
CANNABISKONSUM OPIOIDSUBSTITUIERTER PERSONEN

Susanne Schöfl



München 2021

Aus dem Praxiszentrum im Tal
Professor Dr. Markus Backmund

CANNABISKONSUM OPIOIDSUBSTITUIERTER PERSONEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Schöfl
aus Linz

2022

Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Markus Backmund

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Peter Brieger
Prof. Dr. Oliver Pogarell

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	2
1.1	CANNABIS	2
1.1.1	ALLGEMEINE EINFÜHRUNG	2
1.1.2	DAS ENDOCANNABINOIDSYSTEM UND SEINE WIRKWEISE	2
1.1.3	PFLANZLICHE UND SYNTHETISCHE CANNABINOIDE	3
1.1.3.1	PFLANZLICHE CANNABINOIDE	3
1.1.3.2	SYNTHETISCHE CANNABINOIDE	4
1.1.4	KONSUMFORMEN	4
1.1.4.1	INHALATIVER KONSUM	5
1.1.4.2	ORALER KONSUM	5
1.1.5	ÜBERBLICK: WIRKSPEKTRUM	6
1.1.5.1	THC - WIRKUNGEN	6
1.1.5.2	THC - UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	6
1.1.5.3	CBD-WIRKUNGEN	8
1.1.6	METABOLISIERUNG DER CANNABINOIDE	9
1.1.6.1	METABOLISIERUNG VON THC	9
1.1.6.2	METABOLISIERUNG VON CBD	10
1.1.7	EPIDEMIOLOGIE DES CANNABISKONSUMS	10
1.1.8	GRÜNDE FÜR CANNABISKONSUM	11
1.1.9	CANNABISABHÄNGIGKEIT UND ENTZUGSSYNDROM	11
1.1.9.1	EPIDEMIOLOGIE CANNABISBEZOGENER STÖRUNGEN	11
1.1.9.2	CANNABISABHÄNGIGKEIT	12
1.1.9.3	ENTZUGSERSCHEINUNGEN	13
1.1.9.4	BEHANDLUNG DER CANNABISABHÄNGIGKEIT	13
1.1.10	CANNABIS ALS ARZNEIMITTEL	13
1.1.10.1	RECHTLICHE GRUNDLAGEN	13
1.1.10.2	CANNABISBASIERTE ARZNEIMITTEL	14
1.1.10.3	MEDIZINISCHE ANWENDUNGSGEBIETE	14
1.2	OPIOIDE	16
1.2.1	EINTEILUNG DER SUBSTANZEN	16
1.2.2	WIRKUNGEN	16
1.2.3	UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN	18
1.2.4	OPIOIDINTOXIKATION	19
1.2.5	OPIOIDABHÄNGIGKEIT	19
1.2.5.1	ENTSTEHUNG DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT UND ENTZUGSSYMPТОМАТИК	19

1.2.5.2	EPIDEMIOLOGIE DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT	20
1.2.5.3	BEHANDLUNG DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT	21
1.2.5.4	OPIOIDSUBSTITUTIONSTHERAPIE (OST)	21
1.3	CANNABIS UND OPIOIDE	25
1.3.1	INTERAKTIONEN ZWISCHEN DEM CANNABINOID- UND OPIOIDSYSTEM	25
1.3.2	CANNABINOIDE BEI OPIOIDABHÄNGIGKEIT	25
1.3.2.1	EINFLUSS VON CBD AUF DIE OPIOIDABHÄNGIGKEIT	25
1.3.2.2	CANNABINOIDE BEI OPIOIDENTZUGSERSCHEINUNGEN	26
1.3.2.3	CANNABINOIDE UND OPIOIDSUBSTITUTIONSTHERAPIE	28
2.	ZIELSETZUNG	29
3.	METHODIK	30
3.1	STUDIENAUFBAU UND STUDIENKOLLEKTIV	30
3.2	STUDIENABLAUF UND FORSCHUNGSINSTRUMENTE	30
3.2.1	AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	30
3.2.2	ERFASSUNG PERSONENBEZOGENER DATEN	31
3.2.3	FRAGEBÖGEN	31
3.2.3.1	MARIJUANA SMOKING HISTORY QUESTIONNAIRE (MSHQ)	31
3.2.3.2	MARIJUANA MOTIVES MEASURE (MMM)	32
3.2.3.3	THE MARIJUANA LADDER (ML)	32
3.2.3.4	CANNABIS PROBLEMS QUESTIONNAIRE (CPQ)	33
3.2.3.5	SEVERITY OF DEPENDENCE SCALE (SDS)	34
3.2.4	CANNABINOID-SPIEGELBESTIMMUNG	34
3.3	STATISTISCHE AUSWERTUNG	35
4.	ERGEBNISSE	36
4.1	DESKRIPTIVE ERGEBNISSE	36
4.1.1	BESCHREIBUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS	36
4.1.1.1	GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG	36
4.1.1.2	ANTEIL DER CANNABISKONSUMIERENDEN	37
4.1.1.3	OPIOIDSUBSTITUTIONSMEDIKAMENTE	37
4.1.1.4	KOMORBIDITÄTEN	38
4.1.2	CANNABISKONSUMMUSTER	38
4.1.2.1	KONSUMDAUER UND KONSUMBEGINN	38
4.1.2.2	KONSUMFREQUENZ UND KONSUMMENGE	38
4.1.2.3	KONSUMIERTE CANNABISPRODUKTE	38

4.1.2.4	ARTEN DES KONSUMS	39
4.1.2.5	BEZUGSFORM UND MONATLICHE AUSGABEN FÜR CANNABIS	40
4.1.2.6	NEGATIVE EFFEKTE DES CANNABISKONSUMS	41
4.1.2.7	ENTZUGSERSCHEINUNGEN	41
4.1.2.8	BEIKONSUM ZUR OPIOIDSUBSTITUTION	41
4.1.2.9	KONSUMGRÜNDE	42
4.1.2.10	BEREITSCHAFT ZUR VERÄNDERUNG DES KONSUMVERHALTENS	46
4.1.2.11	CANNABISBEZOGENE PROBLEME	47
4.1.2.12	CANNABISABHÄNGIGKEIT	47
4.1.3	CANNABINOIDSPIEGEL	48
4.2	EXPLORATIVE DATENANALYSE	50
4.2.1	VERGLEICH ZWISCHEN CANNABISKONSUMIERENDEN UND NICHT-KONSUMIERENDEN	50
4.2.1.1	GESCHLECHT	50
4.2.1.2	ALTER	51
4.2.1.3	KOMORBIDITÄTEN	51
4.2.2	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CANNABISKONSUM UND OPIOIDSUBSTITUTION	51
4.2.2.1	SUBSTITUTIONSMEDIKAMENTE	51
4.2.2.2	EINFLUSS DER CANNABISABHÄNGIGKEIT AUF DIE SUBSTITUTIONSDOSIS	53
4.2.2.3	CANNABINOID-PLASMASPIEGEL	53
4.2.2.4	KORRELATION ZWISCHEN CANNABINOIDSPIEGEL UND SUBSTITUTIONSDOSIS	54
4.2.3	VERGLEICH DER CANNABISKONSUMMUSTER ZWISCHEN CANNABISABHÄNGIGEN LEVOMETHADON- UND BUPRENORPHINSUBSTITUIERTEN PERSONEN	57
4.2.3.1	CANNABISKONSUMMOTIVE	57
4.2.3.2	BEREITSCHAFT ZUR VERÄNDERUNG DES KONSUMVERHALTENS	57
5.	DISKUSSION	58
5.1	PRÄVALENZ DES CANNABISKONSUMS UND DER CANNABISABHÄNGIGKEIT	58
5.2	CANNABISKONSUMMUSTER	59
5.3	CANNABINOIDSPIEGEL	62
5.4	VERGLEICH ZWISCHEN CANNABISKONSUMIERENDEN UND NICHT-KONSUMIERENDEN	62

5.5	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CANNABISKONSUM UND OPIOIDSUBSTITUTION	63
5.6	LIMITIERUNGEN DER STUDIE	66
5.7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	67
6.	ZUSAMMENFASSUNG	69

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Altersverteilung der opioidsubstituierten Personen ($n= 128$)	36
Abbildung 2: Prozentuale Anteile der Substitutionsmedikamente im Studienkollektiv ($n= 128$)	37
Abbildung 3: Häufigkeit der konsumierten Cannabisprodukte ($n= 41$).....	39
Abbildung 4: Häufigkeit der verschiedenen Konsumformen ($n= 41$).....	40
Abbildung 5: Häufigkeit der verschiedenen Cannabisbezugsformen ($n= 41$).....	41
Abbildung 6: Ergebnisse der „Marijuana Ladder“: Anzahl der Personen ($n= 41$) in den jeweiligen Veränderungsstadien.....	46
Abbildung 7: Anteil der cannabisabhängigen Personen unter den Cannabiskonsumierenden ($n= 41$)	48
Abbildung 8: Geschlechterverteilung in der Gruppe der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden ($n= 53$) und in der Gruppe der Nicht- Cannabiskonsumierenden ($n= 75$) ($p= 0,098$)	50
Abbildung 9: Verteilung der Substitutionsmedikamente unter cannabisabhängigen ($n= 30$) und nicht-abhängigen Personen ($n=$ 86) ($p= 0,03$)	52
Abbildung 10: Vergleich der THC- und THC-COOH Medianwerte von cannabisabhängigen Levomethadon ($n= 12$) - und Buprenorphin- Substituierten ($n= 15$) ($p= 0,031$, $p= 0,019$)	54
Abbildung 11: Signifikant negative Korrelation von Levomethadondosis und THC-COOH- Plasmaspiegel bei cannabisabhängigen Levomethadon-Substituierten ($n= 12$, $p= 0,038$, $r_s= -0,659$, $r^2=$ $0,434$)	55
Abbildung 12: Nicht signifikante Korrelation von Buprenorphindosis und THC- COOH- Plasmaspiegel bei cannabisabhängigen Buprenorphin- Substituierten ($n= 15$, $p= 0,676$, $r_s= -0,123$, $r^2= 0,015$)	56

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Überblick Opioidrezeptoren (Karow and Lang-Roth, 2016) _____	17
Tabelle 2: Antworthäufigkeiten des "Marijuana Motives Measure" gegliedert nach 6 Motivgruppen (n=41) _____	44
Tabelle 3: Antworthäufigkeiten der ergänzenden Fragen über Cannabiskonsumgründe (n= 41) _____	45
Tabelle 4: Überblick der Cannabinoid-Plasmaspiegel (n= 38) _____	49

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
ZNS	Zentrales Nervensystem
CB-Rezeptoren	Cannabinoid-Rezeptoren
CBD	Cannabidiol
EU	Europäische Union
OST	Opioidsubstitutionstherapie
PREMOS	Predictors, Moderators and Outcomes of Substitution Treatment
MSHQ	Marijuana Smoking History Questionnaire
MMM	Marijuana Motives Measure
ML	The Marijuana Ladder
CPQ	Cannabis problems questionnaire
SDS	Severity of dependence scale
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Version 4
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
UPLC	Ultra-Performance-Flüssigkeitschromatographie
SD	standard deviation
bzw	beziehungsweise

1. EINLEITUNG

1.1 CANNABIS

1.1.1 ALLGEMEINE EINFÜHRUNG

Cannabis gilt als die am häufigsten konsumierte illegale Droge der Welt (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018).

Als Heilpflanze mit einer Jahrtausende alten Geschichte entwickelte sich Cannabis im 19. Jahrhundert zum vielseitig einsetzbaren Arzneimittel in Europa (Russo, 2014). Die fehlende chemische Strukturbeschreibung und damit einhergehende Dosierungs- und Standardisierungsschwierigkeiten führten 1929 zum Verbot von Cannabis im deutschen Opiumgesetz (Schneider et al., 2019b). Mit der exakten Identifizierung der chemischen Struktur von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) 1964, der Entdeckung des Endocannabinoidsystems in den 1990-Jahren (Di Marzo et al., 1998) sowie dem zunehmenden Einsatz als Rausch- und Genussmittel blieb das öffentliche sowie wissenschaftliche Interesse an Cannabis bestehen.

Durch die 2017 in Kraft getretenen Legalisierung von Cannabis für medizinische Zwecke in Deutschland und der allzeit präsenten Kontroverse über die allgemeine Legalisierung, ist Cannabis abermals ins Zentrum der wissenschaftlichen und medialen Aufmerksamkeit gerückt.

1.1.2 DAS ENDOCANNABINOIDSYSTEM UND SEINE WIRKWEISE

Das körpereigene Cannabinoidsystem, auch Endocannabinoidsystem genannt, setzt sich aus den vom Körper selbst produzierten Cannabinoiden, wie Anandamid und deren Bindungsstellen, den Cannabinoidrezeptoren CB1 und CB2, zusammen. Beide Rezeptoren kommen in unterschiedlicher Lokalisation und Dichte sowohl im zentralen Nervensystem (ZNS) als auch weit verbreitet in der Peripherie vor (Lu and Mackie, 2015).

Durch Regulierung der chemischen Signalweiterleitung in Form eines Rückkopplungsmechanismus stellt das Endocannabinoidsystem einen

wesentlichen Bestandteil des Gleichgewichts vieler Transmittersysteme dar (Lu and Mackie, 2015; Kano, 2014). Es ließen sich unter anderem Interaktionen mit dem Glutamat-, GABA-, Serotonin-, Dopamin-, Acetylcholin- und Opioidsystem nachweisen (Schneider et al., 2019b).

CB1-Rezeptoren befinden sich überwiegend im ZNS. Eine besonders hohe Rezeptordichte besteht vor allem im Hippocampus und in den Basalganglien, wodurch sich die Einflussnahme von Cannabinoiden auf die Gedächtnisbildung, das Lernen, das Belohnungssystem sowie die Koordination von Körperbewegungen erklären lässt. Da CB-Rezeptoren ein sehr geringes Vorkommen im Hirnstamm aufweisen, liegt keine Beeinflussung von lebenswichtigen Organfunktionen wie der Atmung vor. Durch Rezeptoren im präfrontalen Cortex wird die psychoaktive, also die den Bewusstseinszustand beeinflussende Wirkung der Cannabinoide vermittelt (Schneider et al., 2019b). Neben den zentralen Wirkungen finden sich CB1-Rezeptoren auch peripher im Herz-Kreislaufsystem, in der Lunge, in den Knochen sowie im Gastrointestinal-Trakt. CB2-Rezeptoren lassen sich überwiegend peripher in Zellen des Immunsystems finden (Howlett and Abood, 2017).

Zusätzlich wird dem Endocannabinoidsystem eine wichtige Rolle in der gesamten neuronalen Entwicklung vom Embryonalstadium bis ins junge Erwachsenenalter zugeschrieben. Aufgrund vielschichtiger neuronaler Umstrukturierungen während der Pubertät kommt es zu einer erhöhten Dichte und Bindungskapazität der CB-Rezeptoren und somit zu einer erhöhten Vulnerabilität des Gehirns. Stärkere Effekte von extern zugeführten Cannabinoiden während dieser Zeit sind die Folge (Schneider, 2008).

1.1.3 PFLANZLICHE UND SYNTHETISCHE CANNABINOIDE

Neben den vom Körper selbst produzierten, existieren pflanzliche und synthetisch hergestellte Cannabinoide.

1.1.3.1 PFLANZLICHE CANNABINOIDE

Von den über 100 bisher bekannten Cannabinoiden der weiblichen Hanfpflanze gelten Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) als bekannteste

Substanzen dieser Gruppe. Durch Bindung an CB-Rezeptoren im Körper werden ihre teilweise gegensätzlichen Wirkungen vermittelt (Hanus et al., 2016).

Die Hanfpflanze besitzt zwei Unterarten, Cannabis sativa und Cannabis indica (United Nations Office on Drugs and Crime, 2019). Sie wird vorwiegend in Form ihrer getrockneten Blüten als „Marijuana“ oder in Form ihres Harzes als „Haschisch“ konsumiert. Seltener ist der Konsum in Form des Cannabisöls (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019). Die Potenz der verschiedenen Cannabisformen wird anhand des Gehalts an THC bestimmt. Eine niedrige Potenz wird demnach dem Marijuana zugeschrieben, eine höhere findet sich im Harz und die höchste im Cannabisöl (Swift et al., 2013).

1.1.3.2 SYNTHETISCHE CANNABINOIDE

Synthetische Cannabinoide werden chemisch ohne Bezug zur Hanfpflanze hergestellt und zeigen eine ähnliche Wirkung wie pflanzliche Cannabinoide. Zu unterscheiden sind in diesem Zusammenhang zum einen therapeutisch eingesetzte und seit 2017 auch rezeptierbare Präparate wie Dronabinol, ein synthetisches THC-Präparat (Grotenhermen and Häußermann, 2017). Zum anderen illegal produzierte, zu den neuen psychoaktiven Substanzen gehörige synthetische Cannabinoide (umgangssprachlich „Spice“), welche aufgrund ihrer unkalkulierbaren Potenz zu zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen führen können (United Nations Office on Drugs and Crime, 2019). Als problematisch gelten diesbezüglich auch der einfache Zugang zu derartigen Substanzen über das Internet sowie die schwere Nachweisbarkeit mithilfe klassischer Testsysteme (Schneider et al., 2019a).

1.1.4 KONSUMFORMEN

Um die in der ursprünglichen Form sauren Cannabinoide in ihre aktivere Form zu überführen, werden sie je nach Konsumform auf unterschiedliche Art erhitzt und damit decarboxyliert (Huestis and Smith, 2014). Der Konsum erfolgt meist inhalativ oder oral.

1.1.4.1 INHALATIVER KONSUM

Zu den am weitesten verbreiteten Konsumformen gehört die Aufnahme über die Lunge durch Inhalation mittels Rauchen. Geraucht werden selbstgedrehte Zigaretten, sogenannte „Joints“, die eine Mischung aus Marijuana oder zerkleinertem Haschisch und meist Tabak beinhalten. Seltener werden auch Pfeifen oder Wasserpfeifen (sogenannte „Bongs“) geraucht. Aufgrund der Abkühlung des Rauchs vor der Inhalation können bei letztgenannter Konsumform schneller größere Mengen konsumiert werden, wodurch ein erhöhtes Abhängigkeitspotenzial angenommen wird (Hoch et al., 2011). Die bei Inhalation direkte Aufnahme der Wirkstoffe in die Blutbahn führt zu einer relativ hohen Bioverfügbarkeit von 10-35% sowie zu einem schnellen Wirkeintritt von Sekunden bis Minuten. Daraus resultiert eine gute Beeinflussbarkeit der Wirkstärke (Lucas et al., 2018).

Zu berücksichtigen sind die bei der Verbrennung im Rauchvorgang freigesetzten, giftigen Stoffe des Tabaks. Generell ist die Datenlage bezüglich der Auswirkungen durch das Rauchen von Cannabis heterogen. Einem erhöhten Auftreten von respiratorischen Komplikationen, wie Husten und erhöhter Sputumproduktion, steht das Fehlen einer klaren Assoziation zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Lungenkarzinomen gegenüber (Schneider et al., 2019a).

Um die Vorteile eines inhalativen Konsums ohne die erwähnten gesundheitsschädlichen Wirkungen von Tabak voll auszuschöpfen, wird auf medizinischer Ebene das Vaporisieren empfohlen (Schneider et al., 2019b). Aufgrund der bei dieser Konsumform niedrigeren benötigten Temperaturen kommt es zur Verdampfung und somit Freisetzung der gewünschten Wirkstoffe, jedoch zu keiner Verbrennung unerwünschter Nebenprodukte (Lucas et al., 2018).

1.1.4.2 ORALER KONSUM

Seltener erfolgt die Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt in Form von Tee, Öl oder Backwaren (Grotenhermen and Häußermann, 2017). Bei oraler Aufnahme führt die frühe Metabolisierung in der Leber (First-Pass-Mechanismus) zu einem verzögerten Wirkeintritt von bis zu 90 min sowie zu einer geringen

Bioverfügbarkeit von unter 10%. Medizinisch werden Präparate eingesetzt, die sublingual über die Mundschleimhaut aufgenommen werden. Hiermit kann eine schnelle Absorption und folgend ein schneller Wirkeintritt sowie eine erhöhte Bioverfügbarkeit durch Umgehung des First-Pass-Mechanismus erreicht werden (Lucas et al., 2018).

1.1.5 ÜBERBLICK: WIRKSPEKTRUM

Die akuten und chronischen Effekte von Cannabis sind von der Potenz des eingenommenen Cannabisprodukts, von der Konsumform, der Konsumdauer und Konsumfrequenz abhängig (Hoch et al., 2011).

1.1.5.1 THC - WIRKUNGEN

THC wirkt als Agonist an den CB-Rezeptoren. Der Substanz werden die von vielen Konsumierenden gewünschten, euphorisierenden und psychotropen, also das Bewusstsein, die Stimmung und die Wahrnehmung beeinflussenden Effekte von Cannabis zugeschrieben (Pertwee and Cascio, 2014). So sind sedierende und entspannende Eigenschaften, eine verbesserte sensorische Wahrnehmung, ein gesteigertes Wohlbefinden und eine Veränderung des Zeitgefühls bekannt (Hall and Degenhardt, 2009; Grotenhermen and Häußermann, 2017). Zusätzlich hat THC analgetische, antiemetische, appetitanregende und muskelrelaxierende Wirkungen (Schneider et al., 2019b).

1.1.5.2 THC - UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Der Konsum von THC zeigt jedoch auch eine Reihe an unerwünschten Wirkungen. Im Folgenden wird vorwiegend Bezug auf die Ergebnisse mit moderater oder hoher Evidenz der umfassenden systematischen Übersichtsarbeit „Cannabis - Potenzial und Risiko“ von Hoch et al. genommen (Hoch et al., 2019a).

1.1.5.2.1 KOGNITIVE FOLGEN

Es konnten signifikante Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen festgestellt werden. Akute Effekte des Cannabiskonsums sind in Form von Lern- und Gedächtnisdefiziten sowie Aufmerksamkeits- und Reaktionsstörungen bekannt. Der chronische Konsum führt zu einer globalen Abnahme kognitiver Leistungsfähigkeit mit wesentlicher Einschränkung der Gedächtnisbildung (Schneider et al., 2019a). Zudem wiesen Studien darauf hin, dass ein früher Konsumbeginn in der Adoleszenz eine Intensivierung von kognitiven Beeinträchtigungen bewirkt und auch einen niedrigeren formalen Bildungsgrad zur Folge zu haben scheint (Meier et al., 2012; Schneider et al., 2019a).

1.1.5.2.2 SOMATISCHE FOLGEN

Die Häufigkeit des Auftretens von respiratorischen Symptomen wie Husten, keuchende Atemgeräusche und vermehrter Sputumproduktion wird durch chronischen Cannabiskonsum erhöht (Aldington et al., 2007; Schneider et al., 2019a).

Zwischen Cannabiskonsum und dem Auftreten von Lungenkarzinomen konnte nach Kontrolle für Tabak- und Alkoholkonsum kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Im Gegensatz dazu legten einige Studien ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung von Nichtseminomen des Hodens durch chronischen Cannabiskonsum dar (Schneider et al., 2019a).

Die akuten Folgen auf das kardiovaskuläre System umfassen Vasodilatation und Tachykardie. Ob chronischer Konsum zu vermehrten Myokard- und Hirninfarkten führt, kann zurzeit aufgrund schwacher Evidenz noch nicht abschließend beurteilt werden (Schneider et al., 2019a).

1.1.5.2.3 PSYCHISCHE FOLGEN

Eine hohe Evidenz liegt für das doppelt so häufige Auftreten und den früheren Beginn von psychotischen Störungen bei Cannabiskonsumierenden im Vergleich zu Nicht-Konsumierenden vor. Umgekehrt zeigt sich vor allem in der Untergruppe der Schizophrenie-Erkrankten auch eine erhöhte Häufigkeit an cannabisbezogenen Störungen. Der kausale Zusammenhang zwischen

Cannabiskonsum und der Entstehung von Psychosen ist aufgrund einer heterogenen Datenlage und vieler weiterer zu berücksichtigender Variablen (Umweltfaktoren, Gene) noch nicht abschließend geklärt (Schneider et al., 2019a).

Des Weiteren erhöht Cannabiskonsum das Risiko für affektive Störungen, wie Angststörungen, Depressionen und bipolare Störungen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Angststörungen und Depressionen wird durch intensivierte Cannabiskonsum um den Faktor 1,6 gesteigert. Bipolare Störungen treten dreimal so häufig bei Cannabiskonsumierenden auf und das Wiederauftreten von Episoden der Manie bei schon bestehender bipolarer Störung wird durch den Cannabiskonsum erhöht (Schneider et al., 2019a).

1.1.5.2.4 AKUTE INTOXIKATION

Die akute Toxizität von THC wird als gering eingestuft (Notcutt and Clarke, 2014; Schneider et al., 2019a). Im Vordergrund stehen indirekte letale Auswirkungen durch das erhöhte Risiko für Verkehrsunfälle (Asbridge et al., 2012) oder durch den häufig mit Cannabiskonsum einhergehenden polyvalenten Drogenkonsum (Calabria et al., 2010).

Überdosierungen von THC können zu einem akuten Intoxikationssyndrom führen. Dieses äußert sich in Bewusstseinsstörungen wie Agitation, Sedierung oder Lethargie, Angstzuständen, kardiovaskulären Beeinträchtigungen wie Tachykardie, Bradykardie und Hypertension, Thoraxschmerzen, Synkopen, psychotischen Symptomen wie Halluzinationen sowie in Übelkeit und Erbrechen. Vor allem der Konsum hochpotenter synthetischer Cannabinoide kann auch lebensbedrohliche Zustände wie Krampfanfälle bis zum Status epilepticus und Tachykardien verursachen (Hoyte et al., 2012; Tait et al., 2016).

1.1.5.3 CBD-WIRKUNGEN

Im Gegensatz zu THC wirkt CBD als Antagonist an den CB-Rezeptoren. Affinität besitzt CBD auch zu vielen weiteren Bindungsstellen im Körper, vor allem zu Serotonin- und Adenosin- Rezeptoren (Iseger and Bossong, 2015).

Basierend auf präklinischen Studienergebnissen wird die CBD-Wirkung als anxiolytisch (Gomes et al., 2011) und den psychotomimetischen und kognitionsbeeinträchtigenden Eigenschaften des THC entgegenwirkend beschrieben (Iseger and Bossong, 2015). Zudem wird eine Beeinflussung von Abhängigkeitserkrankungen durch CBD angenommen, worauf im Kapitel „Cannabis und Opioide“ näher eingegangen wird. CBD zeigt in Tiermodellen außerdem antiphlogistische (Costa et al., 2004), antikonvulsive, schmerzmodulierende und antiemetische (Parker et al., 2011) Effekte (Fernandez-Ruiz et al., 2013).

Obgleich die präklinische Datenlage ein breites Wirkspektrum und folglich therapeutische Effekte bei einer Vielzahl von Erkrankungen vermuten lässt, ist der klinische Beleg für die Wirksamkeit von CBD durch große, randomisierte, kontrollierte Studien derzeit noch nicht erbracht (Iffland and Grotenhermen, 2017).

Kleinere doppelblind-randomisierte, kontrollierte Studien unterstützen jedoch die präklinische These einer antipsychotischen (Leweke et al., 2012) und anxiolytischen Wirkung (Bergamaschi et al., 2011) von CBD. In zwei dieser Studien wurden 39 akut psychotische beziehungsweise 24 an einer generalisierten sozialen Phobie erkrankte Personen eingeschlossen. In ersterer, als „non-inferiority“- Testung designter Studie, konnte eine Unterlegenheit von CBD, bei signifikant weniger Nebenwirkungen ausgeschlossen werden (Leweke et al., 2012). In zweiterem Fall konnte eine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden (Bergamaschi et al., 2011).

Die antikonvulsive Wirkung von CBD wurde unter anderem in einer großangelegten Studie mit 261 an therapieresistenter Epilepsie leidenden Kindern untersucht. Hierbei reduzierte sich die Häufigkeit konvulsiver Anfälle um 45% (Iffland and Grotenhermen, 2017).

1.1.6 METABOLISIERUNG DER CANNABINOIDE

1.1.6.1 METABOLISIERUNG VON THC

Die Bioverfügbarkeit von inhalativ konsumiertem THC unterliegt einer großen Schwankung von 2% - 56%, abhängig von der hohen Variabilität der Rauchgewohnheiten, insbesondere der Zuglänge und der Zugtechnik.

THC wird von hepatischen Cytochrom P450- Enzymen zum äquipotenten Metaboliten 11-OH-THC hydroxyliert (Phase I) und in weiterer Folge zum inaktiven THC- COOH und zu wasserlöslicheren Glucuronid-Konjugaten (Phase II) abgebaut. Die Ausscheidung erfolgt als verestertes THC-COOH über den Urin und als 11-OH-THC hauptsächlich über den Stuhl (Huestis, 2005). Die Plasmakonzentration der stark lipophilen Substanzen THC und 11- OH- THC sinkt nach dem Konsum rasch ab. Gründe dafür sind zum einen die schnelle Umverteilung ins Gewebe, insbesondere in Lunge, Herz, Gehirn und Leber. Zum anderen findet eine schnelle weitere hepatische Verstoffwechslung statt. Die Halbwertszeit von THC im Plasma beträgt durchschnittlich 4 Tage. THC- Plasmaspiegel von über 2-3 ng/ml weisen auf eine kürzliche Exposition hin. THC-COOH ist der Phase II- Hauptmetabolit und das wichtigste Endprodukt der THC- Verstoffwechslung. Mit einer Plasmahalbwertszeit von durchschnittlich 13 Tagen kann THC-COOH länger als seine Vorläufer-Metaboliten nachgewiesen werden. THC-COOH-Plasmaspiegel über 45,8 ng/ml deuten auf einen regelmäßigen Cannabiskonsum hin (Huestis, 2005).

Die langsame Freisetzung von THC und seinen Metaboliten aus dem Gewebe führt vor allem bei chronischen Cannabiskonsumierenden zu einer Verlängerung der Nachweisbarkeit im Plasma, jedoch auch im Urin, Schweiß und in den Haaren von bis zu mehreren Wochen (Lowe et al., 2009; Huestis, 2005).

1.1.6.2 METABOLISIERUNG VON CBD

Die Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 11% und 46% bei inhalativem Konsum. CBD wird ähnlich wie THC in der Leber von Cytochrom P450-Enzymen hydroxyliert und konjugiert. Im Gegensatz zu THC wird ein Großteil des CBD unverändert über den Stuhl ausgeschieden (Huestis, 2005).

1.1.7 EPIDEMIOLOGIE DES CANNABISKONSUMS

Cannabis ist die am häufigsten konsumierte illegale Droge der Welt (United Nations Office on Drugs and Crime, 2019). Etwa die Hälfte der 1,2 Millionen Drogendelikte in der Europäischen Union (EU) stehen in Zusammenhang mit Cannabis (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019). Die Lebenszeitprävalenz von Cannabiskonsum zwischen dem 15. und 64.

Lebensjahr liegt in der EU bei 27%, die höchste Prävalenz weist die Altersgruppe der 15- bis 24- Jährigen auf. 1% der Erwachsenen gehört zu den täglichen oder fast-täglichen Cannabiskonsumenten. Das Alter des Erstkonsums beträgt durchschnittlich 17 Jahre. Es konsumieren deutlich mehr Männer als Frauen Cannabis, in der Altersgruppe der 15- bis 34- Jährigen ist der Männeranteil doppelt so hoch (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019). Darüber hinaus geht Cannabiskonsum häufig mit polyvalentem Drogenkonsum einher (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009; Schneider et al., 2019b).

1.1.8 GRÜNDE FÜR CANNABISKONSUM

In einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2017 wurden 735 Studierende mit Cannabiskonsumerfahrung der Hochschule für Angewandte Wissenschaften in Hamburg über ihre Konsumgründe befragt. Das Durchschnittsalter in der Studienpopulation betrug 26 Jahre und somit war ein beträchtlicher Teil der Studienteilnehmer in der zuvor erwähnten Altersgruppe mit dem höchsten Anteil an Cannabiskonsumierenden.

Als häufigster Konsumgrund wurde von 84% der Befragten die Antwortmöglichkeit „soziale Gründe“ genannt. Den zweithäufigsten, von 73% der Befragten gewählten Konsumgrund, stellte die Antwort „Entspannung und Genuss“ dar. 23% konsumierten Cannabis, um sich von ihren Problemen abzulenken und für 19% standen die gesteigerte Konzentration und Kreativität im Vordergrund. Lediglich 10% gab einen medizinischen Nutzen und 8% Depressionen als Konsumgrund an (Schumacher, 2017).

1.1.9 CANNABISABHÄNGIGKEIT UND ENTZUGSSYNDROM

1.1.9.1 EPIDEMIOLOGIE CANNABISBEZOGENER STÖRUNGEN

Es liegen nur wenige epidemiologische Daten zu cannabisbezogenen Störungen vor. Laut einer Querschnittsstudie des „Epidemiologischen Suchtsurveys 2012“ leiden nach Kriterien der vierten Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“, kurz DSM-IV, 1% der deutschen Allgemeinbevölkerung an einer cannabisbezogenen Störung. Die Studie umfasste eine Stichprobe von

4900 Personen (Kraus et al., 2013; Kraus et al., 2014). Ähnliche Daten lieferten auch die Ergebnisse des „Epidemiologischen Suchtsurveys 2015“ (Gomes de Matos et al., 2016). Demnach besteht bei 1,4% der Männer und 1% der Frauen ein klinisch relevanter Cannabiskonsum. Als Messinstrument wurde der „Severity of Dependence Scale“ (SDS) mit einem Schwellenwert von 2 von 15 Punkten verwendet (Swift et al., 1998).

Daten aus Zentraleuropa liegen aus der „Global Burden of Disease Study 2010“ vor, wonach 0,23% der Bevölkerung cannabisabhängig sind. Eine besonders hohe Prävalenz der Cannabisabhängigkeit besteht zwischen 20 und 24 Jahren (Degenhardt et al., 2013).

Jede dritte cannabis konsumierende Person entwickelt bei täglichem Konsum eine Abhängigkeit (Weltgesundheitsorganisation (WHO), 2016). Dieses Risiko ist zwar niedriger als bei anderen illegalen Drogen, hat aufgrund der hohen Prävalenz des Cannabiskonsums jedoch relevante Auswirkungen auf das Gesundheitssystem (Schneider et al., 2019a).

In den letzten Jahren konnte ein starker Anstieg der Behandlungszahlen verzeichnet werden. Cannabis konsumierende stellen nach opioidabhängigen Personen die zweitgrößte Gruppe der sich wegen drogenassoziierten Problemen in Behandlung Begebenden dar. Damit in Zusammenhang steht vermutlich der seit 2007 beobachtbare Anstieg des THC- Gehalts von Cannabis. Dies ist auf eine Selektion von THC- reichen und CBD- armen Cannabissorten zurückzuführen (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019).

1.1.9.2 CANNABISABHÄNGIGKEIT

Nach der aktuellen Auflage der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“, kurz „ICD-10“, umfasst das Abhängigkeitssyndrom den starken Konsumwunsch, die verminderte Kontrollfähigkeit des Konsums und den anhaltenden Gebrauch trotz schädlicher gesundheitlicher Folgen. Weitere Kriterien sind eine Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Cannabiskonsums, ein körperliches Entzugssyndrom sowie der Nachweis einer Toleranzentwicklung (DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2020).

1.1.9.3 ENTZUGSERSCHEINUNGEN

Durch die Einlagerung im Fettgewebe weist THC eine lange Halbwertszeit von bis zu 13 Tagen bei regelmäßigem Konsum auf (Schneider et al., 2019a). Die Entzugssymptomatik tritt daher erst 1 bis 2 Tage nach Einstellung des Konsums (Budney et al., 2004) und weniger abrupt als bei anderen abhängigkeiterzeugenden Substanzen auf (Schneider et al., 2019a). Das Entzugssyndrom umfasst unwiderstehliches Verlangen nach Cannabis („Craving“), dysphorische oder depressive Stimmungslage, verminderten Appetit, Angstzustände, Unruhe, Aggressivität und Schlafstörungen. Auch somatische Anzeichen wie Schüttelfrost, Übelkeit, Zittern und vermehrtes Schwitzen sind charakteristisch (Budney et al., 2004). Die Persistenz der Symptome kann bis zu einem Monat betragen (Hoch et al., 2015).

1.1.9.4 BEHANDLUNG DER CANNABISABHÄNGIGKEIT

Obwohl in den letzten Jahren evidenzbasierte Behandlungskonzepte entwickelt wurden, gibt es bisher noch keine etablierten Standards, die flächendeckend zur Behandlung der Cannabisabhängigkeit angewendet werden (Walther et al., 2016).

Als umfangreiche Therapieformen gelten unter anderem die aus der CANDIS-Studie entwickelte „Modulare Therapie von cannabisbedingten Störungen“ (Hoch et al., 2011) und die multimodale Familientherapie (Walther et al., 2016). Evidenz liegt auch für therapeutische Kurzinterventionen auf Grundlage der motivierenden Gesprächsführung vor (Stein et al., 2011; Fischer et al., 2012).

1.1.10 CANNABIS ALS ARZNEIMITTEL

1.1.10.1 RECHTLICHE GRUNDLAGEN

Nach Änderung des Betäubungsmittelgesetzes im Januar 2017 ist es in Deutschland ärztlicherseits möglich, Cannabis als Arzneimittel zu verschreiben. Erforderlich hierfür ist die Verschreibung auf einem Betäubungsmittelrezept, zur Kostenübernahme ist eine Genehmigung der Krankenkasse nötig. Für die Verschreibung von Cannabis als Arzneimittel ist es notwendig, dass keine andere

anerkannte Therapie vorhanden oder einsetzbar ist (Bundesministerium für Gesundheit, 2017).

Anders als sonstige cannabisbasierte Arzneimittel, sind CBD-haltige Zubereitungen zwar verschreibungs-, nicht aber betäubungsmittelpflichtig (Grotenhermen and Häußermann, 2017).

Ohne entsprechende Verschreibung gilt der Anbau, Kauf, Verkauf und Besitz von Cannabis laut Deutschem Betäubungsmittelgesetz als Straftat. Bei Besitz geringer Mengen ausschließlich zum Eigenbedarf besteht die Möglichkeit von einer strafrechtlichen Verfolgung abzusehen (Bundesministerium für Gesundheit, 2017).

1.1.10.2 CANNABISBASIERTE ARZNEIMITTEL

In Deutschland sind einzig der auf den Gehalt von THC und CBD normierte Cannabisvollextrakt „Sativex“ und die THC-haltigen „Canemes“ - Kapseln als Fertigarzneimittel von der Arzneimittelbehörde zugelassen. Jene Medikamente, die andere THC- Abkömmlinge oder synthetisch hergestelltes THC wie zum Beispiel „Dronabinol“ beinhalten, sind nicht zugelassen. Sie können jedoch „off-label“, also zulassungsüberschreitend, ärztlicherseits verschrieben und als Rezepturarzneimittel in Form von Tropfen, alkoholischer Lösung oder Kapseln von der Apotheke hergestellt werden (Grotenhermen and Häußermann, 2017).

Im Juni 2017 standen in Deutschland 16 verschreibungsfähige Cannabisblüten-Sorten zur Verfügung, die aufgrund ihres differierenden Cannabinoidgehalts Unterschiede im Wirk- und Nebenwirkungsprofil aufweisen (Grotenhermen and Häußermann, 2017).

1.1.10.3 MEDIZINISCHE ANWENDUNGSGEBIETE

In Deutschland liegen derzeit Zulassungen zur Behandlung von Spastik bei Multipler Sklerose sowie von Übelkeit und Erbrechen bei Personen unter Chemotherapie vor. Als etablierte Indikationen gelten auch Appetitlosigkeit und Kachexie bei Krebserkrankungen, HIV und chronischen Schmerzen (Schneider et al., 2019b).

Für viele weitere Erkrankungen ist die Datenlage schwach. Hinweise auf positive

Wirkungen liegen unter anderem für die Behandlung zahlreicher psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen, posttraumatische Belastungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und Abhängigkeitserkrankungen sowie für Bewegungsstörungen oder das Glaukom vor (Grotenhermen and Häußermann, 2017).

1.2 OPIOIDE

1.2.1 EINTEILUNG DER SUBSTANZEN

Es werden endogene, vom Körper gebildete Opioide von exogenen, dem Körper zugeführten Opiaten und Opioiden unterschieden.

Opiate und Opioide zeigen große Ähnlichkeit mit den körpereigenen Morphinen, den Endorphinen, die über Bindung an Opioidrezeptoren nozizeptive Bahnen hemmen und somit die Schmerzschwelle erhöhen. Durch Rezeptoren im limbischen System nehmen Endorphine auch Einfluss auf das affektive Verhalten (Graefe, 2016).

Als Opiate bezeichnet man alle natürlich im Opium, dem getrockneten Saft des Schlafmohns, vorkommenden Substanzen wie Morphin oder Codein. Unter Opioiden werden natürliche und synthetische Substanzen mit morphinartigen Eigenschaften verstanden. Als Referenzsubstanz zur Einschätzung ihrer relativen analgetischen Potenz dient Morphin. Die Einteilung in hoch- und niedrigpotente Opioide lässt Rückschlüsse auf die maximal erreichbare Analgesie des Präparats zu. Zur Gruppe der hochpotenten Opioide werden Fentanyl, Oxycodon, Methadon, Morphin, Piritramid und Buprenorphin gezählt. Zu den niedrigpotenten Opioiden gehören Tilidin, Tramadol, Codein und Dihydrocodein. Zwischen den einzelnen Substanzen bestehen Unterschiede in Bioverfügbarkeit, Wirkdauer und dem Nebenwirkungsprofil (Karow and Lang-Roth, 2016).

1.2.2 WIRKUNGEN

Die Wirkungen werden über drei Opioidrezeptoren μ , δ und κ vermittelt, welche in unterschiedlicher Dichte im zentralen Nervensystem und in peripheren Geweben vorkommen. Je nach Affinität der Opioide zu den jeweiligen Rezeptoren stehen spezifische Wirkungen und Nebenwirkungen im Vordergrund (Mutschler et al., 2016). Die verschiedenen Opioidrezeptoren und deren Wirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Den starken zentralen (spinal beziehungsweise supraspinal) und peripheren analgetischen Wirkungen verdanken Opioide ihren hohen Stellenwert in der

akuten und chronischen Schmerztherapie. Zu den schmerzhemmenden Mechanismen im zentralen Nervensystem zählen die Hemmung der spinothalamischen Erregungsübertragung durch verminderte Freisetzung afferenter Transmitter wie Glutamat und Substanz P. Zusätzlich erfolgt eine Inhibierung der Schmerzweiterleitung im Mittelhirn über eine durch Opioidrezeptoren vermittelte Aktivierung absteigender, inhibierender Nervenbahnen. Im limbischen System erfolgt opioidrezeptorvermittelt eine Modifikation der Stärke und emotionalen Bewertung des Schmerzes. Zu den peripheren analgetischen Wirkungen zählt die verminderte Sensibilisierung der Nozizeptoren durch Opioidrezeptoren an Nervenendigungen (Allgaier and Schulz, 2017).

Aufgrund ihrer sedierenden und atemdepressiven Effekte werden Opiode zur Analgesiedierung in der Anästhesie und Intensivmedizin eingesetzt. Zusätzlich finden Opiode durch Hemmung des medullären Hustenzentrums auch als Antitussiva Anwendung. Ausschließlich peripher wirkende Opiode werden aufgrund ihrer obstipierenden Wirkung gegen Diarrhoe eingesetzt (Allgaier and Schulz, 2017).

Rezeptor	μ -Rezeptor	κ - Rezeptor	δ - Rezeptor
Effekte	<ul style="list-style-type: none"> - starke Analgesie - starke Atemdepression - Miosis - Euphorie, Toleranz, Abhängigkeit - Bradykardie - Obstipation, Übelkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - mäßige Analgesie - Sedierung - Dysphorie 	<ul style="list-style-type: none"> - Analgesie - Toleranz - Abhängigkeit - Atemdepression

Tabelle 1: Überblick Opioidrezeptoren (Karow and Lang-Roth, 2016)

1.2.3 UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN

Als gefährlichste Opioidwirkung gilt die Atemdepression, welche die häufigste Todesursache einer akuten Opioidvergiftung darstellt und insbesondere bei intravenösem Opioidgebrauch mit schneller Anflutung über die Blut-Hirn-Schranke auftritt (Karow and Lang-Roth, 2016). In der oralen und transdermalen Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen stellt die Atemdepression aufgrund der, durch Schmerzen ausgelösten, Stimulation des Atemzentrums sowie der raschen Toleranzbildung kein dosislimitierendes Problem dar (Graefe, 2016). Eine unerwünschte Wirkung der chronischen, analgetischen Opioidtherapie ist die im intensivmedizinischen Bereich oft erwünschte Sedierung. Diese verursacht eine erhebliche Aktivitätseinschränkung für ambulant opioidtherapierte Personen und tritt daher häufig als dosislimitierender Faktor in Erscheinung.

Übelkeit und Erbrechen stehen als häufige Nebenwirkungen vor allem zu Beginn der Opioidtherapie im Vordergrund und unterliegen im Verlauf ebenfalls einer Toleranzentwicklung (Karow and Lang-Roth, 2016).

Durch die Tonuszunahme der glatten Muskulatur, die kaum einer Toleranzentwicklung unterliegt, ergeben sich eine Reihe von Nebenwirkungen. In diesem Kontext zählt die spastische Obstipation zu den wichtigsten und langwierigsten unerwünschten Wirkungen der Opioid-Dauertherapie und benötigt in den meisten Fällen eine begleitende Laxantientherapie. Zusätzlich ist das Auftreten von Miktionsbeschwerden bis zum Harnverhalt möglich. Des Weiteren können durch die opioidinduzierte zentrale Sympatholyse kardiovaskuläre Symptome wie Bradykardie, Blutdruckabfälle und orthostatische Dysregulation verursacht werden (Karow and Lang-Roth, 2016).

Eine deutliche Toleranzentwicklung liegt für Analgesie, Atemdepression, Sedierung, Euphorie und Übelkeit sowie Erbrechen vor, wohingegen die obstipierende und miotische Wirkung nur einer geringen Toleranz unterliegen (Karow and Lang-Roth, 2016).

Nicht unmittelbar durch die Wirkung der Opioide ausgelöste, jedoch nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen des Opioidkonsums stellen durch kontaminierte Nadeln bedingte Spritzenabszesse sowie Übertragungen von Hepatitis- und HIV-Infektionen dar (Laux, 2015).

