ARGECANNA IMPERMA

BioBloom
VERTRAU DEINER NATUR

Fallstudie:

Natürliches, CBD-reiches Cannabis-Öl in der stationären Pflege von Menschen mit schwergradiger Demenz

---

Auswirkungen auf den Pflegealltag, Alltagskompetenzen und Schmerzempfinden

Autoren:
Mag. Klaus Hübner (huebner@imperma.at)
Lea Pichler, MSc (lea.pichler@gmail.com)
Dr. Med. [redacted]

Mitwirkende:
[redacted]
Xerxes Voshmgir
Christoph Werdenich

Index

Index **2**

Abkürzungen **4**

Anmerkungen **4**

Zusammenfassung **5**

Demenzerkrankungen und Pflege **6**

Krankheitsbild **6**

Österreich 7

Schmerz 7

Neuropsychiatrischen Symptome (NPS) 8

Belastungen in der stationären Pflege 9

Cannabinoide in der Demenz- und Pflegeforschung **9**

Cannabinoide & Schmerz 10

Cannabinoide & BPSD 10

Interventionen mit CBD-reichem Cannabis Öl in der stationären Pflege 11

Methode **12**

Überblick 12

Zeitraum 12

Ort 13

Teilnehmer 13

Altersdurchschnitt 13

Drop-Out 14

Material 14

CBD-CVEO 14

Blutdruck 15

Instrumentelle Alltagskompetenz 16

Kognitive Fähigkeiten 16

Schmerz 16

Persönlicher Eindruck von Arzt und Pflegepersonal 16

Medikationen 16

Design **17**

Das Mittel 17

Dosierung 18

Rechtliche Belange 19

Sonstige Probleme 20

Wissenschaftliche Gewichtung 20

Prozedere 21
Limitierende Faktoren 21

Ergebnisse **22**
Probanden, Alter, Drop-Out-Rate 22
Medikation 23
Blutdruck 23
Geldzähltest (GZT) 24
Erweiterter Barthel Index (EBI) 25
Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD) **26**
Qualitative Urteile von Arzt und Betreuung 27
Persönliche Einschätzungen der ärztlichen Leitung 28
Persönliche Einschätzungen des Pflegepersonals 30

Diskussion **33**

Referenzen **34**

Abkürzungen

BPSD	Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia | nicht kognitive Symptome
BESD	Beurteilung von Schmerzen bei Demenz
CBD	Cannabidiol
CBDA	Cannabidiolsäure
EBI	Erweiterter Barthel Index
ECS	Endocannabinoidsystem
GZT	Geldzähltest nach Nikolaus T.
MmD	Menschen mit Demenz
NPS	Neuropsychiatrische Symptome
THC	Tetrahydrocannabinol
QoL	Quality of Life | Lebensqualität
CVEO	Cannabis-Vollextrakt in Öl gelöst

Anmerkungen

Aus Gründen der Verkürzung und Vereinfachung der Lesbarkeit wurde in vorliegender Publikation bei Personenbezeichnungen die männliche Form gewählt, es sind damit immer sowohl weibliche als auch männliche Form gemeint; diese Publikation versteht sich sohin als geschlechtsneutral.

Zusammenfassung

Hintergrund: Cannabinoidhaltige Cannabis-Vollextrakte, in Öl gelöst (CVEO), gelten als innovativer Ansatz zur Begleitbehandlung von Menschen mit Demenz (MmD). Im Vergleich zu verfügbaren Monosubstanz - Präparaten aus Cannabis gelten sie als kostengünstigere Variante mit einem besseren Wirkungsprofil bei zahlreichen Altersbeschwerden aufgrund postulierter Entourage - Effekte. Wirkung und Einsatz von Cannabis-Vielstoffgemischen in der Altersfürsorge sind allerdings noch nicht ausreichend erforscht.

Anliegen: Primär galt herauszufinden, ob im Rahmen einer Verabreichung von CVEO an MmD ausreichend starke Indizien emanieren, um eine intensivere Beobachtung und Datenerhebung an einem größeren Sample, evtl. mit Verblindung, in mehreren Demenzstationen zu rechtfertigen. Weiters sollte untersucht werden, ob ein natürliches CVEO mit hohem CBD-Gehalt und einem THC-Gehalt unter 0,3%, im folgenden kurz CBD-CVEO, positive Veränderungen auf das Verhalten, Schmerzen und neuropsychiatrische Symptome (NPS) bei Menschen mit Demenz (MmD) und den Pflegealltag verursacht.

Methode: Achtzehn MmD wurden in einer österreichischen, stationären Pflegeeinrichtung rekrutiert, um über 6 Monate hinweg eine tägliche Dosis von 80-100 mg CBD in Form eines in Öl gelösten, cannabidiolreichen Cannabisvollextrakts verabreicht zu bekommen. Eine hohe Drop-out Rate führte dazu, dass nur neun Teilnehmer (1 männlich /8 weiblich, somit n=9) die Beobachtung abschlossen. Gemessen wurden die Parameter Blutdruck, kognitive Fähigkeiten (Geldzähltest), erweiterte Alltagskompetenz (Erweiterter Barthel Index EBI) und Schmerz (BESD), außerdem erfolgte eine qualitative Erhebung der allgemeinen Pflegesituation anhand Statements des Pflegepersonals und der ärztlichen Leitung zum Zustand jedes Probanden.

Ergebnis:

Primäre Variable: Eine Erweiterung der durchgeführten Anwendungsbeobachtung ist gemessen an den Ergebnissen unbedingt zu empfehlen. Durch eine Ausdehnung des Samples auf einige Dutzend oder mehr Probanden ist eine Ausmerzung zahlreicher Unschärfen zu erwarten, der daraus gewonnene Datenbestand käme einer zwingenden Validität sicher deutlich näher. Die insgesamt beobachtete, erhebliche Erleichterung des Pflegealltags durch die Gabe eines CBD-CVEO mit noch relativ niedrigem Wirkstoffgehalt dürfte sich nicht nur auf das Befinden von MmD, sondern auch auf die

Pflegekosten spürbar positiv auswirken, sprich diese verringern, insoferne kann angesichts des oft postulierten „Pflegenotstands“ eine gewisse Dringlichkeit konstatiert werden.

Sekundär Variablen:

- Blutdruck: Es wurde eine Tendenz des Anstiegs der Blutdruckwerte festgestellt.
- Kognitive Fähigkeit durch den Geldzähltest: keine Veränderung sichtbar.
- Alltagskompetenzen (EBI): Leichte Verbesserung bei mehr als der Hälfte aller Probanden. Mit der Einbeziehung der Einschätzung des Pflegepersonals ist hier ein positiver Einfluss sichtbar.
- Schmerz: Die BESD-Erhebung in Kombination mit den qualitativen Daten deutet auf einen positiven Einfluss von CBD-CVEO auf die Schmerzwahrnehmung bei MmD hin.

1. Demenzerkrankungen und Pflege

1.1. Krankheitsbild

Der Begriff Demenz versteht sich als Sammelbegriff für mehrere Krankheitsbilder. Gemeinsam haben diese den „Abbau kognitiver emotionaler und sozialer Fähigkeiten, der zu einer Beeinträchtigung von sozialen und beruflichen Funktionen führt“ (1).

Die größten Anteile der Demenzerkrankungsfälle stellen das Alzheimer-Syndrom mit ca. 50% bis 70% sowie die vaskuläre Demenz mit geschätzten 20% bis 30%. Andere Demenzformen sind selten (ca. 10%). Sie alle können jedoch in Mischformen auftreten. Zunehmendes Alter ist der größte Risikofaktor, um an Demenz zu erkranken, dies ist aber kein fixer Bestandteil des normalen Alterungsprozesses. Neben Alter ist auch das Geschlecht ein Risikofaktor – Frauen haben ein größeres Risiko, an Demenz, vor allem an Alzheimer, zu erkranken. Welche Faktoren im speziellen dafür verantwortlich sind, ist noch nicht zur Gänze erforscht. Beim Krankheitsbild der vaskulären Demenz haben Männer ein erhöhtes Risiko zu erkranken (2).

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Demenz zu erkranken, ergibt sich – neben Alter und Geschlecht – aus chronischen Erkrankungen aufgrund vermeidbarer Risikofaktoren (Typ 2 Diabetes, hoher Blutdruck, hoher Cholesterinspiegel, Übergewicht) sowie aus risikoreichen Lebensstilfaktoren (mangelnde körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Drogenkonsum und mangelhafte Ernährungsgestaltung) und aus damit meist zusammenhängenden Depressionen. Darüberhinaus werden genetische Dispositionen, das Bildungsniveau und verschieden Umweltfaktoren mit dem Auftreten von Demenzerkrankungen assoziert (3).

1.2. Österreich

Weltweit werden rund 50 Millionen Demenzerkrankte vermutet, diese enorme Zahl soll sich bis 2050 verdreifachen (4). Dieses rasante Wachstum belastet nicht nur die Erkrankten und ihre Familien, sondern auch die Gesundheitssysteme und Pflegenden. Auch in Österreich wird mit einem rasanten Anstieg der Inzidenz und Prävalenz gerechnet – waren es im Jahr 2000 noch 90.500, prognostiziert man bis zum Jahr 2050 rund 230.000 Demenzerkrankte (5). Und auch in Österreich ist eine Demenzerkrankung der Hauptgrund für die Aufnahme in einem Pflegeheim oder Altersheim. Es sind weniger die kognitiven Veränderungen der MmD, welche das Pflegepersonal herausfordern, sondern die Äußerungen der BPSD, welche bei jedem Patienten unterschiedlich auftreten.

Neben der stationären Pflege, welche oft erst sehr spät im Verlauf der Krankheit in Anspruch genommen wird, werden Demenzerkrankte oft jahrelang zu Hause von den Angehörigen gepflegt. Dies ist vor allem durch die fortschreitenden Abbau von kognitiven und sozialen Fähigkeiten eine sehr große Belastung für die zu Hause pflegenden Personen. Diese gehen hier oft über ihre physischen und psychischen Belastungsgrenzen hinaus, folglich impliziert dies eine zusätzliche Krankheitslast für die näheren Familienmitglieder und somit das Gesundheitssystem.

Die direkten und indirekten Kosten für Demenzerkrankungen sind schwer monetär zu messen und zu prognostizieren. Schätzungen zufolge beliefen sich im Jahr 2009 die Kosten in Österreich auf 2,9 Milliarden Euro, ca. 1% des BIP. Pro demenzerkrankter Person sind dies 25.600 € im Jahr. Differenziert wurden diese Kosten zwischen Pflege zuhause und stationärer Pflege in 2009. Die Pflege zuhause pro erkrankter Person wird auf 10.000 bis 11.000 Euro geschätzt, im Gegenzug ist die stationäre Pflege um einiges kostenintensiver mit 25.000 bis 43.000 Euro/Patient/Jahr (5).

1.3. Schmerz

Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko altersbedingter Erkrankungen wie Arthritis, Gelenkerkrankungen, -abnützungen, Neuropathien oder Krebs. Leidet ein Patient an Demenz, kann die Ermittlung und Diagnose krankheitsbedingter Schmerzen herausfordernd sein, vor allem bei Menschen mit schwerer Demenz. Klassische Methoden (wie z. B. die Schmerz-Skala) basieren auf Selbstaussagen der Betroffenen. Mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf wird es immer schwieriger für sie, ihre physischen und psychischen Schmerzen gezielt verbal auszudrücken. Wahrnehmungen von Schmerzen, körperliche wie psychische, können sich allerdings in neuropsychiatrischen Symptomen (NPS) manifestieren (6,7).

1.4. Neuro Psychiatrische Symptome (NPS)

Neben den kognitiven Funktionsstörungen und altersbedingten Schmerzen treten bei 90% aller MmD mindestens eines der sogenannten neuropsychiatrischen Symptome (NPS) im Verlauf der Krankheit auf. Dazu zählen unter anderem: Agitation, Aggression, Herumwandern, Teilnahmslosigkeit, Schlafstörungen, Depression, Angst, Psychosen oder Essstörungen.

Es ist davon auszugehen, dass genau diese Äußerung der NPS die größere Belastung für sowohl Erkrankte als auch Pflegende ist und maßgeblich die Lebensqualität beider Gruppen negativ beeinflusst (8).

Behavioral and psychological symptoms of dementia BPSD (9)

- Wahnvorstellungen
- Hallutinationen
- Agitation
    - Leicht aufgebracht
    - Wiederholen von Fragen
    - Beschweren oder streiten
    - Horten “hoarding”
    - Schreien, weinen, störende Geräusche
    - Abweisen der Pflege (baden, anziehen, kämmen)
    - Ausreissen
- Aggression (körperlich und verbal)
- Depression oder Dysphorie
- Ängstlichket
    - Kummer und Sorgen
- Apathie
- Enthemmung
    - Unangebrachtes Verhalten, sozial oder sexuell
- Bewegungsstörungen
    - Umherirren
    - Stöbern / Kramen
- Verändertes Nachtverhalten
    - Aufstehen und Herumwandern

1.5. Belastungen in der stationären Pflege

Im Regelfall kommt es bei Menschen mit schwere Demenz zu einer stationären Aufnahme im Pflegeheim. Durch den voranschreitenden kognitiven und funktionalen Abbau der MmD entsteht ein erhöhter und komplexer Pflegebedarf – alltägliche Handlungen wie waschen oder essen können für Betroffene, aber auch für das Pflegepersonal sehr herausfordernd sein – insbesondere, da sich BPSD in aggressivem Verhalten äußern können. Herausfordernde Situationen stellen eine erhöhte psychische Belastung für die Mitarbeiter einer Demenz-Pflegestation dar. Hervorzuheben ist, dass das Pflegepersonal vorwiegend weiblich ist und es auch hier zu einer körperlichen Überlegenheit des zu Pflegenden kommen kann – und zu einer zusätzlichen körperlichen Belastung inkl. Verletzungsgefahr.

Aufgrund der komplexen Arbeitsbelastung in der Pflege von MmD – psychisch sowie physisch – herrscht eine hohe Fluktuation der Arbeitskräfte und enormer Bedarf an gut ausgebildetem Personal mit grundlegender Erfahrung. Diese Situation spiegelt sich wohlgemerkt in der ganzen Pflege wieder – man spricht sogar von einem Pflegenotstand. (10)

2. Cannabinoide in Demenz- und Pflegeforschung

Demenzerkrankungen sind facettenreich, progressiv und äußern sich bei jedem Patienten unterschiedlich. Die Therapie von Demenzerkrankungen wird in pharmakologisch und nicht-pharmakologisch unterteilt. Die pharmakologische Behandlung in Österreich umfasst

Antidementiva, Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine. Letztere werden oftmals off-label eingesetzt (5). Der Einsatz von Antidepressiva und Antipsychotika ist umstritten, der Gebrauch dieser ist jedoch enorm (11,12). In Deutschland werden 48% der Demenzerkrankten innerhalb der ersten zwei Jahr nach Diagnose mit Antipsychotika behandelt. In der stationären Pflege werden 57% der MmD mit Antipsychotika behandelt, in der häuslichen Pflege rund 26% (13). Mit der Gabe von Antipsychotika bei älteren MmD steigt das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, erhöhte Mortalität und andere Nebenwirkungen wie z. B. Stürze (14).

Ein innovativer Ansatz für die Behandlung von kognitiven, aber auch nicht-kognitiven Symptomen mit einem positiveren Nebenwirkungsprofil stellen die Eigenschaften und Prozesse rund um das Endocannabinoid -System (ECS) dar. Wie die Prozesse des ECS neurodegenerative Prozesse bei Demenzerkrankungen beeinflussen, ist noch nicht hinreichend geklärt. Es gibt vorläufige Evidenzen, die darauf hindeuten, dass Cannabinoide Neurodegeneration und Neuroinflammation bei Demenz reduzieren und darüber hinaus neuroprotektive Effekte haben können (15). Das ECS könnte maßgeblichen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung, Schmerzen, aber auch auf die BPSD haben (8,16). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen evidenten, klinischen Nachweis dafür, das Cannabis, Cannabinoide oder CBD-CVEO Demenz stoppen, reduzieren oder vermeiden können (8). Tierexperimentelle Studien an Mäusen haben Beweise erbracht, dass CBD die reaktive Gliose und neuroinflammatorische Prozesse vermindert, aber auch Neurogenese bei Alzheimer fördert. Darüberhinaus scheint CBD kognitive Defizite in Mausmodellen mit Alzheimer umzukehren und präventiv entgegenzuwirken (17,18). In dieser Publikation ist der Grundsatzbeweis (“proof of principle”) erbracht, dass CBD, aber auch CBD:THC-Kombinationen, Targets für neuartige Alzheimertherapien sind (19). Klinische Studien, welche die Wirkung von CBD auf Alzheimerpatienten untersuchen, gibt es bis dato noch nicht (18).

2.1. Cannabinoide & Schmerz

Eine adäquate Behandlung von Schmerzen bei MmD kann sich positiv auf die BPSD auswirken. Der vorherrschende Behandlungspfad mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR), Opioiden, Antidepressiva, Antikonvulsiva oder auch Neuroleptika kann oft schwere Nebenwirkungen mit sich tragen und wird als nicht effektiv in der Behandlung von Schmerzen bei MmD gesehen (6) .

Eine systematische Auswertung aus 2011 deutet darauf hin, dass Cannabinoide (vorrangig THC und CBD) eine effektive und sichere Behandlungsstrategie für chronische Schmerzen – vor allem neuropathische Schmerzen – sein können (20).

Zu beachten ist, dass bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine klinische, doppelblinde Studie publiziert wurde, welche sich gezielt mit Schmerz in der Kohorte MmD befasst (7).

