

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Cannabidiol in der Psychiatrie:
Hoffnungsträger oder Schall und
Rauch? // Cannabidiol for the
treatment of psychiatric disorders:
a new hope or smoke on the water?**

Weidenauer A, Sauerzopf U

Praschak-Rieder N, Keimpema E

Kasper S, Willeit M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2021; 22 (3), 136-140

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



Das **A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein**,
zählt zu den modernsten Gesundheitseinrichtungen des Landes. Wir verbinden medizinische und pflegerische
Kompetenz auf höchstem Niveau mit modernem und effizientem Management.
Ab 1. Juli 2023 suchen wir eine:n

Leiter:in der Abteilung Neurologie

Die Abteilung für Neurologie besteht aus 34 stationären Betten, davon 4 Stroke-Unit- und 6 Nachsorgebetten (2B, 4C). Im Ambulanzbereich werden eine Akutambulanz, eine allgemeine Bestellambulanz sowie Spezialambulanzen vorgehalten.

Informationen und Details zur Ausschreibung, sowie zu Ihren wünschenswerten Voraussetzungen und unser Angebot finden Sie unter: **www.bkh-kufstein.at/20220404**

Haben wir Ihr Interesse geweckt? So richten Sie Ihre
Bewerbung bitte unter Angabe der Nummer KUP20220404 an:

Cannabidiol in der Psychiatrie: Hoffnungsträger oder Schall und Rauch?

A. Weidenauer¹, U. Sauerzopf¹, N. Praschak-Rieder¹, E. Keimpema², S. Kasper^{1,2}, M. Willeit¹

Kurzfassung: Bei dem wachsenden Interesse und der breiteren Zugänglichkeit von Cannabidiol stellt sich die Frage, ob es für diese Substanz einen Stellenwert in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen gibt. Aufgrund der unterschiedlichen neurochemischen Wirkung von Cannabidiol (CBD) im Gegensatz zu dem besser bekannten Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) wird eine geringere psychosefördernde, kognitive und motorische Wirkung erwartet, da CBD so wie THC, wenn auch unterschiedlich, über die Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2, aber auch über Rezeptor-unabhängige Mechanismen seine Wirkung entfaltet.

Während die präklinische Forschung zu genauerem Verständnis über die Wirksamkeit von CBD gelangt ist, ziehen klinische Studien erst nach. Nachdem nun die Zahl wissenschaftlicher Arbeiten zu diesem Thema deutlich gestiegen ist, können erste vorsichtige Schlüsse über die Nützlichkeit und Wirksamkeit von CBD in der Psychiatrie gezogen werden. Zusammenfassend wurde festgestellt, dass für depressive und bipolare Störungen keine ausreichende Datenlage vorliegt, während eine geringe Wirksamkeit für eine Cannabis- oder Tabakgebrauchsstörung, Positivsymptome einer Schizophrenie und Sozialphobie vermutet wird. Die einzige vorsichtige Empfehlung, die bisher für psychiatrische Indikationen gegeben werden kann, ist die Anwendung bei Cannabisentzug. Sedierung und Schwindel wurden in

Studien als die häufigsten Nebenwirkungen dieser Behandlung angegeben, weiters muss die niedrige Bioverfügbarkeit bei der Dosierung bedacht werden.

Insgesamt sind die Studienergebnisse von CBD bisher, bis auf den Hinweis auf eine mögliche positive Auswirkung auf Cannabis-Entzugssymptome, eher ernüchternd, wobei wichtig zu erwähnen ist, dass eine größere Zahl an hoch qualitativen randomisierten kontrollierten Studien erforderlich ist, um eine endgültige Aussage bezüglich der Rolle dieser Substanz in der Psychiatrie zu treffen.

Schlüsselwörter: CBD, THC, Depression, Angststörung, Substanzgebrauchsstörungen, Schizophrenie, Bipolare Störung

Abstract: Cannabidiol in for the treatment of psychiatric disorders: a new hope or smoke on the water? With the growing interest and wider accessibility of cannabidiol, the question arises whether there is a place for this substance in the treatment of psychiatric disorders. Due to the different neurochemical effects of cannabidiol (CBD) in contrast to the better known delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), CBD is expected to have lower psychosis-promoting, cognitive, and motor effects through cannabinoid receptors CB1 and CB2, but also through receptor-independent mechanisms.

While preclinical research has come to a more detailed understanding of CBD's efficacy, more clinical studies are needed. Now that the number of scientific papers on this topic has increased significantly, tentative conclusions can be drawn about the usefulness and efficacy of CBD in psychiatry. In summary, it was found that there is insufficient data for depressive and bipolar disorders, while low efficacy is suspected for cannabis or tobacco use disorder, positive symptoms of schizophrenia, and social phobia. The only cautious recommendation that can be made to date for psychiatric indications is for use in cannabis withdrawal. Sedation and dizziness have been reported in studies as the most common side effects of this treatment; furthermore, the low bioavailability at dosing must be considered.

Overall, the study results of CBD so far, except for the positive effect on cannabis withdrawal symptoms, are inconclusive, although it is important to mention that a larger number of high quality randomized controlled trials are needed to make a definitive statement regarding the role of this substance in psychiatry. **J Neurol Neurochir Psychiatrie 2021; 22 (3): 137–40.**

Keywords: CBD, THC, depression, anxiety disorder, substance use disorder, schizophrenia, bipolar disorder

Die Cannabinoide und ihre Rezeptoren

In den letzten Jahrzehnten kam es zu einem wachsenden Interesse am Endocannabinoidsystem des menschlichen Körpers und an den in diesem System wirksamen Substanzen [1]. Endogene Cannabinoide wirken hauptsächlich über die Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2, neben anderen auch Rezeptor-unabhängigen Signalwegen, und werden durch spezielle Enzyme abgebaut [2]. Zu den bisher bekannten Endocannabinoiden zählen Anandamid und 2-Arachidonylglycerol [3, 4]. CB1- und CB2-Rezeptoren findet man im gesamten Zentralnervensystem, vor allem in der Großhirnrinde, im Kleinhirn, im Hippocampus und in den Basalganglien. Als G-Protein-gekoppelte Rezeptoren beeinflussen sie neuronale Netzwerk und verschiedene Neurotransmittersysteme über Kalzium-abhängige intrazelluläre Signalwege [3]. Im Immun-

system, dem Gastrointestinaltrakt sowie in Nervenzellen und Gefäßsystemen des zentralen Nervensystems haben die CB2-Rezeptoren eine höhere Relevanz [5].

Cannabinoide aus Pflanzen (Phytocannabinoide) stammen aus der Pflanze *Cannabis sativa* und wirken auch an CB1- und CB2-Rezeptoren [6]. Erste Aufzeichnungen über die Verwendung von Cannabinoiden reichen bis in das alte China vor 5000 Jahren zurück [3]. Die am höchsten konzentrierten Stoffe aus der Cannabispflanze sind Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das bis zuletzt weniger diskutierte Cannabidiol (CBD) [7]. Beide wirken, wenn auch unterschiedlich, an CB1- und CB2-Rezeptoren. Im Gegensatz zu THC gibt es für CBD weniger bekannte psychotomimetische Effekte, wie beispielsweise die Bewusstseinsweiterung oder das Potential vorübergehender psychotischer Symptome wie Verfolgungswahn, Halluzinationen und Denkstörungen bis hin zur Cannabis-induzierten Psychose [8]. Zusätzlich zu der psychoaktiven Wirkkomponente wird die sogenannte „cannabinoide Tetrade“ beschrieben, zu der Hypolokomotion, Hypothermie, Katalapsie und Analgesie gehören, die bei Nagern und Mäusen, aber jedoch nicht beim Menschen bekannt ist [9]. In Summe werden aus Pflanzen gewonnenen Cannabinoiden bei Menschen schmerzlindernde, antiemetische, antikonvulsive und entzündungshemmende Effekte zugeschrieben [3].