1.2.4 OPIOIDINTOXIKATION

Als klinische Hauptsymptomatik einer Opioidintoxikation zeigt sich eine Trias aus:

- Miosis
- Atemdepression
- Koma

Als weitere Intoxikationsanzeichen gelten Zyanose, verminderte Körpertemperatur, Tonusverlust der Muskulatur und Areflexie. Das Auftreten vital bedrohlicher Herzrhythmusstörungen und einer Kreislaufdepression ist ebenfalls möglich (Karow and Lang-Roth, 2016).

Neben akutmedizinischen Maßnahmen, wie Intubation mit Beatmung und Schockbehandlung, ist der Opioidrezeptorantagonist Naloxon zur Antagonisierung verfügbar. Die im Vergleich zu langwirksamen Opioidrezeptoragonisten kürzere Halbwertszeit von Naloxon ergibt das Risiko einer sogenannten „Remorphinisierung“. Dies beschreibt das Phänomen, dass nach Abklingen der Naloxonwirkung die Opioidwirkung erneut einsetzt. Deshalb ist eine Überwachung der Vitalparameter antagonisierter Personen nötig. Zudem können eine zu schnelle Gabe und zu hohe Dosierung von Naloxon zu einem akuten Entzugssyndrom führen, sodass eine Titrationsantagonisierung mit Gabe kleiner Naloxondosen bis zur suffizienten Spontanatmung empfohlen wird (Karow and Lang-Roth, 2016).

Das Risiko einer Intoxikation steigt nach längeren Abstinenzphasen durch Rückbildung der zuvor aufgebauten Toleranz (Zimmermann et al., 2012).

1.2.5 OPIOIDABHÄNGIGKEIT

1.2.5.1 ENTSTEHUNG DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT UND ENTZUGSSYMPTOMATIK

Nach aktuellem Stand der Forschung ist die Opioidabhängigkeit ein schweres, chronisch verlaufendes Krankheitsbild, das durch eine hohe Variabilität im Langzeitverlauf mit Phasen von Stabilisierung und Krisen charakterisiert wird (Wittchen et al., 2011).

Für die rasche Abhängigkeitsentwicklung sind sowohl physische als auch psychische Faktoren ursächlich.

Opioide wirken G-Protein-gekoppelt über die Hemmung der Adenylatzyklase, wodurch es zur verringerten Weiterleitung nozizeptiver Signale kommt. Die übermäßige Opioidaufnahme führt zu einer kompensatorisch gesteigerten Adenylatzyklase-Aktivität, sodass immer höhere Opioiddosen notwendig sind, um diese ausreichend zu hemmen. Diese Toleranzentwicklung führt bei einem Opioidentzug zu einer ungehemmten, superaktivierten Adenylatzyklase, die eine massive Transmitterfreisetzung aus den noradrenergen Nervenendigungen im zentralen Nervensystem verursacht. Es kommt zu Entzugserscheinungen wie Unruhe, Tremor, Tachykardien, Muskelschmerzen, Mydriasis, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Rhinorrhoe und Tränenfluss, Schlafstörungen und zu verstärktem Schwitzen (Allgaier and Schulz, 2017).

Die psychische Abhängigkeit ist vorwiegend auf psychotrope Effekte wie Euphorie, Angstlösung und leichte Sedierung zurückzuführen. Durch die Hemmung inhibierender GABA-Neurone kommt es zu einer Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems im Nucleus accumbens und in weiterer Folge zum „Opioid- Craving“, dem unwiderstehlichen Verlangen nach Opioiden. Je nach Anflutungszeit der einzelnen Opiode ergibt sich eine unterschiedlich starke euphorisierende Wirkung. Die stärkste findet sich bei Heroin, welches aufgrund seines lipophilen Charakters nach intravenöser Gabe schnell die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und somit ein hohes Abhängigkeitspotential mit sich bringt. Im Gegensatz zu den körperlichen Entzugserscheinungen, die bei Abstinenz nach maximal 14 Tagen abklingen, ist die psychische Abhängigkeit für die hohe Rückfallrate opioidabhängiger Personen verantwortlich (Allgaier and Schulz, 2017).

1.2.5.2 EPIDEMIOLOGIE DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT

Laut einer im Jahr 2016 veröffentlichten Schätzung des Bundesgesundheitsministeriums liegt die Anzahl Opioidabhängiger in Deutschland bei 166 000 und somit im europäischen Mittelfeld (Kraus et al., 2018). Europaweit wird die Prävalenz des hochriskanten Opioidkonsums auf 0,4% geschätzt, somit ist von 1,3 Millionen Hochrisiko-Opioidkonsumierenden in

Europa auszugehen. Heroin stellt das am weitesten verbreitete Opioid am europäischen Drogenmarkt dar, gefolgt von Morphin, Methadon und Buprenorphin. Opioide sind für die überwiegende Mehrheit von 78% der drogenassoziierten Todesfälle verantwortlich (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2018).

1.2.5.3 BEHANDLUNG DER OPIOIDABHÄNGIGKEIT

Es existieren vielfältige Therapiekonzepte, die hinsichtlich der individuellen Erkrankungssituation der suchterkrankten Person kombiniert werden können und im Idealfall körperliche, psychische und soziale Aspekte berücksichtigen (Wittchen et al., 2011).

Die primär abstinenzorientierte Entwöhnungstherapie beinhaltet eine Entgiftung, welche sowohl kurzfristig opiat- oder opioidgestützt mit einer raschen Reduktion des Opioidpräparats als auch nichtopiat- und nichtopioidgestützt mithilfe symptomorientierter medikamentöser Therapie der Entzugserscheinungen durchgeführt werden kann (Veselinovic and Schneider, 2017).

Aufgrund der hohen Rückfallrate bei primär abstinenzorientierter Therapie stellt jedoch die im Folgenden näher ausgeführte Opioidsubstitutionstherapie (OST) die Behandlung der Wahl für die Mehrheit der opioidabhängigen Personen dar (Wittchen et al., 2011).

Beide Therapiekonzepte sehen eine begleitende Anwendung verhaltenstherapeutischer und psychosozialer Maßnahmen vor (Wittchen et al., 2011).

1.2.5.4 OPIOIDSUBSTITUTIONSTHERAPIE (OST)

In Deutschland befinden sich zurzeit 80.000 Personen, also die Hälfte aller deutschen Opioidabhängigen, in regelmäßiger Opioidsubstitutionstherapie (OST) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2019).

Unter OST versteht man die ärztliche Verordnung und tägliche Abgabe einer konstanten Dosierung eines Opioidsubstitutionsmittels, welches unter Aufsicht

eingegenommen wird. Als Substitutionsmittel sind in Deutschland folgende Präparate zugelassen:

- Dextro-Levomethadon (Methadon)
 - Levomethadon
 - Buprenorphin
- Buprenorphin + Naloxon
- retardiertes Morphin

In Ausnahmefällen dürfen auch Codein, Dihydrocodein und unter speziellen Voraussetzungen Diamorphin (Heroin) verschrieben werden (Erbas et al., 2018). Zu den am häufigsten verschriebenen Substitutionsmedikamenten zählen in Deutschland Methadon (38%), Levomethadon (36%) und Buprenorphin (23%) (Bundesinstitut für Arzneimittel und Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2020).

Die OST ist meist Teil eines umfassenden Therapieprogramms mit der Möglichkeit einer psychosozialen Betreuung und der Therapie somatischer Begleiterkrankungen (Bundesärztekammer, 2017).

Die primären Ziele der OST umfassen die Sicherstellung des Überlebens und die physische, psychische sowie soziale Stabilisierung. Zudem sollte eine Reduktion riskanter Applikationsformen von Opioiden und eine Verminderung des Konsums anderer Suchtmittel bewirkt werden (Bundesärztekammer, 2017).

Durch den Ersatz bisher illegal erworbener Opioiden können eine stabile Dosierung und eine reine Zusammensetzung der eingenommenen Substanzen garantiert und somit Komplikationen starker Dosischwankungen und verunreinigter Substanzen verhindert werden. Studien zu langfristigen Effekten der OST belegen eine Reduktion der Mortalität, eine gebesserte soziale Integration und geringere Kriminalitäts- sowie Beigebruuchsrate. Durch die orale Einnahmeform der Substitutionsmittel werden injektionsassoziierte Folgen wie die Übertragung von Infektionskrankheiten sowie Haut- und Weichteilinfekte vermieden (Wittchen et al., 2011).

Eine stabile Abstinenz wurde im Rahmen der longitudinalen PREMOS (Predictors, Moderators and Outcomes of Substitution Treatment) - Studie als seltenes (<4%), für die Mehrheit der opioidabhängigen Personen unerreichbares

Ziel beschrieben. Eine hohe Abstinenzorientierung von Therapieprogrammen scheint im Verlauf mit bedeutsamen Risiken wie frühzeitigem Tod und Therapieabbruch verbunden zu sein (Wittchen et al., 2011).

1.2.5.4.1 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN SUBSTITUTIONSMEDIKAMENTEN

Die Substitutionsmedikamente weisen unterschiedliche Wirkweisen an den Opioidrezeptoren und in weiterer Folge unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile auf. Auf die häufigsten verschriebenen Substitutionsmedikamente in Deutschland wird in diesem Unterkapitel näher eingegangen.

Dextro-Levomethadon (D, L- Methadon, im klinischen Sprachgebrauch als „Methadon“ bezeichnet) enthält zu gleichen Anteilen rechtsgedrehte- und die am μ - Rezeptor pharmakologisch aktiven linksgedrehten Anteile. Levomethadon besteht ausschließlich aus den linksgedrehten Anteilen und weist dadurch eine doppelt so hohe Wirksamkeit als Methadon auf. Sowohl Methadon als auch Levomethadon wirken als Agonisten am μ - Rezeptor mit einem morphinähnlichem Wirkspektrum. Die Wirkdauer beträgt bis zu 36 Stunden. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit erfolgt die Einnahme oral in flüssiger Form. Als Nebenwirkungen der Methadon- und Levomethadontherapie gelten die Gefahr von Überdosierungen und die Entwicklung sowohl einer physischen und psychischen Abhängigkeit als auch einer Entzugssymptomatik (Schoofs et al., 2014).

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Rezeptor. Es bindet mit höherer Affinität als andere Opioide an den Rezeptor, weist jedoch eine niedrigere intrinsische Aktivität als jene auf. Diese Eigenschaften verleihen Buprenorphin eine hohe Anwendungssicherheit mit geringem Überdosierungs-Risiko, da eine Dosissteigerung ab einem gewissen Punkt keine weitere Zunahme der Wirkung erzeugt (sogenannter „Ceiling-Effekt“). Zudem führt die hohe Rezeptoraffinität von Buprenorphin zu einer Verdrängung von anderen Opioiden vom Rezeptor, womit ein Beikonsum von weiteren Opioiden während der OST erschwert wird (Busch et al., 2007).

Neben dem partiellen Agonismus am μ -Rezeptor zählt Buprenorphin auch zu den

Antagonisten am κ -Rezeptor, welcher hauptsächlich Effekte wie Sedierung und Dysphorie verursacht (siehe Tabelle 1). Buprenorphin führt somit zu einer Antriebssteigerung sowie zu einem, nicht von allen opioidsubstituierten Personen erwünschten, klarerem Zustandsbild als andere Substitutionsmedikamente (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005). Durch seine Eigenschaften und die lange Wirkdauer von bis zu 72 Stunden weist Buprenorphin eine geringe Entzugssymptomatik und ein geringes Abhängigkeitspotential auf. Aufgrund der niedrigen oralen Bioverfügbarkeit erfolgt die Einnahme sublingual in Tablettenform (Busch et al., 2007). Buprenorphin ist auch als Kombinationspräparat mit dem Opioidrezeptorantagonisten Naloxon erhältlich. Naloxon wird bei sublingualer Einnahme unzureichend resorbiert und entfaltet seine antagonistische Wirkung erst bei intravenöser Gabe. Somit soll ein intravenöser Missbrauch von Buprenorphin verhindert werden (Erbas et al., 2018).

1.3 CANNABIS UND OPIOIDE

1.3.1 INTERAKTIONEN ZWISCHEN DEM CANNABINOID- UND OPIOIDSYSTEM

Opioide und Cannabinoide teilen ähnliche und synergistische pharmakologische Effekte.

In Tiermodellen erhöhte THC sowohl die Produktion auf Ebene der Genexpression, als auch die Freisetzung von endogenen Opioiden und verstärkte somit indirekt deren Wirkung auf Opioidrezeptoren (Cichewicz and McCarthy, 2003; Corchero et al., 1997).

Die Intensivierung der analgetischen Opioidwirkung durch Cannabinoide ist, präklinischen Studien zufolge, zudem auf eine Interaktion von THC und CBD mit κ - und μ - Opioidrezeptoren im Rückenmark zurückzuführen. Dabei scheint die allosterische Modulation der G-Protein-gekoppelten Opioidrezeptoren eine Rolle zu spielen (Cichewicz and McCarthy, 2003; Kathmann et al., 2006). Studien an chronisch schmerzkranken Personen lieferten darüber hinaus klinische Evidenz für die Verstärkung der analgetischen Opioidwirkung und die daraus resultierende Opioiddosisreduktion durch THC (Abrams et al., 2011; Narang et al., 2008).

1.3.2 CANNABINOIDE BEI OPIOIDABHÄNGIGKEIT

Sowohl präklinische als auch klinische Studien deuten auf eine Beeinflussung der Opioidabhängigkeit durch Cannabinoide hin. Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage näher erläutert.

1.3.2.1 EINFLUSS VON CBD AUF DIE OPIOIDABHÄNGIGKEIT

Präklinisch gibt es Hinweise auf eine Veränderung des Opioidsuchtverhaltens durch CBD, wobei Tiermodelle eine Abschwächung der morphinabhängigen Belohnungsreaktion im Gehirn (Markos et al., 2017; Katsidoni et al., 2013) und eine Senkung der Morphin-Rückfallrate zeigen konnten (Markos et al., 2017;

Hurd et al., 2015; Ren et al., 2009). Es liegen unterschiedliche Theorien über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen vor. Der Nucleus accumbens, ein zentraler Bestandteil des Belohnungssystems, gilt als wichtiger Ansatzpunkt der CBD-Wirkung (Ren et al., 2009; Katsidoni et al., 2013). CBD scheint die in opioidabhängigen Mäusen erhöhte CB1-Rezeptor-Expression im Nucleus accumbens zu reduzieren. Umgekehrt soll CBD die opioidbedingte, erniedrigte Dichte des Glutamatrezeptors „GluR1“ normalisieren (Ren et al., 2009). Eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der Opioidabhängigkeit durch CBD wird auch den „5-HT1A“- Serotoninrezeptoren im dorsalen Raphe-Kern des Hirnstamms zugeschrieben, die ebenfalls eine relevante Stellung in Belohnungsprozessen einnehmen (Katsidoni et al., 2013).

Bisher liegt eine klinische Pilotstudie von Hurd et al. mit 17 opioidabhängigen Personen vor, die ein vermindertes Opioidcraving nach CBD-Einnahme feststellen konnte (Hurd et al., 2015). Größer angelegte, belastbarere klinische Studien fehlen.

1.3.2.2 CANNABINOIDE BEI OPIOIDENTZUGSERSCHEINUNGEN

Bezüglich eines lindernden Effekts von Cannabinoiden auf die Schwere des Opioidentzugs, ist die Datenlage inkonsistent. Auf molekularer Ebene erscheint eine Beeinflussung des noradrenergen Systems, allen voran des Locus coeruleus, durch Cannabinoide möglich. Wie bereits in dieser Arbeit erwähnt, ist die durch den Opioidentzug verursachte noradrenerge Hyperaktivität für eine Vielzahl der Opioidentzugserscheinungen verantwortlich (Scavone et al., 2013a).

Bereits 1976 konnte ein amerikanisches Forschungsteam eine Verringerung der Opioidentzugserscheinungen durch orale THC-Gabe an Schweinen nachweisen. Gemessen wurden die Entzugserscheinungen an Ileumkontraktionen nach Gabe des Opioidrezeptorantagonisten Naloxon (Frederickson et al., 1976). Valverde et al. beschrieben ebenso eine Linderung des naloxonbedingten Opioidentzugs durch intraperitoneale THC-Gabe an morphinabhängigen Mäusen. Zu den signifikant verringerten Opioidentzugserscheinungen zählten die Häufigkeit des Springens, Schüttelns, Zähneklapperns und das Auftreten von Diarrhoe (Valverde et al., 2001). Diese Resultate konnten durch weitere, im

Studiendesign vergleichbare, tierexperimentelle Studien bestätigt werden (Yamaguchi et al., 2001; Cichewicz and Welch, 2003; Vela et al., 1995).

Auch klinische Studien zeigten positive Einflüsse von Cannabinoiden auf die Opioidentzugssymptomatik. In einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 66 opioidabhängigen Personen wurde eine signifikante Verringerung der Opioidentzugssymptomatik durch die Einnahme von bis zu 30 mg Dronabinol pro Tag beschrieben. Die positiven Effekte konnten vor allem in den ersten Tagen des Opioidentzugs beobachtet werden, die Therapieadhärenz wurde nicht wesentlich beeinflusst (Bisaga et al., 2015; Hoch et al., 2019b). In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 12 opioidabhängigen Personen wurde die Verträglichkeit von Dronabinol während eines Oxycodon-gestützten Opioidentzugs getestet. Ab Dronabinol-Dosen von 20-40 mg ergaben sich erhebliche Nebenwirkungen, allen voran anhaltende Tachykardien und Angstzustände (Jicha et al., 2015; Hoch et al., 2019b).

Scavone et al. zeigten eine Reduktion des Cannabiskonsums nach abgeschlossener Initialphase der Methadon-Substitutionstherapie. Unter der Annahme, dass Cannabis zur Bekämpfung der Opioidentzugssymptomatik konsumiert wurde, können diese Ergebnisse als indirekter Hinweis auf eine Beeinflussung von Opioidentzugssymptomen durch Cannabis interpretiert werden (Scavone et al., 2013b).

Im Kontrast dazu zeichnete die Studie von Hermann et al. aus dem Jahr 2005 ein differenzierteres Bild. 37% der 89 befragten opioidsubstituierten Personen gaben eine Verschlechterung der Opioidentzugssymptomen durch Cannabis an. 15% nahmen keine Wirkung auf die Schwere des Opioidentzugs wahr und die Hälfte der Befragten berichtete über eine Verminderung der Entzugssymptomen (Hermann et al., 2005).

Eine Studie von Nava et al. konnten in 121 Personen unter OST keine Veränderung des Heroinverlangens und der Opioidentzugssymptomen bestätigen (Nava et al., 2007).

1.3.2.3 CANNABINOIDE UND OPIOIDSUBSTITUTIONSTHERAPIE

Ein hoher Prozentsatz der zurzeit 80.000 in Deutschland opioidsubstituierten Personen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2019) zählt zu den regelmäßigen Cannabiskonsumierenden. Der Anteil wird auf 50% geschätzt (Wedekind et al., 2010), 50-mal höher als in der erwachsenen Normalbevölkerung (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019). Damit zählt Cannabis, neben Benzodiazepinen, zu den häufigsten illegalen Substanzen, die während einer OST konsumiert werden (Wedekind et al., 2010).

Ob Cannabis den Verlauf der OST beeinflusst, ist derzeit Gegenstand des wissenschaftlichen Diskurses. Die Datenlage ist relativ umfangreich, jedoch äußerst uneinheitlich, weshalb auf die Beschreibung der einzelnen Studien und deren Ergebnisse an dieser Stelle verzichtet wird. Stattdessen findet eine systematische Literaturrecherche von McBrien et al. Erwähnung. In diese Arbeit wurden 23 ähnlich aufgebaute Studien, die allesamt den Einfluss von Cannabis auf die OST untersuchten, eingeschlossen. Die Datenlage bezüglich der Assoziation zwischen Cannabis- und illegalem Opioid- und anderem illegalen Substanzkonsum sowie Cannabiskonsum und der OST-Abbruchwahrscheinlichkeit wird in der Übersichtsarbeit abschließend als heterogen beurteilt, was eine finale Bewertung nach derzeitiger Evidenz nicht erlaubt (McBrien et al., 2019; Scavone et al., 2013a).

2. ZIELSETZUNG

Seit der Cannabislegalisierung für medizinische Zwecke im Jahr 2017 sind zunehmende Forschungsaktivitäten im Bereich des therapeutischen Einsatzes von Cannabis zu beobachten. Die aus präklinischen Arbeiten hervorgehenden Interaktionen zwischen dem Cannabinoid- und Opioidsystem deuten auf einen möglichen therapeutischen Nutzen von Cannabinoiden bei Opioidabhängigkeit hin (Markos et al., 2017; Hurd et al., 2015). Klinische Studien lieferten bezüglich des Einflusses von Cannabiskonsum auf Opioidabhängigkeit, Opioidentzugerscheinungen und den Verlauf der Opioidsubstitutionstherapie jedoch inkonsistente Ergebnisse (McBrien et al., 2019). Bisher ist die Datenlage uneinheitlich und es liegen kaum Kenntnisse über das Cannabiskonsumverhalten opioidabhängiger Personen vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Erkenntnisse über das Cannabis-Konsumverhalten ambulant opioidsubstituierter Personen zu gewinnen und die Erwartungen an Cannabis in dieser Gruppe zu charakterisieren. Zudem wurde der Fragestellung nachgegangen, ob eine Beeinflussung der Opioidsubstitutionsdosis und der Opioidentzugerscheinungen durch Cannabis vorliegt. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass Cannabiskonsum mit der benötigten Opioidsubstitutionsdosis korreliert.

3. METHODIK

3.1 STUDIENAUFBAU UND STUDIENKOLLEKTIV

Die vorliegende klinisch-prospektive Querschnittsstudie fand im Zeitraum zwischen November 2017 und Mai 2018 im „Praxiszentrum im Tal“ in München statt. In dieser suchtmmedizinischen Schwerpunkteinrichtung befanden sich zu Studienbeginn 128 Personen in Opioidsubstitutionstherapie.

Auf Basis der folgenden Einschlusskriterien, wurden 41 Personen in die Studie aufgenommen:

- Regelmäßiger Cannabiskonsum (mindestens einmal pro Monat)
- Mindestalter 18 Jahre
- Bestehende Opioidsubstitutionstherapie oder Opioidabhängigkeit mit Indikation und Bereitschaft zur Substitutionstherapie
- Bereitschaft zur Einhaltung von Studienvorgaben
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen nahmen an einem 45-minütigen fragebogenbasierten Interview teil. Im Rahmen der laut Leitlinie (Backmund et al., 2014; Erbas et al., 2018) während einer OST dreimonatlich empfohlenen Routineblutuntersuchung (Blutbild, Leberenzyme, Nierenwerte) wurden Cannabinoid-Plasmaspiegel bestimmt.

3.2 STUDIENABLAUF UND FORSCHUNGSINSTRUMENTE

3.2.1 AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG

Die Studienteilnehmenden wurden mündlich sowie schriftlich anhand des Informationsblattes ausführlich über die Freiwilligkeit, den Ablauf und die Hintergründe der Studie aufgeklärt. Mit der von allen Teilnehmenden freiwillig unterschriebenen Einwilligungserklärung, stimmten sie einer Teilnahme an der fragebogenbasierten Suchtanamnese, der Cannabinoid-Plasmaspiegelbestimmung sowie der Verwendung personenbezogener Daten in pseudonymisierter Form zu. Das Informationsblatt und die unterzeichnete Einwilligungserklärung wurde den Studienteilnehmern als Kopie ausgehändigt.

3.2.2 ERFASSUNG PERSONENBEZOGENER DATEN

Zu Beginn der Studie wurden soziodemographische Daten wie Alter und Geschlecht erhoben. Darüber hinaus wurden Informationen über Opioidsubstitutionsdosis, weitere Medikation und somatische sowie psychiatrische Komorbiditäten aus der Krankenakte gesammelt und anschließend pseudonymisiert.

3.2.3 FRAGEBÖGEN

Anhand einer cannabisspezifischen Suchtanamnese in Form von 45-minütigen strukturierten Interviews mittels 6 Fragebögen wurden Daten bezüglich der Cannabiskonsummuster erfasst. Um die Vergleichbarkeit sicherzustellen, wurden alle Interviews von derselben Person geführt. Folgende Fragebögen kamen in übersetzter Form zur Anwendung:

- Marijuana Smoking History Questionnaire (MSHQ)
- Marijuana Motives Measure (MMM)
- The Marijuana Ladder (ML)
- Cannabis problems questionnaire (CPQ)
- Severity of dependence scale (SDS)

Zur vollständigen Abdeckung der definierten Fragestellungen wurden die beiden Fragebögen MSHQ und MMM um jeweils 23 beziehungsweise 2 Fragen erweitert.

3.2.3.1 MARIJUANA SMOKING HISTORY QUESTIONNAIRE (MSHQ)

Zum Zeitpunkt der Studie gab es keine psychometrisch validierten Fragebögen zur Messung von Häufigkeit, Menge, Alter bei Beginn und Dauer des Cannabiskonsums (Cutler and Spradlin, 2017). Der unvalidierte Fragebogen „Marijuana Smoking History Questionnaire“ (Bonn-Miller and Zvolensky, 2009), kurz MSHQ, beinhaltet 21 Fragen über verschiedene Aspekte des Cannabiskonsums. Er ist einer der wenigen publizierten Fragebögen, der sowohl auf die Frequenz des Cannabiskonsums, die Quantität des konsumierten Cannabis als auch auf das Alter bei Konsumbeginn Bezug nimmt (Cutler and Spradlin, 2017). Im MSHQ werden neben offenen und geschlossenen

Fragentypen auch visuell dargestellte Diagramme und Ratingskalen angewandt (Cuttler and Spradlin, 2017).

Aufgrund der sich aus den Diagrammen und Ratingskalen ergebenden, subjektiven Färbung der Ergebnisse (Cuttler and Spradlin, 2017) und fehlender Fragen zu Cannabiskonsumformen, monatlichen Ausgaben für Cannabis, Cannabisbezugsquellen, Cannabisentzugerscheinungen und sonstigen Abhängigkeiten, wurde der Fragebogen um 23 Fragen ergänzt.

3.2.3.2 MARIJUANA MOTIVES MEASURE (MMM)

Der erweiterte, auf Validität und Reliabilität getestete Fragebogen „Marijuana Motives Measure“, kurz MMM, entspricht einer weiterentwickelten Form des ursprünglichen Fragebogens von Simons et al. aus dem Jahre 1998 (Simons et al., 1998). Die insgesamt 27 Fragen zu Motiven des Cannabiskonsums sind in Form einer Likert-Skala konstruiert und bieten jeweils eine 5-Punkte-Antwortauswahl: 1. fast nie/nie 2. selten 3. manchmal (Hälfte der Zeit) 4. meistens 5. fast immer/immer. Die Fragen können in 6 Motivgruppen eingeteilt werden: Verbesserung/Spaß („enhancement“), Bewältigung („coping“), soziale Motive („social“), Zugehörigkeit („conformity“), Erweiterung („expansion“) und Gewohnheit („routine“) (Benschop et al., 2015).

Der „Marijuana Motives Measure“ wurde um 2 Fragen ergänzt, welche die Gründe für den Beginn des Cannabiskonsums und weitere an das untersuchte Kollektiv angepasste Motive wie Schmerzlinderung, Verminderung von Entzugerscheinungen und Verminderung des Verlangens nach abhängigkeiterzeugenden Substanzen berücksichtigten.

3.2.3.3 THE MARIJUANA LADDER (ML)

Es wurde eine vom „Beat Drugs Fund“ adaptierte Version (The Government of The Hong Kong Special Administrative Region: Narcotics Division, 2013) der Original Marijuana Ladder (Biener and Abrams, 1991; Slavet et al., 2006) verwendet.

Die Marijuana Ladder (ML) ist eine visuelle Analogskala, welche die Motivation und Bereitschaft zur Veränderung des Konsumverhaltens misst. Die 10 Sprossen

einer schematisch dargestellten Leiter werden jeweils einer Aussage über die Bereitschaft zur Veränderung des Cannabiskonsums zugeordnet, wobei Aussage 1 für die geringste und Aussage 10 für die größte Motivation steht. Jede Aussage kann anschließend einer der 5 Stufen der Verhaltensänderung nach dem Transtheoretischen Modell von Prochaska (Prochaska and Velicer, 1997) zugeteilt werden. Die Sprossen 1-3 werden dem „Stadium der Absichtslosigkeit“ („Precontemplation“) zugeordnet, in dem Menschen keine Absicht zeigen, ihr Verhalten und ihre Überzeugungen in absehbarer Zukunft zu ändern. Im „Stadium der Absichtsbildung“ („Contemplation“), das durch die Sprossen 4- 6 repräsentiert wird, werden sich Menschen des problematischen Verhaltens bewusst und denken ernsthaft über Veränderungen nach. Die Sprossen 7 und 8 beziehen sich auf das „Vorbereitungsstadium“ („Preparation“), in dem ein konkreter Plan in Richtung einer Verhaltensänderung erstellt wird. Die letzten beiden Stadien, das „Handlungsstadium“ („Action“) und das „Aufrechterhaltungsstadium“ („Maintenance“) werden durch die Sprossen 9 und 10 dargestellt und beschreiben die konkrete Verhaltensänderung sowie die Verinnerlichung und Aufrechterhaltung des neuen Verhaltens (Maurischat, 2001; The Government of The Hong Kong Special Administrative Region: Narcotics Division, 2013). Die Validität der ML wurde durch Hogue et al. bestätigt (Hogue et al., 2010).

3.2.3.4 CANNABIS PROBLEMS QUESTIONNAIRE (CPQ)

Das „Cannabis Problems Questionnaire“, kurz CPQ, gilt als valides und zuverlässiges Maß für cannabisbezogene Probleme von aktuellen Cannabiskonsumierenden. Die 22 Fragen wurden als geschlossene, dichotome Fragen mit den beiden Antwortmöglichkeiten „Ja“ und „Nein“ konzipiert. Berücksichtigt wird der Cannabiskonsum der letzten 3 Monate. Die Fragen können jeweils den 3 Problemgruppen „Physische Konsequenzen“, „Psychische Konsequenzen“ und „Soziale Konsequenzen“ zugeordnet werden (Copeland et al., 2005).

3.2.3.5 SEVERITY OF DEPENDENCE SCALE (SDS)

Der „Severity of Dependence Scale“, kurz SDS, stellt ein kurzes, reliables und valides Screeninginstrument für Cannabisabhängigkeit dar. Das Resultat des SDS korreliert signifikant mit der DSM-IV basierten Diagnosestellung der Cannabisabhängigkeit. Der Fragebogen setzt sich aus 5 Fragen zusammen, die sich auf den Cannabiskonsum der letzten 12 Monate beziehen. Jede Frage wird anhand einer vierstufigen Skala (0- 4) beantwortet. Anschließend werden die Punkte jeder Frage addiert um den SDS-Score (maximal 15 Punkte) zu ermitteln. Die Skalen der Fragen 1 bis 4 beinhalten die 4 Antwortmöglichkeiten 0= „nie oder fast nie“, 1= „manchmal“, 2= „oft“ und 3= „immer oder fast immer“, die Skala der Frage 5 die 4 Antwortmöglichkeiten 0= „nicht schwierig“, 1= „ziemlich schwierig“, 2= „sehr schwierig“ und 3= „unmöglich“ (Steiner et al., 2008). Es existieren unterschiedliche Grenzwerte („Cut-off-Werte“), die zur Unterscheidung zwischen abhängigen und nicht abhängigen Konsumierenden herangezogen werden (Swift et al., 1998). Für diese Arbeit wurden die von Steiner et al. vorgeschlagenen, geschlechtsspezifischen Grenzwerte von 4 Punkten für Männer und 2 Punkten für Frauen verwendet (Steiner et al., 2008).

3.2.4 CANNABINOID-SPIEGELBESTIMMUNG

Die Ethylendiamintetraazetat (EDTA)- Röhren wurden pseudonymisiert per Post in das Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) - Labor Dessau geschickt. Dort wurde durch Zentrifugation Plasma gewonnen. Die Plasmaspiegel der Cannabinoide THC, seines Metaboliten THC- COOH und CBD wurde mittels Tandem- Massenspektrometrie unter Verwendung eines Ultra-Performance-Flüssigkeitschromatographie („UPLC“) - Einlasssystems bestimmt. Durch Verwendung von kleineren Partikeln (1,7 µm) als bei konventioneller Chromatographie (5 µm) führt dieses UPLC- System zu einer höheren chromatographischen Auflösung und somit zu einer höheren Sensitivität und Reliabilität. Die unteren Bestimmungsgrenzen lagen für THC bei 0,1 ng/ml, für THC-COOH bei 0,6 ng/ml und für CBD bei 0,5 ng/ml.

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Für die computer-basierte Datenverarbeitung und die statistische Auswertung wurden „Microsoft® Excel für Mac- Version 16.16.21“ und das Statistikprogramm „IBM® SPSS® Statistics- Version 25“ verwendet.

Als Ergebnisse der deskriptiven Analyse wurden, je nach Fragestellung, absolute und relative Häufigkeiten, Maximal- und Minimalwerte, der arithmetische Mittelwert mit dessen Standardabweichung (*SD*) oder der Median angegeben.

Zum Vergleich von Häufigkeiten zwischen zwei Gruppen fand der Qui-Quadrat (χ^2)- Vierfeldertest Anwendung. Um die Mittelwerte zwischen normalverteilten, unabhängigen Stichproben zu unterscheiden, kam der t-Test zum Einsatz. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde als Alternative zum t-Test für Mittelwertvergleiche bei nicht-normalverteilten, unabhängigen Stichproben verwendet. Um zwei metrische, nicht-normalverteilte Variablen miteinander zu korrelieren, wurde die Rangkorrelation nach Spearman angewandt und neben dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman r_s und dem p -Wert auch das Bestimmtheitsmaß r^2 angegeben.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Demnach galten Ergebnisse mit p -Werten kleiner als 0,05 als statistisch signifikant.

4. ERGEBNISSE

4.1 DESKRIPTIVE ERGEBNISSE

4.1.1 BESCHREIBUNG DES STUDIENKOLLEKTIVS

4.1.1.1 GESCHLECHTS- UND ALTERSVERTEILUNG

Unter den insgesamt 128 im Praxiszentrum opioidsubstituierten Personen befanden sich mit 75% ($n= 96$) deutlich mehr Männer als Frauen (25%, $n= 32$). Das Durchschnittsalter lag bei 45 Jahren ($SD= 9$ Jahre), wobei das Alter der jüngsten Person 21 und das der ältesten 69 Jahre betrug. Mehr als ein Drittel (34%) fiel in die Altersgruppe der 41 - 51-Jährigen. Die Altersverteilung wurde in Abbildung 1 dargestellt.

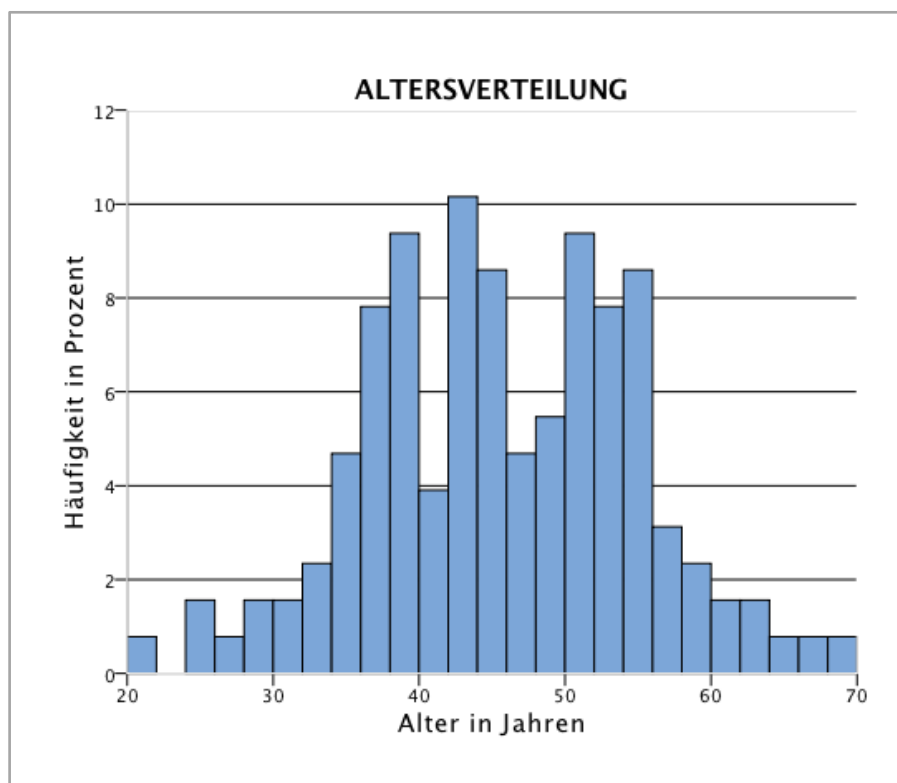


Abbildung 1: Altersverteilung der opioidsubstituierten Personen ($n= 128$)

4.1.1.2 ANTEIL DER CANNABISKONSUMIERENDEN

53 der 128 opioidsubstituierten Personen gaben an, regelmäßig, also mindestens einmal pro Monat, Cannabis zu konsumieren. Dies entspricht einem Anteil von 41% an regelmäßigen Cannabiskonsumierenden. Demgegenüber konsumierten nach eigenen Angaben 75 Personen, also 59%, kein Cannabis.

4.1.1.3 OPIOIDSUBSTITUTIONSMEDIKAMENTE

Die beiden häufigsten verschriebenen Substitutionsmedikamente waren Levomethadon bei 66 Personen (52%) und Buprenorphin bei 41 Personen (32%). Von den restlichen 21 Personen (16%) erhielten 12 (9%) retardiertes Morphin, 5 (4%) das Kombinationspräparat Buprenorphin/ Naloxon und 4 (3%) Methadon.

Abbildung 2 zeigt einen Überblick über die Verteilung der Substitutionsmedikamente im Studienkollektiv.

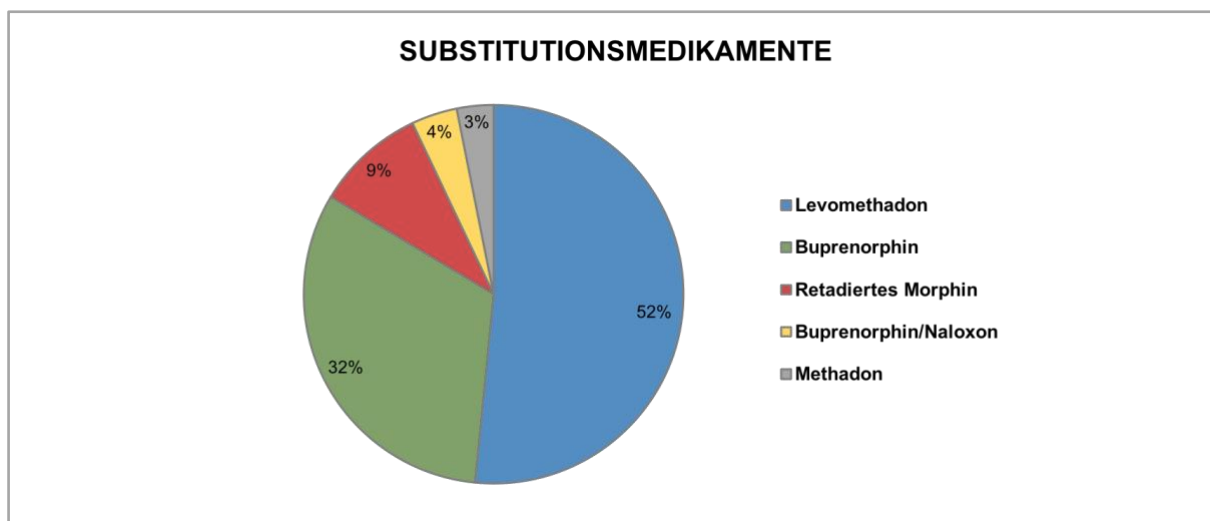


Abbildung 2: Prozentuale Anteile der Substitutionsmedikamente im Studienkollektiv ($n= 128$)

4.1.1.4 KOMORBIDITÄTEN

Neben der Opioidabhängigkeit wurden bei 116 (91%) der 128 Opioidsubstituierten eine oder mehrere Begleiterkrankungen dokumentiert. Durchschnittlich lagen drei weitere Erkrankungen, zwei somatische und eine psychiatrischer Natur, vor. Die häufigsten psychiatrischen Diagnosen fielen mit 32% in die Gruppe der affektiven Störungen. Ein Viertel litt an einer neurotischen Störung und 10% an Schizophrenie.

4.1.2 CANNABISKONSUMMUSTER

Die folgenden Ergebnisse beruhen auf der Auswertung der von 41 der 53 regelmäßigen Cannabiskonsumierenden beantworteten Fragebögen. 12 der 53 regelmäßigen Cannabiskonsumierenden wollten an der Befragung nicht teilnehmen.

4.1.2.1 KONSUMDAUER UND KONSUMBEGINN

Im Durchschnitt konsumierten die befragten Personen seit 24 Jahren Cannabis ($SD = 10$ Jahre). Die kürzeste Konsumdauer lag bei einem Jahr, die längste bei 48 Jahren. Bei Konsumbeginn waren die Befragten durchschnittlich 14 Jahre ($SD = 4$ Jahre) alt. Der früheste Erstkonsum fand mit 12 Jahren statt, der späteste mit 35 Jahren.

4.1.2.2 KONSUMFREQUENZ UND KONSUMMENGE

Von den 41 regelmäßigen Cannabiskonsumierenden gab die überwiegende Mehrheit (80%) täglichen Konsum an. 12% konsumierten wöchentlich und 7% monatlich. Die von den täglichen Cannabiskonsumierenden ($n = 33$) selbst geschätzte Konsummenge pro Tag betrug im Mittel 1 Gramm ($SD = 1$ Gramm).

4.1.2.3 KONSUMIERTE CANNABISPRODUKTE

„Marijuana“ wurde von 90% der Cannabiskonsumierenden konsumiert. Etwas weniger häufig wurde Haschisch (71%) und am seltensten Cannabisöl (15%) konsumiert (Abbildung 3).

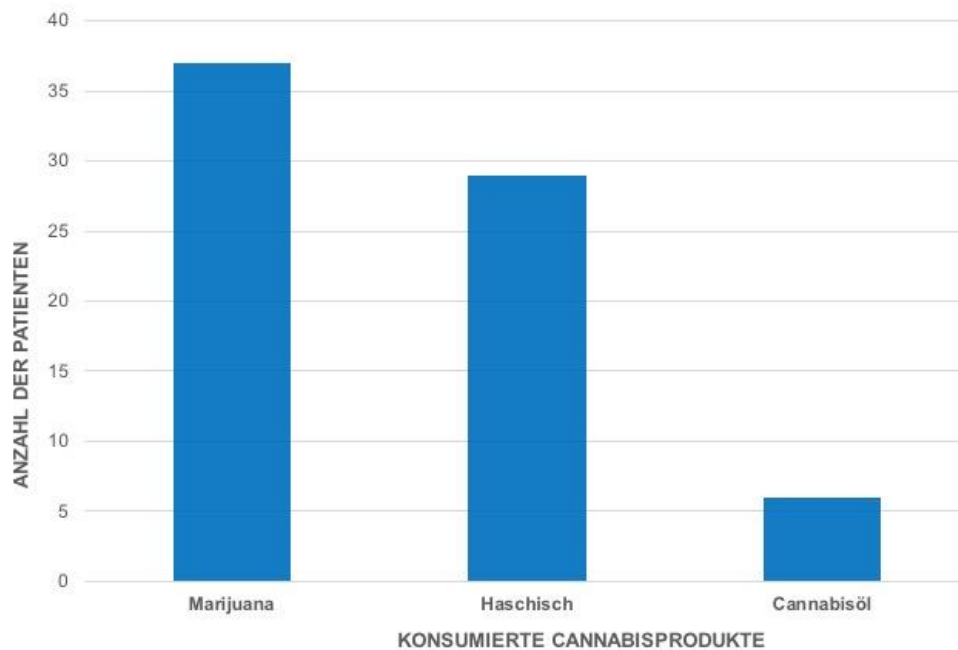


Abbildung 3: Häufigkeit der konsumierten Cannabisprodukte (n= 41)

4.1.2.4 ARTEN DES KONSUMS

Beinahe alle befragten Personen bevorzugten den inhalativen Konsum in Form von Joints (90%), Wasserpfeifen („Bongs“) (20%) oder Pfeifen (10%). Nur eine Person berichtete über oralen Konsum (Abbildung 4).

Im Rahmen des inhalativen Konsums wurde Cannabis von einer überwiegenden Mehrheit (95%) mit Tabak gemischt, 10% konsumierten Cannabis pur. Keiner der Befragten gab die Verwendung eines Tabakersatzmittels an.

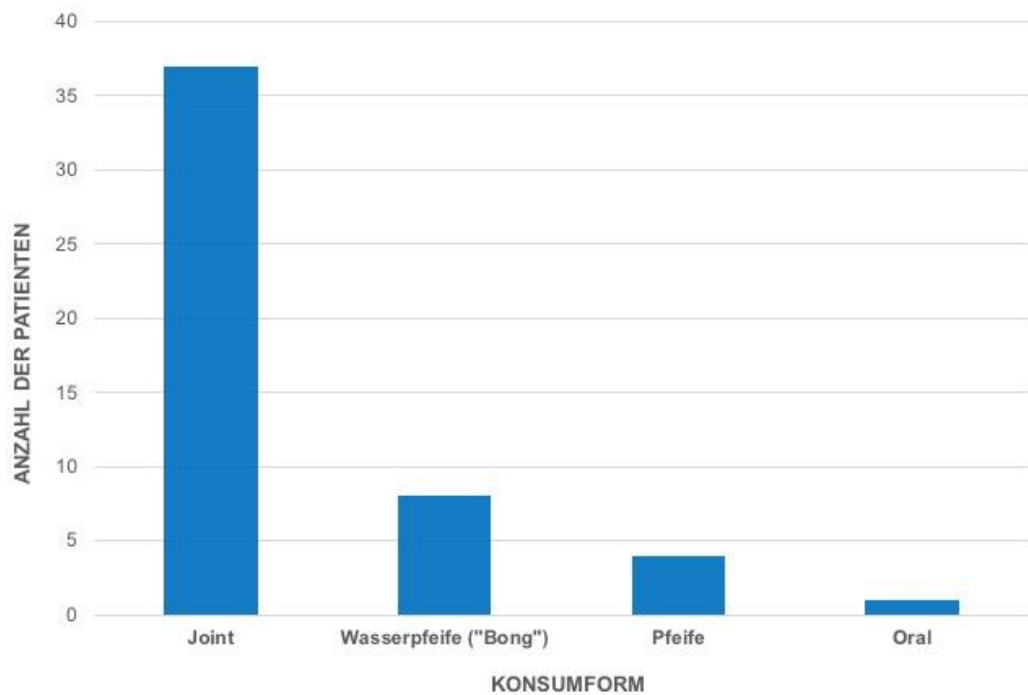


Abbildung 4: Häufigkeit der verschiedenen Konsumformen ($n= 41$)

4.1.2.5 BEZUGSFORM UND MONATLICHE AUSGABEN FÜR CANNABIS

91% der Befragten bezog Cannabis vom Schwarzmarkt. Ein kleiner Teil baute Cannabis selbst an (7%). Eine Person gab an, medizinisches Cannabis verschrieben zu bekommen. Die Verteilung der verschiedenen Cannabisbezugsformen wurde in Abbildung 5 dargestellt.

Die von den Befragten geschätzten monatlichen Ausgaben für Cannabis unterlagen einer großen Spannweite von 0 € bis 650 €. Der Mittelwert betrug 100€ ($SD = 133$ €).

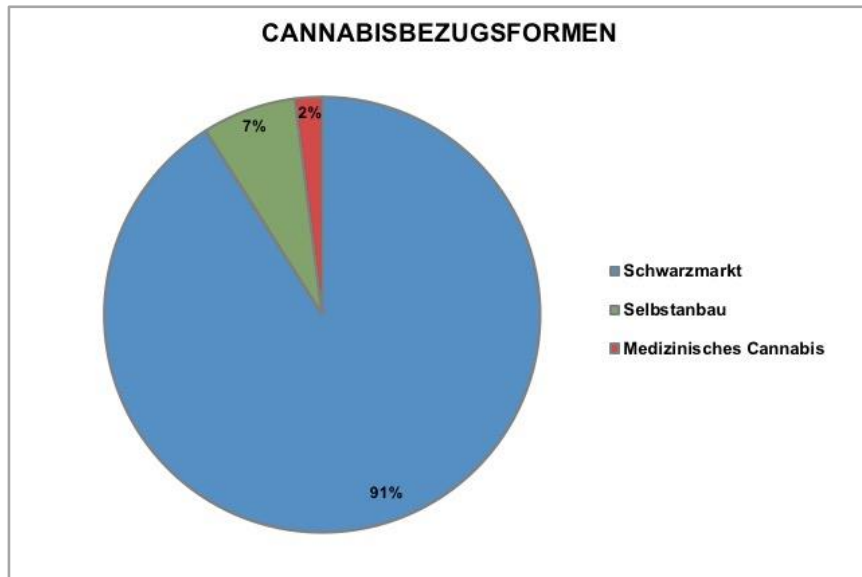


Abbildung 5: Häufigkeit der verschiedenen Cannabisbezugsformen ($n= 41$)

4.1.2.6 NEGATIVE EFFEKTE DES CANNABISKONSUMS

90% der Befragten gab an, negative Effekte des Cannabiskonsums zu verspüren. Die häufigste negative Konsequenz war das Auftreten von Heißhungerattacken (63%). Die Hälfte litt unter Antriebslosigkeit und jeweils 20% an Konzentrationsschwäche und Angstzuständen, welche sie auf Cannabis zurückführten. Respiratorische Symptome wie Husten und Atemnot sowie Herzrasen stellten für jeweils 10% relevante Nebenwirkungen dar.

4.1.2.7 ENTZUGSERSCHEINUNGEN

73% der Befragten bejahte das Auftreten von Cannabisentzugserscheinungen bei Konsumkarenz. Unter die häufigsten genannten Entzugserscheinungen fielen Schlafstörungen (61%), Reizbarkeit und innere Unruhe (jeweils 59%), vermehrtes Schwitzen und das Auftreten von merkwürdigen Träumen (jeweils 34%).

4.1.2.8 BEIKONSUM ZUR OPIOIDSUBSTITUTION

Alle Cannabiskonsumierenden gaben an, Tabakzigaretten (40 Personen) oder E-Zigaretten (1 Person) zu rauchen. 44% konsumierten regelmäßig Alkohol und

41% Benzodiazepine. Die zusätzliche Einnahme des Antikonvulsivums Pregabalin wurde von 22% angegeben. Eine Person nannte Konsum von Heroin und eine weitere konsumierte Amphetamine.

4.1.2.9 KONSUMGRÜNDE

4.1.2.9.1 ERGEBNISSE DES MARIJUANA MOTIVES MEASURE (MMM)

Die im MMM häufigsten genannten Motive für Cannabiskonsum (von mehr als 70% der Befragten mit „meistens“ oder „fast immer/immer“ beantwortet) konnten alle der Kategorie „Verbesserung/Spaß“ zugeordnet werden. Die meist genannten Beweggründe aus dieser Kategorie waren: „weil es mir ein gutes Gefühl gibt“ (92%), „weil ich das Gefühl mag“ (84%), „um „high“ zu werden“ (72%) und „weil es Spaß macht“ (72%). Lediglich die Antwort „weil es aufregend ist“ aus der Kategorie „Verbesserung/Spaß“ wurde mit 10% sehr selten genannt.

Von jeweils 30 - 70% der Befragten wurden Antworten der Kategorien „Gewohnheit“, „Bewältigung“ und „Erweiterung“ mit „meistens“ oder „fast immer/immer“ beantwortet. Diese waren: „aus Gewohnheit“ (56%, „Gewohnheit“) „weil es mir hilft, wenn ich mich deprimiert oder nervös/ängstlich fühle“ (40%, „Bewältigung“) und „um Dinge aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten“ (34%, „Erweiterung“).

Am seltensten wurden Antworten der Kategorien „Soziale Motive“ und „Zugehörigkeit“ als Gründe für den Cannabiskonsum ausgewählt. In der Kategorie „Soziale Motive“ wurden mit 26% bzw. 20% die Motive „weil es Treffen unterhaltsamer macht“ und „um gesellig zu sein“ am häufigsten genannt. Alle Antwortmöglichkeiten der Kategorie „Zugehörigkeit“ wurden von weniger als 10% der Befragten gewählt.

Tabelle 1 zeigt die nach Motivkategorie gegliederten Antworthäufigkeiten des MMM.

KATEGORIEN/ ANTWORTEN	ANTWORTAUSWAHL	
	„Meistens“, „fast immer/immer“	„manchmal“, „selten“, „fast nie/nie“
VERBESSERUNG/SPASS		
„weil es mir ein gutes Gefühl gibt“	92%	8%
„weil ich das Gefühl mag“	84%	16%
„weil es Spaß macht“	72%	28%
„um „high“ zu werden“	72%	28%
„weil es aufregend ist“	10%	90%
GEWOHNHEIT		
„aus Gewohnheit“	56%	44%
„aus Langeweile“	28%	72%
BEWÄLTIGUNG		
„weil es mir hilft, wenn ich deprimiert oder nervös/ängstlich bin“	40%	60%
„um mich aufzumuntern, wenn ich schlecht gelaunt bin“	26%	74%
„um meine Sorgen/Probleme zu vergessen“	20%	80%
ERWEITERUNG		
„um Dinge aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten“	34%	66%
„um meine Wahrnehmung zu erweitern“	22%	78%
„um kreativer zu sein“	18%	82%
„um mich selbst besser kennenzulernen“	12%	88%
„um offener für neue Erfahrungen zu sein“	10%	90%
SOZIALE MOTIVE		
„weil es Treffen unterhaltsamer macht“	26%	74%
„um gesellig zu sein“	20%	80%
„weil ich mich selbstsicherer fühle“	12%	88%
„um besondere Anlässe mit Freunden zu feiern“	10%	90%
„weil es mir hilft eine Party zu genießen“	4%	96%
„weil es Feierlichkeiten/Parties verbessert“	4%	96%
ZUGEHÖRIGKEIT		
„um dazuzugehören“	6%	94%

„um gemocht zu werden“	2%	98%
„um mich nicht ausgeschlossen zu fühlen“	2%	98%
„um nicht veräppelt zu werden“	2%	98%
„weil meine Freunde mich unter Druck setzen Cannabis zu konsumieren“	0%	100%

Tabelle 2: Antworthäufigkeiten des "Marijuana Motives Measure" gegliedert nach 6 Motivgruppen (n=41)

4.1.2.9.2 WEITERE KONSUMGRÜNDE

Weitere Konsumgründe, die in Ergänzung des MMM in geschlossenem und halboffenem Format erhoben wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die häufigsten bejahten Konsumgründe stellten die Bekämpfung von innerer Unruhe (88%) und Stressabbau (66%) dar. 59% der befragten Personen gaben an, durch den Cannabiskonsum eine Verringerung des Verlangens nach Substanzen, vor allem nach Alkohol und Benzodiazepinen, aber auch nach zusätzlichem Heroinkonsum zu spüren. Von der Hälfte der Befragten wurde eine Besserung von Schlafstörungen, von 39% eine Verringerung von Entzugserscheinungen, von 34% ein Unterbrechen von Grübeln und Gedankenkreisen und von 24% eine Schmerzlinderung angegeben.

Zudem konnten noch fehlende Konsumgründe in Form einer offenen Fragestellung genannt werden. „ADHS- Symptomatik“, „Angstsymptomatik“ und „bessere Funktionsfähigkeit im Alltag“ waren die am meisten genannten Antworten.

Gründe für Cannabiskonsum	Häufigkeit „Ja“- Antworten (Personenanzahl /Prozent)	Häufigste Antworten auf halboffene Fragen*
Bekämpfung von innerer Unruhe	36/ 88%	
Stressabbau	27/ 66%	
Verringerung des Verlangens nach Substanzen	24/ 59%	Alkohol: 32% Benzodiazepine: 27% Heroin: 22%

		Opioidsubstitutionsmittel: 10%
Besserung von Schlafstörungen	20/ 49%	
Verringerung von Entzugerscheinungen	16/ 39%	Benzodiazepine: 17% Opioidsubstitutionsmittel: 15% Heroin: 15% Alkohol: 12%
um Grübeln oder Gedankenkreisen zu unterbrechen	14/ 34%	
Linderung von Schmerzen	10/ 24%	
Andere Gründe für Cannabiskonsum:	25/ 61%	ADHS-Symptomatik: 17% Angstsymptomatik: 15% Bessere Funktionsfähigkeit im Alltag: 10%
*in Prozent an Gesamtzahl der Befragten (n= 41)		

Tabelle 3: Antworthäufigkeiten der ergänzenden Fragen über Cannabiskonsumgründe (n= 41)

4.1.2.9.3 GRÜNDE FÜR KONSUMBEGINN

Die Gründe für den Beginn des Cannabiskonsums wurden ebenfalls in geschlossenem und halboffenem Format erhoben.

Als häufigste Gründe für den Konsumbeginn wurden „Neugierde“ von 88% der Befragten, „Zugehörigkeitsgefühl“ von 73% und „Verbesserung der Stimmungslage“ von 29% angegeben. Die Antwortmöglichkeit „Bekämpfung psychotischer Symptome“ wurde von keiner Person bejaht.

Als Konsumgründe in der offenen Fragestellung wurden vordergründig familiäre Probleme genannt („schwierige Familiensituation“: 15%, „Gewalterfahrung in der Kindheit“: 7,3%).

4.1.2.10 BEREITSCHAFT ZUR VERÄNDERUNG DES KONSUMVERHALTENS

4.1.2.10.1 ERGEBNISSE „THE MARIJUANA LADDER“

44% (18 Personen) und damit beinahe die Hälfte der Befragten befand sich im „Stadium der Absichtslosigkeit“ und zeigte somit keine Motivation ihr Cannabiskonsumverhalten zu ändern. 32% (13 Personen) der Cannabiskonsumierenden konnten dem „Stadium der Absichtsbildung“ zugeordnet werden. 17% (7 Personen) war der Anteil derer, die bereits eine Änderung ihres Konsumverhaltens planten und sich somit im „Vorbereitungsstadium“ befanden. Lediglich 7% (2 Personen) gaben an, ihr Konsumverhalten in der Vergangenheit erfolgreich geändert zu haben. Die Ergebnisse der „Marijuana Ladder“ sind in Abbildung 6 abgebildet.

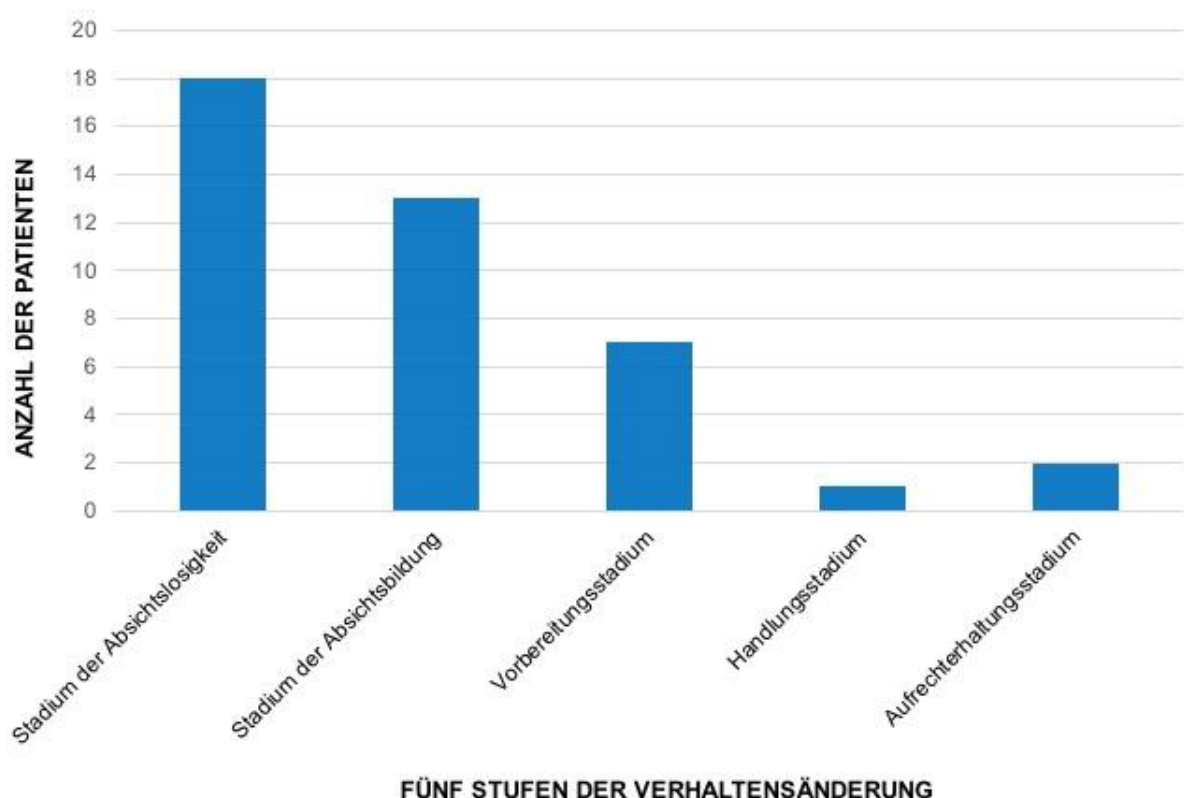


Abbildung 6: Ergebnisse der „Marijuana Ladder“: Anzahl der Personen ($n= 41$) in den jeweiligen Veränderungsstadien

4.1.2.10.2 BEREITSCHAFT ZUR ORALEN EINNAHME VON MEDIZINISCHEM CANNABIS

Die Frage „Ist für Sie eine Einnahme von medizinischem Cannabis in Tablettenform vorstellbar?“ beantwortete die Hälfte der befragten Personen (46%) mit „Ja“. Ein Viertel konnte sich eine orale Einnahme von verschriebenem Cannabis nicht vorstellen. 29% wählte die Antwortmöglichkeit „weiß nicht“.

4.1.2.11 CANNABISBEZOGENE PROBLEME

4.1.2.11.1 ERGEBNISSE DES „CANNABIS PROBLEMS QUESTIONNAIRE“

Die häufigsten Probleme der Befragten konnten der Kategorie „Soziale Konsequenzen“ zugeordnet werden. 85%, also 35 der 41 Befragten, hatten in der Vergangenheit wegen ihres Cannabiskonsums Probleme mit der Polizei. 42% gaben an, mehr Zeit mit cannabisrauchenden Freunden zu verbringen als mit anderen Freunden und 39% fühlten sich nach dem Cannabiskonsum weniger gesellig.

Als vorrangige psychische Konsequenzen führten 39% Motivationsprobleme und 36% eine deprimierte Stimmung an.

20% verspürten nach dem Konsum von Cannabis körperliche Beschwerden.

4.1.2.12 CANNABISABHÄNGIGKEIT

4.1.2.12.1 ERGEBNISSE „SEVERITY-OF-DEPENDENCE-SCALE“

Zwei Drittel (67%) der insgesamt 34 männlichen Cannabiskonsumenten und knapp die Hälfte (57%) der 7 cannabis konsumierenden Frauen erfüllten nach dem SDS die Kriterien einer Cannabisabhängigkeit. Hierfür fanden die geschlechtsspezifischen Cut-off-Werte (Männer ≥ 4 Punkte, Frauen ≥ 2 Punkte) Anwendung. Insgesamt galten nach dem SDS 73% der

Cannabiskonsumierenden und somit 30% der 128 opioidsubstituierten Personen als cannabisabhängig (Abbildung 7).

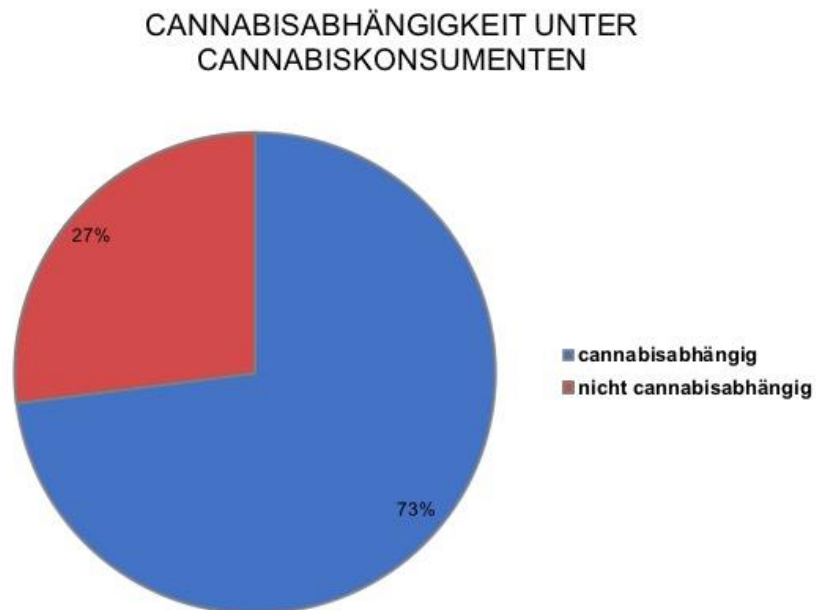


Abbildung 7: Anteil der cannabisabhängigen Personen unter den Cannabiskonsumierenden (n= 41)

4.1.3 CANNABINOIDSPIEGEL

Bei 38 der 41 Befragten wurden die Cannabinoid-Spiegel im Blut bestimmt. Der Mittelwert der THC- und THC-COOH-Werte lag bei 4,14 ng/ml ($SD= 6,26$ ng/ml) beziehungsweise bei 29,80 mg/ml ($SD= 105,88$ ng/ml). Beide Werte unterlagen einer großen Spannweite (siehe Tabelle 3). Bei 6 Personen lag der THC- Plasmaspiegel und bei 3 Personen der THC- COOH- Plasmaspiegel unter der Nachweisgrenze (THC: 0,1 ng/ml, THC-COOH: 0,6 ng/ml). 45% der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden wiesen einen THC- Plasmaspiegel über 2 ng/ml auf, was als Hinweis auf eine kürzliche Cannabisexposition gedeutet werden kann (siehe Einleitung „Metabolisierung von Cannabinoiden“). THC-COOH- Plasmaspiegel von über 45,8 ng/ml sprechen laut Huestis 2005 für regelmäßigen Cannabiskonsum (siehe Einleitung „Metabolisierung von Cannabinoiden“) und wurden bei 42% der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden nachgewiesen.

Bei einer überwiegenden Mehrheit von 30 Personen (73%) lag der CBD-Plasmaspiegel unter der Nachweisgrenze von 0,5 ng/ml. Die CBD-Werte der übrigen 8 Personen reichten von 0,68 ng/ml bis 6,65 ng/ml bei einem Mittelwert von 0,47 ng/ml ($SD= 1,24$).

	THC (ng/ml)	THC-COOH (ng/ml)	CBD (ng/ml)
Nachweisgrenze	0,1	0,6	0,5
Arithmetisches Mittel	4,14	69,15	0,47
Median	1,65	29,80	0,00
Standardabweichung	6,26	105,88	1,24
Minimum- Maximum	0,14 - 29,50	2,90 - 502,00	0,68 – 6,65

Tabelle 4: Überblick der Cannabinoid-Plasmaspiegel ($n= 38$)

4.2 EXPLORATIVE DATENANALYSE

4.2.1 VERGLEICH ZWISCHEN CANNABISKONSUMIERENDEN UND NICHT-KONSUMIERENDEN

4.2.1.1 GESCHLECHT

Unter den 53 cannabiskonsumierenden Personen befanden sich 44 Männer (83%) und 9 Frauen (17%), während 52 Männer (69%) und 23 Frauen (31%) Cannabiskonsum verneinten. Dieser Unterschied der Geschlechterverteilung in den beiden Konsumgruppen war statistisch nicht signifikant ($p= 0,098$). Abbildung 8 verdeutlicht den Anteil von Männern und Frauen in den beiden Cannabiskonsumgruppen.

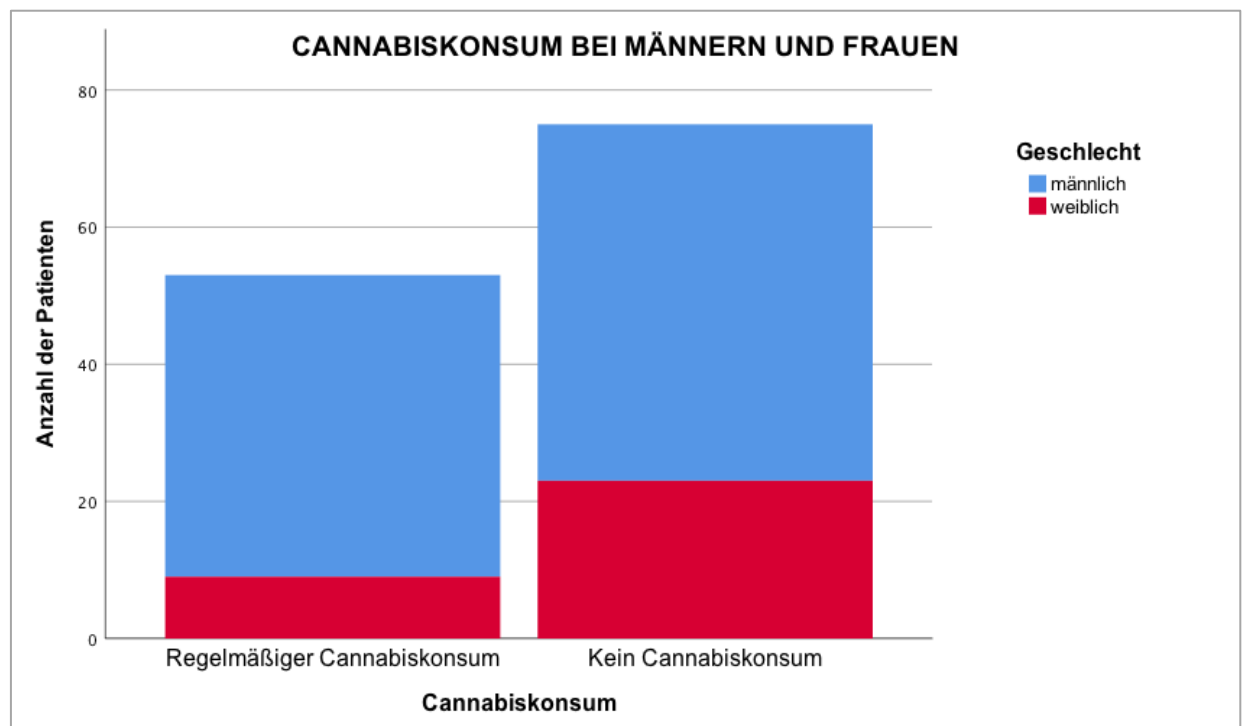


Abbildung 8: Geschlechterverteilung in der Gruppe der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden ($n= 53$) und in der Gruppe der Nicht-Cannabiskonsumierenden ($n= 75$) ($p= 0,098$)

4.2.1.2 ALTER

Das mittlere Alter betrug in beiden Cannabiskonsumgruppen 45 Jahre mit einer Standardabweichung von jeweils 9 Jahren. Es lag kein signifikanter Altersunterschied zwischen Cannabiskonsumierenden und Nicht-Konsumierenden vor ($p= 0,892$).

4.2.1.3 KOMORBIDITÄTEN

Die Unterschiede in der Gesamtdiagnosezahl ($p= 0,732$) sowie in der Anzahl somatischer ($p= 0,618$) und psychiatrischer Begleiterkrankungen ($p= 0,967$) zwischen cannabiskonsumierenden und nicht-konsumierenden Personen waren statistisch nicht signifikant.

4.2.2 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CANNABISKONSUM UND OPOIDSUBSTITUTION

Um opioidsubstituierte Personen mit klinisch relevantem Cannabiskonsum mit jenen ohne einen solchen zu vergleichen, wurde in weiterer Folge nicht die Konsumfrequenz, sondern die Cannabisabhängigkeit nach SDS als Unterscheidungskriterium herangezogen. Dies sollte die Homogenität in der jeweiligen Gruppe fördern.

Bei Auswertungen von Variablen, die für alle opioidsubstituierten Personen des Praxiszentrums vorlagen, wurde jenen ohne Cannabiskonsum ein SDS-Score von 0 Punkten verliehen, was sie der Gruppe der Nicht-Cannabisabhängigen zuordnete.

4.2.2.1 SUBSTITUTIONSMEDIKAMENTE

Levomethadon und Buprenorphin sind sowohl unter Cannabisabhängigen als auch unter Nicht-Abhängigen die häufigsten Opioidsubstitutionsmedikamente.

Die übrigen Substitutionsmedikamente (retardiertes Morphin, Buprenorphin/Naloxon, Methadon) wurden aufgrund ihrer geringen Fallzahl zu einer Substitutionsmedikamentengruppe („Sonstige“) zusammengefasst.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Anteilen der drei Substitutionsmedikamentengruppen zwischen cannabisabhängigen und nicht-abhängigen Personen ($p= 0,03$). In Abbildung 9 wurde veranschaulicht, dass unter den cannabisabhängigen Personen der Anteil der Buprenorphin-Substitution höher und der Anteil der Substitution mit Levomethadon und „Sonstigen Substitutionsmitteln“ geringer als in der Gruppe der Nicht-Cannabisabhängigen ist.

Umgekehrt war der Anteil der Cannabisabhängigkeit mit 42% unter den mit Buprenorphin substituierten Personen ($n= 36$) signifikant höher als unter den mit Levomethadon ($n= 60$) Substituierten mit 20% ($p= 0,030$).

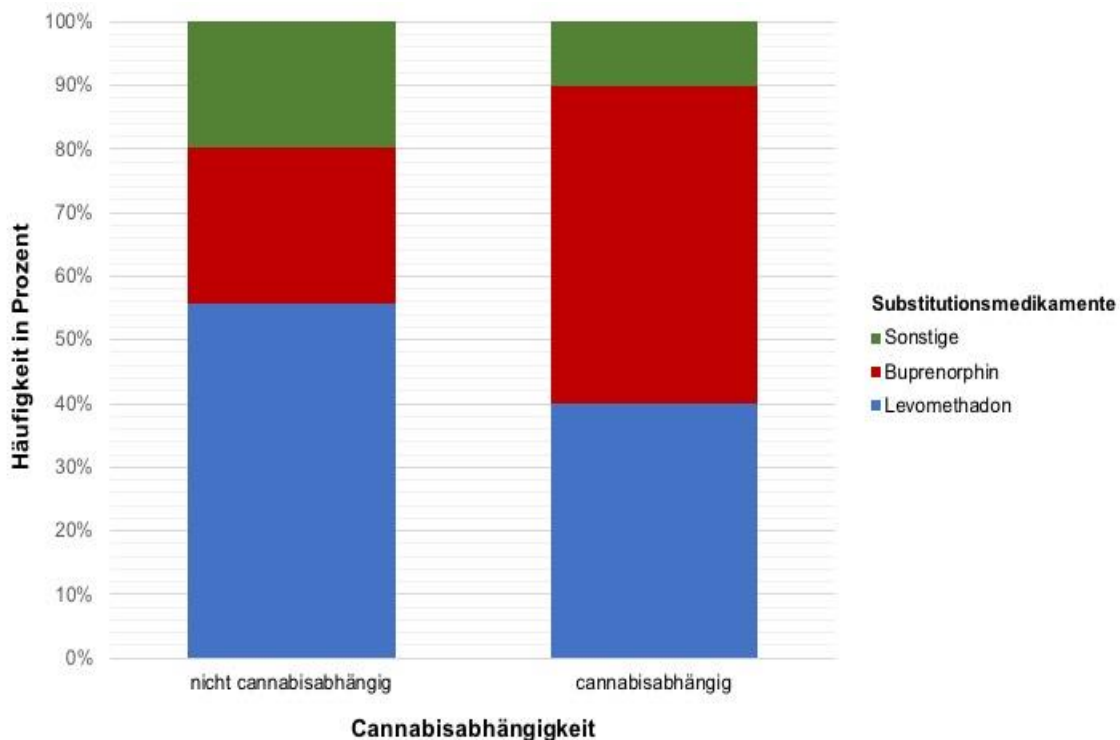


Abbildung 9: Verteilung der Substitutionsmedikamente unter cannabisabhängigen ($n= 30$) und nicht-abhängigen Personen ($n= 86$) ($p= 0,03$)

4.2.2.2 EINFLUSS DER CANNABISABHÄNGIGKEIT AUF DIE SUBSTITUTIONSDOSIS

Bei Personen, die Levomethadon als Substitutionsmittel erhielten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Levomethadondosierung zwischen cannabisabhängigen und nicht-abhängigen Personen. Cannabisabhängige wiesen mit einer mittleren Levomethadondosis von 59,6 mg eine signifikant höhere Substitutionsdosis auf als Nicht- Cannabisabhängige mit einer mittleren Levomethadondosis von 42,6 mg ($p= 0,031$). Zwischen den cannabisabhängigen und nicht- abhängigen Buprenorphin-Substituierten zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,865$).

4.2.2.3 CANNABINOID-PLASMASPIEGEL

Unter cannabisabhängigen Personen fanden sich signifikant höhere THC- und THC-COOH-Plasmaspiegel ($p= 0,003$, $p= 0,002$) als unter Nicht-Cannabisabhängigen. Die Höhe der CBD-Spiegel unterschied sich nicht signifikant.

Zudem bestand ein signifikanter Unterschied in den Cannabinoid-Plasmaspiegel zwischen cannabisabhängigen Levomethadon ($n= 12$) - und Buprenorphin-Substituierten ($n= 15$), welcher in Abbildung 10 verdeutlicht wurde. Mit einem mittleren THC-Plasmaspiegel von 8,16 ng/ml und einem mittlerem THC-COOH-Plasmaspiegel von 103,65 ng/ml wiesen Levomethadon- Substituierte höhere Werte auf als mit Buprenorphin substituierte Personen mit einem mittleren THC-Wert von 1,85 ng/ml und einem mittleren THC-COOH-Wert von 29,80 ng/ml ($p= 0,031$, $p= 0,019$). In den CBD- Plasmaspiegeln bestanden keine Unterschiede zwischen cannabisabhängigen Buprenorphin- und Levomethadon-Substituierten.

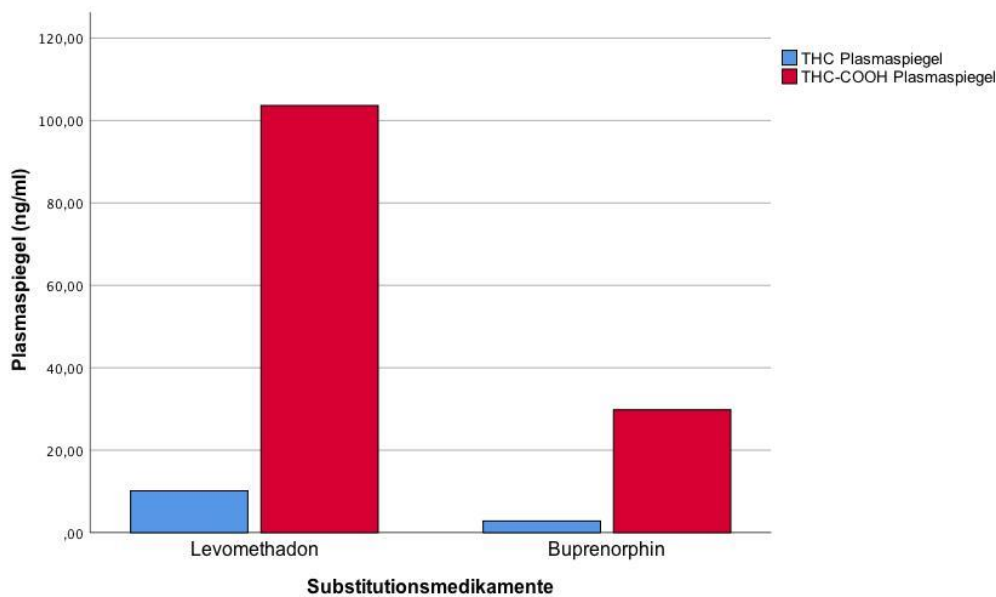


Abbildung 10: Vergleich der THC- und THC-COOH Medianwerte von cannabisabhängigen Levomethadon ($n= 12$) - und Buprenorphin-Substituierten ($n= 15$) ($p= 0,031$, $p= 0,019$)

4.2.2.4 KORRELATION ZWISCHEN CANNABINOIDSPIEGEL UND SUBSTITUTIONSDOSIS

Der THC- Langzeitmarker THC-COOH korrelierte signifikant negativ mit der Levomethadondosis bei cannabisabhängigen Personen ($p= 0,038$) (Abbildung 11). Bei cannabisabhängigen Buprenorphin- Substituierten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen THC-COOH- Plasmaspiegeln und der Buprenorphindosis gefunden werden ($p= 0,728$). (Abbildung 12) Der CBD-Plasmaspiegel korrelierte nicht signifikant mit der Levomethadon ($p= 0,609$) - und Buprenorphindosis ($p= 0,676$).

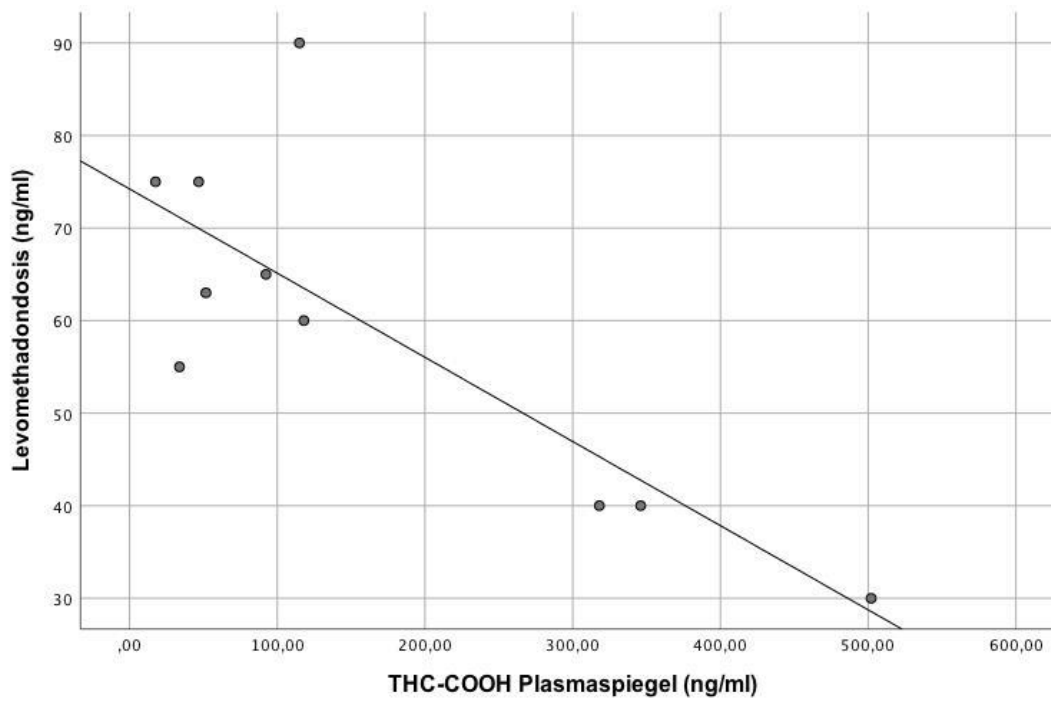


Abbildung 11: Signifikant negative Korrelation von Levomethadondosis und THC-COOH- Plasmaspiegel bei cannabisabhängigen Levomethadon-Substituierten ($n= 12$, $p= 0,038$, $r_s= -0,659$, $r^2= 0,434$)

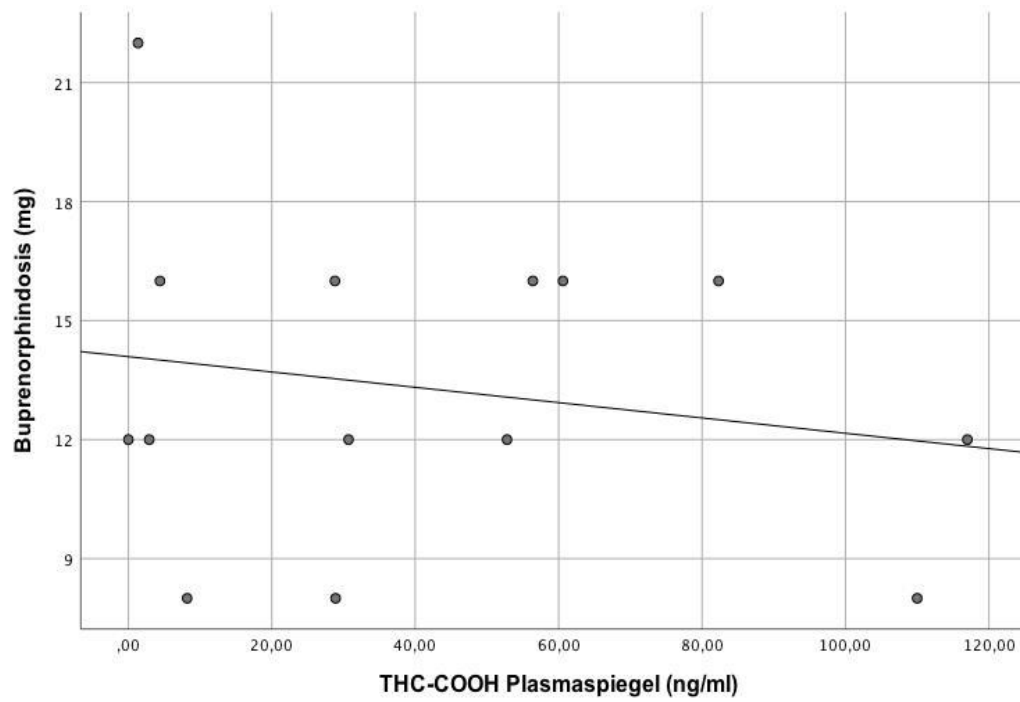


Abbildung 12: Nicht signifikante Korrelation von Buprenorphindosis und THC-COOH- Plasmaspiegel bei cannabisabhängigen Buprenorphin-Substituierten ($n=15$, $p=0,676$, $r_s=-0,123$, $r^2=0,015$)

4.2.3 VERGLEICH DER CANNABISKONSUMMUSTER ZWISCHEN CANNABISABHÄNGIGEN LEVOMETHADON- UND BUPRENORPHINSUBSTITUIERTEN PERSONEN

4.2.3.1 CANNABISKONSUMMOTIVE

Cannabisabhängige Levomethadon- Substituierte gaben signifikant häufiger die „Verringerung des Verlangens nach Substanzen“ („Craving“) als Grund ihres Cannabiskonsums an als cannabisabhängige Buprenorphin-Substituierte ($p=0,029$). 92% der cannabisabhängigen, mit Levomethadon substituierten Personen ($n= 12$) nannten „Craving“ als Konsumgrund für Cannabis. Der Anteil unter den cannabisabhängigen Buprenorphin-Substituierten ($n= 15$) war mit 47% geringer.

4.2.3.2 BEREITSCHAFT ZUR VERÄNDERUNG DES KONSUMVERHALTENS

4.2.3.2.1 VERÄNDERUNGSSKALA

Zwischen den cannabisabhängigen Buprenorphin- und Levomethadon-substituierten Personen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Stadien der Veränderungsskala vernommen werden.

Unter allen Cannabiskonsumierenden (cannabisabhängig + nicht-cannabisabhängig) befand sich jedoch mit 32% ein signifikant ($p= 0,043$) höherer Anteil Buprenorphin- Substituierter im „Vorbereitungsstadium“ der Veränderungsskala als Levomethadon- Substituierte (5,6%).

4.2.3.2.2 BEREITSCHAFT ZUR SUBSTITUTION

Eine orale Substitution von Cannabis konnten sich 4 der 12 cannabisabhängigen, Levomethadon- und 8 der 15 cannabisabhängigen Buprenorphin-Substituierten vorstellen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p= 0,461$).

5. DISKUSSION

Seit 2017 ist die medizinische Verschreibung von Cannabis in Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Die Frage, ob Cannabinoide einen therapeutischen Nutzen bei Opioidabhängigkeit bieten, ist aufgrund der inkonsistenten Datenlage noch nicht abschließend geklärt. Dies und die begrenzte Kenntnis über das Cannabiskonsumverhalten opioidsubstituierter Personen bildeten die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Wir untersuchten in einem Kollektiv von 128 ambulant opioidsubstituierten Personen die Prävalenz des Cannabiskonsums sowie Häufigkeit und Dosierung der verschiedenen Opioidsubstitutionsmedikamente. In der Gruppe der Cannabiskonsumierenden wurden in Form von fragebogenbasierten Interviews Cannabiskonsumgewohnheiten erhoben sowie Cannabinoid- Plasmaspiegel bestimmt. Dabei wurde auch auf die Frage nach einer möglichen Beeinflussung der Opioidabhängigkeit durch Cannabinoide eingegangen.

5.1 PRÄVALENZ DES CANNABISKONSUMS UND DER CANNABISABHÄNGIGKEIT

In der Literatur wird der Anteil der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden unter den opioidsubstituierten Personen auf 50% geschätzt, 50-mal höher als in der erwachsenen Normalbevölkerung (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019).

Die aus unserer Studie hervorgehende Prävalenz von 41% bestätigt einen deutlich häufigeren Cannabiskonsum unter Opioidsubstituierten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung und liegt damit geringfügig unter den bisher in der Literatur beschriebenen 50%. Bei etwas mehr als zwei Drittel der Konsumierenden (73%) konnte nach SDS-Kriterien eine Cannabisabhängigkeit festgestellt werden. Insgesamt waren somit 30% der 128 opioidsubstituierten Personen cannabisabhängig.

Über die Gründe dieser deutlich erhöhten Zahl an Cannabiskonsumierenden unter opioidsubstituierten Personen kann nach derzeitigem Wissenstand nur gemutmaßt werden. Zunächst wäre die grundsätzlich erhöhte Vulnerabilität für

Abhängigkeitserkrankungen als Begründung denkbar (Wedekind et al., 2010). Für die Theorie der „Selbstmedikation“ als bedeutende Ursache des erhöhten Cannabiskonsums bei Personen unter OST sprechen zum einen die hohe Prävalenz für weitere psychiatrische Erkrankungen wie Angst-, affektive und psychotische Störungen sowie das signifikant höhere Auftreten von somatischer Multimorbidität bei Opioidsubstituierten (Wedekind et al., 2010; Arnold-Reed et al., 2014). Zudem unterstützen die in dieser Studie genannten und im folgenden Unterpunkt diskutierten Cannabiskonsummotive opioidsubstituierter Personen und deren Unterschiede zur cannabiskonsumierenden Normalbevölkerung diese These.

5.2 CANNABISKONSUMMUSTER

Über Cannabiskonsumformen und -motive opioidsubstituierter Personen liegen derzeit noch keine Daten vor. Die diesbezüglich aus dieser Studie hervorgehenden Ergebnisse wurden im Folgenden mit Cannabiskonsummustern von Cannabiskonsumierenden aus der Normalbevölkerung verglichen.

Die von uns eruierten Cannabiskonsumformen opioidsubstituierter Personen decken sich mit Daten aus der cannabiskonsumierenden Normalbevölkerung. Demnach wird Cannabis am häufigsten in Form von Marijuana und Haschisch sowie inhalativ konsumiert (Hoch et al., 2011).

Die in dieser Arbeit ermittelten Cannabiskonsummotive opioidsubstituierter Personen unterschieden sich in mehreren Aspekten von Konsumgründen der Normalbevölkerung. In der bereits in der Einleitung erwähnten Studie über Cannabiskonsumgründe deutscher Studierender (Schumacher, 2017) standen soziale Motive (84%) im Vordergrund, wohingegen soziale Motive mit 26% und Zugehörigkeitsgefühl mit nur 6% bei opioidsubstituierten Personen eine untergeordnete Rolle zu spielen schienen. „Entspannung“ und „Genuss“ entsprachen in unserem Antwortformat weitgehend den Antworten „Verbesserung des Wohlbefindens/Spaß am Konsum“ und „Stressabbau“ und wurden sowohl von den Studierenden (73%) als auch von den opioidsubstituierten Personen (92% und 66%) häufig genannt. Die Antwortmöglichkeiten „medizinischer Nutzen“ (10%) und „Depressionen“ (8%) wurden am wenigsten häufig von den Studierenden gewählt (Schumacher,

2017).

Dass Cannabis von opioidsubstituierten Personen deutlich häufiger zur Bewältigung deprimierter/ ängstlicher Stimmung (40%), innerer Unruhe (88%), Entzugserscheinungen (39%) sowie zur Reduktion des Verlangens nach abhängigkeiterzeugenden Substanzen (59%) und vordergründig nicht aufgrund sozialer Gründe konsumiert wurde, unterstützt die Relevanz der bereits in diesem Kapitel erwähnten „Selbstmedikationstheorie“ in dieser Gruppe. Einen Erklärungsansatz für die geringere Relevanz von Zugehörigkeitsgefühl und sozialen Motiven als Konsumgründe opioidsubstituierter Personen könnte die Bedürfnispyramide nach Maslow (Maslow, 1943) liefern. Das Konzept beschreibt eine hierarchische Strukturierung von menschlichen Bedürfnissen, wonach erst nach Befriedigung von Grund- und Sicherheitsbedürfnissen die Erfüllung sozialer Bedürfnisse angestrebt wird. Demnach scheint bei Opioidsubstituierten mit der Bewältigung deprimierter oder ängstlicher Stimmung sowie innerlicher Unruhe und der Reduktion des Suchtverlangens durch Cannabis die Grundbedürfnisbefriedigung im Vordergrund zu stehen. Demgegenüber lässt die hohe Relevanz von sozialen Gründen für Cannabiskonsum in der studentischen Vergleichspopulation auf bereits befriedigte Grundbedürfnisse schließen, ein Zustand der für mitteleuropäische Studierende plausibel erscheint.

Des Weiteren weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass Cannabis von opioidsubstituierten Personen zu einem relevanten Teil (von 60%) als „Ersatz“ für abhängigkeiterzeugende Substanzen konsumiert wird. Ein Drittel unseres Studienkollektivs nahm eine Reduktion des Opioidverlangens durch Cannabis wahr, was durch ähnliche pharmakologische Effekte der beiden Substanzen erklärt werden könnte (siehe Einleitung „Cannabis und Opioide“). Dass die übrigen zwei Drittel jedoch keinen Einfluss des Cannabiskonsums auf das Opioidverlangen angaben, deutete jedoch auch auf große individuelle Unterschiede zwischen den opioidsubstituierten Personen hin.

Bezüglich der Linderung von Opioidentzugserscheinungen durch Cannabis, welche ebenso von einem Drittel unseres Studienkollektivs angegeben wurde, können auch keine generalisierbaren Aussagen getroffen werden. Ähnlich wie die Studie von Hermann et al., in welcher die Hälfte der Befragten eine Verminderung der Opioidentzugserscheinungen durch Cannabis angab, jedoch

37% bzw. 15% eine Verschlechterung oder keine Wirkung auf die Schwere des Opioidentzugs wahrnehmen konnten (Hermann et al., 2005), wiesen auch unsere Ergebnisse auf interindividuellen Unterschiede bezüglich der Auswirkungen von Cannabiskonsum auf Opioidentzugserscheinungen hin.

Das mit Abstand häufigste, von 85% der Befragten, genannte Problem des Cannabiskonsums stellten die Illegalität und die damit verbundenen Konflikte mit der Polizei dar. Die Bezugsformen von Cannabis in der befragten Gruppe beschränkten sich größtenteils auf den Schwarzmarkt. Lediglich eine Person baute Cannabis selbst an und eine weitere erhielt medizinisch verschriebenes Cannabis.

Der verschwindend geringe Anteil des medizinisch verschriebenen und somit „legalen“ Cannabis unter opioidsubstituierten Personen ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die heterogene Datenlage bezüglich des Einflusses von Cannabinoiden auf die Opioidabhängigkeit und die daraus resultierende Unsicherheit aufseiten des suchtmmedizinischen Personals zurückzuführen. Illegalität und damit potentiell einhergehende Gefängnisaufenthalte stellen unter anderem aufgrund der Gefährdung des OST-Erfolgs ein besonderes Problem für die Gruppe der Opioidsubstituierten dar. Laut einem 2018 veröffentlichten Berichts des Robert-Koch-Instituts ist der Zugang zur OST- Therapie in deutschen Justizvollzugsanstalten nicht flächendeckend gewährleistet. Nur 10% der Opioidabhängigen würden demnach eine angemessene Substitution in Haft erhalten. Vermehrter illegaler Drogenkonsum sowie damit einhergehende höhere Raten an Infektionskrankheiten sind die Folge (Robert Koch Institut, 2018). Darüber hinaus ist eine hohe Abstinenzorientierung der Behandlung, wie bereits in der Einleitung unter „Opioidsubstitutionstherapie“ erwähnt, mit frühzeitigem Tod und Therapieabbruch vergesellschaftet (Wittchen et al., 2011).

Unter der Annahme einer positiven Auswirkung des Cannabiskonsums auf das Opioidsuchtverhalten wäre eine Substitutionstherapie mit Cannabis in oraler Form erwägenswert, um die Illegalität des Cannabiskonsums und die einhergehenden Probleme zu reduzieren. Konkret könnte im Rahmen einer klinischen Studie bei Suchtkranken unter OST untersucht werden, ob sich durch orale Cannabissubstitution die Anzahl beziehungsweise die Dauer von Gefängnisaufenthalten signifikant reduzieren ließen.

Über die Akzeptanz einer oralen anstatt einer inhalativen Cannabis-

Einnahmeform liegen unter opioidsubstituierten Personen bisher noch keine Daten vor. In unserem Studienkollektiv war die orale Einnahme von medizinischem Cannabis für die Hälfte der Befragten vorstellbar. Eine damit einhergehende Unsicherheit wurde durch die von einem Viertel gewählte Antwortmöglichkeit „weiß nicht“ zum Ausdruck gebracht. Lediglich ein weiteres Viertel konnte sich eine orale Einnahme von medizinischem Cannabis nicht vorstellen. Sollte sich jedoch die orale Darreichungsform im Gegensatz zur Cannabisinhalation als hinderlich für die Akzeptanz bei Suchtkranken unter OST erweisen, wäre es denkbar, die in diesem Absatz angeregte klinische Studie um einen Studienarm mit inhalativem Cannabiskonsum zu ergänzen.

5.3 CANNABINOIDSPIEGEL

Die bei 73% der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden unter der Nachweisgrenze gelegenen CBD- Plasmaspiegel wiesen auf einen niedrigen CBD- Gehalt der konsumierten Cannabisprodukte hin.

Bei der Hälfte der regelmäßigen Cannabiskonsumierenden konnte durch die Höhe der THC- Plasmaspiegel eine kürzliche Cannabisexposition angenommen werden. Bei etwas mehr als der Hälfte der in unserer Studie als regelmäßige Cannabiskonsumierende identifizierten Personen deutete der im Plasma gemessene THC-COOH- Wert (nach einem Grenzwert von Huestis 2005) nicht auf einen regelmäßigen Cannabiskonsum hin. Dies kann einerseits auf einer unterschiedlichen Definition von „regelmäßigem Konsum“ beruhen, der in unserer Studie mit mindestens einmal monatlich und in der Studie von Huestis nicht näher definiert wurde. Zudem sind große Unterschiede in den Cannabinoidkonzentrationen des konsumierten Cannabis wahrscheinlich, sodass eine hohe Konsumfrequenz nicht unbedingt mit einem hohen Plasmaspiegel einhergeht.

5.4 VERGLEICH ZWISCHEN CANNABISKONSUMIERENDEN UND NICHT-KONSUMIERENDEN

Entgegen des in der Literatur berichteten höheren Männeranteils unter Cannabiskonsumierenden sowie der höheren Prävalenz des Cannabiskonsums

bei jungen Menschen zwischen 15 und 24 Jahren (Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht, 2019), konnten wir keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechter- und Altersverteilung zwischen opioidsubstituierten Cannabiskonsumierenden und Nicht-Konsumierenden feststellen. Der Männeranteil war in beiden Cannabiskonsumgruppen deutlich erhöht und das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei 45 Jahren. Zurückzuführen ist dies vermutlich auf die selektionierte Population der opioidsubstituierten Personen, die sich sowohl durch einen höheren Männeranteil, als auch durch ein geringfügig höheres Durchschnittsalter von der Normalbevölkerung unterscheidet.

Zudem ließ sich kein Unterschied in der Gesamtdiagnosezahl sowie in der Anzahl somatischer und psychiatrischer Begleiterkrankungen zwischen den beiden Cannabiskonsumgruppen nachweisen. Auch dieses Ergebnis lässt sich vermutlich mit der bereits erwähnten höheren Prävalenz von psychiatrischen und somatischen Erkrankungen unter opioidsubstituierten Personen erklären.

5.5 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN CANNABISKONSUM UND OPIOIDSUBSTITUTION

In der bisherigen Literatur wurde nicht auf mögliche charakteristische Cannabiskonsumverhaltensmuster unter unterschiedlicher Opioidsubstitutionstherapie eingegangen. Die vorliegende Studie lieferte erste Hinweise auf Unterschiede in Prävalenz, Stärke und Motiven des Cannabiskonsums zwischen Levomethadon- und Buprenorphin-Substituierten.

Wir konnten zeigen, dass Cannabisabhängige signifikant häufiger Buprenorphin und seltener Levomethadon als Substitutionsmedikament erhielten als Nicht-Cannabisabhängige. Umgekehrt waren mit Buprenorphin substituierte Personen signifikant häufiger cannabisabhängig als Levomethadon-Substituierte. Ein möglicher Erklärungsansatz dieses Resultats wäre das unterschiedlich Wirk- und Nebenwirkungsprofil der beiden Substitutionsmedikamente. Das durch Buprenorphin hervorgerufene, klare Zustandsbild sowie die Antriebssteigerung stellen für viele Opioidsubstituierte unangenehme Wirkungen dieses Substitutionsmedikaments dar (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2005), welche möglicherweise durch die dämpfende

Wirkung von Cannabis in ihrer Stärke reduziert werden können. Die häufigere Prävalenz des klinisch relevanten Cannabiskonsums unter Buprenorphin-Substituierten könnte somit mit der Bekämpfung bekannter Buprenorphin-Nebenwirkungen in Zusammenhang stehen und ebenso als „Selbstmedikation“ gesehen werden.

Betrachtet man in weiterer Folge lediglich cannabisabhängige Personen, so zeigte sich folgendes Bild:

Obwohl Levomethadon- Substituierte seltener als Buprenorphin- Substituierte klinisch relevanten Cannabiskonsum betrieben, schienen diejenigen Levomethadon- Substituierten, die Cannabis konsumierten, intensiver zu konsumieren. Diese Annahme beruht auf den signifikant höheren THC- und Langzeit- THC- COOH- Plasmaspiegelwerten bei cannabisabhängigen Levomethadon- Substituierten als bei cannabisabhängigen Buprenorphin-Substituierten. Cannabisabhängige Levomethadon- Substituierte wiesen außerdem höhere Opioidsstitutionsdosen auf als nicht cannabisabhängige Personen und schienen somit schwerer opioidabhängig zu sein. Zwischen den cannabisabhängigen und nicht-abhängigen Buprenorphin- Substituierten zeigte sich kein Unterschied in der Opioidsstitutionsdosis. Cannabisabhängige Levomethadon- Substituierte konsumierten signifikant häufiger Cannabis zur „Verringerung des Verlangens nach Substanzen“ („Craving“) als cannabisabhängige Buprenorphin- Substituierte. Dass die Levomethadondosis mit zunehmendem THC-COOH-Spiegel abfiel, was aus der negativen Korrelation zwischen dem THC-COOH-Plasmaspiegel und der Levomethadondosis hervorging, war ebenso als weiteres Indiz für einen gewissen „Ersatz“ von Opioiden durch Cannabis bei Levomethadon- Substituierten zu werten. Ein solcher Zusammenhang konnte bei Buprenorphin- Substituierten nicht festgestellt werden.

Die höhere Anzahl an Cannabisabhängigen unter den Buprenorphin-Substituierten auf der einen Seite und die höheren THC/THC-COOH Plasmaspiegel sowie die negative Korrelation zwischen THC-COOH-Plasmaspiegel und der Levomethadondosis bei Levomethadon- Substituierten auf der anderen Seite, legen den Schluss nahe, dass sowohl bei Levomethadon- als auch bei Buprenorphin- Substituierten die Cannabisabhängigkeit in direkter

Relation mit der Opioidabhängigkeit steht, jedoch die Hintergründe des Zusammenhangs diametral unterschiedlich sind:

Da sich Levomethadon aufgrund seiner dämpfenden Eigenschaften insbesondere für Personen mit langjähriger und starker Opioidabhängigkeit eignet (Mutschler et al., 2008), ist bei Levomethadon- Substituierten tendenziell von einem stärkeren Opioidsuchtdruck auszugehen als bei Buprenorphin- Substituierten. Deshalb und aufgrund des höheren Risikos im Vergleich zu anderen Substitutionsmedikamenten, durch die Levomethadon-Therapie selbst eine psychische und physische Abhängigkeit zu entwickeln, ist bei Levomethadon- Substituierten die Reduktion des Verlangens nach Opioiden als in dieser Studie nachgewiesenes zentrales Cannabiskonsummotiv plausibel. Dass, wie bereits diskutiert, die THC-COOH-Plasmaspiegel mit der Levomethadondosis negativ korrelierten, fügt sich gleichermaßen ins eben gezeichnete Bild. Einfach ausgedrückt scheinen cannabisabhängige Levomethadon- Substituierte mit unzureichender Opioidsubstitution also vor der Entscheidung zu stehen, entweder mehr Cannabis zu konsumieren oder eine Erhöhung der Opioidsubstitutionsdosis mit dem betreuenden suchtmmedizinischen Personal zu diskutieren.

Ganz unterschiedlich stellt sich die Situation für cannabisabhängige Buprenorphin- Substituierte dar. Aufgrund der weiter oben in der Diskussion beschriebenen Eigenschaften von Buprenorphin als wenig dämpfendes, klare Bewusstseinszustände hervorrufendes Substitutionsmedikament mit pharmakologischen Eigenschaften, die opioidabhängige Personen äußert wenig an schnell anflutende Opioide erinnern, stellen Buprenorphin- Substituierte eine gänzlich andere, im Opioidsuchtbearbeitungsprozess weiter fortgeschrittene Gruppe dar. Cannabis wird bei diesen Personen nicht als Ersatz für das Opioidsubstitutionsmittel, sondern viel eher zur Bekämpfung der als unerwünschte Nebenwirkungen wahrgenommenen Teile der Buprenorphinwirkung eingesetzt. Es erscheint in diesem Zusammenhang schlüssig, dass sie zur Bekämpfung ebendieser Nebenwirkungen signifikant häufiger cannabisabhängig sind als mit Levomethadon substituierte Personen, jedoch signifikant weniger häufig „Craving“ als Cannabiskonsumgrund angeben und bei bereits diskutierten signifikant geringeren THC-COOH- Plasmaspiegeln, keine Korrelation zwischen THC-COOH-Plasmaspiegel und Buprenorphindosis

festgestellt werden konnte. Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte die Einschränkung durch die kleine Stichprobengröße beider Gruppen berücksichtigt werden.

Interessant wären in diesem Zusammenhang auch Daten über das Cannabiskonsumverhalten von mit retardiertem Morphin substituierten Suchtkranken. Das in Deutschland erst seit 2015 zugelassene Substitutionsmittel (Erbas et al., 2018) soll im Vergleich mit Methadon zu einer Steigerung des Wohlbefindens und einer geringeren Sedierung führen (Eder et al., 2005; Kastelic et al., 2008). Aufgrund der rezenten Zulassung war der Anteil der mit retardiertem Morphin substituierten Suchtkranken in dieser Studie jedoch zu gering, um valide Aussagen über das Cannabiskonsumverhalten dieser Gruppe treffen zu können.

5.6 LIMITIERUNGEN DER STUDIE

Die wesentliche Limitation der vorliegenden Studie bildet die relativ kleine Stichprobengröße, welche auf das monozentrische Studiendesign zurückzuführen ist. Vor allem bei der Interpretation von Cannabiskonsumgewohnheiten zwischen den einzelnen Substitutionsmedikamentengruppen sowie den Korrelationen zwischen Cannabinoidspiegel und Substitutionsdosis muss die geringe Personenzahl der jeweiligen Gruppen in den abschließenden Bewertungen berücksichtigt werden.

Die vereinzelte Verwendung von nicht validierten Fragebögen und die daraus resultierende eingeschränkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse stellt einen weiteren limitierenden Faktor dieser Studie dar. Insbesondere zu spezifischen, speziell auf den Cannabiskonsum opioidsubstituierter Personen ausgerichtete Fragestellungen liegen jedoch bisher keine validierten Fragebögen vor und eine Validierung der wenigen selbst erstellten Fragen hätte die zeitlichen und monetären Ressourcen überbeansprucht.

Trotz der hohen Motivation der Studienteilnehmenden kann nicht ausgeschlossen werden, dass aufgrund der Illegalität des Cannabiskonsums und der Angst vor Sanktionen, der Cannabiskonsum zu niedrig oder gar nicht angegeben worden ist. Dies stellt jedoch eine grundsätzliche Limitation von fragebogenbasierten Studien in diesem Setting dar.

5.7 SCHLUSSFOLGERUNGEN

In der vorliegenden Arbeit wurde die deutlich erhöhte Prävalenz des Cannabiskonsums unter opioidsubstituierten Personen im Vergleich zur Normalbevölkerung bestätigt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Cannabiskonsumgründe in der Gruppe der Opioidsubstituierten von jenen der Normalbevölkerung unterscheiden. Dass opioidsubstituierte Personen häufiger auf dem Prinzip der Selbstmedikation beruhende Cannabiskonsumgründe angaben sowie die oben aufgeführten verstärkten Probleme opioidsubstituierter Personen mit der Illegalität des Cannabiskonsums, verdeutlichten die besondere Relevanz der Befassung mit einer medizinischen Nutzung von Cannabis in dieser Personengruppe.

Zudem konnten erste Hinweise auf unterschiedliche Cannabiskonsummuster zwischen Levomethadon- und Buprenorphin- Substituierten gefunden werden. Während Buprenorphin- Substituierte häufiger Cannabis konsumierten, konnte unter Levomethadon- Substituierten ein intensiverer Konsum sowie eine negative Korrelation des THC- Langzeitwerts mit der Levomethadondosis festgestellt werden. Die Erkenntnis, dass Cannabiskonsumgründe und Konsumhäufigkeit bei opioidsubstituierten Personen möglicherweise in direktem Zusammenhang mit den verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen der jeweiligen Substitutionsmedikamente stehen, scheint vor allem im Hinblick auf eine medizinische Nutzung von Cannabis in dieser Population von erheblicher Bedeutung. Aufgrund der geringen Stichprobengröße müssen die Resultate und Schlussfolgerungen einer Überprüfung in größer angelegten, multizentrischen Studien unterzogen werden. Dennoch können sie als wichtiger Ausgangspunkt für weitere zukünftige Forschungsansätze dienen und sollten vor allem in Überlegungen bezüglich der medizinischen Verschreibung von Cannabis bei opioidsubstituierten Personen berücksichtigt werden.

Die sehr niedrigen, vielfach unter der Nachweisgrenze gelegenen CBD-Plasmaspiegel deuteten auf einen niedrigen CBD-Gehalt des konsumierten Cannabis hin. Aussagen über den in vielen präklinischen Studien als vielversprechend dargestellten Einfluss von CBD auf die Opioidabhängigkeit konnten deshalb in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Um genauere Informationen über die eingenommenen CBD- und THC- Mengen zu erhalten und eine Differenzierung des CBD- und THC- Einflusses auf die Opioidabhängigkeit zu ermöglichen, wären in Zukunft multizentrische, randomisierte klinische Studien mit Einnahme standardisierter Cannabinoiddosen sinnvoll.

Die Resultate dieser Arbeit sollen die derzeitige Evidenz bezüglich des Einflusses von Cannabis auf die Opioidsubstitution ergänzen und gemeinsam mit dieser als Entscheidungsgrundlage hinsichtlich weiterer Forschung an der therapeutischen Nutzung von Cannabis bei opioidsubstituierten Personen dienen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Diese monozentrische, klinisch-prospektive Querschnittsstudie untersuchte in einem Kollektiv von 128 ambulant opioidsubstituierten Personen die Prävalenz des Cannabiskonsums. In der Gruppe der Cannabiskonsumierenden wurden in Form von 45-minütigen fragebogenbasierten Interviews Cannabiskonsumgewohnheiten analysiert sowie Cannabinoid-Plasmaspiegel bestimmt. Dabei wurde außerdem der Frage nach einer Beeinflussung der Opioidabhängigkeit durch Cannabinoide nachgegangen.

Die in der Literatur beschriebene, deutlich erhöhte Prävalenz des Cannabiskonsums unter opioidsubstituierten Personen im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte bestätigt werden. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass die Cannabiskonsumgründe in der Gruppe der Opioidsubstituierten häufiger dem Prinzip der Selbstmedikation zugeordnet werden konnten und sich somit von den Konsummotiven der Normalbevölkerung unterschieden. Bezüglich einer Reduktion des Verlangens nach Opioiden und anderen Substanzen sowie einer Reduktion von Opioidentzugserscheinungen konnten, analog zu Ergebnissen aus aktueller Literatur, interindividuelle Unterschiede festgestellt werden. Als wesentliche Probleme des Cannabiskonsums wurden die Illegalität und die damit verbundenen Konflikte mit der Polizei gefunden. Der Anteil an medizinisch verschriebenem Cannabis war in diesem Studienkollektiv mit nur einer Person verschwindend gering. Die CBD-Plasmaspiegel, welche größtenteils unter der Nachweisgrenze lagen, lieferten Hinweise auf einen niedrigen CBD-Gehalt der konsumierten Cannabisprodukte.

In dieser Studie konnten erstmals Hinweise auf unterschiedliche Cannabiskonsummuster zwischen Levomethadon- und Buprenorphin-Substituierten gefunden werden. Die Erkenntnis, dass Cannabiskonsumgründe und Konsumhäufigkeit bei opioidsubstituierten Personen möglicherweise in direktem Zusammenhang mit den verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen der jeweiligen Substitutionsmedikamente stehen, scheint vor allem im Hinblick auf eine medizinische Nutzung von Cannabis in dieser Population von erheblicher Bedeutung.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße müssen die Resultate und Schlussfolgerungen einer Überprüfung in größer angelegten, multizentrischen

Studien unterzogen werden. Dennoch können sie als wichtiger Ausgangspunkt für weitere zukünftige Forschungsansätze bezüglich einer medizinischen Nutzung von Cannabis dienen. Dass diese für opioidsubstituierte Personen von erheblicher Bedeutung sein könnte, verdeutlichen sowohl die häufig auf dem Prinzip der Selbstmedikation beruhenden Cannabiskonsumgründe sowie die spezifischen Probleme dieser Personengruppe mit der Illegalität des Cannabiskonsums. Vor einer Etablierung des Einsatzes von medizinischem Cannabis bei opioidsubstituierten Personen sind weitere Erkenntnisse über die differenzierte Wirkung von CBD- und THC in dieser Personengruppe notwendig. Dafür wären multizentrische, klinisch- randomisierte Studien mit Einnahme standardisierter Cannabinoiddosen sinnvoll.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen die derzeitige Evidenz bezüglich des Einflusses von Cannabis auf die Opioidsubstitution ergänzen und gemeinsam mit dieser als Entscheidungsgrundlage hinsichtlich weiterer Forschung an der therapeutischen Nutzung von Cannabis bei opioidsubstituierten Personen dienen.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABRAMS, D. I., COUEY, P., SHADE, S. B., KELLY, M. E. & BENOWITZ, N. L. 2011. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther*, 90, 844-51.
- ALDINGTON, S., WILLIAMS, M., NOWITZ, M., WEATHERALL, M., PRITCHARD, A., MCNAUGHTON, A., ROBINSON, G. & BEASLEY, R. 2007. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax*, 62, 1058-63.
- ALLGAIER, C. & SCHULZ, S. 2017. Analgetika. In: AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. & STARKE, K. (eds.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 12. Auflage ed. München: Elsevier.
- ARNOLD-REED, D. E., BRETT, T., TROEUNG, L., O'NEILL, J., BACKHOUSE, R. & BULSARA, M. K. 2014. Multimorbidity in patients enrolled in a community-based methadone maintenance treatment programme delivered through primary care. *J Comorb*, 4, 46-54.
- ASBRIDGE, M., HAYDEN, J. A. & CARTWRIGHT, J. L. 2012. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Bmj*, 344, e536.
- BACKMUND, M., LÜDECKE, C., ISERNHAGEN, K., WALCHER, S., RÜTHER, T. & LEITLINIENGRUPPE DER DGS. 2014. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin (DGS e.V.). Therapie der Opiatabhängigkeit – Teil 1: Substitutionsbehandlung. *Suchtmed*, 16, 7-12.
- BENSCHOP, A., LIEBREGTS, N., VAN DER POL, P., SCHAAP, R., BUISMAN, R., VAN LAAR, M., VAN DEN BRINK, W., DE GRAAF, R. & KORF, D. J. 2015. Reliability and validity of the Marijuana Motives Measure among young adult frequent cannabis users and associations with cannabis dependence. *Addict Behav*, 40, 91-5.
- BERGAMASCHI, M. M., QUEIROZ, R. H., CHAGAS, M. H., DE OLIVEIRA, D. C., DE MARTINIS, B. S., KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J., ROESLER, R., SCHRODER, N., NARDI, A. E., MARTIN-SANTOS, R., HALLAK, J. E., ZUARDI, A. W. & CRIPPA, J. A. 2011. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1219-26.
- BIENER, L. & ABRAMS, D. B. 1991. The Contemplation Ladder: validation of a measure of readiness to consider smoking cessation. *Health Psychol*, 10, 360-5.
- BISAGA, A., SULLIVAN, M. A., GLASS, A., MISHLEN, K., PAVLICOVA, M., HANEY, M., RABY, W. N., LEVIN, F. R., CARPENTER, K. M., MARIANI, J. J. & NUNES, E. V. 2015. The effects of dronabinol during detoxification and the initiation of treatment with extended release naltrexone. *Drug Alcohol Depend*, 154, 38-45.

- BONN-MILLER, M. O. & ZVOLENSKY, M. J. 2009. An evaluation of the nature of marijuana use and its motives among young adult active users. *Am J Addict*, 18, 409-16.
- BUDNEY, A. J., HUGHES, J. R., MOORE, B. A. & VANDREY, R. 2004. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 161, 1967-77.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2017. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der substituionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger. Berlin.
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE 2019. Bericht zum Substitutionsregister: Januar 2019. Bonn.
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE 2020. Bericht zum Substitutionsregister: Januar 2020.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2017. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 [Online], 1. Available: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&umpTo=bgbl117s0403.pdf.
- BUSCH, M., HAAS, S., WEIGL, M., WIRL, C., HORVATH, I. & STRÜTZLINGER, H. 2007. HTA-Bericht 53: Langzeitsubstitutionsbehandlung Opioidabhängiger. In: RÜTHER, A., GÖHLEN, B. (ed.). Köln: DIMDI- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.
- CALABRIA, B., DEGENHARDT, L., HALL, W. & LYNSKEY, M. 2010. Does cannabis use increase the risk of death? Systematic review of epidemiological evidence on adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Rev*, 29, 318-30.
- CICHEWICZ, D. L. & MCCARTHY, E. A. 2003. Antinociceptive Synergy between 9-Tetrahydrocannabinol and Opioids after Oral Administration. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 304, 1010-1015.
- CICHEWICZ, D. L. & WELCH, S. P. 2003. Modulation of oral morphine antinociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*, 305, 812-7.
- COPELAND, J., GILMOUR, S., GATES, P. & SWIFT, W. 2005. The Cannabis Problems Questionnaire: factor structure, reliability, and validity. *Drug Alcohol Depend*, 80, 313-9.
- CORCHERO, J., AVILA, M. A., FUENTES, J. A. & MANZANARES, J. 1997. delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sci*, 61, PI 39-43.
- COSTA, B., COLLEONI, M., CONTI, S., PAROLARO, D., FRANKE, C., TROVATO, A. E. & GIAGNONI, G. 2004. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 369, 294-9.
- CUTTLE, C. & SPRADLIN, A. 2017. Measuring cannabis consumption: Psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset,

- and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One*, 12, e0178194.
- DEGENHARDT, L., FERRARI, A. J., CALABRIA, B., HALL, W. D., NORMAN, R. E., MCGRATH, J., FLAXMAN, A. D., ENGELL, R. E., FREEDMAN, G. D., WHITEFORD, H. A. & VOS, T. 2013. The global epidemiology and contribution of cannabis use and dependence to the global burden of disease: results from the GBD 2010 study. *PLoS One*, 8, e76635.
- DI MARZO, V., MELCK, D., BISOGNO, T. & DE PETROCELLIS, L. 1998. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*, 21, 521-8.
- DIMDI: DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION. 2020. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision: German Modification: Version 2020 [Online]. Köln. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/index.htm> [Accessed 30.03.2020].
- EDER, H., JAGSCH, R., KRAIGHER, D., PRIMORAC, A., EBNER, N. & FISCHER, G. 2005. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*, 100, 1101-9.
- ERBAS, B., FAHRMBACHER-LUTZ, C., POGARELL, O., STECKER, G., TAUBER, W. & WODARZ, N. 2018. Leitfaden für Ärzte zur substitions-gestützten Behandlung Opiatabhängiger 4. Auflage ed. München: Bayerische Akademie für Sucht- und Gesundheitsfragen.
- EUROPÄISCHE BEOBACHTUNGSSTELLE FÜR DROGEN UND DROGENSUCHT 2019. Europäischer Drogenbericht 2019: Trends und Entwicklungen. Luxemburg.
- EUROPÄISCHE BEOBACHTUNGSSTELLE FÜR DROGEN UND DROGENSUCHT 2018. Europäischer Drogenbericht 2018: Trends und Entwicklungen. Luxemburg.
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION 2005. Selected issue 3: Buprenorphine- treatment, misuse and prescription practices. Luxemburg.
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION 2009. Polydrug use: patterns and responses Luxembourg.
- FERNANDEZ-RUIZ, J., SAGREDO, O., PAZOS, M. R., GARCIA, C., PERTWEE, R., MECHOULAM, R. & MARTINEZ-ORGADO, J. 2013. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*, 75, 323-33.
- FISCHER, B., JONES, W., SHUPER, P. & REHM, J. 2012. 12-month follow-up of an exploratory 'brief intervention' for high-frequency cannabis users among Canadian university students. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 7, 15.
- FREDERICKSON, R. C., HEWES, C. R. & AIKEN, J. W. 1976. Correlation between the in vivo and an in vitro expression of opiate withdrawal

- precipitated by naloxone: their antagonism by l-(-)-delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther*, 199, 375-84.
- GOMES DE MATOS, E., ATZENDORF, J., KRAUS, L. & PIONTEK, D. 2016. Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015. München: IFT Institut für Therapieforschung.
- GOMES, F. V., RESSTEL, L. B. & GUIMARAES, F. S. 2011. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT1A receptors. *Psychopharmacology (Berl)*, 213, 465-73.
- GRAEFE, K. H. 2016. Nozizeptives System. In: GRAEFE, K. H., LUTZ, W. & BÖNISCH, H. (eds.) *Duale Reihe: Pharmakologie und Toxikologie* Stuttgart: Thieme.
- GROTENHERMEN, F. & HÄUSSERMAN, K. 2017. *Cannabis: Verordnungshilfe für Ärzte*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
- HALL, W. & DEGENHARDT, L. 2009. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 374, 1383-91.
- HANUS, L. O., MEYER, S. M., MUNOZ, E., TAGLIALATELA-SCAFATI, O. & APPENDINO, G. 2016. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*, 33, 1357-1392.
- HERMANN, D., KLAGES, E., WELZEL, H., MANN, K. & CROISSANT, B. 2005. Low efficacy of non-opioid drugs in opioid withdrawal symptoms. *Addict Biol*, 10, 165-9.
- HOCH, E., BONNETN, U., THOMASIU, R., GANZER, F., HAVEMANN-REINECKE, U. & PREUSS, U. W. 2015. Risks associated with the non-medicinal use of cannabis. *Dtsch Arztebl Int*, 112, 271-8.
- HOCH, E., FRIEMEL, C. M. & SCHNEIDER, M. 2019a. *Cannabis: Potenzial und Risiko, Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme* Hoch, E., Friemel, C. M., Schneider, M. .
- HOCH, E., SCHNEIDER, M., VON KELLER, R., BONNET, U., FALKAI, P. & HASAN, A. 2019b. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von medizinischem Cannabis. In: SPRINGER (ed.) *Cannabis: Potenzial und Risiko*. Hoch, E., Friemel, C. M., Schneider, M.
- HOCH, E., ZIMMERMANN, P., HENKER, J., ROHRBACHER, H., NOACK, R. & BÜHRINGER, G. 2011. *Modulare Therapie von Cannabisstörungen: Das CANDIS-Programm*, Göttingen, Hogrefe Verlag.
- HOGUE, A., DAUBER, S. & MORGENSTERN, J. 2010. Validation of a contemplation ladder in an adult substance use disorder sample. *Psychol Addict Behav*, 24, 137-44.
- HOWLETT, A. C. & ABOOD, M. E. 2017. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol*, 80, 169-206.
- HOYTE, C. O., JACOB, J., MONTE, A. A., AL-JUMAAN, M., BRONSTEIN, A. C. & HEARD, K. J. 2012. A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Ann Emerg Med*, 60, 435-8.

- HUESTIS, M. A. 2005. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *Handb Exp Pharmacol*, 657-90.
- HUESTIS, M. A. & SMITH, M. L. 2014. Cannabinoid Pharmacokinetics and Disposition in Alternative Matrices *In*: PERTWEE, R. G. (ed.) *Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press.
- HURD, Y. L., YOON, M., MANINI, A. F., HERNANDEZ, S., OLMEDO, R., OSTMAN, M. & JUTRAS-ASWAD, D. 2015. Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*, 12, 807-15.
- IFFLAND, K. & GROTENHERMEN, F. 2017. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2, 139-154.
- ISEGER, T. A. & BOSSONG, M. G. 2015. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*, 162, 153-61.
- JICHA, C. J., LOFWALL, M. R., NUZZO, P. A., BABALONIS, S., ELAYI, S. C. & WALSH, S. L. 2015. Safety of oral dronabinol during opioid withdrawal in humans. *Drug Alcohol Depend*, 157, 179-83.
- KANO, M. 2014. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 90, 235-50.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2016. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*, Pulheim, Karow, T.
- KASTELIC, A., DUBAJIC, G. & STRBAD, E. 2008. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction*, 103, 1837-46.
- KATHMANN, M., FLAU, K., REDMER, A., TRÄNKLE, C. & SCHLICKER, E. 2006. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *N-S ARCH PHARMACOL*, 372, 354-361.
- KATSIDONI, V., ANAGNOSTOU, I. & PANAGIS, G. 2013. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol*, 18, 286-96.
- KRAUS, L., PABST, A., PIONTEK, D. & GOMES DE MATOS, E. 2013. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen: Trends in Deutschland 1980-2012. München: IFT Institut für Therapieforschung
- KRAUS, L., PIONTEK, D., PABST, A. & GOMES DE MATOS, E. 2014. Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2012. Tabellenband: Trends substanzbezogener Störungen nach Geschlecht und Alter: Prävalenz und Hochrechnung 1997- 2012. . München: IFT Institut für Therapieforschung.
- KRAUS, L., SEITZ, N. N., SCHULTE, B., CREMER-SCHAEFFER, P., BRAUN, B. & GOMES DE MATOS, E. 2018. Schätzung Opioidabhängiger in Deutschland München: Institut für Therapieforschung

- LAUX, G. 2015. Abhängigkeit und Sucht *In: MÖLLER, H. J., LAUX, G. & DEISTER, A. (eds.) Duale Reihe: Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie* 6. Auflage ed.
- LEWEKE, F. M., PIOMELLI, D., PAHLISCH, F., MUHL, D., GERTH, C. W., HOYER, C., KLOSTERKOTTER, J., HELLMICH, M. & KOETHE, D. 2012. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2, e94.
- LOWE, R. H., ABRAHAM, T. T., DARWIN, W. D., HERNING, R., CADET, J. L. & HUETIS, M. A. 2009. Extended urinary Delta9-tetrahydrocannabinol excretion in chronic cannabis users precludes use as a biomarker of new drug exposure. *Drug Alcohol Depend*, 105, 24-32.
- LU, H. C. & MACKIE, K. 2015. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry* 79, 516-525.
- LUCAS, C. J., GALETTIS, P. & SCHNEIDER, J. 2018. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol*, 84, 2477-2482.
- MARKOS, J. R., HARRIS, H. M., GUL, W., ELSOHLY, M. A. & SUFKA, K. J. 2017. Effects of Cannabidiol on Morphine Conditioned Place Preference in Mice. *Planta Med*.
- MASLOW, A. H. 1943. A Theory of Human Motivation. *Psychological Review* [Online], 50. Available: <http://psychclassics.yorku.ca/Maslow/motivation.htm>.
- MAURISCHAT, C. 2001. Erfassung der „Stages of Change“ im Transtheoretischen Modell Prochaska's: eine Bestandsaufnahme. *Forschungsberichte des Psychologischen Instituts der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg*. Freiburg.
- MCBRIEN, H., LUO, C., SANGER, N., ZIELINSKI, L., BHATT, M., ZHU, X. M., MARSH, D. C., THABANE, L. & SAMAN, Z. 2019. Cannabis use during methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 7, E665-e673.
- MEIER, M. H., CASPI, A., AMBLER, A., HARRINGTON, H., HOUTS, R., KEEFE, R. S., MCDONALD, K., WARD, A., POULTON, R. & MOFFITT, T. E. 2012. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, E2657-64.
- MUTSCHLER, E., GEISLINGER, G., KROEMER, H. K., RUTH, P. & SCHÄFER-KORTING, M. 2008. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- MUTSCHLER, E., GEISLINGER, G., MENZEL, S., RUTH, P. & SCHMIDTKO, A. 2016. *Pharmakologie kompakt: Allgemeine und Klinische Pharmakologie, Toxikologie* Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
- NARANG, S., GIBSON, D., WASAN, A. D., ROSS, E. L., MICHNA, E., NEDELJKOVIC, S. S. & JAMISON, R. N. 2008. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*, 9, 254-64.

- NAVA, F., MANZATO, E. & LUCCHINI, A. 2007. Chronic cannabis use does not affect the normalization of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis induced by methadone in heroin addicts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31, 1089-94.
- NOTCUTT, W. & CLARKE, E. L. 2014. Cannabinoids in Clinical Practice: A UK Perspective *In: PERTWEE, R. G. (ed.) Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press.
- PARKER, L. A., ROCK, E. M. & LIMBEER, C. L. 2011. Review: Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology* 163, 1411-1422.
- PERTWEE, R. G. & CASCIO, M. G. 2014. Known Pharmacological Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and of Four Other Chemical Constituents of Cannabis that Activate Cannabinoid Receptors *In: PERTWEE, R. G. (ed.) Handbook of Cannabis*. Oxford: Oxford University Press.
- PROCHASKA, J. O. & VELICER, W. F. 1997. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot*, 12, 38-48.
- REN, Y., WHITTARD, J., HIGUERA-MATAS, A., MORRIS, C. V. & HURD, Y. L. 2009. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances. *J Neurosci*, 29, 14764-9.
- ROBERT KOCH INSTITUT 2018. Epidemiologisches Bulletin: Große Unterschiede bei TB-, HIV-, HCV- Behandlung und Opioid-Substitutions-Therapie unter Gefangenen in Deutschland. Berlin.
- RUSSO, E. B. 2014. The Pharmacological History of Cannabis. *In: PERTWEE, R. G. (ed.) Handbook of Cannabis*. 1. Auflage ed. Oxford: Oxford University Press.
- SCAVONE, J. L., STERLING, R. C. & VAN BOCKSTAELE, E. J. 2013a. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*, 248, 637-54.
- SCAVONE, J. L., STERLING, R. C., WEINSTEIN, S. P. & VAN BOCKSTAELE, E. J. 2013b. Impact of cannabis use during stabilization on methadone maintenance treatment. *Am J Addict*, 22, 344-51.
- SCHNEIDER, M. 2008. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*, 13, 253-63.
- SCHNEIDER, M., FRIEMEL, C. M., VON KELLER, R., ADORJAN, K., BONNET, U. & HASAN, A. 2019a. Cannabiskonsum zum Freizeitgebrauch. *In: HOCH, E., FRIEMEL, C. M. & SCHNEIDER, M. (eds.) Cannabis: Potenzial und Risiko*. Springer.
- SCHNEIDER, M., HOCH, E., SIMON, R., PFEIFFER-GERSCHEL, T., KRAUS, L. & HÄUSER, W. 2019b. Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem *In: SPRINGER (ed.) Cannabis: Potenzial und Risiko*. 1. Auflage ed.: Hoch, E., Friemel, C. M., Schneider, M.
- SCHOOFS, N., RIEMER, T., BALD, L. K., HEINZ, A., GALLINAT, J. & BERMPOHL, F. 2014. Methadon und Levomethadon - Dosierung und Nebenwirkungen. *Psychiatrische Praxis*. Stuttgart.

- SCHUMACHER, U. 2017. *Cannabis und dessen Auswirkungen auf das Wohlbefinden von Studierenden an der HAW Hamburg*. Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg.
- SIMONS, J., CORREIA, C. J., CAREY, K. B. & BORSARI, B. E. 1998. Validating a Five-Factor Marijuana Motives Measure: Relations With Use, Problems, and Alcohol Motives. *Journal of Counseling Psychology* 45, 265-273.
- SLAVET, J. D., STEIN, L. A., COLBY, S. M., BARNETT, N. P., MONTI, P. M., GOLEMBESKE, C., JR. & LEBEAU-CRAVEN, R. 2006. The Marijuana Ladder: measuring motivation to change marijuana use in incarcerated adolescents. *Drug Alcohol Depend*, 83, 42-8.
- STEIN, M. D., HAGERTY, C. E., HERMAN, D. S., PHIPPS, M. G. & ANDERSON, B. J. 2011. A brief marijuana intervention for non-treatment-seeking young adult women. *J Subst Abuse Treat*, 40, 189-98.
- STEINER, S., KRAUS, L. & BAUMEISTER, S. E. 2008. Severity of Dependence Scale: Establishing a cut-off point for cannabis dependence in the German adult population. *Sucht* 54, 57-63.
- SWIFT, W., COPELAND, J. & HALL, W. 1998. Choosing a diagnostic cut-off for cannabis dependence. *Addiction*, 93, 1681-92.
- SWIFT, W., WONG, A., LI, K. M., ARNOLD, J. C. & MCGREGOR, I. S. 2013. Analysis of cannabis seizures in NSW, Australia: cannabis potency and cannabinoid profile. *PLoS One*, 8, e70052.
- TAIT, R. J., CALDICOTT, D., MOUNTAIN, D., HILL, S. L. & LENTON, S. 2016. A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clin Toxicol (Phila)*, 54, 1-13.
- THE GOVERNMENT OF THE HONG KONG SPECIAL ADMINISTRATIVE REGION: NARCOTICS DIVISION 2013. Beat Drugs Fund Evaluation Questions Set No. 13: Contemplation Ladder. Hong Kong.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME 2018. World Drug Report 2018: Global Overview of Drug Demand and Supply: Latest trends, cross-cutting issues. Vienna.
- UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME 2019. World Drug Report 2019: Cannabis and Hallucinogens Vienna.
- VALVERDE, O., NOBLE, F., BESLOT, F., DAUGE, V., FOURNIE-ZALUSKI, M. C. & ROQUES, B. P. 2001. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci*, 13, 1816-24.
- VELA, G., RUIZ-GAYO, M. & FUENTES, J. A. 1995. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology*, 34, 665-8.
- VESELINOVIC, T. & SCHNEIDER, F. 2017. Suchtkrankheiten Teil 2: Illegale Suchtmittel In: MÖLLER, H. J., LAUX, G. & KAPFHAMMER, H. P. (eds.) *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie* 5. Auflage ed. Berlin: Springer.

- WALTHER, L., GANTNER, A., HEINZ, A. & MAJIC, T. 2016. Evidence-based Treatment Options in Cannabis Dependency. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 653-659.
- WEDEKIND, D., JACOBS, S., KARG, I., LUEDECKE, C., SCHNEIDER, U., CIMANDER, K., BAUMANN, P., RUETHER, E., POSER, W. & HAVEMANN-REINECKE, U. 2010. Psychiatric comorbidity and additional abuse of drugs in maintenance treatment with L- and D,L-methadone. *World J Biol Psychiatry*, 11, 390-9.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION (WHO) 2016. Cannabis: The health and social effects of nonmedical cannabis use. *In*: HALL, W., RENSTRÖM, M. & POZNYAK, V. (eds.). Genf
- WITTCHEN, H. U., BÜHRINGER, G. & REHM, J. 2011. Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments - Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome Dresden: Institut für Klinische Psychologie und Psychotherapie, Center for Clinical Epidemiology and Longitudinal Studies, Technische Universität Dresden
- YAMAGUCHI, T., HAGIWARA, Y., TANAKA, H., SUGIURA, T., WAKU, K., SHOYAMA, Y., WATANABE, S. & YAMAMOTO, T. 2001. Endogenous cannabinoid, 2-arachidonoylglycerol, attenuates naloxone-precipitated withdrawal signs in morphine-dependent mice. *Brain Res*, 909, 121-6.
- ZIMMERMANN, U. S., MICK, I. & MANN, K. 2012. Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen. *In*: SCHNEIDER, F. (ed.) *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie* 2. Auflage ed. Berlin, Heidelberg: Springer.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei Professor Dr. med. Markus Backmund, Leiter des Praxiszentrums im Tal, bedanken, der mir die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit gegeben und mich durch wertvolle Anregungen und Sichtweisen unterstützt hat.

Weiterer Dank gilt dem Team des Praxiszentrums für die freundliche Arbeitsatmosphäre und die Vorbildfunktion im Patientenumgang.

Dr. Michael Böttcher, Leiter des MVZ Labors Dessau, möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die Durchführung der Laboranalysen danken.

Nicht unerwähnt bleiben soll mein ausdrücklicher Dank an jene Personen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ihr Interesse und ihre Geduld haben das Zustandekommen dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester danken, die mich mit liebevoller und vielseitiger Unterstützung, Verständnis und vielen Ermutigungen während der gesamten Zeit meiner Ausbildung begleitet haben.

Abschließend möchte ich meinem Lebensgefährten Martin für seine unermüdliche emotionale, aber auch fachliche Unterstützung danken.

GENDER ERKLÄRUNG

In dieser Arbeit wurde auf gendergerechte Sprache geachtet.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

SCHÖFL, SUSANNE

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Cannabiskonsum opioidsubstituierter Personen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Linz, 27. März 2022

Ort, Datum

Susanne Schöfl

Unterschrift Doktorandin/Doktorand