2.2. Cannabinoide & BPSD

Die Anzahl an hochwertigen klinischen Studien, welche sich mit den BPSD und dem Einsatz von Cannabinoiden beschäftigen, ist limitiert. Zwei systematische Auswertungen und Metaanalysen zum Einsatz von Cannabinoiden bei BPSD in MmD wurden 2019 publiziert. Hillen et al. (2019) verglich Interventionen mit Dronabinol, Nabilone und THC bei MmD hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Sicherheitsprofils. Hier wurde die Wirksamkeit dieser nicht belegt, jedoch zeigten die inkludierten Beobachtungsstudien vielversprechende Ergebnisse (8). Bahij et al. (2019) inkludierte 9 Studien in die Metaanalyse und argumentiert für die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Cannabinoide – Dronabinol, Nabilone und THC – in der Behandlung von BPSD bei MmD (15). Beide Reviews sehen Cannabinoide als potenzielle Begleittherapie bei MmD mit einem milden Nebenwirkungsprofil.

2.3. Interventionen mit CBD-reichem Cannabis Öl in der stationären Pflege

Es gibt nur wenige Fallstudien, welche die Effekte von CBD-CVEO im Pflegeheim untersuchen; vielversprechende Intervention geschehen bereits in Israel, Kanada und der Schweiz. In Österreich ist bislang keine Intervention von CVEO an MmD im Pflegeheim bekannt. Israel ist dank seiner geregelten Cannabispolitik eine der Innovationsschmieden rund um das Thema medizinisches Cannabis weltweit. Innovative Einsätze von Cannabinoiden u. a. in einem Pflegeheim erreichten auch die deutschsprachigen öffentlich-rechtlichen Medien (21). Durch den spürbaren positiven Effekt auf geriatrische Symptome wie Schmerz, Schlaflosigkeit, Spastizität, Appetitlosigkeit, Agitation und Polymedikation sehen die mitwirkenden Pflegekräfte in besagtem israelischen Pflegeheim die Administration von medizinischem Cannabis als wahren Segen für die Bewohner (22). Eine 2015 veröffentlichte Open-Label-Studie mit zehn Alzheimer-Patienten untersuchte vier Wochen lang Sicherheit und Auswirkungen einer Dosierung von 2 x 2,5 mg THC/Tag auf die Verhaltens- und die psychologischen Symptome der Probanden. Gemessen wurde mit der „Skala für den klinischen Gesamteindruck“ (Clinical Global Impression Scale [CGI] (23) und dem

NPI-Verfahren (Neuropsychiatric Inventory) (24) und erzielte in beiden Messskalen einen statistisch signifikanten Rückgang (25). Aktuell wird eine Studie in Israel abgehalten, um die Auswirkungen von CVEO mit einer CBD:THC-Ratio von 30:1 auf Agitation und Aggression bei Demenzerkrankten zu untersuchen. Die Ergebnisse werden 2020 erwartet (26).

Der Gebrauch von Cannabinoiden als Alternative zu Opioiden, Antipsychotika und Antidepressiva in einer Langzeitpflegeeinrichtung in Kanada wurde bereits in Fallstudien veröffentlicht und präsentiert (27). Polypharmazie, so wie sie auch in der österreichischen Geriatrie zu finden ist, stellt einen mehrfach nachgewiesenen Risikofaktor für negative Gesundheitsauswirkungen wie z. B. Stürze oder medikamentöse Nebenwirkungen dar. Darüberhinaus trägt sie auch zu erhöhten Gesundheitskosten in dieser Patientengruppe bei. In der genannten Fallstudie (27) haben alle sechs Teilnehmer (Altersdurschnitt von 87 Jahren) während der Gabe von einem CBD-CVEO (5 mg THC:20 mg CBD/1 ml) die Dosierung ihrer Standardmedikation deutlich reduzieren können.

Eine im April 2019 veröffentlichte Pilotstudie aus der Schweiz untersuchte erstmals die Akzeptanz, praktischen Aspekte und klinischen Auswirkungen natürlicher Cannabinoide an schwergradig demenzerkrankten Frauen (n=10, Altersdurchschnitt 79,5) in einem Pflegeheim (28). Durch Nebenwirkungen, verursacht von der zu Beginn verabreichten alkoholhaltigen Tinktur im Mundraum mehrere Frauen, wurde nach drei Wochen auf CVEO umgestellt. Die durchschnittliche CVEO-Tagesdosis hatte, nach dem Wechsel vom Alkohol als Trägermedium zur öligen Lösung nach zwei Monaten, ein THC:CBD-Verhältnis von 1:2, mit 9 mg THC und 18 mg CBD pro Tag. Die orale CVEO-Administration geschah durch die Gabe des Öls auf ein Stück Schokokuchen. Dies wurde sehr gut angenommen und die natürlichen Cannabinoide wurden sehr gut vertragen. Ein oraler Spray wurde auf Grund von Schwierigkeiten bei der Administration ausgeschlossen.

Neben den vielversprechenden positiven Auswirkungen auf das Verhalten der Patientinnen wurde auch seitens des Pflegepersonals Verbesserungen im Pflegealltag sowie positive Effekte auf die Körperhaltung und Angespanntheit wahrgenommen. Die Patientinnen schienen entspannter in ihrem Gesichtsausdruck, bei Körperspannung und Haltung. Bei einigen konnte auch hier die Dosierung der Standardmedikation reduziert werden. Hervorzuheben ist, dass mehr als die Hälfte der Teilnehmerinnen ihre psychotropischen Medikamente reduzieren oder sogar stoppen konnten. Der Gebrauch von Cannabinoiden in der älteren Bevölkerung gilt als sichere Option für Verhaltensänderungen, welche auf Demenz zurückzuführen sind, auch wenn die Datenlage noch unvollständig ist (29).

3. Methode

3.1. Überblick

3.1.1. Zeitraum

Als Beobachtungszeitraum wurde eine Spanne von sechs Monaten festgelegt, mit Datenerfassungs-Durchgängen zu Beginn, in der Mitte und am Ende. Die Beobachtung begann im Oktober 2018 und endete im März 2019. Die dieser Publikation zugrunde liegenden Datensätze wurden im Oktober 2018, Anfang Januar 2019 und Ende März 2019 erhoben[1].

3.1.2. Ort

Durchgeführt wurde die Beobachtung auf einer Station für MmD der [redacted], geleitet von Dr. [redacted].

3.1.3. Teilnehmer

Es wurden eingangs von der leitenden Ärztin 18 Probanden ausgewählt, die allesamt auf Basis von Freiwilligkeit an der Anwendung und Beobachtung teilnahmen; die Freiwilligkeit wurde per schriftlicher Erklärung seitens der Probanden bzw. deren Mündel dokumentiert. Die ärztliche Leitung trug die Obsorge über die Pseudonymisierung der Probanden.

Ausgewählt wurden Probanden, die besonders starke Demenzsymptome zeigten: Unruhe, Schlaflosigkeit, Aggression, starke Rückzugstendenzen, emotionale Instabilität, Ablehnung von Gesellschaft anderer u. ä. Die Auswahl der Probanden oblag der ärztlichen Leitung [redacted].

Allgemein ist zu sagen, dass die betroffene Demenzstation unter Pflegepersonal und ärztlicher Leitung als „Problemstation“ betrachtet wurde, da die Betreuung der dort lebenden Bewohner sich aufgrund der starken Symptome der Betreuten überdurchschnittlich schwierig und herausfordernd gestaltete.

3.1.4. Altersdurchschnitt

Die Auswahl der Probanden umfasste eingangs Geburtenjahrgänge von 1922 bis 1968 (52 bis 96 Jahre), mit einem deutlichen Schwerpunkt in den 1930er Jahren. Am Ende der

[1] Ein Excel-Sheet mit allen Einträgen stellen wir auf Anfrage an office@imperma.at zur Verfügung.

Beobachtung, gemessen an den übriggebliebenen neun Probanden, ergab sich ein Altersdurchschnitt von 84 Jahren. Ohne den auffallend jungen Probanden mit Geburtsjahr 1968 läge der Altersdurchschnitt bei 88 Jahren.

3.1.5. Drop-Out

Ein Proband verstarb vor Beginn der Anwendung bzw. der ersten Datenerhebung. Zum Zeitpunkt der zweiten Datenerhebung waren vier weitere Probanden verstorben und ein Proband in ein anderes Pflegeheim verlegt. Ein weiterer Proband hatte die weitere Einnahme abgelehnt, und einer hatte auf Anweisung seines Neurologen die Anwendung abgebrochen. Zum Zeitpunkt der dritten Datenerhebung war ein weiterer Proband verstorben. Somit verbleibt für den gesamten Beobachtungszeitraum ein Sample von neun Probanden, daher n=9.

3.2. Material

3.2.1. CBD-CVEO

Zur Verabreichung kam ein CBD-CVEO-Produkt der Firma BioBloom GmbH aus Apetlon im österreichischen Burgenland. Die Firma produziert dieses CBD-CVEO aus landwirtschaftlich hergestellten Cannabis. Hierfür wird aus getrockneten Cannabisblüten, die von Genetik aus dem EU-Sortenkatalog stammen und einen EU-weit zugelassenen, gesetzeskonform niedrigen Gehalt des kontrollierten Suchtmittels THC aufweisen, durch CO_2-Extraktion ein roher Extrakt gewonnen, welcher thermisch behandelt und mit pflanzlichem Speiseöl – in diesem Fall nativem Hanfnuss-Öl – vermischt wird. Die resultierende ölige Lösung ist in Pipettenfläschchen abgefüllt und wird als Hanftropfen mit hohem Gehalt an CBD am freien Markt angeboten.
Bemerkenswert ist die zum Beobachtungszeitpunkt unklare behördliche Handhabung der Substanz CBD in Österreich. Diese Substanz, enthalten in aus „legalem“ Cannabis gewonnenen Vielstoffgemischen, hatte zum Zeitpunkt unserer Beobachtung bereits die weltweiten Märkte geradezu überschwemmt, vor allem in Form von augenscheinlich auf gesundheitlich orientierte Anwendungen ausgelegten Produkten, z. B. „Nahrungsergänzungsmitteln“ in Tropfen- oder Kapsel-Form. In zahlreichen Ländern hatte es zu CBD bereits ernsthafte Unternehmungen gegeben, etwaige Wirkungen wissenschaftlich zu prüfen, mit vielversprechenden Ergebnissen. Die österreichische Verwaltung hatte zu Beginn unserer Beobachtung CBD erst äußerst rudimentär wahrgenommen und mehr oder weniger gezielt im unreglementiert-rechtsfreien Raum belassen. Im Verlauf unserer Beobachtung

ereignete sich zuerst ein Regierungswechsel und dann eine nochmalige, bestenfalls als „skurril“ zu bezeichnende Verkomplizierung der Lage bei CBD. Details dazu siehe Abschnitt 4.3. Jedenfalls war das im Rahmen unserer Beobachtung verabreichte Mittel während der gesamten Zeit der Verabreichung weder ein Arzneimittel noch ein Nahrungs- oder Genussmittel, sondern bestenfalls ein agrarwirtschaftlicher, pflanzlicher Rohstoff. Phytopharmakognostisch könnte man von einem Vollauszug aus Cannabisblüten mit kaum feststellbarem THC- und sehr hohen CBD-Gehalt sprechen. Die exakten Inhaltsstoffe und die Beschaffenheit des verabreichten Mittels wurden per Labordiagnostik im Vorfeld überprüft (30). Es handelte sich um ein nicht von den Bestimmungen des österreichischen Suchtmittelgesetzes erfasstes Mittel. Die Cannabinoidgehalte des verabreichten CBD-CVEO wurden vorab im Labor erhoben[2].

3.2.2. Blutdruck

An jedem der drei Datenerhebungs-Zeitpunkte wurden die letzten drei gemessenen Blutdruck-Werte der Probanden notiert, der dritte und letzte davon wurde im Rahmen unserer Datenabfrage gemessen. Der Blutdruck ist ein im Alter zentraler Indikator für die Stabilität der menschlichen Gesundheit; Einstellung auf regulierende Arzneien ist in der Altenbetreuung außerdem die Norm. Das Feststellen etwaiger Wirkungen des CBD-CVEO auf Blutdruck und dbzgl. Medikation stand hier im Fokus.

3.2.3. Instrumentelle Alltagskompetenz

Zur Annäherung an eine Überprüfung der instrumentellen Alltagskompetenz herangezogen wurde der Geldzähltest nach Nikolaus T. e. a., 1995[3]. Die Durchführung erfolgte an allen drei Zeitpunkten der Datenerhebung.

3.2.4. Kognitive Fähigkeiten

Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten wurde der Erweiterte Barthel-Index EBI (31)[4] abgefragt. Die Befragung erfolgte an allen drei Zeitpunkten der Datenerhebung.

[2] Vgl. Appendix Seiten I und II.
[3] Vgl. Appendix Seiten XIII.
[4] Vgl. Appendix Seiten III bis V.

3.2.5. Schmerz

Zur Beurteilung der Schmerzbelastung der Probanden wurde der BESD(32)(auf Basis des US-amerikanischen PAINAD-Scale)[5] abgefragt. Die Befragung erfolgte an allen drei Zeitpunkten der Datenerhebung.

3.2.6. Persönlicher Eindruck von Arzt und Pflegepersonal

An allen drei Zeitpunkten der Datenerhebung wurde über ein Online-Tool auch die persönlichen Eindrücke der ärztlichen Leitung sowie der Leitung des Pflegepersonals abgefragt. Hier stand die qualitative Beurteilung der Probanden Befindlichkeit und der allgemeinen Pflegesituation im Fokus.

3.2.7. Medikationen

Schließlich wurden ebenfalls bei jeder Datenerhebung festgehalten, auf welche Medikamente und -mengen der jeweilige Proband eingestellt war. Hier stand im Fokus, etwaige Auffälligkeiten zu eruieren, die den Verdacht auf Zusammenhänge mit der Verabreichung des CBD-CVEO nahelegen.

4. Design

Ziel des gesamten Projektes war die grundsätzliche Beobachtung der Verabreichung eines weitgehend naturbelassenen, annähernd rauschmittelfreien Cannabisextrakt-Vielstoffgemischs aus Faserhanf mit hohem CBD-Gehalt an Bewohner eines Altenheims mit erheblichen Altersdemenz-Beschwerden. Die Beobachtung sollte nicht nur das Herausarbeiten allfälliger Auffälligkeiten und etwaiger Wirkungen bei den dementen Bewohnern, sondern auch die Situation des betreuenden Personals umfassen. Es gab ein der Größe des Projekts entsprechendes Design, das die Beobachtung von ca. einem Dutzend von Einwohnern beschrieb. Die Auswahl der Probanden oblag der ärztlichen Leitung. Das verabreichte Mittel wurde kostenfrei zur Verfügung gestellt von der BioBloom GmbH.

[5] Vgl. Appendix Seiten VI bis XII.

4.1. Verwendete Mittel

Die BioBloom GmbH verwendet in biologisch-ökologischer Landwirtschaft hergestellte Cannabisblüten für das in unserer Beobachtung verwendete CBD-CVEO. Die Blüten werden per CO_2-Extraktion – ein technisches Verfahren mit superkritischem CO_2 – extrahiert. Da die Cannabispflanze hauptsächlich den Biosynthesevorläufer des CBD, das sogenannte CBDA (Cannabidiolic Acid), also die Säurevorform des Wirkstoffs CBD, und CBD selbst nur in geringen Mengen ausbildet, und nachdem die CO_2-Extraktion zu keiner nennenswerten Decarboxylierung – d. h. Umwandlung von CBDA in CBD durch thermische Einwirkung – führt, spiegelt der aus den Hanfblüten gewonnene Extrakt mit relativ geringen Abweichungen den Wirkstoffgehalt-Gehalt der lebendigen bzw. getrockneten Blüten wider. Mit Hilfe schonender Erhitzung auf etwa bis zu 140 Grad wird in Folge CBDA solange in CBD umgewandelt, bis ein gewisses Verhältnis von CBD, CBDA und den sonstigen in den Blüten enthaltenen Cannabis-Wirkstoffen im Extrakt erreicht ist. Dieses möglichst breite Spektrum an Cannabinoidsäuren, Cannabinoiden und sonstigen Wirkstoffen in der Hanfpflanze, darunter diverse Terpene, Flavonoide und Mineralstoffe, erscheint gemessen an den bisher verfügbaren wissenschaftlichen Beobachtungen und Erhebungen als am wirkungs stärksten; die unterschiedlichen Inhaltsstoffe entwickeln offenbar einen „Entourage Effekt“, ergänzen und katalysieren sich also gegenseitig.

Für das Vielstoffgemisch aus den mehreren hundert molekularen Stoffen, die in Cannabis bzw. einem Vollextrakt aus Cannabis enthalten sind, werden zahlreiche modulierende und synergetische Wechselwirkungen vermutet, die gemeinhin als Theorie eines Entourage Effekts zusammengefasst werden (33,34). Diese Synergie der einzelnen Cannabinoide, Terpene und Flavonoide sieht man vor allem in der antagonistischen Wirkung von CBD und THC. CBD als nicht-psychoaktiver Stoff wirkt den psychoaktiven Eigenschaften von THC entgegen (18,35,36).

Bereits im Rohstoff, den ausgänglichen Blüten, und in Folge beim Herstellungsprozess und im Endprodukt wird stets darauf geachtet, dass der Gehalt des Extrakts an dem kontrollierten Suchtmittel THC unterhalb der gesetzlich erlaubten Grenzen von in Österreich 0,3% bleibt. Verantwortlich für Extraktion und Nachbearbeitung ist ein externes Labor (37). Der fertig aufbereitete Extrakt wird schließlich mit nativem Hanfnuss-Öl vermischt und in Pipetten-Fläschchen abgefüllt bzw. wurde bis Ende 2018 auch in Kapseln abgefüllt.

Das verabreichte Mittel unterliegt einer regelmäßigen Qualitätsüberprüfung im Rahmen des Gütesiegels des Schwerkranken-Selbsthilfevereins ARGE CANNA und wird wiederkehrend labortechnisch überprüft auf Verunreinigungen mit Schwermetallen, Pestiziden und Mikrobiologie. Weiters wurde der Gehalt an Cannabinoiden und Terpenen im unabhängigen Labor überprüft (30,38).

4.2. Dosierung

Die Festlegung der Dosierung erfolgte orientiert an Angaben von Grotenhermen(39) u. a. Da im Fall unserer Beobachtung allerdings kein pharmazeutischer Reinstoff, sondern ein relativ naturbelassenes Vielstoffgemisch mit anzunehmendem Entourage Effekt zur Anwendung kam, erschien eine deutlich niedrigere Dosierung angemessen als jene, die von Ärzten für pharmazeutischen Reinstoff empfohlen wird. Es wurde eine tägliche Gabe von knapp unter 100 mg CBD im CBD-CVEO als Ziel festgelegt. Grotenhermen beschreibt Dosierungen ab deutlich über 200 mg CBD-Reinstoff täglich als wirksam. In einer klinischen Studie welche erfolgreich die Wirksamkeit von CBD bei Schizophrenie untersuchte, betrug die tägliche orale Dosis CBD 600mg(40). Studien für das bis dato einzig authorisierte CBD Arzneimittel "Epidiolex(R)" für schwere Epilepsieformen verwendeten 10 - 20mg CBD pro kg Körpergewicht(41).

Die Verabreichung erfolgte zuerst in Form abgefüllter Kapseln. Bei einigen Probanden zeigten sich mit den relativ großen Kapseln Probleme beim Schlucken, diese wurden rasch auf Einnahme von Tropfen aus der Pipette umgestellt.

Im Dezember 2018 wurden von Seiten der Politik Schritte unternommen, um den bis dahin relativ ungeregelten Markt der CBD-haltigen Produkte zu restringieren; besonders starke Auswirkungen hatte dahingehend ein sogenannter „CBD-Erlass" der damaligen österreichischen Gesundheitsministerin Beate Hartinger-Klein (vlg. Kapitel d. Absatz III.). In Folge wurden in unserer Beobachtung alle Probanden auf Tropfen aus der Pipettenflasche umgestellt und die Kapseln aus der Beobachtung ausgeschlossen, um gesetzlichen Unschärfen auszuweichen.

Die Dosierung von CVEO birgt zwangsläufig Unschärfen. Selbst aus derselben Flasche entnommene Proben können leicht voneinander abweichende Ergebnisse liefern, und die spektrometrischen Laboranalyseverfahren können von Labor zu Labor ebenfalls leichte Abweichungen zeigen. In unserer Beobachtung war die Gabe von Tropfen aus der Pipettenflasche eine weitere Quelle für Verunschärfung. Da es sich bei CVEO um Naturprodukte handelt, die niemals in der bei pharmazeutischen Reinstoffen möglichen Exaktheit abgemessen und abgefüllt werden können, soll erst gar nicht der Eindruck erweckt werden, wir hätten eine exakte Dosierung vornehmen können. Wichtig war uns nur, dass auf jeden Fall eine erhebliche Tagesdosis an CBD nebst einer angemessenen und

gesetzeskonformen Menge der anderen in der Hanfpflanze enthaltenen Wirkstoffe und Inhaltsstoffe dem Metabolismus unserer Probanden zugeführt wird. Gleichzeitig sollte eine allzu hohe Dosis, wie oftmals von Ärzten bei Reinstoff empfohlen, vermieden werden. Unsere Dosierung ist daher im Bereich 80-100 mg CBD täglich anzusiedeln, enthalten in einem naturnahen Cannabis-Vielstoffgemisch mit irrelevantem Rauschmittelanteil. Die Probanden erhielten zuerst 2x 2 vorabgefüllte Kapseln, später 2 x 20 Tropfen aus der Pipette täglich. Für beide Mittel können wir folgende Angaben machen:

Kapseln	Tropfen
Füllgewicht je Kapsel: 500 mg	
CBD-Gehalt je Kapsel ≈ 21 mg	CBD-Gehalt je Tropfen ≈ 2,4 mg
CBD-Tagesdosis ≈ 84 mg	CBD-Tagesdosis ≈ 96 mg
Laborzertifikat Appendix Seite I	Laborzertifikat Appendix Seite II

4.3. Rechtliche Belange

Der Markt für CBD-haltige Produkte aus Cannabis verzeichnet ca. seit dem Jahr 2010 einen bis dato ungebrochenen weltweiten Boom, auch in Österreich. Von behördlicher Seite wurde diesem erstmals gegen Ende 2017 Rechnung getragen, als die damalige Gesundheitsministerin Rendi-Wagner per ministeriellen Erlass festlegte, dass Produkte aus Cannabis zu keinem Zeitpunkt mehr als 0,3% des Rauschmittels THC enthalten dürfen (42). Dies entsprach dem bereits in der Landwirtschaft für die pflanzliche Rohsubstanz geltenden THC-Grenzwert für legale Cannabis-Genetik aus dem EU-Sortenkatalog. Im Dezember 2018 verschärfte die Regierung Kurz-Strache, welche sich im Regierungsprogramm dem Kampf gegen Cannabis verschrieben hatte, die Umstände, als Gesundheitsministerin Hartinger-Klein (FPÖ) einen Erlass (43) an alle Bundeshauptleute sandte, in dem sie CBD-Öle wie jenes, welches bereits seit mehreren Wochen von uns im Rahmen der vorliegenden Anwendungsbeobachtung zum Einsatz kam, für nicht verkehrsfähig erklärte. Aktive Unterstützung fand der Erlass von Seiten der Apothekerkammer, welche per Rundschreiben

die Apotheken anwies, entsprechende Produkte aus dem Sortiment zu nehmen (44). Kurz darauf wurden österreichische Unternehmen, die CBD-Produkte herstellen, mit zahlreichen Erschwernissen und Behinderungen von behördlicher Seite konfrontiert; vor allem Marktamt, Lebensmittelpolizei und AGES waren hierbei aktiv. Es wurde beschlossen, die Beobachtung ausschließlich mit Tropfen aus der Pipettenflasche fortzuführen.

4.4. Sonstige Probleme

Das einzige wirklich nennenswerte Problem bei unserer Beobachtung war die hohe Mortalität der Probanden. Von 18 Probanden zu Beginn verstarben bis zum Ende der Beobachtung sechs, eine Sterberate von über 33 Prozent. Keine Ursache für weitere Ausfälle erwies sich als signifikant. Hinzuweisen ist ebenso auf die relative Unschärfe bei der Dosierung, wie in Kapitel 4.2 detailliert beschrieben.

4.5. Wissenschaftliche Gewichtung

Von Anfang an stand fest, dass es sich bei unserer Arbeit um eine Ansammlung qualitativer Fallstudien handeln würde. Es gab daher kein spezifisches Studiendesign und es wurde auch keine Erwartung in Datensignifikanz gelegt. Ziel war das Sammeln von Evidenzen, die Anlass geben könnten für größer angelegte Forschungsarbeit inklusive Verblindung und einschlägigen Qualitätskriterien.

4.6. Prozedere

Das Pflegepersonal des Altenwohnheims der [redacted], geleitet von [redacted], begann Anfang November 2018 mit der Verabreichung der Kapseln und später Tropfen unter prinzipieller Aufsicht der ärztlichen Leitung [redacted]. Alle Probanden erhielten täglich Kapseln bzw. Tropfen mit einem Gesamt-CBD-Gehalt von annähernd 90 mg. Morgens wurden 2 CBD-Öl-Kapseln à 20mg CBD bzw. in Folge 20 Tropfen des CBD-Öls mit 8% CBD/CBDA-Gehalt verabreicht, abends ebenso. Es ergibt sich daraus, vor allem ab des Inkrafttretens des in Kapitel 4.3 erwähnten CBD-Erlasses und der einhergehenden Notwendigkeit, auf Tropfen aus dem Pipettenfläschchen umzusteigen, eine nicht unerhebliche Unschärfe bei der Dosierung (vgl. Kapitel 4.2). Es kann aber davon ausgegangen werden, dass jeder Proband täglich mindestens 80 mg CBD erhalten hat, verteilt auf eine morgendliche und eine abendliche Einnahme.

Abgesehen von der Erhebung der Blutdruckwerte, welche großteils vom Pflegepersonal erledigt wurde, weil hier jeweil die letzten drei erhobenen Werte notiert werden mussten, erfolgte die Datenerhebung durch [redacted]. Die persönliche subjektive Einschätzung des Zustands der jeweiligen Probanden durch das Pflegepersonal erfolgte durch [redacted].

4.7. Limitierende Faktoren

Die vorliegende Fallstudie weist Limitationen auf, die für die Interpretation der gesammelten Daten und Validität relevant sind. Der wohl bedeutendste Faktor ist die sehr geringe Anzahl an Probanden, und das vorzeitige Versterben vieler (n= 9).
Ebenso ist die unvorhergesehene Änderung der Administrationsform auf Grund einer gesetzlichen Änderung während des Interventionszeitraums eine zusätzliche Erschwerung hinsichtlich der Präzision der Dosierung, neben der ohnehin nicht ausreichend geklärten Bioverfügbarkeit bei oraler Einnahme. Zu beachten ist, dass die Bioverfügbarkeit von oralem, öligen, cannabinoid-haltigen Präparaten als gering einzustufen ist, und auch beeinflusst davon wird, ob die Präparate auf vollen Magen oder auf nüchternen Magen eingenommen werden (45). Die gesammelten Daten sind spärlich und wurden im ersten Schritt deskriptiv analysiert.

5. Ergebnisse

5.1. Probanden, Alter, Drop-Out-Rate

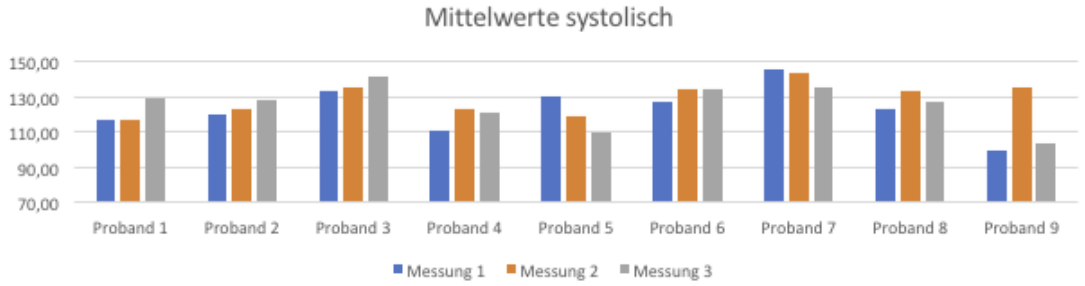
Es wurden eingangs 18 Probanden pseudonymisiert ausgewählt, deren Geburtsjahre zwischen 1922 und 1968 lagen. Der Altersdurchschnitt betrug also vor der ersten Administration 85 Jahre. Durch einige Ausfälle, großteils verursacht durch Mortalität, verblieben nur die Hälfte (n= 9) der Probanden bis zum Abschluss der Anwendungsbeobachtung im Sample, und der Altersdurchschnitt veränderte sich auf 84. Die Teilnehmergruppe bestand aus 8 weiblichen Teilnehmerinnen und einem männlichen Teilnehmer.
Die Gründe für die hohe Abbruchquote: 6 Teilnehmer verstorben, 1 Teilnehmer wurde verlegt, 1 Teilnehmer lehnte die weiter Einnahme ab, 1 Teilnehmer wurde die Teilnehmer vom Neurologen untersagt.

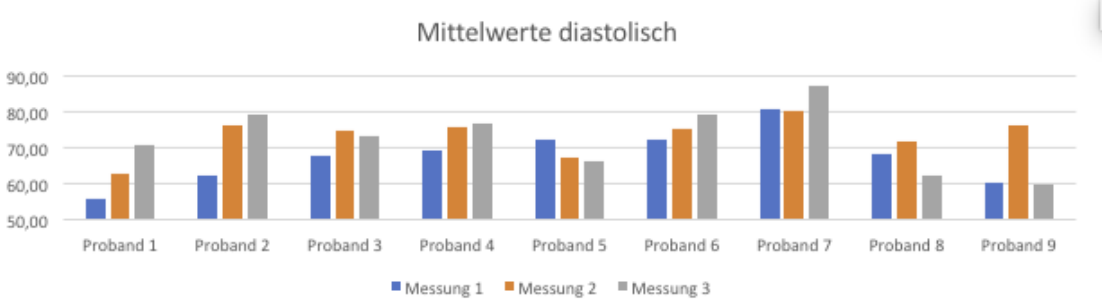
5.2. Medikation

Es wurde zu allen drei Beobachtungszeitpunkten die Medikation aller Probanden von der ärztlichen Leitung festgehalten, um etwaige Auffälligkeiten und Veränderungen feststellen. Die ärztliche Leitung [redacted] hat in ihren Aufzeichnungen bei einem Probanden das auffällige Ausbleiben von Bedarfsfällen für das angst- und krampflösende Medikament Temesta vermerkt. Auswirkungen auf die Medikation der Probanden wurden sonst keine festgestellt.

5.3. Blutdruck

Gemessen an den absoluten Werten ergibt sich, wenn man die geringe Aussagekraft durch das kleine Sample außer Acht lässt, eine deutliche Korrelation hinsichtlich eines Anstiegs des Blutdrucks, der bei zwei Drittel der Probanden festzustellen ist. Die unzweifelhaft vorhandene blutdrucksenkende Wirkung von Cannabis auf den Menschen ist bislang nicht für CBD, sondern immer im Zusammenhang mit THC beobachtet worden. CBD könnte hier als Antagonist fungieren, wie es auch hinsichtlich der psychotischen Wirkungen von THC beobachtet wurde (36,46), insoferne wären hier weitere intensivere Beobachtungen anzuregen.

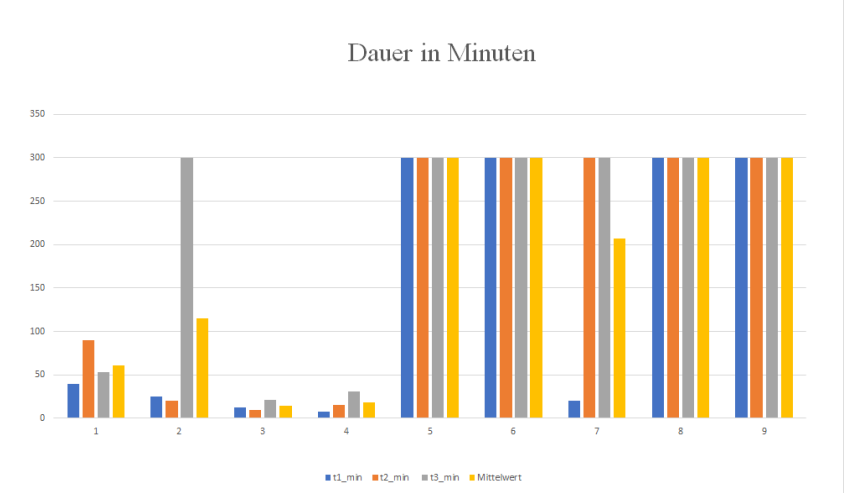


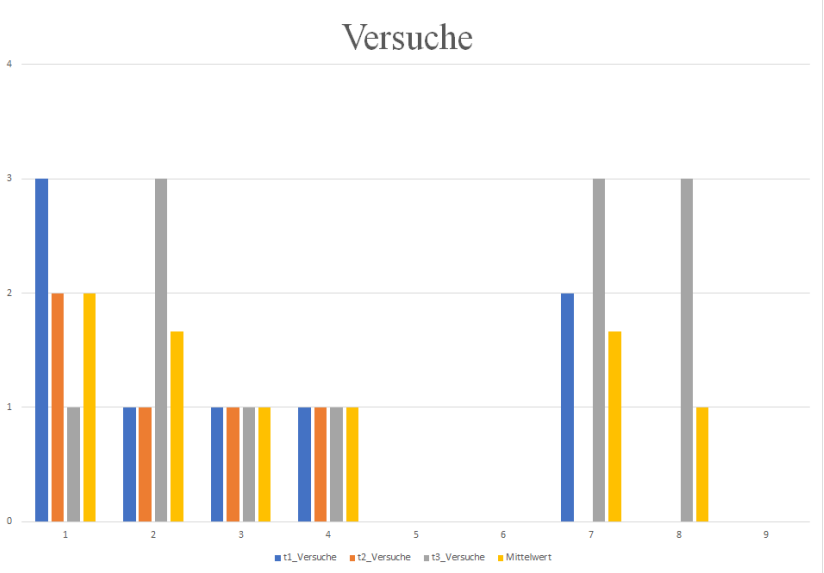


5.4. Geldzähltest (GZT)

Testbeschreibung: Der Proband soll einen definierten Geldbetrag von 9,80 Euro zählen. Das Geld befindet sich in einem Portemonnaie mit Hartgeld- und Papiergeldfach in folgender Stückelung: Ein 5-Euro-Schein, eine 2-Euro-Münze, zwei 1-Euro-Münzen, eine 50-Cent-Münze sowie drei 10-Cent-Münzen. Abbruch nach 3 Fehlversuchen oder mehr als 300 Sekunden.

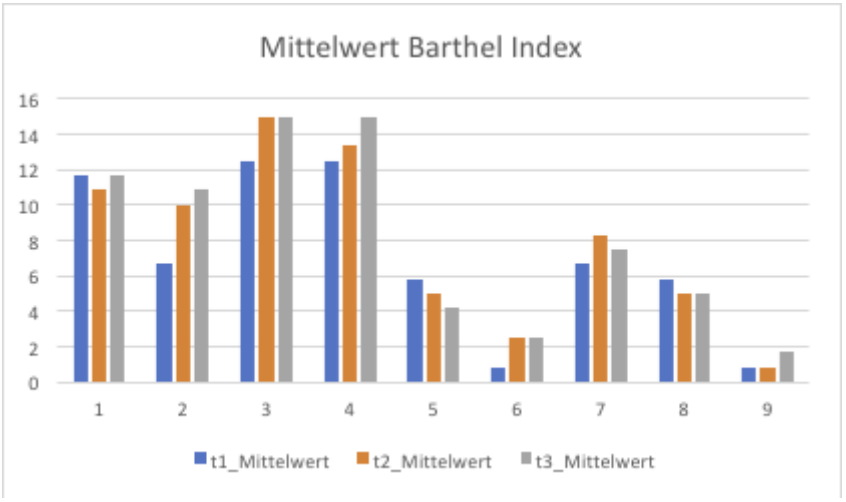
Die Datenausbeute des GZT ist schmal und erlaubt kaum Rückschlüsse. Von den neun Probanden, die den gesamten Beobachtungszeitraum absolvieren konnten, waren fünf von Anfang an kognitiv nicht in der Lage, in die Nähe eines Lösungsansatzes zu kommen. Von den übrigen vier Probanden zeigte ein weiterer am Ende des Beobachtungszeitraums den Verlust der Fähigkeit, mit den Münzen kognitiv korrekt umzugehen. Dies kann schwerlich als Folge der Gabe des Cannabis-Präparats gewertet werden, da es bei den drei restlichen Probanden keinerlei Evidenz dafür gibt und viel eher ein Fortschreiten der Demenzerkrankung als Ursache zu vermuten wäre.
Die GZT-Leistung jener drei Probanden, die den Test in allen Datenerhebungen bestehen konnten, zeigen im absoluten Mittelwert eine tendenzielle Abnahme der Leistungsfähigkeit. Dies ist ebenfalls viel eher der generellen Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Demenzerkrankungen zuzuschreiben als der Gabe des Cannabispräparats.
In Summe liegt vielleicht die Vermutung nahe, dass stark CBD-haltige Cannabispräparate mit sehr geringem THC-Gehalt keine vorteilhafte Wirkung auf die tendenzielle Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Demenzerkrankung hat. Hier wird von unserer Seite angeregt, in künftigen Beobachtungen an größeren Samples eine Kontrollgruppe zu schaffen, welche zusätzlich Dronabinol (THC) erhält.

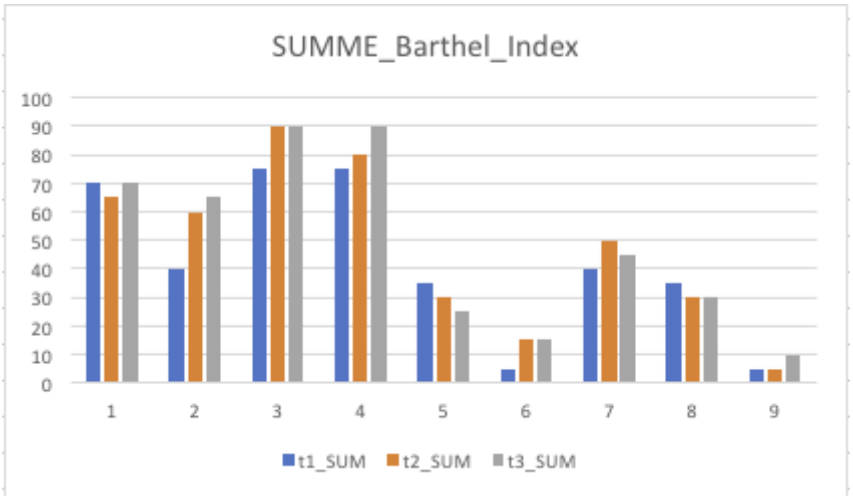




5.5. Erweiterter Barthel Index (EBI)

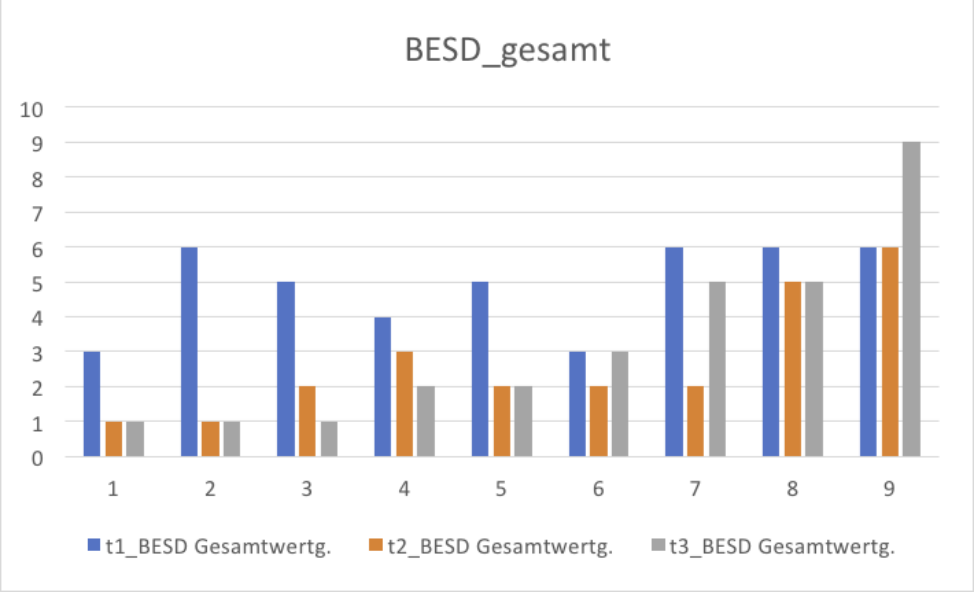
Der EBI (Erweiterter Barthel-Index, vgl. Seiten III-V im Appendix) ist ein Assessment-Werkzeug in der Geriatrie und bietet eine Skala zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen bei neurologischen Patienten. Abgesehen von der geringer Aussagekraft der Daten aufgrund der kleinen Anzahl an Probanden fällt hier eine Erhöhung d. h. Leistungsverbesserung bei zwei Drittel der Probanden auf. Dies widerspricht interessanterweise den Ergebnisse aus dem GZT.
Umso mehr herrscht Anlass, auch in dieser Hinsicht eine genauere Beobachtung zu empfehlen hinsichtlich der Frage, ob CBD-Öl die kognitiven Leistungen von MmD verbessern kann.





5.6. Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

Die Beurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD) (vgl. Appendix Seiten VI-XII) zeigt in unserer Beobachtung die deutlichsten Hinweise auf Wirkung; sieben der neun Probanden schienen im Beobachtungszeitraum eine – wiederum großteils erhebliche und stark mit der Gabe des CBD-Öls korrelierende – Reduzierung ihres Schmerzempfindens zu erfahren. Während die schmerzdistanzierende und -lindernde Wirkung von THC bereits gut erforscht ist und in Österreich schulmedizinisch systematisch zur Anwendung kommt, ist CBD noch weitgehendes Neuland in diesem Bereich. Weiterführende Untersuchungen sind dringend anzuraten.



5.7. Qualitative Urteile von Arzt und Betreuung

In unserer Anwendungsbeobachtung lag ein starker Fokus auf der Beobachtung des allgemeinen Pflegealltags und etwaiger Änderungen in der Pflegesituation auf der Demenzstation. Zu diesem Zweck notierten sowohl die Leitung des Pflegepersonals als auch die ärztliche Leitung bei jedem Datenerhebungs-Durchgang ihre subjektive Einschätzung und ihren persönlichen Eindruck vom Wohlbefinden und der allgemeinen Befindlichkeit jedes Probanden. Dies lieferte die bemerkenswertesten Ergebnisse unserer doch recht kleinen Anwendungsbeobachtung. Der Grundtenor lässt sich vielleicht so zusammenfassen, dass die Alltagsqualität auf der Station für das Pflegepersonal erheblich gestiegen ist, eben weil die Lebenssituation und die alltägliche Befindlichkeit der Probanden insgesamt deutlich besser geworden zu sein schien. Von einem „Wandel von der Problem- zur Wohlfühlstation“ war in Gesprächen mehrmals die Rede. Dies spiegelt sich sehr schön wider in den notierten qualitativen Urteilen, welche wir nachfolgend zusammenfassen.
Bemerkenswert war auch, dass aus den Rängen des Pflegepersonals schon nach wenigen Wochen der Anwendung vermehrt der Wunsch geäußert wurde, auch selbst das CBD-Öl einnehmen zu wollen; einige Pflegemitarbeiter kauften das Produkt dann tatsächlich für sich. Dies war aber nicht Gegenstand von Beobachtung und Datenerhebung.

5.8. Persönliche Einschätzungen des Pflegepersonals und der ärztlichen Leitung

		Beurteilung Pflegepersonal			Beurteilung ärztliche Leitung		
		t1 - t0	t2 - 3 Monate	t3 - 6 Monate	t1 - t0	t2 - 3 Monate	t3 - 6 Monate
Schmerz	1	Pat ist gesellig, weint manchmal	Pat unterhält sich oft mit anderen Bewohnern im Tagraum, lächelt oft, schläft nachts meist durch, kratzt sich nur mehr selten an den Beinen.	Kratzspuren werden besser, kein Weinen mehr, unterhält sich gerne mit anderen Bewohnern	Gut integrierter Pat, manchmal weinerlich, klagt manchmal über Schmerzen (kein organisches Substrat fassbar)	Stereotypien deutlich gebessert, Stimmung nun meist ausgeglichen, freundlich, Kommunikation mit anderen Bewohnern deutlich besser.	Pat wirkt zufrieden, keine Schlafstörungen, deutlich zugewandter, kommunikativer.
Verhalten	2	Weint ab und zu.	Pat unterhält sich tagsüber viel mit anderen Bewohnern, schläft ruhig durch, weint nicht, äußert keine Schmerzen.	Pat nimmt an allen Aktivitäten gerne teil, lässt sich leicht motivieren, keine Klagen über Schmerzen	Leichte bis mittelschwere depressive Episoden	Keine Schmerz-Äußerungen, bei körperlicher Untersuchung ist Pat. entspannt, kooperativ, wirkt gelassen, zufrieden und freundlich.	Pat ist ruhiger, klagt nicht mehr mehrmals täglich über ihr Ekzem, kann sich länger konzentrieren, wirkt zufrieden, kann die Angebote im Haus gut für sich nutzen, **Pflegepersonal deutlich entlastet**
Schlaf / Nachtruhe	3	Pat ist sehr auf den Ehepartner bezogen, wenn es diesem schlechter geht, wird Pat sehr nervös.	Betreut den ganzen Tag über den Ehepartner, sitzt dabei gerne immer wieder einige Zeit ruhig im Zimmer und liest.	nimmt an Alltagsaktivitäten mehr teil, unterhält sich mit anderen Bewohnern, Ehepartner verstorben	Pat. wirkt unsicher, wird leicht nervös, Kleinigkeiten bringen Pat. aus der Fassung.	Pat. kommt mit der sehr belastenden Pflege des Ehepartners gut zurecht, kann mit den Anforderungen gut umgehen und sich man auch etwas Zeit für sich selbst nehmen.	Hat ihren Ehepartner beim Sterben begleitet, normale Trauer-Reaktion, hat in den letzten Wochen von sich aus mehr Kontakt zu anderen Bewohnern gesucht, mit denen sich Pat. auch auseinandersetzt, und Konflikte bereint und **gemeinsam mit dem Pflegepersonal Lösungen sucht.** Kann gut auf Bedürfnisse nach Nähe / Alleinsein achten und sich dementsprechend verhalten. Aufgeschlossa allem Neuen gegenüber.
Medikation	4	Pat benötigt immer mehr Motivation um aufzustehen, will auch tagsüber oft wieder ins Bett.	Nachtruhe ausreichend und ungestört, nimmt nun an Bewohner Aktivitäten teil	Pat kommt öfters in den Aufenthaltsraum, möchte aber auch öfter wieder ins Zimmer zurück. Läutet Nachts öfters, weil Pat. auf Toilette muss.	eher zurückgezogener, unauffälliger Pat.	Pat. deutlich interessierter an Umgebung und den Mit-Patienten, nimmt mit etwas Aufforderung an Gruppen-Aktivitäten teil, wirkt gelöster, zufriedner	Pat. wirkt zufriedener und ruhiger, weniger angespannt und nervös, kann nun ihre Kontakte zu anderen besser steuern, sich zu den anderen gesellen oder zurückziehen.
	5	Pat geht im Wohnbereich viel umher, ist manchmal weinerlich, steht mehrmals nächtlich auf, aber Tag/Nacht-Rhythmus ungestört.	Nachtruhe ungestört, Geht tagsüber gerne öfters im Gehwagen umher, lächelt oft, weint nicht mehr	Pat geht tagsüber sehr viel spazieren, äußert keine Schmerzen	Unruhiger Pat. Der sich dauernd bewegen muss, geht viel umher, weint manchmal ohne ersichtlichen Grund	Stimmung deutlich stabiler, ist mit dem Gehwagen viel unterwegs und scheint das gerne zu tun, wirkt dabei entspannt neugierig, weder verlangsamt noch traurig, sondern freundlich zugewandt.	Pat. mobil, geht gerne und viel umher, nachts ungestörter Schlaf, wirkt meist zufrieden. Unauffälliger Pat.
	6	Weglauftendenzen, redet kaum, gibt aber manchmal ja/nein Antworten die sinnvoll und der Situation angemessen sind.	Pat geht tagsüber viel im Haus umher, auch nachts manchmal, ist dabei ruhig. Auf Fragen gibt Pat manchmal eine kurze Situations-gerechte Antwort.	Ist tagsüber öfter unterwegs, singt gerne, Weglauf-Tendenzen	Motorisch unruhiger Pat. mobil, geht viel umher, Weglauftendenz, örtlich desorientiert, sinnvolle Kommunikation teilweise durch Gesten möglich, manchmal ja/nein Aussagen.	Pat mobil, ist im ganzen Haus unterwegs, scheint sich dabei sicher zu fühlen, wirkt entspannt ruhig und zufrieden.	Pat ist mobil, ist im ganzen Haus viel unterwegs, versucht manchmal das Haus zu verlassen. Nimmt manchmal an Gruppen-Aktivitäten teil, ist gut mit Musik erreichbar, singt gerne mit. Pat. wirkt ausgeglichener trotz Fortschreitens der Demenz im Wesentlichen zufrieden. Deutlicher seltener Phasen von Agitiertheit Tenesela bei Bedarf wird seit 2 Monaten nicht mehr gebraucht
	7	Pat möchte dauernd im Bett liegen, sehr schwer zu motivieren und zu mobilisieren.	Sitzt mittlerweile täglich im Aufenthaltsraum, plaudert mit den Mitbewohnern, Nachtruhe ungestört.	Pat. will manchmal nicht aus dem Bett, aber wenn dann im Rollstuhl sitzt, wirkt zufrieden, fährt ab und zu ins Freie Rauchen	Wernicke Enzephalopathie, diabetischer Fuß, Charcot Fuß Pat verlangt immer wieder ins Spital gebracht zu werden, rezidiv "Kreislaufkollaps" aber RR und BZ dabei o.B. eher psychisch mit bedingt, Pat verweigert oft Mobilisation. möchte nicht mit anderen Patienten zusammen sein.	Pat. lässt nun Mobilisierung zu, ist einverstanden mit anderen gemeinsam im Aufenthaltsraum Zeit zu verbringen, hat guten Kontakt zu Mitbewohnern und zum Pflegepersonal. Ruhiger Schlaf. Depression deutlich gebessert.	Mobilisation sehr schwierig. Pat will meist nicht aus dem Zimmer, kann aber immer öfter dazu überredet werden, ist dann im Aufenthaltsraum ruhig, interessiert am Geschehen, bewegt sich auch selbständig im Rollstuhl fort. Keine Schlafstörung, Schmerzen gut behandelbar
	8	täglich weinerlich, starre Körperhaltung, dauerndes leises Jammern, Tag/Nacht-Rhythmus ok.	Weint ab und zu, kann sich kaum äußern, sitzt tagsüber im Tagraum, Nachtruhe ungestört.	Kann mit ja oder nein antworten, sitzt tagsüber im Lehnsessel, Stöhnen ist seltener geworden	Depressiv wirkender Pat. schwer emotional erreichbar, verbarrt oft in weinerlicher Stimmung über lange Zeit. Deutliche Schmerz-Äußerungen, bei Pflegehandlungen, bei Bewegungen - dabei Schmerztherapie mittels Astet und Novalgin.	Zustand stabil, keine Schlafstörung, tagsüber im Aufenthaltsraum mit anderen wirkt Pat. ruhig und zufrieden.	Patientin deutlich entspannter, ruhiger, keine Anzeichen für Schmerzen, negative Laut-Äußerungen nur sehr selten, Pat. gut ableitbar.
	9	Pat redet ständig sehr laut mit sich selbst, schimpft oft, lässt sich kaum beruhigen.	tagsüber betet der Pat oft lange und laut, spricht laut, teils unverständlich. teils von früher, schreit immer wieder zwischendurch, lässt sich kaum beruhigen, nachts unterschiedlich, häufig doch ungestörte Nachtruhe	An manchen Tagen ruhig, schreit noch immer manchmal laut, lehnt an manchen Tagen Pflegehandlungen ab.	Dementer Pat. Echolalie manchmal, sonst dauernales lautes Reden, Gebete, aber auch Beschimpfungen, die sich ihr an sich selbst richten.	Starke Perseverationen, Pat. spricht laut und monoton, Inhalte teilweise Gebete bzw Erinnerungen an früher, Aufforderungen an sich selbst, oft stundenlang, wird dabei manchmal traurig oder zornig und lässt sich kaum beruhigen. Schlafstörungen nur in einzelnen Nächten, Bedarfs Medikation hilft meist	Pat deutlich ruhiger, Sprechpausen kürzer, zeitweis agitiert.

6. Diskussion

Geht man davon aus, dass in Österreich eine Art Pflegenotstand herrscht, blickt der Pflegebereich großen finanziellen Turbulenzen entgegen. Diese Fallstudie erbringt ein weiteres deutliches Indiz dafür, dass Cannabis als medizinische Anwendung hier von großem Nutzen sein könnte, sowohl in finanzieller Hinsicht als auch für die Bewältigung des einhergehenden Leidensdrucks. Die herausgearbeiteten Eckpunkte hierzu sind:

- Pflege steht unter Druck, in Österreich wurde der Pflegenotstand ausgerufen (10).
- Inzidenz und Prävalenz von Demenzerkrankungen ist stetig am Steigen, auch in Österreich; dies bedeutet enorme indirekte und direkte Kosten – Tendenz steigend – und Druck auf Pflegeeinrichtungen und Personal (5).
- Es gibt keine Heilung und kaum effektive Behandlungen für Demenzerkrankungen. Die BPSD haben die größeren, negativen Auswirkungen auf die Pflege; Off-label-Gebrauch von Antidepressiva und Neuroleptika führen zu unerwünschten Nebenwirkungen.
- Das Endocannabinoidsystem und die natürlich in Cannabis Sativa vorkommenden Cannabinoide werden als innovativer Ansatz mit geringem Nebenwirkungsprofil für die Therapie bei MmD gesehen.
- Es gibt wenige publizierte Fallbeispiele, welche den Gebrauch von THC:CBD bzw. CVEO bei Demenzerkrankungen im stationären Bereich untersuchen.
- Es gibt keine klinischen Studien am Menschen zur Wirksamkeit von CBD bei Demenzerkrankungen.
- Hinweise auf die Effektivität von CBD und CBD:THC bei Alzheimer wurden jedoch bereits in Mausmodellen gezeigt (17,19).

Limitationen

- Kleines Sample; hohe Drop-Out-Rate; ungeklärte Bioverfügbarkeit des verabreichten CBD-CVEO mit hiervon mitbedingter Unschärfe der Dosierung;

Argumente / Ergebnisse

- Primär-Variable
  Die erfassten Daten geben Anzeichen für eine durchwegs positiven Einfluss von 80 - 100 mg CBD-CVEO täglich auf die Probanden und ihr Umfeld.
- Sekundär-Variablen
  Blutdruckwerte scheinen durch das verabreichte CBD-CVEO erhöht zu werden.
  Der durchgeführte Geldzähltest, der Veränderungen in den kognitiven Fähigkeiten aufzeigen soll, ergab keine sichtbaren Resultate.
  Der EBI zur Feststellung der Alltagskompetenzen deutet auf eine leichte positive Veränderung bei knapp über der Hälfte der Probanden hin. Qualitative Daten des Pflegepersonals unterstützen diese Tendenz (vgl. Kapitel 5.8).
  Der positive Einfluss von CBD-CVEO auf die Schmerzwahrnehmung bei MmD ist durch eine BESD-Erhebung (vgl. Kapitel 5.6) deutlich gemacht worden sowie aus den qualitativen Daten des Pflegepersonals und der ärztlichen Leitung (vgl. Kapitel 5.8) emaniert.

  Die Einschätzungen des Pflegepersonals zeigte unter anderem eine Verbesserung des Nacht- und Schlafverhaltens einiger Patienten auf. Bei einem Probanden konnte auch auf die Gabe des Wirkstoffs Lorazepam (ein Benzodiazepin) in den letzten zwei Monaten der Erhebung verzichtet werden. Diese Parameter ergaben sich durch die Analyse der Einschätzunges des Pflegepersonals.

Fazit:

Das verabreichte CBD-CVEO, ein marktübliches Produkt, hat eine Entlastung der Patienten und der Pflege herbeigeführt, welche mit einer Steigerung der Lebensqualität auf beiden Seiten einherging.

Eine großflächig angelegte Untersuchung von CVEO mit festgelegten Parametern – wir empfehlen Schmerz, BSPD in Kombination mit qualitativen Interviews des Pflegepersonals –, standardisierter Administration und Darreichung und weiteren wissenschaftlichen Qualitätskriterien in der stationären Pflege von MmD ist wünschenswert.

Vor allem die Erhebung von Interviewdaten mit dem Pflegepersonal sind in dieser Kohorte MmD von großem Nutzen – mit fortschreitendem Krankheitsverlauf wird es für MmD immer schwieriger, sich auszudrücken.

Die beobachteten Verbesserungen im Pflegealltag betreffen auch die Arbeitssituation und steigern die dorthingehende Lebensqualität des Pflegepersonals. Arbeitgeber in diesem Bereich könnte der Einsatz von Cannabispräparaten helfen, längerfristig Mitarbeiter in so schwierigen Stationen halten zu können, weniger Krankenstände verkraften und geringere psychische Belastungen auflasten zu müssen. Das Argument der Lebensqualität (QoL) ist letztlich ein großer wirtschaftlicher Faktor.

7. Referenzen

1. http://www.alzheimer-gesellschaft.at. Was ist Demenz [Internet]. Österreichische Alzheimer Gesellschaft. [zitiert 27. November 2019]. Verfügbar unter: http://www.alzheimer-gesellschaft.at/informationen/was-ist-demenz/
2. Podcasy JL, Epperson CN. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. Dialogues Clin Neurosci. 2016;18(4):437.
3. Chen J-H, Lin K-P, Chen Y-C. Risk factors for dementia. J Formos Med Assoc. 2009;108(10):754–64.
4. WHO. Global Dementia Observatory (GDO) [Internet]. WHO. 2017 [zitiert 28. November 2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/gho/data/node.dementia
5. Höfler S, Auer E. Österreichischer Demenzbericht 2014 [Internet]. Wien: Bundesministerium für Gesundheit [u.a.; 2015 [zitiert 28. November 2019]. Verfügbar unter: https://repository.publisso.de/resource/frl:6096104
6. Ahmed AI. Cannabinoids for pain in dementia: the good, the bad, and the ugly. PDF Hosted Radboud Repos Radboud Univ Nijmegen. 2014;225.
7. Sherman C, Ruthirakuhan M, Vieira D, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms, pain and weight loss in dementia: Curr Opin Psychiatry. März 2018;31(2):140–6.
8. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. Ther Adv Drug Saf. 1. Januar 2019;10:2042098619846993.
9. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG, the Detroit Expert Panel on the Assessment and Management of the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel. J Am Geriatr Soc. April 2014;62(4):762–9.
10. profil.at. Pflegenotstand in Österreich: Was können wir tun? [Internet]. profil.at. 2019 [zitiert 21. Februar 2020]. Verfügbar unter: https://www.profil.at/oesterreich/zeitbombe-pflege-10696949
11. Farina N, Morrell L, Banerjee S. What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;32(1):32–49.
12. Leong C. Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. Consult Pharm. 2014;29(4):254–63.
13. Bohlken J, Booker A, Kostev K. Hohe Prävalenz der Verwendung von Antipsychotika bei Demenzpatienten in deutschen neurologischen und psychiatrischen Praxen. Fortschritte Neurol Psychiatr. 2017;85(06):345–51.
14. Kirkham J, Sherman C, Velkers C, Maxwell C, Gill S, Rochon P, u. a. Antipsychotic use in dementia: is there a problem and are there solutions? Can J Psychiatry. 2017;62(3):170–81.
15. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Psychiatry. 2019;0706743719892717.
16. Walther S, Halpern M. Cannabinoids and Dementia: A Review of Clinical and Preclinical Data. Pharmaceuticals. 17. August 2010;3(8):2689–708.
17. Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-Term Cannabidiol Treatment Prevents the Development of Social Recognition Memory Deficits in Alzheimer's Disease Transgenic Mice. J Alzheimers Dis. 10. Oktober

2014;42(4):1383–96.
18. Karl T, Garner B, Cheng D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease: Behav Pharmacol. April 2017;28:142–60.
19. Watt G, Karl T. In vivo Evidence for Therapeutic Properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's Disease. Front Pharmacol. 2017;8:20.
20. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. Br J Clin Pharmacol. November 2011;72(5):735–44.
21. ARD. Israel: Marihuana im Altenheim - Weltspiegel [Internet]. ARD; 2014 [zitiert 27. November 2019]. Verfügbar unter: https://www.daserste.de/information/politik-weltgeschehen/weltspiegel/sendung/br/israel-marihuana-100.html
22. Klein HZ, Hergenrather PJ. Nursing home staffers document a versatile boon for the elderly. 2016;4.
23. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. Psychiatry Edgmont Pa Townsh. Juli 2007;4(7):28–37.
24. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology. 1994;44(12):2308–2308.
25. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, u. a. Safety and efficacy of medical cannabis oil for behavioral and psychological symptoms of dementia: an-open label, add-on, pilot study. J Alzheimers Dis. 2016;51(1):15–9.
26. Hermush V. The Effect of Cannabis on Dementia Related Agitation and Aggression - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [zitiert 1. März 2020]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03328676
27. Aran A, Bar-Sela G, Bernstein N, Kramer U, Livni G, Meiri DD, u. a. 3rd International Medical Cannabis Conference (CannX 2018) Tel Aviv, Israel, October 14–16, 2018. 2018;
28. Broers B, Patà Z, Mina A, Wampfler J, de Saussure C, Pautex S. Prescription of a THC/CBD-Based Medication to Patients with Dementia: A Pilot Study in Geneva. Med Cannabis Cannabinoids. 2019;2(1):56–9.
29. Katz I, Katz D, Shoenfeld Y, Porat-Katz BS. Clinical evidence for utilizing cannabinoids in the elderly. Isr Med Assoc J. 2017;19:71–5.
30. Qualitätszertifikat und Gutachten. BioBloom2018. ArgeCanna. [Internet]. arge-canna.at. [zitiert 3. März 2020]. Verfügbar unter: http://imperma.at/AC-analysen/2018okt-nov/biobloom/zert2018-biobloom.pdf
31. Prosiegel M, Böttger S, Schenk T, König N, Marolf M, Vaney C, u. a. Der erweiterte Barthel-Index (EBI)–eine neue Skala zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen bei neurologischen Patienten. Neurol Rehabil. 1996;1:7–13.
32. Basler HD, Hüger D, Kunz R, Luckmann J, Lukas A, Nikolaus T, u. a. Beurteilung von Schmerz bei Demenz (BESD): Untersuchung zur Validität eines Verfahrens zur Beobachtung des Schmerzverhaltens. Schmerz. November 2006;20(6):519–26.
33. Mechoulam R. Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. Br J Pharmacol. 2005;146(7):913–5.
34. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid−terpenoid entourage effects. Br J Pharmacol. 2011;163(7):1344–64.

35. Hudson R, Renard J, Norris C, Rushlow WJ, Laviolette SR. Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ-9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1–2 Phosphorylation. J Neurosci. 2019;39(44):8762–77.
36. Niesink RJM, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? Front Psychiatry [Internet]. 16. Oktober 2013 [zitiert 24. Juli 2017];4. Verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797438/
37. Hochwertige Extraktion von Naturstoffen mit CO_2 – NATECO$_2$ [Internet]. [zitiert 3. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.nateco2.de/de/
38. Qualitätszertifikat & Gutachten. BioBloom2019. ArgeCanna. [Internet]. arge-canna.at. [zitiert 3. März 2020]. Verfügbar unter: http://imperma.at/AC-analysen/okt2019/biobloom/zert2019okt-BIOBLOOM.pdf
39. Grotenhermen F, Berger M, Gebhardt K. Cannabidiol (CBD): Ein cannbishaltiges Compendium. Nachtschatten Verlag; 2015.
40. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, u. a. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(7):1923–32.
41. O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. Epilepsy Behav. 2017;70:341–8.
42. RIS. Bundesgesetzblatt für die Republik Österreich. 292. Verordnung. Änderung der Suchtgiftverordnung. [Internet]. Okt 30, 2017. Verfügbar unter: https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2017_II_292/BGBLA_2017_II_292.pdfsig
43. BMASGK. Erlass [Internet]. 2018. Verfügbar unter: https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/Lebensmittel/Cannabinoid/Erledigung_Erlass_LH_BMASGK-75100_0020-IX_B_16a_2018_04.12.2.pdf?6r7xwh
44. ARGECANNA. Apotheken und Fachgeschäfte können CBD weiter handeln [Internet]. 2018 [zitiert 1. März 2020]. Verfügbar unter: https://arge-canna.at/apotheken-und-fachgeschaefte-koennen-cbd-weiter-handeln/
45. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Remmel RP, Roslawski M, u. a. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. Epilepsia. 2019;60(8):1586–92.
46. Drugs UNO on, Crime. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products: Manual for Use by National Drug Testing Laboratories. United Nations Publications; 2009.

8. Appendix

BioBloom.
Hemp

BioBloom
Frauenkirchenerstraße 12
7143 Apetlon

Hopfenveredlung St. Johann GmbH | Auenstraße 18-20 | 85283 Wolnzach | Germany

Hemp oil

Sample no. PN 17/003468 **Sample name** Charge: L191203
MHD: 12/2019

14.09.2018

Analysis results

Microbiology with enterobacteria

Result		Unit
Total viable count	<50	Keime/g
Yeast and mould	<5	Keime/g
Enterobacteria	o.B.	

Ausserhausanalyse Labor LS

Result		Unit
External analysis	LS erl.	

Cannabinoids

Result		Unit
Cannabidivarinic acid	[redacted]	Gew%
Cannabidivarin		Gew%
Cannabidiolic acid		Gew%
Cannabigerolic acid		Gew%
Cannabigerol		Gew%
Cannabidiol		Gew%
Tetrahydrocannabivarin		Gew%
Cannabinol		Gew%
delta-9-Tetrahydrocannabinol		Gew%
Cannabichromene		Gew%
Delta-8-Tetrahydrocannabinol		Gew%
delta-9-Tetrahydrocannabinolic acid		Gew%
Total cannabidiol (calculated)		Gew%
Total delta-9-THC (calculated)		Gew%

Polycyclic aromatic hydrocarbons

Result		Unit
Benzo(a)pyrene	<1	µg/kg
Benzo(a)anthracene	1	µg/kg
Benzo(b)fluoranthen	2	µg/kg
Chrysene	3	µg/kg
Total PAH	6	µg/kg

INFORME DE ENSAYO CANNABINOIDES – *CANNABINOIDS TEST REPORT*

N.º DE REGISTRO – *REGISTRY NUMBER*	**M18-2559**

Datos del Solicitante – *Applicant details*
ARGE CANNA; c/o. Mag. Klaus Hübner.

Datos de la muestra – *Sample data*	
Nombre de la muestra – *Sample name:*	**BioBloom Bio CBD Hanftropfen 8% raw & natural**
Fecha recepción – *Reception date:*	20/11/2018
Tipo de muestra – *Sample Type:*	Oil
Toma de muestra – *Sampling:*	By customer
Fecha de inicio – *Start date:*	22/11/2018
Fecha fin – *Finish date:*	10/12/2018

Parámetro / ***Parameter***	**Resultado % (p/p)** / ***Result % (w/w)***	**mg/g** / ***mg/g***	**Método** / ***Method***
CBDA	[redacted]		PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
CBGA			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
CBG			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
CBD			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
THCV			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
CBN			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
THC			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
THCA			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)
CBC			PI-FC-10C17.01 (HPLC-UV)

Paterna a _10_ de _Diciembre_ de _2018_

La reproduccion total o parcial de este documento no está permitida sin la autorización de Fundación CANNA. Los resultados se limitan a la muestra analizada y no son de aplicación a todo el lote. The total or partial reproduction of this document is not allowed without the permit of the Fundación CANNA. Results are limited to the analyzed sample not being applicable to the whole batch.

www.fundacion-canna.es

C/ Catedrático Agustín Escardino, 9 (Parque Científico Universidad de Valencia) - 46980 (Paterna) Valencia – España

CIF: B65598724 – Inscrita en el registro de Fundaciones con Nº: 1397 – Tel: +34 625172043 info@fundacion-canna.es

Instrument:

Erweiterter Barthel-Index

Bei der im Folgenden dargestellten Version des „Erweiterten Barthel-Index" handelt es sich um die für die Kodierung der ICD U51.- im ICD-10-GM - Katalog vorgegebene Version. Diese weicht in der Zahl und Formulierung der Einzelitems und hinsichtlich des Bewertungsschemas deutlich vom gleichnamigen Original von Prosiegel et al. ab und beschränkt sich auf die dort enthaltenen 6 zusätzlichen Dimensionen zur Kognition.

Erstveröffentlichungsnachweis:

Prosiegel M, Böttger S, Schenk T, König N, Marolf M, Vaney C et al. Der Erweiterte Barthel-Index (EBI) - eine neue Skala zur Erfassung von Fähigkeitsstörungen bei neurologischen Patienten. Neurologie und Rehabilitation 1996;2:7-13.

Hinweis zur Veröffentlichung:

Es besteht kein Copyright.

Erweiterter Barthel-Index

Kognitive Funktionen	Punkte

Verstehen

- Ungestört (nicht Patienten, die nur Geschriebenes verstehen) **15**
- Versteht komplexe Sachverhalte, aber nicht immer **10**
- Versteht einfache Aufforderungen **5**
- Verstehen nicht vorhanden **0**

Sich verständlich machen

- Kann sich über fast alles verständlich machen **15**
- Kann einfache Sachverhalte ausdrücken **5**
- Kann sich nicht oder fast nicht verständlich machen **0**

Soziale Interaktion

- Ungestört **15**
- Gelegentlich unkooperativ, aggressiv, distanzlos oder zurückgezogen **5**
- Immer oder fast immer unkooperativ **0**

Lösen von Alltagsproblemen

Planung von Handlungsabläufen, Umstellungsfähigkeit, Einhalten von Terminen, pünktliche Medikamenteneinnahme, Einsicht in Defizite und deren Konsequenzen im Alltag

- Im wesentlichen ungestört **15**
- Benötigt geringe Hilfestellung **5**
- Benötigt erhebliche Hilfestellung **0**

Gedächtnis, Lernen und Orientierung

- Im wesentlichen ungestört (kein zusätzlicher Pflegeaufwand erforderlich) **15**
- Muss gelegentlich erinnert werden oder verwendet externe Gedächtnishilfen **10**
- Muss häufig erinnert werden **5**
- Desorientiert, mit oder ohne Tendenz zum Weglaufen **0**

Sehen und Neglect

- Im wesentlichen ungestört **15**
- Schwere Lesestörung, findet sich aber (ggf. mit Hilfsmitteln) in bekannter und unbekannter Umgebung zurecht **10**
- Findet sich in bekannter, aber nicht in unbekannter Umgebung zurecht **5**
- Findet sich auch in bekannter Umgebung nicht ausreichend zurecht (findet z.B. eigenes Zimmer oder Station nicht / übersieht oder stößt an Hindernisse oder Personen) **0**

Summe **maximal 90**

BEurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

Gütekriterien

Die Beobachtungsskala wurde aus dem Amerikanischen übersetzt. Die Originalversion wird beschrieben in folgender Publikation:
Warden, V., Hurley, A.C. Volicer, L. (2003). Development and Psychometric Evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) Scale. *J Am Med Dir Assoc, 4*, 9 – 15.

Beobachtungsanleitung und Auswertung

Geben Sie an, in welcher Situation die Beobachtung stattfindet (z.B. im Sitzen, im Bett liegend, während des Waschens oder Gehens). Bitte beobachten Sie die/den BewohnerIn in dieser Situation zwei Minuten lang und achten Sie darauf, ob sich die beschriebenen Verhaltensweisen zeigen. Kreuzen Sie anschließend in dem Beobachtungsbogen die zutreffenden Verhaltensweisen an (Spalte „ja“). Markieren Sie bitte zur Kontrolle auch die Spalte „nein“, wenn Sie ein Verhalten nicht beobachtet haben. Zu den einzelnen Begriffen gibt es eine ausführliche Beschreibung, die Sie vor dem Ausfüllen gewissenhaft durchlesen sollten.
Die Beobachtung bezieht sich auf fünf Kategorien: Atmung, negative Lautäußerungen, Gesichtsausdruck, Körpersprache und Trost. Für jede Kategorie sind maximal 2 Punktwerte zu vergeben. Für die Auswertung addieren Sie die in der rechten Spalte angegebenen Werte über die einzelnen Kategorien, wobei Sie nur den jeweils höchsten erzielten Wert pro Kategorie berücksichtigen. Es ist ein maximaler Gesamtwert von 10 für Schmerzverhalten möglich. Ein Wert von 6 oder darüber in einer Mobilitätssituation wird von uns als behandlungsbedürftig angesehen.

BEurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

Name des/der Beobachteten: ……..

Beobachten Sie den Patienten/die Patientin zunächst zwei Minuten lang. Dann kreuzen Sie die beobachteten Verhaltensweisen an. Im Zweifelsfall entscheiden Sie sich für das vermeintlich beobachtete Verhalten. Setzen Sie die Kreuze in die vorgesehen Kästchen. Mehrere positive Antworten (außer bei Trost) sind möglich.

□ Ruhe
□ Mobilisation und zwar durch folgender Tätigkeit: ……..……

Beobachter/in: ……

Atmung (unabhängig von Lautäußerung)	**nein**	**ja**	**Punkt-wert**
normal	☐	☐	0
gelegentlich angestrengt atmen	☐	☐	1
kurze Phasen von Hyperventilation (schnelle und tiefe Atemzüge)	☐	☐	
lautstark angestrengt atmen	☐	☐	2
lange Phasen von Hyperventilation (schnelle und tiefe Atemzüge)	☐	☐	
Cheyne Stoke Atmung (tiefer werdende und wieder abflachende Atemzüge mit Atempausen)	☐	☐	
Negative Lautäußerung			
keine	☐	☐	0
gelegentlich stöhnen oder ächzen	☐	☐	1
sich leise negativ oder missbilligend äußern	☐	☐	
wiederholt beunruhigt rufen	☐	☐	2
laut stöhnen oder ächzen	☐	☐	
weinen	☐	☐	

Name ……..…

Gesichtsausdruck	**nein**	**ja**	**Punkt-wert**
lächelnd oder nichts sagend	☐	☐	0
trauriger Gesichtsausdruck	☐	☐	1
ängstlicher Gesichtsausdruck	☐	☐	
sorgenvoller Blick	☐	☐	
grimassieren	☐	☐	2
Körpersprache			
entspannt	☐	☐	0
angespannte Körperhaltung	☐	☐	1
nervös hin und her gehen	☐	☐	
nesteln	☐	☐	
Körpersprache starr	☐	☐	2
geballte Fäuste	☐	☐	
angezogene Knie	☐	☐	
sich entziehen oder wegstoßen	☐	☐	
schlagen	☐	☐	
Trost			
trösten nicht notwendig	☐	☐	0
Stimmt es, dass bei oben genanntem Verhalten ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung **möglich ist**?	☐	☐	1
Stimmt es , dass bei oben genanntem Verhalten trösten, ablenken, beruhigen **nicht** möglich ist?	☐	☐	2
TOTAL / von max.			**__/10**

Andere Auffälligkeiten:

……
……
……
……
……

BEurteilung von Schmerzen bei Demenz (BESD)

Definitionen

ATMUNG

1. Normal
Als „normal“ wird ein geräuschloses, gleichmäßiges Ein- und Ausatmen ohne Anstrengung bezeichnet.

2. Gelegentlich angestrengt atmen
„Gelegentlich angestrengtes Atmen“ ist charakterisiert durch gelegentliches Auftreten von anstrengenden, ermüdenden oder schweren Atemzügen.

3. Kurze Phasen von Hyperventilation
„Kurze Phasen von Hyperventilation“ sind schnelle und tiefe Atemzügen von insgesamt kurzer Dauer.

4. Lautstarkes, angestrengt atmen
„Lautstarkes, angestrengtes Atmen“ ist gekennzeichnet durch Geräusche beim Ein- oder Ausatmen, die laut, gluckernd oder pfeifend sein können und anstrengend zu sein scheinen.

5. Lange Phasen von Hyperventilation.
„Lange Phasen von Hyperventilation“ sind übermäßig schnelle und tiefe Atemzüge. Die Phasen dauern recht lange.

6. Cheyne Stoke Atmung
„Cheyne Stoke Atmung“ ist gekennzeichnet durch immer tiefer werdende und wieder abflachende Atemzügen mit Atempausen.

NEGATIVE LAUTÄUßERUNG

1. Keine
Die Kategorie „keine“ bezeichnet Sprache oder Lautäußerungen mit angenehmem oder neutralem Klang.

2. Gelegentlich stöhnen oder ächzen
Unter „stöhnen“ ist jammern oder vor sich hinmurmeln wie auch klagen oder schreien zu verstehen. „Ächzen“ ist definiert durch unverständliche und unbeabsichtigte Geräusche, die lauter als üblich sind und oft plötzlich beginnen und enden. Beides sollte nur gelegentlich auftreten.

3. Sich leise negativ oder missbilligend äußern
„Sich leise negativ oder missbilligend äußern“ ist gekennzeichnet durch leises Murren, Jammern, Fluchen oder Schimpfen mit einem klagenden, sarkastischen oder bissigen Unterton.

4. Wiederholt beunruhigt rufen
Die Kategorie „Wiederholt beunruhigt rufen“ bezeichnet Phrasen oder Worte, die wiederholt in einer Art geäußert werden, die Angst, Unbehagen oder Verzweiflung vermuten lässt.

5. Laut stöhnen oder ächzen
Unter „stöhnen“ ist jammern oder murmeln wie auch klagen oder schreien deutlich lauter als üblicherweise zu verstehen. „Ächzen“ ist definiert durch unverständliche und unbeabsichtigte Geräusche, die lauter als üblich sind und oft plötzlich beginnen und enden.

6. Weinen
Unter „Weinen“ wird eine emotionale Ausdrucksform verstanden, die mit Tränen einhergeht. Der Betroffene kann schluchzen oder weinerlich wirken.

GESICHTSAUSDRUCK

1. Lächelnd oder nichts sagend
„Lächelnd“ ist gekennzeichnet durch nach oben gerichtete Mundwinkel, leuchtende Augen und einen Ausdruck von Zufriedenheit.
„Nichts sagend“ bedeutet ein neutraler, ruhiger, entspannter oder leerer Gesichtsausdruck.

2. Traurig
„Traurig“ ist gekennzeichnet durch einen unglücklichen, einsamen, niedergeschlagenen oder deprimierten Ausdruck. Tränen in den Augen können zusätzlich auftreten.

3. Ängstlich
Unter „ängstlich“ versteht man einen Ausdruck von Furcht, Schreck oder Besorgnis. Die Augen sind weit geöffnet.

4. Sorgenvoller Blick
Ein „sorgenvoller Blick“ ist gekennzeichnet durch nach unten gerichtete Mundwinkel. Falten auf der Stirn und um den Mund können sich stärker als üblich zeigen.

5. Grimassieren
„Grimassieren“ ist gekennzeichnet durch einen verzerrten und verzweifelten Gesichtsausdruck. Die Stirn weist stärkere Falten auf als die Mundpartie. Die Augen können fest zugekniffen sein.

KÖRPERSPRACHE

1. Entspannt
„Entspannt“ meint eine ruhige und gelassene Körperhaltung. Die Person wirkt sorgenfrei.

2. Angespannt
„Angespannt“ beschreibt eine angestrengte, verkrampfte oder besorgte Körperhaltung. Das Gebiss kann fest zusammengebissen sein. (Kontrakturen sind auszuschließen)

3. Nervös hin und her gehen
„Nervös hin und her gehen“ meint eine ruhelose Aktivität. Sie kann mit ängstlichem, besorgtem oder beunruhigtem Ausdruck einhergehen. Die Gehgeschwindigkeit kann langsam oder schnell sein.

4. Nesteln
„Nesteln“ meint, sich ruhelos bewegen. Wälzen im Stuhl oder das Rücken eines Stuhls durch das Zimmer sowie wiederholtes Berühren, Ziehen oder Reiben von Körperteilen können beobachtet werden.

5. Starr
„Starr“ meint eine steife Körperhaltung. Die Arme und/oder Beine sind angespannt und unbeweglich. Der Rumpf imponiert gestreckt und unbeugsam. (Kontrakturen sind auszuschließen)

6. Geballte Fäuste
„Geballte Fäuste“ sind fest geschlossene Hände. Die Hände können sich allerdings auch wiederholt öffnen und schließen oder fest geschlossen bleiben.

7. Angezogene Kniee
„Angezogene Kniee“ bedeuten in Richtung Brust gezogene Kniee. Die Person wirkt insgesamt aufgewühlt. (Kontrakturen sind auszuschließen)

8. Sich entziehen, wegstoßen
Personen wehren Annäherung oder Fürsorge ab. Sie versuchen, der Annäherung zu entkommen, sich zu entwinden oder zu entreißen bis dahin, dass sie andere wegstoßen.

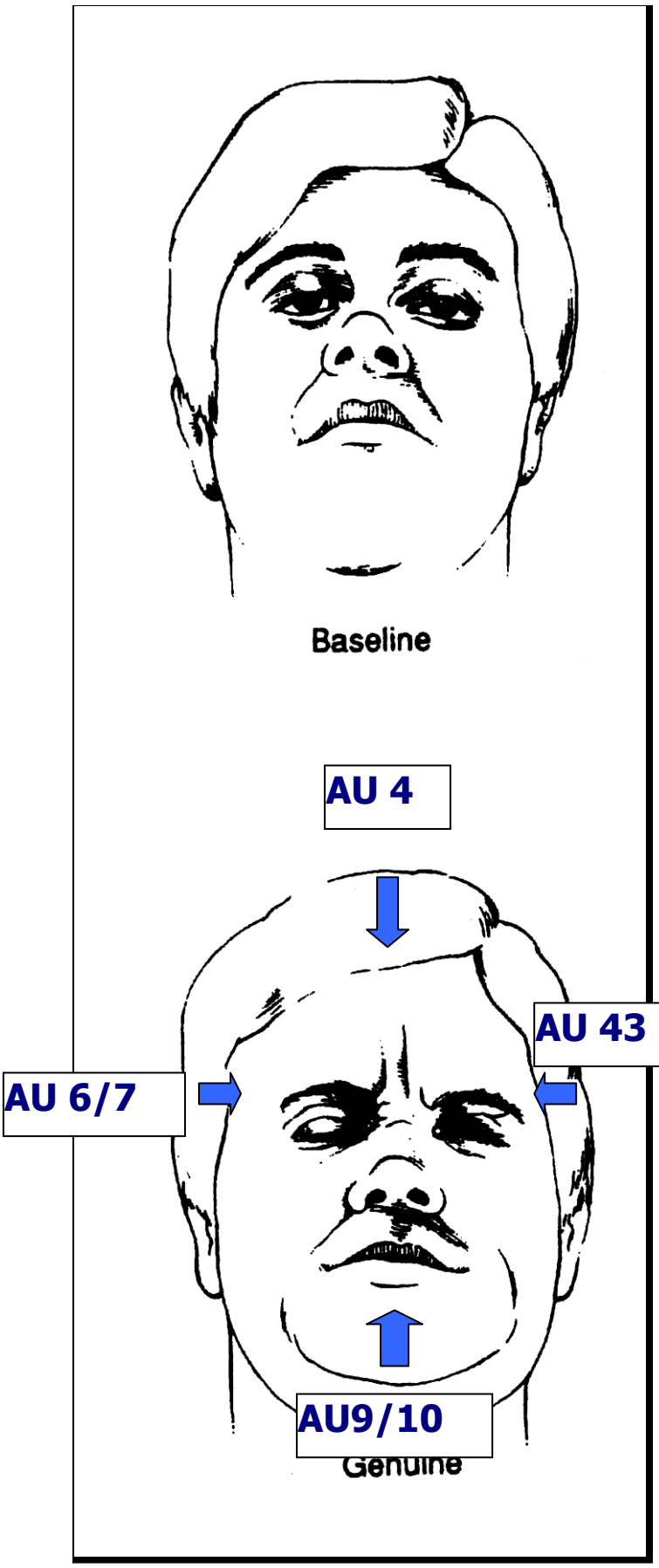
9. Schlagen
Unter „Schlagen“ werden alle Formen der körperlichen Auseinandersetzung verstanden: u.a. schlagen, hauen, treten, zupacken, beißen.

TROST

1. Trösten nicht notwendig
Die Person scheint sich wohl zu fühlen und zufrieden zu sein.

2. Ablenken oder beruhigen durch Stimme oder Berührung möglich
Ein auffälliges Verhalten kann unterbrochen werden, indem die Person angesprochen oder berührt wird. Die Unterbrechung des auffälligen Verhaltens dauert über die gesamte Phase der Zuwendung an. Die Person wirkt dabei sorglos.

3. Trösten, ablenken oder berühren nicht möglich
Die Person kann nicht beruhigt werden. Das auffällige Verhalten kann durch Ansprache oder Berührung nicht unterbrochen werden. Es ist jedoch möglich, dass das auffällige Verhalten durch Ansprache oder Berührung abgeschwächt wird. Das auffällige Verhalten ist zumindest zeitweise auch während der Zuwendung noch zu erkennen.



Mimische Schmerzreaktion „grimassieren“

- Kontraktion der Augenbrauen (AU4)
- Kontraktion der Muskelgruppen um die Augen herum (AU6/7)
- Levatorkontraktion/Rümpfen der Nase (AU9/10)
- schließen der Augen für mindestens 1/2 Sekunde (AU 43)

Ascensia DiabetesKolleg

Geldzähltest nach Nikolaus

Der Geldzähltest soll helfen, sowohl die feinmotorischen Fähigkeiten und den Nahvisus, als auch die kognitiven Fähigkeiten eines Patienten zu beurteilen.

Der Patient soll einen definierten Geldbetrag von 9,80 Euro zählen. Das Geld ist in einem Portemonnaie mit Hartgeld- und Papiergeldfach in vorgegebener Stückelung enthalten: ein 5-Euro Schein, eine 2-Euro Münze, zwei 1-Euro Münzen, eine 50-Cent Münze sowie drei 10-Cent Münzen.

Der Patient wird aufgefordert das Geld zu zählen. Der Test wird nach 3 Fehlversuchen oder mehr als 5 Minuten Dauer abgebrochen.

Dokumentation

Patient hat _____ Sekunden gebraucht.

Anzahl der Lösungsversuche: _____

Patient hatte Schwierigkeiten: ☐ ja ☐ nein

Falls ja, welche? _____

Interpretation

< 45 Sekunden:	Unauffällig
45 – 70 Sekunden:	Risiko für Hilfsbedürftigkeit
> 70 Sekunden:	Erhebliche Hilfsbedürftigkeit

Quelle: Nikolaus T et al. The Timed Test of Money Counting: a short physical performance test for manual dexterity and cognitive capacity. Age Ageing. 1995; 24: 257-258

© 2017 Ascensia Diabetes Care Deutschland GmbH (www.diabetes.ascensia.de/diabeteskolleg)
Ascensia Diabetes Care Deutschland GmbH · Ascensia Diabetes Service · 51355 Leverkusen

ASCENSIA Diabetes Care

frontiers in
PSYCHIATRY

REVIEW ARTICLE
published: 16 October 2013
doi: 10.3389/fpsyt.2013.00130

Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC?

Raymond J. M. Niesink [1,2] **** and Margriet W. van Laar*** [1]

[1] *Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, Utrecht, Netherlands*
[2] *Faculty of Natural Sciences, Open University of the Netherlands, Heerlen, Netherlands*

Edited by:
Elizabeth Clare Temple, University of Ballarat, Australia

Reviewed by:
Carla Cannizzaro, University of Palermo, Italy
Luigi Janiri, Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

****Correspondence:***
Raymond J. M. Niesink, Trimbos Institute, Netherlands Institute of Mental Health and Addiction, P.O. Box 725, 3500 AS, Utrecht, Netherlands
e-mail: rniesink@trimbos.nl

The recreational use of cannabis can have persistent adverse effects on mental health. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) is the main psychoactive constituent of cannabis, and most, if not all, of the effects associated with the use of cannabis are caused by THC. Recent studies have suggested a possible protective effect of another cannabinoid, cannabidiol (CBD). A literature search was performed in the bibliographic databases PubMed, PsycINFO, and Web of Science using the keyword "cannabidiol." After removing duplicate entries, 1295 unique titles remained. Based on the titles and abstracts, an initial selection was made. The reference lists of the publications identified in this manner were examined for additional references. Cannabis is not a safe drug. Depending on how often someone uses, the age of onset, the potency of the cannabis that is used and someone's individual sensitivity, the recreational use of cannabis may cause permanent psychological disorders. Most recreational users will never be faced with such persistent mental illness, but in some individuals cannabis use leads to undesirable effects: cognitive impairment, anxiety, paranoia, and increased risks of developing chronic psychosis or drug addiction. Studies examining the protective effects of CBD have shown that CBD can counteract the negative effects of THC. However, the question remains of how the laboratory results translate to the types of cannabis that are encountered by real-world recreational users.

Keywords: tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabis, psychosis, anxiety, drug dependence, cognition

Tetrahydrocannabinol (THC) is the main psychoactive substance in cannabis. Cannabidiol (CBD) is a cannabinoid that appears in cannabis resin but rarely in herbal cannabis. In recent years, many positive attributes have been ascribed to CBD. Is cannabis that contains CBD less harmful than cannabis without CBD? Are people who smoke cannabis resin, therefore, less susceptible to psychosis or less likely to become addicted than are people who smoke herbal marijuana? In this article, several of the health aspects of CBD will be reviewed. The article will focus on the role played by CBD in contributing to the psychological effects that are experienced during recreational cannabis use.

PHARMACOLOGY

Cannabis sativa contains more than 80 different cannabinoids, of which THC is principally responsible for the pharmacological actions, including the psychoactive effects. THC binds to specific proteins in the brain – the cannabinoid receptors (CB-Rs) (1). Two different receptors have been discovered: the CB1 and CB2 receptors (2, 3). CB1-R is mainly found in the central nervous system (CNS); CB2-R is predominantly present in the immune system (3–5). Endocannabinoids are naturally occurring substances that attach to these receptors (6–8).

Cannabinoid receptors, endocannabinoids, and the enzymes involved in the synthesis and degradation of these substances together form the endocannabinoid system (9). The activation of the CB-Rs affects the actions of various neurotransmitters, such as acetylcholine, dopamine, GABA, glutamate, serotonin, norepinephrine, and endogenous opioids (10, 11). Under normal physiological circumstances, CB-Rs are activated by endocannabinoids (12). The activation of CB-Rs by endocannabinoids inhibits excessive neurotransmitter release. Endocannabinoids are lipid-soluble compounds, which prevent them from traveling long distances within the brain. As a consequence of this feature, endocannabinoids are ideally suited for small-scale, local physiological processes (13).

Tetrahydrocannabinol mimics the effect of endocannabinoids. In contrast to these substances, THC is not rapidly broken down at the site of operation, and it not only works at specific locations but simultaneously activates all CB receptors throughout the brain (14).

The mechanisms by which CBD exerts its effect are not precisely known, but it is clear that the pharmacological actions of CBD follow from many different mechanisms [for reviews, see Ref. (15, 16)]. CBD weakly binds to CB-Rs but is capable of antagonizing the effects of THC, even when the former is present in low doses. By inhibiting the degradation of the endogenous cannabinoid anandamide, CBD intensifies, and prolongs its effect (17). The (extended) presence of anandamide prevents THC from interacting with CB-Rs. CBD also interacts with several other recently discovered CB-Rs, and it is an agonist for the 5-HT_{1A} receptor (18, 19), which may explain some of the antipsychotic and anxiolytic effects of CBD (20). Through its effect on intracellular calcium concentrations, CBD might protect neurons against the possible neurotoxic effects of THC (21). CBD itself has almost no effect

on normal physiological processes. Only when a stimulus (such as pain or a shock reaction) or another cannabinoid (such as THC) upsets the normal "tone" of the endocannabinoid system is the effect of CBD expressed (12).

The amount of CBD administered, the ratio of CBD to THC and the timing of administration all seem to be important in determining the possible effects of CBD (22, 23). Most clinical studies on the effects of CBD are not relevant for generalizing to the effects of CBD in "recreational" cannabis users. In many of these studies, the doses that have been used are not relevant to the situation typically encountered by recreational cannabis users.

Clinical research has focused on the physical effects of cannabis use, such as pain relief, appetite promotion, and inflammation. For recreational cannabis users, the substance's psychological effects are the most important. In many experimental studies, the routes of administration used for both THC and CBD are not comparable to the routes of administration found in recreational cannabis use. The high dosages of CBD that have been used in experimental studies increase the concentration of CBD in the blood to levels that can never be reached by smoking a joint. The method that is most comparable to smoking is exposure through a vaporizer, but little research has been conducted involving the administration of cannabis, THC, or CBD via a vaporizer (24, 25). Therefore, it is unknown to what extent the effects of a single administration procedure can be extrapolated to recreational cannabis users given such differences in usage patterns.

TOXICOLOGY OF CBD

Research on the pharmacological and toxicological properties of CBD has been performed on different types of animals. In general, the metabolism of CBD in different species seems similar to that observed in humans, but some differences exist (26). It is possible that differences in metabolism and kinetics among different species have been responsible for some of the observed differences in pharmacological and toxicological effects.

Little research has focused on the safety and side effects of CBD in humans. However, several studies have described the effects of CBD for therapeutic applications in clinical trials. Only a few, generally mild side effects have been observed after administration of CBD in these human studies, though a wide range of effects over a wide dose range, including acute and chronic administration, have been examined. Few undesirable effects are reported, and tolerance for CBD does not seem to occur.

Based on an extensive literature review, Bergamaschi and colleagues concluded that CBD, to the extent that it has been studied, is a substance with low toxicity (27). Notably, however, the absence of harmful effects of CBD in humans has been described in research that was not primarily aimed at investigating these same side effects or toxicities of CBD. Because no specific research on these issues has been performed, it is currently impossible to draw conclusions about differences in toxicity between hashish and marijuana.

Chronic cannabis use is associated with psychiatric toxicity and cannabis has been implicated in the etiology of long-term psychiatric conditions (28). Several *in vivo* brain scanning techniques have been conducted to investigate whether chronic, heavy cannabis use leads to structural changes in the brain [for reviews, see Ref. (29, 30)]. The results of these studies have been relatively inconsistent. In general, no differences in total brain volume between cannabis users and non-users have been found. With respect to CB1 receptor concentrations in different parts of the brain, it can be expected that structural changes after chronic intensive cannabis use would most likely eventually be situated in the orbitofrontal cortex (OCC), the anterior cingulate cortex (ACC), the striatum, the amygdala, and the hippocampus (31–33). In some structural magnetic resonance imaging (sMRI) studies, reductions in the volumes of the hippocampus, the amygdala, and the cerebellum have been found in adult heavy cannabis users when compared with healthy controls (21, 34, 35). Using a PET scan technique, Wilson and colleagues found age-dependent morphological changes in early-onset cannabis users. In subjects who started their cannabis use before the age of 17, it has been found that the ratio of cortical gray to white matter is smaller when compared with subjects who had started using cannabis after their 17th birthdays (36). Structural abnormalities due to chronic cannabis use have been most consistently identified in the hippocampus (21, 34, 35). Using a voxel-based morphometry (VBM) approach, Demirakca and colleagues studied gray matter (GM) concentrations and volumes of the hippocampus in 11 chronic recreational cannabis users and 13 healthy controls and correlated their findings with THC and CBD measurements made from hair analyses. They found that cannabis users showed lower GM volume in the right anterior hippocampus. Higher THC and lower CBD were associated with this hippocampal volume reduction, suggesting neurotoxic effects of THC and neuroprotective effects of CBD.

The conflicting results among volumetric brain studies seem to result from differences in time span (e.g., age of onset), patterns of cannabis use (e.g., frequency, duration of use, cumulative lifetime use), and type of cannabis used (e.g., potency, CBD/THC ratio) (29, 30).

PSYCHOLOGICAL EFFECTS

The effects of cannabis on psychological functioning mainly concern psychotic symptoms, anxiety, depression, cognitive functioning, and the potential for abuse and dependency. Several studies show that high doses of cannabis can provoke acute and transient psychotic reactions in both "healthy" users and in people with a certain predisposition for psychosis (37–39). These effects are dose-related (i.e., more THC produces a greater effect) and are stronger and longer-lasting in naive and occasional users than they are in frequent and transient cannabis users. Rottanburg and colleagues were the first to propose a protective effect of CBD on THC-induced psychosis. They suggested that the high incidence of cannabis-related psychosis among their patients occurred because cannabis variants in South Africa are more potent in terms of THC content and because they lack CBD (40).

As early as 1982, there were indications that the psychosis- and anxiety-inducing effects of THC can be suppressed by CBD (41, 42). Several other studies have found support for the antipsychotic effects of CBD. fMRI studies have shown that the effects of THC are correlated with a decrease in brain activity in the striatum. The striatum plays an important role in planning activities, modulating motor activity (movement), and performing cognitive tasks. CBD has been found to increase the activity in this brain area (43).

Moreover, in other brain areas, the effects of CBD on neurological activity have been shown to be opposite those of THC.

In one Dutch and three English studies, associations between the consumption of certain types of cannabis and the occurrence of psychotic symptoms were reported (41–47). The results of these "naturalistic" studies suggest that CBD exerts a dampening effect on THC-induced psychotic symptoms. It is not clear for which CBD/THC ratio and for what minimum CBD concentration the protective effects of CBD may be expressed. The main features of these "naturalistic" studies are summarized in **Table 1**.

Longitudinal studies that have investigated the relationship between chronic cannabis use and the occurrence of psychosis have shown that cannabis use increases the risk of later psychotic symptoms and disorders by a factor of 2–3. The magnitude of the risk depends on the degree of exposure, the age of onset of cannabis use and the "vulnerability" of the user (50–52). No longitudinal studies have distinguished between the type of cannabis having been used, and no studies give an indication of the THC/CBD ratio.

One case-control study has shown an association between the occurrence of a first psychotic episode and the use of high-potency cannabis (skunk or sinsemilla) (47). Patients with psychotic symptoms had more frequently used skunk or sinsemilla cannabis instead of hashish than had non-patients. Patients experiencing first-episode psychosis were also more likely to be daily users of high-potency cannabis than were controls. This finding suggests that both the daily use and consumption of cannabis with a high-THC and low-CBD content increase the risk of developing psychosis.

Cannabis use can lower the age of a first psychotic episode (53, 54). Epidemiological and clinical studies suggest an adverse effect of cannabis use on the course of the disease in terms of relapse, exacerbation of symptoms and number of hospitalizations (38, 55–57). With the exception of a study by Di Forti et al. (47), no study has investigated the use of different types of cannabis in patients with a psychotic disorder. The extent to which the presence or absence of CBD in cannabis will influence the early occurrence of a first-episode psychosis or to what extent it will affect the course of the disease is, therefore, unknown.

Anxiety and panic attacks are the most commonly reported adverse reactions following the use of cannabis. Inexperience and use in a foreign environment play a major role (58). Though anxiety and panic attacks are often reported, many users take cannabis for its fear-inhibiting effects [for a review, see Ref. (59)]. THC seems to be responsible for the anxiogenic effects of cannabis [e.g., Ref. (58, 60, 61)].

By the early 1980s, it had been shown that THC led to a significant increase of acute anxiety symptoms, while CBD had no effect (42). When CBD and THC were administered together, the anxiogenic effect of THC was halved. This was an important indication that the anxiety-inducing effects of THC could be antagonized by CBD. The results from later studies, however, were inconsistent; the anxiety-reducing effect of CBD was not found in all subsequent studies. Ilan and colleagues investigated the contribution of THC and CBD to the subjective and behavioral effects of smoked marijuana (62). In their study, 23 healthy marijuana users were randomly assigned to a low- or a high-THC group and low or high levels of CBD. In the four sessions under blinded conditions, subjects smoked marijuana cigarettes containing placebo (no active cannabinoids) or cigarettes containing THC with low or high levels of CBD. Compared with the placebo, cannabis caused a slight short-term increase in anxiety symptoms (VAS). These effects were greatest in the high-THC condition and appeared to diminish when the CBD content was high, but this latter effect was

Table 1 | Summary of "naturalistic" studies in which the effects of cannabidiol and cannabis with a high dosis of THC on psychological functions have been investigated.

Reference	Subjects	THC/CBD	Results	Remarks
Di Forti et al. (47)	"First-episode" psychiatric patients ($n = 280$)	Self reported frequency and type of cannabis used	The chance that high-potent cannabis (THC) has been used is higher among "first-episode" psychotic patients than among non-psychotics	Also more frequent use in "first-episode" psychotic patients
Morgan and Curran (45)	Cannabis users ($n = 154$)	Grouping based on presence of THC and/or CBD in hair	More psychotic symptoms among THC group in comparison with no THC group and in group with THC and CBD in hair	THC might be psychotogenic and CBD might protect against this effect
Schubart et al. (48)	Websurvey among cannabis users ($n = 1877$)	Grouping based on self reported preference for type of cannabis	Less psychotic symptoms in cannabis users who use cannabis with high level of CBD (hash)	Personal communication with author (Schubart)
Morgan et al. (46)	Cannabis users, at least once a month ($n = 134$)	Choosing cannabis by cannabis user	Acute effects on mood, psychotic symptoms, and cognition	CBD attenuates the THC-induced memory impairment; CBD does not affect psychotomimetic symptoms
Morgan et al. (49)	Recreational cannabis users ($n = 54$) versus daily users ($n = 66$)	Measuring THC and CBD in hair	THC increases possibility of negative psychotic symptoms, CBD antagonizes (part of) THC-induced effects	

Table 2 | Overview of studies investigating the effect of cannabidiol or cannabidiol in combination with THC on psychological functions in humans. Studies in which cannabis extracts have been used are not included.

Reference	Subjects	Dosing THC/CBD	Results	Comments
Karniol et al. (64)	Healthy volunteers ($n = 40$)	30 mg THC (oral); 15, 30 of 60 mg CBD (oral) or in combination with 30 mg THC (both oral)	Antagonizing (part of) the THC-induced effects	CBD decreased the anxiety component of THC effects; no effect of CBD alone
Hollister and Gillespie (65)	Healthy volunteers ($n = 30$)	20 mg THC + 40 mg CBD (both oral)	CBD delays onset of the effect of THC and prolongs the effects of THC	
Dalton et al. (66)	Healthy volunteers ($n = 15$)	25 μg/kg BW THC and 150 μg/kg BW CBD via smoking a joint	CBD reduces euphoric effect of THC	Only effective when CBD and THC are administered simultaneously
Hollister (67)	Healthy volunteers ($n = ?$)	CBD 5–30 mg i.v.	No effects	
Carlini and Cunha (68)	Healthy volunteers	Acute 600 mg CBD; 10 mg/kg/BW CBD 20 days	CBD does not have psychological or physical effects	Light drowsiness after CBD administration
Zuardi et al. (42)	Healthy volunteers ($n = 8$)	0.5 mg/kg BW THC + 1 mg/kg BW CBD (both oral)	CBD antagonizes psychological effects of THC (anxiety)	CBD itself has no effect and does not antagonize the physical effects of THC (HR, BP)
Zuardi et al. (69)	Treatment resistant schizophrenic patients ($n = 3$)	CBD during 29 days upwards from 40 to 1280 mg/day (oral)	CBD does not antagonize symptoms	No side effects of CBD reported
Crippa et al. (70)	Healthy volunteers ($n = 10$)	CBD 400 mg oral	Anxiolytic effects; light mental sedation	SPECT results: effects in left amygdala-hippocampus complex radiating to hypothalamus
Leweke et al. (71)	Psychiatric patients ($n = 43$)	CBD oral 800 mg/day; during 4 weeks	CBD more effective as antipychotic than amsulpride	Less side effects of CBD than with amsulpride
Zuardi et al. (72)	PD patients with psychoses	CBD 150 mg/day; during 4 weeks	CBD possibly effective for treatment of PD patients suffering from psychoses	No significant side effects of CBD reported
Borgwardt et al. (73), Fusar-Poli et al. (74), Fusar-Poli et al. (75), Bhattacharyya et al. (76)[a]	Healthy volunteers ($n = 15$)	CBD oral 600 mg; 10 mg THC (not simultaneously); in comparison with placebo	No effect in contrast with THC; CBD activates other brain areas than THC no effects of CBD in verbal learning task and no induction of psychotic symptoms	No sedation and no inhibition of locomotion by CBD; THC induces psychotic symptoms, anxiety, and sedation
Zuardi et al. (77)	Patients with bipolar disorder ($n = 2$)	CBD oral 600 – 1200 mg/day during 25 days	CBD has no effect on symptoms	No side effects of CBD reported
Bhattacharyya et al. (43)	Healthy volunteers ($n = 6$)	CBD 5 mg i.v. immediately followed by 1.25 mg THC i.v.	CBD antagonizes THC-induced psychotic symptoms	CBD and THC have opposite effects on regional brain function
Bergamaschi et al. (78)	Healthy controls ($n = 12$) and patients with social phobia ($n = 24$)	CBD oral 600 mg	Reduction of anxiety scores in patients, no effect in controls	No physical effects or side effects of CBD reported

(Continued)

Table 2 | Continued

Reference	Subjects	Dosing THC/CBD	Results	Comments
Crippa et al. (79)	Patients with social phobia ($n = 10$)	CBD oral 400 mg	No effect on psychological scores	No physical effects; SPECT: CBD exerts its effects via limbic and paralimbic areas
Nicholson et al. (80)	Healthy volunteers ($n = 8$)	CBD 5 mg + THC 5 mg; CBD 15 mg + THC 15 mg, via mouth spray	THC (15 mg) increases drowsiness, antagonized by CBD (15 mg)	
Hallak et al. (81)	Schizophrenic patients ($n = 28$)	CBD oral 300 and 600 mg acute	No positive effects in Stroop Color Word Test	No significant side effects of CBD reported
Hallak et al. (82)	Healthy volunteers ($n = 10$)	CBD oral 600 mg and ketamine i.v.	CBD increases activating effects of ketamine (BPRS); reduction of ketamine-induced depersonalization (CADSS)	No effect of CBD on HR and BP

[a]*This concerns experiments with one group of 15 subjects from which the results have been spread over four different publications; BP, blood pressure; BW, body weight; CADSS, Clinician Administered Dissociative States Scale; HR, heart rate; i.v., intravenously; PD, Parkinson disease.*

not statistically significant. Because this increase in anxiety was generally mild and because not all subjects responded with fear, a follow-up analysis with only the anxious subjects was performed. There was a non-significant trend for less anxiety in the high- versus the low-CBD condition in subjects who reported higher levels of anxiety after smoking the joints. A reason for the absence of significant results in this study might be that neither the THC nor the CBD concentrations were high enough to have significant effects. In the studies in which anxiety-reducing effects were reported, high oral doses of CBD typically were involved. Cannabis that is used for recreational purposes does not contain such high amounts of CBD.

People with cannabis dependence are more likely to suffer from an anxiety disorder and, in particular, from social anxiety disorder [for a review, see Ref. (58)].

So far, studies investigating the relationship between cannabis dependence and anxiety disorders have not clarified the nature of the relationship in question: does cannabis use lead to anxiety disorders or do anxiety disorders lead to the (over-) use of cannabis? There are no studies in which the relationship between cannabis use and anxiety disorders is examined and in which an inquiry about the type of cannabis used or its THC/CBD ratio is included.

In two experiments using patients suffering from social anxiety disorder along with healthy volunteers as controls, the subjects had to speak in front of a video camera, regardless of whether they were under the influence of CBD. In this experimental situation, CBD was effective in preventing symptoms of anxiety, both in healthy volunteers and in patients with social anxiety disorder (41, 63). CBD suppressed the symptoms of anxiety, similar to the action of the sedatives diazepam and ipsapirone. The main features of the studies on humans that have investigated the psychological effects of administering CBD (singularly or in combination with THC) are summarized in **Table 2**.

Several studies have shown that cannabis and THC dose-dependently cause cognitive and psychomotor function impairments along with memory, (selective) attention, locomotion, perception, and response impairments (83–85). The effects occur most strongly during the first hour after smoking a joint and between 1 and 2 h after oral intake. Little experimental research exists on the effects of CBD alone or in conjunction with THC on cognitive and psychomotor functions. The studies performed so far show few "protective" effects of CBD on cognitive functions. Morgan and colleagues identified a few such effects on memory functions, but the research on this aspect of CBD has inconsistent findings (45, 49).

Although no human studies have specifically investigated the long-term effects of the combined effect of THC and CBD on cognitive functioning, there are indications that CBD may have some neuroprotective properties. In some neurodegenerative diseases that are often associated with declines in cognitive functioning, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases, CBD may have some role in treatment or prevention (86–89).

The ratio of THC to CBD may play a role in the risk of addiction (90). Morgan and colleagues examined whether there is a difference in attentional bias between users of cannabis having a relatively high CBD/THC ratio versus cannabis having a low-CBD/THC ratio. Much weaker attentional bias for cannabis-related stimuli was found for users of cannabis with a high CBD content than for users of cannabis with a low-CBD content. Furthermore, the extent to which both groups appreciated the self-selected drug and the strength of the desire for their drug ("wanting") were investigated. High CBD content led to diminished appreciation and weaker desire for the drug relative to low-CBD content. The researchers concluded that cannabis with a high CBD content confers less risk for developing an addiction than cannabis with a low-CBD content (90). Whether smoking hashish in practice diminishes addiction risk in comparison with smoking highly potent marijuana should be further investigated.

CONCLUSION

Cannabis is not a safe drug. Depending on how often someone uses, the age of onset, the potency of the cannabis that is

used and someone's individual sensitivity, the recreational use of cannabis may cause permanent psychological disorders. Many recreational users of cannabis will never be faced with serious or permanent health deficits. However, for some users, the use of cannabis may cause undesirable psychological side effects, such as cognitive impairment, anxiety and paranoia, and an increased risk of developing chronic psychosis and addiction. Despite all of the publicity surrounding cannabis, remarkably few studies have been performed that examined the relationship between a possibly harmful effect of THC and a possibly protective effect of CBD. The few studies that exist on the effects of CBD show that this cannabinoid can counteract some of the negative effects of THC, although their results have not always been consistent. The question remains how the findings from laboratory studies, often employing high doses of CBD and high CBD/THC ratios, can be extrapolated to the typical practices of the recreational cannabis user. Few or no adverse effects of CBD have been proffered, and where CBD has been found to have an effect, it is usually in a "positive" (i.e., salubrious) direction. The evidence favoring a beneficial effect of CBD therefore merits further investigation in studies in which the amounts and ratios of CBD and THC correspond to the daily practices of recreational cannabis use.

REFERENCES

1. Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, Milne GM. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* (1988) **33**(3):297–302.
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* (1990) **346**(6284):561–4. doi:10.1038/346561a0
3. Munro S, Thomas KL, Bu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* (1993) **365**(6441):61–5. doi:10.1038/365061a0
4. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, De Costa BR, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1990) **87**(5):1932–6. doi:10.1073/pnas.87.5.1932
5. Glass M, Dragunow M, Faull RL. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* (1997) **77**(2):299–318. doi:10.1016/S0306-4522(96)00428-9
6. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* (1992) **258**(5090):1946–9. doi:10.1126/science.1470919
7. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* (1995) **215**(1):89–97. doi:10.1006/bbrc.1995.2437
8. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* (1997) **388**(6644):773–8. doi:10.1038/42015
9. Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science* (2002) **296**(5568):678–82. doi:10.1126/science.1063545
10. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro Endocrinol Lett* (2004) **25**(1-2):14–23.
11. Skaper SD, Di Marzo V. Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (2012) **367**(1607):3193–200. doi:10.1098/rstb.2012.0313
12. Alger BE, Kim J. Supply and demand for endocannabinoids. *Trends Neurosci* (2011) **34**(6):304–15. doi:10.1016/j.tins.2011.03.003
13. Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res* (2009) **60**(2):77–84. doi:10.1016/j.phrs.2009.02.010
14. Fisar Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev* (2009) **2**(1):51–75. doi:10.2174/1874473710902010051
15. Hill AJ, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. *Pharmacol Ther* (2012) **133**:79–97. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.09.002
16. Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V, Mechoulam R. Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci* (2009) **30**:515–27. doi:10.1016/j.tips.2009.07.006
17. Ligresti A, Cascio MG, Pryce G, Kulasegram S, Beletskaya I, De Petrocellis L, et al. New potent and selective inhibitors of anandamide reuptake with antispastic activity in a mouse model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol* (2006) **147**(1):83–91. doi:10.1038/sj.bjp.0706418
18. Bisogno T, Maccarrone M, De Petrocellis L, Jarrahian A, Finazzi-Agro A, Hillard C, et al. The uptake by cells of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous agonist of cannabinoid receptors. *Eur J Biochem* (2001) **268**(7):1982–9. doi:10.1046/j.1432-1327.2001.02072.x
19. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res* (2005) **30**(8):1037–43. doi:10.1007/s11064-005-6978-1
20. Campos AC, Guimarães FS. Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology (Berl)* (2008) **199**(2):223–30. doi:10.1007/s00213-008-1168-x
21. Demirakca T, Sartorius A, Ende G, Meyer N, Welzel H, Skopp G, et al. Diminished gray matter in the hippocampus of cannabis users: possible protective effects of cannabidiol. *Drug Alcohol Depend* (2011) **114**(2-3):242–5. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.09.020
22. Zuardi AW, Hallak JE, Crippa JA. Interaction between cannabidiol (CBD) and (9)-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)* (2012) **219**(1):247–9. doi:10.1007/s00213-011-2495-x
23. Arnold JC, Boucher AA, Karl T. The yin and yang of cannabis-induced psychosis: the actions of delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in rodent models of schizophrenia. *Curr Pharm Des* (2012) **8**(32):5113–30. doi:10.2174/138161212802884726
24. Fischedick J, van der Kooy F, Verpoorte R. Cannabinoid receptor 1 binding activity and quantitative analysis of *Cannabis sativa L.* smoke and vapor. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* (2010) **58**(2):201–7. doi:10.1248/cpb.58.201
25. Zuurman L, Roy C, Schoemaker RC, Hazekamp A, den Hartigh J, Bender JC, et al. Effect of intrapulmonary tetrahydrocannabinol administration in humans. *J Psychopharmacol* (2008) **22**(7):707–16. doi:10.1177/0269881108089581
26. Harvey DJ, Samaram E, Mechoulam R. Comparative metabolism of cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacol Biochem Behav* (1991) **40**(3):523–32. doi:10.1016/0091-3057(91)90358-9
27. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr Drug Saf* (2011) **6**(4):237–49. doi:10.2174/157488611798280924
28. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol (Phila)* (2009) **47**(6):517–24. doi:10.1080/15563650903074507
29. Lorenzetti V, Lubman DI, Whittle S, Solowij N, Yucel M. Structural MRI findings in long-term cannabis users: what do we know? *Subst Use Misuse* (2010) **45**(11):1787–808. doi:10.3109/10826084.2010.482443
30. Hermann D, Schneider M. Potential protective effects of cannabidiol on neuroanatomical alterations in cannabis users and psychosis: a critical review. *Curr Pharm Des* (2012) **18**(32):4897–905. doi:10.2174/138161212802884825
31. Breivogel CS, Childers SR. The functional neuroanatomy of brain cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis* (1998) **5**(6 Pt B):417–31. doi:10.1006/nbdi.1998.0229
32. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* (1999) **58**:315–48. doi:10.1016/S0301-0082(98)00087-2
33. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* (2003) **126**(Pt 6):1252–70. doi:10.1093/brain/awg143
34. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend* (2005) **77**(1):23–30. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.06.011

35. Yucel M, Zalesky A, Takagi MJ, Bora E, Fornito A, Ditchfield M, et al. White-matter abnormalities in adolescents with long-term inhalant and cannabis use: a diffusion magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* (2010) **35**(6):409–12. doi:10.1503/jpn.090177
36. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* (2000) **19**(1):1–22. doi:10.1300/J069v19n01_01
37. D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol* (2007) **2007**(78):289–326. doi:10.1016/S0074-7742(06)78010-2
38. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2009) **259**(7):413–31. doi:10.1007/s00406-009-0024-2
39. Barkus E, Murray RM. Substance use in adolescence and psychosis: clarifying the relationship. *Annu Rev Clin Psychol* (2010) **2010**(6):365–89. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131220
40. Rottanburg D, Robins AH, Ben-Arie O, Teggin A, Elk R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* (1982) **2**(8312):1364–6. doi:10.1016/S0140-6736(82)91270-3
41. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* (2008) **30**(3):271–80. doi:10.1590/S1516-44462008000300015
42. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* (1982) **76**(3):245–50. doi:10.1007/BF00432554
43. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* (2010) **35**(3):764–74. doi:10.1038/npp.2009.184
44. Schubart CD, van Gastel WA, Breetvelt EJ, Beetz SL, Ophoff RA, Sommer IE, et al. Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences. *Psychol Med* (2010) **7**:1–10. doi:10.1017/S003329171000187X
45. Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* (2008) **192**(4):306–7. doi:10.1192/bjp.bp.107.046649
46. Morgan CJ, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry* (2010) **197**(4):285–90. doi:10.1192/bjp.bp.110.077503
47. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* (2009) **195**(6):488–91. doi:10.1192/bjp.bp.109.064220
48. Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res* (2011) **130**(1–3):216–21. doi:10.1016/j.schres.2011.04.017
49. Morgan CJ, Gardener C, Schafer G, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, et al. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med* (2011) **29**:1–10.
50. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* (2007) **370**:319–28. doi:10.1016/S0140-6736(07)61162-3
51. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* (2011) **342**:d738. doi:10.1136/bmj.d738
52. Griffith-Lendering MF, Wigman JT, Prince van Leeuwen A, Huijbregts SC, Huizink AC, Ormel J, et al. Cannabis use and vulnerability for psychosis in early adolescence – a TRAILS study. *Addiction* (2013) **108**(4):733–40. doi:10.1111/add.12050
53. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* (2012) **125**(1):45–53. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01763.x
54. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* (2011) **68**(6):555–61. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5
55. Degenhardt L, Roxburgh A, McKetin R. Hospital separations for cannabis- and methamphetamine-related psychotic episodes in Australia. *Med J Aust* (2007) **186**(7):342–5.
56. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (1999) **249**(1):45–9. doi:10.1007/s004060050064
57. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* (1994) **51**(4):273–9. doi:10.1001/archpsyc.1994.03950040017002
58. Crippa JA, Zuardi AW, Martin-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire P, et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol* (2009) **24**(7):515–23. doi:10.1002/hup.1048
59. Moreira FA, Wotjak CT. Cannabinoids and anxiety. *Curr Top Behav Neurosci* (2010) **2**:429–50. doi:10.1007/7854_2009_16
60. Tambaro S, Bortolato M. Cannabinoid-related agents in the treatment of anxiety disorders: current knowledge and future perspectives. *Recent Pat CNS Drug Discov* (2012) **7**(1):25–40. doi:10.2174/157488912798842269
61. Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, Liu F, Wright S, Goodwin RS, et al. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther* (2011) **89**(3):400–7. doi:10.1038/clpt.2010.318
62. Ilan AB, Gevins A, Coleman M, ElSohly MA, de Wit H. Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol* (2005) **16**:487–96. doi:10.1097/00008877-200509000-00023
63. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimaraes FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol* (1993) **7**(1 Suppl):82–8. doi:10.1177/026988119300700112
64. Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol* (1974) **28**:172–7. doi:10.1016/0014-2999(74)90129-0
65. Hollister LE, Gillespie H. Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clin Pharmacol Ther* (1975) **18**:80–3.
66. Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE, Forney RB. Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther* (1976) **19**:300–9.
67. Hollister LE. Cannabidiol and cannabinol in man. *Experientia* (1973) **29**:825–6. doi:10.1007/BF01946311
68. Carlini EA, Cunha JM. Hypnotic and antiepileptic effects of cannabidiol. *J Clin Pharmacol* (1981) **21**:417S–27. doi:10.1002/j.1552-4604.1981.tb02622.x
69. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, et al. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* (2006) **20**:683–6. doi:10.1177/0269881106060967
70. Crippa JA, Zuardi AW, Garrido GE, Wichert-Ana L, Guarnieri R, Ferrari L, et al. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology* (2004) **29**:417–26. doi:10.1038/sj.npp.1300340
71. Leweke FM, Koethe D, Pahlisch F, Schreiber D, Gert CW, Nolden BM, et al. Antipsychotic effects of cannabidiol. *European Psychiatry* (2009) **24**:S207.
72. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol* (2009) **23**:979–83. doi:10.1177/0269881108096519
73. Borgwardt SJ, Allen P, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, et al. Neural basis of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biol Psychiatry* (2008) **64**:966–73. doi:10.1016/j.biopsych.2008.05.011
74. Fusar-Poli P, Crippa JA, Bhattacharyya S, Borgwardt SJ, Allen P, Martin-Santos R, et al. Distinct effects of (delta)9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Arch Gen Psychiatry* (2009) **66**:95–105. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.519
75. Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli

A, Borgwardt S, et al. Modulation of effective connectivity during emotional processing by delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol* (2010) **13**: 421–32. doi:10.1017/S1461145709990617

76. Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Martin-Santos R, Nosarti C, O'Carroll C, et al. Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* (2009) **66**(4):442–51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.17
77. Zuardi A, Crippa J, Dursun S, Morais S, Vilela J, Sanches R, et al. Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. *J Psychopharmacol* (2010) **24**:135–7. doi:10.1177/0269881108096521
78. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* (2011) **36**:1219–26. doi:10.1038/npp.2011.6
79. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* (2011) **25**:121–30. doi:10.1177/0269881110379283
80. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol* (2004) **24**:305–13. doi:10.1097/01.jcp.0000125688.05091.8f
81. Hallak JE, Hado-de-Sousa JP, Crippa JA, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Rev Bras Psiquiatr* (2010) **32**:56–61. doi:10.1590/S1516-44462010000100011
82. Hallak JE, Dursun SM, Bosi DC, de Macedo LR, Hado-de-Sousa JP, Abrao J, et al. The interplay of cannabinoid and NMDA glutamate receptor systems in humans: preliminary evidence of interactive effects of cannabidiol and ketamine in healthy human subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (2011) **35**:198–202. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.11.002
83. Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend* (2004) **73**(2):109–19. doi:10.1016/j.drugalcdep.2003.10.008
84. Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)* (2006) **188**(4):425–44. doi:10.1007/s00213-006-0508-y
85. Hunault CC, Mensinga TT, Böcker KB, Schipper CM, Kruidenier M, Leenders ME, et al. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology (Berl)* (2009) **204**(1):85–94. doi:10.1007/s00213-008-1440-0
86. Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci* (2000) **899**:274–82. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06193.x
87. Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* (2005) **19**(1–2):96–107. doi:10.1016/j.nbd.2004.11.009
88. Harvey BS, Ohlsson KS, Maag JL, Musgrave IF, Smid SD. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid-beta evoked neurotoxicity in vitro. *Neurotoxicology* (2012) **33**(1):138–46. doi:10.1016/j.neuro.2011.12.015
89. Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. *Phytother Res* (2009) **23**(5):597–602. doi:10.1002/ptr.2625
90. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology* (2010) **35**(9):1879–85. doi:10.1038/npp.2010.58

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 31 May 2013; accepted: 28 September 2013; published online: 16 October 2013.

*Citation: Niesink RJM and van Laar MW (2013) Does cannabidiol protect against adverse psychological effects of THC? Front. Psychiatry **4**:130. doi:10.3389/fpsyt.2013.00130*

This article was submitted to Addictive Disorders and Behavioral Dyscontrol, a section of the journal Frontiers in Psychiatry.

Copyright © 2013 Niesink and van Laar. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.