

## 6 Labor und Rezeptur

Klaus Häußermann

### 6.1 Sicherheit

Nachdem Cannabisblüten vom BfArM als Rezepturarzneimittel eingestuft worden sind, muss für die bezogenen Blüten eine Gefährdungsbeurteilung durchgeführt werden. Dabei kann man sich z. B. an den Rezepturstandards 19 (Umfüllen fester Nicht-CMR-Stoffe) und 23 (Verreiben fester Nicht-CMR-Stoffe) orientieren. Für die Blüten existieren jedoch derzeit keine Sicherheitsdatenblätter. Die GefStoffV und auch die EG-CLP-VO kennen Gefahrstoffe nur im Sinne chemischer Elemente und deren Verbindungen. Pflanzliche Drogen sind hier nicht eingeordnet, nur Harze und Konzentrate mit definierten Inhaltsstoffen. Man kann sich bei der Ermittlung des Gefährdungspotenzials aber auf die Angaben der Monosubstanzen Dronabinol (THC) und Cannabidiol beziehen, wohl wissend, dass zur Freisetzung von THC aus den Blüten Wärme benötigt wird. Beim Umgang mit der pflanzlichen Droge ist somit keine starke Exposition diesem Stoff gegenüber zu erwarten. Bionorica ethics und Fagron bieten Unterlagen zu Dronabinol zum Download auf ihren jeweiligen Homepages an. Alternativ können diese jedoch auch von der Homepage der BAK heruntergeladen werden. THC Pharm sendet Sicherheitsdatenblätter für beide Cannabinoide auf Anforderung per Mail zu.

Cannabisblüten und Dronabinol stellen also keine Substanzen dar, die abweichende oder gar besondere Anforderungen an den Arbeitsschutz oder das Hygienemanagement gegenüber anderen in der Apotheke verwendeten Rezeptursubstanzen und Gefahrstoffen stellen würden. Dronabinol wird mit den Ampelfarben Gelb und Orange des BAK-Systems gekennzeichnet, sodass dabei mit Schutzhandschuhen und Atemschutz gearbeitet werden soll. Für die Blüten empfiehlt sich dies ebenfalls. Deren Gefäße können mit dem Farbsystem der BAK gekennzeichnet werden. Eine Kennzeichnung mit Gefahrstoffsymbolen ist jedoch nicht notwendig. Von im Umgang mit Cannabis langjährig erfahrenen Apothekern war zu erfahren, dass ein Augenschutz

dann getragen wird, wenn auch mit Lösungsmittel gearbeitet wird.

Die Prüfung der Cannabisblüten auf Identität kann im Labor erfolgen. Abfüllen könnte man sowohl in der Rezeptur, als auch am Tee-Rezeptur-Arbeitsplatz. Wenn die Blüten gemahlen werden sollen, so bietet es sich an, dies aufgrund eventuell nach außen dringender Stäube unter einem Abzug zu tun. Die Frage, ob Cannabisblüten bei der Herstellung von Arzneimitteln wie andere Drogen oder Drogenmischungen am Tee-Rezeptur-Arbeitsplatz verarbeitet werden können, ließ sich nicht eindeutig beantworten. Die Staubbelastung ist ähnlich wie bei anderen Arzneidrogen. Hier ist es aufgrund der föderalen Art der Überwachung sicher von Vorteil, im Vorfeld die Meinung der jeweiligen Überwachungsbehörde einzuholen.

Das Mahlen von Blüten erfolgt zweckmäßigerweise in einer geschlossenen Mühle, damit es nicht zu größeren Substanzverlusten oder der Verunreinigung des Arbeitsplatzes kommt. Kleinere Mengen bearbeitet man am besten in einer geschlossenen, manuell zu bedienenden Kräutermühle, die auch als Grinder bezeichnet wird. Solche Geräte werden aus unterschiedlichen Materialien und in verschiedenen Ausführungen angeboten. Müssen große Mengen zermahlen werden, so kann man das mit einer elektrischen Messermühle, zum Beispiel dem von WEPA Apothekenbedarf angebotenen ESGE Zauberstab, in dem ebenfalls dort erhältlichen Zerkleinerer-Zusatz erfolgen.

Teilweise wurde die Befürchtung geäußert, dass der Geruch der Cannabisblüten sehr penetrant sein könne und die Offizin dem Geruch „einschlägiger Freizeitkonsumeinrichtungen“ ähneln würde. Eine Geruchsbelastung dürfte, wenn sie überhaupt auftritt, stark sortenabhängig sein. Nach Auskunft einschlägig tätiger Untersuchungsstellen für Cannabisblüten variiert der Geruch von praktisch nicht wahrnehmbar, über „charakteristischen Cannabisgeruch“ bis „penetrant stinkend“. Hier hilft nur die praktische Erfahrung: ist ein Geruch vorhanden, der als erheblich störend empfunden wird, so

kann dem entgegengewirkt werden, indem man die wesentlichen Arbeiten unter dem Abzug durchführt.

## 6.2 Tipps zur Verarbeitung

Beim Bearbeiten und Portionieren der Blüten nach den DAC/NRF-Rezepturen 22.12. bis 22.15. wird eine Kräutermühle benötigt, um die Blüten zu zerkleinern. Hierzu bietet beispielsweise Storz & Bickel zwei unterschiedlich große Modelle an, eines mit einem Durchmesser von 55 mm, ein größeres mit 90 mm. Das kleinere der beiden ist auch standardmäßig den zertifizierten Vaporisatoren dieses Unternehmens beigelegt. Eine größere Palette an Mühlen, teils aus Acrylglas, teils aus Aluminium, haben die Unternehmen Halbmeier & Friedrici GbR in Berlin oder Udopea GmbH in Bremen im Angebot. Im Internethandel finden sich zahlreiche weitere Anbieter. Für die Zerkleinerung größerer Mengen können der beispielsweise über WEPA erhältliche elektrische ESGE-Zauberstab und der zugehörige Zerkleinerer bezogen werden (Bestellnummern 021594 und 021595).

Es bleibt kritisch anzumerken, wie sich das Mahlen und Sieben im Hinblick auf die Stabilität der Cannabisblüten auswirkt. Hierzu war aus dem DAC/NRF zu hören, dass die Stabilität nicht ausreichend in Abhängigkeit vom Zerkleinerungsgrad und den Lagerbedingungen untersucht wurde. Vorläufig wurde eine Laufzeit von 2 Monaten angegeben.

Die von der Firma Tilray angebotenen Blütenextrakte enthalten als Lösungsmittel Traubenkernöl. Die Extrakte von Bionorica ethics sind dagegen mit Miglyol® 812 auf die geforderte Konzentration eingestellt. Und auch die öligen Dronabinoltropfen werden unter Verwendung von Miglyol hergestellt. Wenn Tilray-Extrakte nach ärztlicher Vorgabe in anderen als den vorliegenden Konzentrationen verordnet werden, so muss darauf geachtet werden, dass die Apotheke hier nicht etwa vorhandenes Miglyol verwendet, sondern extra raffiniertes Traubenkernöl dafür beschaffen muss. Bei einer Mischung von Traubenkernöl mit Miglyol kann nicht vorhergesagt werden, welche Einflüsse sich in Bezug auf die Viskosität der hergestellten Lösungen ergeben.

## 6.3 Tipps zur Kennzeichnung der Rezepturgefäße, Kindersicherung

Dem Arzt ist es nach § 9 BtMVV erlaubt, auf dem BtM-Rezept zur Dosierung der Blüten nur zu vermerken „Gemäß schriftlicher Anweisung“. Eine genaue Dosierungsanleitung auf dem Rezept ist nicht gefordert. Andererseits muss die Apotheke auf dem Behältnis, in dem sie

ein Rezepturarzneimittel abgibt, nach § 14 ApBetrO die Dosierung vermerken. Dieses Dilemma kann dadurch gelöst werden, dass der Patient die vom Arzt erhaltene Dosierungsvorschrift in der Apotheke vorlegt.

In der DAB und auch zuvor in der DAC-Monographie Cannabisblüten findet sich ebenso wie in der 2016 publizierten DAC/NRF Monographie C-054 (eingestelltes, raffiniertes Cannabisölharz) kein Hinweis auf die Verwendung einer Kindersicherung. In den kürzlich publizierten DAC/NRF-Rezepturen 22.11. bis 22.16. für portionierte Cannabisblüten, ölige Cannabisölharzlösung und ethanolische Dronabinollösung wird dagegen eine kindergesicherte Verpackung expressis verbis vorgegeben. Dies deckt sich mit den Angaben des Kapitels I.2 Herstellung des DAC. Dort wird mit Verweis auf § 28 Abs. 2 Nr. 5 AMG zwar ausgeführt, dass eine Kindersicherung nicht gefordert ist, nach dem allgemein anerkannten Stand der pharmazeutischen Wissenschaften es jedoch sinnvoll ist, kindergesicherte Behältnisse oder Verschlüsse zu verwenden, um die Gefährdung von Kindern auszuschließen.

Die Behältnisse der Bedrocan-Sorten verfügen nicht über eine Kindersicherung und sollten daher nicht zur Abgabe an Patienten genutzt werden. Nach Auskunft von Apotheken, die im Umgang mit Cannabisblüten erfahren sind, lassen sich dort auch die Etiketten nur schwer entfernen, sodass sich in diesen Fällen unbedingt die Anschaffung geeigneter kindergesicherter Gefäße empfiehlt. Alle bis Oktober 2017 angebotenen kanadischen Sorten werden dagegen in kindergesicherten Behältnissen geliefert, bei denen auch die Etiketten leicht entfernt werden können. Somit steht einer Verwendung dieser Gefäße zur Abgabe unzerkleinerter Cannabisblüten nichts im Wege.

Die von der Firma Tilray angebotenen Blütenextrakte werden in kindergesicherten Behältnissen geliefert, von denen sich die Etiketten schlecht entfernen lassen. Entweder muss man dieses soweit als möglich ablösen oder man verwendet ein sehr gut haftfähiges neues Etikett, mit welchem das bestehende bzw. dessen Reste überklebt werden. Andernfalls beschafft man sich ein geeignetes neues, ebenfalls kindergesichertes, Behältnis mit entsprechender Entnahnehilfe und füllt den Extrakt um. Die Tilraybehältnisse sind für eine Abgabe an den Patienten geeignet, wenn sich mit Hilfe der dort vorhandenen Dosierpipette die vorgegebenen Dosierungen darstellen lassen und ein neues Etikett dauerhaft angebracht werden kann.

### Literatur

- Böhmer, Philipp, Apotheker, Westend-Apotheke Stuttgart, persönliche Kommunikation  
 Rohdewald P, Rücker G, Glombitza KW et al. Apothekengerechte Prüfvorschriften. Gesamtwerk einschl. 21. Akt.-Lfg. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2017



◉ **Abb. 8.1** A Volcano Medic, B Volcano Medic mit Ballon. Storz & Bickel GmbH

### Inhalation

Cannabisblüten werden im Regelfall inhalativ genutzt. Die Beliebtheit der oralen Anwendung nimmt aber nach der Erfahrung jener Ärzte, die in den letzten Jahren Cannabis-Patienten betreut haben, zu. Mit inhalativer Anwendung ist nicht nur die gebräuchliche Anwendung als „Joint“ oder „Bong“ (Wasserpfeife) gemeint, sondern vielmehr die mittels eines speziellen Verdampfers, eines **Vaporisators**, bei dem eine bestimmte Menge Cannabisblüte kontrolliert erhitzt und dann die daraus entstehenden Cannabinoid-Aerosole inhaliert werden. In der nativen Droge liegt die Mehrzahl der arzneilich nutzbaren Cannabinoide, v. a. der beiden wesentlichen, THC und CBD, in Form ihrer inaktiven Carbonsäuren vor. Durch Erhitzen auf Temperaturen von 180–210°C über einen Zeitraum von wenigen Minuten entstehen die freien und aktiven Formen von THC und CBD. Diese lassen sich auf dem Weg der inhalativen Anwendung am besten aufnehmen, sehr viel besser, als dies bei einer oralen Appli-

kation der Fall ist. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt nach inhalativer Anwendung in der Größenordnung von 10–35%. Nach Informationen von Storz & Bickel, dem Hersteller von zertifizierten Verdampfern in Tuttlingen, können geübte Nutzer Werte von 29–40% erreichen. Dies ist erheblich höher, als bei einer oralen Anwendung erzielt wird, bei der sich aufgrund eines hohen First-Pass-Metabolismus Werte von deutlich unter 15% ergaben. Sie lagen bei verschiedenen Untersuchungen bei durchschnittlich 5–6% (Spanne: 3–12%). Allerdings ergibt sich hinsichtlich der Wirksamkeit kein relevanter Unterschied zwischen oraler und inhalativer Aufnahme, da als erster Metabolit 11-OH-THC (11-Hydroxy-THC) gebildet wird, der ein ähnliches Wirkungsspektrum hat wie THC. Die orale Aufnahme wird nicht selten sogar als effektiver beschrieben.

Der Schweizer Professor Brenneisen von der Universität Bern hatte bereits in den 1980er Jahren festgestellt, dass bei einer etwa 5-minütigen Erhitzung von THC auf 190°C eine vollständige Decarboxylierung stattfindet, ohne dass bei diesem Prozess eine wesentliche Menge des inaktiven Oxidationsprodukts Cannabinol entsteht.

### Vaporisatoren

Für die inhalative Anwendung von Cannabisblüten sind derzeit in Deutschland (und weltweit) nur zwei Geräte zugelassen und verfügbar. Beide werden vom Unternehmen Storz & Bickel in Tuttlingen hergestellt: das stationär zu verwendende Gerät **Volcano Medic** (◉ Abb. 8.1) und der transportable Vaporisator **Mighty Medic** (◉ Abb. 8.2), der auf Reisen mitgeführt werden kann, um auch unterwegs notwendige Anwendungen durchführen zu können. Apotheken in Deutschland wenden sich bei der Beschaffung der Vaporisatoren an die Firmen Fagron und WEPA. Beide Unternehmen vertreiben sowohl die Vaporisatoren als auch das entsprechende Zubehör für diese Zielgruppe. Alle anderen Kunden beliefert Storz & Bickel direkt. Beides sind zertifizierte Medizinprodukte. Inwieweit beide Geräte gleichzeitig (z. B. mobil oder für den häuslichen Gebrauch) verordnet werden können und vor allem dürfen, wird die nahe Zukunft zeigen. Der Hersteller dieser Vaporisatoren hat den Antrag gestellt, diese Geräte in das Hilfsmittelverzeichnis nach § 139 SGB V vom 27. Januar 2017 aufzunehmen. Bis zum Zeitpunkt der Manuskriptkorrektur (Oktober 2017) war jedoch noch keine Entscheidung gefällt worden. Die beiden ebenfalls von Storz & Bickel angebotenen Vaporisatoren Crafty und Plenty sind nicht als Medizinprodukte zertifiziert.

### Funktionsweise

Grundsätzlich gibt es zwei Einsatzmöglichkeiten. Zum einen kann in Alkohol gelöstes Dronabinol (► Kap. 5.3.2) oder alkoholischer Cannabisextrakt mittels beiliegen-



• Abb. 8.2 Mighty Medic. Storz & Bickel GmbH

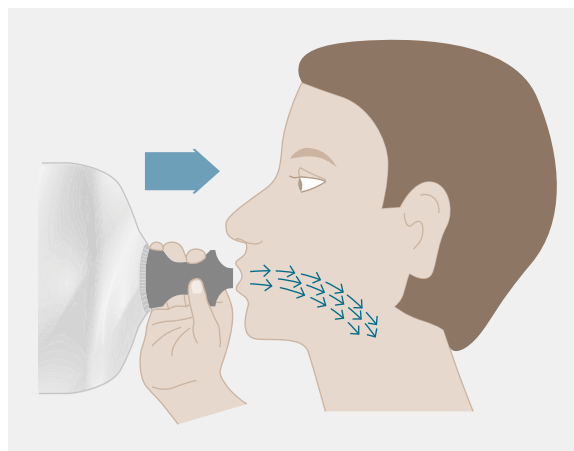
dem Tropfenkissen verwendet werden, wobei hier zunächst in einem ersten Schritt bei einer niedrigeren Temperatur und eingeschalteter Luftpumpe der Alkohol abgedampft werden muss. Erst im zweiten Schritt werden die Cannabinoide durch Heißlufteinwirkung umgewandelt (decarboxyliert) und können inhaliert werden. Für diese Form von Cannabis ist jedoch nur der **Volcano Medic** ausgelegt.

Zum anderen können zerkleinerte oder granuliert Cannabisblüten verwendet werden. Das ist die bei uns in Deutschland zunächst ausschließliche Art der Anwendung. Dazu gibt der Anwender eine bestimmte Menge der vorbereiteten Blüten in eine Füllkammer, die dann auf den Vaporisator aufgesetzt wird. Wenn die Blüten unzerkleinert vorliegen, müssen diese in der beiliegenden Kräutermühle zunächst etwas zerkleinert werden. Hierzu ist es vorteilhaft, die Blüten im Kühlschrank oder sogar im Gefrierfach aufzubewahren, da sie sich dann besser mahlen lassen. Ein Teil der derzeit verfügbaren Cannabissorten wird als Granulat angeboten, das direkt verwendet werden kann.

Anschließend werden die Cannabisblüten auf eine zuvor eingestellte Temperatur (ca. 180°C) erhitzt. Beim

stationären Gerät **Volcano Medic** werden dann die aktiven Cannabinoide in aerosolischer Form in einen 12,5 Liter fassenden Ballon gepumpt (• Abb. 8.1). Dieser Ballon sitzt auf dem Vaporisator und ist mit einem Ventil versehen, welches verhindert, dass das Aerosol unkontrolliert ausströmen kann. Wenn der Ballon komplett befüllt ist, wird er abgenommen und das Mundstück aufgesetzt. Damit ist dann eine gezielte Einnahme der Aerosole möglich, da der Patient den Inhalt aktiv inhalieren muss. Die Inhalation sollte innerhalb von 10 Minuten nach Befüllung des Ballons abgeschlossen sein (• Abb. 8.3). So lange bleiben die Aerosole gasförmig stabil, ehe sie dann im Laufe der Zeit kondensieren und sich an der Ballonwand niederschlagen und damit für eine Inhalation verloren sind. Der Vorteil des Ventilballons ist, dass dieser eine komfortable Anwendung unabhängig vom Dampferzeuger erlaubt, so kann man damit z. B. auch gefahrlos im Bett inhalieren, da er weder heiß noch elektrisch ist.

In die Füllkammer des Volcano Medic können Mengen von bis zu 1 000 mg zerkleinerte oder granuliert Cannabisblüten eingebracht werden. Für eine reproduzierbare Dosierung sollte eine Menge an Cannabisblüten gewählt werden, die für genau eine Befüllung des Ballons ausreicht. Um Verschwendung zu vermeiden, sollten daher nur geringe Mengen wie z. B. 100 mg verwendet werden. Dies ist vor allem für neue und ungeübte Anwender sinnvoll. Erfahrene Anwender können die Füllkammer auch ganz befüllen und aus einer Füllkammer-Befüllung nach und nach mehrere Ballons abfüllen, auch über Tage hinweg. Der schnelle Wirkungseintritt von ca. 2–3 Minuten bei der Inhalation ermöglicht dem erfahrenen Anwender eine Titrierung (Selbstdosisfindung).



• Abb. 8.3 Inhalieren der aktiven Cannabinoide aus dem stationären Vaporisator Volcano Medic. Nach Storz & Bickel GmbH

von THC oder CBD zurückgeführt werden können. Systematische klinische Untersuchungen fehlen jedoch bisher. Zu beachten ist dabei aber auch, dass es auch antagonistische Wirkungen der beiden Cannabinoide gibt: so hemmt etwa CBD eine Reihe von THC-Wirkungen.

Die gezielte Isolierung der Cannabis-Wirkstoffe und deren Analyse hinsichtlich möglicher Wirkungen und Nebenwirkungen stellt ein medizinisches und pharmakologisches Grundbedürfnis dar. Dies birgt in der Phytomedizin die Gefahr der Reduktion um wichtige zusätzliche Wirkmechanismen, die für Cannabis als „Entourage-Effekt“ bezeichnet werden. Wegen der unterschiedlichen Wirkweise der verschiedenen Cannabisblütenarten wird es in Zukunft unerlässlich sein, diese standardisiert und in allen Applikationsformen – somit auch als Vollextrakte – bereitzustellen, um das gesamte Spektrum in klinischen Studien untersuchen zu können.

## 10.6 Compliance und Adhärenz der Patienten

Eva Milz

Erfahrungsgemäß sind die Mitarbeit und das Befolgen der Einnahmeanweisungen bei Patienten, die mit Cannabinoiden behandelt werden, als sehr gut einzustufen. Die Betroffenen sind dankbar, dass ihre Frage nach einer Behandlung mit Cannabis ernst genommen wird. Viele Patienten sind bereits über wichtige Sachverhalte aufgeklärt und freuen sich über entgegengebrachtes Interesse und professionelle Erklärungen. Wenngleich einige Patienten bis dato viel Erfahrung in der Selbsttherapie haben, so fehlt ihnen doch die Kenntnis der Behandlungsgrundlagen.

Patienten, die keine Erfahrung mit Cannabisprodukten haben und die Wirkung von THC nicht kennen, sollten eine sehr vorsichtige Eindosierung wählen. So lassen sich die initialen Wirkungen wie Tachykardie und leichte Benommenheit reduzieren. Anhand der rückgemeldeten Wirksamkeit und der unerwünschten Wirkungen – die sich meist auf den Rausch und die Sedierung beziehen – kann der Wechsel des Einnahmezeitpunkts oder der Sorte zugunsten eines verträglicheren und geeigneteren Profils empfohlen werden.

## 10.7 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Franjo Grotenhermen

THC-reiche Cannabisextrakte oder THC-dominante Cannabisblüten und einzelne Cannabinoidrezeptor-Agonisten (THC/Dronabinol, Nabilon) zeigen ein ähn-

liches Nebenwirkungsspektrum, das vor allem durch die Aktivierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt ist.

Oberhalb einer individuellen Schwelle treten psychotrope Wirkungen auf. Diese werden im Allgemeinen als angenehm und entspannend wahrgenommen. Allerdings kann das Gefühl von gesteigertem Wohlbefinden in Dysphorie und Angst und sogar Panik umschlagen. Weitere psychoaktive Wirkungen sind eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, eine Reduzierung der psychomotorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit sowie eine gestörte Wahrnehmung der Zeit. Häufige körperliche Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindelgefühl, Tachykardie, orthostatische Dysregulation, Blutdruckabfall, trockener Mund, reduzierte Tränenbildung, Muskelentspannung und verstärkter Appetit.

Die kardiovaskulären Wirkungen können das Risiko für Myokardinfarkte bei prädisponierten Personen erhöhen. Es entwickelt sich über einen Zeitraum von Tagen, Wochen und Monaten eine Toleranz gegenüber vieler dieser unerwünschten Wirkungen, besonders Müdigkeit, Schwindel, kardiovaskuläre und psychische Wirkungen. Im therapeutischen Kontext mit moderaten Dosen stellen Entzugssymptome im Allgemeinen kein großes Problem dar.

Cannabiskonsum kann bei genetisch vorbelasteten und gefährdeten Personen eine schizophrene Psychose induzieren. Die gegenwärtige Datenlage legt nahe, dass Cannabis das Risiko für eine Schizophrenie bei Heranwachsenden verdoppeln könnte.

### Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen

#### Kontraindikationen bestehen bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber einzelnen Bestandteilen der Präparate,
- schweren Persönlichkeitsstörungen und psychotischen Erkrankungen.

#### Strenge Indikationsstellung besteht bei:

- Schwangerschaft und stillenden Mütter wegen möglicher Entwicklungsstörungen des Kindes,
- Kindern und Jugendlichen (vor der Pubertät): Sativex® wird vom Hersteller zur Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht ausreichend Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit vorliegen,
- älteren Menschen, da eine größere Anfälligkeit für zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkungen besteht,
- schweren Herz-Kreislaufkrankungen,
- Suchterkrankungen.

### 10.7.1 Psychosen und Schizophrenie

Es besteht aufgrund der Rolle des Endocannabinoidsystems bei dopaminergen Wirkungen eine gewisse Plausibilität, dass exogene Liganden des CB<sub>1</sub>-Rezeptors eine kausale Rolle bei der Entwicklung einer Psychose spielen könnten.

Hinweise aus einer Anzahl von Langzeitstudien, die in den vergangenen 15 Jahren publiziert wurden, nach denen Cannabiskonsum mit einem erhöhten Risiko für eine Schizophrenie-Diagnose oder Symptomen einer Psychose assoziiert ist, müssen ernst genommen werden. So wurde bspw. in der so genannten Christchurch Health and Development Study mit 1011 Neuseeländern aus der Stadt Christchurch eine Assoziation zwischen einer Cannabisabhängigkeit und dem Vorkommen psychotischer Symptome im Alter von 18 und 21 Jahren untersucht. Die Teilnehmer wurden von der Geburt bis ins Erwachsenenalter begleitet, was eine Kontrolle für frühere psychotische Symptome sowie eine Klärung der zeitlichen Abfolge des Drogenkonsums und möglicher Symptome erlaubte. Personen, die im Alter von 21 Jahren das diagnostische Kriterium für eine Cannabisabhängigkeit aufwiesen, hatten ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für psychotische Störungen wie Nichtkonsumenten. Nach Berücksichtigung früherer psychotischer Symptome und einer Anzahl weiterer Einflussfaktoren blieb der Zusammenhang weiterhin signifikant, mit einem relativen Risiko von 1,8. Eine prospektive 4-jährige Studie aus München mit einer Kohorte von 2437 jungen Menschen im Alter zwischen 14 und 24 Jahren mit und ohne Prädisposition für die Entwicklung einer Psychose bestätigte die Annahme, dass Cannabiskonsum bei prädisponierten Personen einen stärkeren Effekt auf die Entwicklung einer Psychose hat. Nach Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, Lebensmittelpunkt auf dem Land oder in der Stadt, Traumata in der Kindheit, Prädisposition für eine Psychose zu Beginn der Studie und dem Konsum anderer legaler und illegaler Drogen erhöhte Cannabiskonsum zu Beginn der Studie die kumulative Inzidenz für psychotische Symptome nach 4 Jahren um 1,67. Der Unterschied des Risikos zwischen Konsumenten und Nichtkonsumenten von Cannabis war in der „Prädispositiongruppe“ signifikant größer als die Risikodifferenz in der Vergleichsgruppe. Es gab eine Dosiswirkungsbeziehung mit einer Zunahme des Risikos in Abhängigkeit von der Häufigkeit des Cannabiskonsums.

In einer Übersicht von sieben Longitudinalstudien zum Zusammenhang zwischen Cannabiskonsum und Schizophrenie berechneten Wissenschaftler, dass Personen, die jemals Cannabis konsumiert hatten, verglichen mit Personen, die niemals Cannabis verwendeten, ein um 41 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer

Psychose oder von psychotischen Symptomen aufwiesen. Starke Cannabiskonsumern wiesen ein doppelt so hohes Risiko wie Nichtkonsumenten auf. Die Autoren stellten fest, dass die weiterhin bestehende Unsicherheit hinsichtlich der Frage, ob Cannabis Psychosen verursacht, wahrscheinlich nicht durch weitere Studien eindeutig geklärt werden könne. Es ist aber wahrscheinlich, dass Cannabiskonsum die Entstehung von Schizophrenien bei Personen beschleunigt, die wegen einer individuellen oder familiären Veranlagung für eine Schizophrenie besonders empfindlich sind.

■ **MERKE** Es ist allgemein akzeptiert, dass Cannabiskonsum die Inzidenz von Psychosen in Hochrisikogruppen erhöht und den Verlauf einer Psychose ungünstig beeinflusst.

Allerdings wird dieses Konzept nicht durch alle vorliegenden Studien bestätigt. So war Cannabiskonsum in einer Hochrisikogruppe von 100 jungen Leuten nicht mit der Entwicklung von Psychosen assoziiert. Sie wiesen entweder unterschwellige psychotische Symptome oder eine Kombination aus psychotischen Störungen in der Verwandtschaft ersten Grades und einer Prodromalsymptomatik auf. In den folgenden 12 Monaten entwickelten 32 % eine akute psychotische Episode, was nicht mit der Intensität des Cannabiskonsums vor Beginn der Studie assoziiert war. In einer kanadischen Studie mit 147 Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, die prospektiv 12 Monate lang begleitet wurden, gab es keinen Einfluss eines Substanzkonsums (Cannabis oder Alkohol) auf die Symptome der Schizophrenie.

Zwei Fallstudien zeigen, dass Cannabis und THC in einigen Fällen von Schizophrenie, die nicht auf übliche Medikamente ansprechen, nützlich sein kann. Die Autoren nehmen an, dass sich die Ursache der Schizophrenie bei diesen Patienten in Bezug auf ihre Gehirnphysiologie von anderen Patienten mit Schizophrenie, die auf übliche antipsychotische Medikamente ansprechen, unterscheidet. Diese Patienten könnten an einer schwachen bzw. gestörten Funktion des Endocannabinoidsystems im Gehirn leiden.

Nach einer placebokontrollierten Studie ist CBD in einer Tagesdosis von 800 mg so wirksam wie konventionelle Medikamente bei der Behandlung der Schizophrenie.

### 10.7.2 Toleranz, Sucht und Abhängigkeit

Menschen können eine Toleranz auf THC-Wirkungen entwickeln, darunter kardiovaskuläre Effekte und Veränderungen des autonomen Nervensystems, Reduzierung des intraokulären Drucks, Schlaf und Schlaf-EEG, psychische Wirkungen und Veränderungen des Verhal-