

Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf

Kopf- und Neurozentrum

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Christian Gerloff

**Cannabinoide in der Parkinson-Therapie –
Eine fragebogenbasierte Umfrage unter Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ferhat Yenilmez

aus Hamburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.03.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Wolfgang Hamel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Carsten Buhmann

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Grundlagen zum Parkinson-Syndrom.....	2
1.3 Cannabinoide und das Endocannabinoid-System (ECS)	3
1.4 Cannabis in der Behandlung des Parkinson-Syndroms	4
1.5 Studienziele.....	5
3. Material und Methoden	6
3.1 Studiendesign.....	6
3.1.1 Bundesweite Umfrage	6
3.1.2 Umfrage am UKE	7
3.2 Selbstentwickelter Fragebogen	7
3.2.1 Demografie.....	8
3.2.2 Wissens- / Informationsstand	8
3.2.3 Cannabisanwendung (Interesse/Erfahrungen).....	8
3.2.4 Wirksamkeit / Verträglichkeit	9
3.3 Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe	10
3.4 Statistische Methoden	10
4. Ergebnisse.....	11
4.1 Rücklauf der Fragebögen.....	11
4.2 Stichprobenbeschreibung.....	12
4.2.1 Demografie.....	12
4.2.2 Wissens- / Informationsstand	14
4.2.3 Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen).....	15
4.2.4 Wirksamkeit/Verträglichkeit.....	19
4.3 Vergleich User vs. Non-User	26
4.3.1 Demografie.....	26
4.3.2 Wissen / Information	29
4.3.2 Angst vor Abhängigkeit	30
5. Diskussion	31
5.1 Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe	31
5.2 Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen).....	34
5.3 Wirksamkeit / Verträglichkeit	36
5.4 Limitationen	42
5.5 Fazit und Ausblick	43

6. Zusammenfassung	45
6.1 Abstract	46
7. Literaturverzeichnis.....	47
8. Anhang	51
8.1 Abkürzungsverzeichnis	51
8.2 Tabellenverzeichnis.....	52
8.3 Abbildungsverzeichnis.....	53
8.4 Selbsterstellter Fragebogen	54
9. Danksagung	56
10. Lebenslauf	57
11. Eidesstattliche Versicherung	58

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Mit dem Inkrafttreten des vom Deutschen Bundestag im März 2017 beschlossenen Gesetzes zur „Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ haben schwerwiegend erkrankte Menschen einen Anspruch auf eine Verordnung von medizinischem Cannabis, sofern bei ihnen

1. eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung
 - a. nicht zur Verfügung steht oder
 - b. im Einzelfall nach der begründeten Einschätzung der behandelnden Vertragsärztin oder des behandelnden Vertragsarztes unter Abwägung der zu erwartenden Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung des Krankheitszustandes der oder des Versicherten nicht zur Anwendung kommen kann
2. eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder auf schwerwiegende Symptome besteht.

(Auszug § 31 Abs. 6 SGB V)

Vertragsärzten jeder Fachrichtung wird somit die Möglichkeit gegeben, medizinisches Cannabis (MC) bei bestimmten Patienten mit verschiedenen Erkrankungen zu Lasten der Krankenkassen zu verordnen, da die Gesetzesänderung eine Einschränkung auf bestimmte Indikationen nicht vorsieht. Aus diesem Grund ist diese Gesetzesänderung auch für Parkinson-Patienten relevant, weil eine leitliniengerechte Therapie nicht immer Lebensqualität-beeinträchtigende Symptome zufriedenstellend verbessern kann und/oder mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist und somit die Voraussetzungen für eine Verordnung im Einzelfall nicht selten erfüllt sind.

Bisher ist jedoch unklar, wie die Einstellung der Patienten zu diesem Thema ist, ob sie über die Möglichkeit dieser Therapie informiert sind und diese als potenziell nützlich oder gefährlich erachten und wie häufig und mit welchem Erfolg eine derartige Therapie bereits probiert wurde.

Diese Studie verfolgt daher das Ziel, die Sicht von Parkinson-Patienten in Deutschland zum Thema MC repräsentativ darzustellen und zudem die Häufigkeit, Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits stattgefundener Cannabisanwendungen zu erfassen.

1.2 Grundlagen zum Parkinson-Syndrom

Unter dem Oberbegriff Parkinson-Syndrom (PS) werden verschiedene neurodegenerative Erkrankungen zusammengefasst, welche sich anhand ihrer Ätiologie in vier Gruppen unterteilen lassen:

- Idiopathisches Parkinson-Syndrom
- Genetische Formen des Parkinson-Syndroms
- Atypische Parkinson-Syndrome
- Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome

(DGN Leitlinien 2016)

Mit 75% ist das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) die häufigste Form (Mumenthaler, M. und Mattle, H. 2008). Die dem IPS zugrunde liegende Degeneration dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra stellt einen langwierigen Prozess dar und kann Jahrzehnte in Anspruch nehmen, bis sich erste Symptome zeigen (Galvan und Wichmann 2008).

In Deutschland sind, einschließlich von Frühstadien, etwa 400.000 Menschen von Parkinson betroffen (DGN 2019). Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz nehmen mit steigendem Alter zu. Aufgrund der in den meisten Ländern steigenden Lebenserwartung und dem damit verbundenen demographischen Wandel wird daher für die kommenden Jahre eine deutliche Zunahme der Prävalenz prognostiziert (Dorsey et al. 2007).

Die verschiedenen PS werden definiert durch das Vorliegen einer Akinese und eines der motorischen Kardinalsymptome bestehend aus Rigor, Ruhetremor und posturaler Instabilität, welche in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen können (DGN Leitlinien 2016). Das tatsächliche Spektrum der Symptome ist jedoch meist deutlich größer. Zur typischen Begleitsymptomatik zählen sowohl nicht-motorische Symptome wie Depression, Demenz, Schmerzen, Halluzinationen, Schlafstörungen oder Ängste als auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Levodopa-induzierte Dyskinesien (Schapira et al. 2017).

Obwohl sich die verschiedenen PS durch die motorischen Kardinalsymptome definieren, sind auch die nicht-motorischen Symptome bei den meisten Patienten vorhanden und können die klinische Präsentation stark dominieren (Postuma et al. 2015). Die Entwicklung geeigneter therapeutischer Maßnahmen für diese nicht-

motorischen Symptome stellt eine der größten Herausforderungen in der Behandlung von Parkinson-Patienten dar (Schapira et al. 2017).

In der medikamentösen Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms kommen verschiedene Wirkstoffe zur Anwendung. Grundlage der medikamentösen Therapie ist insbesondere der Ausgleich des Dopaminmangels. Jedoch spielt auch die Degeneration weiterer Hirnregionen bzw. Störungen der entsprechenden Transmittersysteme eine wichtige Rolle in der Therapie. Insbesondere wird der Zelluntergang noradrenerger Neuronen im Locus coeruleus, serotonerger Neuronen in den Raphekernen, cholinergischer Neuronen im Nucleus basalis und in weiteren Transmittersystemen für das Auftreten vieler nicht-motorischer Symptome verantwortlich gemacht (Jellinger 1991). Eingesetzte Medikamente beinhalten unter anderem Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, COMT-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika (DGN Leitlinien 2016).

1.3 Cannabinoide und das Endocannabinoid-System (ECS)

Cannabis ist eine der ältesten bekannten psychotropen Substanzen und wird schon seit Jahrtausenden als Arzneimittel verwendet. Die relevantesten Vertreter der Hanfpflanze sind Cannabis sativa, Cannabis indica und Cannabis ruderalis (Ben Amar 2006).

Cannabis sativa ist eine komplexe Pflanze und enthält mindestens 554 chemische Verbindungen, darunter 113 Phytocannabinoide und 120 Terpene. Das Cannabinoid Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) ist für die psychotrope Wirkung von Cannabis verantwortlich und ist die Verbindung mit der höchsten Konzentration in Cannabis. Am zweithäufigsten ist das nicht-psychotrope Cannabidiol (CBD) enthalten (Aizpurua-Olaizola et al. 2016).

Die Wirkung von Cannabinoiden wird hauptsächlich über die Modulation von Cannabinoid-Rezeptoren (CB-Rezeptoren) vermittelt. Die beiden wichtigsten Rezeptoren des Endocannabinoid-Systems (ECS) sind der CB₁-Rezeptor und der CB₂-Rezeptor (Pertwee et al. 2010). CB₁-Rezeptoren sind vorwiegend im zentralen Nervensystem lokalisiert, insbesondere in den Basalganglien, finden sich jedoch auch in vielen peripheren Geweben und Zelltypen (u.a. Herz- und glatte Muskulatur, Gastrointestinaltrakt etc.). CB₂-Rezeptoren sind vorwiegend in Zellen des

Immunsystems lokalisiert, finden sich jedoch auch im zentralen Nervensystem wie den Basalganglien wieder (Grotenhermen und Müller-Vahl 2012; Kluger et al. 2015).

Die komplexen physiologischen Effekte von Cannabinoiden werden neben der weiten Verbreitung der Cannabinoid-Rezeptoren auch durch deren vielfältigen Eigenschaften erklärt. Für den CB₁-Rezeptor sind Interaktionen mit verschiedenen Neurotransmittern und Neuromodulatoren im zentralen und peripheren Nervensystem bekannt, darunter Acetylcholin, Dopamin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Histamin, Serotonin, Glutamat, Cholecystokinin, D-Aspartat, Glycin und Noradrenalin (Grotenhermen 2005). Durch die Aktivierung des CB₁-Rezeptors wird hierbei insbesondere die Freisetzung der Neurotransmitter aus den Axonterminalen gehemmt (Pfitzer et al. 2005).

THC entfaltet seine Wirkung über die Aktivierung von CB₁ und CB₂ und wirkt somit ähnlich wie die endogenen Cannabinoide Anandamid und 2-Arachidonylglycerol (Pertwee 2008). CBD wirkt hingegen nicht als Agonist an Cannabinoid-Rezeptoren, sondern über verschiedene komplexe Wirkmechanismen. Über einen Antagonismus am CB₁-Rezeptor kann CBD teilweise die über diesen Rezeptor vermittelten Effekte von THC, unter anderem die psychotropen Effekte, hemmen. Zudem kann CBD über die Inhibition der Hydrolyse von Anandamid dessen Konzentration steigern und wirkt zudem über eine Stimulation von Vanilloid-Rezeptoren (TRPV1 und TRPV2), 5-HT_{1a}, α 3- und α 1-Glycin-Rezeptoren, womit CBD auch auf das serotonerge und schmerzleitende System wirkt (Mainka et al. 2018; O'Sullivan und Kendall 2010; Kluger et al. 2015).

Heutzutage stehen viele verschiedene Cannabispräparate zum medizinischen Gebrauch zur Verfügung. In Deutschland können Cannabisblüten, Cannabisextrakte und synthetische Cannabinoide mit unterschiedlichen Konzentrationen von THC und CBD verschrieben werden (Review: Mainka et al. 2018). Viele medizinische Cannabispräparate basieren insbesondere auf dem Effekt von THC (Pertwee 2009). Jedoch stellen auch reine CBD-Präparate eine Therapieoption dar und waren auch schon vor der Gesetzesänderung legal und ohne eine Verordnung durch einen Arzt in Deutschland erhältlich.

1.4 Cannabis in der Behandlung des Parkinson-Syndroms

Bereits seit einigen Jahren wird Cannabis in der Behandlung spastischer Lähmungen und von Krämpfen im Rahmen einer Erkrankung an multipler Sklerose (MS)

verwendet. Präklinische Forschung deutet darauf hin, dass auch bei anderen neurologischen Krankheitsbildern wie dem Parkinson-Syndrom ein deutliches therapeutisches Potenzial besteht (Aymerich et al. 2018; Kluger et al. 2015; Basavarajappa et al. 2017). In verschiedenen Studien wurden anhand von Tiermodellen unter anderem neuroprotektive Eigenschaften von Cannabis beim PS beschrieben (Kluger et al. 2015). Einige klinische Studien beschreiben positive Effekte für sowohl motorische als auch nicht-motorische Symptome im Rahmen des PS (Reviews: Buhmann et al. 2019; Mainka et al. 2018). Allerdings sind sowohl die Güte dieser Studien als auch die eingeschlossenen Fallzahlen gering und es fehlen größere randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Die Nutzung von Cannabinoiden in der Behandlung des PS und anderer neurodegenerativer Erkrankungen ist ein Thema, das in den letzten Jahren deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen hat. Verstärkt durch teilweise spektakuläre Medienberichte und die zunehmende Legalisierung von Cannabis in vielen Ländern wird es in den kommenden Jahren höchstwahrscheinlich zu einer deutlichen Steigerung der Nachfrage an Cannabis kommen. Dies könnte für behandelnde Neurologen eine große Herausforderung darstellen, da die zu fordernden RCT vermutlich in der nächsten Zeit nicht durchgeführt werden, da es sich in diesem besonderen Fall um einen bereits (ohne RCT) zugelassenen Wirkstoff handelt und somit ein Hersteller keine solche Studie mehr vorlegen muss. Somit besteht ein Mangel an Wissen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabinoiden sowie deren unterschiedliche Applikationswege und Wirkstoffe bei Parkinson (Reviews: Gandor und Ebersbach 2017; Buhmann et al. 2019).

1.5 Studienziele

In dieser Studie soll dargestellt werden,

- wie gut Parkinson-Patienten in Deutschland über die rechtlichen Möglichkeiten einer Nutzung von Cannabis und verschiedene medizinische Anwendungsmöglichkeiten und Wirkstoffe von Cannabis informiert sind,
- wie groß das Interesse an einer Anwendung von Cannabis ist und welche Applikationswege hierbei am ehesten in Frage kommen würden,

- wie häufig Cannabis bereits zur Symptombehandlung genutzt wurde und welche Applikationswege und Wirkstoffe hierbei zum Einsatz gekommen sind,
- wie wirksam und verträglich Cannabis in der Behandlung des PS ist und ob es hierbei Unterschiede zwischen verschiedenen Applikationswegen / Wirkstoffen gibt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Es wurde eine bundesweite Umfrage unter Parkinson-Patienten anhand eines selbstentwickelten Fragebogens durchgeführt. Die Patienten wurden bezüglich ihres Wissens und ihrer Einstellung zur medizinischen Anwendung von Cannabis, sowie zu bereits stattgefundenen Anwendungen und den hierbei gemachten Erfahrungen befragt.

Zusätzlich zur bundesweiten Umfrage wurden für die Studie konsekutiv Patienten der Parkinson-Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) rekrutiert. Diese Patienten dienten als Kontrollgruppe und wurden genutzt, um die Repräsentativität der bundesweit erhobenen Daten zu beurteilen, da anzunehmen war, dass an der bundesweiten Umfrage insbesondere Personen teilnehmen würden, die an einer Cannabisanwendung interessiert sind oder bereits Erfahrungen mit Cannabis gemacht haben.

Die Erhebung und Auswertung der studiengegenständlichen Patientendaten erfolgten vollständig anonym. Da die Daten somit keinem Menschen zugeordnet werden konnten, stellte die durchgeführte Studie kein „Forschungsvorhaben am Menschen“ im Sinne des § 9 Abs. 2 des Hamburgischen Kammergesetzes für die Heilberufe dar und fiel auch nicht unter die nach § 15 Abs. 1 der Berufsordnung für Hamburger Ärzte und Ärztinnen beratungspflichtigen Forschungsvorhaben. Eine Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg war somit nicht erforderlich. Eine entsprechende Bestätigung dieses Umstandes wurde durch die Ethik-Kommission gegeben (Referenznummer WF-008/19).

3.1.1 Bundesweite Umfrage

Die Durchführung der bundesweiten Umfrage fand mit Unterstützung der Deutschen Parkinson Vereinigung e.V. (dPV) statt. Als größte Vereinigung von Parkinson-

Patienten im deutschsprachigen Raum verschickt die dPV vierteljährlich ihre Mitgliedszeitschrift „Leben mit Zukunft“ mit einer Auflage von 24.000 an Mitglieder in ganz Deutschland. Dieser Zeitschrift wurde in Ausgabe Nr. 148, welche in der 13. Kalenderwoche 2019 verschickt wurde, der Fragebogen mit der Möglichkeit der Herausstrennung (durch Perforation im Papier) beigelegt. Anhand eines Informationsblattes erhielten die Patienten allgemeine Informationen zum Hintergrund der Studie und wurden darum gebeten, den anonym ausgefüllten Fragebogen bis zum 12. Mai 2019 an die dPV zurückzusenden. Hierfür wurde ein vorfrankierter Briefumschlag beigelegt, dessen Kosten von der dPV übernommen wurden. Für die Studie wurden nur Fragebögen berücksichtigt, die bis zum Ende des Studienzeitraumes (12. Mai 2019) zurückgesendet wurden.

3.1.2 Umfrage am UKE

Die Umfrage in der Parkinson-Ambulanz des UKE wurde vom 4. März bis zum 21. April 2019 durchgeführt. Innerhalb der Sprechstunde wurden hierbei konsekutiv alle behandelten Patienten auf die Studie aufmerksam gemacht und um ihre Teilnahme gebeten. Ihnen wurden die gleichen Informationen und der gleiche Fragebogen zur Verfügung gestellt wie in der bundesweiten Umfrage. Insgesamt wurden 250 Fragebögen ausgegeben. Diese wurden im Anschluss an die Sprechstunde im Aufenthaltsraum der Parkinson-Ambulanz anonym ausgefüllt und in einer verschlossenen Box gesammelt, die etwa jede zweite Woche geleert wurde.

3.2 Selbstentwickelter Fragebogen

Der selbstentwickelte Fragebogen beinhaltete insgesamt 16 Fragenkategorien mit 25 Einzelfragen, wobei fünf Fragen eine Mehrfachauswahl aus den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten zuließen und entsprechend gekennzeichnet wurden. Der Fragebogen wurde in vier Abschnitte aufgeteilt. Jeder Abschnitt wurde von einer fettgedruckten Erläuterung zum Inhalt der Fragen angeführt. Fragen und Antwortmöglichkeiten wurden zum Teil durch kurze Erklärungen oder Beispiele näher beschrieben.