Eingelangt am 17.02.2021, angenommen nach Review und Überarbeitung am 12.07.2021

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Medizinische Universität Wien, und ²Zentrum für Hirnforschung, Medizinische Universität Wien, Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Ana Weidenauer, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: ana.weidenauer@meduniwien.ac.at

In der präklinischen Forschung gibt es die Möglichkeit, die Wirkmechanismen von Cannaboiden sehr genau zu entschlüsseln, um besser zu verstehen, wie neuropsychiatrische Störungen im Zusammenhang mit Cannabinoiden entstehen. So ist bekannt, dass Endocannabinoide die Neuroplastizität des Gehirns durch die Steuerung der neuronalen Differenzierung und Entwicklung, über die Modulation von Cannabinoidrezeptoren, neurotrophen Faktoren und über andere Signalwege beeinflussen können und so die Organisation von neuronalen Netzwerken maßgeblich mitgestalten [10–13]. Dazu passend wurde in Tierstudien auch beobachtet, dass die pränatale Exposition gegenüber Cannabinoiden zu einer veränderten Gehirnentwicklung führen kann [14, 15]. Es wird vermutet, dass eine solche veränderte Gehirnentwicklung zu einer höheren Prädisposition für neuropsychiatrische Erkrankungen führt [11]. Bezüglich der Schmerzwahrnehmung ist bekannt, dass sich die Konzentration von neurotrophen Faktoren und Endocannabinoiden im Falle von Schmerzreizen steigert [16]. Außerdem beeinflussen Endocannabinoide über neurotrophe und inflammatorische Signalwege, die über die CB1- und CB2-Rezeptoren aktiviert werden, die Schmerzwahrnehmung, indem Arachidonoyl ethanolamin über transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanäle der Unterfamilie V- (vanilloid) (TRPV1-) Rezeptoren die Ausbildung von neurotrophen Wachstumsfaktoren stimulieren [17].

Obwohl in den zahlreichen präklinischen Studien wertvolle Erkenntnisse über molekulare Zusammenhänge gewonnen werden konnten, fehlt noch die Überprüfung dieser Mechanismen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen beim Menschen.

■ THC und Cannabidiol am freien Markt und in der Medizin

Die rechtliche Stellung von CBD in Österreich kann als kompliziert bezeichnet werden. Es unterliegt zwar nicht dem Arznei- oder Suchtmittelgesetz – im Gegensatz zu THC, darf aber nicht als Medizinprodukt verkauft werden und fällt in die Kategorie „neuartige Lebensmittel“. Während es als Aromaöl legal verkauft werden darf, ist der Verkauf als Nahrungsergänzungsmittel und in Kombination mit Nikotin illegal (www.ages.at). Mittlerweile findet sich CBD in Österreich weit verbreitet zum Verkauf angeboten, auch aus Automaten. Zu den frei verkäuflichen Formulierungen wurde jedoch bereits im Jahr 2015 eine Warnung der Food and Drug Administration (FDA) der USA ausgesprochen, dass etwa ein Drittel der frei verkäuflichen Produkte überhaupt kein CBD enthalten. Wichtig ist außerdem zu erwähnen, dass legale Cannabis-Verkaufsstellen getrocknete Pflanzen mit hohem CBD- und niedrigem THC-Gehalt und Samen verkaufen, mit denen eine Züchtung verschiedenster Cannabispflanzen möglich ist, die letztendlich auch hohe THC-Gehalte aufweisen können, so dass so das Gesetz umgangen werden kann. Weiters ist zu erwähnen, dass die übliche Cannabis-Pflanze 30–40 % CBD enthält, wobei der THC-Anteil vergleichsweise gering ist. Durch Züchtung können jedoch höhere Gehalte von CBD und THC erreicht werden [18].

Derzeit gibt es in Österreich zwei zugelassene Arzneimittel, die CBD enthalten. Ein Präparat besteht aus einer Kombination aus THC und CBD und wird für die Behandlung von Spasmen

bei Multipler Sklerose angewandt (Sativex®, GW Pharma, UK). Weiters erhielt kürzlich ein nahezu reines CBD-Präparat mit sehr minimalem THC-Gehalt (Epidiolex®, GW Pharma, UK) die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur für die Behandlung von bestimmten kindlichen Epilepsieformen. Außerdem kann als magistrale Verschreibung das Medikament Dronabinol® mit reinem synthetischen THC verschrieben werden, wobei hier jedoch ein Suchtgiftrezept erforderlich ist. Bei Dronabinol® ist keine strenge Indikationsstellung erforderlich, es wird meist bei chronischen therapieresistenten Schmerzen, bei Symptomen im Rahmen einer malignen Erkrankung wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Erbrechen sowie bei Lähmungen bei Multipler Sklerose verordnet.

Bezüglich CBD gab es bereits in den 1970er Jahren die Vermutung durch anekdotenhafte Fallberichte, dass es medizinisch günstige Wirkungen haben könnte [19], da es sich sowohl bei Menschen als auch im Tierversuch schmerzlindernd, angstlösend, antiepileptisch, antipsychotisch, sedierend, antidepressiv und neuroprotektiv zeigte [20]. Noch ist unklar, wie diese Effekte auf neurobiologischer Ebene zustande kommen. Aufgrund der erwiesenen antiepileptischen Wirkung ist CBD in einigen Ländern weltweit (z. B. Niederlande, USA und Kanada) für die Behandlung der therapieresistenten Epilepsie (Lennox-Gastaut-Syndrom und Dravet-Syndrom) zugelassen. Außerdem existiert auch eine Zulassung für die Behandlung von spastischen Lähmungen bei Multipler Sklerose [21].

Inwiefern CBD in der Psychiatrie nützlich gemacht werden kann, wird derzeit aufgrund der im Vergleich zu THC geringeren psychotomimetischen Wirkung und der leichten Verfügbarkeit der Substanz vermehrt beforscht. Der Wirkmechanismus von CBD ist dabei jedoch noch nicht geklärt, da u. a. z. B. noch nicht schlüssig ist, ob nun eine agonistische oder antagonistische Wirkung am CB1-Rezeptor vorliegt. Man vermutet jedoch, dass CBD durch eine entgegengesetzte Wirkung an Cannabinoid-Rezeptoren manche der psychotomimetischen Effekte aufheben könnte [1].

Wie psychiatrische Symptome bei verschiedenen Störungen gebessert werden können, ist pharmakologisch noch nicht zur Gänze geklärt, jedoch wird vermutet, dass unter anderem über verschiedene Rezeptoren die cannabinoide und serotonerge Neurotransmission verstärkt wird [22]. Zusätzlich werden CBD antioxidative und neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben [6]. In den bisher existierenden wissenschaftlichen Untersuchungen zu CBD wurden Formulierungen wie z. B. als Puder, in einer öligen Lösung, als Tablette oder als Spray sowie auch unterschiedliche Dosierungen (18–1500 mg) benutzt. Zusätzlich muss bedacht werden, dass die Bioverfügbarkeit von CBD sehr gering ist und dass vermutlich höhere Dosierungen erforderlich sind [23]. Ebenso ist bei der Lagerung der Substanz besonders auf die Vermeidung von Lichtexposition und eine stabil niedrige Temperatur zu achten [24].

■ Psychotische Erkrankungen

Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Benutzung von Cannabinoiden und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Psychose feststellen [25]. In großen Untersuchungen, in denen Haar-Analysen durchgeführt wurden,

konnte bezüglich THC eine größere Wahrscheinlichkeit für psychotische Symptome gefunden werden, während für CBD das Gegenteil der Fall war [26, 27]. Trotz der Tatsache, dass eine erhöhte Konzentration von Anandamiden in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurde [28], konnte keine positive Wirkung von CB1-Antagonisten oder inversen Agonisten [29] bei Patienten mit Schizophrenie gefunden werden. Eine Bildgebungsstudie des Gehirns zeigte, dass THC und CBD unterschiedliche Einflüsse auf die Gehirnfunktion ausüben, was die entgegengesetzte Wirkung auf psychotische Symptome erklären könnte [25]. In einer ähnlichen Studie wurde die Aufhebung von THC-induzierten psychotischen Symptomen durch CBD untersucht, wobei sich dies als wirkungsvolle Strategie erwies [30], jedoch nicht repliziert werden konnte [31, 32].

Außerdem konnte dargestellt werden, dass Patienten mit Schizophrenie erhöhte Werte von endogenen Cannabinoiden in verschiedenen Gehirnregionen aufweisen [28, 33]. Zusammenfassend kann aus den bisher vorliegenden Studien angenommen werden, dass THC und CBD entgegengesetzte Wirkungen bezüglich psychotischer Symptome haben könnten. In zwei Fallberichten [34, 35] zeigten Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie mit CBD-Monotherapie bis zu 1500 mg/Tag eine deutliche Verbesserung der psychotischen Symptomatik. In einem direkten Vergleich mit dem Antipsychotikum Amisulprid in einer randomisierten doppelblinden kontrollierten Studie (n = 42), in der CBD und Amisulprid beide in einer Dosierung von 800 mg über eine Dauer von 4 Wochen verabreicht wurden, zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Wirksamkeit bezüglich der Verbesserung von psychotischen Symptomen [36]. In einer zweiten kontrollierten Studie bei schizophrenen Ersterkrankungen konnte für 600 mg CBD kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo gefunden werden [37]. Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte CBD bei Patienten mit einer Erstmanifestation und fand weder einen signifikant positiven Einfluss auf psychotische Symptome noch auf kognitive Funktionen [38].

Zusammenfassend kann aufgrund der geringen Anzahl an Studien und Studienteilnehmern derzeit keine Empfehlung für die CBD-Behandlung einer schizophrenen Erkrankung ausgesprochen werden.

■ Angststörungen

Die angstlösende Wirkung von CBD wird unter anderem der Modulation von CB1-Rezeptoren und von Serotonin 1A-Rezeptoren zugeschrieben [39]. Im Tierversuch konnte die angstlösende Wirkung bestätigt werden [40]. Die meisten Studien, bei denen CBD zur Reduzierung der zuvor induzierten Angstsymptome an gesunden Kontrollen untersucht wurden, zeigten unter CBD eine Besserung [41–43]. Bisher existieren nur zwei kontrollierte randomisierte Studien, die eine anxiolytische Wirkung von CBD bei Patienten mit Sozialphobie untersuchten. Beide zeigten eine signifikante Reduktion der Angstsymptomatik im Vergleich zu Placebo [44, 45]. Jedoch ist anzumerken, dass in den vorliegenden Studien keine Langzeiteffekte untersucht wurden und dass die untersuchte Patientengruppe sehr klein war.

■ Affektive Störungen

Aus Tierversuchen gibt es Hinweise auf einen potentiell antidepressiven Effekt von CBD, der mit einer Wirkung an CB1- und Serotonin 1A-Rezeptoren in Zusammenhang gebracht wurde [46, 47]. Klinisch gibt es bisher jedoch keine Hinweise für eine Wirksamkeit von CBD bei depressiven Erkrankungen. Bisweilen berichten Patienten mit einer bipolaren Störung darüber, dass das Rauchen von Cannabis zu einer Linderung von depressiven oder manischen Symptomen führt. Es gibt jedoch keine systematische Studie zur Erforschung des tatsächlichen klinischen Effekts von CBD oder auch THC bei bipolaren Störungen. Es existieren lediglich Fallberichte, die jedoch nicht konklusiv sind [48].

■ Suchterkrankungen

Das Endocannabinoidsystem wurde mit neuronalen Netzwerken assoziiert, die für Suchterkrankungen relevant sind [49]. So wurden Endocannabinoide auch mit zentralen Mechanismen der Suchtentwicklung in Zusammenhang gebracht, wie zum Beispiel dem Erwerb und Beibehalten von mit Sucht verbundenen Verhaltensweisen oder neuroplastischen Veränderungen, die in Tiermodellen der Sucht beschrieben wurden [50, 51]. Über THC ist bekannt, dass es die dopaminerge Signaltransmission steigert, während Untersuchungen zu CBD lediglich Hinweise dafür geliefert haben, dass CBD über Serotonin 1A-Rezeptoren die Stressreaktion und impulsives Verhalten abschwächt [39, 52–54].

Derzeit sind einige laufende Studien bezüglich Opiat- und Kokainmissbrauchsstörungen registriert, zu denen es jedoch noch keine veröffentlichten Ergebnisse gibt. Lediglich eine Studie zu Nikotinmissbrauchsstörungen zeigte in einem Placebo-kontrollierten Design mit inhalativem CBD eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante, 40-prozentige Reduktion der gerauchten Zigaretten pro Tag, wobei der Effekt jedoch nur für wenige Tage anhielt [55]. Eine weitere Untersuchung lässt vermuten, dass CBD bei remittierten Patienten mit Heroingebrauchsstörung zu einem reduzierten Verlangen nach der Substanz führt [56].

Bezüglich Cannabismissbrauch und Cannabisentzug stellt sich die Datenlage etwas positiver dar. In einigen Fallberichten zeigte CBD positive Auswirkungen auf Entzugssymptome und Konsumverhalten im Rahmen einer vorübergehenden Gabe [57–59]. In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit reinem CBD wurde im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion von 66 % der Entzugssymptome (z. B. Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen und Craving) gezeigt [60], während in einer Open-label-Pilotstudie mit dem THC/CBD-Kombinationspräparat Sativex® eine Verringerung des Cannabiskonsums um etwa zwei Drittel erreicht wurde [61]. Für den Cannabisentzug kann deshalb zumindest eine vorsichtige Empfehlung für CBD gegeben werden. Daten für eine langfristige CBD-Gabe zur Vermeidung von Rückfällen existieren noch nicht.

Die zum Teil interessanten grundlagenwissenschaftlichen Resultate bedürfen weiterer methodisch sorgfältig geplanter klinischer Studien, um die Relevanz für die Behandlung psychischer Erkrankungen zu prüfen.

■ Diskussion

In der Grundlagenwissenschaft wird das Endocannabinoidsystem seit längerer Zeit ausführlich untersucht [10–17] und lässt interessante Zusammenhänge für die Entstehung, den Verlauf und die Behandlung von psychiatrischen Krankheitsbildern vermuten, die jedoch in weiteren Schritten translationaler Forschung erst ebenso gründlich untersucht werden sollten.

Basierend auf theoretischen Überlegungen und auf Tierversuchen entstand die Hypothese, dass CBD über CB1- und CB2-Rezeptoren und über die indirekte Wirkung auf neuronale Netzwerke und andere Neurotransmittersysteme psychiatrische Symptome verbessern könnte. Die bisherige Datenlage bezüglich der Wirkung bei Menschen mit psychiatrischen Störungen erlaubt keine eindeutigen Empfehlungen für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen, ausgenommen das Cannabis-Entzugssyndrom.

Neben einer geringen Anzahl an Studien gibt es noch weitere Limitationen für die Empfehlung von CBD bei psychiatrischen Erkrankungen. Einerseits ist das Design der bisherigen Studien sehr heterogen, sodass eine Vergleichbarkeit kaum möglich ist. Zum einen wurden unterschiedliche Dosierungen (18–1500 mg), Formulierungen und Verabreichungsschemata angewandt. Außerdem wurde zum Teil von THC/CBD-Kombinationspräparaten Gebrauch gemacht. In andere Studien wiederum wurden keine Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen eingeschlossen, sondern unspezifische Symptome bei gesunden Personen aufgezeichnet, beziehungsweise durch andere Substanzen (wie z. B. THC) Symptome wie Angst induziert, die dann durch CBD reduziert werden konnten. Auch die Dauer der CBD-Verabreichung wies in den vorliegenden Studien erhebliche Unterschiede auf. Zusätzliche Therapien psychosozialer, psychotherapeutischer oder psychopharmakologischer Natur wurden in manchen Fallberichten oder Studien gleichzeitig zur CBD-Behandlung verabreicht, was die Interpretierbarkeit zusätzlich erschwert.

Systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Thema kommen zum Schluss, dass aufgrund der geringen Datenqualität nur eine sehr begrenzte Aussage aus vorhandenen Studienergebnissen abzuleiten sind [1, 21, 62]. Bis auf den Cannabisentzug, der mit einem Evidenzgrad B zu bewerten ist (zumindest eine randomisiert-kontrollierte Studie vorhanden), gibt es nur sehr eingeschränkte Empfehlungen für die Behandlung von Schizophrenie, Nikotingebrauchsstörung, Angststörungen und sozialer Phobie. Für affektive Störungen wie depressive oder bipolare Störungen hingegen kann noch überhaupt keine Empfehlung ausgesprochen werden. Wenngleich für manifeste psychiatrische Symptome keine deutlichen CBD-Effekte gezeigt werden konnten, trägt die Tatsache, dass viele Menschen die leicht sedierende und anxiolytische Wirkkomponente schätzen, zur kommerziellen Verbreitung von CBD bei.

Unerwünschte Begleiterscheinungen wurden in vielen wissenschaftlichen Arbeiten nur in geringem Ausmaß und auch nicht systematisch erhoben. Beispielsweise geht nicht hervor, welchen metabolischen Veränderungen CBD unterliegt oder ob es die Leber- oder Nierenfunktion beeinflusst. Aus diesem Grund kann auch zur Sicherheit von CBD keine eindeutige

Aussage getroffen werden. Prinzipiell wird CBD in den bisherigen Arbeiten aber als sicher und nebenwirkungsarm beschrieben [20], wobei als häufigste Nebenwirkungen Schwindel und Sedierung angegeben werden. Dennoch sollten zukünftige wissenschaftliche Arbeiten zur Untersuchung von CBD eine genauere und systematische Aufzeichnung von Nebenwirkungen beinhalten, besonders im Hinblick auf Interaktions- und metabolische Effekte.

■ Relevanz für die Praxis

- Cannabidiol (CBD) wirkt wie das bekanntere Delta-Tetrahydrocannabinol (THC) über CB1- und CB2-Rezeptoren und über andere Signalwege; der genaue Wirkmechanismus muss jedoch noch untersucht werden.
- Im Vergleich zu THC verspricht man sich von CBD weniger psychotomimetische Effekte und einen positiven Effekt auf psychiatrische Symptome.
- Bisher gibt es noch zu wenige und zu uneinheitliche Studien, um eine eindeutige Empfehlung für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen geben zu können; lediglich für CBD bei Cannabisentzugssyndrom kann eine vorsichtige Empfehlung ausgesprochen werden.
- Das Sicherheitsprofil von CBD dürfte zufriedenstellend sein; als häufigste Nebenwirkungen werden Schwindel und Sedierung berichtet; jedoch ist die Datenlage, etwa hinsichtlich Interaktionen und metabolischen Effekten, auch hier nicht ausreichend, um Verträglichkeit und Sicherheit hinreichend zu beurteilen.

■ Danksagung

Wir bedanken uns bei Prof. Dr. Tibor Harkany vom Zentrum für Hirnforschung, Abteilung für Molekulare Neurowissenschaften der Medizinischen Universität Wien, für seine hilfreichen Kommentare und Korrekturen der vorliegenden Arbeit.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Dr. med. univ. et scient. med. Ana Weidenauer



Von 2007 bis 2013 Humanmedizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. 2010–2013 Diplomarbeit an der Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bei Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Pezawas zum Thema „Impact of HTR1A on working memory-related brain regions“. 2014–2021 Doktoratsstudium der angewandten medizinischen Wissenschaften n790 „Clinical Neuroscience“, Medizinische Universität Wien (Supervisor: Ao. Univ.-Prof. Dr. Matthäus Willeit).

Seit April 2015 Anstellung als Ärztin in Facharztbildung im Sonderfach „Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin“ an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Wien, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie. Seit 2015 Psychotherapeutische Ausbildung an der MUW (Basiscurriculum), seit 2017 Ausbildung Systemische Psychotherapie.

Wissenschaftliches Arbeitsgebiet: Dopaminsystem bei Gesunden und bei Patienten mit Schizophrenie.

Literatur:

1. Khoury JM et al. Is there a role for cannabidiol in psychiatry? *World J Biol Psychiatr* 2019; 20: 101–16.
2. Zagzoog A et al. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from *Cannabis sativa*. *Sci Rep* 2020; 10: 20405.
3. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 833.
4. Stella N, Schweitzer D, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that

- modulates long-term potentiation. *Nature* 1997; 388: 773–8.
5. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatr* 2016; 79: 516–25.
 6. Campos AC et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res* 2016; 112: 119–27.
 7. Mechoulam R, Gaoni Y, Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic and cannabigerolic acids. *Tetrahedron* 1965; 21: 1223–9.
 8. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 168: 1–51.
 9. Metna-Laurent M et al. Cannabinoid-induced tetrad in mice. *Curr Protoc Neurosci* 2017; 80: 9.59.1–9.59.10.
 10. Harkany T, Mackie K, Doherty P. Wiring and firing neuronal networks: endocannabinoids take center stage. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 338–45.
 11. Keimpema E, Calvigioni D, Harkany D. Endocannabinoid signals in the developmental programming of delayed-onset neuropsychiatric and metabolic illnesses. *Biochem Soc Trans* 2013; 41: 1569–76.
 12. Keimpema E, et al. Nerve growth factor scales endocannabinoid signaling by regulating monoacylglycerol lipase turnover in developing cholinergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 1935–40.
 13. Romanov RA et al. Molecular design of hypothalamus development. *Nature* 2020; 582: 246–52.
 14. Keimpema E, Mackie K, Harkany T. Molecular model of cannabis sensitivity in developing neuronal circuits. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 551–61.
 15. Beiersdorf J et al. Adverse effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on neuronal bioenergetics during postnatal development. *JCI Insight* 2020; 5: e135418.
 16. Keimpema E et al. The molecular interplay between endocannabinoid and neurotrophin signals in the nervous system and beyond. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 334–43.
 17. Harkany T, Zeilhofer HU, Cattaneo A. Neurotrophin and endocannabinoid interactions in the neurobiology of pain. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 331–3.
 18. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Therap Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 241–54.
 19. Karniol IG et al. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9 - tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* 1974; 28: 172–7.
 20. Bergamaschi MM et al. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 237–49.
 21. Whiting PF et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2456–73.
 22. Lee JLC et al. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 3242–56.
 23. Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* 2002; 42 (S1): 11S–19S.
 24. Fraguas-Sánchez AI et al. Stability characteristics of cannabidiol for the design of pharmacological, biochemical and pharmaceutical studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020; 1150: 122188.
 25. Bhattacharyya S et al. Opposite effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 764–74.
 26. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatr* 2008; 192: 306–7.
 27. Schubart CD et al. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* 2011; 130: 216–21.
 28. Leweke FM et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10: 1665–9.
 29. Meltzer HY et al. Placebo-controlled evaluation of four novel compounds for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatr* 2004; 161: 975–84.
 30. Winton-Brown TT et al. Modulation of auditory and visual processing by delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: an fMRI study. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1340–8.
 31. Hallak JE et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2011; 35: 198–202.
 32. Englund A et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 19–27.
 33. Eggen SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 2008; 65: 772–84.
 34. Zuardi AW et al. Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatr* 1995; 56: 485–6.
 35. Zuardi AW et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 683–6.
 36. Leweke FM et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatr* 2012; 2: e94.
 37. Leweke FM. The endocannabinoid system in schizophrenia – a mechanistically new approach to its pathophysiology and treatment. *International Congress on Schizophrenia Research, Florida, USA. Schizophr Bull* 2013; 39: 341.
 38. Ghabrash MF et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis among patients with schizophrenia and other primary psychotic disorders: A systematic review with a risk of bias assessment. *Psychiatry Res* 2020; 286: 112890.
 39. Campos AC, Ferreira FR, Guimaraes FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1501–10.
 40. Blessing EM et al. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics* 2015; 12: 825–36.
 41. Zuardi AW et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol (Berl)* 1982; 76: 245–50.
 42. Zuardi AW et al. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol* 1993; 7 (1 Suppl): 82–8.
 43. Crippa JA et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 417–26.
 44. Crippa JA et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 121–30.
 45. Bergamaschi MM et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacol* 2011; 36: 1219–26.
 46. Zanelati TV et al. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 122–8.
 47. Sartim AG, Guimaraes FS, Joca SR. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res* 2016; 303: 218–27.
 48. Zuardi A et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 135–7.
 49. Sagheddu C et al. Endocannabinoid signaling in motivation, reward, and addiction: influences on mesocorticolimbic dopamine function. *Int Rev Neurobiol* 2015; 125: 257–302.
 50. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 263–84.
 51. Heifets BD, Castillo PE. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 283–306.
 52. Russo EB et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res* 2005; 30: 1037–43.
 53. Gomes FV, Resstel LB, Guimaraes FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. *Psychopharmacol (Berl)* 2011; 213: 465–73.
 54. Breuer A et al. Fluorinated cannabidiol derivatives: enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. *PLoS One* 2016; 11: e0158779.
 55. Morgan CJ et al. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav* 2013; 38: 2433–6.
 56. Hurd YL et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 911–22.
 57. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: a case report. *Integr Med (Encinitas)* 2015; 14: 31–5.
 58. Freeman TP et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 865–74.
 59. Crippa JA et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 162–4.
 60. Allsop DJ et al. Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 281–91.
 61. Trigo JM et al. Sativex associated with behavioral-relapse prevention strategy as treatment for cannabis dependence: a case series. *J Addict Med* 2016; 10: 274–9.
 62. Black N et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 995–1010.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)