozesse auslösen (Ding et al., 2023) und somit das gesamte Körpersystem befallen (siehe Abbildung 2).

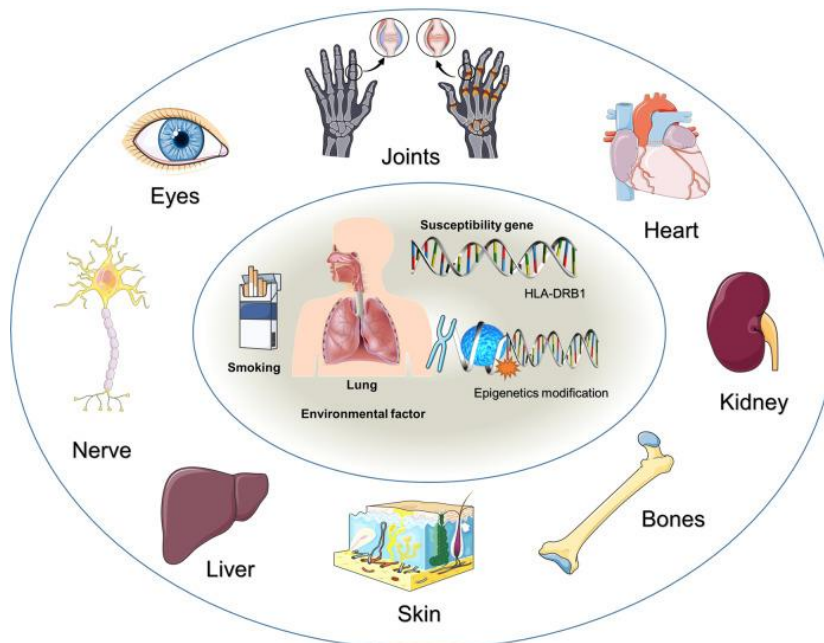


Abbildung 2: Risikofaktoren und systemische Komplikationen der RA, sowie genetische und umweltbedingte Faktoren, Quelle: (Ding et al., 2023)

### 2.1.5 Personengruppen mit häufiger Erkrankung

Die höchste Prävalenz von ERE findet sich besonders bei Frauen und Männern im hohen Alter wieder. Frauen sind in der Regel häufiger von ERE betroffen als Männer (Scott et al., 2010). Der Beginn der Erkrankung liegt oftmals im Alter von 25-50 Jahren (Loew, 1996). Die Prävalenz einer ERE steigt mit dem Alter an und hat ihren Höhepunkt in der Altersgruppe von 70- bis 79-Jährigen in Deutschland (Hense et al., 2016). Bei einer Bevölkerungsanzahl von 69,4 Millionen Erwachsenen im Jahr 2021 in Deutschland (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023) ist die Prävalenz der häufigsten ERE wie folgt verteilt: Nach Schätzungen für Deutschland hat die

rheumatoide Arthritis die höchste Prävalenz zwischen 0,8% und 1,2%, dies ergibt circa 560.000 bis 830.000 betroffene, erwachsene Personen (Albrecht et al., 2022). Die ankylosierende Spondylitis (AS) folgt mit einer Prävalenz von 0,32 - 0,5 % und einer Anzahl von ca. 350.000 betroffenen Personen. Die Psoriasisarthritis (PSA) hat nach Schätzungen in Deutschland eine Prävalenz von 0,24–0,32 %, was ca. 170.000 bis 220.000 Betroffenen entspricht (Albrecht et al., 2023).

### 2.1.6 Problemstellungen von rheumatischen Erkrankungen in Bezug zur Ernährung

In der Ernährung bei Patienten mit einer RA ist der Mangel an Omega-3-Fettsäuren sowie der Mangel an Vitamin D3 Gegenstand der aktuellen Forschung, sodass eine Linderung der Entzündungen und damit einhergehend verminderte Schmerzen bei Patienten mit einer RA erreicht werden könnten.

Die Supplementation der Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) hat insbesondere bei der RA einen positiven Einfluss auf die Morgensteifheit, die Schmerzempfindung in den Gelenken und auf den Disease Activity Score (DAS28) (Viehweger, 2012). Bei der Aufnahme von Fettsäuren ist auf die Verteilung von Omega-3-Fettsäuren und der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure (AA) zu achten, da besonders die Omega-6-Fettsäuren die Grundlage für die Bildung von Eicosanoiden darstellen. Diese sind wichtig für die Immunregulation des Körpers und können eine entzündliche Wirkung hervorbringen, welche besonders bei chronisch entzündlichen Erkrankungen zu vermeiden ist (Dennis & Norris, 2015). Die entzündungshemmenden EPA und DHA sind besonders in fetten Fischen zu finden und können als Fischöl supplementiert werden (Bayer, 2010).

Ebenso weist Vitamin D3 anti-entzündliche Eigenschaften auf. Jedoch ist Vitamin D3 über die Ernährung nur schwer aufzunehmen. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin D3-Mangel und entzündlichen Zuständen (Jeffery et al., 2016). Ein Vitamin D3-Mangel ist in nahezu allen Bevölkerungsgruppen verbreitet. Die unzureichende Sonneneinstrahlung, die Verwendung von Sonnenschutzmitteln sowie der unzureichende Anteil in der Nahrung sind Gründe hierfür (Kamen et al., 2006). Ein entsprechender Mangel ist auch unter Patienten mit einer RA zu finden. Es könnte ein Zusammenhang zwischen der Schwere der RA und einem Vitamin D3-Mangel bestehen, welcher ebenso mit diffusen Muskel-Skelett-Schmerzen in Verbindung gebracht wird. Eine Vitamin D3 Supplementation kann zur Schmerzlinderung bei Patienten mit einer RA eingesetzt werden (Kostoglou-Athanassiou et al., 2012). Jedoch sind weitere prospektive Studien mit langer Nachbeobachtungszeit nötig, um einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem Vitamin D3-Mangel und der Entstehung einer RA festzustellen (Clasen et al., 2023). Ein

Wert des Serum-25(OH)D-Spiegels unter dem Schwellenwert von 50 nmol/l kommt in Deutschland bei den Erwachsenen häufig vor. Zudem geht ein schlechter Vitamin D3-Status oftmals mit Übergewicht, Bewegungsmangel und erhöhtem Medienkonsum einher (Rabenberg et al., 2015) - alles Faktoren, welche die Entstehung einer RA begünstigen. Zudem werden in Deutschland trotz der erhöhten Energieaufnahme über Fette im Vergleich zu den DACH Referenzwerten zu wenige ungesättigte Fettsäuren aufgenommen (Krems et al., 2013), worunter die zuvor genannten entzündlich wirkenden Omega-3-Fettsäuren fallen. Zudem stellt es Patienten mit einer RA vor Herausforderungen, da es wegen fehlender valider Evidenz keine Empfehlungen bezüglich spezieller Diäten gibt (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., 2020). Es können Eliminationsdiäten durchgeführt oder das Heilfasten praktiziert werden, um potentiell entzündungsfördernde Stoffe in der Nahrung zu umgehen (Keyßer, 2001).

Aufgrund der Pathophysiologie von ERE wird die Nahrungsaufnahme im Verlauf der Krankheit durch die typischen Krankheitssymptome erschwert. Dies kann zu einer Mangelernährung führen und in einem fortlaufendem Kreislauf den Zustand der Patienten verschlechtern. Der Aspekt der Mangelernährung spielt besonders mit zunehmenden Alter der Patienten eine wichtige Rolle, da oftmals eine bestehende Mangelernährung vorherrscht (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.), 2019).

## 2.2 Therapie von rheumatischen Erkrankungen

### 2.2.1 Therapieziele

Die vorrangigen Ziele der Therapie bei einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung wie RA sind die Verbesserung der Lebensqualität, die Verminderung von negativen Krankheitsfolgen sowie der Erhalt der Selbstversorgung und der Aktivitäten des täglichen Lebens. Die für den Erfolg entscheidenden Faktoren der Rehabilitation sind in der internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) klassifiziert. Die relevanten Rechtsvorschriften einer Therapie in Deutschland sind im Sozialgesetzbuch IX unter „Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen“ einzusehen. Die Mobilität sowie die Fähigkeit, Körperpositionen ohne Hilfe zu halten sind weitere wichtige Rehabilitationsziele, daneben die Schmerzlinderung, die Gelenkbeweglichkeit und Stabilität sowie die Muskelkraft und Muskelausdauer des Patienten. Im Hinblick auf die Umweltfaktoren einer Therapie stehen die Wohnumgebung sowie die Arbeitsumgebung im Fokus (Gutenbrunner, 2004). Ebenfalls spielt der Erhalt der sozialen Teilhabe des Patienten eine wichtige Rolle während der Therapie (Burkhardt, 2016). Maßgeblich für den Erfolg einer Therapie ist, dass die Diagnose frühzeitig gestellt wird und der Start der Behandlung möglichst innerhalb von drei Monaten nach den ersten Symptomen geschieht (Combe et al., 2017).

### 2.2.2 Therapieformen

Die Therapie einer RA hat sich den letzten 20 Jahren erheblich weiterentwickelt (Van Vollenhoven, 2009). Bei einer Erkrankungen mit RA gibt es nach aktuellem Kenntnisstand der Forschung keine Heilung. Deswegen liegt der Fokus bei jeglichem Ansatz auf der Linderung der Symptome und einer Verringerung der Krankheitsaktivität (Smolen & Aletaha, 2015). Die frühe Diagnose ist hier der Schlüssel für eine optimale Therapie. Die Behandlung ist abhängig von der bereits auftretenden Krankheitsaktivität, dem Vorhandensein von Antikörpern und von bereits manifestierten Gelenkschäden. Die Krankheitsaktivität beim Patienten wird mit zusammengesetzten Indizes bestimmt und anschließend eine Behandlungsstrategie entworfen (Smolen et al., 2016). Die Therapie von einer RA ist multidisziplinär und von verschiedenen Fachleuten durchzuführen. Die Zusammenarbeit zwischen Rheumatologen, Physiotherapeuten oder Ernährungswissenschaftlern sowie die Kombination von nichtpharmakologischen und pharmakologischen Behandlungen ist für den Erfolg der Therapie von Bedeutung (Radu & Bungau, 2021). Oftmals wird eine Behandlung mit nichtsteroidalen, entzündungshemmenden Medikamenten, Glukokortikoiden und krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) durchgeführt (Smolen et al., 2007). Zudem werden bestimmte Biologika verschrieben, wenn Patienten nicht auf die DMARDs ansprechen (Van Vollenhoven, 2009).

Ein weiterer Teil einer gesamtheitlichen Behandlung von RA ist die physikalische Therapie bei Patienten, um die Steifheit der Gelenke zu minimieren (Verhagen et al., 2015). Hierunter fällt auch die Ergotherapie mit dem Ziel, die Folgen einer RA bei den Aktivitäten des Alltags zu mindern. Sie stellt einen wichtigen Pfeiler im gesamten Behandlungs- und Therapieansatz dar (Steultjens et al., 2004). Eine weitere Form der Therapie ist die Balneotherapie, worunter das Baden in Mineral- oder Thermalwasser fällt. Diese Form hat eine hohe Beliebtheit, weist allerdings nur wenige wissenschaftliche Belege für eine Wirksamkeit auf (Verhagen et al., 2015). Ebenfalls ist die neuartige Thermoerapie zu nennen, da diese den Patienten eine nachgewiesene Schmerzreduktion verschaffen kann (Eichbauer-Sturm, 2023). Im Verlauf der Erkrankung und Therapie können eine Vielzahl von Manifestationen entstehen, weshalb eine fortlaufende Anpassung notwendig für den langfristigen Erfolg ist (Zänker et al., 2015).

### 2.2.3 Linderung der Beschwerden durch Ernährung

Bei einer RA sind vor allem die Verhinderung einer Fehl- und Mangelernährung und die Entzündungshemmung als Ziele einer Ernährungstherapie zu nennen (Adam et al., 2009). Für eine Linderung der entzündlichen Prozesse bei einer RA ist die Minderung der Aufnahme von proinflammatorischen Nährstoffen und die Steigerung der Aufnahme von antiinflammatorischen

Nährstoffen von Bedeutung. Als proinflammatorische Nährstoffe werden u.a. die Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure (AA) und Oxidantien gezählt (Adam, 2002). Die AA ist eine Ausgangssubstanz für mehr als 80 proinflammatorische Mediatoren (Adam et al., 2009). Umso mehr AA sich in den Phospholipiden der Zellmembran befindet, desto mehr Eicosanoide bilden sich und verstärken die Entzündung der Zelle (Adam, 2013). Als antiinflammatorische Nährstoffe hat die Ernährungsmedizin die Omega-3-Fettsäuren, die Antioxidantien, schwefelhaltige Aminosäuren sowie bestimmte Spurenelemente identifiziert (Adam, 2002). Die Omega-3-Fettsäuren kommen besonders in einer mediterranen Ernährung vor. Die Wirksamkeit dieser Ernährungsform wird ebenfalls von zwei randomisierten Studien belegt. Zudem steht das Fasten bei einer RA im Blickfeld der aktuellen Forschung. Die Wirksamkeit auf die Symptome der Erkrankung bei einem sieben bis zehntägigen Fasten wird von mehreren Studien belegt. Desweiteren stehen verschiedene Nahrungsergänzungsmittel sowie spezifische Nahrungsmittel wie grüner Tee, Granatapfel, Ingwer, Leinöl und Gelbwurz in der Diskussion, sind aber derzeit noch nicht klinisch belegt (Michalsen & Stange, 2015). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Ernährungsoptimierung bei einer RA ein sinnvoller Bestandteil der Behandlung ist, jedoch kann dieser Ansatz nur in Verbindung mit einer pharmakologischen Therapie gesehen werden (Keyßer, 2015).

#### 2.2.4 Linderung der Beschwerden durch Medikamente

Die wichtigsten pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten einer RA sind hauptsächlich nicht-steroidale, entzündungshemmende Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide und die sogenannten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs). Nur die krankheitsmodifizierenden Medikamente sowie die Glukokortikoide können die entzündlichen und destruktiven Prozesse im Körper mindern oder aufhalten (Smolen et al., 2007). Die DMARDs reduzieren die Gelenkentzündungen, die systemischen Entzündungen und verbessern die Funktion der Gelenke. Das am meisten verschriebene Präparat dieser Kategorie ist Methotrexat (MTX). Es kann ebenfalls mit weiteren Medikamenten dieser Art kombiniert werden. Bei Patienten mit einer unkontrollierten RA kommen biologische Wirkstoffe, auch Biologika genannt, zum Einsatz. Diese werden ebenfalls angewandt, wenn die DMARDs keine oder eine toxische Wirkung beim Patienten zeigen. Die ersten Biologika waren Tumornekrosefaktor-Inhibitoren, gefolgt von Abatacept, Rituximab und Tocilizumab. Diese Art der Medikamente sind jedoch mit hohen Kosten verbunden und schränken die Verschreibung an RA-Patienten ein (Scott et al., 2010). Aus diesem Grund sind die DMARDs weit verbreitet und es steht eine breite Auswahl zur Verfügung, welche den Patienten hilft, die angestrebte Remission zu erreichen. Neben Methotrexat sind Leflunomid, Sulfasalazin, Goldsalze, Hydroxychloroquin und Tofacitinib in der RA-Therapie im Einsatz. Das Tofacitinib zielt besonders auf eine Hemmung der Zytokinproduktion ab, welche bei RA-Patienten



erhöht ist (Meier et al., 2013). Die nicht-steroiden, entzündungshemmenden Medikamente bewirken eine Hemmung der Cyclooxygenase und mindern somit die Entstehung von entzündlichen Prostaglandinen im Körper. Dies schafft eine Hemmung der Symptome, hat jedoch keinen Einfluss auf strukturelle Schädigungen im Krankheitsverlauf. Die DMARDs wirken hauptsächlich durch die Hemmung von Zytokinen (Emery, 2006). Ein moderner Behandlungsansatz beinhaltet den frühzeitigen Einsatz von einzelnen DMARDs, die Verwendung von DMARDs-Kombinationen, sowie den Einsatz von Biologika bei Patienten, die nicht auf DMARDs ansprechen (Van Vollenhoven, 2009). Aktuelle Medikamente und Wirkweisen werden in Tabelle 2 verdeutlicht.

Tabelle 2: Übersicht aktueller Medikamente zur Behandlung einer RA, modifiziert nach: (Meier et al., 2013), eigene Darstellung

Medikament	Ziel	Wirkweise
Methotrexat	Folat-abhängige Enzyme (DHFR, TS, ATIC)	DHFR, TS und ATIC ↓: beeinträchtigte Pyrimidin- und Purinsynthese führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation AICAR ↑: hohe Adenosinspiegel zeigen entzündungshemmende Wirkungen
Leflunomid	DHODH	DHODH ↓: gestörte Pyrimidinsynthese führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation
Sulfasalazin	Folat-abhängige Enzyme	Unklarer Wirkmechanismus; Hemmung von folatabhängigen Enzymen wurde beobachtet (siehe Methotrexat); weitere beschriebene Wirkungen sind: Blockade von IκB und Induktion der Apoptose von Neutrophilen und Makrophagen
Goldsalze	Interaktion mit schwefelhaltigen Aminosäuren in Plasma oder intrazellulären Proteinen	Hemmung der Signaltransduktion und Antigenpräsentation
Hydroxychloroquin	Lysosomen, lysosomale Enzyme, TLR-9	Lysomotrope Eigenschaften behindern die Antigenpräsentation Beeinträchtigte Aktivierung des angeborenen Immunsystems
Tofacitinib	JAK1 und JAK3 (>JAK2 und TYK)	Reifung und Aktivierung von Leukozyten ↓, Zytokin-Produktion ↓, Produktion von Immunglobulinen ↓

↓: Verminderung; ↑: Anstieg; AICAR: 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid; ATIC: 5-Aminoimidazol-4-Carboxamid-Ribonukleotid-Transformylase; DHFR: Dihydrofolat-Reduktase; DHODH: Dehydroorotat-Dehydrogenase; TLR: Toll-like-Rezeptor; TS: Thymidilat-Synthase.

## 2.2.5 Potentielle Nebenwirkungen durch Medikamente

Bei einer pharmakologischen Therapie von RA können generell Nebenwirkungen auftreten. Diese können in verschiedenen Organsystemen entstehen und vielfältig sein. Ebenso können sich neurologische Nebenwirkungen beim Patienten manifestieren. Bereits existente Begleiterkrankungen müssen bei der Auswahl der Medikamente beachtet werden (Rubbert-Roth &

Petereit, 2012). Nicht-steroidale, entzündungshemmende Medikamente umfassen eine Gruppe mit schmerzlindernden, fiebersenkenden und entzündungshemmenden Medikamenten, die als NSAIDs (eng: non-steroidal anti-inflammatory drug) bezeichnet werden. Diese haben jedoch häufig kardiovaskuläre Ereignisse als Nebenwirkung, besonders bei Patienten mit spezifischen Vorerkrankungen (Braun et al., 2020). Eine Therapie mit Glukokortikoide, welches ebenfalls zu den NSAIDs zählen, muss möglichst zeitlich befristet und in geringstmöglichen Dosen abgehalten werden. Sie erhöhen das Risiko für eine Osteoporose, Diabetes/Hyperglykämie, kardiovaskulären Risiken und schweren Infektionen. Die Nebenwirkungen sind von patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Komorbidität und Begleitmedikation abhängig und ebenfalls vom eingesetzten Präparat, der Applikationsart und der Dosis (Keyßer, 2021). Die potentiellen Nebenwirkungen von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika am Beispiel von MTX sind Leberschädigungen, Lungenentzündungen und Zellschädigungen im Organismus. Aus diesem Grund ist ein regelmäßiges Monitoring der Therapie notwendig, insbesondere wenn das MTX mit anderen DMARDs kombiniert wird (Borchers et al., 2004). Eine Supplementation mit Folsäure während einer Therapie mit DMARDs verringert das Auftreten von Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich wie Übelkeit, Bauchschmerzen oder Erbrechen sowie von Leberfunktionsstörungen, welche zu einem Abbruch der Therapie führen könnten (Shea et al., 2013). Biologika können an der Injektionsstelle zu Infektionen führen, eine Tuberkulose reaktivieren, und erhöhen zudem das Risiko für tiefe Pilzinfektionen und weitere atypische Infektionen im Organismus. Ebenfalls kann es zu Hautausschlag kommen. In seltenen Fällen können Biologika Herzinsuffizienz, die Förderung von Blutkrebs und Zellstörungen verursachen. Es wird während einer Therapie empfohlen, regelmäßige Labortests der Blutwerte sowie der Leberfunktion durchzuführen (Scheinfeld, 2005).

### 2.2.6 Therapiekosten

In Deutschland tragen die Krankenkassen einen Großteil der Kosten für Therapie und Medikamente, jedoch entstehen den Patienten durch Zuzahlungen ebenfalls Kosten. Außerdem können Kosten für rezeptfreie Medikamente entstehen, welche vom Patient zu bezahlen sind. Diese beliefen sich im Jahre 2004 bei Patienten mit einer RA im Median auf 306 € pro Jahr. Je schwerer die Erkrankungen, desto höher sind die selbst zu zahlenden Kosten der Patienten, was eine Herausforderung darstellt. Zudem erhöht die Stärke der Schmerzen das Risiko für erhöhte selbst zu zahlende Kosten (Westhoff et al., 2004). Im Jahr 2006 beliefen sich die geschätzten direkten Krankheitskosten auf rund 3,6 Milliarden Euro. Dieser Betrag ist im Vergleich zu Daten aus 2002 steigend, was mit kostenintensiveren Medikamenten zusammenhängt (Zink et al., 2010). Daten aus dem Jahr 2006 zeigen, dass die Kosten mit der Krankheitsdauer zunehmen und stark vom Funktionsstatus abhängig sind. Im Schnitt betragen die Kosten einer RA rund 4 737 € pro Jahr und Patient für die Krankenkasse. Unter Verwendung des Human Capital Approach (HCA) liegen die

Gesamtkosten pro Patient und Jahr bei 15 513 € in Deutschland. Bei Patienten mit höchster Behinderung (<50% der Vollfunktion) liegen die Gesamtkosten nach dem HCA bei 34 915 € pro Jahr und Patient (Huscher et al., 2006). Eine Auswertung der nationalen Datenbank der Deutschen Arthrozentren aus dem Jahr 2013 zeigte einen enormen Kostenanstieg in der Therapie von Patienten mit einer RA. Die direkten Kosten beliefen sich bis zu 8 206 € pro Patient und Jahr. Dieser Anstieg ist auf den verstärkten Einsatz von kostenintensiven Biologika zurückzuführen. Jedoch gingen die Kosten für stationäre Behandlungen und indirekten Kosten aufgrund von Krankheitstagen und Arbeitsunfähigkeit zurück, weshalb in naher Zukunft mit keinem weiteren relevanten Anstieg der Gesamtkosten für Patienten mit einer RA in Deutschland zu rechnen ist (Huscher et al., 2015).

## 2.3 Cannabidiol

### 2.3.1 Cannabinoide und Cannabidiol

Cannabinoide sind die typischen Bestandteile der Cannabispflanze „Cannabis Sativa“. Unter den Begriff Cannabinoide fallen Terpenophenole und synthetische Verbindungen, welche direkt oder indirekt mit dem Cannabinoidsystem im menschlichen Körper wirken (Appendino et al., 2011). Die ersten schriftlichen Aufzeichnungen über die medizinische Anwendung der Cannabispflanze, welche auch als Hanf oder Marihuana bezeichnet wird, wurden in Ägypten auf die Zeit um 1500 v. Chr. datiert. Diese weisen bereits auf Wirkungen hin, welche in der heutigen Zeit das Interesse der Forschung gewonnen haben (Crocq, 2020). Seit dem Jahr 1988 hat die Forschung um Cannabinoide verstärkt zugenommen. Der Grund hierfür war die Entdeckung von Cannabinoid-Rezeptoren sowie endogener Liganden für diese Rezeptoren im menschlichen Körper. Die Wirkung auf das Immunsystem und die Wirkung auf das Nervensystem stehen im Vordergrund der aktuellen Forschung (Berdyshev, 2000). Die CB1- und CB2-Cannabinoidrezeptoren und die endogen produzierten Liganden, welche Cannabinoid-Rezeptoren binden und aktivieren, bilden das Endocannabinoidsystem (ECS). CB1-Rezeptoren liegen auf präsynaptischen Neuronen im Nervensystem und modulieren die Freisetzung von Neurotransmittern hinsichtlich von THC. CB2-Rezeptoren sind auf Immunzellen anzufinden. Das (ECS) spielt eine modulierende Rolle bei physiologischen Prozessen im Organismus und bietet daher aussichtsreiche therapeutische Ansatzpunkte (Schurman et al., 2019). Insbesondere wird das Phytocannabinoid Cannabidiol (CBD) erforscht, um einen therapeutischen Nutzen nachzuweisen (Burstein, 2015). Die vorliegende Arbeit beschränkt sich auf die Effekte einer reinen CBD-Supplementation. Abbildung 3 zeigt einen Überblick über die wichtigsten Cannabinoide.

## Cannabinoids

Endocannabinoids (brain derived)	Phytocannabinoids (plant derived)	Synthetic cannabinoids (laboratory derived)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anandamide (AEA)</li><li>• 2-Arachidonylglycerol (2-AG)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cannabidiol (CBD)</li><li>• Tetrahydrocannabinol (THC)</li><li>• Cannabichromene (CBC)</li><li>• Cannabigerol (CBG)</li><li>• Many others</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dronabinol</li><li>• Nabilone</li></ul>

Abbildung 3: Wichtige Cannabinoide, Quelle: (Van Dolah et al., 2019)

Diese unterteilen sich in Endocannabinoide, Phytocannabinoide und in synthetische Cannabinoide. Die synthetischen Cannabinoide werden im Labor als THC Präparat hergestellt und wurden von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) teilweise für verschiedene pharmakologische Anwendungen zugelassen. Das Präparat Nabiximols, welches im Vereinigten Königreich zur Behandlung von Schmerzen anerkannt wurde, ist nicht von der FDA zugelassen (Whiting et al., 2015). Unter die Phytocannabinoide fallen hauptsächlich Cannabidiol (CBD), Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabichromene (CBC) und Cannabigerol (CBG). Endocannabinoide sind die bioaktiven Hauptbestandteile des Endocannabinoidsystems, dessen Wirkungen auf das Immunsystem in der aktuellen Forschung vermehrt untersucht und anerkannt werden. Insbesondere das Anandamid und das 2-Arachidonyllglycerin werden im Zusammenhang mit Entzündungen, Allergien und Autoimmunkrankheiten erforscht. Es bedarf jedoch noch weiterer Forschung, da Endocannabinoide sowohl entzündungshemmend als auch entzündungsfördernd wirken können, abhängig davon, welcher Rezeptor aktiviert wird und welche Signalwege beteiligt sind (Rahaman & Ganguly, 2021).

### 2.3.2 Unterscheidung Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol

Aus der Cannabispflanze „Cannabis Sativa“ wurden bisher mehr als 100 Cannabinoide isoliert. Die beiden wichtigsten sind Cannabidiol (CBD) und Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). CBD wurde bereits im Jahr 1940 isoliert, erhielt jedoch wenig Aufmerksamkeit, da es nicht psychoaktiv ist. THC hingegen ist psychoaktiv und wurde im Jahr 1964 in Israel bestimmt. Die Wirkung wurde vorerst an Affen getestet und später an Menschen, wobei eine Reihe von physiologischen Reaktionen wie Lachen, Panikattacken oder Diskussionsbereitschaft festgestellt wurden. Diese Reaktionen waren abhängig von der jeweiligen Persönlichkeit des Probanden (Crocq, 2020). Im Vergleich zu THC fördern die differenzierten Wirkmechanismen, die nicht berauschende Wirkung und das Sicherheitsprofil von CBD seine aktuelle Popularität in der medizinischen Anwendung und Forschung. Insbesondere in der Behandlung von Epilepsie, der Schmerz- und Suchtbehandlung

bietet CBD aufgrund seiner Eigenschaften ein vielversprechendes Potential (VanDolah et al., 2019; Friedman & Sirven, 2017).

Abbildung 4 verdeutlicht den leichten strukturellen Unterschied zwischen den beiden Phytocannabinoiden THC und CBD, der die unterschiedlichen Wirkungen im menschlichen Organismus hervorruft.

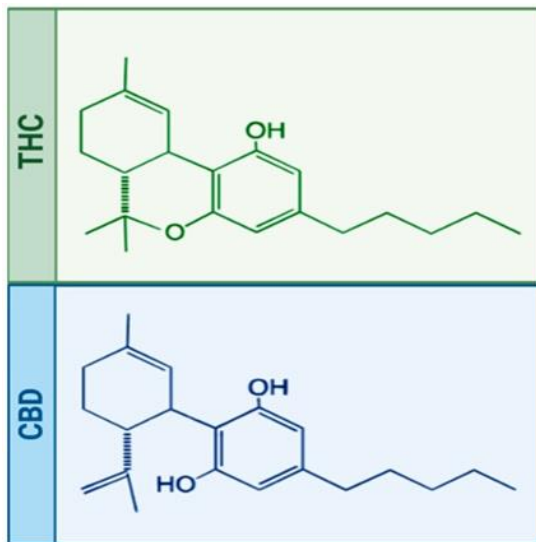


Abbildung 4: Chemische Strukturen von  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) (grüne Tafel) und Cannabidiol (CBD) (blaue Tafel), Quelle: (Pintori et al., 2023)

### 2.3.3 Einnahmeformen von Cannabidiol

Für CBD-Produkte gibt keine behördliche Zulassung. Sie werden meist zur Selbstbehandlung bei vielfältigen Erkrankungen eingesetzt, bisher ohne eine Vielzahl von eindeutigen klinischen Studien. Diese CBD-Produkte sind rezeptfrei erhältlich. Das Produkt Epidiolex ist das einzige Produkt, welches einer strengen klinischen Studie unterzogen wurde (Britch et al., 2021). Bisweilen hat die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (US Food and Drug Administration) eine Zulassung für die Behandlung einer Epilepsie bei Kindern mit dem Dravet-Syndrom (DS) oder dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) erteilt. Das Medikament ist ein CBD-Öl, welches mit einer Mahlzeit zusammen zweimal pro Tag eingenommen wird. Epidiolex beinhaltet nur CBD und hat keine psychoaktiven Auswirkungen, da es kein THC beinhaltet (Abu-Sawwa & Stehling, 2020). Die orale Einnahme von CBD-Öl ist die häufigste Form der Anwendung. Außerdem gibt es CBD in verschiedenen Produkten wie Kapseln, Hanföl oder auch als Inhaltsstoff von diversen Nahrungsergänzungsmitteln, Tees oder Cremes. Aufgrund des öffentlichen Zugangs dieser Produkte ist es bei einer Einnahme besonders wichtig, dass die möglichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Suchtmitteln beachtet werden (Balachandran et al., 2021).

### 2.3.4 Potentielle Effekte von Cannabidiol

Aufgrund der nicht psychoaktiven Wirkung und des guten Sicherheitsprofils von CBD ist es das am vielversprechendste Cannabinoid für pharmakologische Anwendungen. Das Wirkspektrum von CBD ist breit. Es zeigt Wirkungen bei entzündlichen und neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie sowie bei den weit verbreiteten Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose oder Arthritis (Pisanti et al., 2017). Außerdem führt CBD bei Patienten mit einer generalisierten und sozialen Angststörung zu einer signifikanten Verringerung der Angstzustände. Dies lässt ebenfalls den Schluss zu, dass CBD auch eine Wirkung auf die limbischen und paralimbischen Bereiche des Nervensystems hat (Crippa et al., 2011). Ebenso wurden in experimentellen Modellen weitere positive Eigenschaften von CBD bei Herzerkrankungen, kardiovaskulären Manifestationen bei Diabetes und bei Schlaganfällen beobachtet. CBD verringerte bei den genannten Erkrankungen die Organschäden, Funktionsstörungen, den oxidativen Stress sowie Entzündungsprozesse. Jedoch sind trotz dieser positiven Eigenschaften weitere klinische Forschungen nötig, um eine eindeutige Empfehlung bei bestimmten Krankheiten auszusprechen (Kicman & Toczek, 2020). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass CBD vielfältige pharmakologische Wirkungen hat. Darunter fallen anxiolytische, antipsychotische, antiemetische und antientzündliche Effekte, welche bei einer Therapie zum Einsatz kommen könnten (Machado Bergamaschi et al., 2011).

### 2.3.5 Potentielle Nebenwirkungen durch Cannabidiol

Die Sicherheit und das Nebenwirkungsprofil ist von CBD ist noch zu wenig erforscht, um hier genaue Aussagen zu treffen. Es bedarf noch strengeren Untersuchungen. Jedoch deuten Studien daraufhin, dass CBD keine Veränderung der Nahrungsaufnahme verursacht und keine physiologischen Parameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur beeinflusst. Selbst hohe Dosen von 1500 mg/Tag werden gut vertragen. Ebenso hat CBD keine Auswirkung auf die psychologischen oder psychomotorischen Funktionen des Körpers (Machado Bergamaschi et al., 2011). Eine pharmakologische Behandlung mit CBD kann jedoch unter Umständen und aus Ursachen, die noch nicht geklärt sind, Nebenwirkungen wie Leberanomalien, Durchfall, Müdigkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit hervorrufen (Huestis et al., 2019).

### 2.3.6 Studie mit Mäusen und Cannabidiol

CBD wurde unter anderem im Jahr 2000 in einem Tiermodell mit kollageninduzierter Arthritis (CIA) bei Mäusen untersucht, bei welchen es erfolgreich das Fortschreiten der Arthritis verhinderte. Das CBD wurde den Mäusen nach dem Auftreten der typischen Symptome oral verabreicht. Die geringe Dosis von 5 mg/kg und Tag war bereits ausreichend. Die Verbesserung des klinischen Zustands der Mäuse ging ebenfalls mit dem Schutz der Gelenke vor Schäden einher.

Ex-Vivo-Versuche mit Lymphknotenzellen von Mäusen mit vorheriger CBD-Supplementation ergaben eine verringerte Typ-2-Kollagen-spezifische Ausbreitung und eine geringere Interferon-gamma-Produktion, welche an Entzündungsprozessen beteiligt sind. Desweiteren wurde ein verringerter Tumornekrosefaktor-alpha bei Synovialzellen festgestellt. In-Vitro-Versuche zeigten eine geminderte Ausbreitung der Lymphozyten sowie die Verhinderung des Anstiegs vom Tumornekrosefaktor. Diese Daten weisen darauf hin, dass CBD eine starke anti-arthritische Wirkung bei CIA hat. Diese Wirkung ist in den immunsuppressiven und antientzündlichen Eigenschaften von CBD begründet (Malfait et al., 2000).

## 2.4 Zusammenfassung und Forschungsfrage

Die Prävalenz einer ERE insbesondere der RA weist in Deutschland nach aktuellen Schätzungen eine steigende Tendenz auf (Albrecht et al., 2023). Die chronisch, entzündliche Systemerkrankung schränkt den Bewegungsapparat ein, wirkt destruktiv, verursacht Schmerzen in den Gelenken und fördert weitere krankheitsbedingte Manifestationen im Körper (Gibofsky, 2014; O'Dell, 2004; Scott et al., 2010). Circa 80% der Patienten leiden an Begleiterkrankungen. Diese setzen sich u.a. aus Adipositas, Arteriosklerose, Diabetes, diversen Herz-Kreislauf Erkrankungen, dem metabolischen Syndrom bis hin zum Schlaganfall zusammen. Diese Manifestationen werden oftmals von Depressionen begleitet. Somit kann eine ERE, vor allem unbehandelt, zu großen Einschränkungen und zu einer bedrohlichen Gefahr für das Leben führen (Krüger & Nüßlein, 2019; Hülser et al., 2018). Aus diesem Grund ist das Interesse der Forschung zur Behandlung einer RA in den letzten 20 Jahren gewachsen, es wurden neue Medikamente entdeckt und große Fortschritte in der Therapie erzielt (Van Vollenhoven, 2009). Dennoch ist eine ERE nicht heilbar und kann nur mit einem multidisziplinären Therapieansatz durch pharmakologische Medikamente und physiotherapeutische Behandlungen eine Verringerung der Symptome, der Krankheitsaktivität und der krankheitsbedingten Schmerzen bewirken (Smolen & Aletaha, 2015; Radu & Bungau, 2021). Nur so kann das wichtige Therapieziel in Form von der Erhaltung der Lebensqualität bei dieser lebenslangen Krankheit erreicht werden (Gutenbrunner, 2004). Begründet durch die hohe Prävalenz, die Aufgeschlossenheit, neue Therapieansätze zu entwickeln sowie durch die unterschiedlichen Nebenwirkungen, die eine pharmalogische Behandlung mit Medikamenten hervorrufen kann, ist CBD vermehrt in das Interesse der Forschung gerückt (Rubbert-Roth & Peterleit, 2012). CBD ist charakterisiert durch eine antientzündliche Wirkung, eine gute Verträglichkeit und bisher wenig bekannte Nebenwirkungen (Pisanti et al., 2017; Machado Bergamaschi et al., 2011). Diese Eigenschaften des Phytocannabinoids CBD lassen die Annahme zu, dass CBD ebenfalls Potential für eine alternative Behandlung bei einer ERE besitzt, insbesondere bei einer RA. Diese Annahme wird durch die bereits vorhandenen Ergebnisse im Tiermodell verstärkt. CBD war in der Lage die entzündlichen Prozesse, welche durch eine RA in

den Zellen ausgelöst werden, zu reduzieren und den Tumornekrosefaktor-alpha zu antagonisieren (Malfait et al., 2000). Daher wird im Umfang dieser wissenschaftlichen Arbeit die folgende Forschungsfrage näher untersucht:

*Welche Effekte hat eine Cannabidiol (CBD)-Supplementation auf entzündlich-rheumatische Erkrankungen bei Erwachsenen?*

Die Forschungsfrage wird mit besonderem Augenmerk im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis erörtert.

### 3 Methodik

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank „PubMed“ durchgeführt. Nachfolgend wird die Methodik und das Vorgehen dieser Recherche dargelegt, um nachvollziehbare und reproduzierbare Ergebnisse zu gewährleisten. Zudem wurde auf eine besonders sorgfältige Vorgehensweise geachtet, um die Recherche vollumfänglich abzubilden.

#### 3.1 Einschluss und Ausschlusskriterien

Zu Beginn der systematischen Literaturrecherche wurden die Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um die Fragestellung zu beantworten. In der Datenbank „PubMed“ wurden nur Humanstudien eingeschlossen mit erwachsenen Studienteilnehmer\*innen im Alter von über 18 Jahren. Die eingeschlossenen Studien wurden in englischer Sprache zwischen 2003 und 2023 veröffentlicht. Desweiteren wurden nur frei verfügbare Volltexte in die Recherche eingeschlossen. Es wurden ebenfalls nur Studien betrachtet, deren Teilnehmer\*innen eine bereits manifestierte RA aufwiesen. Um erzielte Ergebnisse auf die Wirkung von CBD zurückzuführen, wurden nur Studien ausgewählt, welche eine reine Zugabe von CBD untersuchten und keine Studien, welche Wirkstoffkombinationen von CBD und THC oder mit weiteren Phytocannabinoiden enthielten. Aufgrund der geringen Datenlage wurden alle Studientypen eingeschlossen, was bei der Evidenzbewertung in der Ergebnisdiskussion berücksichtigt wurde. Die Studien wurden mit größtmöglicher Sorgfalt ausgewählt. Zur Operationalisierung der antientzündlichen Wirkung wurden Studien inkludiert, welche mindestens die Messung des Tumornekrosefaktors und die Messung von bestimmten Zytokinen wie IL-1, IL-6, IL-8 beinhalteten.

#### 3.2 Suchstrategie und Vorgehen

Nach der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden die der Fragestellung dienlichen Suchbegriffe definiert. Diese lauten ((cannabidiol) OR (CBD)) AND (rheumatoid arthritis). Der



Boolesche Operator „AND“ wurde angewendet, um einen wissenschaftlichen Zusammenhang in der Datenbank „PubMed“ zwischen Cannabidiol und der rheumatoiden Arthritis zu bestimmen.

Da für Cannabidiol sehr häufig mit die Abkürzung CBD genutzt wird, wurde der Boolesche Operator „OR“ eingesetzt, um beide Suchbegriffe in die Recherche einzuschließen. Somit wurden alle relevanten Studien inkludiert und unrelevante Treffer ausgeschlossen. Nachfolgend werden die benutzten Filter bei „PubMed“ erläutert:

- Text availability: Free full text
- Article type: Books and Documents, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review
- Publication date: 01.01.2003 – 01.05.2023
- Language: English
- Species: Human

Mit den genannten Filtern und Suchbegriffen ergab die Recherche eine Trefferanzahl von 13 Ergebnissen. Unter Beachtung der definierten Kriterien für die relevanten Treffer folgte ein Titelscreening sowie ein Screening der Abstracts und der Volltexte. Nach dem Titelscreening wurden zehn Treffer ausgeschlossen. Ein weitere Studie konnte im Abstractscreening ausgeschlossen werden. Somit wurden zwei Ergebnisse als relevant für die genannten Kriterien und die Forschungsfrage identifiziert. Beim Volltextscreening ist eine weitere Studie ausgeschlossen worden, da diese im Tiermodell durchgeführt wurde. Aufgrund der geringen Studienanzahl wurde die Recherche über die Funktion „similar articles“ erweitert. Durch diesen Arbeitsschritt konnten zwei weitere Studien identifiziert werden, welche zur Beantwortung der Forschungsfrage untersucht wurden. Zu betonen ist hier, dass eine Studie bei der Recherche betrachtet wurde, welche bei „PubMed“ nicht zu finden ist, sofern der Filter „Humanstudien“ aktiviert ist. Um die Studie Nummer vier von Frane et al. (2022) zu finden, muss der Filter „Human“ unter „Species“ ausgewählt sein. Diese Studie wurde ebenfalls in die Recherche und zur Beantwortung der Forschungsfrage ausgewertet, da sie eindeutig mit Menschen durchgeführt wurde. Insgesamt konnten also vier Studien für die Recherche aus der Datenbank „PubMed“ verwertet werden. Eine Übersicht über die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche ist in der Abbildung 5 einzusehen.

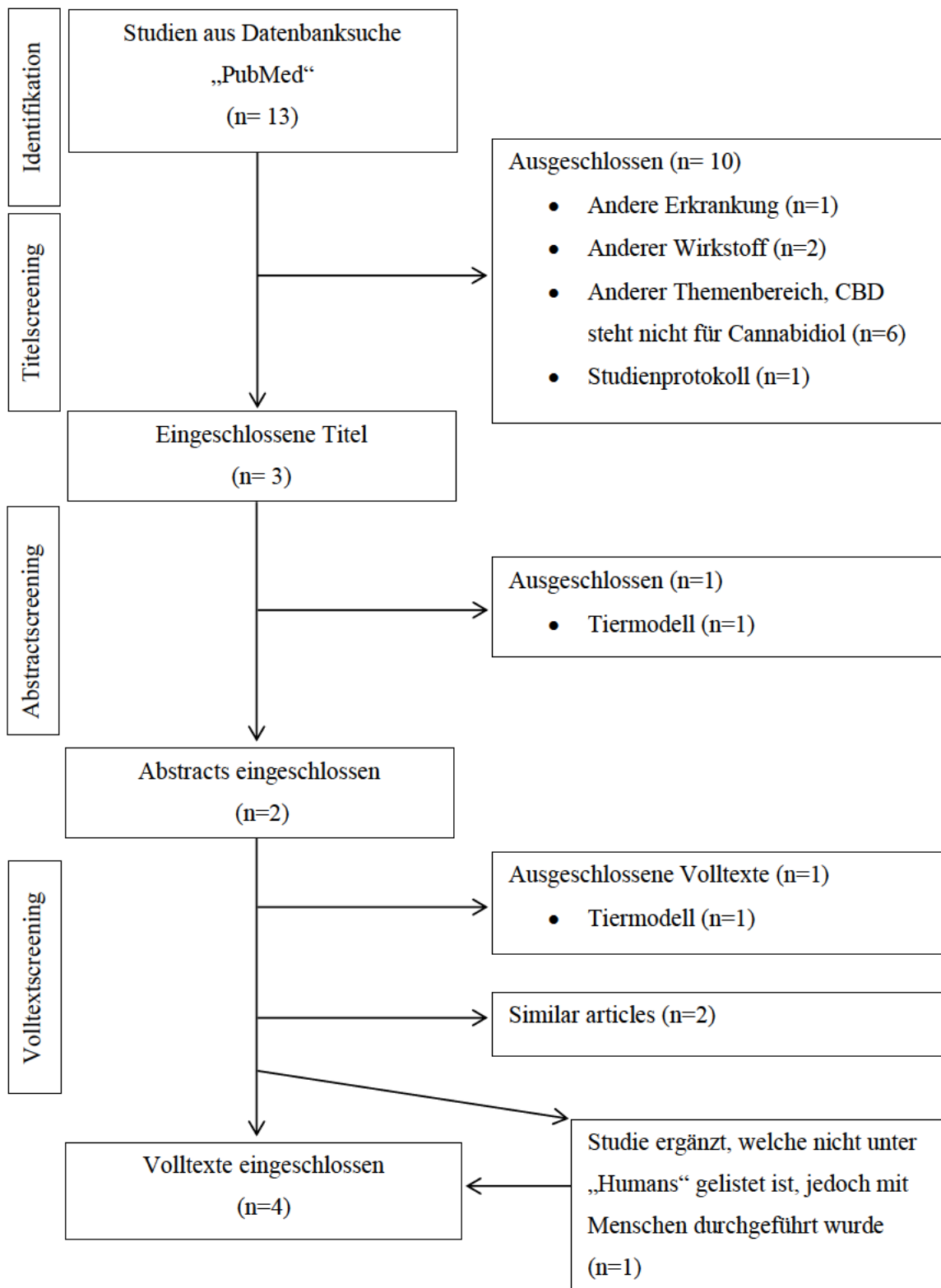


Abbildung 5: Search Flow Diagramm der systematischen Literaturrecherche in Datenbank „PubMed“, Quelle: Eigene Darstellung