Thematisch deckten die vier Abschnitte folgende Dimensionen ab:

- Fragen zur Person und der Parkinson-Erkrankung der Studienteilnehmer („Demografie“)

- Fragen zum Wissen über Cannabis und dessen Anwendungsmöglichkeit bei Parkinson („Wissens- / Informationsstand“)
- Fragen zu vergangenen Anwendungen und der Einstellung zum Gebrauch von Cannabis bei Parkinson („Anwendung / Erfahrung“)
- Fragen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabis bei Parkinson („Wirksamkeit / Verträglichkeit“)

3.2.1 Demografie

Im ersten Abschnitt des Fragebogens wurden insgesamt sieben Fragen gestellt und hierbei folgende Daten erfasst:

- Geschlecht [männlich, weiblich]
- Alter [Freitextantwort]
- Wohnort [Einwohnerzahl: <20.000, 20.000-100.000, 100.000-500.000, >500.000]
- Form des Parkinson-Syndroms (PS) [Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Atypisches Parkinson-Syndrom, „Ich weiß nicht“, „Andere“ (z.B. genetisch)]
- Zeit vom Auftreten der ersten motorischen Symptome [Freitextantwort]
- Zeit seit der Diagnose durch den Arzt [Freitextantwort]
- Vorhandene Symptome [17 vorgegebene Antwortmöglichkeiten, zusätzliche Antwortmöglichkeit „Anderes“ für eigene Ergänzungen (Mehrfachantworten möglich)]

3.2.2 Wissens- / Informationsstand

Im zweiten Abschnitt des Fragebogens wurden insgesamt drei Fragen gestellt. Die Studienteilnehmer sollten dabei im dichotomen Antwortformat (Ja/Nein – Fragen) angeben, ob sie über folgende Sachverhalte informiert sind:

- Die Möglichkeit der legalen und medizinischen ärztlichen Verschreibung von Cannabis-Produkten für Parkinson-Patienten in Deutschland
- Das Vorhandensein verschiedener medizinischer Anwendungsmöglichkeiten (z.B. Inhalieren, Kapseln, Spray)
- Den Unterschied zwischen Cannabis THC und CBD

3.2.3 Cannabisanwendung (Interesse/Erfahrungen)

Im dritten Abschnitt des Fragebogens wurden insgesamt sieben Fragen gestellt und hierbei folgende Daten erhoben:

- Wurde jemals Cannabis probiert [Ja/Nein]

Falls ja:

- Frequenz [einmalig, gelegentlich, häufig/regelmäßig]
- Wurde jemals Cannabis aufgrund der Parkinson-Erkrankung probiert [Ja/Nein]

Falls ja:

- Wirkstoff [THC, CBD, Beides, „Ich weiß nicht“]
- Anwendungsform [6 vorgegebene Antwortmöglichkeiten, zusätzliche Antwortmöglichkeit „Anderes“ für eigene Ergänzungen (Mehrfachantworten möglich)]

Falls nein:

- Besteht Interesse an einer Anwendung [Ja/Nein]

Falls ja:

- Präferierte Anwendungsform [5 vorgegebene Antwortmöglichkeiten, zusätzliche Antwortmöglichkeit „Anderes“ für eigene Ergänzungen (Mehrfachantworten möglich)]

3.2.4 Wirksamkeit / Verträglichkeit

Der vierte Abschnitt des Fragebogens enthielt insgesamt acht Fragen und sollte nur von denjenigen Studienteilnehmern beantwortet werden, die bereits Cannabis aufgrund ihrer Parkinson-Erkrankung probiert haben. Folgende Daten wurden hierbei erhoben:

- Hat Cannabis geholfen [Ja/Nein]

Falls ja:

- Produkt/Anwendungsform, die geholfen hat [Freitextantwort]
- Wirkung im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten [besser, gleich, schlechter]
- Symptome bei denen Cannabis geholfen hat [17 vorgegebene Antwortmöglichkeiten, zusätzliche Antwortmöglichkeit „Anderes“ für eigene Ergänzungen (Mehrfachantworten möglich)]

- Wurde Cannabis vertragen [Ja/Nein]
- Welche unerwünschten Wirkungen/Nebenwirkungen wurden bemerkt [10 vorgegebene Antwortmöglichkeiten (darunter auch „keine“), zusätzliche

Antwortmöglichkeit „Anderes“ für eigene Ergänzungen (Mehrfachantworten möglich)]

- Nebenwirkung die zum Abbruch der Anwendung geführt hat [Antwortmöglichkeit „keine“ oder „diese:“ (mit der Möglichkeit einer handschriftlichen Ergänzung)]
- Angst vor einer körperlicher und/oder psychischen Abhängigkeit bei Verwendung von Cannabis [Ja/Nein]

(vollständiger Fragebogen: siehe Anhang 8.4)

3.3 Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe

Die Beurteilung der Repräsentativität der erhobenen Stichprobe erfolgte mittels eines statistischen Vergleichs der bundesweit erhobenen Daten mit den Daten, die am UKE erhoben wurden. Insbesondere wurden hierbei die beiden Hypothesen überprüft, dass

- a) das Interesse an einer Cannabisanwendung und/oder
- b) vergangene oder aktuelle Cannabisanwendungen

zu einer vermehrten Studienteilnahme in der bundesweiten Umfrage geführt haben.

Um weitestgehend auszuschließen, dass die Umfrage am UKE nicht selbst einer solchen Selbstselektion der Studienteilnehmer unterlag, wurde für die Umfrage am UKE eine Rücklaufquote von >70% als Voraussetzung für den Gruppenvergleich definiert.

Weiterhin wurde überprüft, ob die Angaben zur Wirkung und Verträglichkeit von Cannabis weitestgehend übereinstimmen.

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 23 durchgeführt. Tabellen und Grafiken wurden mit SPSS und dem Programm Excel 2003 (Firma Microsoft[®], Redmond, WA, USA) erstellt.

Die Angaben der Studienteilnehmer wurden auf ihre Plausibilität geprüft und unplausible Angaben wurden als fehlend definiert. Dazu zählten größtenteils Mehrfachantworten und/oder handschriftliche Antworten bei Fragen, bei denen dies nicht vorgesehen war.

Die Daten wurden anhand deskriptiver Statistiken und Häufigkeitsverteilungen ausgewertet. Bei den Gruppenvergleichen wurden die Mittelwerte von intervallskalierten Variablen mit dem t-Test auf Signifikanz getestet. Für nominalskalierte Variablen wurden die Häufigkeiten verglichen und mit dem Chi² - Test nach Pearson auf Signifikanz getestet, bei erwarteten Häufigkeiten <5 wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% (p-Wert <0,05) festgelegt.

Um den Einfluss von Patientendaten auf die Häufigkeit der Cannabisnutzung genauer zu evaluieren, wurde bei signifikanten Zusammenhängen im Chi²-Test durch paarweise Einzelvergleiche (Vergleich der Spaltenanteile / Z-Test) ermittelt, zwischen welchen Kategorien ein signifikanter Unterschied bestand. Das Signifikanzniveau wurde dabei nach der Bonferroni-Methode für Mehrfachvergleiche angepasst.

Fehlende Werte einzelner Variablen variierten zwischen den Fragen und wurden nicht in den statistischen Berechnungen berücksichtigt (paarweiser Fallausschluss / available case approach).

4. Ergebnisse

4.1 Rücklauf der Fragebögen

Insgesamt wurden 1126 der 24.000 bundesweit versendeten Fragebögen zurückgesendet, wobei alle innerhalb des Studienzeitraumes eintrafen. Somit wurde in der bundesweiten Umfrage eine Rücklaufquote von 4,7% erreicht. Von der statistischen Auswertung wurden hierbei drei Fragebögen ausgeschlossen. Einer enthielt keinerlei demografische Daten. Ein Fragebogen wurde ausgeschlossen, da er von der Ehefrau des bereits verstorbenen Parkinsonpatienten ausgefüllt wurde (mit entsprechendem handschriftlichem Vermerk auf dem Fragebogen). Ein Fragebogen wurde ausgeschlossen, da er stark kontradiktierende Antwortkombinationen enthielt. Der Studienteilnehmer gab hierbei an, noch nie Cannabis probiert zu haben, beantwortete jedoch alle Fragen zur Wirkung von Cannabis. Es standen daher insgesamt 1123 Fragebögen der bundesweiten Umfrage für die statistische Auswertung zur Verfügung.

Von den 250 in der Parkinson-Ambulanz des UKE verteilten Fragebögen konnten 225 wieder eingesammelt werden, wodurch eine Rücklaufquote von 90,0% erreicht wurde. Dabei konnten alle Fragebögen für die statistische Auswertung verwendet werden. Die

Voraussetzung für einen Gruppenvergleich zur Überprüfung der Repräsentativität der bundesweit erhobenen Daten wurde somit erfüllt.

4.2 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden die Daten von 1348 Studienteilnehmern ausgewertet, welche sich zu einem Anteil von 83,3% aus der bundesweiten Umfrage („dPV“ n=1123) und 16,7% aus der Umfrage in der Parkinson-Ambulanz des UKE (n=225) zusammensetzten.

4.2.1 Demografie

Tabelle 1 zeigt die demografischen Daten der beiden Gruppen und der gesamten Stichprobe. Insgesamt nahmen 737 (54,7%) männliche und 609 (45,2%) weibliche Personen an der Studie teil, während zwei Teilnehmer (0,1%) keine Angabe zum Geschlecht machten. Das Durchschnittsalter betrug 71,6 ($\pm 8,9$) Jahre mit einer Spannweite von 33 bis 92 Jahren. Die Erkrankungsdauer betrug durchschnittlich 11,6 ($\pm 7,2$; <1 - 52) Jahre und die Diagnose durch einen Arzt wurde durchschnittlich vor 10,3 ($\pm 7,8$; <1 - 42) Jahren gestellt. Die meisten Studienteilnehmer kamen aus Orten mit weniger als 20.000 Einwohnern (n=540 (40,7%)). 879 (65,2%) Studienteilnehmer gaben an, am idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) zu leiden. 15 (1,1%) Studienteilnehmern wählten bei der Frage nach der Form des PS die Möglichkeit „Andere“, wobei nur in fünf Fällen eine genauere Angabe dazu gemacht wurde (n=3 „genetisch“, n=1 „vaskulär“, n=1 „Hemiparkinson-Syndrom“). Die übrigen Studienteilnehmer gaben an, am atypischen PS zu leiden (5,7%), die Form ihres PS nicht zu kennen (22,0%) oder machten keine Angabe dazu (6,0%).

Die demografischen Daten der Untersuchungsgruppen UKE und dPV zeigten mehrfach statistisch signifikante Unterschiede. Studienteilnehmer in der UKE-Gruppe waren häufiger männlich und kamen häufiger aus Orten mit mehr als 500.000 Einwohnern (beide $p < 0,001$). Zudem waren sie durchschnittlich jünger und sowohl die Erkrankungsdauer als auch die Zeit seit der Diagnose durch einen Arzt waren kürzer (alle $p < 0,001$). Bei der Form des PS gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 1: Demografische Daten der Studienteilnehmer

		Gesamt n = 1348	dPV n = 1123	UKE n = 225	P - Wert
Geschlecht	[% (n)]				<0,001 ^a
Männlich		54,7% (737)	51,3% (576)	71,6% (161)	
Weiblich		45,2% (609)	48,5% (545)	28,4% (64)	
Keine Angabe		0,1% (2)	0,2% (2)	0,0% (0)	
Alter	[Jahre (SD)]	71,6 (±8,9)	72,4 (±8,2)	67,5 (±10,8)	<0,001 ^b
Erkrankungsdauer	[Jahre (SD)]	11,6 (±7,2)	12,0 (±7,1)	9,8 (±7,7)	<0,001 ^b
Jahre seit der Diagnose	[Jahre (SD)]	10,3 (±7,8)	10,6 (±6,8)	8,9 (±6,6)	<0,001 ^b
Einwohnerzahl Wohnort	[% (n)]				<0,001 ^a
< 20.000		40,1% (540)	41,5% (466)	32,9% (74)	
20.000 - 100.000		26,1% (352)	27,4% (308)	19,6% (44)	
100.000 - 500.000		15,5% (209)	17,5% (196)	5,8% (13)	
> 500.000		16,7% (225)	11,8% (133)	40,9% (92)	
Keine Angabe		1,6% (21)	1,7% (19)	0,9% (2)	
Form des Parkinson-Syndroms (PS)	[% (n)]				<0,240 ^a
Idiopathisches PS		65,2% (879)	64,5% (724)	68,9% (155)	
Atypisches PS		5,7% (77)	6,0% (67)	4,4% (10)	
„Ich weiß nicht“		22,0% (296)	21,9% (246)	22,2% (50)	
Andere		1,1% (15)	1,3% (15)	0,0% (0)	
Keine Angabe		6,0% (81)	6,3% (71)	4,4% (10)	

Anmerkungen: SD = Standardabweichung; Signifikanztests: ^a Chi²-Test nach Pearson; ^b t-Test, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

Klinische Symptome

In Abbildung (Abb. 1 ist eine Übersicht der Symptome der Studienteilnehmer dargestellt. Die Symptome „Zittern/Tremor“ (n=711), „Steifigkeit/Unbeweglichkeit/Akinese“ (n=889), „Gleichgewichtsstörungen“ (n=798), „Krämpfe in der Muskulatur“ (n=694) und „Leichte Störung von Gedächtnis, Konzentration, Planung, Organisieren“ (n=685) wurden am häufigsten angegeben und waren jeweils bei >50% der Studienteilnehmer vorhanden. Insgesamt wurden zehn Symptome statistisch signifikant häufiger von Studienteilnehmern der dPV-Gruppe angegeben (vgl. Abb. 1). 140 Studienteilnehmer nutzten die Möglichkeit unter dem Punkt „Andere“ eigene Symptome zu ergänzen. Am häufigsten wurden hierbei Harndrang/Inkontinenz (n=21), Alpträume (n=21) und Sprachstörungen (n=16) genannt.

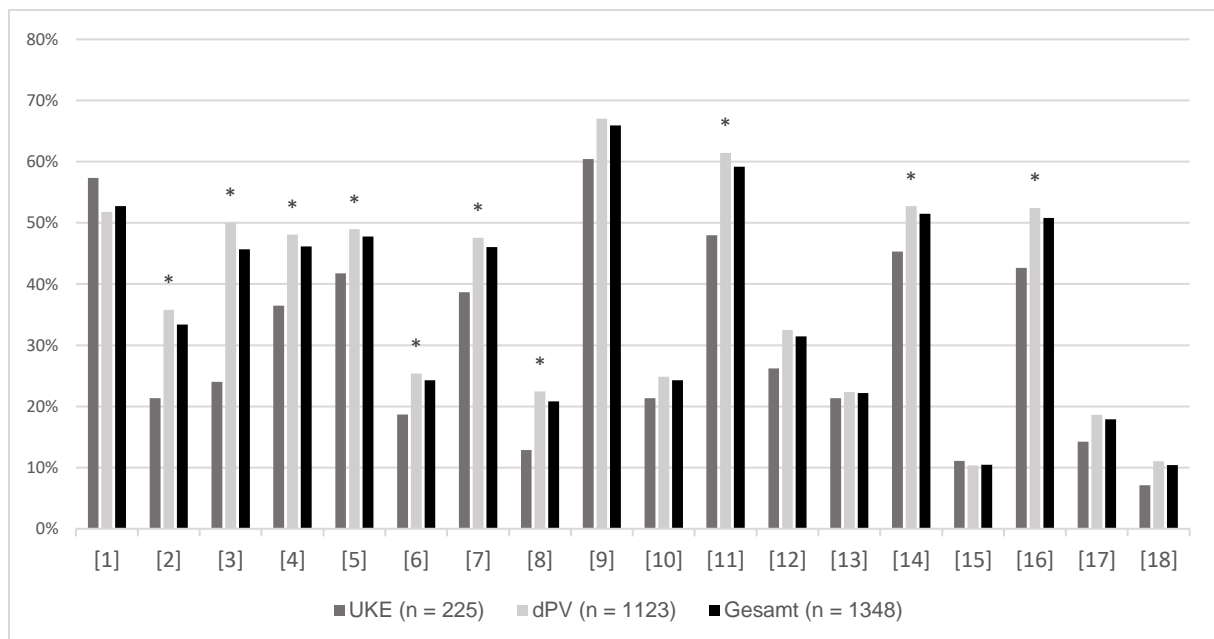


Abb. 1 ◀ Symptome der Studienteilnehmer in Prozent. Mehrfachantworten möglich.

- | | |
|----------------------------|---|
| [1] Zittern / Tremor | [10] Überbewegung / Dyskinesien |
| [2] Stürze | [11] Gleichgewichtsstörungen |
| [3] Schmerzen | [12] Unruhige Beine / Restless Legs |
| [4] Schlafstörungen | [13] Periodic Limb Movement Disorder |
| [5] Blasenstörungen | [14] Krämpfe in der Muskulatur |
| [6] Depression | [15] Starke Störung von Gedächtnis/Konzentration |
| [7] Gangblockaden/Freezing | [16] Leichte Störung von Gedächtnis/Konzentration |
| [8] Ängste / Panik | [17] Halluzinationen |
| [9] Steifigkeit / Akinese | [18] Anderes |

* = Signifikant ($p < 0,05$) für Gruppenvergleich UKE vs. dPV

4.2.2 Wissens- / Informationsstand

In Tabelle 2 sind die erhobenen Daten zur Dimension „Wissen“ des Fragebogens dargestellt. Insgesamt gaben 689 (51,1%) Studienteilnehmer an, über die Möglichkeit der legalen Anwendbarkeit und medizinischen Verschreibung von Cannabis für Parkinsonpatienten in Deutschland informiert zu sein. 381 (28,3%) gaben an, über die verschiedenen medizinischen Anwendungsmöglichkeiten von Cannabis informiert zu sein. Den Unterschied zwischen THC und CBD kannten nur 118 (8,8%) Studienteilnehmer.

In der UKE-Gruppe waren signifikant mehr Studienteilnehmer darüber informiert, dass es verschiedene medizinische Anwendungsmöglichkeiten von Cannabis gibt ($p = 0,050$). Bei der Frage nach dem Rechtsstatus und dem Unterschied zwischen THC und CBD gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 2: Wissens- / Informationsstand der Studienteilnehmer

	Gesamt n = 1348	dPV n = 1123	UKE n = 225	P – Wert
Rechtsstatus [% (n)]				0,105 ^a
Bekannt	51,1% (689)	50,0% (562)	56,4% (127)	
Nicht bekannt	45,8% (617)	46,7% (524)	41,3% (93)	
Keine Angabe	3,1% (42)	3,3% (37)	2,2% (5)	
Anwendungsmöglichkeiten [% (n)]				0,050 ^a
Bekannt	28,3% (381)	27,2% (305)	33,8% (76)	
Nicht bekannt	68,0% (917)	69,0% (775)	63,1% (142)	
Keine Angabe	3,7% (50)	3,8% (43)	3,1% (7)	
Unterschied THC / CBD [% (n)]				0,125 ^a
Bekannt	8,8% (118)	8,2% (92)	11,6% (26)	
Nicht bekannt	86,9% (1172)	87,2% (979)	85,8% (193)	
Keine Angabe	4,3% (58)	4,6% (52)	2,7% (6)	

Anmerkungen: Signifikanztests: ^a = Chi²-Test nach Pearson

4.2.3 Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen)

Tabelle 3 zeigt die erhobenen Daten zu Erfahrungen der Studienteilnehmer mit der Anwendung von Cannabis und ihrem Interesse an einer Anwendung.

Insgesamt haben 202 (15,0%) Studienteilnehmer jemals im Leben Cannabis probiert. Angaben zur Anwendungsfrequenz sind in Abbildung 2 dargestellt. Die meisten Studienteilnehmer (86 von 202 (42,6%)) gaben an, nur einmalig Cannabis probiert zu haben (vgl. Abb. 2). Von insgesamt 113 (8,4%) Studienteilnehmern wurde Cannabis bereits aufgrund ihres PS angewendet („User“). Dabei gaben 59,3% (67/113) der User an, medizinische Tropfen verwendet zu haben und 24,8% (28/113) führten aus, Cannabis in Form von Haschisch/Marihuana geraucht zu haben, wobei Überschneidungen durch Mehrfachantworten möglich waren (vgl. Abb. 3). Von insgesamt 57 Usern wurde Cannabis ausschließlich in Form von medizinischen Tropfen oder Kapseln appliziert und dabei besonders häufig reines CBD (37/57 (64,9%)) und nur sehr selten reines THC (3/57 (5,3%)) verwendet. In den übrigen Fällen wurden entweder beide Wirkstoffe verwendet (5,3%), keine Angaben zum verwendeten Wirkstoff gemacht (8,8%) oder der Wirkstoff war nicht bekannt (15,8%). 22 Studienteilnehmer gaben ausschließlich die inhalative Applikation von Cannabis an (in Form von Rauchen oder mittels Vaporisator).

Das Interesse an einer Cannabisanwendung wurde von 808 der 1235 Studienteilnehmer angegeben, die noch kein Cannabis aufgrund ihrer Parkinson-

Erkrankung angewendet haben (65,4%). Die Studienteilnehmer bevorzugten hierbei insbesondere die Applikationswege medizinische Kapseln (44%), Tropfen (31%) und Spray (24%), weniger häufig hingegen die Inhalation mittels Vaporisator (11%). 33% der Studienteilnehmer gaben an, nicht zu wissen, welchen Applikationsweg sie bevorzugen würden (vgl. Abb. 4).

In der UKE-Gruppe wurde signifikant häufiger Cannabis angewendet („jemals“: $p < 0,001$ | „aufgrund des PS“: $p = 0,041$) als in der dPV-Gruppe, jedoch ohne signifikante Unterschiede in der Nutzungshäufigkeit unterschiedlicher Applikationswege. Angaben zur Anwendungsfrequenz und dem verwendeten Wirkstoff (vgl. Tab. 3) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (Anwendungsfrequenz: $p = 0,186$ | Wirkstoff: $p = 0,898$). Beim generellen Interesse an einer Anwendung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen, jedoch gaben Studienteilnehmer der UKE-Gruppe signifikant häufiger ein Interesse an der Anwendungsform „Inhalieren mittels Vaporisator“ an ($p = 0,036$).

Tabelle 3: Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen)

	Gesamt	dPV	UKE	P – Wert
Jemals im Leben Cannabis angewendet [% (n)]				
Ja	15,0% (202)	12,6% (142)	26,7% (60)	$<0,001^a$
Nein	82,0% (1105)	84,0% (943)	72,0% (162)	
Keine Angabe	3,0% (41)	3,4% (38)	1,3% (3)	
Cannabis aufgrund des PS angewendet [% (n)]				
Ja	8,4% (113)	7,7% (86)	12,0% (27)	$0,041^a$
Nein	88,6% (1194)	89,0% (999)	86,7% (195)	
Keine Angabe	3,0% (41)	3,4% (38)	1,3% (3)	
Verwendeter Wirkstoff [% (n)]				
THC	9,7% (11)	9,3% (8)	11,1% (3)	$0,898^a$
CBD	39,8% (45)	40,7% (35)	37,0% (10)	
THC und CBD	20,4% (23)	20,9% (23)	18,5% (5)	
„Ich weiß nicht“	17,7% (20)	16,3% (14)	22,2% (6)	
keine Angabe	12,4% (14)	12,8% (11)	11,1% (3)	
Interesse an einer Cannabisanwendung [% (n)]				
Ja	65,4% (808)	64,4% (668)	70,7% (140)	$0,555^a$
Nein	24,0% (297)	24,1% (250)	23,7% (47)	
Keine Angabe	10,5% (130)	11,5% (119)	5,6% (11)	

Anmerkungen: Die Prozentangaben der Cannabisanwendungen geben die Häufigkeit bezogen auf alle Studienteilnehmer der jeweiligen Untersuchungsgruppe wieder (Gesamt: $n = 1348$). Prozentangaben beim Interesse an einer Cannabisanwendung beziehen sich auf alle Studienteilnehmer, die noch kein Cannabis aufgrund ihres PS angewendet haben, oder diese Frage nicht beantwortet haben (Gesamt: $n = 1235$). Signifikanztests: ^a = Chi²-Test, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

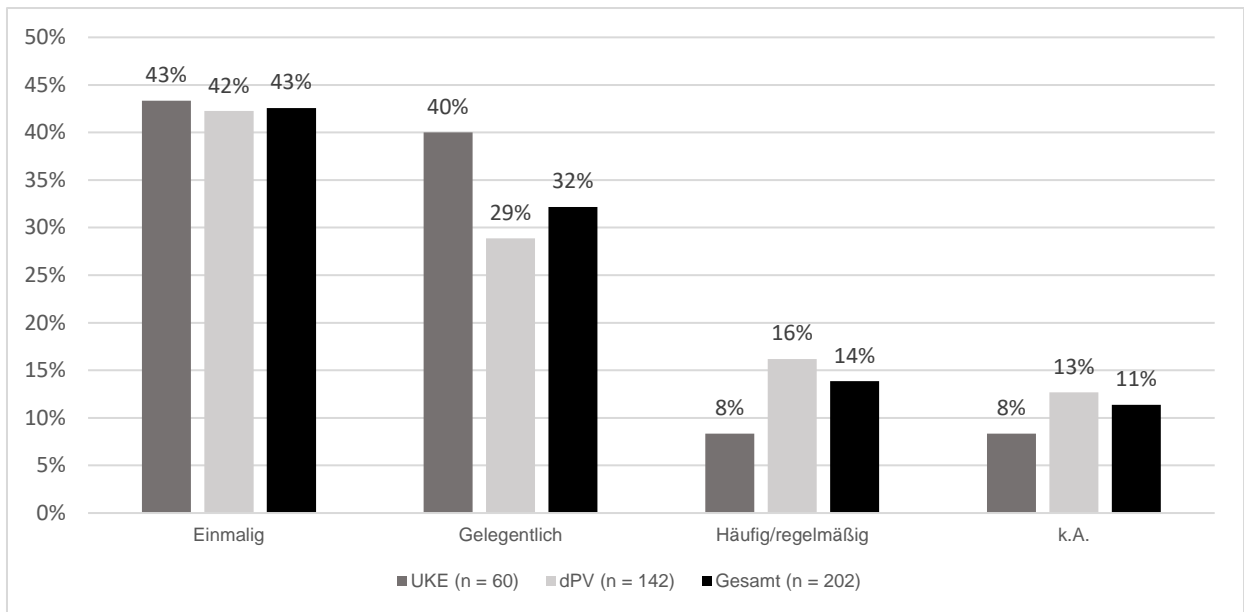


Abb. 2 ◀ Frequenz bei der Anwendung von Cannabis aller Studienteilnehmer, die je Cannabis verwendet haben in Prozent.

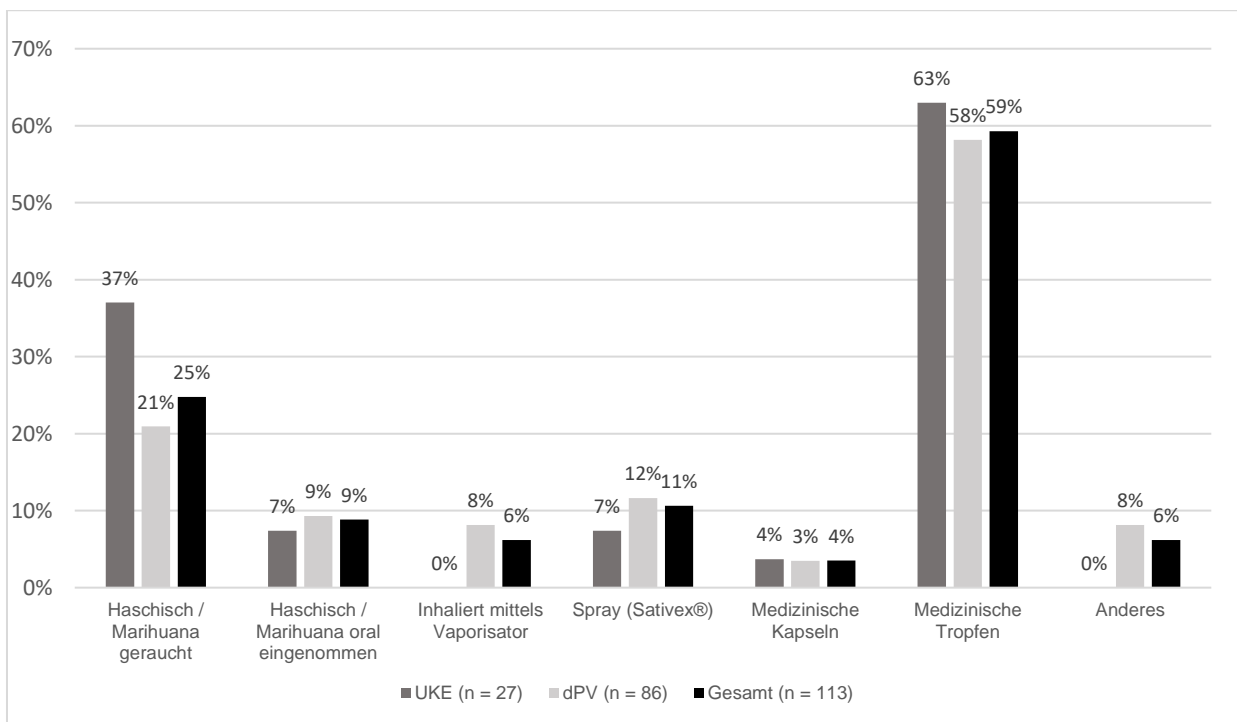


Abb. 3 ◀ Applikationsweg bei der Anwendung von Cannabis aufgrund des PS, Häufigkeiten in Prozent. Mehrfachantworten möglich.

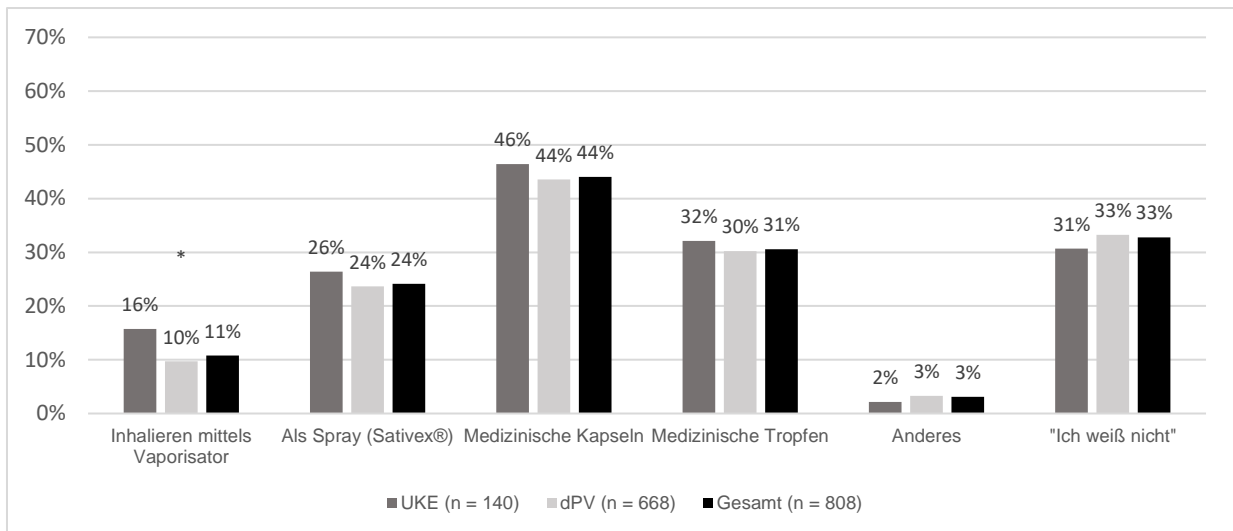


Abb. 4 ◀ Bevorzugter Applikationsweg der Studienteilnehmer, die Interesse an einer Cannabisanwendung angaben und noch kein Cannabis aufgrund ihres PS verwendet haben in Prozent. Mehrfachantworten möglich. * = Signifikant ($p < 0,05$) für Gruppenvergleich UKE vs. dPV

In Tabelle 4 sind die demografischen Daten der Studienteilnehmer dargestellt, die bereits Cannabis aufgrund ihres PS probiert haben („User“: $n = 113$).

Tabelle 4: Demografische Daten der User

		Gesamt (n = 113)	dPV (n = 86)	UKE (n = 27)
Geschlecht	[% (n)]			
Männlich		50,4% (57)	45,3% (39)	66,7% (18)
Weiblich		48,7% (55)	53,5% (46)	33,3% (9)
Keine Angabe		0,9% (1)	1,2% (1)	0,0% (0)
Alter	[Jahre (SD)]	66,4 (±10,7)	67,2 (±10,0)	63,9(±12,8)
Zeit seit Erkrankungsbeginn	[Jahre (SD)]	11,6 (±6,5)	12,3 (±6,9)	9,5 (±4,7)
Zeit seit der Diagnose durch einen Arzt	[Jahre (SD)]	10,2 (±6,6)	10,8 (±6,9)	8,5 (±4,8)
Einwohnerzahl Wohnort	[% (n)]			
< 20.000		31,0% (35)	36,0% (31)	14,8% (4)
20.000 - 100.000		25,7% (29)	30,2% (26)	11,1% (3)
100.000 - 500.000		12,4% (14)	16,3% (14)	0,0% (0)
> 500.000		29,2% (33)	15,1% (13)	74,1% (20)
keine Angabe		1,7% (2)	2,4% (2)	0,0% (0)
Form des Parkinson-Syndroms (PS)	[% (n)]			
Idiopathisches PS		71,7% (81)	69,8% (60)	77,8% (21)
Atypisches PS		3,5% (4)	4,7% (4)	0,0% (0)
"Ich weiß nicht"		15,0% (17)	15,1% (13)	14,8% (4)
Andere		0,9% (1)	1,1% (1)	0,0% (0)
Keine Angabe		8,8% (10)	9,3% (8)	7,4% (2)

Anmerkungen: Die Prozentangaben geben die Häufigkeit innerhalb der jeweiligen Untersuchungsgruppe wieder. Jahresangaben sind Mittelwerte. SD = Standardabweichung

4.2.4 Wirksamkeit/Verträglichkeit

Tabelle 5 zeigt die erhobenen Daten zur allgemeinen Wirksamkeit und Verträglichkeit der Cannabisanwendungen. Insgesamt gaben 61 der 113 User an, dass die Anwendung gegen ihre Beschwerden geholfen habe (54,0%) (in folgenden Abschnitten als „Responder“ bezeichnet), darunter drei von vier Patienten mit atypischem PS (75%). Die Häufigkeit einer Beschwerdeverbesserung korrelierte signifikant positiv mit der Anwendungsfrequenz ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 5). Responder gaben in der Hälfte der Fälle (31/61 (50,8%)) an, dass die Wirkung der Anwendung besser sei als die von Levodopa/Dopaminagonisten. Ein gleichwertiger Effekt wurde von 14/61 (23,0%) Respondern angegeben (vgl. Abb. 6). Die Cannabisanwendung wurde von 96 der 113 User generell vertragen (85%), wobei in insgesamt 41/113 (36,3%) Fällen von Nebenwirkungen berichtet wurde. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten hierbei Müdigkeit (22/41 (54%)), Schwindel (15/41 (37%)) und Heißhunger (9/41 (22%)) (vgl. Abb. 7). Ergänzend zu den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten wurde viermal „Halluzinationen“ als Nebenwirkung genannt. Neun Studienteilnehmer haben die Cannabisanwendung aufgrund einer Nebenwirkung abgebrochen (Müdigkeit $n=2$, Schwindel $n=2$, Übelkeit $n=1$, ohne nähere Angabe $n=4$).

Bei keiner der Fragen zur allgemeinen Wirksamkeit/Verträglichkeit von Cannabis gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen UKE und dPV.

Tabelle 5: Wirksamkeit/Verträglichkeit der Cannabisanwendungen (insgesamt)

	Gesamt (n = 113)	dPV (n = 86)	UKE (n = 27)	P – Wert
Beschwerdebesserung [% (n)]				0,911 ^a
Ja	54,0% (61)	53,5% (46)	55,6% (15)	
Nein	41,6% (47)	40,7% (35)	44,4% (12)	
keine Angabe	4,4% (5)	5,8% (5)	0,0% (0)	
Anwendung vertragen [% (n)]				0,779 ^a
Ja	85,0% (96)	84,9% (73)	85,2% (23)	
Nein	8,8% (10)	9,3% (8)	7,4% (2)	
keine Angabe	6,2% (7)	5,8% (5)	7,4% (2)	
Auftreten von Nebenwirkungen [% (n)]				0,800 ^a
Ja	36,3% (41)	37,2% (32)	33,3% (9)	
Nein	51,3% (58)	51,2% (44)	51,9% (14)	
keine Angabe	12,4% (14)	11,6% (10)	14,8% (4)	

Anmerkungen: Signifikanztests: ^a = Chi²-Test

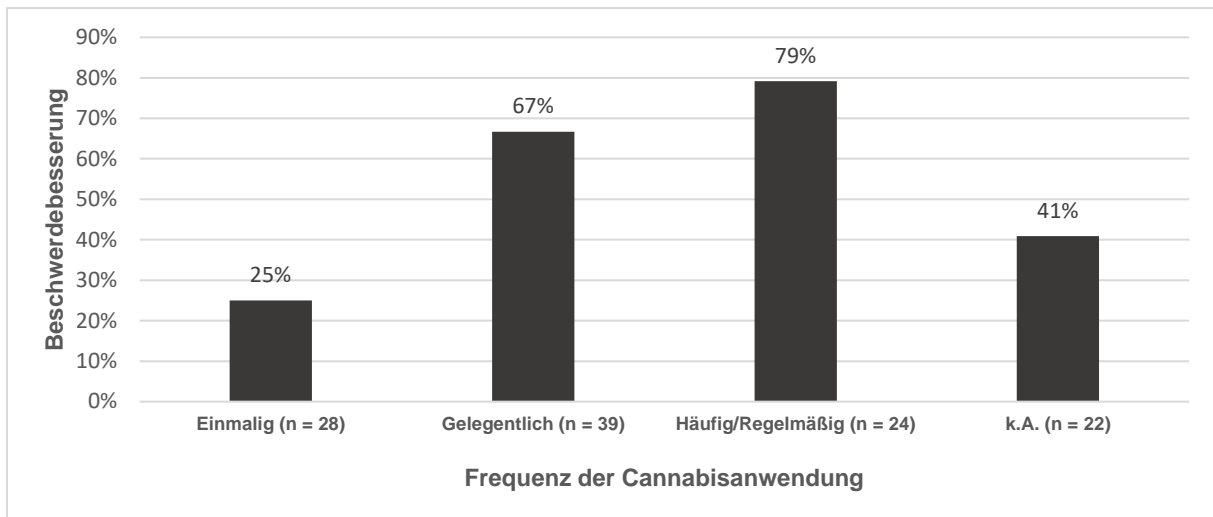


Abb. 5 ◀ Häufigkeit einer Beschwerdeverbesserung bei der Anwendung von Cannabis für die Parkinsonerkrankung (n = 113) in Abhängigkeit von der Anwendungsfrequenz.

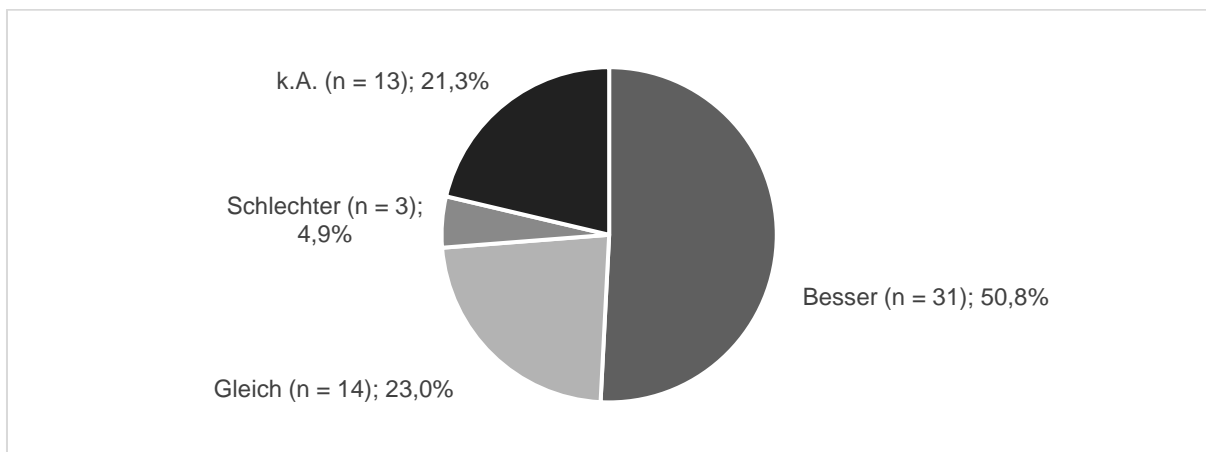


Abb. 6 ◀ Angaben zur Wirksamkeit von Cannabis im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten bei Fällen, in denen eine generelle Beschwerdeverbesserung durch die Anwendung berichtet wurde (n = 61).

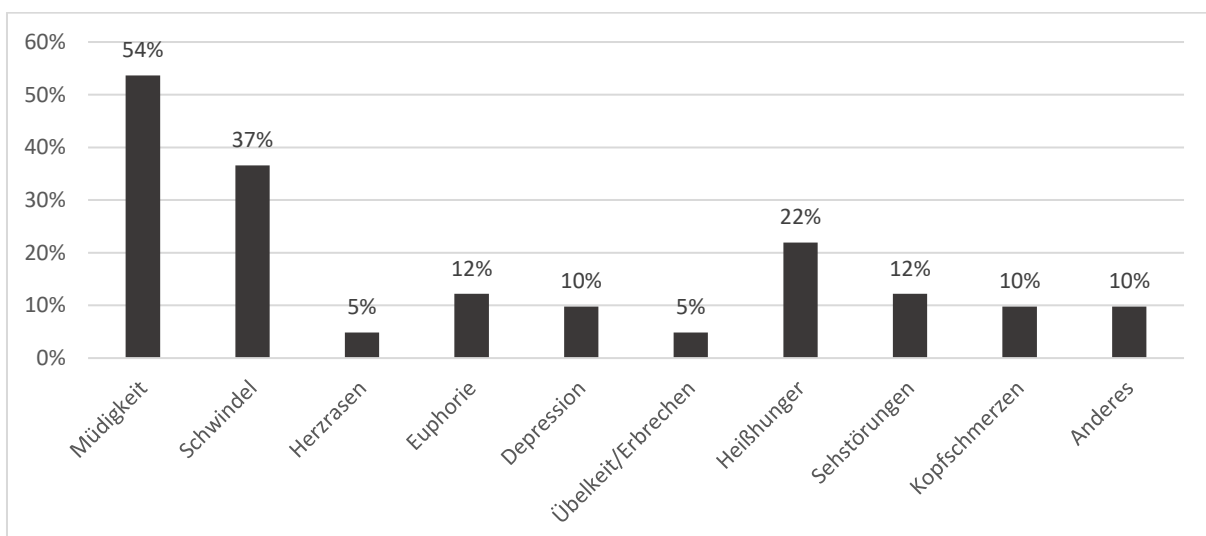


Abb. 7 ◀ Aufgetretene Nebenwirkungen in Prozent der n=41 Fälle, in denen über Nebenwirkungen bei der Cannabisanwendung berichtet wurde. Mehrfachantworten möglich.

Beurteilung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs UKE / dPV

Die konsekutive Umfrage in der Parkinson-Ambulanz des UKE diene in dieser Studie als Kontrollgruppe zur bundesweiten Umfrage. Durch einen Gruppenvergleich sollte insbesondere beurteilt werden, ob das Interesse an einer Cannabisanwendung oder Erfahrungen mit Cannabis zu einer vermehrten Studienteilnahme geführt haben. Im folgenden Abschnitt soll zunächst beurteilt werden, ob die Angaben bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Gruppen vergleichbar und repräsentativ sind. Die Repräsentativität der bundesweiten Daten insgesamt wird in einem späteren Abschnitt genauer diskutiert (vgl. 5.1).

Bei einer Rücklaufquote von 90,0% und einer konsekutiven Patientenrekrutierung über mehrere Wochen kann davon ausgegangen werden, dass die UKE-Gruppe dem durchschnittlichen Patientenkollektiv der Parkinson-Ambulanz des UKE entspricht und somit eine repräsentative Stichprobe ambulanter Großstadtpatienten darstellt.

Zwar wurde von der UKE-Gruppe insgesamt häufiger Cannabis aufgrund des PS verwendet, jedoch konnten weder bei der verwendeten Anwendungsform, dem verwendeten Wirkstoff oder der Anwendungsfrequenz signifikante Unterschiede zur dPV-Gruppe festgestellt werden. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sich die Gruppen nicht in ihren Angaben zu einer generellen Beschwerdebesserung, der subjektiven Bewertung der Wirksamkeit im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten, der Verträglichkeit oder dem Auftreten von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Cannabis unterschieden. Somit können auch die Daten der dPV-Gruppe bezüglich der Angaben zur Wirkung von Cannabis als repräsentativ angesehen werden. Da davon auszugehen war, dass auch bei spezielleren Fragestellungen bezüglich der Wirkung von Cannabis keine gravierenden Unterschiede zwischen den Gruppen vorhanden sein würden, wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit beide Gruppen zusammengefasst betrachtet, um so insgesamt die Power der Analysen zu erhöhen.

Symptombezogene Wirksamkeit

Tabelle 6 gibt eine Übersicht darüber, wie sich Cannabis auf die klinischen Symptome der User ausgewirkt hat. Am häufigsten wurde bei den Symptomen „Schmerzen“ und „Krämpfe in der Muskulatur“ eine Besserung durch die Anwendung angegeben. 43,9% (25 von 57) der User mit dem Symptom „Schmerzen“ und 41,4% (24 von 58) mit dem

Symptom „Krämpfe in der Muskulatur“ gaben an, dass ihnen die Cannabisanwendung bei diesem Symptom geholfen hat. Insgesamt wurde bei neun Symptomen in mehr als 20% der Fälle eine Symptombesserung angegeben (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6: Symptombezogene Wirksamkeit von Cannabis (insgesamt)

Symptom:	Gesamt	Teilnehmer mit genereller Beschwerdebesserung		k.A.	Teilnehmer ohne generelle Beschwerdebesserung
		Bei Symptom geholfen	Bei Symptom nicht geholfen		
[1] Schmerzen	57	25 (43,9%)	7	3	22
[2] Krämpfe in der Muskulatur	58	24 (41,4%)	9	4	21
[3] Depressionen	32	9 (28,1%)	12	1	10
[4] Steifigkeit / Akinese	77	21 (27,3%)	22	2	32
[5] Schlafstörungen	59	16 (27,1%)	14	3	26
[6] Gangblockaden / Freezing	52	13 (25,0%)	16	2	21
[7] Zittern / Tremor	70	17 (24,3%)	20	5	28
[8] Ängste / Panik	25	6 (24,0%)	13	1	5
[9] Unruhige Beine / Restless Legs	28	6 (21,4%)	6	3	13
[10] Leichte Störung von Gedächtnis / Konzentration	47	5 (10,6%)	19	2	21
[11] Gleichgewichtsstörungen	58	6 (10,3%)	24	3	25
[12] Halluzinationen	12	1 (8,3%)	3	1	7
[13] Überbewegung / Dyskinesien	29	2 (6,9%)	14	2	11
[14] Blasenstörungen	52	2 (3,8%)	23	3	24
[15] Stürze	41	1 (2,4%)	16	2	22
[16] Periodic Limb Movement Disorder	20	0 (0,0%)	9	1	10
[17] Starke Störung von Gedächtnis / Konzentration	9	0 (0,0%)	8	0	1
[18] Anderes	16	0 (0,0%)	7	2	7

Anmerkungen: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der User, bei denen das entsprechende Symptom vorhanden war. Diese weicht somit von der Gesamtzahl aller User (n= 113) ab. Grau hinterlegt sind die 9 Symptome, bei denen in >20% der Fälle über eine Symptomverbesserung berichtet wurde.

Vergleich von THC und CBD

Um besser abschätzen zu können, welchen Einfluss der verwendete Wirkstoff (THC und CBD) auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Cannabisanwendungen hat, wurden im folgenden Abschnitt die Ergebnisse der beiden Wirkstoffe miteinander verglichen. Es wurde ausschließlich der gängigste Applikationsweg (d.h. oral, inhalativ etc.) des jeweiligen Wirkstoffs betrachtet:

- Untersuchungsgruppe „THC“ (n=22): THC (als Bestandteil von Haschisch oder Marihuana) wurde am häufigsten inhalativ appliziert („Joint“ bzw. „Rauchen“ (n=18), Inhalation mittels Vaporisator (n=2), Kombination von Rauchen und Vaporisator (n=2)).
- Untersuchungsgruppe „CBD“ (n=37): Reines CBD wurde am häufigsten oral appliziert (medizinische Kapseln (n=34), Tropfen (n=3)).

Tabelle 7 zeigt die erhobenen Daten zur allgemeinen Wirksamkeit und Verträglichkeit der Cannabisanwendungen. Eine generelle Beschwerdebesserung wurde von 15/22 (68,2%) Patienten in der THC-Gruppe und 20/37 (54,1%) Patienten in der CBD-Gruppe berichtet, ohne statistisch signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich. Responder in der THC-Gruppe gaben tendenziell häufiger an, dass die Wirksamkeit im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten „besser“ sei als Responder in der CBD-Gruppe (12/15 (80,0%) vs. 7/37 (54,1%); $p=0,063$).

In der THC-Gruppe wurde häufiger eine Wirksamkeit beim Symptom „Steifigkeit/Akinese“ berichtet als in der CBD-Gruppe (8/16 (50%) vs. 4/26 (15,4%); $p=0,034$). Die Häufigkeit einer Beschwerdebesserung bei anderen klinischen Symptomen unterschied sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (vgl. Tab. 8). Bei dem klinischen Symptom „Gangblockaden/Freezing“ wurde in vier von fünf (80,0%) Fällen, in denen Marihuana/Haschisch geraucht wurde eine Beschwerdebesserung berichtet, jedoch nicht, wenn ein Vaporisator verwendet wurde (0/2 (0%)) und nur in fünf von 21 (23,8%) Fällen, in denen CBD oral appliziert wurde.

Die inhalative Applikation von THC wurde mit 18/22 (81,8%) generell in den meisten Fällen vertragen, im Gruppenvergleich jedoch tendenziell seltener als orales CBD mit 34/37 (91,9%) ($p=0,067$). In den vier Fällen, in denen ein Vaporisator zur Inhalation von THC verwendet wurde, wurde die Applikation vertragen.

In der THC-Gruppe wurde signifikant häufiger als in der CBD-Gruppe von Nebenwirkungen berichtet (12/22 (54,5%) vs. 5/21 (18,9%); $p=0,011$). Als häufigste Nebenwirkungen gaben die Patienten Müdigkeit (27% in der THC-Gruppe und 16% in der CBD-Gruppe) sowie Schwindel (18% in der THC-Gruppe und 8% in der CBD-Gruppe) an. Über Heißhunger berichteten 18% der Patienten in der THC-Gruppe und lediglich 3% in der CBD-Gruppe. Drei Patienten in der THC-Gruppe gaben Euphorie als Nebenwirkung an (13,6%), während in der CBD-Gruppe dies von keinem Patienten angegeben wurde. Unter Patienten mit Nebenwirkungen wurde von 4/12 (33,3%) der Patienten in der THC-Gruppe und 2/7 (28,6%) der Patienten in der CBD-Gruppe die Cannabisanwendung aufgrund einer oder mehrerer Nebenwirkungen abgebrochen (nicht signifikant (n.s.)).

Tab. 7: Wirksamkeit/Verträglichkeit der Cannabisanwendungen (THC vs. CBD)

	THC n = 22	CBD n = 37	P – Wert
Beschwerdebesserung [% (n)]			0,405 ^a
Ja	66,2% (15)	54,1% (20)	
Nein	31,8% (7)	40,5% (15)	
keine Angabe	0,0% (0)	5,4% (2)	
Wirksamkeit im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten			0,063 ^a
Besser	80,0% (12)	35,0% (7)	
Gleich	13,3% (2)	30,0% (6)	
Schlechter	0,0% (0)	10,0% (2)	
keine Angabe	6,7% (1)	35,0% (7)	
Anwendung vertragen [% (n)]			0,067 ^a
Ja	81,8% (18)	91,9% (34)	
Nein	18,2% (4)	2,7% (1)	
keine Angabe	0,0% (0)	5,4% (2)	
Auftreten von Nebenwirkung/en [% (n)]			0,011 ^a
Ja	54,5% (12)	18,9% (7)	
Nein	40,9% (9)	64,9% (24)	
keine Angabe	4,5% (1)	16,2% (6)	

Anmerkungen: Signifikanztests: ^a = Fisher Exakt, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

Tabelle 8: Symptombezogene Wirksamkeit von Cannabis (THC vs. CBD)

Symptom:	THC		CBD	
	Gesamt	Bei Symptom geholfen	Gesamt	Bei Symptom geholfen
[1] Schmerzen	11	5 (45,5%)	15	5 (33,3%)
[2] Krämpfe in der Muskulatur	15	7 (46,7%)	19	7 (36,8%)
[3] Depressionen	6	3 (50,0%)	8	3 (37,5%)
[4] Steifigkeit / Akinese	16	8 (50,0%)	26	4 (15,4%)
[5] Schlafstörungen	10	5 (50,0%)	19	5 (26,3%)
[6] Gangblockaden / Freezing	7	4 (57,1%)	21	5 (23,8%)
[7] Zittern / Tremor	16	6 (37,5%)	24	5 (20,8%)
[8] Ängste / Panik	2	0 (0,0%)	9	3 (33,3%)
[9] Unruhige Beine / Restless Legs	6	2 (33,3%)	9	1 (11,1%)
[10] Leichte Störung von Gedächtnis / Konzentration	6	1 (16,7%)	13	1 (7,7%)
[11] Gleichgewichtsstörungen	11	0 (0,0%)	22	0 (0,0%)
[12] Halluzinationen	1	0 (0,0%)	1	0 (0,0%)
[13] Überbewegung / Dyskinesien	7	0 (0,0%)	10	1 (10,0%)
[14] Blasenstörungen	8	1 (12,5%)	16	0 (0,0%)
[15] Stürze	3	0 (0,0%)	11	0 (0,0%)
[16] Periodic Limb Movement Disorder	5	0 (0,0%)	10	0 (0,0%)
[17] Starke Störung von Gedächtnis / Konzentration	1	0 (0,0%)	3	0 (0,0%)
[18] Anderes	2	0 (0,0%)	5	0 (0,0%)

Anmerkungen: Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Studienteilnehmer der jeweiligen Untersuchungsgruppe, bei denen das entsprechende Symptom vorhanden war. Diese weicht somit von der Gesamtzahl der Studienteilnehmer in der Untersuchungsgruppe ab. Signifikante Unterschiede wurden grau unterlegt (Fisher Exakt).

4.3 Vergleich User vs. Non-User

Um Faktoren zu identifizieren, die einen möglichen Einfluss auf die Häufigkeit der Cannabiskonsum hatten, wurden im Folgenden die epidemiologischen Daten und der Informationsstand von Studienteilnehmern, die Cannabis aufgrund ihres PS verwendet haben („User“: n=113) und Studienteilnehmern die angaben, kein Cannabis aufgrund ihres PS verwendet zu haben („Non-User“: n=1194) miteinander verglichen. Von 41 Studienteilnehmern wurden keine Angaben zur Cannabiskonsum gemacht. Die User setzen sich zu ca. 24% aus der UKE-Gruppe und zu ca. 76% aus der dPV-Gruppe zusammen. Die Non-User setzen sich zu ca. 17% aus der UKE-Gruppe und zu ca. 83% aus der dPV-Gruppe zusammen.

4.3.1 Demografie

Tabelle 9 zeigt die Häufigkeit der Cannabiskonsum (User-Anteil der Stichprobe) in Abhängigkeit von den Faktoren Geschlecht, Alter, Wohnort und Form des Parkinson-Syndroms. Um altersspezifische Faktoren genauer zu untersuchen, wurden die Untersuchungsgruppen in drei Altersgruppen unterteilt (vgl. Tab. 9).

Die Häufigkeit der Cannabiskonsum stand in signifikantem Zusammenhang zur Altersverteilung ($p < 0,001$) und dem Wohnort ($p = 0,002$) der Studienteilnehmer. Mittels paarweiser Einzelvergleiche ließ sich feststellen, dass für die signifikanten Zusammenhänge die häufigere Cannabiskonsum in Orten mit > 500.000 Einwohnern (15,0%) gegenüber Orten mit < 20.000 (6,7%) und 20.000-100.000 (6,9%) Einwohnern und die seltenere Cannabiskonsum in der Altersgruppe „ > 70 Jahre“ gegenüber den beiden übrigen Altersgruppen verantwortlich waren (vgl. Tab. 10 und 11). Ein Mittelwertvergleich des Alters von Usern und Non-Usern zeigte zudem, dass User durchschnittlich 5,6 Jahre jünger waren als Non-User ($p < 0,001$) (vgl. Abb. 8).

Beim Geschlecht und der Form des Parkinson-Syndroms gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

Tabelle 9: User-Anteil in Abhängigkeit der Demografie

	Gesamt [n] (User + Non-User) n = 1307	User – Anteil [% (n)]	p - Wert
Geschlecht			
Männlich	723	7,9% (57)	0,315 ^a
Weiblich	582	9,5% (55)	
Keine Angabe	2		
Altersverteilung			
≤ 60	171	18,7% (32)	<0,001 ^a
61 – 70	356	11,2% (40)	
> 70	777	5,3% (41)	
keine Angabe	3		
Einwohnerzahl Wohnort			
< 20.000	525	6,7% (35)	0,002 ^a
20.000 - 100.000	337	8,6% (29)	
100.000 - 500.000	204	6,9% (14)	
> 500.000	220	15,0% (33)	
Keine Angabe	21		
Form des Parkinson-Syndroms (PS)			
Idiopathisches PS	857	9,5% (81)	0,233 ^a
Atypisches PS	74	5,4% (4)	
"Ich weiß nicht"	284	6,0% (17)	
Andere	14	7,1% (1)	
Keine Angabe	78		

Anmerkungen: Die Prozentangaben geben die Häufigkeit der Cannabiskonsums (bzw. User-Anteil) innerhalb der Stichprobe User + Non-User (Gesamt N = 1307) in Abhängigkeit des jeweiligen demografischen Parameters wieder. P-Werte beziehen sich auf den statistischen Vergleich User / Non-User.

Signifikanztests: ^a = Chi²-Test, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

Tabelle 10: Paarweise Einzelvergleiche – Cannabiskonsum / Wohnort

	Einwohnerzahl Wohnort			
	< 20.000 [A]	20.000 – 100.000 [B]	100.000 – 500.000 [C]	> 500.000 [D]
User-Anteil				A*, C*

Anmerkungen: * = Im Vergleich zur Referenzkategorie signifikant kleinerer User-Anteil (bei Bonferroni korrigiertem Signifikanzniveau).

Tabelle 11: Paarweise Einzelvergleiche – Cannabiskonsum / Altersverteilung

	Altersverteilung		
	≤ 60 Jahre [A]	61 – 70 Jahre [B]	> 70 Jahre [C]
User-Anteil	C*	C*	

Anmerkungen: * = Im Vergleich zur Referenzkategorie signifikant kleinerer User-Anteil (bei Bonferroni korrigiertem Signifikanzniveau).

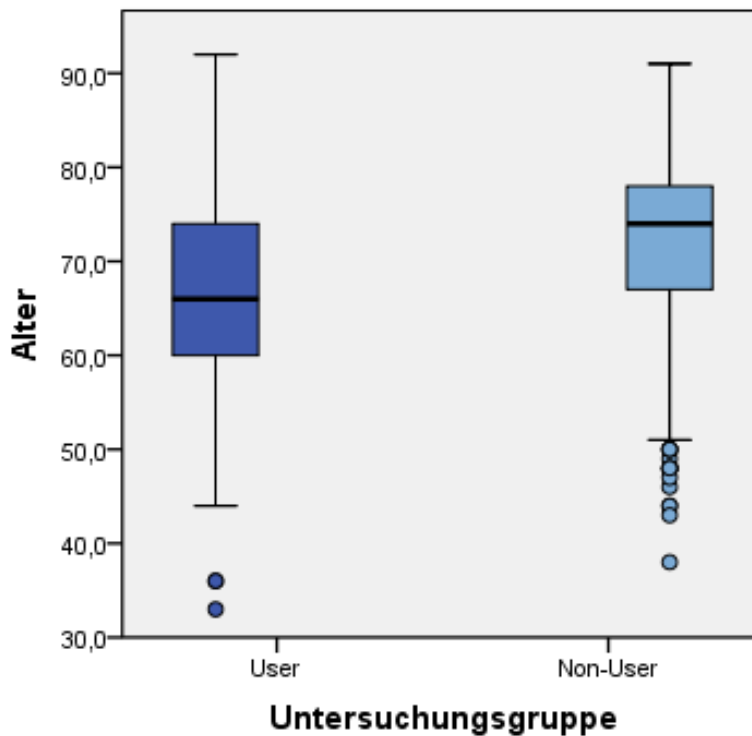


Abb. 8 ◀ Alter der Untersuchungsgruppen User (n = 113) und Non-User (n = 1194) in Jahren. P = 0,000 (t-Test).

Klinische Symptome

In Tabelle 12 sind die Symptome der User und Non-User dargestellt. Das Symptom „Zittern/Tremor“ wurde von Usern signifikant häufiger angegeben als von Non-Usern (61,9% vs. 52,0%, $p=0,043$). Signifikant seltener wurden die Symptome „Leichte Störung von Gedächtnis/Konzentration“ (41,6% vs. 51,8%, $p=0,039$) und „Halluzinationen“ (10,6% vs. 18,5, $p=0,036$) angegeben.

Tabelle 12: Symptome User und Non-User

	User (n=113)	Non-User (n=1194)	p-Wert
Symptom [% (n)]:			
Zittern / Tremor	61,9% (70)	52,0% (621)	0,043
Stürze	36,3% (41)	33,2% (397)	0,514
Schmerzen	50,4% (57)	45,4% (542)	0,303
Schlafstörungen	52,2% (59)	45,8% (547)	0,192
Blasenstörungen	46,0% (52)	47,9% (572)	0,701
Depressionen	28,3% (32)	23,9% (285)	0,292
Gangblockaden / Freezing	46,0% (52)	45,7% (546)	0,953
Ängste / Panik	22,1% (25)	20,9% (249)	0,751
Steifigkeit / Akinese	68,1% (77)	66,1% (789)	0,658
Überbewegung / Dyskinesien	25,7% (29)	24,3% (290)	0,754
Gleichgewichtsstörungen	51,3% (58)	59,8% (714)	0,080
Unruhige Beine / Restless Legs	24,8% (28)	32,2% (384)	0,106
Periodic Limb Movement Disorder	17,7% (20)	22,2% (265)	0,269
Krämpfe in der Muskulatur	51,3% (58)	51,8% (619)	0,917
Starke Störung von Gedächtnis / Konzentration	8,0% (9)	10,4% (124)	0,416
Leichte Störung von Gedächtnis / Konzentration	41,6% (47)	51,8% (618)	0,039
Halluzinationen	10,6% (12)	18,5% (221)	0,036
Anderes	14,2% (16)	10,0% (119)	0,162

Signifikanztests: χ^2 -Test, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

4.3.2 Wissen / Information

In Tabelle 13 ist die Häufigkeit der Cannabisnutzung (User-Anteil der Stichprobe) in Abhängigkeit vom Informationsstand der Studienteilnehmer dargestellt.

Das Wissen über den Rechtsstatus von Cannabis in Deutschland stand in signifikantem Zusammenhang zur Häufigkeit der Cannabisnutzung ($p<0,001$). Studienteilnehmer, denen der Rechtsstatus bekannt war, berichteten deutlich häufiger über eine Cannabisnutzung aufgrund ihres PS (15,1% vs. 1,6%). Insgesamt war der Rechtsstatus 103 von 113 Usern bekannt (91,2%).

Das Wissen über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten und den Unterschied zwischen THC und CBD standen ebenfalls in signifikantem Zusammenhang zur Häufigkeit der Cannabismutzung (beide $p < 0,001$). Auch in diesen Fällen war der User-Anteil der Stichprobe unter den informierten Patienten deutlich größer (vgl. Tab. 13).

Tabelle 13: User-Anteil in Abhängigkeit vom Informationsstand

	Gesamt [n] (User + Non-User) n = 1307	User – Anteil [% (n)]	P - Wert
Rechtsstatus			<0,001 ^a
Bekannt	681	15,1% (103)	
Nicht bekannt	608	1,6% (10)	
Keine Angabe	18		
Anwendungsmöglichkeiten			<0,001 ^a
Bekannt	378	20,9% (79)	
Nicht bekannt	905	3,8% (34)	
Keine Angabe	24		
Unterschied THC / CBD			<0,001 ^a
Bekannt	108	51,9% (56)	
Nicht bekannt	1155	4,5% (52)	
Keine Angabe	44		

Anmerkungen: Die Prozentangaben geben die Häufigkeit der Cannabismutzung (bzw. den User-Anteil) innerhalb der Stichprobe User+Non-User (Gesamt N = 1307) in Abhängigkeit des jeweiligen Parameters wieder. P-Werte beziehen sich auf den statistischen Vergleich User / Non-User.

Signifikanztests: ^a = Chi²-Test, signifikante Unterschiede grau unterlegt.

4.3.2 Angst vor Abhängigkeit

7/113 (6,7%) der User gaben an, Angst vor einer körperlichen und/oder psychischen Abhängigkeit bei der Verwendung von Cannabis zu haben. Entgegen der Anweisungen des Fragebogens (vgl. 2.2.4) wurde diese Frage auch von 90 Non-Usern beantwortet. Mit 41/90 (45,6%) gaben in diesem Fall statistisch signifikant mehr Non-User an, Angst vor einer Abhängigkeit bei der Verwendung von Cannabis zu haben ($p < 0,001$).

5. Diskussion

Diese Arbeit stellt eine repräsentative, fragebogenbasierte Umfrage über die Therapie mit medizinischem Cannabis (MC) unter Parkinsonpatienten in Deutschland dar. Die Patienten wurden sowohl über ihre Einstellung und ihren Informationsstand zu diesem Thema als auch über vergangene Anwendungen von Cannabis und deren Erfolg befragt.

Es zeigte sich, dass die Hälfte der Teilnehmer über die Möglichkeit der legalen und ärztlichen Verordnung von MC informiert sind, jedoch deutlich weniger die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten und den Unterschied zwischen THC und CBD kennen.

Obwohl insgesamt ein großes Interesse an einer Anwendung von MC besteht, gaben nur 8,4% der Teilnehmer an, Cannabis aufgrund ihres PS verwendet zu haben. Am häufigsten wurde dabei CBD oral appliziert oder THC in Form von Haschisch/Marihuana inhaliert. Teilnehmer, die bereits MC genutzt haben, waren generell jünger, kamen häufiger aus Großstädten und waren besser über die rechtlichen und medizinischen Möglichkeiten der Anwendung informiert.

Generell hat MC bei der Hälfte der Nutzer subjektiv zu einer Beschwerdebesserung geführt, wobei insbesondere Patienten mit Schmerzen und Muskelkrämpfen von einer Symptomverbesserung berichteten. Die Verträglichkeit der Anwendungen war nach Angaben der Nutzer insgesamt gut.

Ein Vergleich der meistgenutzten Anwendungsformen zeigte, dass inhaliertes THC im Vergleich zu oral appliziertem CBD beim klinischen Symptom Steifigkeit/Akinese häufiger wirkt, jedoch auch insgesamt häufiger Nebenwirkungen zeigt.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit werden in den folgenden Abschnitten im Detail diskutiert.

5.1 Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe

Verschiedene Faktoren können einen Einfluss auf das Teilnahmeverhalten bei Umfragen haben. Beispielsweise können eine fehlerhafte Zustellung der Fragebögen oder deren Verständlichkeit dazu führen, dass potenzielle Studienteilnehmer nicht an der Studie teilnehmen. Wenn der Grund für die Nichtteilnahme ein fehlendes Interesse

am Thema der Studie ist, geht dies mit einem hohen Risiko einher, dass die Ergebnisse der Studie verzerrt werden. Die Selbstselektion der Studienteilnehmer führt in diesem Fall dazu, dass die erhobene Stichprobe keine zufällige Stichprobe mehr darstellt und somit auch nicht mehr repräsentativ für alle potenziellen Studienteilnehmer ist (Phillips et al. 2016).

Mit insgesamt 1348 Studienteilnehmern ist dies, nach bestem Wissen, die größte Studie, welche die Einstellung und den Gebrauch von MC aus der Sicht von Parkinson-Patienten erfasst hat. Obwohl insgesamt 1123 Patienten an der bundesweiten Umfrage teilgenommen haben, stellt diese relativ hohe Anzahl nur eine Rücklaufquote von 4,7% dar. In einer Meta-Analyse wurde gezeigt, dass Rücklaufquoten von postalischen (papierbasierten) Umfragen durchschnittlich $45(\pm 22,10-89)\%$ und web-basierten Umfragen durchschnittlich $34(\pm 22,7-88)\%$ erreichen, wenn die Teilnehmer direkt kontaktiert werden (Shih und Fan 2008). Da der Fragebogen in der vorliegenden Studie den Teilnehmern nicht direkt zugestellt wurde, sondern in der Mitgliedszeitschrift der dPV zu finden war, besteht die Möglichkeit, dass dem Fragebogen nicht genug Aufmerksamkeit entgegengebracht wurde oder die Zeitschrift selbst und somit auch der Fragebogen gar nicht gelesen wurden. Dies könnte die niedrige Rücklaufquote der vorliegenden Studie erklären.

Um die Repräsentativität der bundesweiten Daten und somit die externe Validität der Studie zu überprüfen, erfolgte die Erhebung einer Kontrollgruppe mit insgesamt 225 Teilnehmern. Hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabis unterschieden sich die Angaben der potentiell mit einem Bias behafteten bundesweiten (dPV) Gruppe nicht, so dass die bundesweite Umfrage hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabis als repräsentativ für die „Parkinson-Community“ in Deutschland angesehen wird.

Im Vergleich zu den Teilnehmern der bundesweiten Umfrage, waren Teilnehmer der Umfrage am UKE allerdings häufiger männlich, durchschnittlich jünger und weniger lange erkrankt, berichteten über weniger Symptome und hatten mehr Erfahrungen mit der Anwendung von Cannabis. Erwartungsgemäß gaben zudem deutlich mehr Teilnehmer am UKE an, aus Orten mit >500.000 zu kommen (die Einwohnerzahl in Hamburg beträgt ca. 1,8 Mio.), als Teilnehmer in der bundesweiten Umfrage (40,9% vs. 11,8%). Das jüngere Alter der Kontrollgruppe kann dadurch erklärt werden, dass an der Umfrage am UKE nur ambulante Patienten teilgenommen haben und diese Art

der Therapie gewisse Ansprüche an die Mobilität der Patienten stellt, welche im höheren Alter häufig nicht mehr vorhanden ist. In der bundesweiten Umfrage wurden hingegen möglicherweise vermehrt auch die älteren, weniger mobilen Parkinson-Patienten miteingeschlossen. Zudem befindet sich das UKE mit Hamburg im Bundesstaat mit dem geringsten Anteil aus der Altersgruppe „65 Jahre und älter“ (Statistisches Bundesamt 2016). Da in der vorliegenden Studie insbesondere ein jüngeres Alter und das Leben in Großstädten mit einer häufigeren Nutzung von Cannabis assoziiert waren, könnte hierdurch auch die häufigere Cannabisnutzung in der Kontrollgruppe erklärt werden. Die ausgeprägte Rücklaufquote und konsekutive Rekrutierung der Studienteilnehmer in der Umfrage am UKE spricht dafür, dass durch dieses Ergebnis die Versorgungsrealität ambulanter Parkinson-Patienten mit Cannabis bestmöglich abgebildet ist und daher die Unterschiede in der Cannabisnutzung höchstwahrscheinlich auf die Unterschiede zwischen einer urbanen und bundesweiten Population zurückzuführen sind.

Entscheidend für die Repräsentativität der bundesweiten Daten ist, dass sich die Gruppen entgegen den aufgestellten Hypothesen nicht in ihrem Interesse an einer Cannabisanwendung unterscheiden und Cannabisnutzer in der bundesweiten Umfrage nicht unverhältnismäßig überrepräsentiert sind. Außerdem zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der verwendeten Anwendungsformen, den Wirkstoffen oder der Frequenz, mit der Cannabis verwendet wird oder wurde. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch eine Selbstselektion der Studienteilnehmer aufgrund eines fehlenden Interesses am Thema der Studie kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden.

Weiterhin entsprechen das Durchschnittsalter und die Geschlechterverteilung der erhobenen Gesamtstichprobe weitestgehend denen einer großen epidemiologischen Studie in Deutschland mit 21.714 eingeschlossenen Parkinsonpatienten (71,6 \pm 8,9 Jahre vs. 77,8 \pm 9,3 Jahre; 54,7% vs. 50,8% Männeranteil) (Heinzel et al. 2018). Das etwas jüngere Alter der Teilnehmer der vorliegenden Studie könnte dadurch erklärt werden, dass bei Heinzel et al. (2018) auch Daten von hospitalisierten Patienten und ambulanten Pflegediensten verwendet wurden und daher wahrscheinlich mehr ältere Patienten eingeschlossen wurden. Die Wohnortverteilung der Studienteilnehmer entspricht insgesamt auch weitestgehend der allgemeinen Bevölkerungsverteilung in

Deutschland (z.B. <20.000 Einwohner: 40,1% vs. 40,4%; >500.000 Einwohner: 16,7% vs. 16,9%) (Deutscher Städtetag 2019).

Diese Ergebnisse, zusammen mit dem breiten Spektrum von Alter, Erkrankungsdauer und typischen PS-Symptomen mit Tremor, Dyskinesien, Gleichgewichtsstörungen und kognitiven Problem bei mehr als 50% der Studienteilnehmer sprechen dafür, dass die demografischen Daten der erhobenen Stichprobe in sehr guter Näherung denen von durchschnittlichen Parkinsonpatienten in Deutschland entsprechen und bekräftigen somit zusätzlich die Repräsentativität der erhobenen Stichprobe.

Als interessantes Nebenergebnis dieser Studie zeigte sich zudem, dass in beiden Umfragen 22% der Patienten nicht wussten, an welcher Form des Parkinsonsyndroms sie erkrankt sind.

5.2 Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen)

Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer war über die Möglichkeit informiert, dass Cannabis legal von Ärzten auch für Parkinsonpatienten verschrieben werden kann. Außerdem gaben etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer, die noch kein Cannabis verwendet haben (Non-User) an, ein Interesse an einer Anwendung zu haben. Gegen ein Interesse an Cannabis als „Lifestyle“-Produkt und für ein Interesse als therapeutische Option sprechen in diesem Fall die Angaben der Non-User zu den bevorzugten Anwendungsformen, wobei insbesondere medizinische Kapseln und Tropfen und nur selten die Inhalation mittels Vaporisator genannt wurde. Auch wussten viele Teilnehmer nicht, welcher Applikationsweg der geeignete für sie wäre, wobei häufig der handschriftliche Vermerk zu finden war, dass diese Entscheidung vom behandelnden Arzt getroffen werden sollte. Überraschend ist daher auch nicht, dass nur wenige Studienteilnehmer über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten und den Unterschied zwischen THC und CBD informiert waren. Dies ist von besonderer Bedeutung, da reines CBD im Gegensatz zu THC keine psychotropen Eigenschaften besitzt. Fehlende Informationen und eine damit verbundene Angst vor möglichen Folgen könnten Patienten möglicherweise davor abhalten, Cannabis zu probieren. Dafür spricht auch, dass in der vorliegenden Studie die Häufigkeit der Cannabisanwendung insgesamt mit einem besseren Informationsstand der Teilnehmer assoziiert war und

deutlich mehr Non-User die Angst vor einer Abhängigkeit bei der Nutzung von Cannabis angaben als User.

Trotz eines insgesamt großen Interesses und Informationsstandes über die Möglichkeit einer Verschreibung überrascht es daher auch eher nicht, dass insgesamt nur 8,4% der Teilnehmer bereits Cannabis aufgrund ihres PS verwendet haben, darunter 21,2% (24/113) regelmäßige Cannabisnutzer. Die meisten Erfahrungen wurden mit medizinischen Tropfen, hierbei insbesondere mit dem Wirkstoff CBD, und dem Rauchen von Marihuana oder Haschisch gemacht. Da CBD-Produkte in Deutschland rezeptfrei in Drogerien und Apotheken erwerblich sind und der „Joint“ wahrscheinlich der bekannteste Applikationsweg von Cannabis ist, erklärt dies wahrscheinlich, weshalb diese beiden Anwendungsformen unter den Studienteilnehmern am gängigsten waren. Interessanterweise gaben nur 10% der Teilnehmer an, Cannabis als Spray appliziert zu haben, welches in Deutschland schon seit Jahren gegen Spastizität bei Patienten mit Multipler Sklerose eingesetzt wird. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Cannabis in einigen Fällen ohne ärztliche Verschreibung angewendet wurde.

Cannabis wurde in jüngeren Altersklassen und in Großstädten besonders häufig genutzt. Es lässt sich nicht ausschließen, dass diese Faktoren mit dem bereits genannten Aspekt des besseren Informationsstandes der User zusammenhängen. Denkbar wäre, dass jüngere Patienten aus Großstädten generell leichter Informationen über neue Therapiemöglichkeiten erhalten als ältere Patienten aus Dörfern oder kleineren Städten. Dies würde dann bedeuten, dass vor allem der Informationsstand bzw. die Aufklärung der Patienten entscheidend für die Bereitschaft zur Nutzung von Cannabis sind. Andererseits ist auch denkbar, dass jüngere Patienten in Großstädten leichter die Möglichkeit haben, sich aufgrund eines größeren Angebots auf legalem oder illegalem Weg Cannabis zu beschaffen.

Da bisher keine weiteren zuverlässigen Daten zur Cannabisnutzung von Parkinsonpatienten in Deutschland und den hierbei verwendeten Anwendungsformen vorliegen, erscheint es sinnvoll, die erhobenen Daten mit den Ergebnissen der für Ärzte verpflichtenden „Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland“ zu vergleichen. Am 1. Februar 2019, etwa zwei Jahre nach Inkrafttreten des „Gesetzes zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften“, waren hierbei insgesamt 4153 vollständige Datensätze für eine Zwischenauswertung

eingegangen. Als Hauptindikation für eine Verschreibung von Cannabis wurde hier mit deutlichem Abstand „Schmerz“ (68,8%), gefolgt von „nicht MS-bedingter Spastik“ (11,8%) und „Anorexie/Wasting“ (8,2%) angegeben. In 63% (n=2623) der gemeldeten Fälle wurde Dronabinol verschrieben. Cannabisblüten wurden in 23% (n=938) der Fälle verschrieben, wobei als Anwendungsform mit 45% „Inhalation/Verdampfen“ am häufigsten gemeldet wurde. „Rauchen“ wurde hingegen nur in n=10 Fällen gemeldet. Von Neurologen wurde in 22% der Fälle Sativex® verschrieben. Insgesamt wurden Cannabisarzneimittel Männern und Frauen gleich häufig verschrieben (Schmidt-Wolf und Cremer-Schaeffer 2019).

In der vorliegenden Studie waren Schmerzen nur bei der Hälfte der User (50%) vorhanden. Außerdem unterschied sich die Prävalenz dieses klinischen Symptoms nicht signifikant von der Prävalenz bei Non-Usern. Dies deutet darauf hin, dass Schmerzen nicht der Hauptgrund für eine Cannabisnutzung der Studienteilnehmer war. Dementgegen wurde das Symptom „Zittern / Tremor“ signifikant häufiger von den Usern genannt als von Non-Usern und war bei 61% der User vorhanden. Eine nicht zufriedenstellende Behandlung dieses Symptoms durch die leitliniengerechte Parkinsontherapie könnte demnach ein Grund dafür sein, dass einige Parkinson-Patienten einen Therapieversuch mit Cannabis unternommen haben. Halluzinationen und kognitive Defizite wurden hingegen von Usern signifikant seltener angegeben als von Non-Usern. Die Angst vor einer Zunahme dieser Symptome könnten Parkinson-Patienten mit diesen Symptomen demnach möglicherweise von einer Cannabisnutzung abhalten. Studienteilnehmer der vorliegenden Studie haben nur in drei Fällen angegeben, medizinische Kapseln oder ölige Tropfen mit dem Wirkstoff THC verwendet zu haben, während Dronabinol laut Begleiterhebung die häufigste verschriebene Applikationsform war. Die im Vergleich zur Begleiterhebung sehr seltene Nutzung von Dronabinol in der Untersuchungsgruppe bekräftigt somit die aufgestellte Vermutung, dass viele Studienteilnehmer die Therapie ohne eine Verschreibung durch einen Arzt begonnen haben.

5.3 Wirksamkeit / Verträglichkeit

Wirksamkeit

In mehr als der Hälfte der Fälle wurde über eine generelle Beschwerdebesserung durch die Cannabisanwendung berichtet. Dies ist weniger als in einer Studie von Balash et al. (2017), in der von 82,2% (n=37) der per Telefon befragten Parkinson-

Patienten eine generelle Symptomverbesserung berichteten. Zwar wurden von den Autoren ähnliche Aspekte der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabis wie in der vorliegenden Studie untersucht, jedoch gaben deutlich mehr Teilnehmer an, Cannabisblüten (THC) als „Joint“ zu rauchen (91,3% vs. 24,8%). Zudem wurden im Vorwege 14 Patienten ausgeschlossen, da sie Cannabis nicht wenigstens drei Monate konsumiert haben, darunter vier die zusätzlich angaben, die Therapie aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit abgebrochen zu haben (Balash et al. 2017). In einer E-Mail Umfrage wurde hingegen, ähnlich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, von 45,9% (39/85) Parkinson-Patienten über eine generelle Symptomverbesserung berichtet, wobei dort von den meisten Teilnehmern (43,5%) Cannabisblüten oral konsumiert wurden (Venderová et al. 2004).

Von der Hälfte der User, die über eine generelle Beschwerdeverbesserung berichten konnten, wurde die Wirksamkeit von Cannabis sogar besser bewertet als die von Levodopa oder Dopaminagonisten und von etwa einem Viertel als zumindest vergleichbar. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass bei dieser subjektiven Bewertung die Unzufriedenheit mit der bisherigen Therapie der Patienten eine Rolle gespielt hat. Auch sollte die Möglichkeit eines relevanten Placeboeffekts durch die hohen Erwartungen der Patienten berücksichtigt werden, was jedoch auch als therapeutischer Effekt angesehen werden kann (Enck et al. 2013). Andererseits spricht die hohe Quote der User, die über eine Beschwerdeverbesserung berichten konnten, gegen eine Wirksamkeit, die allein dem Placeboeffekt zugrunde liegt.

In der vorliegenden Arbeit wurde von mehr als 20% der User mit den motorischen Symptomen Akinese, Gangblockaden/Freezing, und Tremor sowie den nicht-motorischen Symptomen Schlafstörungen, Depressionen, Ängste und Restless-Legs-Syndrom berichtet, dass Cannabis ihnen bei diesen Symptomen geholfen habe. Bei Schmerzen und Muskelkrämpfen gaben sogar mehr als 40% der User mit diesem Symptom eine Beschwerdeverbesserung an. Bislang stehen nur wenige und unschlüssige Daten bezüglich der Wirksamkeit von Cannabinoiden bei einzelnen motorischen und nicht-motorischen Parkinson-Symptomen zur Verfügung (Review: Buhmann et al. 2019). Drei von sechs Studien haben bislang einen positiven (Balash et al. 2017; Lotan et al. 2014; Venderová et al. 2004) und drei einen negativen (Frankel et al. 1990; Carroll et al. 2004; Chagas et al. 2014) Effekt von Cannabis bei den

Symptomen Rigor, Tremor und Akinese gezeigt. Von diesen Studien waren nur zwei RCTs und zeigten einen negativen Effekt (Carroll et al. 2004; Chagas et al. 2014).

Die Wirksamkeit von Cannabis auf die motorischen Symptome des PS sind von speziellem Interesse, da einzelne Fallberichte mit teilweise spektakulären Ergebnissen häufig im Fokus medialer Berichterstattung stehen. Dazu zählt beispielsweise ein weltweit verbreitetes Video mit mehr als 3,8 Millionen Aufrufen („Clicks“) auf YouTube, das einen erstaunlichen Effekt von Cannabis-Öl auf Dyskinesien zeigt (Larry Smith "Ride with Larry" (YouTube) 2016). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch nur von 2/29 (6,9%) Usern mit Dyskinesien eine Besserung dieses Symptoms berichtet. Auch für die Wirksamkeit von Cannabis bei Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID) stehen bislang keine eindeutigen Daten zur Verfügung. Zwei Studien (darunter eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)) berichten diesbezüglich über positive (Venderová et al. 2004; Sieradzan et al. 2001) und drei Studien (alles RCTs) über negative (Carroll et al. 2004; Chagas et al. 2014; Mesnage et al. 2004) Ergebnisse.

Als bemerkenswertes Ergebnis der vorliegenden Studie ist hervorzuheben, dass von 13/52 (25%) der User mit dem Symptom Gangblockaden/Freezing eine Symptomverbesserung durch die Cannabisapplikation berichten konnten. Dies ist von besonderem Interesse, da Gangblockaden (bzw. „Freezing of gait“) regelmäßig in späteren Krankheitsstadien von Parkinson-Patienten auftreten und häufig nicht durch die übliche Medikation adäquat kontrolliert werden können, was auch das Risiko für Stürze erhöht. Dazu passt, dass Balash et al. (2017) eine signifikante Reduktion in der Häufigkeit der Beschwerden über Stürze von 22/47 (46,8%) zu 6/18 (33,3%) der Patienten berichten konnte.

Bezüglich der nicht-motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten konnte in zwei offenen Beobachtungsstudien eine Schmerzreduktion nach dem Rauchen von Cannabis gefunden werden (Balash et al. 2017; Lotan et al. 2014), jedoch nicht in einer RCT in der die Patienten eine Kombination aus THC und CBD oral appliziert haben (Carroll et al. 2004). Eine aktuelle große Meta-Analyse legt jedoch nahe, dass eine Pharmakotherapie auf Cannabinoidbasis als wirksame Ersatz- oder Zusatztherapie gegen Schmerzen im Allgemeinen (Yanes et al. 2019) dienen kann. In der Therapie neuropathischer Schmerzen und insbesondere von (schmerzhaften) Spastiken bei der Multiplen Sklerose werden Cannabinoide schon länger verwendet. Verschiedene Studien untermauern hier die Wirksamkeit von THC/CBD-Kombinationspräparaten

(Russo et al. 2016; Wade et al. 2010; Markovà et al. 2019). Im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wird durch diese vergleichsweise gute Studienlage deutlich, dass Schmerzen im Allgemeinen und auch bei Parkinson-Patienten ein gutes Zielsymptom für die Anwendung von Cannabis sein könnten.

Bei Schlafstörungen konnten, ebenso wie in der vorliegenden Arbeit, auch in anderen Publikationen positive Ergebnisse durch die Applikation von Cannabis berichtet werden. REM-Schlaf-Verhaltensstörungen konnten bei 4/4 Parkinsonpatienten verbessert werden, die CBD appliziert haben (Chagas et al. 2014) und zwei Studien berichten über eine generelle Verbesserung der Schlafqualität bei 12 von 22 (54,5%) (Lotan et al. 2014) und 33 von 46 (71,6%) (Balash et al. 2017) Parkinson-Patienten, die jeweils ausschließlich oder größtenteils Cannabis geraucht haben. Andererseits konnten Carroll et al. (2004) keinen positiven Effekt bei der oralen Applikation von THC/CBD auf die Schlafqualität berichten.

Eine Symptomverbesserung von Depressionen wurde in der vorliegenden Arbeit seltener berichtet als eine generelle Verbesserung der Stimmung in der Studie von Balash et al. (2017) (28,1% vs. 76,1%).

Es zeigte sich, dass die Häufigkeit einer Beschwerdeverbesserung signifikant mit der Frequenz der Cannabisnutzung korrelierte. Von Usern, die bisher nur einmalig Cannabis appliziert haben, wurde dabei nur in einem Viertel der Fälle eine Beschwerdeverbesserung angegeben. Eine fehlende Wirksamkeit könnte daher auch der Grund dafür sein, dass diese Studienteilnehmer Cannabis nicht weiter genutzt haben. Auch in der bereits erwähnten Begleiterhebung wurde eine fehlende Wirksamkeit als häufigster Grund für einen Therapieabbruch genannt (Schmidt-Wolf und Cremer-Schaeffer 2019). Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass sowohl in zwei großen unkontrollierten Studien als auch einer randomisierten, kontrollierten Studie (RCT), in denen die Teilnehmer mindestens acht (Lotan et al. 2014), zwölf (Balash et al. 2017) oder sechs (Chagas et al. 2014) Wochen Cannabis appliziert haben, positive Effekte bei verschiedenen Parkinson-Symptomen berichtet wurden, wohingegen der Beobachtungszeitraum einer kleinen RCT mit negativen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit von Cannabis bei nur vier Wochen lag (Carroll et al. 2004). Da in der vorliegenden Arbeit keine Daten darüber erhoben wurden, wann ein positiver Effekt erstmals bemerkt wurde, ist unklar, inwiefern eine Beschwerdeverbesserung und die regelmäßige bzw. fortgeführte Cannabisapplikation kausal zusammenhängen.

Verträglichkeit

Ein Großteil der Teilnehmer (85%) hat Cannabis gut vertragen, wobei ein Drittel angab, Nebenwirkungen bemerkt zu haben. Die beiden am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen Müdigkeit und Schwindel werden auch in der Fachinformationen zum Fertigarzneimittels Sativex®, welches gleiche Mengen THC und CBD enthält, als die häufigsten Nebenwirkungen in den ersten vier Wochen der Applikation beschrieben (GW Pharma Ltd 2015). Auch die weiteren Nebenwirkungen der Teilnehmer sind aus der Fachinformation zu Sativex® und weiteren Studien bekannt (GW Pharma Ltd 2015; Buhmann et al. 2019). Da die Therapie lediglich von 9/113 (8,0%) Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wurde, spricht dies insgesamt dafür, dass die Nebenwirkungen häufig eher milde sind. Die Ergebnisse decken sich mit denen der Studie von Balash et al. (2017), in der ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen in 5/47 (10,6%) Fällen beschrieben wurde. Von vier Teilnehmern wurden in freitextform Halluzinationen als Nebenwirkungen angegeben. Mit 17% wurde eine höhere Quote dieser Nebenwirkung bereits von Balash et al. (2017) beschrieben und wäre auch in der vorliegenden Studie denkbar gewesen, wenn sie im Fragebogen zur Vorauswahl gestanden hätte. Allerdings sind Halluzinationen wahrscheinlich den psychotropen Eigenschaften von THC zuzuschreiben, die bei reinem CBD nicht vorhanden sind. In klinischen Studien sind mitunter sogar anti-psychotische Eigenschaften von CBD beschrieben (Zuardi et al. 2009).

Vergleich von CBD und THC

Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von MC genauer untersuchen zu können, ist es zunächst nötig, sich die starken Unterschiede in der Wirkstoffzusammensetzung und damit der Wirkweise sowie dem Applikationsweg verschiedener Cannabisprodukte vor Augen zu führen.

MC kann als reines THC oder CBD oder auch als Kombination beider Wirkstoffe mit verschiedenen Wirkstoffzusammensetzungen appliziert werden. Im Gegensatz zu Fertigarzneimitteln kann der THC-Gehalt von Cannabisblüten und Haschisch je nach verwendeter Sorte stark variieren und kann zwischen 4% und 28% in Haschisch und 3% und 22% in Marihuana betragen (Europäischer Drogenbericht 2017). Zudem müssen auch die weiteren enthaltenen Phytocannabinoide berücksichtigt werden, von denen beispielsweise in Cannabisblüten der Sorte „Cannabis sativa“ mehr als 100

verschiedene gefunden wurden (Aizpurua-Olaizola et al. 2016) und deren Wirkung bisher kaum untersucht wurde.

Das psychotrope Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) und das nicht-psychotrope Cannabidiol (CBD) sind die bei häufigsten Phytocannabinoide in Cannabis sativa (Marihuana) (Aizpurua-Olaizola et al. 2016) und spielen eine wesentliche Rolle in der medizinischen Anwendung. Sie wirken über die beiden wichtigsten Rezeptoren des ECS, dem CB₁-Rezeptor und den CB₂-Rezeptor (Pertwee et al. 2010). Während THC sowohl den CB₁-Rezeptor als auch den CB₂-Rezeptor aktiviert, sprechen aktuelle Daten dafür, dass CBD über eine Modulation der beiden Rezeptoren als funktioneller Antagonist die psychotropen Effekte von THC hemmen kann (Mainka et al. 2018; O'Sullivan und Kendall 2010; Kluger et al. 2015).

Auch die Applikationswege von MC unterscheiden sich zum Teil stark. Cannabisblüten können mit oder ohne Tabak geraucht werden, mittels eines Vaporisators inhaliert werden oder auch als Tee oder in Form von Gebäck zubereitet werden. Dies zeigt deutlich, weshalb ein Vergleich verschiedener Studien und deren Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabis sehr schwierig ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden für die Abschätzung einer differenziellen Wirkung von THC und CBD die beiden häufigsten Applikationsformen der jeweiligen Substanzen, die inhalative Applikation von THC (Marihuana / Haschisch) und die orale Applikation von CBD, verglichen. So war es in Näherung möglich zu untersuchen, ob sich die Wirkstoffe bezüglich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit unterscheiden. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass für die CBD-Gruppe Patienten gewählt wurden, die „reines“ CBD oral konsumierten, während die Inhalation von THC auch immer die Inhalation anderer Phytocannabinoide, auch CBD in unbekanntem Anteil, beinhaltet. Um zusätzliche Verzerrungen durch den verwendeten Applikationsweg (d.h. oral, inhalativ etc.) zu minimieren, wurden zudem ausschließlich die genannten Applikationswege der beiden Wirkstoffe berücksichtigt, da diese deutlich häufiger verwendet wurden als beispielsweise die orale Applikation von reinem THC, die nur von drei Studienteilnehmern angegeben wurde und somit nicht relevant erschien. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass ein Ansprechen von typischen Parkinson-Symptomen häufig in Studien berichtet wurde, in denen die Patienten THC-haltiges Cannabis geraucht haben (Balash et al. 2017; Lotan et al. 2014), während

negative Effekte häufig in Studien auftraten, in denen orale Applikationswege untersucht wurden (Carroll et al. 2004; Chagas et al. 2014).

Trotz einer vergleichbaren Quote, mit der eine generelle Beschwerdebesserung angegeben wurde, scheint inhalativ angewendetes THC insgesamt etwas besser wirksam zu sein als oral appliziertes CBD, da von mehr Studienteilnehmern der THC-Gruppe häufiger eine Beschwerdebesserung beim Symptom Steifigkeit/Akinese und tendenziell auch häufiger eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu Levodopa/Dopaminagonisten angegeben wurde. Bemerkenswert war, dass das klinische Symptom Gangblockaden/Freezing in 4/5 Fällen (80%) in denen THC als Bestandteil von Marihuana oder Haschisch geraucht wurde eine Besserung dieses Symptoms zeigte, hingegen nur in etwa einem Viertel der Fälle, in denen CBD oral appliziert wurde. Da Gangblockaden/Freezing, wie bereits erwähnt, nur schwer medikamentös zu behandeln sind, stellt das Rauchen von Cannabisblüten hier möglicherweise eine therapeutische Option dar.

Bezüglich der Verträglichkeit der beiden Applikationsformen zeigte sich, dass zwar beide Gruppen über eine insgesamt gute Verträglichkeit berichteten, die Inhalation von THC jedoch häufiger zu Nebenwirkungen geführt hat als oral appliziertes CBD. Dies ist vermutlich ebenso wie das bereits erwähnte Auftreten von Halluzinationen vermehrt den psychotropen Eigenschaften des THC und weniger den unterschiedlichen Applikationswegen (inhalativ/oral) zuzuschreiben, da beispielsweise „Euphorie“ ausschließlich und „Heißhunger“ häufiger von der THC-Gruppe angegeben wurden.

5.4 Limitationen

Die Rücklaufquote in der bundesweiten Umfrage wäre wahrscheinlich größer gewesen, wenn alle Patienten persönlich postalisch befragt worden wären, da die Studie so eine größere Aufmerksamkeit erreicht hätte als als Beilage innerhalb einer Zeitschrift. Die damit verbundenen zusätzlichen Kosten ließen diese Form der Umfrage jedoch nicht zu.

Für die Umfrage wurde ein selbstentwickelter, bisher nicht validierter Fragebogen genutzt. Da jedoch bisher kein validierter Fragebogen existiert, der die Prävalenz, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabisapplikationen bei Parkinsonpatienten evaluiert, musste ein Fragebogen speziell für diese Studie entwickelt werden. Die

rückgesendeten Fragebögen waren bis auf einzelne Ausnahmen weitestgehend vollständig ausgefüllt und sprechen somit für eine gute Verständlichkeit der Fragen. Es zeigte sich jedoch, dass die letzte Frage (Nr.16), nach der Angst vor einer Abhängigkeit, in vielen Fällen auch von Teilnehmern beantwortet wurde, die bisher kein Cannabis aufgrund ihres PS verwendet haben, was laut Anweisungen des Fragebogens nicht beabsichtigt war. Da ein Vergleich der Antworten von Usern und Non-Usern bei dieser Frage dennoch interessant erschien, wurden diese Daten in der Analyse berücksichtigt. Daher wäre es sinnvoll, diese Frage in einer neuen Version des Fragebogens schon weiter vorne im Fragebogen zu platzieren und alle Studienteilnehmer zu ihrer Angst vor einer Abhängigkeit zu befragen, unabhängig von einer vorherigen Cannabisanwendung.

Bei der Beurteilung der Repräsentativität der Stichprobe wurden die Daten der bundesweiten Umfrage mit denen der konsekutiven Umfrage am UKE verglichen. Denkbar wäre jedoch, dass Mitglieder der Deutschen Parkinson Vereinigung und Patienten des UKE neuen Therapiekonzepten möglicherweise aufgeschlossener gegenüberstehen und damit auch insgesamt besser über Cannabis informiert sind und häufiger Cannabis verwendet haben, als andere Parkinson-Patienten.

5.5 Fazit und Ausblick

Diese Arbeit gibt einen Überblick darüber, welche Einstellung Parkinson-Patienten in Deutschland gegenüber der Therapie mit medizinischem Cannabis (MC) haben, wie gut sie über dieses Thema informiert sind und wie häufig und mit welchem subjektiven Erfolg sie bereits Cannabis angewendet haben.

Jüngeres Alter, das Leben in Großstädten (>500.000 Einwohner), ein besserer Informationsstand über rechtliche und klinische Anwendungsmöglichkeiten von MC und eine möglicherweise damit verbundene geringere Angst vor einer Abhängigkeit waren mit einer häufigeren Cannabिसnutzung assoziiert. Dass User dennoch durchschnittlich 66,4 Jahre alt waren und sich die Häufigkeit der Cannabिसnutzung zwischen den Altersklassen „≤60 Jahre“ und „61-70 Jahre“ nicht signifikant unterschied spricht dafür, dass MC auch von älteren Parkinsonpatienten als relevante therapeutische Option angesehen wird. Epidemiologische Faktoren, steigende mediale Aufmerksamkeit und damit verbundene bessere Aufklärung über MC deuten darauf hin, dass das Interesse an Cannabis in den nächsten Jahren deutlich steigen könnte. Behandelnde Ärzte sollten einen möglichen Cannabiskonsum ihrer Patienten

erfragen und sie gegebenenfalls über die verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten und mögliche Vor- und Nachteile dieser Therapie aufklären. Dazu gehört auch eine mögliche Einschränkung der Fahrtauglichkeit bei der Applikation von THC-haltigen Cannabisprodukten (Mainka et al. 2018). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cannabisanwendungen in der vorliegenden Arbeit können zudem von behandelnden Ärzten und Patienten bei der Entscheidung herangezogen werden, ob eine Verordnung im Einzelfall sinnvoll erscheint. Insbesondere in späteren Krankheitsstadien sollte bei der Therapieplanung eine Co-Medikation mit MC in Erwägung gezogen werden, da zu diesem Zeitpunkt einige Symptome trotz leitliniengerechter Therapie häufig nicht optimal oder gar nicht behandelbar sind oder durch notwendige höhere Dosierungen von Dopaminergika nicht vertragen werden. Es erscheint zwingend geboten, die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Applikationsformen von MC weiter zu untersuchen und bestenfalls in randomisierten, kontrollierten Studien geeignete Indikationen für eine Anwendung zu erfassen.

6. Zusammenfassung

Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die Sicht der Patienten zum Thema medizinisches Cannabis (MC) in der Therapie des Parkinson-Syndroms (PS) darzustellen.

Methodik

Anhand eines selbstentwickelten Fragebogens wurden Parkinsonpatienten zu ihrem Informationsstand und ihrem generellen Interesse an der Therapie mit MC befragt. Zudem wurden die Häufigkeit und Formen sowie die subjektive Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits erfolgter Cannabisapplikationen erfasst. Die Fragebögen wurden auf bundesweiter Ebene verteilt. Eine zusätzliche konsekutive Umfrage in der Parkinson-Ambulanz des UKE wurde genutzt, die Repräsentativität der erhobenen Daten zu beurteilen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1348 Fragebögen (1123 aus der bundesweiten Umfrage, 225 aus der Umfrage am UKE) analysiert. 51% der Teilnehmer waren über rechtliche und klinische Aspekte von MC informiert, 28% über die verschiedenen medizinischen Anwendungsformen und 9% über den Unterschied zwischen THC und CBD. Eine Parkinson-bezogene Cannabisanwendung wurde von 8,4% der Teilnehmer berichtet und war assoziiert mit einem jüngeren Alter, dem Leben in Großstädten und einem besseren Informationsstand über rechtliche und klinische Aspekte von MC. 65% der Nichtnutzer gaben ein Interesse an der Therapie mit MC an. Die Wirksamkeit von Cannabis bei Schmerzen und Muskelkrämpfen wurde von mehr als 40% der Nutzer berichtet. Eine Beschwerdebesserung bei Akinese, Freezing, Tremor, Depressionen, Ängsten und Restless-Leg-Syndrom wurden von mehr als 20% der Nutzer berichtet. Insgesamt wurde eine gute Verträglichkeit von Cannabis angegeben. Die orale Applikation von CBD hat bei 54% und die Inhalation von THC-haltigem Cannabis bei 68% der Nutzer zu einer Beschwerdebesserung geführt. Bei der Inhalation von THC wurde häufiger eine Besserung des klinischen Symptoms Akinese berichtet (50,0% vs. 35,4%; $p < 0,05$) und häufiger Nebenwirkungen bemerkt (54,5% vs. 18,9%, $p < 0,05$).

Fazit

MC wird von vielen Parkinsonpatienten als therapeutische Option angesehen und von einigen bereits angewendet. Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Applikationsformen sollten weiter untersucht werden.

6.1 Abstract

Aim

We aimed to assess the patients' view on treatment with medical cannabis (MC) for Parkinson's disease (PD).

Methods

We performed a questionnaire-based survey in PD patients about different aspects of MC in Germany, assessing their general knowledge and interest in this therapy as well as the frequency, modalities, efficacy and tolerability of application. Questionnaires were distributed nationwide using the patient membership journal of the "German Parkinson Association" as well as locally in our clinic to control for report bias.

Results

Overall, 1.348 questionnaires (1.123 nationwide, 225 local) were analysed. 51% of participants were aware of the legality of MC application, 28% of various routes of administration (ROA), and 9% of a difference between THC and CBD.

Parkinson-related cannabis use was reported by 8.4% of patients and associated with younger age, living in large cities and better knowledge about the legal and clinical aspects of MC. 65% of non-users were interested in applying MC to treat PD.

Improvement of pain and muscle cramps was reported by more than 40% of cannabis users. Stiffness/akinesia, freezing, tremor, depression, anxiety and restless legs syndrome improved in more than 20% and overall tolerability was good

Improvement of symptoms was reported by 54% of users applying oral CBD and 68% inhaling THC-containing cannabis. Compared to CBD intake, inhalation of THC was more frequently reported to reduce akinesia and stiffness (50.0% vs 35.4%; $p < 0.05$) and to cause side-effects (54.5% vs 18.9%, $p < 0.05$).

Conclusion

MC is considered as a therapeutic option by many and is already applied by some PD patients. Nevertheless, efficacy and different ROA should further be investigated.

7. Literaturverzeichnis

Aizpurua-Olaizola, Oier; Soydaner, Umut; Öztürk, Ekin; Schibano, Daniele; Simsir, Yilmaz; Navarro, Patricia et al. (2016): Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. In: *Journal of natural products* 79 (2), S. 324–331. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00949.

Aymerich, Maria S.; Aso, Ester; Abellanas, Miguel A.; Tolon, Rosa M.; Ramos, Jose A.; Ferrer, Isidre et al. (2018): Cannabinoid pharmacology/therapeutics in chronic degenerative disorders affecting the central nervous system. In: *Biochemical pharmacology* 157, S. 67–84. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.08.016.

Balash, Yacov; Bar-Lev Schleider, Lihj; Korczyn, Amos D.; Shabtai, Herzel; Knaani, Judith; Rosenberg, Alina et al. (2017): Medical Cannabis in Parkinson Disease: Real-Life Patients' Experience. In: *Clinical neuropharmacology* 40 (6), S. 268–272. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000246.

Basavarajappa, Balopal S.; Shivakumar, Madhu; Joshi, Vikram; Subbanna, Shivakumar (2017): Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. In: *Journal of neurochemistry* 142 (5), S. 624–648. DOI: 10.1111/jnc.14098.

Ben Amar, Mohamed (2006): Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. In: *Journal of ethnopharmacology* 105 (1-2), S. 1–25. DOI: 10.1016/j.jep.2006.02.001.

Buhmann, Carsten; Mainka, Tina; Ebersbach, Georg; Gandor, Florin (2019): Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 126 (7), S. 913–924. DOI: 10.1007/s00702-019-02018-8.

Carroll, C. B.; Bain, P. G.; Teare, L.; Liu, X.; Joint, C.; Wroath, C. et al. (2004): Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. In: *Neurology* 63 (7), S. 1245–1250. DOI: 10.1212/01.wnl.0000140288.48796.8e.

Chagas, Marcos Hortes N.; Zuardi, Antonio W.; Tumas, Vitor; Pena-Pereira, Márcio Alexandre; Sobreira, Emmanuelle T.; Bergamaschi, Mateus M. et al. (2014): Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 28 (11), S. 1088–1098. DOI: 10.1177/0269881114550355.

Deutscher Städtetag (2019): Bevölkerung nach Ländern und Gemeindegrößenklassen am 01.01.2019. Online verfügbar unter http://www.staedtetag.de/imperia/md/content/dst/extranet/16_statistik/bevoelkerung_nach_laendern_gemeindegroessenklassen_2019.pdf, zuletzt geprüft am 01.05.2020.

DGN (2019): Welt-Parkinson-Tag am 11. April: Bewusstsein erhöhen und Forschung fördern! Pressemitteilung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Online verfügbar unter https://www.dgn.org/images/red_pressemitteilungen/2019/190403_PM_Parkinson_Day_CK_PB_HD_-gh.pdf.

DGN Leitlinien (2016): S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) –. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010k_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf, zuletzt aktualisiert am 2016, zuletzt geprüft am 22.06.2020.

Dorsey, E. R.; Constantinescu, R.; Thompson, J. P.; Biglan, K. M.; Holloway, R. G.; Kieburtz, K. et al. (2007): Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. In: *Neurology* 68 (5), S. 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.

Enck, Paul; Bingel, Ulrike; Schedlowski, Manfred; Rief, Winfried (2013): The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? In: *Nature reviews. Drug discovery* 12 (3), S. 191–204. DOI: 10.1038/nrd3923.

Europäischer Drogenbericht (2017): Trends und Entwicklungen, Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, Luxemburg. Hg. v. Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht. Online verfügbar unter https://www.dbdd.de/fileadmin/user_upload_dbdd/05_Publikationen/PDFs/EDR-2017_DE.pdf, zuletzt geprüft am 14.06.2020.

Frankel, J. P.; Hughes, A.; Lees, A. J.; Stern, G. M. (1990): Marijuana for parkinsonian tremor. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 53 (5), S. 436. DOI: 10.1136/jnnp.53.5.436.

Galvan, Adriana; Wichmann, Thomas (2008): Pathophysiology of parkinsonism. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (7), S. 1459–1474. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.017.

Gandor, Florin; Ebersbach, Georg (2017): Cannabinoids in the Treatment of Parkinson's Disease. In: *Neurology International Open* 01 (04), E307-E311. DOI: 10.1055/s-0043-115359.

Grotenhermen, Franjo (2005): Cannabinoids. In: *Current drug targets. CNS and neurological disorders* 4 (5), S. 507–530. DOI: 10.2174/156800705774322111.

Grotenhermen, Franjo; Müller-Vahl, Kirsten (2012): The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. In: *Deutsches Arzteblatt international* 109 (29-30), S. 495–501. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0495.

GW Pharma Ltd (2015): Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Online verfügbar unter https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sativex-Spray-zur-Anwendung-in-der-Mundhoehle_534377/fachinformation, zuletzt geprüft am 13.06.2020.

Heinzel, Sebastian; Berg, Daniela; Binder, Sebastian; Ebersbach, Georg; Hickstein, Lennart; Herbst, Heinz et al. (2018): Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? In: *Frontiers in neurology* 9, S. 500. DOI: 10.3389/fneur.2018.00500.

Jellinger, K. A. (1991): Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. In: *Molecular and chemical neuropathology* 14 (3), S. 153–197. DOI: 10.1007/BF03159935.

Kluger, Benzi; Triolo, Piera; Jones, Wallace; Jankovic, Joseph (2015): The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (3), S. 313–327. DOI: 10.1002/mds.26142.

Larry Smith "Ride with Larry" (YouTube) (2016): Medical Marijuana and Parkinson's. YouTube, 22.11.2016. Online verfügbar unter https://www.youtube.com/watch?v=zNT8Zo_sfwo, zuletzt geprüft am 15.06.2020.

Lotan, Itay; Treves, Therese A.; Roditi, Yaniv; Djaldetti, Ruth (2014): Cannabis (medical marijuana) treatment for motor and non-motor symptoms of Parkinson disease: an open-

label observational study. In: *Clinical neuropharmacology* 37 (2), S. 41–44. DOI: 10.1097/wnf.0000000000000016.

Mainka, Tina; Stork, Jan; Hidding, Ute; Buhmann, Carsten (2018): Cannabis bei Parkinson – Hype oder Heilmittel? In: *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 86 (2), S. 106–116. DOI: 10.1055/s-0043-120668.

Markovà, Jolana; Essner, Ute; Akmaz, Bülent; Marinelli, Marcella; Trompke, Christiane; Lentschat, Arnd; Vila, Carlos (2019): Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. In: *The International journal of neuroscience* 129 (2), S. 119–128. DOI: 10.1080/00207454.2018.1481066.

Mesnager, V.; Houeto, J. L.; Bonnet, A. M.; Clavier, I.; Arnulf, I.; Cattelin, F. et al. (2004): Neurokinin B, neurotensin, and cannabinoid receptor antagonists and Parkinson disease. In: *Clinical neuropharmacology* 27 (3), S. 108–110. DOI: 10.1097/00002826-200405000-00003.

Mumenthaler, M. und Mattle, H. (2008): Neurologie: Georg Thieme Verlag.

O'Sullivan, S. E.; Kendall, D. A. (2010): Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: potential for modulation of inflammatory disease. In: *Immunobiology* 215 (8), S. 611–616. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.09.007.

Pertwee, R. G. (2008): The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. In: *British journal of pharmacology* 153 (2), S. 199–215. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707442.

Pertwee, R. G.; Howlett, A. C.; Abood, M. E.; Alexander, S. P. H.; Di Marzo, V.; Elphick, M. R. et al. (2010): International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. In: *Pharmacological reviews* 62 (4), S. 588–631. DOI: 10.1124/pr.110.003004.

Pertwee, Roger G. (2009): Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. In: *British journal of pharmacology* 156 (3), S. 397–411. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00048.x.

Pfizer, Torsten; Niederhoffer, Nathalie; Szabo, Bela (2005): Search for an endogenous cannabinoid-mediated effect in the sympathetic nervous system. In: *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 371 (1), S. 9–17. DOI: 10.1007/s00210-004-1003-9.

Phillips, Andrew W.; Reddy, Shalini; Durning, Steven J. (2016): Improving response rates and evaluating nonresponse bias in surveys: AMEE Guide No. 102. In: *Medical teacher* 38 (3), S. 217–228. DOI: 10.3109/0142159X.2015.1105945.

Postuma, Ronald B.; Berg, Daniela; Stern, Matthew; Poewe, Werner; Olanow, C. Warren; Oertel, Wolfgang et al. (2015): MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 30 (12), S. 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424.

Russo, Margherita; Naro, Antonino; Leo, Antonino; Sessa, Edoardo; D'Aleo, Giangaetano; Bramanti, Placido; Calabrò, Rocco Salvatore (2016): Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 17 (6), S. 1145–1154. DOI: 10.1093/pm/pnv080.

Schapira, Anthony H. V.; Chaudhuri, K. Ray; Jenner, Peter (2017): Non-motor features of Parkinson disease. In: *Nature reviews. Neuroscience* 18 (7), S. 435–450. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.

Schmidt-Wolf, Gabriele; Cremer-Schaeffer, Peter (2019): Begleiterhebung zur Anwendung von Cannabisarzneimitteln in Deutschland – Zwischenauswertung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 62 (7), S. 845–854. DOI: 10.1007/s00103-019-02968-0.

Shih, Tse-Hua; Fan, Xitao (2008): Comparing Response Rates from Web and Mail Surveys: A Meta-Analysis. In: *Field Methods* 20 (3), S. 249–271. DOI: 10.1177/1525822X08317085.

Sieradzan, K. A.; Fox, S. H.; Hill, M.; Dick, J. P.; Crossman, A. R.; Brotchie, J. M. (2001): Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. In: *Neurology* 57 (11), S. 2108–2111. DOI: 10.1212/wnl.57.11.2108.

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2016): Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Online verfügbar unter <https://www.bmfsfj.de/blob/93214/95d5fc19e3791f90f8d582d61b13a95e/aeltere-menschen-deutschland-eu-data.pdf>, zuletzt geprüft am 08.06.2020.

Venderová, Katerina; Růžicka, Evzen; Vorísek, Viktor; Visnovský, Peter (2004): Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. In: *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19 (9), S. 1102–1106. DOI: 10.1002/mds.20111.

Wade, Derick T.; Collin, Christine; Stott, Colin; Duncombe, Paul (2010): Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 16 (6), S. 707–714. DOI: 10.1177/1352458510367462.

Yanes, Julio A.; McKinnell, Zach E.; Reid, Meredith A.; Busler, Jessica N.; Michel, Jesse S.; Pangelinan, Melissa M. et al. (2019): Effects of cannabinoid administration for pain: A meta-analysis and meta-regression. In: *Experimental and clinical psychopharmacology* 27 (4), S. 370–382. DOI: 10.1037/pha0000281.

Zuardi, A. W.; Crippa, J. A. S.; Hallak, J. E. C.; Pinto, J. P.; Chagas, M. H. N.; Rodrigues, G. G. R. et al. (2009): Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 23 (8), S. 979–983. DOI: 10.1177/0269881108096519.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
CB	Cannabinoid
CBD	Cannabidiol
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dPV	Deutsche Parkinson Vereinigung e.V.
ECS	Endocannabinoid-System
GABA	γ -Aminobuttersäure
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
KI	Konfidenzintervall
LID	Levodopa-induzierte Dyskinesie
MC	Medizinisches Cannabis
MS	Multiple Sklerose
PD	Parkinson's Disease
PS	Parkinson-Syndrom
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROA	Routes of administration
SGB	Sozialgesetzbuch
SD	Standardabweichung
THC	delta - 9 - Tetrahydrocannabinol
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Daten der Studienteilnehmer.....	13
Tabelle 2: Wissens- / Informationsstand der Studienteilnehmer	15
Tabelle 3: Cannabisanwendungen (Interesse/Erfahrungen).....	16
Tabelle 4: Demografische Daten der User.....	18
Tabelle 5: Wirksamkeit/Verträglichkeit der Cannabisanwendungen (insgesamt).....	19
Tabelle 6: Symptombezogene Wirksamkeit von Cannabis (insgesamt)	22
Tabelle 7: Wirksamkeit/Verträglichkeit der Cannabisanwendungen (THC vs. CBD) 24	
Tabelle 8: Symptombezogene Wirksamkeit von Cannabis (THC vs. CBD)	25
Tabelle 9: User-Anteil in Abhängigkeit der Demografie	27
Tabelle 10: Paarweise Einzelvergleiche – Cannabिसnutzung / Wohnort.....	28
Tabelle 11: Paarweise Einzelvergleiche – Cannabिसnutzung / Altersverteilung.....	28
Tabelle 12: Symptome User und Non-User	29
Tabelle 13: User-Anteil in Abhängigkeit vom Informationsstand.....	30

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptome der Studienteilnehmer.....	14
Abbildung 2: Frequenz bei der Anwendung von Cannabis.....	17
Abbildung 3: Applikationsweg bei der Anwendung von Cannabis aufgrund des PS.....	17
Abbildung 4: Bevorzugter Applikationsweg der Studienteilnehmer, die Interesse an einer Cannabisanwendung hatten.....	18
Abbildung 5: Häufigkeit einer Beschwerdeverbesserung bei der Anwendung von Cannabis für die Parkinsonerkrankung in Abhängigkeit von der Anwendungsfrequenz.....	20
Abbildung 6: Angaben zur Wirksamkeit von Cannabis im Vergleich zu Levodopa / Dopaminagonisten.....	20
Abbildung 7: Aufgetretene Nebenwirkungen.....	20
Abbildung 8: Alter der Untersuchungsgruppen User und Non-User.....	28

8.4 Selbsterstellter Fragebogen

← Blatt bitte hier abtrennen

UMFRAGE

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Person und Parkinson-Erkrankung.

1. Welches Geschlecht haben Sie?
 Männlich Weiblich
2. Wie alt sind Sie?
 Jahre
3. Wie viele Einwohner hat der Ort, in dem Sie leben?
 < 20.000 (Dorf/Kleinstadt)
 20.000 – 100.000 (mittelgroße Stadt)
 100.000 – 500.000 (Großstadt)
 > 500.000 (Metropole)
4. An welcher Form von Parkinson-Syndrom leiden Sie?
 M. Parkinson = idiopathisches Parkinson-Syndrom
 Atypisches Parkinson-Syndrom (MSA, PSP, DLB, CBS)
 Ich weiß es nicht
 Andere (z. B. genetisch), nämlich:

5. Wie lange sind Sie schon erkrankt?
 (Zeit vom Auftreten der ersten motorischen Symptome)
 Jahre
6. Wie lange ist die Diagnose bekannt?
 (Zeit seit der Diagnose durch den Arzt)
 Jahre
7. Unter welchen Symptomen leiden Sie?
 (Mehrfachantworten möglich)
 Zittern/Tremor Stürze
 Schmerzen Schlafstörungen
 Blasenstörungen Depressionen
 Gangblockaden/Freezing Ängste/ Panik
 Steifigkeit/Unbeweglichkeit/Akinese
 Überbewegungen/Dyskinesien
 Gleichgewichtsstörungen
 Unruhige Beine/Restless Legs

-
- Unwillkürliche Beinbewegungen nachts/
-
- Periodic Limb Movement Disorder
-
-
- Krämpfe in der Muskulatur
-
-
- Starke Störung von Gedächtnis, Konzentration,
-
- Planung, Organisieren (Demenz)
-
-
- Leichte Störung von Gedächtnis, Konzentration,
-
- Planung, Organisieren
-
-
- Halluzinationen (optisch, akustisch o. ä.)
-
-
- Anderes _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Wissen über Cannabis bei Morbus Parkinson.

8. Wissen Sie, dass inzwischen Cannabis-Produkte unter bestimmten Voraussetzungen legal und medizinisch ärztlich verschrieben von Parkinson-Patienten angewendet werden können und dürfen?
 Ja Nein
9. Wissen Sie, dass es verschiedene **medizinische** Anwendungsmöglichkeiten (Inhalieren, Kapseln, Spray) gibt?
 Ja Nein
10. Kennen Sie den Unterschied zwischen den Cannabis THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol) und CBD (Cannabidiol)?
 Ja Nein

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre Erfahrungen und / oder Einstellungen zum Gebrauch von Cannabis-Produkten bei Parkinson-Erkrankung.

11. Haben Sie schon einmal in Ihrem Leben Cannabis probiert?
 Ja Nein
 Wenn ja, wie oft? Einmalig
 Gelegentlich Häufig / regelmäßig
12. Haben Sie schon einmal wegen Ihrer Parkinson-Erkrankung Cannabis probiert?
 Ja Nein
 Wenn ja: THC CBD
 Beides Ich weiß es nicht

Bitte füllen Sie den Fragebogen auch dann aus, wenn Sie keine Erfahrung mit Cannabis-Produkten haben, hatten oder wünschen. Wenn Sie den Fragebogen nicht ausfüllen möchten, kreuzen Sie bitten einen Grund an und senden den Fragebogen für statistische Zwecke mit den Antworten nur auf die Fragen 1. bis 6. zurück.

-
- Keine Zeit
-
- Nicht interessiert
-
- Andere _____

12 a. Wenn Sie schon einmal Cannabis aufgrund Ihrer Parkinson-Erkrankung probiert/genommen haben, in welcher Form? (Mehrfachantworten möglich)

- Als Haschisch/Marihuana geraucht (Zigarette, Pfeife etc.)
- Als Haschisch/Marihuana oral eingenommen (Kekse, Tee)
- Inhaliert mittels Vaporisator
- Als Spray (Sativex®)
- Als medizinische Kapseln (Dronabinol®, Cannador®)
- Als medizinische (ölige) Tropfen
- Anderes _____

12 b. Wenn Sie noch kein Cannabis aufgrund Ihrer Parkinson Erkrankung probiert/genommen haben, würden Sie es ausprobieren wollen?

- Ja Nein

12 c. Wenn ja, in welcher Form? (Mehrfachantworten möglich)

- Inhalieren mittels Vaporisator
- Als Spray (Sativex®)
- Als medizinische Kapseln (Dronabinol®, Cannador®)
- Als medizinische (ölige) Tropfen
- Anderes _____
- Ich weiß nicht

Die folgenden Fragen betreffen NUR Patienten, die schon einmal Cannabis aufgrund Ihrer Parkinson-Erkrankung genommen haben. Die anderen Patienten können die Umfrage HIER beenden.

13. Hat Cannabis gegen Ihre Beschwerden geholfen?

- Ja Nein

13 a. Wenn Ihnen Cannabis geholfen hat: Welches Produkt, welche Anwendungsform?

War die Wirkung vergleichbar mit Levodopa/Dopaminagonisten?

- Besser Gleich Schlechter

13 b. Wenn Ihnen Cannabis geholfen hat: Gegen welche Symptome?

- Zittern/Tremor Stürze
- Schmerzen Schlafstörungen
- Blasenstörungen Depressionen
- Gangblockaden/Freezing Ängste/ Panik
- Steifigkeit/Unbeweglichkeit/Akinese
- Überbewegungen/Dyskinesien
- Gleichgewichtsstörungen
- Unruhige Beine/Restless Legs
- Unwillkürliche Beinbewegungen nachts/Periodic Limb Movement Disorder
- Krämpfe in der Muskulatur
- Starke Störung von Gedächtnis, Konzentration, Planung, Organisieren (Demenz)
- Leichte Störung von Gedächtnis, Konzentration, Planung, Organisieren
- Halluzinationen (optisch, akustisch o.ä)
- Anderes _____

14. Haben Sie Cannabis vertragen?

- Ja Nein

15. Welche unerwünschten Wirkungen/Nebenwirkungen haben Sie bemerkt?

- Keine Müdigkeit Schwindel
- Herzrasen Euphorie Depression
- Übelkeit/Erbrechen Heißhunger
- Sehstörungen Kopfschmerzen
- Anderes _____

15 a. Falls eine/mehrere Nebenwirkungen zum Abbruch der Cannabis-Anwendung führte, welche?

- Keine Diese _____

16. Haben Sie Angst, dass Cannabis bei Ihnen persönlich zur körperlichen und/oder psychischen Abhängigkeit führt oder führen würde?

- Ja Nein

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Buhmann, der mir durch sein Engagement und die umfassende Betreuung in zahlreichen Treffen stets eine große Hilfestellung war.

Frau Dr. Fründt danke ich herzlich für die Betreuung der Doktorandentreffen und die fachlichen und inhaltlichen Anregungen und Empfehlungen.

Frau Schönwald und weiteren beteiligten Mitarbeitern der Parkinson-Tagesklinik des UKE danke ich für die Unterstützung bei der Sammlung der ausgeteilten Fragebögen.

Herrn Vettorazzi vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich der Deutschen Parkinson Vereinigung e.V., insbesondere deren Geschäftsführer Herrn Friedrich Wilhelm Mehrhoff, für die Unterstützung der durchgeführten Studie.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die stetige Motivation und Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: