

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences

BACHELOR-THESIS

Aktuelle Aspekte und gesundheitswissenschaftliche Relevanz der Cannabis-
Therapie neurologischer Erkrankungen am Beispiel des Tourette-Syndroms
Eine systematische Literaturrecherche

Department Gesundheitswissenschaften

Vorgelegt von: Gina Horak

Matrikelnummer: 

Abgabe: Hamburg, 10. April 2019

- | | | | |
|---------------|----------------------------|-----------------|---------------|
| 1. Gutachter: | Herr Prof. Dr. Dr. | Michael Haufs | (HAW Hamburg) |
| 2. Gutachter: | Herr Dipl. Gesundheitswirt | Gunnar Paetzelt | (HAW Hamburg) |

ABSTRACT

Hintergrund: Im Jahr 2017 erfolgte in Deutschland eine Gesetzesänderung bezüglich der Verschreibung von Cannabis als Medikament. Die symptomatische Behandlung mit Cannabis bei neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Multiple Sklerose hat sich als effektive Behandlungsmöglichkeit zu alternativen Behandlungsschemata erwiesen. Immer wieder wird das Tourette Syndrom in Zusammenhang mit Cannabis zur Symptomreduzierung in den Medien dargestellt.

Ziel: Diese Arbeit soll aufweisen, ob eine Therapie mit Cannabis bei Tourette Syndrom eine sinnvolle Alternative zu bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten sein kann.

Methode: Durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und GoogleScholar sowie eine zusätzliche Recherche in Form von Sichtung einiger Primärquellen durch das Schneeballsystem, E Mail Verkehr mit einer Spezialistin und fachspezifischen Broschüren sind letztendlich acht Ergebnisse in die Auswertung einbezogen worden. Hierbei sind nur Studien und Fallberichte eingeschlossen, die gezielt die Therapie von Tourette Syndrom mit medizinischen Cannabis behandeln.

Ergebnisse: Aktuelle, aussagekräftige Studien sind nicht verfügbar. Zwei veraltete RCTs, zwei aktuelle, retrospektive Studien sowie eine Einzelfallstudie und zwei berichte werden berücksichtigt. Die Studien beziehen sich auf eine kleine Studienpopulation, welche wie die Einzel falldarstellungen eindeutig positive Wirkungen auf die Symptomreduzierung aufweisen.

- | | |
|-----------|---|
| Vorteile | <ul style="list-style-type: none">• Natürlich, nachhaltig, vergleichbar kostengünstige Herstellung• Schädigung innerer Organe oder physiologischer Funktionen sowie tödliche Folgen bisher nicht bekannt• Geringe Nebenwirkungen im Vergleich zu konventionellen Medikamenten• Zeigt Wirkung bei Therapie Resistenz gegenüber konventionellen Behandlungsmöglichkeiten |
| Nachteile | <ul style="list-style-type: none">• unerwünschte Effekte durch Therapiebandbreite, Wirkung individuell• bei Kindern und Jugendlichen ggf. entwicklungsschädigend• Gebrauch kann zu Angstzuständen und Psychosen führen• Suchtpotenzial vorhanden (gering) |

Fazit: Eine gezielte, kontrollierte Therapie des Tourette Syndroms mit medizinischem Cannabis zeigt nach derzeitigem Forschungsstand Potenzial, eine sinnvolle Ergänzung mit geringen Nebenwirkungen zu bisher bekannten Therapiemöglichkeiten zu sein. Die geringe Studienlage lässt jedoch keine eindeutigen Rückschlüsse ziehen, weshalb größere, prospektive Studien wünschenswert sind.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. Einleitung	6
2. Gilles de la Tourette-Syndrom	7
2.1. Ätiologie und Pathophysiologie	8
2.2. Diagnose	9
2.3. Unterteilung in Schweregrade	10
2.4. Behandlung	10
2.4.1. Beratung, Verhaltenstherapie und Operation	12
2.4.2. Medikamente	12
3. Cannabis	14
3.1. Inhaltsstoffe und Auswirkungen	14
3.2. Das Endocannabinoidsystem	16
3.3. Medizinisches Cannabis	16
3.3.1. Verwendungsformen: natürliches und synthetisches Cannabis	17
3.3.2. Anwendungsbereiche	18
3.4. Zugang zu Cannabis als Medikament und gesetzliche Grundlagen	19
3.5. Cannabistherapie neurologischer Erkrankungen	21
4. Methodik	22
4.1. Recherche in PubMed	23
4.2. Recherche in GoogleScholar	24
4.3. Weiterführende Recherche und Darstellung	25
5. Studienlage	27
6. Diskussion	31
7. Fazit	35
LITERATURVERZEICHNIS	VI
EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	IX

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der möglichen Folgen bei Einnahme von medizinischen Cannabis (eigene Darstellung)	15
Tabelle 2: Anwendungsbereiche medizinischen Cannabis (Grotenhermen & Reckendrees, 2012)	18
Tabelle 3: Rechercheergebnisse (eigene Darstellung in Anlehnung an PRISMA)	27
Abbildung 1 Therapie von Tics (Ackermann et al., 2018)	11
Abbildung 2: Search Details PubMed	23
Abbildung 3:Flow Chart Recherche (eigene Darstellung in Anlehnung an PRISMA)	26

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätsstörung
ASD	<i>Autismusspektrumstörungen</i>
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	<i>Betäubungsmittelgesetz</i>
CBD	<i>Cannabidiol</i>
CBN	<i>Cannabinol</i>
HRT	Habit Reversal Training
KMV	<i>Frau Prof. Dr. Kirsten Müller Vahl</i>
MC	<i>medizinisches Cannabis</i>
NW	<i>Nebenwirkungen</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Studie</i>
THC	<i>Tetrahydrocannabinol</i>
THS	<i>tiefe Hirnstimulation, tiefe Hirnstimulation</i>
TS	<i>Tourette Syndrom</i>
UKE	<i>Universitätsklinikum Eppendorf</i>
YGTSS	<i>Yale Global Tic Schweregradskala</i>
ZNS	<i>Zentrales Nervensystem</i>
Δ^9 THC	<i>9 tetrahydrocannabinol</i>

1. Einleitung

In den Medien tritt im politischen Sinne immer wieder die Legalisierungsfrage von Cannabis (illegales Rauschmittel) in den Vordergrund. Cannabis ist ein pflanzliches Produkt, dessen Konsum psychoaktiv und berauschend wirken kann. Es ist in einigen Ländern bereits frei verkäuflich, kürzlich wurde es in Canada legalisiert.

Negativ behaftet durch die Stigmatisierung der Drogenpolitik ist die Pflanze nicht nur in diesem Feld ein umstrittenes Thema, sondern auch in der medizinischen Verwendung: der therapeutische Einsatz von Cannabis wird intensiv und kontrovers diskutiert (Stiefelhagen, 2017). Im März 2017 wurde das Gesetz zur Verschreibung medizinischen Cannabis verabschiedet, sodass eine Therapie mit Cannabis bei unterschiedlichsten Erkrankungsbildern leichter zugänglich ist (Ackermann, Arendt, & Bach, 2018).

Laut Dr. med. Franjo Grotenhermen ist der größte Vorteil von medizinischem Cannabis (MC) dessen ungewöhnliche Sicherheit (Grotenhermen, 2016). Der Unterschied zwischen der Gabe als Medikament und dem Gebrauch als Rauschmittel bei jungen und gesunden Menschen ist hierbei entscheidend. Letzteres führt ggf. zu sozialen Problemen und erhöht das Risiko einer Psychose (Stiefelhagen, 2017).

Bei neurologischen Erkrankungen scheint Cannabis ein „Wunderheilmittel“ zu sein, wie es unter anderem in Erfahrungsberichten, Reportagen und Dokumentationen des deutschen Fernsehmagazins *stern TV* oder beispielsweise auf dem amerikanischen Videoportal *YouTube* dargestellt wird. Vermehrt wird medizinisches Cannabis dabei mit dem Gilles de la Tourette Syndrom (TS) in Verbindung gebracht.

Die Prävalenz des TS wird im Grundschulalter weltweit auf etwa 1% geschätzt (Kefalopoulou et al., 2015). In Deutschland lag die Prävalenz mit allen Ausprägungsgraden im Jahr 2012 schätzungsweise bei 1% der Gesamtbevölkerung. Dies entspricht über 800.000 Betroffenen und kann somit nicht mehr als selten eingestuft werden. In der Europäischen Union wird eine Erkrankung von maximal 5 bis 10.000 Menschen als „selten“ definiert. Eine bundesweite Untersuchung, um eine exaktere Einschätzung der Betroffenenzahlen zu ermöglichen, wurde bisher nicht durchgeführt (Interessenverband Tic & Tourette, o. J.).

Das Umfeld der an dem TS erkrankten Personen empfindet das Verhalten der Erkrankten häufig als schwer nachvollziehbar und störend. Akzeptanz und Verständnis erfahren Betroffene,

die ihren Tics weitgehend ausgeliefert sind, dadurch weniger. Fremde reagieren ablehnend und aggressiv – insbesondere auf Beschimpfungen oder obszöne Gesten. Bei einigen Betroffenen führen diese Missverständnisse und die Ablehnung durch die Umwelt ggf. zu sozialer Isolation. Die Ausübung bestimmter Berufe, insbesondere solcher mit vielen sozialen Interaktionen, ist für schwer erkrankte Personen kaum möglich (Ackermann et al., 2018).

Die Erkrankung ist wenig erforscht und nach dem aktuellen Stand nicht heilbar. Oftmals wirkt die konventionelle Medikation in dem gewünschten Rahmen nicht ausreichend, kann zudem starke Nebenwirkungen (NW) verursachen. Hierbei ist Cannabis scheinbar die Reserveoption und ermöglicht eine Steigerung der Lebensqualität (Müller Vahl, 2013).

Kann eine Therapie mit Cannabis bei Tourette Syndrom eine Ergänzung oder Alternative zu bisherigen medikamentösen Therapiemöglichkeiten sein?

Zur Beantwortung dieser Frage werden zunächst die Krankheit Gilles de la Tourette Syndrom und dessen Behandlungsformen mit besonderem Hinblick auf die medikamentöse Therapie beschrieben. Anschließend werden die Eigenschaften der Cannabispflanze dargestellt und medizinisches Cannabis in Bezug auf seinen therapeutischen Nutzen sowie die rechtliche Grundlage der Verschreibung und Finanzierung in Deutschland erläutert.

2. Gilles de la Tourette-Syndrom

Das TS gilt erst seit einer im Jahre 2008 durch Robertson vorgenommenen ausführlichen Analyse als eine „häufige Erkrankung“ (Müller Vahl, 2010, S.110). Das erste Mal trat sie jedoch in einem Aufsatz des französischen Arztes George Gilles de la Tourette 1885 in Erscheinung, woraus die spätere Namensgebung resultierte (Müller Vahl, 2010, S.8). Laut der Definition nach ICD 10 F 95.2 ist das Tourette Syndrom „eine Form der Ticstörung, bei der gegenwärtig oder in der Vergangenheit multiple motorische Tics und ein oder mehrere vokale Tics vorgekommen sind, die aber nicht notwendigerweise gleichzeitig auftreten müssen“ (Müller Vahl, 2010; S.24).

Gemäß der gleichen Kategorisierung (ICD 10) sind Ticstörungen „Syndrome, bei denen das vorwiegende Symptom ein Tic ist. Ein Tic ist eine unwillkürliche, rasche, wiederholte, nicht rhythmische Bewegung meist umschriebener Muskelgruppen oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem erkennbaren Zweck dient. Normalerweise werden Tics als nicht

willkürlich beeinflussbar erlebt, sie können jedoch meist für unterschiedlich lange Zeiträume unterdrückt werden“ (Müller Vahl, 2010; S.22 f.).

Die Ausprägung und das Erscheinungsbild der Tics sind individuell und vielseitig. „Häufige einfache motorische Tics sind Blinzeln, Kopfwerfen, Schulterzucken und Grimassieren. Häufige einfache vokale Tics sind z.B. Räuspern, Bellen, Schnüffeln und Zischen. Komplexe motorische Tics sind Sich selbst schlagen sowie Springen und Hüpfen. Komplexe vokale Tics sind die Wiederholung bestimmter Wörter und manchmal der Gebrauch sozial unangebrachter, oft obszöner Wörter (Koprolalie) und die Wiederholung eigener Laute oder Wörter (Palilalie)“ (Müller Vahl, 2010, S.22 f.).

Die Mehrzahl aller Patienten mit TS entwickeln weitere Störungsbilder. Dazu gehören die Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Zwangsstörungen, Schlafstörungen, Depressionen, Angststörungen und soziale Phobien.

2.1. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ursachen des TS sind bislang nur ansatzweise erforscht. Das Tourette Risiko für Kinder, deren Eltern das Syndrom haben, ist zehn bis hundertmal höher als für Kinder ohne Tourette Syndrom in der Verwandtschaft. Damit es sich entwickelt, müssen zusätzliche Auslöser in der Umwelt hinzukommen. Dazu zählen zum Beispiel negative Faktoren während der Schwangerschaft und Geburt wie Rauchen und psychosozialer Stress in der Schwangerschaft, Frühgeburtlichkeit und Sauerstoffmangel bei der Geburt. Außerdem gelten auch bakterielle Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A als mögliche Auslöser vom TS.

Die Entstehung des TS wird auf eine Störung im Botenstoffwechsel des Gehirns zurückgeführt. Insbesondere der Neurotransmitter Dopamin steht im Fokus der Forschung: Dopamin ist im Gehirn für das Weiterleiten von Informationen wichtig. Untersuchungen haben unter anderem gezeigt, dass die Zahl der Dopaminrezeptoren im Gehirn der Patienten mit TS erhöht ist. Aber auch ein gestörter Serotonin, Noradrenalin, Glutamin und Opioidhaushalt sowie die Wechselwirkungen zwischen diesen Stoffen scheinen eine Rolle zu spielen. Die Störungen manifestieren sich vor allem in den sogenannten Basalganglien. Diese Hirnareale befinden sich in den tieferen Strukturen beider Gehirnhälften und erfüllen eine Art Filterfunktion. Sie regulieren, welche Impulse ein Mensch in Handlungen umsetzt und welche nicht.

Laut der internationalen multizentrischen Studie „An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries“ (Freeman et al., 2007) treten Tics bei 41% der Patienten bis zum Alter von 6 Jahren und bei 93% bis zum Alter von 10 Jahren auf. Tics, die erstmalig zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr auftraten, gab es lediglich bei einem Prozent der 3.500 Patienten. Vokale Tics äußern sich meist zwei bis drei Jahre später als motorische Tics (Müller Vahl, 2010; S.59 f.).

Typisch für chronische Tic Erkrankungen ist ein altersabhängiger Verlauf mit einem Maximum zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr. Bei 95% der Patienten tritt eine spontane Verminderung der Tics ein (Müller Vahl, 2010). „Während gut belegt ist, dass sich Tics mit zunehmendem Alter oft deutlich bessern, ist bis heute strittig, ob ein Tourette Syndrom völlig ausheilen kann und wie häufig dies ist“ (Müller Vahl, 2010; S.62 f.).

„Auch wenn zuweilen über hohe Remissionsquoten berichtet wird, ist kritisch zu fragen, ob bei diesen Personen tatsächlich nicht nur die Tics, sondern auch die Komorbiditäten (die als Teil der Erkrankung aufzufassen sind) ausgeheilt sind. Zwar lässt die Ausprägung der Tics im Verlauf meist deutlich nach (sodass hierdurch keine Beeinträchtigung mehr hervorgerufen wird). Milde Tics (die oft der Selbstwahrnehmung entgehen) bleiben aber bei der großen Mehrheit bestehen“ (Müller Vahl, 2010; S.63).

2.2. Diagnose

„In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass die Diagnose eines Tourette Syndroms oft erst viele Jahre nach Beginn der Erkrankung gestellt wird“ (Müller Vahl, 2010; S.61).

Grundlage der Diagnosestellung ist eine detaillierte Anamnese sowie eine neurologische und psychiatrische Untersuchung. 80–90 % der Erkrankten zeigen neben den Tics auch psychiatrische Symptome (Ärzteblatt, 2012). Parallel zum Schweregrad der Tics nimmt die Anzahl und Schwere der Begleiterkrankungen zu. Kinder leiden häufig zusätzlich unter einer Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Weitere die erkrankten Kinder stark beeinträchtigende häufige Komorbiditäten sind Zwänge und Ängste, Impulskontrollstörungen, emotionale Dysregulation, Störungen des Sozialverhaltens, Autismusspektrumstörungen (ASD) und Teilleistungsstörungen.

Im Erwachsenenalter zeigen sich oft Zwangssymptome sowie Autoaggressionen, Depressionen und Schlafstörungen. Suchterkrankungen und ASD treten seltener auf (Müller Vahl, 2010)

Studien zur Lebensqualität haben gezeigt, dass die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit TS in erster Linie durch die psychiatrischen Störungen bedingt ist: Bei Kindern besonders durch Zwänge und eine ADHS, bei Erwachsenen durch eine zusätzlich bestehende Depression (Ärzteblatt, 2012).

2.3. Unterteilung in Schweregrade

„In keiner Klassifikation wird für die Diagnose des Tourette Syndroms (oder einer anderen Tic Störung) eine besondere Schwere der Tics gefordert. Dieser Aspekt ist auch bei der Aufklärung von Patienten zu berücksichtigen. Immer noch wird häufig die fehlerhafte Auffassung vertreten, das Tourette Syndrom stelle in jedem Fall eine schwere Erkrankung mit starken Tics dar“ (Müller Vahl, 2010, S.25). Die Yale Global Tic Schweregradskala (YGTSS) ist unter anderem eine mögliche Form der Einteilung der Krankheit in verschiedene Schweregrade:

Geringe Beeinträchtigung: Die Tics beeinträchtigen das Verhalten in der Schule oder im Berufsleben nicht. Außenstehende bemerken die Störung kaum. Der Betroffene empfindet sie als unproblematisch.

Mäßige Beeinträchtigung: Die Tics fallen Außenstehenden auf, daher kommt es immer wieder zu Irritationen. Das Ausführen bestimmter Aufgaben in Schule oder Beruf ist erschwert.

Schwere Beeinträchtigung: Die Tics sind so auffällig, dass sie soziale Kontakte massiv stören und die Leistungsfähigkeit vermindern. Für die Betroffenen sind sie eine schwere Belastung (Müller Vahl, 2010).

2.4. Behandlung

Ein TS ist derzeit noch nicht heilbar. Vorhandene Therapien können die Symptome bessern, beeinflussen den Krankheitsverlauf jedoch nicht. Die Wahl der Therapie ist abhängig von der Stärke der Symptome und der psychosozialen Belastung. Die individuelle Wahrnehmung und Toleranz ist dabei entscheidend: Einige Betroffene mit ausgeprägten Tics fühlen sich wenig gestört, während andere leichtere Tics bereits als starke Belastung wahrnehmen. Die Behandlung von Begleiterkrankungen wie ADHS, Zwangsstörungen und Schlafstörungen ist wichtig und hat häufig eine Besserung der Tics zur Folge (Ackermann et al., 2018). Die folgende Abb. veranschaulicht die derzeitigen konventionellen Behandlungsmöglichkeiten sowie dessen Dosierung und NW des TS. Nachfolgend werden diese detailliert beschrieben.

Substanzen	Evidenzklasse	Empfehlungsstärke	Dosierungsform (Gaben / Tag)	Tagesdosis Behandlungsbeginn [mg]	Empfohlene Höchstdosis [mg]	Zugelassene Höchstdosis [mg]	Bemerkungen
Tiaprid	↔	A	2-3 x/Tag	50-100	600	1 200	bei Kindern Medikament der ersten Wahl; häufigste NW: Müdigkeit, Schwindel, Appetit- und Gewichtszunahme, Hyperprolaktinämie, Sexualfunktionsstörungen
Sulpirid	↔	A	2 x/Tag	50-100	800-1200	1 600	antidepressiv und mitunter gegen Zwänge wirksam; häufigste NW: wie Tiaprid
Risperidon	↑	B	2 x/Tag	0,5-1	4-8	16	auch gegen Aggression wirksam; NW: Sedierung, Gewichtszunahme, Parkinsonismus
Aripiprazol	↔	B	1 x/Tag, morgens	2,5	10-30	30	Medikament der 1. Wahl bei Kindern und Erwachsenen, oft besser verträglich als andere NL; häufigste NW: Unruhe, Schlafstörungen, Schläfrigkeit, gastrointestinale Symptome
Pimozid	↑	B	1 x/Tag, abends	0,5-1	8 (-12)	16	Kombination mit Makroliden und Sertralin kann zu fataler QTc-Verlängerung führen; NW: Müdigkeit, Gewichtszunahme, Sexualfunktionsstörungen, Parkinsonismus
Haloperidol	↑	C	2-3 x/Tag	0,5	10-15	100	gut wirksam, aber stärkere NW (besonders Müdigkeit, Gewichtszunahme, Sexualfunktionsstörungen, Parkinsonismus)
Tetrabenazin	↔	C	3 x/Tag	12,5	75	200	verursacht häufiger als NL Depressionen und Müdigkeit, keine Kombination mit MAO-Hemmern, Reservemedikament
Botulinumtoxin	↔	B	i. m.				nur für einzelne Tics geeignet
Tetrahydrocannabinol	↔	C	2-3 x/Tag	2,5	20 (-30)		nicht bei Psychose, Wirkung bei Kindern unbekannt
Pergolid	↔	C	1-3 x/Tag	0,05	0,15-0,3 (-0,45)	3,0	geringer wirksam als NL, in höherer Dosis Zunahme der Tics möglich, Gefahr der Herzklappenfibrose
Clonidin	↔	C	3-4 x/Tag	0,05	0,003-0,006/ kg/Tag	1,8	geringer wirksam als NL; häufigste NW: Müdigkeit, Schwindel, Hypotonie
HRT	↑	B					wöchentliche Sitzungen à 60-90 min. für 10 Wochen
THS	↔	C					Zielpunkt, Stimulationsparameter, Wirkung auf Tics und Komorbiditäten, NW und Langzeitverlauf bisher noch ungeklärt

NW Nebenwirkung, NL Neuroleptikum; THS Tiefe Hirnstimulation; HRT Habit Reversal Training

Abbildung 1 Therapie von Tics (Ackermann et al., 2018, S. 1273)

2.4.1. Beratung, Verhaltenstherapie und Operation

Zu Beginn der Therapie erfolgt eine psychoedukative Beratung und Beobachtung der Krankheitsentwicklung. Die Erkrankten und ihre Eltern werden in diesem Rahmen über die Hintergründe und die Prognose eines TS informiert. Durch die Aufklärung über die Erkrankung steigt sowohl das Verständnis als auch die Toleranz für das Erscheinungsbild der Krankheit. Schwindet das Gefühl der Belastung, sinkt auch der Stress, den die Erkrankung mit sich bringt. Bei verschlechtertem Krankheitsbild werden weitere Maßnahmen ergriffen.

Verhaltenstherapeutische Maßnahmen dienen der besseren Kontrolle von Tics und zusätzlich der Reduktion psychischer Folgeerscheinungen wie ein gestörtes Selbstwertgefühl, Unsicherheit im Umgang mit anderen, soziale Phobien, Angststörungen und Depressionen.

Das Habit Reversal Training (HRT) ist eine verhaltenstherapeutische Maßnahme. Problematische Verhaltensauffälligkeiten finden unterbewusst statt und manifestieren sich unter Umständen dauerhaft. Das HRT konzentriert sich auf die Selbstwahrnehmung der Patienten und vermittelt alternative Handlungen zur Unterbrechung automatisierter Handlungsketten.

Eine tiefe Hirnstimulation (THS) kann eine Option für erwachsene Patienten sein, deren Lebensqualität durch das TS stark eingeschränkt ist und denen herkömmliche Therapien nicht ausreichend helfen. Dabei wird das Gehirn durch Elektroden elektronisch von einem Hirnschrittmacher stimuliert, der operativ unter die Bauchhaut gelegt wird. Beim TS sind die Fallzahlen und damit die Erfahrungswerte gering, daher sind NW und Langzeitverlauf derzeit nicht erforscht. Bei anderen Erkrankungen wie Parkinson ist der Eingriff verbreiteter. Allerdings ist unklar, welche Hirnregion bei welchem Patienten stimuliert werden muss, wodurch der THS Behandlungserfolg unvorhersehbar ist. Bei manchen Patienten verschwinden die Symptome fast vollständig während bei anderen kein Effekt wahrnehmbar ist (Müller Vahl, 2011).

2.4.2. Medikamente

In schweren Fällen können Medikamente helfen, allerdings verschwinden die Tics nicht vollständig. Realistisch ist eine Reduktion um bis zu 50 Prozent. Medikamente zur Behandlung des TS haben zum Teil gravierende NW. Wenn der Patient stark unter seinen Tics leidet, sollten sie dennoch eingesetzt werden. Die meisten Medikamente, die zur Behandlung des TS eingesetzt werden, zielen auf den Dopaminstoffwechsel im Gehirn. Die sogenannten Dopaminrezeptor Antagonisten docken an die verschiedenen Dopaminrezeptoren an und blockieren sie

für den Hirnbotenstoff. Dazu gehören antipsychotisch wirkende Medikamente (Neuroleptika). Diese werden für die Behandlung des TS bevorzugt. Für die Therapie wird die Dosis langsam gesteigert, bis sich eine positive Wirkung entfaltet (Müller Vahl, 2010).

Benzamide: Benzamide wie Tiaprid und Sulpirid hemmen die sogenannten D2 Rezeptoren im Gehirn. Sie helfen zwar gut, gehen aber mit NW wie Müdigkeit, Schwindel, Appetit und Gewichtszunahme, Hyperprolaktinämie und Sexualfunktionsstörungen einher. Tiaprid wird häufig bei Kindern angewendet, da es ihre geistige Entwicklung und Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt. Sulpirid wird vor allem Erwachsenen verordnet (Aktories et al., 2017).

Atypische Neuroleptika: Diese Wirkstoffe können die TS Symptome ebenfalls reduzieren. Risperidon (Gelbe Liste, o. J. e) beispielsweise vermindert die Tics um 41 bis 62 Prozent. Außerdem mindert es aggressive Verhaltensweisen, die manche TS Patienten entwickeln. Problematisch sind hier zahlreiche, häufig auftretende NW wie Parkinsonismus, Kopfschmerzen (sehr häufig) Gewichtszunahme, Prolaktinerhöhung und Sexualfunktionsstörungen (häufig). Ein weiteres atypisches Neuroleptikum, das bei TS verordnet wird, ist Aripiprazol (Gelbe Liste, o. J. b).

Klassische Neuroleptika: Haloperidol (Gelbe Liste, o. J. a) ist der einzige Wirkstoff, der in Deutschland ausdrücklich zur Behandlung des Tourette Syndroms zugelassen ist. Er hilft rund 70 Prozent der Patienten. Wegen seiner NW wird er inzwischen hierzulande überwiegend dann eingesetzt, wenn andere Medikamente versagen. Dies gilt auch für Pimozid, welches derselben Medikamentenklasse angehört. Zu den unerwünschten Begleitsymptomen zählen Müdigkeit, Gewichtszunahme und eine gestörte Sexualfunktio (Gelbe Liste, o. J. d).

Tetrabenazin leert die Dopaminspeicher im Gehirn. Erste Studien weisen darauf hin, dass es Tics vermindern kann. Möglicherweise treten aber häufiger NW wie Müdigkeit und Depressionen auf, sodass es bevorzugt zum Einsatz kommt, wenn andere Medikamente versagen (Aktories et al., 2017).

Botulinumtoxin (Botox): Botoxinjektionen können bei Tics im Gesicht und Nacken helfen so wie unter Umständen vokale Tics mindern (Ackermann et al., 2018).

Noradrenerg-wirksame Substanzen: Clonidin, Guanfacin und Atomoxetin werden vor allem bei Kindern eingesetzt, die gleichzeitig unter ADHS leiden. Nebenwirkungen sind unter anderem ein trockener Mund, Kopfschmerzen, Reizbarkeit und Schlafstörungen (Aktories et al., 2017).

Cannabis: Der Konsum von Cannabis kann Symptome mit geringen NW lindern. Es sind dies bezüglich nur wenige wissenschaftliche Studien bekannt (Ackermann et al., 2018).

3. Cannabis

In der Botanik lautet der deutsche Begriff von Cannabis (lat. Kurzform von: Cannabis Sativa L. Sativa) Hanf. Die Gattung Hanfpflanze (lat. Cannabis) gehört zur Familie der Hanfgewächse (lat. Cannabaceae) und zählt zu den ältesten Nutz- und Zierpflanzen. Wissenschaftlich klassifiziert wurde die Pflanze vom schwedischen Botaniker Carolus Linnaeus (Grotenhermen, 2016). Cannabis ist eine einjährige, zweihäusige Pflanze, d. h. ihr Lebenszyklus von der Keimung bis zum Absterben beträgt nur ein Jahr und es entwickeln sich männliche sowie weibliche Pflanzen (Raab, 2017). Unter einfachen Bedingungen kultivierbar gilt die Pflanze global gesehen als Spitzenreiter sowohl in der Produktion (Raab, 2017) als auch im Konsum illegaler Rauschmittel (Aktories et al., 2017, S. 297). Der Anbau in Deutschland findet zumeist in geschlossenen Räumen mit UV Bestrahlung statt. Dadurch können der Ernteertrag und der Gehalt des rauscherzeugenden Wirkstoffes Tetrahydrocannabinol (THC) optimiert werden (Raab, 2017).

Weibliche Cannabispflanzen produzieren einen signifikant höheren Gehalt an speziell wirkenden, rauscherzeugenden Substanzen. Diese Wirkstoffe unterliegen z.T. dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG), weshalb der Anbau und Konsum dieser Pflanze unabhängig ihres Geschlechts in vielen Regionen der Erde einschließlich Deutschland verboten ist (Grotenhermen, 2016). Männliche Hanfpflanzen können als Nutzhanf unter bestimmten Voraussetzungen in der Landwirtschaft angebaut werden (§ 24a BtMG, o. J.). Er dient heutzutage vor allem der Produktion von Seilen, Dichtungsmaterialien und Kosmetikprodukten sowie Nahrungsmitteln wie Ölen, Tees oder Proteinshakes (Raab, 2017).

Hanf „ist mit Abstand der ertragsreichste nachwachsende Rohstoff der Erde“ (Herer & Bröckers, 2014, S. 11).

3.1. Inhaltsstoffe und Auswirkungen

THC, Cannabidiol (CBD) und Cannabinol (CBN) sind die drei hauptverantwortlich medizinisch wirkenden Inhaltsstoffe von etwa 60 in der Pflanze enthaltenen Cannabinoiden. Zudem weist die Pflanze mehr als 120 Terpene und 21 Flavonoide mit pharmakologischen Eigenschaften

auf. Die Inhaltsstoffe können sich in Abhängigkeit ihrer Konzentrationsmenge gegenseitig beeinflussen, welche je nach Zucht und Art variieren kann (Raab, 2017). Ungewollte Effekte des Δ^9 THC (unter anderem Sedierung oder Tachykardie) sollen durch () CBD abgemildert werden, ohne dessen Wirkung einzuschränken (Aktories et al., 2017). „() Cannabidiol ruft keinerlei psychotrope Effekte hervor und erzeugt keine Abhängigkeit“ (Aktories et al., 2017, S. 298). Die nachfolgende Tabelle führt die Vor (+) und Nachteile (–) der möglichen Folgen bei Einnahme medizinischen Cannabis auf:

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der möglichen Folgen bei Einnahme von medizinischen Cannabis (eigene Darstellung)

-	+
<p>Bei Einnahme als Marihuana Zigarette (Mischung mit Tabak) können die Atemwege geschädigt werden (Grottenhermen, 2016).</p> <p>Insbesondere vor der Pubertät kann das komplexe hormonelle Zusammenspiel insbesondere durch Beeinflussung der Hormonsekretion der Hirnanhangdrüse reversibel gestört werden. Der Eintritt der Pubertät kann eventuell bei regelmäßigem starken Konsum verzögert werden. Dies wurde allerdings bisher nur in einem Fall bei starkem Marihuana Konsum eines männlichen Jugendlichen konkret nachgewiesen (Raab, 2017).</p> <p>Etwa 10 bis 20% der Blut THC Konzentration findet sich in der Muttermilch</p> <p>Bei latenter Psychose kann die Krankheit ausbrechen. Bei bekannter Erkrankung kann ein psychotischer Schub ausgelöst werden. Viele Psychotiker vertragen Cannabis jedoch problemlos und reagieren nur auf starke Halluzinogene wie LSD oder stimulierende Substanzen wie Kokain (Raab, 2017).</p> <p>Cannabis führt zu einer Zunahme der Herzfrequenz und eventuell zu einem Abfall des Blutdrucks. Mundtrockenheit und Bindehautreizungen sowie Übelkeit können weitere Folgen sein</p>	<p>Cannabis schädigt in therapeutischer Dosierung (Einnahme oral, durch Verdampfen oder Inhalieren) im Gegensatz zu Alkohol, Tabak und synthetischen Arzneimitteln keine physiologischen Funktionen oder inneren Organe (Leber, Niere, Gehirn, Magen). Das Verhältnis tödlicher zu wirksamer Dosis beträgt angelehnt an Tierversuchsdaten bei oraler Aufnahme 20.000 zu 1, mindestens jedoch 1.000 zu 1. Derzeit ist kein zuverlässiger Hinweis für den Tod eines Menschen durch Marihuana Konsum bekannt (Grottenhermen, 2016).</p> <p>Aktuell existieren keine hinreichenden Hinweise, dass Cannabis zu Entwicklungsstörungen beim Embryo oder Fetus führt. Schwangere sollten jedoch grundsätzlich Medikamente und Drogen meiden. Liegt allerdings eine Indikation wie Schwangerschaftserbrechen vor, stellt Cannabis ein vergleichsweise gefahrloses Präparat dar (Raab, 2017).</p> <p>Einzelbeobachtungen deuten darauf hin, dass Cannabis bei Herzkranken wegen des blutgefäßweiternden Effektes günstig wirken kann (Grottenhermen, 2016).</p>

3.2. Das Endocannabinoidsystem

„Die pflanzlichen oder synthetischen Cannabinoide entfalten ihre Wirkungen über eine Interaktion mit dem endogenen Cannabinoidsystem. [...] Seit einigen Jahren interessiert das endogene Cannabinoidsystem vermehrt bei der Entwicklung von neuen Arzneistoffen bzw. der Nutzung pflanzlicher Cannabinoide als Arzneistoffe“ (Aktories et al, 2017, S. 297).

Das körpereigene Endocannabinoid System ist ein Transmittersystem mit endogenen Liganden – den Endocannabinoiden – und spezifischen Rezeptoren. Endocannabinoide wirken im Körper vielfältig in allen Organsystemen. Eine Fehlfunktion im Endocannabinoid System kann zu zahlreichen Beeinträchtigungen führen. Der Cannabinoid CB1 Rezeptor (überwiegend im zentralen Nervensystem (ZNS) gelegen) und der überwiegend peripher gelegene CB2 Rezeptor sind die bisher am fortschrittlichsten erforschten Rezeptoren (Müller Vahl, 2018).