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tabellarische Übersicht: PICO-Tabelle

Tabelle 3: PICO Studienübersicht, eigene Darstellung

<b>P: Participants</b>	<b>I: Intervention</b>	<b>C: Control</b>	<b>O: Outcome</b>
<b>Lowin et al. (2020): Cannabidiol (CBD): A killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts</b>			
*Rheumatoide Synovialfibroblasten (RASf) aus Kniegelenkszellen (n=6000)	*RASf mit Tumornekrosefaktor (TNF) behandelt, Dosis: (10ng/mL) *CBD Dosis: $\geq 5 \mu\text{M}$ bis $20 \mu\text{M}$ *Messung per Fluoreszenznachweise "realtime-glo" und "cell titer blue endpoint assays" mit Cal-520 und PoPo3	*Zellen ohne TNF für 72 Stunden unbehandelt gelassen	*CBD reduzierte die Lebensfähigkeit und die Ausbreitung von RASf sowie die Zytokinproduktion. *CBD erhöhte das intrazelluläre Kalzium in RASf. *Durch Zugabe von Cyclosporin A (CsA) kann die Wirkung von CBD eingeschränkt werden. *CBD reduzierte Bildung von proinflammatorische Zytokinen wie IL-6 und IL-8. *TNF erhöhte den intrazelluläre Kalziumspiegel und die PoPo3-Aufnahme bei RASf während einer CBD Zugabe.
<b>Sermet et al. (2020): Cannabidiol selectively modulates interleukin (IL)-1<math>\beta</math> and IL-6 production in toll-like recep-tor activated human peripheral blood monocytes</b>			
*Monozyten aus gespendeten, anonymen Leukozytenblutpaketen *Isolierungen mit einer Pan-Monozyten-Reinheit von $\geq 90\%$ *Aktivierung durch Toll-like-Rezeptor (TLR) 1-9	*Mit TLR 1-9 aktivierte Monozyten wurden für eine Dauer von 22 Stunden mit CBD behandelt. *CBD Dosis: $0,5-10 \mu\text{M}$ *Messung per Fluoreszenznachweis LEGENDplex™ HU Essential Immune Response Panel	-	*CBD unterdrückte signifikant die Produktion des Zytokins IL-1- $\beta$ und IL-6. *CBD reduzierte die Produktion des Zytokins IL-8, TGF- $\beta$ und IL-10. *CBD erhöhte die Produktion von TNF- $\alpha$ und MCP-1.

Lowin et al. (2022): Cannabidiol: Influence on B Cells, Peripheral Blood Mononuclear Cells, and Peripheral Blood Mononuclear Cell/Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Cocultures			
*Periphere mononukleäre Blutzellen (PBMCs) *RASf	*PBMCs und RASf *Aktivierung T-Zellen abhängig / unabhängig *CBD Dosis: 0-10 µM *Messung per Enzymimmunoassay und Fluoreszenznachweis mit Cal-520 and PoPo3	*PBMCs ohne RASf	*CBD erhöhte das intrazelluläre Kalzium. *CBD erhöhte die Anzahl der B-Zellen mit frühzeitigem Zelltod und verringerte somit die Produktion von IL-10 und TNF bei T-Zellen unabhängiger Aktivierung. *CBD erhöhte die IL-10 Produktion in den PBMCs, wenn Aktivierung der B-Zellen in Abhängigkeit von T-Zellen geschah. *CBD verringerte die TNF-Werte, sofern Aktivierung der B-Zellen unabhängig von T-Zellen stattfand. *CBD reduzierte die IL-10 Produktion in Kokulturen aus PBMC und RASf, sofern die B-Zellen unabhängig von T-Zellen aktiviert wurden. *CBD erhöhte die Produktion von Immunglobulin M.
Frane et al. (2022): Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study			
*Teilnehmer über 18 Jahren mit Diagnose: Arthritis als Ursache der Gelenkschmerzen (n=428)	*CBD Dosis: < 25 mg pro Tag 26-75 mg pro Tag > 75 mg pro Tag oder Dosis unbekannt *Messung: Anonymer Fragebogen mit einer Abfrage über 36 Wochen	-	*CBD reduzierte signifikant die Schmerzen der Teilnehmer. *CBD verbesserte die Körperfunktionen der Teilnehmer. *CBD verbesserte die Schlafqualität der Teilnehmer. *CBD förderte die Herabsetzung von anderer pharmakologischen Substanzen. *CBD verursachte kaum schwere Nebenwirkungen, sofern vorhanden überwiegend leichte Nebenwirkungen.

CBD = Cannabidiol, CsA = Cyclosporin A, IL-x= Interleukine, MCP-1 = Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1,

n = Anzahl,, PBMCs = Periphere mononukleäre Blutzellen, RASf = rheumatoide synoviale Fibroblasten, TLR = Toll-like-Rezeptor, TNF = Tumornekrosefaktor

## 4.2 Studie 1: Lowin et al., 2020

In der ersten Studie von Lowin et al. (2020) mit dem Titel „Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts“ wurde die Wirkung von CBD auf das intrazelluläre Kalzium, auf die Lebensfähigkeit der Zellen und auf die Zytokinproduktion in rheumatoiden, synovialen Fibroblasten (RASf) untersucht. Die RASf sind typisch bei einer RA und entscheidend an der Zerstörung der Gelenke beteiligt, da die produzierten Zytokine entzündungsfördernd wirken und strukturabbauende Enzyme freisetzen (Bustamante et al., 2017). 6000 RASf-Zellen wurden auf 96 Mikrotiterplatten ausgesät und gezüchtet bis die Zellen eine Konfluenz von 80-90% erreichten. Anschließend wurden die Zellen mit TNF (10ng/mL) behandelt oder für 72 Stunden unbehandelt gelassen. Im Anschluss wurden die Zellen auf den Kalziumspiegel und die PoPo3-Aufnahme durch folgende Fluoreszenznachweise untersucht. In der Studie wurde durch „realtime-glo“- und „cell titer blue endpoint assays“-Versuche ermittelt, dass CBD ( $\geq 5 \mu\text{M}$ ) die Lebensfähigkeit, die Ausbreitung von RASf und die Zytokinproduktion der Zellen reduziert. Währenddessen wird das intrazelluläre Kalzium durch eine Zugabe von CBD in RASf erhöht. Dies bewirkt eine Störung der Kalziumhomöostase, welches den beschleunigten Zelltod der RASf bewirkt. Durch die Zugabe von Cyclosporin A (CsA) kann der Kalziumaustritt aus den Mitochondrien der Zelle aufgehoben und somit die Wirkung von CBD eingeschränkt werden und somit die RASf vor dem Zelltod bewahrt werden. Desweiteren wurde festgestellt, dass CBD die von RASf ebenfalls produzierten Mengen an proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6 und Interleukin-8 verringert. Der TNF sensibilisiert die RASf für die Wirkung von CBD und erhöht den intrazellulären Kalziumspiegel sowie die PoPo3-Aufnahme bei RASf während einer CBD-Supplementation (siehe Abbildung 6).

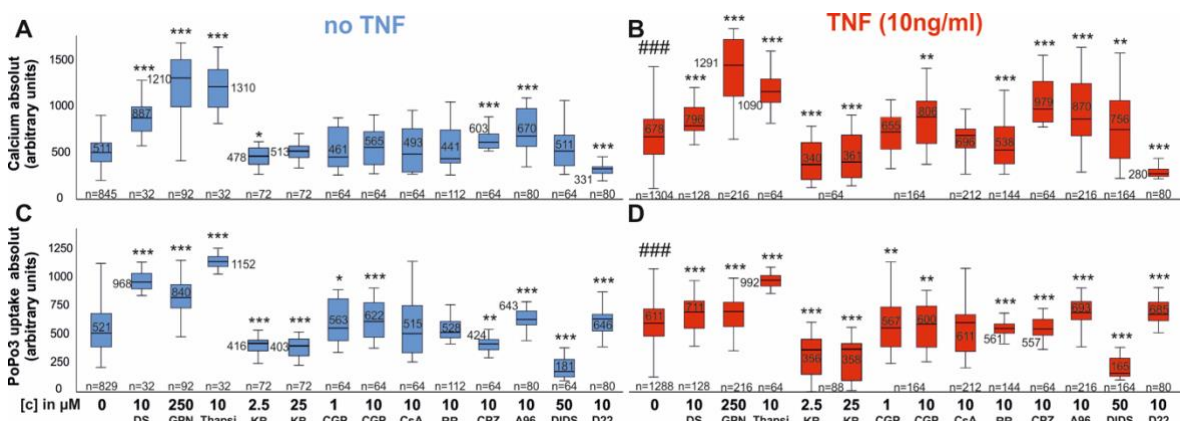


Abbildung 6: CBD Reaktion der Zellen ohne und mit TNF, Quelle: (Lowin et al., 2020)

Bei in-vivo-Versuchen wird das CBD an Lipoproteine/Albumin gebunden und dadurch sinkt die verfügbare Konzentration von freiem CBD (Elmes et al., 2015). Infolgedessen muss die CBD

Konzentration bei in-vivo-Umgebungen um den Faktor vier (20  $\mu\text{M}$ ) erhöht werden, um gleiche Ergebnisse zu erhalten (Laux et al., 2019).

Das für diese Arbeit relevante Ergebnis ist, dass CBD die Ausbreitung und Lebensdauer von RASF, welche maßgeblich bei einer RA proinflammatorisch wirken, reduzieren und zudem deren Produktion von IL-6 und IL-8 herabsetzen kann (Lowin et al., 2020).

### 4.3 Studie 2: Sermet et al., 2021

In der zweiten Studie „Cannabidiol selectively modulates interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 production in toll-like receptor activated human peripheral blood monocytes“ von Sermet et al. (2020) war die Fragestellung, ob CBD die angeborene Immunantwort von menschlichen primären Monozyten beeinflusst, welche durch Toll-like-Rezeptoren (TLR) 1-9 aktiviert wurden. Die Studie sollte die bereits in Nagetiermodellen nachgewiesene immunmodulierende Eigenschaften von CBD bei menschlichen Zellen bestätigen. Entzündungen im Körper sind von einer Reaktion des Immunsystems gekennzeichnet. Als erstes werden sogenannte Mustererkennungsrezeptoren (eng. pattern recognition receptors (PRRs)) ausgesendet, welche pathogene Strukturen erkennen (Amarante-Mendes et al., 2018). Toll-Like-Rezeptoren sind eine Form von PRRs. Nach Bindung eines pathogenen Rezeptors werden Signalwege aktiviert, was die Bildung von Zytokinen bewirkt und somit die Abwehrreaktion des Körpers, eine Entzündung, auslöst (Kawasaki & Kawai, 2014). Die verwendeten Zellen wurden aus anonymen gespendeten Leukozytenblutpaketen gewonnen und es wurden nur Isolierungen von Monozyten verwendet, welche eine Pan-Monozyten-Reinheit von  $\geq 90\%$  aufwiesen. Die Monozyten wurden mit jedem TLR aktiviert und für eine Dauer von 22 Stunden mit CBD behandelt. Vor der Bewertung der Wirkung von CBD auf die Zellen wurden Pilotstudien durchgeführt, um die optimale Dosis für eine TLR-Aktivierung in den Zellen festzustellen. Die Dosis lag bei 0,5-10  $\mu\text{M}$ . Zusätzlich wurde darauf Wert gelegt, dass die verwendeten CBD-Konzentrationen für den Menschen als relevant gelten. Folglich wurde diese Studie nach den pharmakologischen Richtlinien, welche zur Zulassung des Medikaments „Epidiolex“ (Center of Drug Evaluation and Research, 2018) geführt haben, durchgeführt. In den Monozyten wurden die Sekretionsprofile für 13 Immunmediatoren qualifiziert. Darunter waren u.a. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 sowie der TNF-alpha Faktor. Das CBD unterdrückte in der Studie signifikant die Ausscheidung des proinflammatorischen Zytokins IL-1 $\beta$  aus den Monozyten. Die TLR aktivierten die Monozyten mit der Ausnahme von TLR 3 und 8. Desweiteren reduzierte CBD ebenfalls signifikant die Modulation des proinflammatorischen IL-6 durch die Monozyten. Sämtliche TLR aktivierten die Monozyten mit Ausnahme von TLR von 1 und 3. Diese Studie ist von besonderer Bedeutung, da sie eine Bewertung der Wirkung von CBD auf TLR aktivierte menschliche Monozyten liefert.

Für die Forschungsfrage dieser Arbeit ist dies ein relevantes Ergebnis, da bei einer RA die proinflammatorischen Zytokine eine entscheidende Rolle spielen (Sermet et al., 2021).

#### 4.4 Studie 3: Lowin et al., 2022

In der dritten Studie von Lowin et al. (2022) „Cannabidiol: Influence on B Cells, Peripheral Blood Mononuclear Cells, and Peripheral Blood Mononuclear Cell/Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Cocultures“ wurde die Wirkung von CBD auf die B-Zellen sowie auf periphere mononukleäre Blutzellen (eng. peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)) untersucht. Die Effekte von CBD auf das Überleben, die Kalziummobilisierung und die Zytokin- (IL-6, IL-10, TNF) sowie die Immunglobulinproduktion der Blutzellen standen im Studienfokus. Zur Bestimmung des intrazellulären Kalziums wurden die Fluoreszenzfarbstoffe Cal-520 und PoPo3 verwendet. Für die Bestimmung der Produktion von Zytokinen und Immunglobulinen wurde ein Enzymimmunoassay genutzt. Die PBMC und das Überleben der B-Zellen wurden mittels einer Durchflusszytometrie beurteilt. Es wurde festgestellt, dass CBD das intrazelluläre Kalzium erhöht, welches mit einer erhöhten PoPo3-Aufnahme in der Studie einherging. Somit erhöhte CBD die Anzahl der B-Zellen, welche den frühzeitigem Zelltod erlitten und verringerte somit die Produktion von IL-10 und des Tumornekrosefaktors. In den PBMCs erhöhte CBD die IL-10 Produktion, wenn die Aktivierung der B-Zellen in Abhängigkeit von T-Zellen geschah und verringerte die TNF-Werte, sofern die Aktivierung der B-Zellen unabhängig von T-Zellen stattfand. Eine Reduzierung der IL-10 Produktion fand in Kokulturen aus PBMC und rheumatoiden, synovialen Fibroblasten statt, sofern die B-Zellen unabhängig von T-Zellen aktiviert wurden. Ebenfalls wurde die Produktion von Immunglobulin M (IgM) durch CBD erhöht (siehe Abbildung 7).

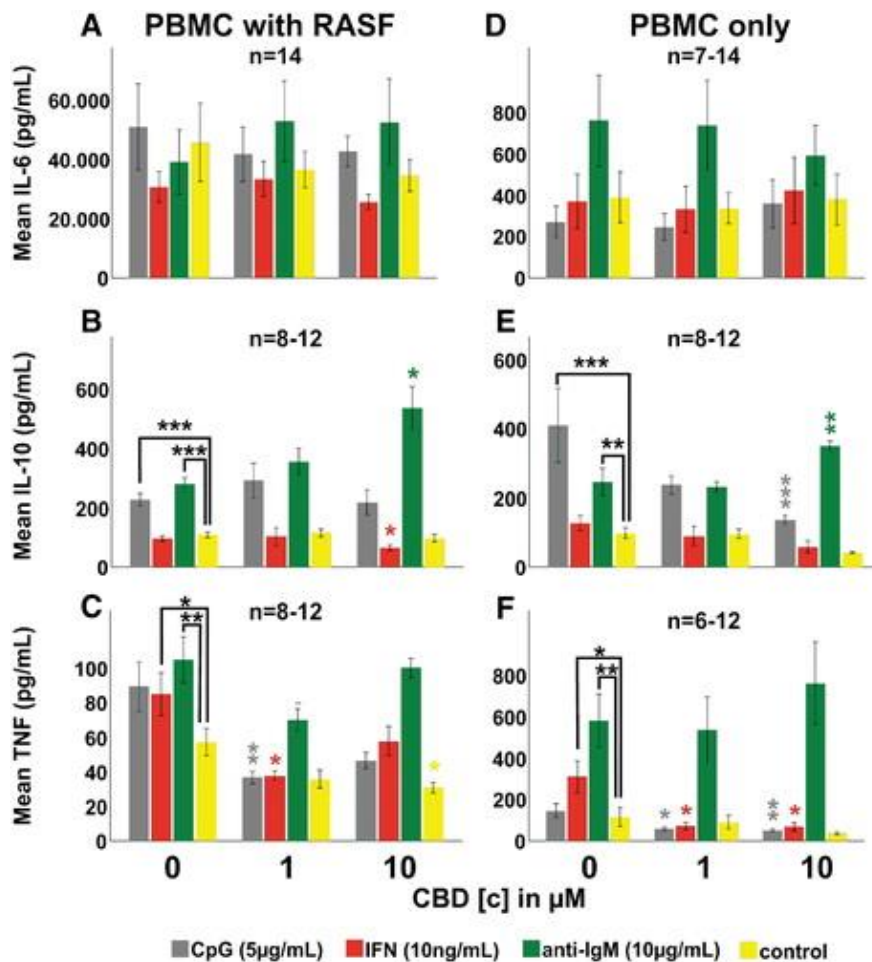


Abbildung 7: Auswirkungen der CBD-Supplementation auf IL-6, IL-10 und TNF, Quelle: (Lowin et al., 2022)

Relevante Ergebnisse für die Forschungsfrage sind die pro- und antiinflammatorischen Eigenschaften von CBD in Abhängigkeit vom aktivierenden Stimulus, d.h. T-Zellen-abhängig oder -unabhängig. CBD könnte daher bei Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel der RA, bei welcher die B-Zellen durch spezifische Autoantigene aktiviert werden, für die Verringerung der B-Zellen-Aktivität eingesetzt und somit eine verringerte Zytokinproduktion erzielt werden (Lowin et al., 2022).

#### 4.5 Studie 4: Frane et al., 2022

In der vierten Studie „Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study“ von Frane et al. (2022) wurden die wahrgenommenen Auswirkungen von einer CBD-Supplementation auf die Symptome einer bestehenden Arthritis untersucht. Die Teilnehmer\*innen der Studie wurden über neue Medien wie Social Media und Newsletter von „The Arthritis Foundation“ und von „Savvy Cooperative“ rekrutiert. Es nahmen 428 Teilnehmer\*innen (n=428) an der Befragung über 36 Wochen durch einen anonymen Fragebogen teil. Die Teilnahme an der Studie war zwischen dem 5. Mai 2020 und dem 5. November 2020



möglich. Die Umfragedaten wurden mit der Software „REDCap“ für die statistische Analyse sicher erfasst und gespeichert (Harris et al., 2009). Um die möglichen Verbesserungen der Lebensqualität und der Symptome der unterschiedlichen Arten der Arthritis zu unterscheiden und zu bewerten, wurden die Daten mit einer statistischen Analyse ausgewertet. Zudem wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, welche die Variablen ermittelte, die mit der Verringerung der Einnahme von anderen Medikamenten in Zusammenhang standen. Ziel der Studie war es die Lücken in der Literatur über CBD zu schließen und Antworten auf folgende drei Fragen zu geben:

1. Geben Patienten mit Arthritis an, dass sich ihre Symptome durch die Einnahme von CBD verbessern oder verschlimmern?
2. War die Einnahme von CBD mit einer Verringerung anderer pharmakologischer Behandlungen für Patienten mit Arthritis verbunden?
3. Gab es Unterschiede bei den berichteten Symptomen in Abhängigkeit von der Art der Arthritis?

Der Fragebogen wurde auf Grundlage von Passmore et al. (2002) entworfen und enthielt u.a. Parameter über die demografischen Informationen, Merkmale des CBD-Konsums und frühere Behandlungsmethoden. Für die Umfrage relevant waren per Einschlusskriterien Personen über 18 Jahren mit einer frühen Diagnose von Arthritis als Ursache der Gelenkschmerzen. Die Fragen konnten die Teilnehmer\*innen mit „Ja/Nein“ beantworten oder aus jeweils drei unterschiedlichen Möglichkeiten wählen. Bei den früheren Behandlungsmethoden, den betroffenen Gelenken und bisherigen Medikamenten wurden das Format „Alles ankreuzen, was zutrifft“ gewählt (Passmore et al., 2002). Die Wirksamkeit von CBD auf die Schmerzen und Symptome einer Arthritis wurde anhand verschiedener Ergebnisvariablen bestimmt. Die Schmerzintensität wurde anhand eines 5-stufigen Likert-Bewertungssystem bewertet. Das Bewertungssystem reichte von „viel schlechter“ bis „viel besser“ (Joshi et al., 2015). Ebenso wurden die Teilnehmer\*innen nach den unterschiedlichen Arten der Arthritis kategorisiert. Die Schlafqualität wurde per Patient Global Impression of Change (PGIC) bewertet. Zusätzlich wurden die Teilnehmer\*innen gebeten, ihre durch Arthritis verursachten Schmerzen vor und nach der Einnahme von CBD auf einer numerischen Skala (NRS) von 0 bis 10 zu bewerten (Cook et al., 2013). Anschließend wurde anhand einer Punkt- und Prozentskala der Grad der Schmerzreduzierung im Vergleich zum Ausgangswert berechnet. Eine Verringerung ab 2,0 Punkte oder eine Verbesserung um 30% der Schmerzen verglichen mit dem Ausgangswert, wurde als klinisch signifikante Veränderung eingestuft (Farrar et al., 2001; Salaffi et al., 2004). Abschließend wurden den Teilnehmer\*innen Fragen zur Verringerung und Beendigung der Einnahme von weiteren Medikamenten bei ihrer CBD Supplementation gestellt. (siehe Anhang 1 - vollständige Frageliste (Frane et al., 2022)). Nach Auswertung der Daten wurde die Umfrage vom Institute für Medical Research geprüft und

freigegeben. Die Mehrheit der Teilnehmer\*innen berichtete über eine Verbesserung ihrer Symptome durch die Einnahme von CBD. 37% gaben an, dass die durchschnittlichen Schmerzen „viel besser“ wurden. Zudem gaben 45,1% an, dass die Schmerzen durch die Einnahme von CBD „etwas besser“ wurden. Die körperlichen Funktionen wurden von 28,7% der Teilnehmer\*innen mit „viel besser“ und von 37,4% mit „etwas besser“ bewertet. Ebenso wurde die Schlafqualität von 37,6% mit „viel besser“ und von 28,5% mit „ein wenig besser“ bewertet. Zu beachten ist jedoch auch, dass weniger als 3% der Patienten angaben, dass sich ihre Schmerzen, die körperliche Funktion und die Schlafqualität verschlechtert haben. Die Reaktion „viel besser“ wurde zuvor als klinisch signifikanter Effekt validiert (siehe Abbildung 8).

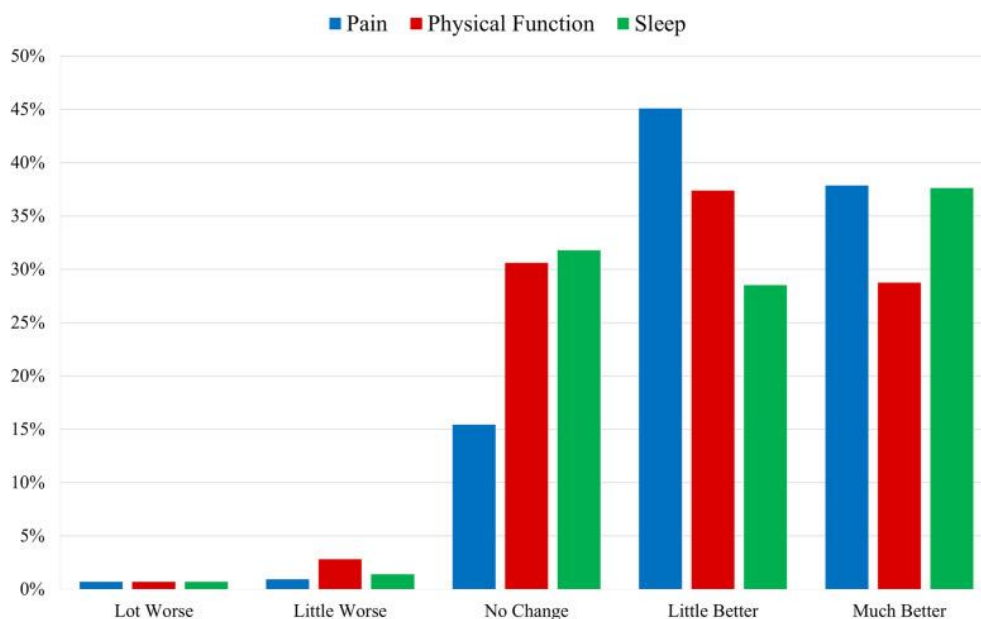


Abbildung 8: Gesamteindruck der Patienten in Bezug auf die Veränderung der Schmerzintensität, der körperlichen Funktion und des Schlafs nach der Verwendung von CBD gegen ihre Gelenkschmerzen, Quelle: (Frane et al., 2020)

Zudem gaben die Teilnehmer\*innen bei der NRS-Skala-Bewertung der Schmerzlinderung signifikante Ergebnisse durch die Einnahme von CBD an. Die Kohorte bestätigte, dass ein Rückgang um 2,58 Punkte bzw. um 44% bezüglich der Schmerzen vorlag. In dieser Bewertung gab es kleine Unterschiede hinsichtlich der Art der Arthritis. Die Gruppe der Osteoarthritis wies die größte Verringerung der Schmerzen auf (siehe Abbildung 9).

**Table 4**

Comparison based on diagnosis for question: on a scale of 0–10 with 0 being no pain and 10 being the worst pain imaginable, how would you rate your average daily pain due to your joint condition?

	<b>Total (N=428)</b>	<b>Osteoarthritis (N=205)</b>	<b>Other autoimmune arthritis (N=83)</b>	<b>Rheumatoid arthritis (N=143)</b>	
	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>P-value</b>
Prior to CBD use?	5.71 ± 1.84	6.2 ± 1.8	5.2 ± 1.9	5.3 ± 1.7	<i>P</i> <0.001*
After CBD use?	3.14 ± 1.97	3.1 ± 2.0	3.0 ± 2.0	3.2 ± 1.9	<i>P</i> =0.495
Reduction in pain (%)	44 ± 32	48 ± 31	38 ± 37	41 ± 30	<i>P</i> =0.020*
Absolute score reduction	2.58 ± 2.07	3.09 ± 2.27	2.13 ± 2.10	2.10 ± 1.51	<i>P</i> <0.001*

Comparative statistics performed with Kruskal-Wallis based on diagnosis type

SD standard deviation, % percentage

\*Significance determined as *P*<0.05

Abbildung 9: NRS Skala Bewertung, Quelle: (Frane et al., 2020)

Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass die zunehmende Häufigkeit und Dauer der CBD-Supplementation einen positiven Einfluss auf die Schmerzintensität, die körperlichen Funktionen und die Schlafqualität nach NRS hat, sowie zu einer stärkeren Schmerzreduzierung gemäß NRS führt. Die Dosis der Studienteilnehmer\*innen war in vier Kategorien unterteilt: Unter 25 mg pro Tag, 26-75 mg pro Tag sowie über 75 mg pro Tag. Einige Teilnehmer\*innen gaben eine unbekannte tägliche Dosis an. Es berichteten 60,5% der Befragten (n=259) eine Reduzierung anderer Medikamente wie Entzündungshemmer, Paracetamol und Opioiden aufgrund der CBD-Supplementation. Bei der RA-Gruppe reduzierten 56,3% der Befragten (n=80) ihre Medikamente, bei einer zunehmender Häufigkeit und Dauer des CBD-Konsums. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass 41% der Befragten über Nebenwirkungen berichteten. Diese wurden mit 84% als leichte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Schläfrigkeit oder verminderter Appetit bewertet. 14% wurden als mittelschwere und 2% als schwere Nebenwirkungen eingestuft (siehe Abbildung 10).

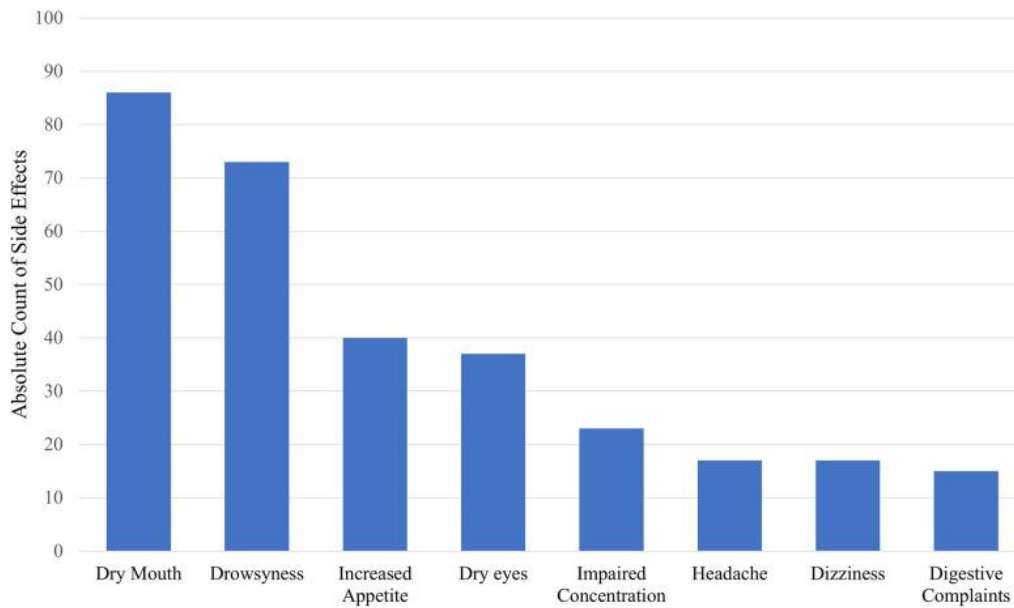


Abbildung 10: Nebenwirkungen von CBD, Quelle: (Frane et al., 2020)

Relevante Ergebnisse für die Forschungsfrage sind somit die Reduzierung der Schmerzen, die Verbesserung der Körperfunktionen und die Herabsetzung von anderen pharmakologischen Substanzen bei einer Behandlung von Arthritis, insbesondere der RA, aufgrund einer CBD-Supplementation (Frane et al., 2022).

## 5 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse und die Methodik der systematischen Literaturrecherche diskutiert. Die Ergebnisse werden zusammenfassend erörtert und in einen relevanten Zusammenhang zum Forschungsthema „Die Effekte einer Cannabidiol (CBD) – Supplementation auf entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bei Erwachsenen mit besonderem Augenmerk auf die rheumatoide Arthritis“ gestellt, sowie in den wissenschaftlichen Kontext des aktuellen Forschungsstandes eingeordnet. Desweiteren werden die Limitationen der Methodik aufgeführt, kritisch untersucht, sowie deren Beeinflussung auf die Schlussfolgerungen dieser Arbeit beleuchtet. Dieses Vorgehen dient als Grundlage für den Ausblick bezüglich folgender Studien und neuer Forschungsfragen.

### 5.1 Ergebnisdiskussion

Die Ergebnisse der vorgestellten Studien ergeben ein insgesamt homogenes Gesamtbild. Während die ersten drei der vier Studien genaue Messwerte einer CBD-Supplementation an menschlichen Zellen im Labor lieferten, spiegelten sich diese Ergebnisse in den erlebten Effekten der Studienteilnehmer\*innen in Studie vier wider.

Die erste Studie von Lowin et al. (2020) konnte bei einer durchgeführten CBD-Supplementation in RASF den Effekt nachweisen, dass CBD den intrazellulären Kalziumspiegel erhöht und somit die Ausbreitung und die Lebensfähigkeit von RASF einschränkt. Infolgedessen reduziert CBD die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen. Reduziert wurden insbesondere das IL-6 und das IL-8, die bei einer RA erhöht sind (vgl. 2.1.3). Somit hat CBD gleiche Effekte wie moderne DMARDs, welche ebenfalls die Hemmung von Zytokinen bewirken (vgl. 2.2.4), jedoch ohne die möglichen schweren Nebenwirkungen von DMARDs (vgl. 2.2.5). Ein weiteres Ergebnis der ersten Studie war, dass der TNF die Zellen für die Kalziumaufnahme durch CBD sensibilisierte und somit zu einem schnelleren Zelltod der RASF beitrug, was wiederum die Produktion der entzündungsfördernden Zytokine verminderte. Dieser Effekt ist ein angestrebtes Ziel in der Therapie der RA durch pharmakologische Substanzen. Somit ergeben sich für eine CBD-Supplementation zur Behandlung einer RA neue Forschungsfelder und Forschungsfragen bezüglich alternativer Therapien mit weniger Nebenwirkungen als bisher bekannt. Die Nebenwirkungen von einer CBD-Supplementation wurden in der vierten Studie von Frane et al. (2022) untersucht und beschrieben.

Die zweite Studie von Sermet et al. (2020) konnte der CBD-Supplementation ebenfalls positive Effekte zuordnen. CBD konnte in menschlichen Monozyten, welche durch einen bestimmten TLR aktiviert wurden, die Produktion von bestimmten entzündungsfördernden Zytokinen reduzieren. Die Zytokine IL-1- $\beta$  und IL-6 wurden signifikant verringert, welche laut Ridgley et al. (2018) dominant bei der RA sind (vgl. 2.1.3). Die Zytokine IL-8, TGF- $\beta$  und IL-10 wurden ebenfalls reduziert. Zudem fanden die Forscher Sermet et al. heraus, dass CBD die Produktion vom TNF-alpha in Monozyten erhöhen kann. Dieses Ergebnis ist im Kontext der ersten Studie von Lowin et al. (2020) bemerkenswert, da ein erhöhter TNF-Spiegel die Zellen für die Kalziumaufnahme sensibilisieren und somit bei entzündeten Zellen schneller zum Zelltod führen kann, was die Wirkweise und den zuvor genannten Zusammenhang vom verfrühten Zelltod und verringerter Produktion bestimmter Zytokine durch das CBD unterstützt.

Die dritte Studie von Lowin et al. (2022), welche ebenfalls an menschlichen Monozyten durchgeführt wurde, rundet das eher homogene Gesamtbild über die möglichen Effekte von CBD ab. Lowin et al. untersuchten zusätzlich, welche Auswirkungen eine T-Zellen-abhängige oder -unabhängige Aktivierung der Monozyten hatte und fanden heraus, dass eine unterschiedliche Aktivierung der Zellen verschiedene Wirkungen des CBDs hervorrief. Die CBD-Supplementation erhöhte wie in den vorherigen Studien das intrazelluläre Kalzium, führte zum frühzeitigen Zelltod und verringerte die Produktion von IL-10, sofern die Zellen unabhängig von T-Zellen aktiviert wurden. Zudem verringerte es die Produktion vom TNF bei einer T-Zellen-unabhängigen

Aktivierung. Dies steht im Gegensatz zu Studie zwei von Sermet et al. (2020), welche von einer erhöhten Produktion des TNFs berichteten. Die Aktivierung durch die T-Zellen ist laut Lowin et al. ein entscheidender Faktor für die Effekte von CBD, da es in PBMCs die Produktion von IL-10 erhöhte, sofern die B-Zellen in Abhängigkeit von T-Zellen aktiviert wurden. Ebenso wurde in den Kokulturen aus PBMCs und rheumatoiden, synovialen Fibroblasten (RASf) eine Verringerung der Produktion von IL-10 festgestellt, wenn eine T-Zellen unabhängige Aktivierung stattfand. Diese Feststellung ist übereinstimmend mit der Reduzierung des IL-10 in RASf aus der ersten Studie von Lowin et al. (2020) sowie mit der Reduzierung des IL-10 in PBMCs aus der zweiten Studie von Sermet et al. (2020), welche durch TLR 1-9 aktiviert wurden. Für zukünftige Forschungsfragen und Studien ergibt dies den Schluss, dass die Art, wie die betroffenen Zellen aktiviert werden, ein wichtiges und noch nicht ausreichend erforschtes Gebiet der CBD-Forschung ist. Somit ist noch ein großes Forschungspotential in diesem Gebiet vorhanden und bedarf weiterer Studien, um die Prozesse und Wirkmechanismen von CBD im menschlichen Organismus noch besser zu verstehen.

Die vierte Studie von Frane et al. (2022) zeigte ein reales Abbild der Effekte einer CBD-Supplementation bei Patienten mit einer RA im Vergleich zu den zuvor genannten Studien, welche die Effekte von CBD an menschlichen Zellen im Labor untersuchten. Aus den Ergebnissen der ersten drei Studien lässt sich zusammenfassen, dass eine CBD-Supplementation das Potential besitzt, entzündete Zellen schneller absterben zu lassen und dadurch zu einer Verringerung der Produktion von bestimmten Zytokinen sowie zu einer Reduzierung entzündungsfördernder Prozesse führen kann. Folglich ist anzunehmen, dass Patienten mit entzündlichen-rheumatischen Erkrankungen durch eine CBD-Supplementation positive Effekte im Alltag spüren. Genau dies konnten Frane et al. (2022) bei den Teilnehmer\*innen (n=428) ihrer Studie über 36 Wochen eindeutig feststellen. Die anonymen Teilnehmer\*innen, welche eine diagnostizierte Arthritis als Grund ihrer Schmerzen vorwiesen, berichteten anhand eines Fragebogens nach Passmore et al. (2002) alle 12 Wochen über ihren Zustand. Über 82,1% der Teilnehmer\*innen gaben an, dass ihre Schmerzen durch die CBD-Supplementation gelindert wurden. 66,1% gaben an, dass sich ihre körperlichen Funktionen verbesserten. Außerdem ergab die Auswertung, dass sich bei 66,1% der Teilnehmer\*innen ebenfalls der Schlaf verbesserte. Ob die Verbesserung des Schlafs direkt der CBD-Supplementation zugeordnet werden kann, ist unklar. Dies bedarf noch weiterer Forschungen im Gebiet der Wirkung von CBD auf den menschlichen Schlaf. Jedoch unterstützt ein gesunder Schlaf die regenerativen Prozesse im Körper und ist die Basis für einen gesunden Organismus (Buysse, 2014). In diesem Fall ist der Effekt auf den Schlaf als positive Nebenwirkung der CBD-Supplementation einzuschätzen. Außerdem wurde durch diese Studie ersichtlich, welche Effekte die verringerte Produktion der entzündungsfördernden Zytokine auf den menschlichen Körper hat. Die Schmerzen sinken und die körperlichen Funktionen werden besser. Dies sind maßgebliche Ziele einer Therapie bei Patienten mit einer RA und führen zu einer erhöhten sozialen Teilhabe

(vgl. 2.2.1). Eine zentrale Frage der Studie war zudem, ob eine CBD-Supplementation bei den Patienten die Verringerung der Einnahme von pharmakologischen Substanzen auslöste. 60,5% der Befragten gaben an, das sie die eingenommenen Medikamente aufgrund der CBD-Supplementation verringerten. Dieses zentrale Ergebnis der vierten Studie unterstützt die Ergebnisse der ersten drei Studien, da das CBD potentiell die gleiche Wirkung erzielen kann wie moderne DMARDs zur Behandlung einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung, d.h. die Reduzierung der Entzündungen im menschlichen Körper. Ein weiteres Ergebnis der Studie war, dass die CBD-Supplementation bei einem Großteil der Befragten ohne Nebenwirkungen verlief. Bei 41% der Teilnehmer\*innen traten Nebenwirkungen auf, welche jedoch zu über 80% als geringe Nebenwirkungen beurteilt wurden. Dies ist ein erwähnenswertes Ergebnis, da in der ersten Studie von Lowin et al. (2020) angemerkt wurde, dass die Dosis bei lebenden Objekten um ein Vielfaches erhöht werden muss, um die gleiche Wirkung des CBDs zu erzielen. In der vierten Studie berichteten die Studienteilnehmer\*innen auch bei höheren Dosen, bei zunehmender Häufigkeit und Dauer von einer Ausweitung der positiven Effekte der CBD-Supplementation.

Jedoch sind die überwiegend positiven Ergebnisse bezüglich der Effekte einer CBD-Supplementation der vierte Studie von Frane et al. (2022) aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=428) und der subjektiven Abfragung der Daten per Fragebogen mit eingeschränkter Aussagekraft zu betrachten.

Die vorgestellten Studien bilden jedoch eine Grundlage für weitergehende Forschungen. Insbesondere, welchen Einfluss die Zellaktivierung auf die Wirkmechanismen von CBD hat, wie das CBD auf die Schlafqualität wirkt sowie welche Dosierung und Dauer einer CBD-Supplementation am effektivsten und sichersten bei Patienten mit einer RA sind.

## 5.2 Methodendiskussion

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde die systematische Literaturrecherche gewählt, die einiger Limitationen unterlag. Die Recherche wurde lediglich in der Datenbank „PubMed“ durchgeführt. Es ist nicht auszuschließen, dass in anderen Datenbanken wie zum Beispiel „Web of science“, EMBASE oder MEDLINE weitere relevante Studien bezüglich der Fragestellung zu finden sind. Zudem wurden nur frei verfügbare Volltexte in die Recherche mit eingeschlossen, sodass ein Auswahlbias für die Beantwortung der Fragestellung besteht. Es ist zu erwähnen, dass die dritte Studie von Lowin et al. (2022) bei „PubMed“ unter frei verfügbare Volltexte gelistet ist, jedoch nicht frei verfügbar ist. Somit konnte lediglich der Abstract dieser Studie in der Recherche berücksichtigt werden. Eine weitere Limitation ergibt sich bei der Auswahl der Suchbegriffe. Eine Erweiterung bzw. eine Inkludierung von abweichenden Begrifflichkeiten hätte zu weiteren

relevanten Studien führen können. Zudem beschränkte sich die Recherche auf die reine CBD-Supplementation, um die Wirkung explizit dem CBD zuschreiben zu können. Weitere Cannabinoide wie THC oder CBG wurden ausgeschlossen. Folglich wurde eine kombinierte Supplementation von CBD mit weiteren Cannabinoiden, wie sie häufig unter dem Begriff „medical cannabis“ auftritt, in der Recherche nicht berücksichtigt. Dies hätte durchaus zu einer breiteren Studienauswahl führen können. Da die Forschungen an Cannabinoiden in den letzten Jahren stark zugenommen haben, stellt das Thema ein sehr aktuelles Gebiet der Forschung dar, welches in der Bearbeitungszeit von maximal acht Wochen nicht in vollem Umfang recherchiert werden konnte. Aufgrund dieser Limitationen ist anzunehmen, dass eine vollständige Berücksichtigung des gesamten Forschungsstandes nicht gänzlich möglich war.

Ebenso lassen sich bei den einzelnen Studien weitere Limitationen erkennen. Es handelte es sich in den Studien um kleine Stichprobengrößen, was die Evidenz einschränkt. Zudem konnten keine Meta-Analysen oder randomisierte Kontrollstudien (RCT) einbezogen werden, wodurch die Qualität der verfügbaren Literatur und deren Evidenzgrad reduziert wurde. Eine weitere Limitation gilt es bei der Studie im Kapitel 4.5 „Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: an exploratory cross-sectional study“ von Frane et al. (2022) zu beachten, da lediglich ein Fragebogen von anonymen Teilnehmer\*innen beantwortet wurde. Der Fragebogen und die Auswertung der Daten entsprach jedoch den hohen Anforderungen und Qualitätsmerkmalen nach Passmore et al. (2002). Unbekannte systematische Störfaktoren (eng.: Confounder) der Teilnehmer\*innen können nicht ausgeschlossen werden, ebenso wenig der Informationsbias (eng.: Detection bias) bei der Beantwortung des Fragebogens (Graf et al., 2021). Insgesamt lässt sich zur Qualität der ausgewählten Studien zusammenfassen, dass die Objektivität und die Validität als Kriterien für die eingesetzten Messmethoden gegeben, jedoch mit einer Einschränkung zu bewerten sind.

## 6 Fazit

Die verwendeten Studien zeigten ein eher homogenes Gesamtbild über die Effekte einer CBD-Supplementation. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche konnten aufweisen, dass eine CBD-Supplementation bei Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung, insbesondere einer RA zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionen, zu verminderten entzündlichen Prozessen sowie zu einer Reduzierung der wahrgenommenen Schmerzen führen kann. Jedoch steht die Forschung um die Cannabinoide, vor allem um das CBD, noch am Anfang. Insgesamt stehen zum aktuellen Zeitpunkt nur wenige Studien für die Beantwortung der untersuchten Fragestellung der vorliegenden Arbeit zur Verfügung. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft der Ergebnisse mit Einschränkung zu sehen und es zeigt sich noch ein erheblicher Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Wirkungsweisen von Cannabinoiden. Die aktuelle Forschungslage stellt jedoch einen fruchtbaren Nährboden für die potentiellen Auswirkungen einer



CBD-Supplementation bezüglich der behandelten Forschungsfrage dar. Künftige Forschungen sollten an die bereits geleisteten Studien anknüpfen und im größeren Rahmen weitere Humanstudien mit verstärktem Augenmerk auf eine hohe Evidenz, Reliabilität und Validität durchführen. Wünschenswert wären Interventionsstudien sowie randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) mit den Wirkstoffen der Cannabinoide und darauffolgende Meta-Analysen, um die Prozesse und Wirkmechanismen eindeutig zu verstehen und die Behandlung von zahlreichen Krankheiten, insbesondere von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, mit Cannabinoiden sicher und nachhaltig zu ermöglichen. Vor allem wären Studien wünschenswert, welche die Eigenschaften des CBDs in Abhängigkeit einer differenzierten Zellaktivierung untersuchen. Trotz der dargelegten Einschränkungen der Aussagekraft können die Ergebnisse der vorliegenden systematischen Literaturrecherche in dieser Arbeit eine erste Richtung dafür vorgeben, welcher Zusammenhang zwischen einer CBD-Supplementation und einer Verbesserung der Lebenssituation von Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung besteht.

## Literaturverzeichnis

- Abu-Sawwa, R., & Stehling, C. (2020). Epidiolex (Cannabidiol) Primer: Frequently Asked Questions for Patients and Caregivers. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 25(1), 75–77. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.1.75>
- Adam, O. (2002). Ernährung und Immunsystem: Rheuma. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 27(4), 245–249. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33351>
- Adam, O. (2013). Entzündliche rheumatische Erkrankungen und Ernährung: Pathophysiologie der Entzündung. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, 1/13, 7.
- Adam, O., Fasse, S., & Ditrich, O. (2009). Ernährung bei rheumatischen Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 68(7), 549–559. <https://doi.org/10.1007/s00393-009-0507-6>
- Albrecht, K. (2014). Gender-spezifische Unterschiede der Komorbidität bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 73(7), 607–614. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1410-3>
- Albrecht, K., Binder, S., Minden, K., Poddubnyy, D., Regierer, A. C., Strangfeld, A., & Callhoff, J. (2023). Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Zeitschrift für Rheumatologie*. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01305-2>
- Albrecht, K., Callhoff, J., & Strangfeld, A. (2022). Steigt die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis wirklich an? *Zeitschrift für Rheumatologie*, 81(4), 323–327. <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01192-7>
- Albrecht, K., Huscher, D., Eidner, T., Kleinert, S., Späthling-Mestekemper, S., Bischoff, S., & Zink, A. (2017). Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014: Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 76(1), 50–57. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0156-5>
- Amarante-Mendes, G. P., Adjemian, S., Branco, L. M., Zanetti, L. C., Weinlich, R., & Bortoluci, K. R. (2018). Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Frontiers in Immunology*, 9, 2379. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>

- Appendino, G., Chianese, G., & Tagliatalata-Scafati, O. (2011). Cannabinoids: Occurrence and Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, *18*(7), 1085–1099.  
<https://doi.org/10.2174/092986711794940888>
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., Mcshane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S., Medsger, T. A., Mitchell, D. M., Neustadt, D. H., Pinals, R. S., Schaller, J. G., Sharp, J. T., Wilder, R. L., & Hunder, G. G. (1988). The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *31*(3), 315–324.  
<https://doi.org/10.1002/art.1780310302>
- Balachandran, P., Elsohly, M., & Hill, K. P. (2021). Cannabidiol Interactions with Medications, Illicit Substances, and Alcohol: A Comprehensive Review. *Journal of General Internal Medicine*, *36*(7), 2074–2084. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06504-8>
- Bayer, W. (2010). Antientzündliche Wirkungen von Omega-3-Fettsäuren. *Ernährung & Medizin*, *25*(01), 15–19. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248849>
- Berdyshev, E. V. (2000). Cannabinoid receptors and the regulation of immune response. *Chemistry and Physics of Lipids*, *108*(1–2), 169–190. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(00\)00195-X](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(00)00195-X)
- Borchers, A. T., Keen, C. L., Cheema, G. S., & Gershwin, M. E. (2004). The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *34*(1), 465–483.  
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.12.003>
- Braun, J., Baraliakos, X., & Westhoff, T. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *50*(2), 285–288. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.07.012>
- Britch, S. C., Babalonis, S., & Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: Pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology*, *238*(1), 9–28. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05712-8>
- Burkhardt, D. (2016). RA: Lebensqualität als wichtiges Therapieziel. *Orthopädie & Rheuma*, *19*(3), 54–54. <https://doi.org/10.1007/s15002-016-0926-0>
- Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: A review of their effects on inflammation.

*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(7), 1377–1385.

<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>

Bustamante, M. F., Garcia-Carbonell, R., Whisenant, K. D., & Guma, M. (2017). Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 19(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1303-3>

Buyse, D. J. (2014). Sleep Health: Can We Define It? Does It Matter? *Sleep*, 37(1), 9–17.

<https://doi.org/10.5665/sleep.3298>

Clasen, J. L., Cole, R., Aune, D., Sellon, E., & Heath, A. K. (2023). Vitamin D status and risk of rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatology*, 7(1), 3.

<https://doi.org/10.1186/s41927-023-00325-y>

Combe, B., Landewe, R., Daien, C. I., Hua, C., Aletaha, D., Álvaro-Gracia, J. M., Bakkers, M., Brodin, N., Burmester, G. R., Codreanu, C., Conway, R., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Fonseca, J., Raza, K., Silva-Fernández, L., Smolen, J. S., Skingle, D., ... Van Vollenhoven, R. (2017). 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(6), 948–959.

<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>

Cook, K. F., Dunn, W., Griffith, J. W., Morrison, M. T., Tanquary, J., Sabata, D., Victorson, D., Carey, L. M., MacDermid, J. C., Dudgeon, B. J., & Gershon, R. C. (2013). Pain assessment using the NIH Toolbox. *Neurology*, 80(Issue 11, Supplement 3), S49–S53.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182872e80>

Crippa, J. A. S., Derenusson, G. N., Ferrari, T. B., Wichert-Ana, L., Duran, F. L., Martin-Santos, R., Simões, M. V., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Atakan, Z., Filho, A. S., Freitas-Ferrari, M. C., McGuire, P. K., Zuardi, A. W., Busatto, G. F., & Hallak, J. E. C. (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: A preliminary report. *Journal of Psychopharmacology*, 25(1), 121–130.

<https://doi.org/10.1177/0269881110379283>

Crocq, M.-A. (2020). History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(3), 223–228. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>

- Dennis, E. A., & Norris, P. C. (2015). Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), 511–523. <https://doi.org/10.1038/nri3859>
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.). (2019). 14. DGE Ernährungsbericht—  
*Vorveröffentlichung Kapitel 2, V8-V9* (Bonn).  
<https://www.dge.de/fileadmin/dok/wissenschaft/ernaehrungsberichte/14eb/14-DGE-EB-Vorveroeffentlichung-Kapitel2.pdf>
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., (DGRh). (2020). Frühe rheumatoide Arthritis: Ernährungaspekte in der neuen S3-Leitlinie. *Ernährung & Medizin*, 35(02), 91–91.  
<https://doi.org/10.1055/a-1115-9260>
- Ding, Q., Hu, W., Wang, R., Yang, Q., Zhu, M., Li, M., Cai, J., Rose, P., Mao, J., & Zhu, Y. Z. (2023). Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(1), 68. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01331-9>
- Eichbauer-Sturm, G. (2023). Rheuma trifft Rehabilitation. *rheuma plus*, 22(1), 51–55.  
<https://doi.org/10.1007/s12688-022-00579-3>
- Elmes, M. W., Kaczocha, M., Berger, W. T., Leung, K., Ralph, B. P., Wang, L., Sweeney, J. M., Miyauchi, J. T., Tsirka, S. E., Ojima, I., & Deutsch, D. G. (2015). Fatty Acid-binding Proteins (FABPs) Are Intracellular Carriers for  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD). *Journal of Biological Chemistry*, 290(14), 8711–8721.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.618447>
- Emery, P. (2006). Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*, 332(7534), 152–155.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.332.7534.152>
- Farrar, J. T., Young, J. P., LaMoreaux, L., Werth, J. L., & Poole, M. R. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149–158. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00349-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00349-9)
- Fasinu, P. S., Phillips, S., ElSohly, M. A., & Walker, L. A. (2016). Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(7), 781–796.

<https://doi.org/10.1002/phar.1780>

- Frane, N., Stapleton, E., Iturriaga, C., Ganz, M., Rasquinha, V., & Duarte, R. (2022). Cannabidiol as a treatment for arthritis and joint pain: An exploratory cross-sectional study. *Journal of Cannabis Research*, 4(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00154-9>
- Friedman, D., & Sirven, J. I. (2017). Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s. *Epilepsy & Behavior*, 70, 298–301. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.033>
- Gibofsky, A. (2014). Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *The American Journal of Managed Care*, 20(7 Suppl), S128-135.
- Graf, S., Kranz, J., Schmidt, S., Bellut, L., & Uhlig, A. (2021). Formen der Evidenzsynthese. *Der Urologe*, 60(4), 434–443. <https://doi.org/10.1007/s00120-021-01476-x>
- Gutenbrunner, C. (2004). Zielsetzungen der Rehabilitation bei rheumatischen Erkrankungen und Rehabilitationsformen. *Aktuelle Rheumatologie*, 29(5), 227–231. <https://doi.org/10.1055/s-2004-813649>
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(2), 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Hense, S., Luque Ramos, A., Callhoff, J., Albrecht, K., Zink, A., & Hoffmann, F. (2016). Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten: Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75(8), 819–827. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0088-0>
- Huestis, M. A., Solimini, R., Pichini, S., Pacifici, R., Carlier, J., & Busardò, F. P. (2019). Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Current Neuropharmacology*, 17(10), 974–989. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666190603171901>
- Hülser, M.-L., Frommer, K., & Müller-Ladner, U. (2018). Die Rolle des Metabolismus und metabolisch relevanter Faktoren in der Pathophysiologie rheumatischer Erkrankungen. *Aktuelle Rheumatologie*, 43(03), 207–214. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121037>

- Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., Zink, A., & for the German Collaborative Arthritis Centres. (2006). Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(9), 1175–1183. <https://doi.org/10.1136/ard.2005.046367>
- Huscher, D., Mittendorf, T., Von Hinüber, U., Kötter, I., Hoese, G., Pfäfflin, A., Bischoff, S., & Zink, A. (2015). Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *74*(4), 738–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204311>
- Jeffery, L. E., Raza, K., & Hewison, M. (2016). Vitamin D in rheumatoid arthritis—Towards clinical application. *Nature Reviews Rheumatology*, *12*(4), 201–210. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.140>
- Joshi, A., Kale, S., Chandel, S., & Pal, D. (2015). Likert Scale: Explored and Explained. *British Journal of Applied Science & Technology*, *7*(4), 396–403. <https://doi.org/10.9734/BJAST/2015/14975>
- Kamen, D. L., Cooper, G. S., Bouali, H., Shaftman, S. R., Hollis, B. W., & Gilkeson, G. S. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, *5*(2), 114–117. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.05.009>
- Kawasaki, T., & Kawai, T. (2014). Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00461>
- Keyßer, G. (2001). Gibt es sinnvolle Diätvorschläge für Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Zeitschrift für Rheumatologie*, *60*(1), 17–27. <https://doi.org/10.1007/s003930170094>
- Keyßer, G. (2015). Ernährung und rheumatoide Arthritis – Auswirkungen auf Erkrankungsrisiko und Verlauf. *Journal Club Schmerzmedizin*, *4*(04), 236–239. <https://doi.org/10.1055/s-0041-107722>
- Keyßer, G. (2021). Sicherheitsaspekte der Therapie mit Glukokortikoiden bei rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, *80*(4), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s00393-021-00972-x>
- Kicman, A., & Toczek, M. (2020). The Effects of Cannabidiol, a Non-Intoxicating Compound of

- Cannabis, on the Cardiovascular System in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6740. <https://doi.org/10.3390/ijms21186740>
- Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Lyraki, A., Raftakis, I., & Antoniadis, C. (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3(6), 181–187. <https://doi.org/10.1177/2042018812471070>
- Krems, C., Walter, C., Heuer, T., & Hoffmann, I. (2013). *Nationale Verzehrsstudie II—Lebensmittelverzehr und Nährstoffzufuhr auf Basis von 24h-Recalls*. Max Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel Institut für Ernährungsverhalten. [https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/Lebensmittelverzehr\\_Naehrstoffzufuhr\\_24h-recalls-neu.pdf](https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/Lebensmittelverzehr_Naehrstoffzufuhr_24h-recalls-neu.pdf)
- Krüger, K., & Nüßlein, H. (2019). Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *rheuma plus*, 18(5), 171–177. <https://doi.org/10.1007/s12688-019-0281-8>
- Laux, L. C., Bebin, E. M., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., Miller, I., Nichol, K., Park, Y., Segal, E., Seltzer, L., Szaflarski, J. P., Thiele, E. A., & Weinstock, A. (2019). Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*, 154, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>
- Loew, D. (1996). Rheumatische Erkrankungen. In N. Rietbrock, A. H. Staib, & D. Loew (Hrsg.), *Klinische Pharmakologie* (S. 560–596). Steinkopff. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-97796-1\\_33](https://doi.org/10.1007/978-3-642-97796-1_33)
- Lowin, T., Laaser, S. A., Kok, C., Bruneau, E., & Pongratz, G. (2022). Cannabidiol: Influence on B Cells, Peripheral Blood Mononuclear Cells, and Peripheral Blood Mononuclear Cell/Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast Cocultures. *Cannabis and Cannabinoid Research*, can.2021.0241. <https://doi.org/10.1089/can.2021.0241>
- Lowin, T., Tingting, R., Zurmahr, J., Classen, T., Schneider, M., & Pongratz, G. (2020). Cannabidiol (CBD): A killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Cell Death & Disease*, 11(8), 714. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02892-1>
- Machado Bergamaschi, M., Helena Costa Queiroz, R., Waldo Zuardi, A., & Alexandre S. Crippa,



- J. (2011). Safety and Side Effects of Cannabidiol, a Cannabis sativa Constituent. *Current Drug Safety*, 6(4), 237–249. <https://doi.org/10.2174/157488611798280924>
- Malfait, A. M., Gallily, R., Sumariwalla, P. F., Malik, A. S., Andreakos, E., Mechoulam, R., & Feldmann, M. (2000). The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(17), 9561–9566. <https://doi.org/10.1073/pnas.160105897>
- Meier, F. M., Frerix, M., Hermann, W., & Müller-Ladner, U. (2013). Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*, 5(9), 955–974. <https://doi.org/10.2217/imt.13.94>
- Michalsen, A., & Stange, R. (2015). Fasten und Ernährung bei rheumatischen Gelenkerkrankungen: Eine Übersicht. *Arthritis und Rheuma*, 35(05), 275–280. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1618383>
- O'Dell, J. R. (2004). Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 350(25), 2591–2602. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040226>
- Oliver, J. E., & Silman, A. J. (2006). Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(3), 169–174. <https://doi.org/10.1080/03009740600718080>
- Passmore, C., Dobbie, A. E., Parchman, M., & Tysinger, J. (2002). Guidelines for constructing a survey. *Family Medicine*, 34(4), 281–286.
- Pintori, N., Caria, F., De Luca, M. A., & Miliano, C. (2023). THC and CBD: Villain versus Hero? Insights into Adolescent Exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5251. <https://doi.org/10.3390/ijms24065251>
- Pisanti, S., Malfitano, A. M., Ciaglia, E., Lamberti, A., Ranieri, R., Cuomo, G., Abate, M., Faggiana, G., Proto, M. C., Fiore, D., Laezza, C., & Bifulco, M. (2017). Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacology & Therapeutics*, 175, 133–150. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>
- Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., Busch, M. A., Rieckmann, N., Hintzpeter, B., & Mensink, G. B. M. (2015). Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*, 15(1), 641.

<https://doi.org/10.1186/s12889-015-2016-7>

- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, *10*(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Rahaman, O., & Ganguly, D. (2021). Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*, *164*(2), 242–252. <https://doi.org/10.1111/imm.13378>
- Ramiro, S., Sepriano, A., Chatzidionysiou, K., Nam, J. L., Smolen, J. S., van der Heijde, D., Dougados, M., van Vollenhoven, R., Bijlsma, J. W., Burmester, G. R., Scholte-Voshaar, M., Falzon, L., & Landewé, R. B. M. (2017). Safety of synthetic and biological DMARDs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(6), 1101–1136. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210708>
- Rehart, S., & Henniger, M. (2012). Rheumatische Erkrankungen: Teil 1: Diagnostik und konservative Therapiemaßnahmen. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*, *7*(02), 147–162. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298365>
- Ridgley, L. A., Anderson, A. E., & Pratt, A. G. (2018). What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology*, *30*(2), 207–214. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000470>
- Rubbert-Roth, A., & Petereit, H.-F. (2012). Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie rheumatischer Erkrankungen am Nervensystem. *Zeitschrift für Rheumatologie*, *71*(7), 572–582. <https://doi.org/10.1007/s00393-012-0959-y>
- Salaffi, F., Stancati, A., Silvestri, C. A., Ciapetti, A., & Grassi, W. (2004). Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *European Journal of Pain*, *8*(4), 283–291. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.004>
- Scheinfeld, N. (2005). Adalimumab: A review of side effects. *Expert Opinion on Drug Safety*, *4*(4), 637–641. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.637>
- Schurman, L. D., Lu, D., Kendall, D. A., Howlett, A. C., & Lichtman, A. H. (2019). Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. In M. A. Nader & Y. L. Hurd (Hrsg.),

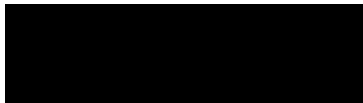
- Substance Use Disorders* (Bd. 258, S. 323–353). Springer International Publishing.  
[https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_298](https://doi.org/10.1007/164_2019_298)
- Scott, D. L., Coulton, B. L., Symmons, D. P. M., & Popert, A. J. (1987). LONG-TERM OUTCOME OF TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS AFTER 20 YEARS. *The Lancet*, 329(8542), 1108–1111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)91672-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(87)91672-2)
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. (2010). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 376(9746), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
- Sermet, S., Li, J., Bach, A., Crawford, R. B., & Kaminski, N. E. (2021). Cannabidiol selectively modulates interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 production in toll-like receptor activated human peripheral blood monocytes. *Toxicology*, 464, 153016.  
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.153016>
- Shea, B., Swinden, M. V., Tanjong Ghogomu, E., Ortiz, Z., Katchamart, W., Rader, T., Bombardier, C., Wells, G. A., & Tugwell, P. (2013). Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(7).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2>
- Smolen, J. S., & Aletaha, D. (2015). Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(5), 276–289.  
<https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.8>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Koeller, M., Weisman, M. H., & Emery, P. (2007). New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 370(9602), 1861–1874.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3)
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen, J. S., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(6), 473–488. <https://doi.org/10.1038/nrd1109>
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2023, April 21). *Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011)*.

- Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>
- Steultjens, E. E., Dekker, J. J., Bouter, L. M., Schaardenburg, D. D., Kuyk, M.-A. M., & Van Den Ende, E. C. (2004). Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003114.pub2>
- Van Vollenhoven, R. F. (2009). Treatment of rheumatoid arthritis: State of the art 2009. *Nature Reviews Rheumatology*, 5(10), 531–541. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.182>
- VanDolah, H. J., Bauer, B. A., & Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(9), 1840–1851. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>
- Verhagen, A. P., Bierma-Zeinstra, S. M., Boers, M., Cardoso, J. R., Lambeck, J., De Bie, R., & De Vet, H. C. (2015). Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000518.pub2>
- Viehweger, M. (2012). *Effekte von Omega-3 und Omega-6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis oder Psoriasisarthritis: Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, monozentrische, vierarmige Studie, a randomised, placebo controlled, double-blind, four-armed survey* (S. 100) [Charité - Universitätsmedizin Berlin]. <https://doi.org/10.17169/REFUBIUM-15302>
- Westhoff, G., Listing, J., & Zink, A. (2004). Was kostet die rheumatoide Arthritis den Erkrankten? Out-of-Pocket? Ausgaben im Frühstadium der Erkrankung. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 63(5), 414–424. <https://doi.org/10.1007/s00393-004-0650-z>
- Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., Keurentjes, J. C., Lang, S., Misso, K., Ryder, S., Schmidtkofer, S., Westwood, M., & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 313(24), 2456. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
- Wollenhaupt, J., & Krüger, K. (2013). Multimorbidität und entzündlich-rheumatische Erkrankungen. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 72(6), 523–523. <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1113-6>

- Zänker, M., Cohen, C. D., & Rupprecht, H. D. (2015). Prognose und Therapie von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen: Einfluss der Nierenbeteiligung. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 74(4), 310–321. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1479-8>
- Zink, A., Minden, K., & List, S. (2010). *Themenheft 49 „Entzündlich-rheumatische Erkrankungen“*. Robert Koch-Institut. <https://doi.org/10.25646/3153>

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig nach besten Wissen und Gewissen verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.



Hamburg, 14.08.2023

# Anhang

## Anhang 1 – Fragebogen Studie 4: Frane et al. (2022)

Page 1

### **CBD & Arthritis Survey**

This survey is designed to evaluate the incidence of CBD use in individuals with arthritis. All survey responses are collected anonymously. Please answer all questions below.

#### **Patient Demographics**

How old are you?

- 18 years old
- 18-24 years old
- 25-34 years old
- 35-44 years old
- 45-54 years old
- 55-64 years old
- 65-74 years old
- 75 years and older
- Prefer not to say

What is your gender?

- Male
- Female
- Prefer not to say

What is your ethnicity?

- White
- Hispanic or Latino
- Black or African American
- Asian/Pacific Islander
- Native American or American Indian
- Other
- Not disclosed

---

What state do you live in?

- Alabama
- Alaska
- Arizona
- Arkansas
- California
- Colorado
- Connecticut
- Delaware
- Florida
- Georgia
- Hawaii
- Idaho
- Illinois
- Indiana
- Iowa
- Kansas
- Kentucky
- Louisiana
- Maine
- Maryland
- Massachusetts
- Michigan
- Minnesota
- Mississippi
- Missouri
- Montana
- Nebraska
- Nevada
- New Hampshire
- New Jersey
- New Mexico
- New York
- North Carolina
- North Dakota
- Ohio
- Oklahoma
- Oregon
- Pennsylvania
- Rhode Island
- South Carolina
- South Dakota
- Tennessee
- Texas
- Utah
- Vermont
- Virginia
- Washington
- West Virginia
- Wisconsin
- Wyoming
- Other (Not United States)

---

IF Other, Please Specify what country

---

---

What is your highest level of education?

- No schooling completed
- Nursery school to 8th grade
- High school graduate or equivalent
- Associate degree
- Bachelor's degree
- Doctorate degree
- Not disclosed

---

What is your occupation?

- Arts, Design, Entertainment, Sports, and Media Occupations
- Legal Occupations
- Life, Physical, and Social Science Occupations
- Management Occupations
- Construction and Extraction Occupations
- Healthcare Practitioners and Technical Occupations
- Computer and Mathematical Occupations
- Office and Administrative Support Occupations
- Healthcare Support Occupations
- Production Occupations
- Food Preparation and Serving Related Occupations
- Architecture and Engineering Occupations
- Installation, Maintenance, and Repair Occupations
- Building and Grounds Cleaning and Maintenance Occupations
- Sales and Related Occupations
- Community and Social Service Occupations
- Personal Care and Service Occupations
- Farming, Fishing, and Forestry Occupations
- Protective Service Occupations
- Education, Training, and Library Occupations
- Business and Financial Operations Occupations
- Transportation and Materials Moving Occupations
- Other (please specify)

---

Occupation (Other)

---

---

What is your average yearly income?

- < \$30,000
- \$31,000-\$55,000
- \$56,000-\$75,000
- \$76,000-\$99,000
- \$100,000-\$150,000
- >\$150,000
- I would rather not comment



**Perception/Use of Cannabidiol (CBD)**

Have you ever heard of cannabidiols (CBD)?

- Yes
- No
- Unsure

How did you heard about CBD?

- Internet
- Television
- Periodical
- Social Media
- Friends or family
- Medical personnel
- Unsure

Do you have a form of arthritis and/or an inflammatory joint condition that has been diagnosed by your medical doctor or physician?

- Yes
- No

**Your Joint Pain**

**Disclaimer: If you answered no to the previous question, and have no history of joint pain or arthritis conditions your survey should have ended.**

What type of arthritis and/or inflammatory joint condition do you have? (Please select all that apply)	<input type="checkbox"/> Osteoarthritis <input type="checkbox"/> Rheumatoid arthritis <input type="checkbox"/> Psoriatic arthritis <input type="checkbox"/> Other autoimmune diagnosis (Lupus, Lyme, etc.) <input type="checkbox"/> Unsure
Does your joint arthritis cause you pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
On a scale of 0-10 with 0 being no pain and 10 being the worst pain imaginable, how would you rate your average daily pain due to your joint condition?	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 6 <input type="radio"/> 7 <input type="radio"/> 8 <input type="radio"/> 9 <input type="radio"/> 10
In reference to your joint pain, what joint causes you the most discomfort/pain? (Please select all that apply)	<input type="checkbox"/> Knee <input type="checkbox"/> Hip <input type="checkbox"/> Shoulder <input type="checkbox"/> Elbow <input type="checkbox"/> Ankle <input type="checkbox"/> Wrist <input type="checkbox"/> Hand
What treatments have you tried for your joint pain? (Please select all that apply)	<input type="checkbox"/> Physical therapy <input type="checkbox"/> Steroid Injection <input type="checkbox"/> Viscosupplementation (gel shot) <input type="checkbox"/> PRP (platelet rich plasma) <input type="checkbox"/> Supplements <input type="checkbox"/> Acupuncture <input type="checkbox"/> Opioids <input type="checkbox"/> Tylenol <input type="checkbox"/> Anti-inflammatories (Advil, Ibuprofen, Naproxen, Meloxicam, etc.) <input type="checkbox"/> CBD <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> Unsure
Have you ever spoken to your doctor about using Cannabidiol (CBD)?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Do you have family and/or friends that use CBD?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Have you ever tried Cannabidiol (CBD) for your joint pain?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No

---

If you haven't tried CBD, is there a reason why?  
(Please select all that apply)

- Unsure about side effects
- Need more information
- Afraid it is illegal
- do not have access to CBD
- Other (please specify)

---

Other (please specify)

---

Would you be open to learning more about CBD to help  
manage your joint pain?

- Yes
- No
- Unsure

### Your Experience Using CBD

What method of CBD delivery have you tried?

- Smoking or Vaporizing  
 Ingesting in food or beverage  
 Ingesting in pill or capsule  
 Sublingually (tincture, drops, spray)  
 Topically (cream, ointment, balm, lotion)

What type of CBD do you use?

- CBD from hemp (little to no THC)  
 CBD from or with Cannabis (some THC)  
 Both A and B  
 Not sure

What doses (mg) of CBD do you use daily?

- ≤25  
 26mg-75mg  
 >75mg

How often do you use CBD for your joint pain?

- More than once a day  
 Once a day  
 Once a week  
 Once a month  
 Less than once a month  
 Not specified

How long have you been using CBD for your joint pain?

- Less than 30 days  
 Between 1 and 6 months  
 6 Months to a year  
 1 to 3 years  
 Over 3 years  
 Not specified

Prior to using CBD to treat your joint pain how would you rate your pain on a scale to 0-10, with 0 being no pain and 10 being the worst pain imaginable?

- 0  
 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10

After using CBD to treat your joint pain how would you rate your pain on a scale to 0-10, with 0 being no pain and 10 being the worst pain imaginable?

- 0  
 1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10

After using CBD how does this affect your joint pain?

- Lot worse  
 Little worse  
 No change  
 Little better  
 Much better

After using CBD how does this affect your pain intensity?	<input type="radio"/> Lot worse <input type="radio"/> Little worse <input type="radio"/> No change <input type="radio"/> Little better <input type="radio"/> Much better
After using CBD how does this affect your physical function?	<input type="radio"/> Lot worse <input type="radio"/> Little worse <input type="radio"/> No change <input type="radio"/> Little better <input type="radio"/> Much better
After using CBD how does this affect your sleep?	<input type="radio"/> Lot worse <input type="radio"/> Little worse <input type="radio"/> No change <input type="radio"/> Little better <input type="radio"/> Much better
How satisfied are you with using CBD to alleviate your joint pain?	<input type="radio"/> Very Satisfied <input type="radio"/> Satisfied <input type="radio"/> Neutral <input type="radio"/> Dissatisfied <input type="radio"/> Very Dissatisfied
Has using CBD for joint pain reduced the use of other medications?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Unsure
What medications have been reduced or stopped from CBD use?	<input type="checkbox"/> Less opioids <input type="checkbox"/> stopped opioids <input type="checkbox"/> less Anti-inflammatories <input type="checkbox"/> stopped Anti-inflammatories <input type="checkbox"/> less Tylenol <input type="checkbox"/> stopped Tylenol <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Unsure
What are side effects have you have had from using CBD? Select all that apply.	<input type="checkbox"/> Dry mouth <input type="checkbox"/> Tiredness <input type="checkbox"/> Bloodshot or dry eye <input type="checkbox"/> Increased appetite <input type="checkbox"/> Headache <input type="checkbox"/> Dizziness <input type="checkbox"/> Digestive upset <input type="checkbox"/> Increased pulse/heart rate <input type="checkbox"/> Impaired concentration <input type="checkbox"/> Increased sensitivity <input type="checkbox"/> Anxiety <input type="checkbox"/> Distorted perception <input type="checkbox"/> Impaired coordination <input type="checkbox"/> Other <input type="checkbox"/> No side effects
Of the side effects experienced how would you rate the severity?	<input type="radio"/> Mild <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Severe <input type="radio"/> No side effects

---

Do you think there is good clinical evidence that CBD is helpful?

- Yes
- No
- Unsure

---

How much would you be willing to pay for CBD products in order to treat your arthritis pain?

- < \$25
- \$26-\$50
- \$51-\$75
- \$76-\$100
- \$101-\$125
- \$126-\$150
- >\$150

---

Based on your experience with CBD for joint pain, would you recommend to others?

- Yes
- No
- Unsure