Innerhalb des ZNS beeinflusst das Endocannabinoid System die Freisetzung von Neurotransmittern wie Dopamin, welches unter anderem für Motivation, Antrieb, Koordination und die Regulierung des Appetits zuständig ist (Raab, 2017). Die Cannabis basierten Medikamente wirken überwiegend an CB1 und CB2 Rezeptoren. Die psychotropen Wirkungen von THC reichen Medikamenten beruhen ausschließlich auf einer Stimulation zentraler CB1 Rezeptoren. Zu therapeutischen Zwecken kann nicht nur eine Stimulation der Cannabinoid Rezeptoren erfolgen, sondern auch eine Hemmung des Abbaus der Endocannabinoide. Zudem wurde bereits die Wirkung von Cannabinoid Rezeptor Antagonisten untersucht. Eine für den Appetitzügler Rimonabant erteilte Zulassung ruht seit 2008, da es unter der Behandlung zu schwerwiegenden NW etwa mit Depression und Suizidgedanken gekommen war (Müller Vahl, 2018).

3.3. Medizinisches Cannabis

„Cannabis und Cannabinoide haben therapeutisch interessante Wirkungen“ (Aktories et al., 2017, S. 298). Die ältesten schriftlichen Angaben zur medizinischen Nutzung von Cannabis sind in einem 4.700 Jahre alten chinesischen Lehrbuch über Botanik und Heilkunst nachweisbar. Ab dem 16. Jahrhundert ist Cannabis in Kräuterbüchern beschrieben. Eingeführt wurde Cannabis seit dem ersten Kreuzzug in die Volksmedizin und wurde in der Klostermedizin angewandt. Behandelt wurden rheumatische und bronchiale Erkrankungen. Zudem wurde Cannabis als Opiumersatz eingesetzt. Im 19. Jahrhundert wurde es zusätzlich unter anderem gegen

Migräne, Neuralgie, Epilepsie ähnliche Krämpfe und Schlafstörungen verschrieben. Marihuana war das am häufigsten benutzte Schmerzmittel in Amerika, bis es 1898 durch Aspirin vom Markt verdrängt und als Heilmittel durch neue, synthetische Arzneimittel abgelöst wurde. Cannabispräparate hatten zwischen 1842 und 1900 einen Marktanteil von 50% aller verkauften Medikamente (Herer & Bröckers, 2014).

In Europa waren zwischen 1850 und 1950 über 100 verschiedene Cannabismedikamente erhältlich (Fankhauser 1996). 1989 entdeckten Forscher, dass Delta 9 THC die experimentelle Autoimmunenkephalitis, ein Tiermodell der Multiplen Sklerose, unterdrücken bzw. die Schwere der neurologischen Defizite mindern kann. 1994 wurde der Versuch erfolgreich wiederholt. Aufgrund problematischer Dosierung, paradoxen Wirkungen und der Entwicklung synthetischer Medikamente wurde der Einsatz medizinischen Cannabis reduziert, bis Mitte des 20. Jahrhunderts ein fast weltweites Verbot entstand. Heute ist die medizinische Anwendung von Cannabis in zunehmend mehr Ländern wieder erlaubt (Herer & Bröckers, 2014).

3.3.1. Verwendungsformen: natürliches und synthetisches Cannabis

Die natürliche Pflanze hat nachweisbar über 400 verschiedene Substanzen, mindestens 60 davon sind therapeutisch wirksam (Aktories et al., 2017, S.2). Die natürlich wirksamen, medizinischen Erzeugnisse der Pflanze sind das Marihuana (Cannabiskraut) und das Haschisch (Cannabisharz) (Grotenhermen & Reckendrees, 2012). Synthetische Medikamente (THC Monosubstanz) sind durch ihre konstante Konzentration des THC Gehalts leichter dosierbar (Grotenhermen, 2016). In den wenigen bisher durchgeführten Vergleichsstudien zwischen THC Monosubstanz und Cannabis Präparaten erwiesen sich die pflanzlichen Mittel stets als leicht überlegen, da sie als gleich wirksam und besser verträglich empfunden wurden (Raab, 2017). Getrocknete Hanfblüten wären aufgrund des geringen Bearbeitungsbedarfes die günstigsten Cannabispräparate (12,50€ 20€/g). Die synthetischen THC Medikamente kosten bis zu 400 Euro für 20 Kapseln. Der technische Aufwand ist, im Vergleich zum Anbau einer Pflanze, sehr hoch. Zudem sind kaum staatlich lizenzierte Herstellerfirmen für synthetische Produkte vorhanden (Müller Vahl, 2018). Insgesamt sind 182 Cannabis Präparate mit acht verschiedenen Wirkstoffen auf dem pharmazeutischen Markt (Gelbe Liste, o. J. c). Die am häufigsten verwendeten synthetischen MC sind Dronabinol Kapseln oder Tropfen (Δ^9 THC), Nabiximols Spray (Handelsname: Sativex®) (Δ^9 THC und () Cannabidiol) (Ackermann et al., 2018, S. 1272).

3.3.2. Anwendungsbereiche

In der folgenden Darstellung sind die Anwendungsbereiche medizinischen Cannabis in Anlehnung an das Werk von Grotenhermen und Reckendrees (2012) dargestellt und teilweise durch zusätzliche Literatur ergänzt.

Tabelle 2: Anwendungsbereiche medizinischen Cannabis (Grotenhermen & Reckendrees, 2012)

Schmerzen	Kopfschmerzen (Migräne, Cluster Kopfschmerzen), unter anderem Menstruationsbeschwerden, Nervenschmerzen und Arthrose
Glaukom (Grüner Star)	THC zur Senkung des Augeninnendrucks (Aktories et al., 2017) bei gesunden Personen und bei Glaukumpatienten
Psychische Erkrankungen	Milderung von z.B. schwerer Depression, Angststörung, posttraumatischer Stresstörung
Entzugssymptome	Mittel zur Bekämpfung der Entzugssymptomatik bei Benzodiazepin, Opiat und Alkoholabhängigkeit (Ausstiegsdroge)
Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit und Abmagerung	Dronabinol (antiemetische Wirkung, Prophylaxe und symptomatische Bhd. Bei Erbrechen) (Aktories et al., 2017) z.B. bei HIV/Aids, Hepatitis C oder Krebs
Entzündungen	Unter anderem bei Arthritis, Magenschleimhautentzündung und Morbus Crohn
Asthma, Luftnot	bronchienerweiternde Wirkung (Einnahme z.B. durch Spray)
Stoffwechselerkrankungen, Neurodermitis, diabetische Neuropathie, prämenstruelles Syndrom	Positive Beeinflussung durch Einnahme von Gamma Linolensäure (GLA) aus Hanfsamen (bei fehlerhafter GLA Bildung im Körper). GLA ist eine sichere und effiziente Therapie für Säuglinge und Kleinkinder.
Epilepsie	„In den USA besitzt () Cannabidiol eine sogenannte „Orphan drug“ Zulassung als Antikonvulsivum/Antiepileptikum bei Kindern mit seltenen und infausten Anfallserkrankungen“ (Aktories et al., 2017, S. 298).
Spastik, Muskelkrämpfe, Muskelverhärtungen	Dronabinol und () Cannabinol wird kombiniert „zur symptomatischen Therapie von mittelstarker oder starker Spastik bei Multipler Sklerose verwendet (falls andere antispastisch wirkende Medikamente nicht wirksam sind)“ (Aktories et al., 2017, S. 298), andere Spastiken (z.B. nach Schlaganfall), Querschnittslähmung, Bandscheibenvorfälle
Bewegungsstörungen	Bspw. TS, Dystonie, essenzieller Tremor

Der Einsatz von Cannabinoiden als Arzneistoffe „bei Kindern und Jugendlichen wird wegen der Rolle des Endocannabinoidsystems bei der Hirnentwicklung und reifung kontrovers diskutiert“ (Aktories et al., 2017, S.298).

3.4. Zugang zu Cannabis als Medikament und gesetzliche Grundlagen

Seit 2007 gibt es in Deutschland die Möglichkeit einer legalen Therapie mit Medizinal Cannabisblüten (Grotenhermen & Reckendrees, 2012). Bis März 2017 war ein legaler Erwerb von Cannabis ausschließlich im Rahmen einer ärztlich begleiteten „Selbsttherapie“ möglich und setzte eine Ausnahmeerlaubnis nach § 3 Abs. 2 Betäubungsmittelgesetz (BtMG) zum Erwerb einer standardisierten Cannabis Extraktzubereitung oder von Medizinal Cannabisblüten voraus. Eine solche Erlaubnis konnte von Patienten kostenpflichtig bei der Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beantragt werden (Grotenhermen, 2016). Das Gesetz „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“, auch „Cannabis Gesetz“ genannt, trat am 10.03.2017 in Kraft. Dadurch können Cannabisblüten zu medizinischen Zwecken in Deutschland erstmalig wie andere Medikamente ärztlich verordnet (BGBl, 2017) und straflos in einer Apotheke erworben werden (§ 4 Abs. 1 Nr. 3 BtMG), wodurch die Ausnahmeerlaubnis zur ärztlich begleiteten Selbsttherapie entfällt (Grotenhermen, 2016). Die Verantwortung für die Verschreibung, Verabreichung oder Verbrauchsüberlassung liegt beim Arzt, der entsprechend handeln darf, wenn die Anwendung am oder im menschlichen Körper begründet ist (§ 13 Abs. 1 BtMG). Dabei gibt es eine Verschreibungshöchstmenge von 100.000 mg Cannabisblüten innerhalb von 30 Tagen, unabhängig vom Gehalt einzelner Cannabinoide wie THC in der Cannabissorte (§ 2 Abs. 1 Buchstabe a Nr. 2a BtMVV).

Beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ist eine „Cannabisagentur“ eingerichtet, die die Kontrolle und Überwachung des Cannabisanbaus zu medizinischen Zwecken übernimmt, um die Versorgung mit Cannabisarzneimitteln zu gewährleisten (§ 19 Abs. 2a BtMG n.F.). Bis medizinisches Cannabis in Deutschland verfügbar ist, erfolgt die Versorgung der Patienten – wie bisher – durch Importe, vor allem aus den Niederlanden.

Bis März 2017 hatten insgesamt 1.061 Patienten vom BfArM eine Ausnahmeerlaubnis zum legalen Erwerb von Cannabisblüten für medizinische Zwecke erhalten. Vorteile dieser Regelung – gegenüber dem illegalen Kauf von Straßencannabis – waren nicht nur, dass der Erwerb legal war, sondern auch, dass die in der Apotheke abgegebenen Cannabisblüten standardisierte Cannabinoid Gehalte aufwiesen (Lohmann, 2018). Von großem Nachteil für die Patienten war allerdings, dass die Kosten für die „Selbsttherapie“ selbst getragen werden mussten und in aller Regel nicht von den Krankenkassen erstattet wurden. Da es sich um eine sogenannte „ärztlich begleitete Selbsttherapie“ handelte – aber eben nicht um eine ärztliche Verordnung –, waren die Krankenkassen nicht zu einer Kostenübernahme verpflichtet (Müller Vahl, 2013).

In den vergangenen Jahren hatten einzelne Patienten, die zwar eine Ausnahmeerlaubnis von der Bundesopiumstelle erhalten hatten, sich aber eine Selbsttherapie mit Cannabis finanziell nicht leisten konnten, erfolgreich vor dem Bundesverwaltungsgericht geklagt: Ihnen war ein rechtfertigender Notstand zuerkannt und daraufhin eine Erlaubnis zum Eigenanbau erteilt worden. Parallel war in den letzten zwei Jahren die Zahl der vom BfArM erteilten Ausnahmegenehmigungen stark angestiegen. Durch das neue „Cannabis Gesetz“ sollte eine Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Cannabis basierten Medikamenten sichergestellt werden. Gleichzeitig sollte verhindert werden, dass der Eigenanbau von Cannabis zu medizinischen Zwecken möglicherweise zunehmend durch die Rechtsprechung genehmigt würde. (Herz, 2018). Bei medikamentöser Therapie „übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen in aller Regel die Behandlungskosten (mit Ausnahme von Cannabis basierten Medikamenten)“. Dies gilt für schwerwiegend erkrankte Versicherte, wenn eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht oder im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung des behandelnden Arztes nicht zur Anwendung kommen kann. Zudem muss die Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome bestehen (Müller Vahl, 2018, S. 23).

Wird Cannabis als Rauschmittel ohne medizinische Verordnung konsumiert, so ist das Fahren eines Autos nicht erlaubt und hat bei Missachten strafgesetzliche Konsequenzen wie den Entzug der Fahrerlaubnis. Die Verkehrstüchtigkeit kann unter Einfluss von MC eingeschränkt sein, das Führen eines Kraftfahrzeuges ist derzeit teilweise nach eigenem Ermessen des Erkrankten erlaubt (Herz, 2018). Die beiliegenden, pharmazeutischen Produktinformationen der Medika

mente Sativex® und Canemes untersagen die Führung von Kraftfahrzeugen und schweren Maschinen ausdrücklich für den Zeitraum der Medikation, wenn nicht eine ausdrückliche Erlaubnis durch die behandelnde Person im ärztlichen Dienst erteilt wurde (Internationale Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin, o. J.). „Die Fähigkeit zum Autofahren ist etwa so stark beeinträchtigt wie bei einem Blutalkoholspiegel von 0,7 1,0‰“ (Aktories et al., 2017, S.298). Ausreichend wissenschaftliche Daten zur Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit unter Einfluss von MC sind derzeit nicht bekannt. Zu Beginn der Therapie sowie während der Dosierungseinstellung ist von einer aktiven Teilnahme am Straßenverkehr abzuraten. Ob bei stabiler Dosierung die Teilnahme am Straßenverkehr möglich ist, muss in jedem Einzelfall nach Rücksprache mit den Patientinnen und Patienten entschieden werden (Grotenhermen & Reckendrees, 2012).

3.5 Cannabistherapie neurologischer Erkrankungen

Bereits bei mehreren neurologischen Erkrankungen wird medizinisches Cannabis zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs und/oder zur Behandlung einzelner Symptome basierend auf erweiterter Studienlage eingesetzt. Dies betrifft unter anderem die Störungsbilder der Multiplen Sklerose, Parkinson, Alzheimer und Autismus. Dabei spielt die Dosierung jedoch eine wichtige Rolle: Das zur Therapie von neurologischen Krankheiten oder Symptomen verwendete medizinische Cannabis kann in Einzelfällen die Symptomatik oder Krankheitsausprägungen verstärken (Solimini, Rotolo, Pichini, & Pacifici, 2017). Das systematische Review „How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders?“, veröffentlicht im Januar 2019, zeigt den aktuellen Stand der Studienlage bezüglich der Cannabistherapie neurologischer Erkrankungen: Einbezogen wurden 4 systematische Reviews (aus 11 RCTs) und 14 weitere RCTs mit 1629 Teilnehmern folgender Diagnosen: Demenz, Cannabis- und Opiatabhängigkeiten, Psychose/Schizophrenie, allg. Soziophobie, Parkinson, Anorexia Nervosa, ADHS und TS. Die Ergebnisse waren zu heterogen für eine Meta-Analyse, weshalb eine narrative Synthese vorgenommen wurde. Mithilfe des Risk of Bias Tools und der SIGN Checkliste wurde die Qualität der Studie beurteilt. Ergebnis: THC- und CBD-basierte Medikamente werden als Ergänzung zu einer Pharmako- und Psychotherapie mit einer Verbesserung diverser Symptome von mentalen Krankheiten in Verbindung gebracht. Nebenwirkungen kommen generell vor, Verschlechterungen der Symptomatik allerdings nur in Einzelfällen. Generell sind

Verbesserungen der neurologischen Störungen und Symptomatik zu beobachten, wenn die Therapie durch THC oder CBD basierte Präparate unterstützt wird. Die Autoren weisen für zuverlässige Behandlungsempfehlungen auf die notwendige Durchführung weiterer, größerer RCTs hin (Hoch et al., 2019).

Oftmals wird eine Kostenübernahme der Krankenkassen für cannabisbasierte Medikamente bei TS mit dem Hinweis, dass die Wirksamkeit noch nicht erwiesen sei, abgelehnt. Zudem sind Kassenärzte im Gegensatz zu Privatärzten weniger bereit, MC zu verschreiben. Viele Personen mit TS führen daher eine (legale oder illegale) Selbsttherapie mit Cannabis durch (Herz, 2018). Um eine von Frau Prof. Dr. Kirsten Müller Vahl (KMV) Studie der Medizinischen Hochschule Hannover finanzieren zu können, hatte ihr Team bereits 2014 einen Förderantrag an die Deutsche Forschungsgemeinschaft gestellt. Dieser Antrag wurde abgelehnt, da Zweifel bestanden, innerhalb von zwei Jahren 96 Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen zu finden. Diese Studie wurde nach einem erneuten Aufruf erfolgreich gestartet und wird voraussichtlich im Sommer 2019 mit Ergebnissen zu der Wirksamkeit von Sativex® veröffentlicht (IVTS, 2017).

4. Methodik

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wird im Rahmen dieser Arbeit eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Dafür werden die wissenschaftlichen Datenbanken PubMed (medizinischer Hintergrund) und GoogleScholar ausgewählt. Aufgrund der Thematik sind folgende Schlagworte für den Suchstring ausgewählt:

- Tourette
- Tics
- Tourette syndrome
- Cannabinoids
- Cannabis
- Cannabis sativa
- Tetrahydrocannabinol
- THC
- 9 trans Tetrahydrocannabinol

Ergänzend erfolgt eine Recherche nach dem Schneeballprinzip mit anschließender grafischer Darstellung der Rechercheergebnisse.

4.1. Recherche in PubMed

Bei der Recherche in der Datenbank PubMed (Medline) wurde zunächst zur Einführung in das Thema der Suchstring „Tourette AND Cannabis“ (All fields) eingegeben. Dies ergab 34 Treffer. Das letzte Review speziell über die Behandlung des Tourette Syndroms mit Cannabis „Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids.“ von KMV wurde im Januar 2013 im Journal Behavioural Neurology publiziert. Die aktuellste Literaturangabe dieses Reviews wurde am 27.08.2012 veröffentlicht. Um einen aktualisierten Überblick über die Cannabistherapie bei TS zu erhalten, wurde die Einstellung des Filters „Publication Dates“ unter „Custom range...“ auf „28.08.2012 09.02.2019“ gesetzt. Da unter dem zuvor genannten Suchstring nur 21 Ergebnisse erschienen, wurde dieser unter Verwendung aller zuvor festgelegten Schlagworte wie folgt erweitert: „(tourette OR tics) AND (cannabis OR cannabinoids OR tetrahydrocannabinol OR THC)“.

Der erweiterte Suchstring ohne zeitliche Eingrenzung ergab 61 Treffer. Mit der zeitlich festgelegten Eingrenzung erschienen 33 Resultate wie in folgender Abbildung zu sehen:

Search Details

Query Translation:

```
((("tourette syndrome"[MeSH Terms] OR ("tourette"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "tourette syndrome"[All Fields] OR "tourette"[All Fields]) OR ("tics"[MeSH Terms] OR "tics"[All Fields])) AND (("cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]) OR ("cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannabinoids"[All Fields]) OR ("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinol"[All Fields] OR ("dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "thc"[All Fields])) AND ("2012/08/28"[PDAT] : "2019/02/09"[PDAT]))
```

Search URL

Result:

33

Translations:

tourette	"tourette syndrome"[MeSH Terms] OR ("tourette"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "tourette syndrome"[All Fields] OR "tourette"[All Fields]
tics	"tics"[MeSH Terms] OR "tics"[All Fields]
cannabis	"cannabis"[MeSH Terms] OR "cannabis"[All Fields]
cannabinoids	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannabinoids"[All Fields]
tetrahydrocannabinol	"dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "tetrahydrocannabinol"[All Fields]
THC	"dronabinol"[MeSH Terms] OR "dronabinol"[All Fields] OR "thc"[All Fields]

Database:

PubMed

User query:

(tourette OR tics) AND (cannabis OR cannabinoids OR tetrahydrocannabinol OR THC) AND (("2012/08/28"[PDat] : "2019/02/09"[PDat]))

Abbildung 2: Search-Details PubMed

(Überprüfung: Vom 28.02.2012 bis 2014 war das Review von KMV der einzige erschienene Artikel (Platz 33 der Treffer, nach Datum (Most Recent) sortiert) und wurde für die weitere Bearbeitung ausgeschlossen. Schaut man sich hingegen die Sortierung nach „Veröffentlichungsdatum“ (Publication Date) an, so erscheinen zwei Artikel, die noch vor „Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids“ publiziert worden sind. Diese Artikel sind derzeit nicht für Studenten der HAW Hamburg frei zugänglich. Auch nach Bereitstellung eines Zugangs über die Universität Rostocks (laut ScienceDirect.com Zugang möglich) sind nur die Abstracts dieser Artikel kostenfrei zugänglich und werden daher in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Es erschienen keine Treffer für Clinical Trials bzw. Randomized Controlled Studies (RCT).

Im Zeitraum vor 2013 sind insgesamt vier Clinical Trials erschienen – nach dem Screening stellen sich jedoch gleiche Primärquellen heraus. KMV war an allen Trials beteiligt und hat diese in Ihrem Review von 2013 berücksichtigt.)

Zwölf Artikel werden aufgrund abweichender Thematik ausgeschlossen: eins beschreibt einen Tierversuch (Inhalt nicht relevant für Forschungsfrage), zwei behandeln ausschließlich die Erkrankung TS und beziehen sich nicht weiter auf MC, drei beziehen sich auf die Gesetzeslage zum Erwerb von Cannabis in anderen Ländern und in sechs liegt der Schwerpunkt bei Cannabis als illegales Rauschmittel mit dem Hinweis in auslösender Verbindung mit neurologischen Erkrankungen wie dem TS stehen zu können.

Elf Ergebnisse können aufgrund von Dopplung ausgeschlossen werden: zehn Treffer zitieren sich dabei gegenseitig und/oder beziehen sich auf die beiden RCTs aus 2002 und 2003 als Primärquelle. Ein Artikel ist ausschließlich auf Spanisch verfügbar, scheint nach grober Übersetzung jedoch keine für die bisherige Recherche neuen Erkenntnisse zu beinhalten.

Zu zwei Artikeln ist kein Zugang möglich (HIBS, UHH, UKE, Uni Rostock).

Somit verbleiben acht Ergebnisse aus der Datenbank PubMed: darin enthalten sind vier Case Reports und drei Single Case Studies sowie ein Review.

4.2. Recherche in GoogleScholar

Mit dem Suchstring „(tourette OR tics) AND (cannabis OR cannabinoids OR tetrahydrocannabinol OR THC)“ erscheinen „ungefähr“ 67.500 (GoogleScholar zeigt eine gerundete Anzahl der Suchergebnisse), im Zeitraum von 2013 2019 erscheinen ca. 10.700 Ergebnisse. Um möglichst

aktuelle Resultate zu erhalten, wird in Anbetracht der Änderung der Gesetzeslage zur Verschreibung medizinischen Cannabis in Deutschland der Zeitraum auf 2017-2019 beschränkt. Von den rund 4.230 Ergebnissen wird nun unter der Annahme deutschsprachige Literatur berücksichtigt die deutsche Gesetzeslage die Filterfunktion „Seiten auf Deutsch“ aktiviert: es verbleiben 94 Ergebnisse. Nach Sichtung der Überschriften und Abstracts können 41 Treffer aufgrund von abweichender Thematik sowie aus der offensichtlich nicht dem wissenschaftlichen Standard entsprechenden Literatur, welche nicht zitierwürdig ist, ausgeschlossen werden.

Neun Artikel behandeln ausschließlich die Erkrankung TS und beziehen sich nicht weiter auf MC, 27 beziehen sich auf MC ohne detaillierten Bezug zu TS.

Nach Sichtung der Volltexte der 17 Artikel können weitere vier aufgrund von Dopplung ausgeschlossen werden, wodurch 13 Ergebnisse der Datenbank GoogleScholar verbleiben.

4.3. Weiterführende Recherche und Darstellung

Zusätzlich zu den Rechercheergebnissen der online Datenbanken wurde im Bestand der Ärztlichen Zentralbibliothek am Universitätsklinikum Eppendorf (UKE) unter den bereits genannten Schlagworten nach Literatur gesucht und entsprechend ergänzt (n=6), diese ist jedoch überwiegend aus dem Zeitraum von 2000-2013 und somit nicht besonders aktuell. Zwei Broschüren des SuchtPräventionsZentrums enthalten ebenfalls Informationen zu medizinischem Cannabis bei neurologischen Erkrankungen, können jedoch aufgrund bereits verwendeter Primärquellen ausgeschlossen werden. Durch die Korrespondenz via E-Mail mit KMV sind zudem zusätzliches Infomaterial in Form von Patientenrichtlinien und Übersichten zu der Thematik der Arbeit, dem Stand einer aktuellen Studie sowie die Volltexte der RCTs (einer davon nicht über genannte Zugänge verfügbar) in die Recherche eingegliedert.

Nach Zusammenführung der Rechercheergebnisse beider Datenbanken und der ergänzenden Literatur können weitere Reviews und Artikel ausgeschlossen werden, da die Aussagen nach Sichtung der Primärquellen auf die bereits beschriebenen RCTs (n=25) oder die berücksichtigten Erfahrungsberichte (n=3) gestützt werden.

Somit verbleiben aus der systematischen Literaturrecherche acht zu berücksichtigende Rechercheergebnisse: Darin enthalten sind zwei RCTs, zwei retrospektive Studien, eine Einzel fallstudie und drei Fallberichte.

Die nachfolgende Flow Chart der Recherche-Ergebnisse ist in Anlehnung an das PRISMA Statement unter Einhaltung der Richtlinien und der PRISMA Checkliste (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group, 2009) als eigene Darstellung aufgeführt:

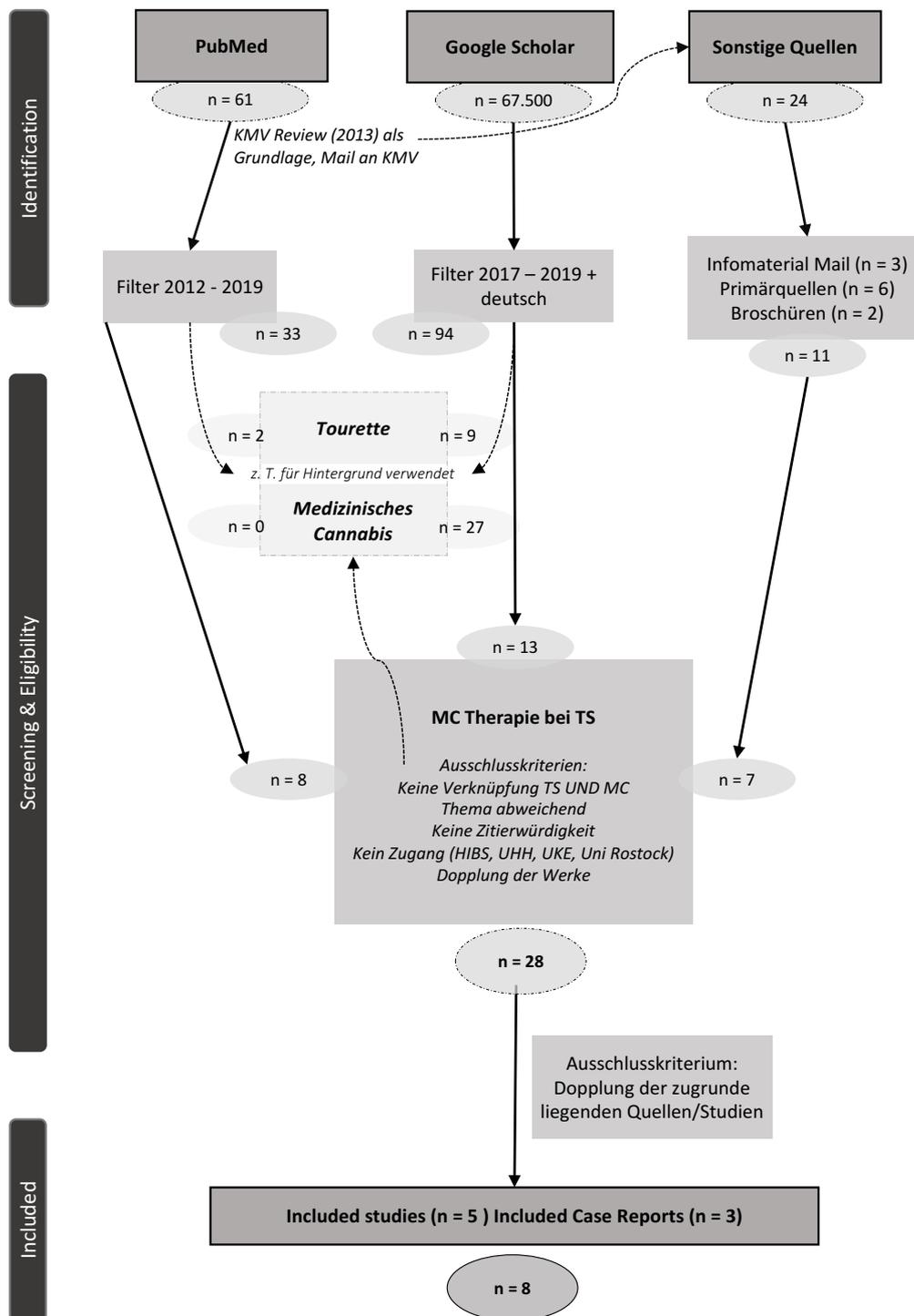


Abbildung 3: Flow-Chart Recherche (eigene Darstellung in Anlehnung an PRISMA)

5. Studienlage

Der Übersichtlichkeit halber werden im Folgenden die Ergebnisse der Literaturrecherche tabellarisch in Anlehnung an die PRISMA Richtlinien dargestellt:

Tabelle 3: Rechercheergebnisse (eigene Darstellung in Anlehnung an PRISMA)

Referenz	Probanden	Medikation	Studiendesign	Ergebnis
A (Müller-Vahl 2002)	36.	12 Patienten: Einzeldosis oral: THC 5-10 mg (körper- gewichtsbabhängig)	RCT	(TS Symptomliste) signifikanter Effekt auf Tics und Verhalten (NW: Schwindel, Kopfschmerzen, Stim- mungsveränderungen bei 5 Patienten unklares Risiko von Bias
B (Müller-Vahl 2003)	24	Einzeldosis oral: THC 5-10 mg (körpergewichtsbab- hängig)	RCT	Signifikante Ticverminderung im Gegensatz zu Pla- cebo
C (Thaler et al., 2018)	42	Nicht festgelegt, Voraus- setzung: chronische Medi- kation von MC	Retrospective study (Telefoninter- views)	Tics wurden anhand der Yale Global Tic Severity Scale vermindert, Schlaf verbessert, bessere Stimmung - bei 38 Patienten trafen alle Verbesserungen zu 10 Patienten mit über einem Jahr der Medikation wollten MC aus verschiedenen Gründen absetzen, 1 Patient aufgrund einer Psychose als Nebenwirkung. Hinweis auf positive Auswahl für Behandlungsoption
D (Pichler, Kawohl, Seifritz, & Roser, 2018)	1	Täglich Mischung: 10mg THC und 20mg CBD	Case report	Schneller, hoch signifikanter Effekt in Yale Global Tic Se- verity Scale (pures THC sowie Risperidone und Aripri- pazole haben keinen sign. Effekt gezeigt)

Referenz	Probanden	Medikation	Studiendesign	Ergebnis
E (Jakubovski & Müller-Vahl, 2017)	2	Einmaldosis täglich 0,1mg MC; Dronabinol 22,4-33,6mg täglich	Case report	Beide Behandlungen zeigten sign. Besserung in Symptomen und waren gut verträglich
F (Trainor, Evans, & Bird, 2016)	1	Sativex® (Spray) 2x täglich: 10.8 mg Tetrahydrocannabinol, 10 mgcannabidiol	Case report	Behandlungsresistent: Messungen zeigen deutliche Verbesserungen der motorischen und vokalen Tics Die Ergebnisse unterstützen die Annahme der bisherigen Studien, dass Cannabinoide sicher und effektiv in der Behandlung von TS wirken. Weitere Studien für die Aussagekraft sind notwendig.
G (Kanaan, Jakubovski, & Müller-Vahl, 2017)	1	Naboximol 1 Sprühstoß/Tag (2,7 mg THC und 2,5 mg CBD), langsam erhöht auf eine Dosis von 3 x 3 MC Zigaretten/Tag (= 24,3 mg THC und 22,5 mg CBD)	Case study	Behandlungsresistent: Starke Verbesserung des Krankheitsbildes und Steigerung der Lebensqualität leiten ein zukünftiges RCT für das Medikament bei TS ein.
H (Abi-Jaoude, Chen, Cheung, Bhikram, & Sandor, 2017)	19	Nicht festgelegt, Voraussetzung war jegliche Medikation von MC	Retrospective study (evaluation)	Alle Teilnehmer zeigten eine signifikante Verbesserung der Tics: Tic.scores (YGTSS) -60%, bei 18 Probanden "much improved" (p<0.001) Bei 12 von 13 mit ADHS keine Symptomatik der Komorbidität bei MC Konsum (p<0.001) Allgemein gut verträglich, auch wenn bei den meisten NW auftraten

Aufgrund des geringen Umfangs der vorliegenden Studien wird auf eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Studien im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Die Tabelle wird im Folgenden ergänzend beschrieben.

A & B: Die beiden RCT wurden mit der gleichen Kohorte über einen Zeitraum von sechs Wochen mit einem von einem Jahr durchgeführt. An dem zweiten Durchlauf zwölf Teilnehmer der ersten Gruppe nicht teilgenommen.

Während in dem ersten Durchlauf 12 Patienten mit körperlsgewichtsabhängiger Dosierung eine tägliche orale Einzeldosis von THC (5-10 mg) erhielten, wurde die zweite Gruppe mit Placebo Wirkstoffen versorgt. Mit der TS Symptomliste wurde ein signifikanter Effekt auf Tics und Verhalten (NW: Schwindel, Kopfschmerzen, Stimmungsveränderungen bei 5 Patienten) mit ungeklärt hohem Risiko von Bias ermittelt.

C: Die 42 Probanden (33 Männer, 9 Frauen, Durchschnittsalter 34,5) wurden telefonisch interviewt und über die Behandlungseffektivität und die Nebenwirkungen chronischen MC-Konsums befragt. Eine einheitliche Dosierungsempfehlung wurde hierbei nicht festgelegt. Die Ergebnisse der Behandlungseffektivität wurden auf einer Likert-Skala von 1-5 angegeben. Die Tics wurden vermindert, Schlaf verbessert, und es wurde eine bessere Stimmung beschrieben. Ein Patient erlitt während der Therapie eine Psychose. Die meisten Patienten waren zufrieden, beschrieben kaum NW, wodurch die Autoren in ihrem Ergebnis MC als Behandlungsoption empfehlen.

D: Fallbericht über einen Patienten, der schnellen und hoch signifikanten Effekt in Yale Global Tic Severity Scale (Dosierung täglich 10 mg THC und 20 mg CBD, pures THC sowie Risperidon und Aripripazol haben keinen sign. Effekt gezeigt).

E: Fallbericht von 2 männlichen Patienten in Deutschland, welche behandlungsresistent, gegenüber anderen Medikamente sind, leiden an Stimmblockaden-Tics und Palilalie.

Fall 1: 19 Jahre alt, Einmaldosis täglich 10 mg MC

Fall 2: 16 Jahre alt, Dronabinol max. Dosis 22,4-33,6 mg täglich

Beide Behandlungen zeigten signifikante Besserung in Symptomen und waren gut verträglich. Folgend scheint Cannabis effektiv bei Behandlungsresistenten Patienten zu sein.

F: Der Einzelfallbericht beschreibt dir Ergebnisse eines behandlungsresistenten Patienten gegenüber anderen Medikamenten. Seine tägliche Medikation beinhaltet 10.8 mg Tetrahydrocannabinol und 10 mg Cannabidiol sowie zwei Sprühstöße von Sativex® zweimal täglich. Messpunkte waren einmal vor der Therapie sowie in Woche eins, zwei und vier der Therapie. Seine Tics wurden subjektiv durch seine eigene Wahrnehmung und objektiv durch Videoaufnahmen (Original Rush Videotape Rating Scale) von Personen verblindet gegenüber der Stufe des Messzeitraumes bewertet. Sowohl die subjectiven (YGTSS) als auch die objectiven Messungen zeigen deutliche Verbesserungen der motorischen und vokalen Tics Die Ergebnisse unterstützen die Annahme der bisherigen Studien, dass Cannabinoide sicher und effektiv in der Behandlung von TS wirken. Weitere Studien für die Aussagekraft sind notwendig.

G: Die Einzelfallstudie bezieht sich auf einen 22 Jahre alten, behandlungsresistenten Patienten. Dieser wurde erfolgreich mit Nabiximol mit folgender Dosierung behandelt:

1 Sprühstoß/Tag (= 100 µL beinhalten 2,7 mg THC und 2,5 mg CBD), langsam erhöht auf eine Dosis von 3 × 3 Sprühstößen/Tag (= 24,3 mg THC und 22,5 mg CBD).

Verschiedene Messmethoden wiesen große Verbesserungen in der Symptomatik und der Lebensqualität auf. Aufgrund der positiven Rückmeldung des Probanden ist zukünftig ein RCT mit einer größeren Studienpopulation zum Wirkungsnachweis Nabiximols (Sativex®) geplant.

H: Bei dieser retrospektiven Evaluation wurden semistrukturierte Interviews durch zwei bezüglich TS sehr erfahrenen Psychiatern durchgeführt. Folgende, standardisierte Fragebögen wurden angewandt: YGTSS, PUTS, Y-BOCS, ASRS, SCID-I/P, MEEQ, eine strukturierte Liste spezifischer Wirkungen durch den Gebrauch von Cannabis oder THC. Ein offenes Interview wurde für die Erfassung von Nebenwirkungen durchgeführt, bevor die Befragung durch die CGI-I und CGI-S Skalen beendet wurde. Probanden: 19 Erwachsene (16 männlich, 3 weiblich) mit TS (durchschn. Alter 32), die meisten mit Komorbiditäten, erhielten eine tägliche Dosis zwischen 0,1 g bis 10 g MC, Median: 1 g täglich. Tic-reduzierende Effekte hielten im Median 3 Stunden an. – Tics scores -60%, 18 von 19 „mujch improved“ – allgemein gut verträglich, obwohl bei den meisten Teilnehmern NW auftraten. Eine Verbesserung komorbider Symptome, darunter: Aufmerksamkeit, Impulsivität, Angst, Irritation, Schlaf, obsessive Zwänge, Wutausbrüche wurde erreicht. 94,7% der Teilnehmer wurden nach der CGI-I als „sehr stark verbessert“ oder „stark verbessert“ eingestuft.

6. Diskussion

Bewertung des methodischen Vorgehens:

Durch die Verwendung zweier Datenbanken und der zusätzlichen Recherche sowie die Korrespondenz mit KMV wird eine umfangreiche Recherche durchgeführt.

Die Filterfunktion deutschsprachige Literatur und die Einschränkung des jährlichen Zeitraumes in der Datenbank GoogleScholar könnten einige Erfahrungsberichte oder kleinere Studien ggf. nicht ausschließen. Da in der wissenschaftlichen Datenbank PubMed mit medizinischer Grundlage kein Ausschluss durch Sprachen erfolgte und sich die Literatur von GoogleScholar überwiegend auf die gleichen Quellen (RCT von KMV) bezieht, wird jedoch davon ausgegangen, dass alle relevanten Ergebnisse berücksichtigt worden sind.

Materialbewertung:

RCTs eignen sich gut für Aussagen zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit, da die Wirkung durch eine Kontrollgruppe nachvollziehbar dargestellt werden kann. Weltweit sind jedoch nur zwei qualitative Studien in Form von RCTs aus der gleichen Teilnehmergruppe durchgeführt worden.

Diese sind allerdings vor mehr als 15 Jahren durchgeführt worden – da sie in den gesamten Rechercheergebnissen wiederholt als Primärquelle angegeben wurden, sind sie grundlegend für den Hintergrund dieser Arbeit und ergänzend in der Ergebnisdarstellung einbezogen. Diese RCTs haben das gleiche Ergebnis einer signifikanten Tic-Reduzierung. Allerdings behandeln diese Studien die gleiche Kohorte, weshalb die Aussagekraft beider Ergebnisse nicht unabhängig voneinander zu betrachten ist.

Die Einzelfalldarstellungen von insgesamt fünf anderen Medikamenten gegenüber behandlungsresistenten Männern wurden unterschiedliche andere Mengen sowie verschiedene Produkte von MC verwendet. In allen Fällen hat MC jedoch als einziges Medikament geholfen und die Symptomatik signifikant verbessert.

Die retrospektive Evaluation ist kritisch zu betrachten, da hier keine Angaben zur Menge des Konsums berücksichtigt worden sind. Zudem erfolgte keine Überprüfung der wahrheitsgemäßen Aussagen oder anderer, zeitgleich durchgeführter Behandlungsmethoden.

Eine aktuelle Darstellung von Studien basierend auf dem wissenschaftlichen Standard ist nicht möglich. Daher werden Rückschlüsse aus Reviews gezogen, die die Cannabisthe-

rapie anderer neurologischer Erkrankungen untersuchen und die systematische Literaturrecherche genutzt, um aktuelle Informationen zum Thema Cannabis-Therapie und TS zu erhalten. Im Prinzip des Schneeballsystems wurden die Primärquellen der aktuellen, ausgewählten Reviews und Fachliteratur untersucht – diese war allerdings zumeist auch schon veraltet.

Auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse ist hervorzuheben, dass die Erkrankung an dem TS vor allem im Kindesalter auftritt. Die Tatsache, dass Kinder einem stark erhöhten Risiko an TS zu erkranken ausgesetzt sind, wenn ihre Eltern oder nahen Verwandten ebenfalls an dem Syndrom leiden, lässt zudem auf eine genetische Veranlagung schließen. Eine Übertragung des Therapieplans von Eltern oder Verwandten auf die erkrankten Kinder ist jedoch aufgrund individuellem Krankheitsverlauf nicht möglich: Die Erkrankung ist in ihren Ausprägungen sehr unterschiedlich und erfordert stets eine individuelle Begutachtung. Des Weiteren verändern sich die Tics als Primärsymptom mit zunehmenden Alter und Komorbiditäten sind im Therapieverlauf zu berücksichtigen. Zudem ist die Eignung von Cannabis oder Cannabis-basierten Medikamenten bei Kindern aufgrund der möglichen entwicklungshemmenden bzw. -beeinträchtigenden Nebenwirkungen bei Minderjährigen umstritten. Dies betrifft ebenso schwangere und stillende Frauen, da diese die entsprechenden Wirkstoffe über das Blut oder die Muttermilch (teilweise) an das sich entwickelnde Kind übertragen würden. Außerdem von einer entsprechenden Therapie ausgeschlossen werden sollten nach derzeitigem Stand der Forschung Herzranke und Patienten mit Psychosen, da der Einsatz von MC bei diesen Personengruppen für eine Verschlechterung der bestehenden Symptomatik sorgen könnte.

Die Individualität und Wandelbarkeit der Tics sowie die zunehmende Komplexität im Verlauf der Krankheit bedingt jedoch ohnehin eine fortlaufende Anpassung der Medikamente – egal welcher Form. Die oben genannten Ausschlusskriterien können also als temporär betrachtet werden.

Doch auch außerhalb dieser Kriterien erweist sich der Einsatz von MC als schwierig.

In Form von getrockneten Cannabisblüten zum Beispiel ergeben sich zwar die Vorteile der einfachen und vergleichsweise kostengünstigen Herstellung. Der für diese Darreichungsform übliche Konsum durch Verbrennung der Blüten und Inhalieren des Rauches stellt durch die möglichen physiologischen Schädigungen ein gesundheitliches Risiko dar. Eine Alternative

dazu würde ein Vaporisieren der Blüten durch einen Verdampfer darstellen, welcher zusätzlich erworben werden müsste. Dabei ist die Klassifizierung als Medizinprodukt für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse eine weitere Hürde.

Unabhängig davon stellt die Darreichungsform der getrockneten Cannabisblüten den behandelnden ärztlichen Fachdienst vor das Problem des natürlich schwankenden Gehalts der pflanzlichen Bestandteile. Die bisherige gesetzliche Regelung beschränkt die Abgabe von MC in natürlicher Form lediglich auf ein Gesamtgewicht, nicht jedoch auf die Menge der Inhaltsstoffe. Eine genaue Dosierung der medizinisch interessanten Wirkstoffe ist somit schwierig, ein Aufgreifen der Wirkstoffe in die Verschreibungshöchstmenge würde sich daher als sinnvoll erweisen.

Die Alternative dazu bieten Extrakte aus der Cannabis-Pflanze sowie synthetische Produkte. Diese sind am Markt bereits etabliert und stellen eine hohe Zuverlässigkeit in Wirksamkeit und Bestimmung von Neben- sowie Wechselwirkungen dar. Allerdings sind sie mit einem hohen Aufwand in der Herstellung sowie hohen Kosten verbunden. Auch sind dafür zahlreiche umweltschädigende Prozesse von Nöten, wohingegen die Produktion der Cannabispflanzen weitestgehend üblicher Agrarwirtschaft ähnelt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die synthetischen Produkte – üblicherweise in Form von Kapseln, Pillen oder Ölen angeboten – den Missbrauch des MC effektiver vermeiden. Anzunehmen ist nämlich, dass mit den getrockneten Blüten, die in Dosen bis zu 100g pro 30 Tage abgegeben werden dürfen, illegaler Handel betrieben werden könnte. Die Attraktivität von hoher Reinheit und pharmazeutischer Qualität gegenüber des illegal angebauten „Straßencannabis“ birgt eben jene Gefahr. Auch der Missbrauch durch Überkonsum ließe sich über die Verschreibung synthetischer Produkte eindämmen, da nach bisherigem Forschungsstand nicht alle Inhaltsstoffe der Cannabispflanze eine Abhängigkeit verursachen und die Entwicklung von Suchterkrankungen im Erwachsenenalter weniger häufig vorkommt. Dies gilt ebenso für die Psychoaktivität, wodurch das Risiko einer Psychose durch den Konsum von synthetischem MC weitestgehend kontrolliert werden könnte.

Das Risiko eine unerwünscht hohe Dosis der Cannabis-Wirkstoffe aufzunehmen, sofern das Medikament in Form von Blüten verabreicht wird, ist aufgrund der natürlichen Schwankungen in der Vergangenheit häufiger vorgekommen. Dies gilt vor allem dann, wenn die Patienten

eine (illegale) Selbsttherapie in Anspruch nehmen, da Cannabis außerhalb der pharmazeutischen Qualitätskriterien eine unvorhersehbare Wirkstoffbilanz hat und nicht selten unerwünschte Inhaltsstoffe enthält.

Viele der erwünschten Wirkungen treten bereits bei Dosierungen unterhalb der psychotropen Schwelle auf, sodass die psychischen Nebenwirkungen in diesem Fall keine große Rolle spielen. Eine präzise, qualitätsgesicherte Herstellung und exakte Verschreibung der passenden Sorte sowie genaue Hinweise zur Einnahme von getrockneten Cannabisblüten könnten also dazu führen, dass die unerwünschten Nebeneffekte weitestgehend eingedämmt werden, während die Vorteile der natürlichen und günstigen Produktion gegenüber synthetischer Produkte bestehen bleiben.

Wird die Medikation bspw. neurologischer Erkrankungen zukünftig hauptsächlich auf pflanzlicher Basis erfolgen, so könnte dies positive Langzeitfolgen nicht nur für das Individuum, sondern für das gesamte Ökosystem bedeuten: Durch die nachhaltige Pflanze Cannabis, die auch außerhalb der medizinischen Anwendung bereits Grundlage für zahlreiche Produkte ist, wäre eine Reduzierung des Treibhauseffektes denkbar. Für eine diesbezüglich gesicherte Aussage sind jedoch sicherlich Studien bzw. ausführliche, komplexe Berechnungen notwendig.

Ein weiterer, wichtiger Aspekt zur Förderung zukünftiger Forschungsprojekte sollte die ungeklärte Verkehrstüchtigkeit sein: Da seit dem Jahr 2017 zunehmend mehr Patienten MC verwenden, sollte auf Grundlage gesicherter Studien die Gesetzeslage beispielsweise bezüglich des Führens eines Kraftfahrzeuges klar formuliert und festgelegt sein.

Ebenso bedarf es weiterer wissenschaftlicher Studien, die sich mit der Wirkung und der Vermeidung von Nebenwirkungen von MC in Bezug auf neurologische Erkrankungen befassen. Da die Erfassung dieser Krankheitsbilder schwierig und die Homogenisierung einer Versuchsgruppe aufgrund der oftmals individuellen Therapien nahezu unmöglich ist, fällt eine Untersuchung nach wissenschaftlichen Standards schwer. Dazu kommt, dass Förderanträge aufgrund von Mutmaßungen und politischen sowie rechtlichen Hürden oftmals abgelehnt werden, was die Durchführung aufwendiger Studien nahezu unmöglich macht. Diese sind für die Weiterentwicklung dieser Thematik jedoch unerlässlich.

Für eine bedarfs- und bedürfnisorientierte Schlussfolgerung ist die derzeitige Studienlage zu gering. Viele Daten können sowohl in Bezug zu TS als auch zu MC nur geschätzt werden, wes-

halb, die Dringlichkeit sowie Relevanz nicht eindeutig dargestellt werden kann. Sicher ist jedoch, dass das TS keine seltene Erkrankung in der Bevölkerung darstellt und die Forschung deshalb vorangetrieben werden sollte.

7. Fazit

Einige neurologische Erkrankungen wie das TS sind nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand nicht heilbar. Die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten wirken lediglich symptom mildern, wobei medikamentöse Therapien nachweislich starke Nebenwirkungen auslösen können. Medizinisches Cannabis ist aus diesem Grund interessant für die Forschung: es weist Potenziale auf, symptom mildern, Wirkungswesen mit gesundheits- und umweltschonenden sowie finanziell vorteilhaften Faktoren zu vereinen. Über viele Aspekte der Therapie mit MC, wie zum Beispiel Wechselwirkungseffekten zwischen MC und anderen Medikamenten, liegen bisher nur wenige wissenschaftlich fundierte Daten vor. Für unterschiedliche potenzielle Indikationen sind nur wenige, sehr kleine Studien sowie Erfahrungsberichte und Einzelfalldarstellungen vorhanden. Diese können aufgrund ihrer Individualität nicht miteinander verglichen werden – lassen allerdings aufgrund ihrer positiven Ergebnisse mutmaßliche Schlussfolgerungen zu.

Dabei bieten verschiedene Aspekte ein breites Feld interessanter Forschungsarbeit. Das körpereigene Endocannabinoidsystem beispielsweise ließe sich auf die Funktionsweise der Cannabinoidrezeptoren und die Auswirkung derer Stimulierung dahingehend untersuchen, die passenden Wirkstoffe in der Cannabispflanze herauszuarbeiten und deren Wirkungsweise in der Züchtung der Pflanzen zu optimieren. So würden die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten erheblich gesteigert, während die Gefahr unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen maßgeblich gesenkt werden könnte. Dabei sollte vor allem die langfristig gesicherte Gesundheit der Patienten im Vordergrund stehen. Sollte sich Cannabis in seiner medizinischen Nutzung als wirkungsvolle und risikoarme Alternative herausstellen, so könnte dies die Lebensqualität der Patienten erheblich steigern und gleichermaßen die Gesundheitskosten senken. Die einfache, natürliche Produktion von MC über den Anbau von Cannabispflanzen könnte außerdem aufwendige und umweltschädigende Prozesse in der Produktion synthetischer Alternativen ablösen. Zudem ist neben den wirkstoffreichen Blüten die gesamte Pflanze nutzbar, zum Beispiel in der Textilproduktion. Positive ökologische Auswirkungen sind also

durchaus denkbar, gesicherte Aussagen lassen sich hierzu ohne wissenschaftlich fundierte Erörterung des Mehrnutzens nicht treffen. In der Gesetzgebung sind Anpassungen bezüglich der Verschreibung, der Nutzung und der Alltagstauglichkeit (Führen von Kraftfahrzeugen, Konsum in der Öffentlichkeit) von MC-basierten Medikamenten durchzuführen.

Mit Voranschreiten der Forschungsarbeiten und Entwicklung risikoarmer Therapeutika liegt die Vermutung nahe, dass Cannabis in der Therapie von neurologischen Erkrankungen wie dem TS verstärkt in den Vordergrund rücken wird.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine gezielte, kontrollierte Therapie des TS mit medizinischem Cannabis durchaus eine sinnvolle Ergänzung mit geringen Nebenwirkungen zu bisher bekannten Therapiemöglichkeiten darstellt. Dies ist derzeit jedoch eher behandlungsresistenten Erwachsenen zu empfehlen, da sich ein TS hauptsächlich in der Kindheit manifestiert und MC mit THC für Kinder und Jugendliche nicht verordnet werden sollte. Aus der derzeitigen Studienlage können allerdings noch keine eindeutigen Rückschlüsse gezogen werden, ob die Nebenwirkungen von MC im Vergleich zu konventionellen Medikamenten ein höheres Risiko bedeuten. Diesbezüglich wird empfohlen, größere prospektive Studien nach den aktuellen wissenschaftlichen Standards durchzuführen.

LITERATURVERZEICHNIS

Abi-Jaoude, E., Chen, L., Cheung, P., Bhikram, T., & Sandor, P. (2017). Preliminary Evidence on Cannabis Effectiveness and Tolerability for Adults With Tourette Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 29(4), 391–400.

Ackermann, H., Arendt, G., & Bach, J.-P. (2018). *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (7., erweiterte und überarbeitete Auflage; H.-C. Diener, C. Gerloff, & M. Dieterich, Hrsg.). Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer.

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K., Forth, W., Henschler, D., & Rummel, W. (Hrsg.). (2017). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* (12. Auflage). München: Elsevier.

Anzeige des Anbaus von Nutzhanf. , § 24a Betäubungsmittelgesetz § Vierter Abschnitt - Überwachung (§§ 19 - 25).

Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. (2012, November 30). Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen in Kindheit, Jugend und Erwachsenenalter. Abgerufen 8. Februar 2019, URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/132918/Tourette-Syndrom-und-andere-Tic-Stoerungen-in-Kindheit-Jugend-und-Erwachsenenalter>

Behavioural Neurology - Volume 27, issue 4 - Journals. (2013). *Behavioural Neurology*, 27(4).

BfArM - Hinweise für Ärzte. (o. J.). Abgerufen 8. Februar 2019, URL: https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Cannabis/Hinweise_Aerzte/_node.html

BGBI. (2017) S. 403 - Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften.

Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M., & Sandor, P. (2007). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42(7), 436–447. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2000.tb00346.x>

Gelbe Liste. (o. J.-a). Haloperidol - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Abgerufen 13. Februar 2019, URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Haloperidol_902

Gelbe Liste, O. (o. J.-b). Aripiprazol - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Abgerufen 13. Februar 2019, URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Aripiprazol_48385

Gelbe Liste, O. (o. J.-c). Cannabis Präparate. Abgerufen 13. Februar 2019, URL:

<https://www.gelbe-liste.de/suche>

Gelbe Liste, O. (o. J.-d). Pimozid - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Abgerufen 13. Februar 2019, URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Pimozid_1699

Gelbe Liste, O. (o. J.-e). Risperidon - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Abgerufen 13. Februar 2019, URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Risperidon_20541

Grotenhermen, F. (2016). *Hanf als Medizin: Ein praxisorientierter Ratgeber*. Nachtschatten Verlag.

Grotenhermen, F., & Reckendrees, B. (2012). *Die Behandlung mit Cannabis und THC: medizinische Möglichkeiten, rechtliche Lage, Rezepte, Praxistipps* (2., komplett überarb. und erw. Aufl). Solothurn: Nachtschatten-Verl.

Herer, J., & Bröckers, M. (2014). *Die Wiederentdeckung der Nutzpflanze Hanf*. Nachtschatten Verlag.

Herz, M. (2018). Cannabis auf Rezept – Wunderpflanze Hanf. *physiopraxis*, 10(4), 30–31. h

Hoch, E., Niemann, D., von Keller, R., Schneider, M., Friemel, C. M., Preuss, U. W., ... Pogarell, O. (2019). How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*.

InteressenVerband Tic & Tourette. (o. J.). » Prävalenz. Abgerufen 6. April 2019, URL: <https://iv-ts.de/ticstoerungen-tourette/praevalenz-tic-stoerungen/>

Internationale Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin. (o. J.). Abgerufen 7. April 2019, URL: <https://www.cannabis-med.org/?lng=de>

Jakubovski, E., & Müller-Vahl, K. (2017). Speechlessness in Gilles de la Tourette Syndrome: Cannabis-Based Medicines Improve Severe Vocal Blocking Tics in Two Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1739.

Kanaan, A. S., Jakubovski, E., & Müller-Vahl, K. (2017). Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sciences*, 7(5).

Kefalopoulou, Z., Zrinzo, L., Jahanshahi, M., Candelario, J., Milabo, C., Beigi, M., ... Foltynie, T. (2015). Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *The Lancet Neurology*, 14(6), 595–605.

Lohmann, M. (2018). DGS-PraxisLeitlinie Cannabis auf gutem Weg. *Schmerzmedizin*, 34(3), 15–15.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e1000097.

Müller-Vahl, K. (2010). *Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter*. Berlin: MWV, Med.-Wiss. Verl.-Ges.

Müller-Vahl, K. (2013). Treatment of Tourette Syndrome with Cannabinoids [Research article].

Müller-Vahl, K. (2018). Cannabis-basierte Medikamente: therapeutisches Potenzial und praktische Anwendung. *PSYCH up2date*, 12(01), 19–33.

Müller-Vahl, K., Schneider, U., Koblenz, A., Jöbges, M., Kolbe, H., Daldrup, T., et al. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry*, 35(2): 57-61.

Müller-Vahl K., Schneider, U., Prevedel, H., Theloe, K., Kolbe, H., Daldrup, T., et al. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 64(4): 459- 65.

Pichler, E.-M., Kawohl, W., Seifritz, E., & Roser, P. (2018). Pure delta-9-tetrahydrocannabinol and its combination with cannabidiol in treatment-resistant Tourette syndrome: A case report. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 91217418791455.

Raab, A. (2017). *Weißbuch Cannabis: Indikationen, Wirkungen, Risiken, Nebenwirkungen*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Solimini, R., Rotolo, M. C., Pichini, S., & Pacifici, R. (2017). Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 16(5).

Stiefelhagen, P. (2017). Was Sie über Cannabis wissen müssen. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 159(18), 20–20.

Syndrom, I. T. & T. (o. J.). Studie zur Behandlung des Tourette-Syndroms mit dem Cannabis-basierten Medikament SATIVEX® | IVTS e.V. Abgerufen 11. Februar 2019, URL: <https://www.iv-ts.de/news/studie-zur-behandlung-des-tourette-syndroms-mit-dem-cannabis-basierten-medikament-sativex/>

Thaler, A., Arad, S., Schleider, L. B.-L., Knaani, J., Taichman, T., Giladi, N., & Gurevich, T. (2018). Single center experience with medical cannabis in Gilles de la Tourette syndrome. *Parkinsonism & Related Disorders*.

Trainor, D., Evans, L., & Bird, R. (2016). Severe motor and vocal tics controlled with Sativex®. *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 24(6), 541–544.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Bachelor-Thesis selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt habe.

Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keinem anderen Prüfungsamt vorgelegt und auch nicht veröffentlicht.

Datum: 10. April 2019

Unterschrift: