

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

betreut am  
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
Direktor: Prof. Dr. Dr. David Alexander Groneberg

**Review, Analyse und Kausalitätsprüfung von Cannabis-based  
Medicine und Palmitoylethanolamid als Analgetika bei Rheuma-  
schmerzen**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Eliana Charlotte Verena von Bonin

aus München

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Johannes Bernhard Schulze
Korreferent:	Prof. Dr. Stefan Frank
Tag der mündlichen Prüfung:	01.02.2024

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	<b>6</b>
1.1. Problemstellung.....	6
1.2. Methoden .....	6
1.3. Ergebnisse .....	7
1.4. Schlussfolgerung.....	7
<b>2. Summary</b> .....	<b>9</b>
2.1. Problem.....	9
2.2. Methods.....	9
2.3. Results .....	10
2.4. Conclusion.....	10
<b>3. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
3.1. Hintergrund und aktuelle Situation in Deutschland .....	11
3.2. Cannabis: Begriffserklärung und Definition .....	11
3.2.1. Phytocannabinoide .....	12
3.2.2. Endocannabinoide .....	15
3.3. Rezeptordistribution und -bindungsverhalten.....	17
3.4. Darreichungsformen und Pharmakokinetik .....	18
3.5. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.....	19
3.5.1. Rheumatoide Arthritis (RA).....	20
3.5.2. Arthrose .....	21
3.5.3. Fibromyalgie Syndrom (FMS).....	22
3.6. Bezug zu Cannabis .....	22
<b>4. Zielsetzung</b> .....	<b>24</b>
<b>5. Material und Methoden</b> .....	<b>25</b>
5.1. Einschlusskriterien der Studien .....	25
5.2. Datensammlung und -erfassung .....	25

5.3.	Statistische Auswertung .....	26
5.4.	Tiermodelle.....	29
5.5.	Kausalität und Studienbewertung.....	30
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>31</b>
6.1.	Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	31
6.2.	Untersuchte Substanzen .....	34
6.3.	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).....	35
6.4.	Beobachtungsstudien (BS).....	36
6.5.	Funnel Plot .....	38
6.6.	Tiermodelle.....	39
<b>7.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>45</b>
7.1.	Die Bradford Hill-Kriterien.....	45
7.1.1.	Effektstärke .....	45
7.1.2.	Konsistenz .....	46
7.1.3.	Spezifität .....	47
7.1.4.	Zeitlichkeit.....	49
7.1.5.	Biologischer Gradient .....	49
7.1.6.	Plausibilität.....	52
7.1.7.	Kohärenz .....	53
7.1.8.	Experimente.....	54
7.1.9.	Analogie.....	55
7.1.10.	Ergebnisse der Kausalitätsprüfung .....	58
7.2.	Stärken und Limitationen.....	59
7.2.1.	Stärken .....	59
7.2.2.	Limitationen .....	59
<b>8.</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>61</b>
<b>9.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>10.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>11.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

<b>12. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>
<b>13. Danksagung .....</b>	<b>85</b>
<b>14. Curriculum vitae .....</b>	<b>86</b>
<b>15. Schriftliche Erklärung .....</b>	<b>87</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Problemstellung

Therapierefraktärer Schmerz ist ein weit verbreitetes, äußerst belastendes Leitsymptom rheumatischer Erkrankungen. Viele Betroffene weichen daher bei Versagen der Standardmedikation selbstständig auf Cannabis oder die strukturell verwandte Substanz Palmitoylethanolamid (PEA) als Add-On- oder Alternativtherapie aus, obwohl dies in Deutschland bisher nur eingeschränkt zulässig ist. Die deutsche Gesetzgebung ist diesbezüglich nicht eindeutig, weshalb Ärzt:innen in ihrer Entscheidung, Cannabis zu verschreiben, auf Leitlinien, Fallberichte und Expert:innenmeinungen zurückgreifen müssen. Dies führt zu schwierigen Einzelfallentscheidungen, da sich die derzeitige Datenlage zu Cannabis-based Medicine (CBM) bzw. PEA und Rheuma als mangelhaft darstellt und die Leitlinien dementsprechend keine klaren Empfehlungen enthalten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die vorhandene Evidenz zusammenzufassen, zu ordnen und anhand der Hill-Kriterien den möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme von CBM bzw. PEA und der analgetischen Wirkung bei Rheumaschmerzen zu prüfen.

## 1.2. Methoden

Bis September 2021 wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und dabei die Verzeichnisse PubMed (MEDLINE), EMBASE und das Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) nach bereits veröffentlichten klinischen Studien zum Thema Cannabis und Rheuma sowie die Plattformen [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) nach registrierten, aber noch nicht abgeschlossenen klinischen Studien durchsucht. Eingeschlossen wurden alle randomisierten kontrollierten Studien und Beobachtungsstudien, die CBM, Cannabinoide oder PEA zur Schmerzlinderung bei akuten oder chronischen Rheumaschmerzen einsetzten. 14 Studien, darunter sieben RCTs und sieben BS, erfüllten die Suchkriterien und wurden in die Analyse aufgenommen. Um mögliche Verzerrungen und Asymmetrien in den Patient:innendaten zu demaskieren, wurde mit den Ergebnissen der RCTs ein Funnel Plot erstellt. Die Gesamtheit der eingeschlossenen Studien (RCTs und BS) wurde abschließend anhand der Hill-Kriterien auf Kausalität geprüft. Auch mit Hilfe von Dosis-Wirkungs-Kurven wurde

ein kausaler Zusammenhang untersucht und der zeitliche Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und Grad der Schmerzlinderung betrachtet. Zusätzlich wurden die Datenbanken nach thematisch passenden Tiermodellen und weiteren präklinischen Studien durchsucht und diese Ergebnisse separat analysiert.

### 1.3. Ergebnisse

Von den sieben eingeschlossenen RCTs widmeten sich vier der Fibromyalgie und nur jeweils eine der rheumatoiden Arthritis, Arthrose und temporomandibulären Gelenkerkrankung. Darunter befand sich wiederum nur eine einzige Studie, die CBM mit den derzeitig vorherrschenden Standard-Schmerzmitteln vergleicht. Der Funnel Plot lieferte keinen Anhalt für einen Publikationsbias, allerdings bestätigten die Ergebnisse die schwierige Vergleichbarkeit aufgrund der Heterogenität der Studien. Insgesamt wurde für alle Entitäten ein geringer analgetischer Effekt nachgewiesen, der bisher nur für Fibromyalgie reproduziert werden konnte. PEA zeigte im Vergleich zu den Cannabinoiden THC und CBD, oder deren Kombination, die größte Schmerzlinderung. Eine Dosis-Abhängigkeit oder ein zeitlicher Zusammenhang konnte nicht festgestellt werden. Zusätzlich wurden relevante Tiermodelle separat analysiert. Hierbei fielen unterschiedliche Dosierungen der Medikamente in den Tierversuchen verglichen mit den klinischen Studien auf. Bezogen auf das Körpergewicht erhielten die Tiere durchschnittlich deutlich höhere Dosen an CBM als die menschlichen Proband:innen, womit sich die vorliegende Wirkungsdiskrepanz erklären ließe.

### 1.4. Schlussfolgerung

Bis heute existieren keine ausreichend fundierten Belege zu CBM und PEA und ihrer analgetischen Wirkung bei rheumatischen Erkrankungen. Die bisher veröffentlichten Studien sind rar, zeigen in ihrer Gesamtheit nur milde Effekte und wurden überwiegend mit geringen Teilnehmer:innenzahlen durchgeführt. Die Vielfältigkeit der rheumatischen Erkrankungen, die geringe Zahl an Studien und die unterschiedlichen Studiendesigns erschweren es zusätzlich, Rückschlüsse aus den Ergebnissen ziehen zu können. Es ist möglich, dass einzelne Patient:innen(gruppen) von der Behandlung profitieren, inwiefern genau, beispielsweise ab welcher

Dosis bzw. in welcher Darreichungsform, ist jedoch weiterhin unklar. Denkbar wäre eine Reduktion der Standardmedikation durch die Add-On Therapie von CBM oder PEA. Künftige Studien sollten langfristig angelegt werden, eine größere Anzahl an Proband:innen einschließen und die Analgesie von CBM und PEA reproduzieren können. Zusätzlich stellt die Kombination aus Cannabinoiden und PEA einen weiteren interessanten Untersuchungsansatz dar.



## 2. Summary

### 2.1. Problem

Chronic refractory pain is a widespread and highly distressing leading symptom of rheumatic diseases. Therefore, when standard therapy is exhausted, many patients self-administer cannabis or the structurally related substance palmitoylethanolamide (PEA) as add-on or alternative analgesic therapy, although its use is still restricted in Germany. Since German legislative is indistinctive about the prescription of cannabis-based medicine, physicians have to rely on guidelines, case reports and experts' opinions. The consequences are complex individual case decisions as current data of cannabis-based medicine (CBM) as well as PEA and rheumatic diseases are exceedingly deficiently and guidelines thus cannot provide evidence-based recommendations.

The objective of this analysis is to summarize and restructure existing evidence as well as to investigate on the basis of Hill's criteria of causation if there is a causal link between the intake of CBM or PEA and analgesia in rheumatic pain.

### 2.2. Methods

Up to September 2021, a systemic literature search was conducted. The databases PubMed (MEDLINE), EMBASE and the Cochrane's Register of Controlled Trials (CENTRAL) were scanned for published studies on the subject cannabis and rheumatism and the platforms [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) were searched for registered but not yet finished clinical trials. All randomized controlled trials (RCTs) and observational studies (OS) which applied CBM, cannabinoids or PEA for acute or chronic rheumatic pain were included. A total of 14 studies, seven RCTs and seven OS, met the criteria and became part of the analysis. To unmask potential bias and asymmetries within the patients' data, a funnel plot was conducted with the RCTs' results. The totality of the included studies (RCTs and BS) was assessed against the Hill-criteria for causation. A causal relationship was also examined using dose-response curves. The temporal relationship between drug administration and extent of pain relief was investigated. In addition, the databases were searched for relevant animal models as well as further preclinical trials and the results were analyzed separately.

### 2.3. Results

Four out of seven RCTs addressed fibromyalgia and one each was on rheumatoid arthritis, osteoarthritis and temporomandibular joint disorder. Only one publication among them compared CBM with current standard analgesics. An overall mild analgesic effect was captured for every entity yet could only be reproduced for fibromyalgia so far. The funnel plot did not provide any evidence of publication bias however it confirmed the difficult comparability due to the studies' heterogeneity. Compared to the substances THC and CBD or their combination, PEA revealed the highest potential in pain relief. Neither a dose-dependency nor a time-dependency could be determined.

Furthermore, a number of relevant animal models was analyzed separately. Different drug dosages were found in the animal experiments compared to the clinical studies. Calculated on body weight, the animals received on average significantly higher doses of CBM than the human subjects, which might explain the discrepancy in analgesic efficacy.

### 2.4. Conclusion

To date, there is no sufficient evidence-based proof for CBM and PEA and the substances' analgesic efficacy in rheumatic diseases. Published studies are scarce, show overall only little effects and the majority of trials was conducted with a small number of patients. The diversity of rheumatic diseases, the little number of studies as well as the varying study designs complicate the comparability and evaluation of results. Certain patients or patient subgroups might benefit from cannabis treatment. To which extent and how, e.g., at what starting dose or in which pharmaceutical form, remains to be clarified. Considerable is a reduction of standard medication due to CBM intake.

Future trials should be performed over a longer period of time, include a larger number of participants and reproduce the analgesia of CBM and PEA. In addition, the combination of cannabinoids and PEA shows another interesting approach.

### 3. Einleitung

#### 3.1. Hintergrund und aktuelle Situation in Deutschland

Cannabis zählt zu den ältesten Nutzpflanzen der Welt. Der Anbau durch den Menschen reicht Jahrtausende zurück und ist von alten Hochkulturen auf verschiedenen Kontinenten ausführlich dokumentiert worden. Die Gabe von Cannabis bei Schmerzen unterschiedlicher Modalität und ebenso bei anderen medizinischen Indikationen wurde bereits in der Antike in Ägypten, Asien, Griechenland und wenig später auch im mittleren Osten beschrieben.<sup>1,2</sup> Auch heute noch ist die Linderung von Schmerzen die häufigste Ursache für die Einnahme von medizinischem Cannabis<sup>3-5</sup> und doch ist Cannabis-based Medicine (CBM) in Deutschland nicht uneingeschränkt zugelassen.

Der deutschen Gesetzgebung zufolge, kann der Einsatz von CBM in bestimmten Fällen erwogen werden: als individuelle Therapie besonders kranker Patient:innen, in schweren Fällen, wenn die Standardtherapie erschöpft wurde, oder wenn die Vorteile gegenüber möglichen Nebenwirkungen überwiegen.<sup>6</sup> Welche Erkrankungen nun unter diese Bestimmung fallen, wurde dabei nicht genauer festgelegt, weshalb Ärzt:innen in ihrer Entscheidung auf Leitlinien und andere Fachliteratur zurückgreifen müssen. Die Bundesregierung arbeitet derzeit an Entwürfen für die Legalisierung von privatem Cannabiserwerb, -besitz und -konsum zu Genusszwecken. Vorgesehen ist der kontrollierte Verkauf einer begrenzten Menge an Cannabis an Erwachsene in speziell lizenzierten Fachgeschäften. Inwiefern sich dies jedoch auch auf die Regulierung und den Einsatz von medizinischem Cannabis auswirkt, ist noch unklar.<sup>7,8</sup>

#### 3.2. Cannabis: Begriffserklärung und Definition

Nicht selten sorgen die Begriffe „Cannabis“, „Marihuana“, „Cannabinoide“ und „Cannabis-based Medicine“ für Verwirrung. Spricht man von Cannabis (lat. für „Hanf“), ist meist die gesamte Cannabis-Pflanze gemeint, von der es drei verschiedene Sorten gibt: *Cannabis sativa* (*C. sativa*), *Cannabis indica* (*C. indica*) und *Cannabis ruderalis* (*C. ruderalis*). Darüber hinaus existieren mittlerweile einige hybride Formen. Unterschieden werden die Sorten anhand ihres variierenden Gehalts an (Phyto-)Cannabinoiden, wobei  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) und Cannabidiol (CBD) von den mehr als 100 bislang bekannten

Phytocannabinoiden die zwei aktiven Hauptbestandteile darstellen. Neben Phytocannabinoiden beinhaltet die Cannabis-Pflanze weitere Komponenten, wie Terpene und Flavonoide, die ebenfalls eine Rolle in der Wirkungsweise spielen könnten, bisher jedoch wenig erforscht wurden.<sup>9</sup>

*C. sativa* verfügt über einen geringen Anteil an THC und einen hohen Anteil an CBD und hat eine aktivierende, anregende Wirkung. Aufgrund des überwiegenden Anteils an THC und des geringen Anteils an CBD wirkt *C. indica* hingegen relaxierend und sedierend.<sup>10</sup> Als „Marihuana“ werden die getrockneten Blüten und blütennahen Bestandteile der weiblichen Pflanze bezeichnet, wohingegen „Haschisch“ als Begriff für das gepresste Harz verwendet wird.<sup>11</sup> Nach aktuellen, umfangreichen Analysen schlugen McPartland und Small<sup>12</sup> im Jahr 2020 eine neue Klassifikation der Cannabis-Subgruppen vor, sodass sich die obige Einteilung in Zukunft noch einmal verändern könnte.

Der Begriff „Medical Cannabis“ schließt jeglichen Konsum von pflanzlichem Cannabis zu medizinischen Zwecken ein.<sup>13</sup> Zugelassene Arzneimittel, die einen bestimmten Anteil an pflanzlich gewonnenem oder synthetisch hergestelltem THC bzw. CBD enthalten, werden wiederum unter dem Terminus „Cannabis-based Medicine“ zusammengefasst.<sup>14,15</sup>

### 3.2.1. Phytocannabinoide

$\Delta^9$ -THC und CBD (s. Abbildung 1) sind die wohl bedeutendsten Bestandteile der *C. sativa* Pflanze. THC ist weithin bekannt für seine psychoaktive Wirkung und kann verschiedene psychotische und psychiatrische Symptome hervorrufen oder verstärken und die Gedächtnisfunktion einschränken. Die Substanz ist zudem in Prozesse der Angstentstehung involviert<sup>16,17</sup> und scheint bestimmte Symptome der Multiplen Sklerose, wie Spastik, Schmerz und Tremor abschwächen zu können.<sup>18,19,20</sup> Zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Studien lassen eine potentielle anti-tumoröse Wirkung durch Hemmung des Zellwachstums und Einleitung der Apoptose vermuten sowie anti-emetische Effekte bei (tumorassoziierter) Übelkeit und Erbrechen. Zudem wurde postuliert, dass THC bei Krebspatient:innen eine Linderung von Tumorschmerzen bewirken soll.<sup>21</sup>

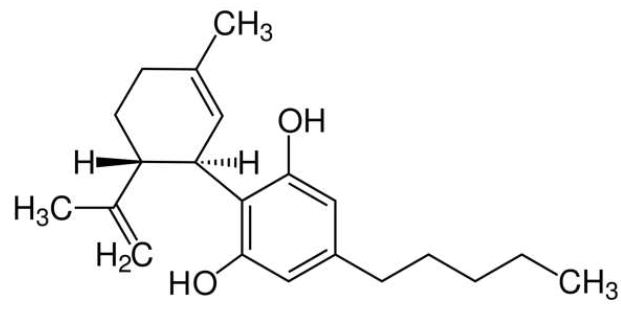
Im Gegensatz zu THC konnten für CBD bisher allenfalls schwache psychoaktive Effekte und eine geringe Beeinträchtigung des Gedächtnisses nachgewiesen

werden,<sup>22-24</sup> vielmehr scheint die Substanz sogar eine konträre Wirkung zu THC und somit antipsychotische Effekte zu haben.<sup>25,26</sup> Zurückliegende Studien geben Hinweise auf eine anti-inflammatorische, analgetische und neuroprotektive Wirkung des CBD und suggerieren eine gute Verträglichkeit sowie die Abwesenheit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Panik, Dysphorie und Paranoia des THC.<sup>27-33</sup> Aus den Ergebnissen von Tierversuchen mit induzierten Schmerzmodellen und unterschiedlichen Schmerzmodalitäten wurden für beide Substanzen sowohl analgetische als auch anti-entzündliche Eigenschaften abgeleitet.<sup>34-36</sup>

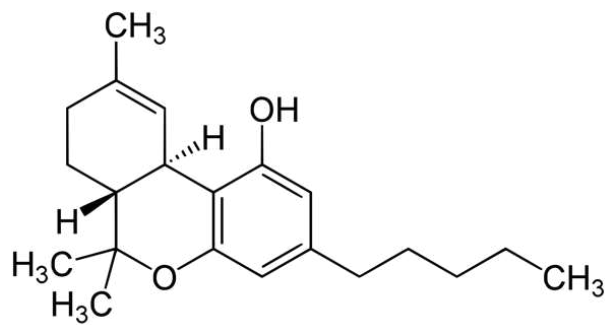
Neben THC und CBD existieren noch zahlreiche weitere Phytocannabinoide, die bislang allerdings noch weniger gut erforscht sind. Hierzu zählen u.a. Tetrahydrocannabivarin (THCV), Cannabigerol (CBG), Cannabigerovarin (CBGV) und Cannabidivarin (CBDV). Abgesehen von pflanzlichem Cannabis finden heutzutage auch synthetisch hergestellte Cannabinoide Anwendung als Arzneimittel. Mit der Entwicklung hoffte man vor allem eine Rezeptorselektivität zu erreichen, um die unerwünschten Nebenwirkungen des THC zu vermeiden oder gezielt zu antagonisieren.<sup>37</sup> Das wohl bekannteste Beispiel ist Nabilon, ein synthetisches Analogon des THC.<sup>13</sup>

Langzeitgebrauch von Cannabis kann zur Toleranzentwicklung und schließlich zur Abhängigkeit führen. Ein abruptes Absetzen nach Langzeitkonsum kann wiederum zu vielfältigen Entzugserscheinungen wie Aggressivität, Nervosität und Angstzuständen, Gewichtsverlust, Unruhe, depressiver Stimmung, oder somatischen Symptomen wie Bauchschmerzen, Schwitzen, Fieber und Kopfschmerz führen.<sup>38-40</sup>

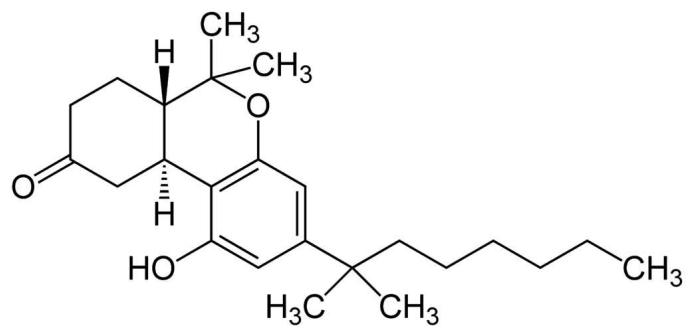
**CBD**



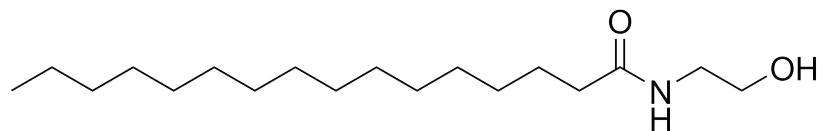
**Δ9-THC**

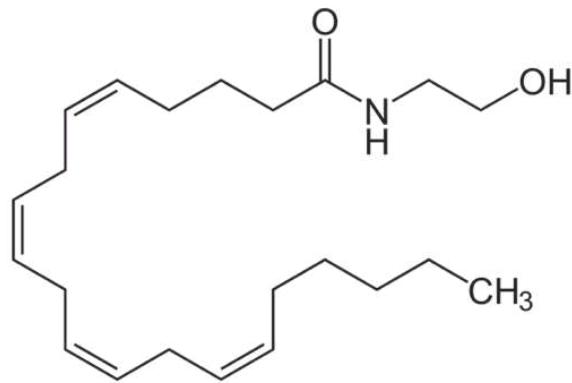
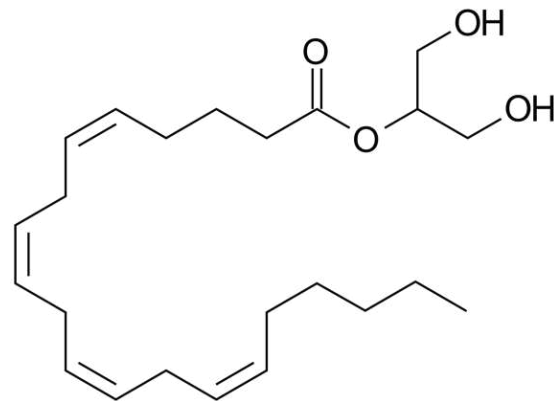


**Nabilon**



**PEA**



**AEA****2-AG**

**Abbildung 1:** Strukturformeln von Cannabinol (CBD),  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) und Nabilon<sup>41</sup> sowie Palmitoylethanolamid (PEA), Arachidonyl-ethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG)

### 3.2.2. Endocannabinoide

Die vielfältigen Eigenschaften der Phytocannabinoide und die Erforschung der Cannabinoidrezeptoren (CBR) haben frühzeitig die Aufmerksamkeit auf mögliche körpereigene Liganden der CBR gelenkt. Mit den Eicosanoiden Anandamid (Arachidonyl ethanolamid, AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG) wurden zwei Botenstoffe identifiziert, die bislang zu den am besten untersuchten Komponenten des Endocannabinoid-Systems gehören (s. Abbildung 1).

Das N-Acylethanolamin Palmitoylethanolamid (PEA) gehört ebenfalls zu den Endocannabinoid-ähnlichen Lipidmodulatoren und gleicht in seiner Struktur in etwa dem körpereigenen AEA (s. Abbildung 1). PEA sollte als „Endocannabinoid-ähnlich“ bezeichnet werden, da es sich zwar um eine körpereigene Substanz handelt

und mit seiner potenten anti-inflammatorischen und analgetischen Wirkung sowie Neuroprotektivität ähnliche Eigenschaften wie die herkömmlichen Cannabinoide zeigt, jedoch allenfalls nur indirekt mit den Cannabinoidrezeptoren zu interagieren scheint.<sup>42,43</sup>

AEA und 2-AG sind in eine Reihe neuronaler Vorgänge involviert und werden als bedeutende Mediatoren der zentralen und peripheren Signaltransduktion angesehen. Besonders gut verstanden ist der Kommunikationsweg zwischen Post- und Präsynapse und hier die Fähigkeit der Endocannabinoide, eine Freisetzung von Neurotransmittern wie GABA retrograd zu hemmen. Dies spielt wiederum eine positive Rolle in der Gedächtnisfunktion, bei Lernprozessen oder Bewegungsabläufen und prädestiniert die Substanzen daher zu potentiellen Arzneimitteln neurodegenerativer Erkrankungen.<sup>21,44,45</sup>

Vor allem aber in pathologischen Zuständen scheint das Endocannabinoidsystem wichtige Funktionen zu übernehmen. In präklinischen Studien konnte eine Abschwächung von peripheren und viszeralen Entzündungsreaktionen durch AEA und 2-AG nachgewiesen<sup>46-48</sup> sowie das Herbeiführen einer Schmerzminde- rung in bestimmten Stresssituation, der sog. stressinduzierten Analgesie, festgestellt werden.<sup>49,50</sup> Auch im Falle akuter und chronischer Schmerzen unterschiedlicher Modalitäten konnten Endocannabinoide eine Linderung verschaffen. Bei Übergewichtigen wurde eine vermehrte Expression des Cannabinoid-Rezeptors 1 (CB1R) im Fettgewebe und eine erhöhte Endocannabinoid-Konzentration beobachtet, daher scheinen Endocannabinoide in die Regulation von Hunger und Appetit eingreifen zu können.<sup>51</sup>

In den bislang durchgeführten Studien mit der Substanz PEA wurde eine äußerst gute Verträglichkeit ohne unerwünschte Nebenwirkungen festgestellt. PEA kann aus Naturprodukten wie etwa Soja Lecithin, Eigelb, Erdnüssen oder Erbsen gewonnen werden, ist mittlerweile in zahlreichen Ländern als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich und wird insbesondere zur Schmerzlinderung, bei Entzündungen und als Anti-Allergikum eingesetzt.<sup>52</sup>



### 3.3. Rezeptordistribution und -bindungsverhalten

Die Hauptzielstrukturen der Cannabinoide sind die G-Protein-gekoppelten Cannabinoid-Rezeptoren (CBR), von denen bislang zwei Typen beschrieben wurden: CB1R und CB2R.<sup>53,54</sup>

Der CB1R wurde zuerst entdeckt und ist vor allem für seine breite Lokalisation in verschiedenen Strukturen des ZNS bekannt, ließ sich in nachfolgenden Arbeiten aber auch in Neuronen des PNS und zahlreichen weiteren Orten der Peripherie, wie Muskel, Leber und Gastrointestinaltrakt, nachweisen.<sup>55,56</sup> Er ist für das Gefühl des „high“-Seins nach Cannabiskonsum verantwortlich und spielt eine Rolle in der Kognition, Gedächtnisfunktion und Angstentstehung.<sup>57</sup> Des Weiteren ist er in komplexe zentrale und periphere anti-nozizeptive Effekte involviert.<sup>58</sup>

Der CB2R ist prädominant in Zellen der Immunabwehr und lymphatischen Organen wie beispielsweise Milz, Mandeln oder Thymus. Neuere Studien postulieren außerdem eine zentrale Expression, wenn auch weitaus seltener als die des CB1R.<sup>59-62</sup> Die Ligandenbindung an den CB2R wirkt über eine Immunsuppression anti-inflammatorisch und schützt vor Gewebeschäden. Auffällig ist eine Überexpression des Rezeptors in verschiedenen Krankheitsbildern, was auf eine relevante Signalwirkung innerhalb des Körpers hindeutet und den CB2R weiterhin zu einem therapeutischen Ziel macht.<sup>57</sup>

THC weist sowohl für den CB1R als auch für den CB2R eine hohe Bindungsaffinität auf und agiert an beiden Rezeptoren als partieller Agonist.<sup>63</sup> Zusätzlich wurde in den letzten Jahren immer deutlicher, dass THC auch andere Rezeptoren aktivieren kann. So bindet THC beispielsweise an den sog. „orphan receptor“ GPR55, einen bislang noch nicht vollständig erforschten G-Protein-gekoppelten Rezeptor,<sup>64</sup> an den Transienten Rezeptor-Potential-Kationenkanal Vanilloid 2 (TRPV2)<sup>65,66</sup> und an den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ).<sup>67,68</sup>

CBD zeigt an beiden CBR nur eine geringe Aktivität und ist Antagonist am GPR55.<sup>64</sup> Es wurde eine hohe Bindungsaffinität für die thermosensiblen TRPV1 Kanäle festgestellt, was eine weitere Erklärung für seine anti-nozizeptiven Effekte darstellen könnte.<sup>65,66</sup> Zudem kann CBD verschiedene Signalkaskaden über den PPAR  $\gamma$  anstoßen.<sup>67,69</sup>

AEA und 2-AG weisen beide eine signifikante Bindungsaffinität für CB1R und CB2R auf, wobei die Affinität für CB1R etwas höher ist. Ebenso wurde für AEA in verschiedenen Arbeiten eine inkonsistente Aktivität am GPR55<sup>64</sup> und ein Agonismus am TRPV1 postuliert.<sup>70</sup> Auch eine Aktivität an den Rezeptoren PPAR  $\alpha$  und  $\gamma$  ließ sich nachweisen.<sup>68,71</sup>

Aufgrund seiner cannabimimetischen Eigenschaften wurde PEA ebenfalls auf sein Rezeptorbindungsverhalten hin untersucht. Die Substanz zeigt für beide CBR allenfalls eine geringe Affinität und ist in der Lage, GPR55 zu aktivieren. Überwiegend scheint PEA allerdings eine agonistische Aktivität am PPAR  $\alpha$  zu entfalten, was die Inhibition von pro-inflammatorischen Zytokinen zur Folge hat.<sup>71,72</sup>

### 3.4. Darreichungsformen und Pharmakokinetik

Die Applikation von pflanzlichen Cannabinoiden erfolgt meist per Inhalation (p.inhal.) bzw. Vaporizer oder als orale Einnahme (p.o.) von Tabletten oder Tropfen. Des Weiteren kann Cannabis sublingual (s.l.) in Form von Sprays angewendet oder transdermal als Creme aufgetragen werden. Die rektale Applikation sowie die Anwendung von Augentropfen sind selten und daher klinisch nicht weiter relevant. Je nach Applikationsart variiert die Metabolisierung und Pharmakokinetik der Cannabinoide. Nach Inhalation von THC oder CBD wird die maximale Plasmakonzentration innerhalb von Sekunden bis Minuten erreicht, es ist mit einem nahezu sofortigen Wirkeintritt der (psychogenen) Effekte zu rechnen. Die Wirkung hält etwa zwei bis drei Stunden an und ebbt dann wieder ab. Bei oraler Einnahme verzögert sich die Wirkung dagegen um etwa eine halbe Stunde, erreicht ihr Maximum nach zwei bis drei Stunden und hält dafür mit vier bis zwölf Stunden deutlich länger an.<sup>19,39</sup>

PEA wird oral eingenommen oder topisch angewandt und ist neben der normalen Form auch mikronisiert (m-PEA) und ultramikronisiert (um-PEA) verfügbar. Präklinische Studien mit m-/um-PEA deuten auf eine bessere orale Absorption mit maximierter Bioverfügbarkeit und höherer Effektivität hin.<sup>73,74</sup>

Um verlässliche Aussagen über die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit der (ultra-)mikronisierten Form treffen zu können, muss jedoch weitere klinische Evidenz gesammelt werden.<sup>75</sup> Bislang existieren nur wenige Daten zur

Pharmakokinetik und zum Verteilungsverhalten von PEA. Im Rattenhirn konnte beispielsweise schon 15 Minuten nach oraler Gabe eine hohe Konzentration an PEA gemessen werden, was eine schnelle Absorption impliziert. In einer Studie mit gesunden Proband:innen zeigte sich nach zwei Stunden ein signifikanter PEA-Anstieg, der zu späteren Zeitpunkten wieder auf die Grundwerte absank. Insgesamt deuten diese Erkenntnisse auf eine schnelle Wirkung hin, die in den ersten beiden Stunden einen Peak erfährt und sich danach wieder langsam normalisiert.<sup>52,76</sup>

In Tiermodellen können die o.g. Testsubstanzen darüber hinaus auch intraperitoneal (i.p.), intraartikulär (i.artic.), subkutan (s.c.) sowie intraplantar (i.plant.) und intrathekal (i.th.) verabreicht werden.

### 3.5. Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Der Begriff „Rheumatismus“ (aus dem Altgriechischen: ῥεῦμα *rheuma*, zu deutsch: „das Fließende“, „die Strömung“, „der Fluss“), wurde bereits zur Zeit des Hippocrates geprägt und ist seit mehreren hundert Jahren primär ein Sammelbegriff für schmerzhaft artikuläre sowie extra-artikuläre Erkrankungen des Bewegungsapparats, die auf unterschiedliche Ursachen bzw. Pathomechanismen zurückzuführen sind und sich auf verschiedenste Art und Weise äußern können. Rheumatismus kann lokal, regional und generalisiert auftreten und eine akute oder chronische Verlaufsform annehmen.<sup>77,78</sup>

Rheuma ist weltweit eine der führenden Ursachen für anhaltende Schmerzen und Funktionseinschränkungen des Körpers und bringt für Betroffene enorme sozio-ökonomische Belastungen mit sich. Studien zufolge liegt die Zahl der rheumatisch und muskuloskelettal bedingten Erkrankungen in Europa bei etwa 25% der erwachsenen Bevölkerung, was in Deutschland mehr als 17 Millionen Patient:innen ergibt, die häufig von mehreren Krankheitsbildern zeitgleich betroffen sind. Betrachtet man ausschließlich die entzündlich rheumatischen Erkrankungen, so liegt die Prävalenz in Deutschland bei rund 2% und die Inzidenz bei 0,1% aller erwachsenen Deutschen. Frauen sind dabei deutlich häufiger betroffen als Männer.<sup>79-81</sup>

### 3.5.1. Rheumatoide Arthritis (RA)

Die Rheumatoide Arthritis beschreibt eine systemische Entzündung der Gelenke. Sie ist definiert als eine autoimmune Gelenkerkrankung mit chronischen Entzündungsprozessen und möglichen extra-artikulären Manifestationen in verschiedenen Organsystemen. Die Pathogenese wird als multifaktoriell beschrieben und ist bis heute nicht vollständig geklärt, oftmals jedoch wird sie mit dem Nachweis einiger MHC-Merkmale und HLA-Polymorphismen assoziiert.<sup>82</sup>

Charakteristisch für die periphere RA ist die symmetrische Schwellung, Steifheit und Druckschmerzhaftigkeit kleiner Gelenke, typischerweise das proximale Interphalangealgelenk (PIP) oder das Metacarpophalangealgelenk (MCP). Je mehr kleine Gelenke betroffen sind, desto wahrscheinlicher wird die Diagnose. Das klinisch sichtbare Anschwellen beruht auf einer Entzündung der Synovia mit Proliferation der Synovialzellen und Ödembildung („swelling“). Unbehandelt hat dies die Degeneration des Knorpels und der Gelenke zur Folge.<sup>83-85</sup> Zu differenzieren sind stammbetonte Formen der RA, die sog. Spondyloarthritis, bei denen insbesondere die Intervertebralgelenke und das Sakroiliakgelenk befallen und entzündlich verändert sind.<sup>86</sup>

Extra-artikuläre Manifestationen der RA sind häufig und umfassen subfebrile Temperaturen, Fatigue, Myalgien und Rheumaknoten sowie Herzklappenveränderungen, Vaskulitiden und Keratokonjunktivitiden. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen u.a. eine genetische Prädisposition, Rauchen, Übergewicht und Paradontose.<sup>87</sup>

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der klinischen Präsentation und Laborparameter der Patient:innen. Ferner können die vom American College of Rheumatology (ACR) und der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) entwickelten ACR/EULAR-Kriterien zur Klassifikation der RA herangezogen werden, jedoch wurden diese primär für eine frühzeitigere Diagnosestellung und die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen eingeführt.<sup>88,89</sup>

Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung die Gabe von DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs) zum Erreichen und Beibehalten einer Remission. Erste Wahl stellt hier Methotrexat in Kombination mit Glucocorticoiden dar.<sup>90</sup>

### 3.5.2. Arthrose

Arthrose ist die weltweit am häufigsten diagnostizierte chronische Erkrankung der Gelenke. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis steht hier eine progrediente degenerative Veränderung der Gelenke und speziell des Gelenkknorpels im Vordergrund, jedoch ist die Erkrankung auch mit synovialen und systemischen Entzündungsreaktionen assoziiert.<sup>91</sup>

Betroffen sind kleine und große Gelenke gleichermaßen. Zu den klassischen Lokalisationen zählen Knie (Gonarthrose), Hüfte (Coxarthrose) und Hand, hier v.a. die distalen Interphalangealgelenke (DIPs). Hauptsymptome sind progrediente Schmerzen und Funktionsverlust aufgrund einer langsam voranschreitenden Deformität der Gelenke. Zusätzlich können Morgensteifigkeit, Schwellungen und Krepitation auftreten, was langfristig wiederum enorme Einschränkungen im Alltag, körperliche Behinderung sowie eine Verschlechterung der Lebensqualität mit sich bringt.<sup>92</sup>

Arthrose kann entweder anhand des jeweiligen Befallsmusters in Mono- oder Polyarthrose unterschieden, oder nach Entstehungsursache in primäre und sekundäre Arthrose eingeteilt werden. Die primäre (idiopathische) Form ist mit genetischen Komponenten in Kombination mit verschiedenen Risikofaktoren assoziiert, allen voran fortgeschrittenes Alter, Übergewicht, Bewegungsmangel und das weibliche Geschlecht. Der sekundären Arthrose geht hingegen eine Schädigung des Gelenks voraus, beispielsweise kann sie Folge von Traumata, Operationen oder Infektionen sein<sup>92,93</sup> sowie nach wiederholter schwerer Belastung auf die Gelenke in Form von „Repetitive Strain Injuries“ auftreten.<sup>94</sup>

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und die Sicherung anhand von radiologischer Bildgebung. In der Röntgenaufnahme eines betroffenen Gelenks lassen sich die typischen Arthrose-Kriterien Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Sklerose, Geröllzysten, osteophytische Anbauten und deformierte Gelenkflächen finden.<sup>92,95</sup>

Laut Leitlinien sollte die Therapie der Arthrose zunächst konservativ mit Physio- und Ergotherapie, Muskelaufbau und Gewichtsreduktion erfolgen. Zur medikamentösen Standardtherapie zählen v.a. topische und orale nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sowie intra-artikuläre Glucocortikoid-Injektionen.<sup>96,97</sup>

### 3.5.3. Fibromyalgie Syndrom (FMS)

Das Fibromyalgie Syndrom (kurz: Fibromyalgie) bezeichnet den Zustand ausgehnter chronischer Schmerzen in multiplen Körperregionen, die mit weiteren Symptomen wie Fatigue und Schlafproblemen einher gehen. Häufig werden diese Beschwerden zusätzlich von kognitiven und somatischen Symptomen begleitet. 2016 ersetzte das ACR außerdem das frühere Kriterium der schmerzempfindlichen Körperstellen, die sog. „Tender Points“ durch den Punkt „generalisierter Schmerz“.<sup>98</sup> FMS ist nicht selten mit anderen Diagnosen wie TMG, Arthritis oder entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert und kann diese verschlimmern oder als Sekundärerkrankung auftreten lassen.<sup>99,100</sup>

Häufig leiden FMS Patient:innen zusätzlich an komorbiden psychischen Störungen, wie etwa Depressionen und Angststörungen, oder haben zusätzliche psychische Belastungen, die das Auftreten der Krankheit beeinflussen können.<sup>101,102</sup>

Die Pathophysiologie des FMS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine gestörte zentrale Schmerzverarbeitung und -weiterleitung erscheint am wahrscheinlichsten, jedoch existieren zugleich Hinweise auf eine abweichende periphere Schmerzwahrnehmung mit einer herabgesetzten Schwelle für Schmerz und Temperaturempfinden.<sup>103</sup> Die Diagnose wird klinisch gestellt. Bislang existieren allerdings keine pathognomonischen (Labor-)Parameter oder Biomarker, was die Diagnosestellung erschwert und verzögert. Nicht zuletzt deshalb stellt die Krankheit für Betroffene oftmals eine schwere sozioökonomische Last dar und ist mit enormen Mehrkosten (Medikamente, zahlreiche Arztbesuche) sowie mit Fehltagen am Arbeitsplatz verbunden.<sup>104,105</sup>

Die Therapie des FMS ist individuell und variiert je nach Schmerzmuster. Regelmäßige körperliche Aktivität ist jedoch essentiell für alle Patient:innen, da diese sich positiv auf die Schmerzwahrnehmung, Schlafhygiene und Stimmung auswirkt.<sup>104,106</sup> Der Einsatz von Pharmazeutika sollte gut abgewogen werden, die EULAR empfiehlt u.a. Amitriptylin, Duloxetin, Tramadol oder Pregabalin.<sup>107</sup>

## 3.6. Bezug zu Cannabis

In den deutschen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) kann eine Gabe von medizinischem Cannabis derzeit bei Spastik im Rahmen einer Multiplen Sklerose, bei Chemo-

therapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen, Kachexie durch HIV, Tic-Störungen und bei chronischen neuropathischen Schmerzen erwogen werden.<sup>108-111</sup>

Chronische (Gelenk-)Schmerzen stellen für Betroffene eine große Belastung dar und sind oftmals mit der Standardmedikation nicht ausreichend therapierbar. Für solche Schmerzen, die u.a. bei rheumatoider Arthritis, Arthrose oder beim Fibromyalgie Syndrom auftreten, werden Cannabinoide nicht ausdrücklich empfohlen, obwohl Betroffene häufig eigenständig Cannabis zur Symptomlinderung konsumieren.<sup>5,112,113</sup>

Behandelnde Ärzt:innen, die auf Alternativen zur Standardmedikation ausweichen möchten, müssen dies im Falle von CBM off-label tun, denn trotz zahlreicher präklinischer Studien ist die klinische Datenlage weiterhin unklar. Bislang existiert nur eine geringe Zahl an epidemiologischen Studien, die die analgetische und anti-inflammatorische Wirkung von CBM und PEA bei akuten oder chronischen Rheumaschmerzen untersuchen und darunter nur eine, die diese Substanzen mit den derzeit vorgesehenen Standard-Schmerzmitteln vergleicht.<sup>114</sup>

## 4. Zielsetzung

Chronische, therapierefraktäre Schmerzen sind nach wie vor eines der Leitsymptome rheumatischer Erkrankungen, weshalb viele Betroffene auf alternative Medikamente zurückgreifen möchten. Cannabis ist moderner denn je, wird heutzutage zur Linderung von Schmerzen jeglicher Art vermarktet und dennoch sind hochwertige klinische Daten zur Wirksamkeit bei entzündlichen Schmerzen noch immer rar. Es existieren keine klaren Behandlungsempfehlungen für Mediziner:innen und CBM-verschreibende Ärzt:innen bewegen sich oftmals in einem rechtlichen Graubereich.

Ziel dieser Analyse mit Kriterien-basiertem Review ist es daher, mit dem Zusammenfassen der vorhandenen epidemiologischen Studien den aktuellen Stand der Wissenschaft aufzuzeigen sowie die potentielle Dosis-Wirkungs-Beziehung herauszuarbeiten und abschließend kritisch zu prüfen. Um eine pathophysiologisch weitgehend einheitliche Schmerzgenese abbilden zu können, d.h. einen inflammatorisch-bedingten Schmerz ohne etwa eine traumatische oder neuropathische Genese, liegt der Fokus hierbei auf den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Als Nullhypothesen wurden die folgenden Fragestellungen formuliert:

1. Cannabinoide und PEA zeigen keine analgetische Wirkung bei entzündlichen (rheumatischen) Schmerzen
2. Cannabinoide und PEA zeigen keine analgetische Wirkung bei degenerativen (arthrotischen) Schmerzen
3. Cannabinoide und PEA zeigen keine ko-analgetische Wirkung bei neuropathischen (FMS) Schmerzen
4. Cannabinoide und PEA sind nicht geeignet für die Therapie von rheumatischen, arthrotischen und neuropathischen Schmerzen.



## 5. Material und Methoden

### 5.1. Einschlusskriterien der Studien

In die Analyse wurden alle randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) eingeschlossen, die CBM, Cannabis, Phytocannabinoide oder (um-/m-)PEA mit den Standardschmerzmitteln, Placebo oder keiner Therapie bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises verglichen hatten. Aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit wurden zusätzlich Beobachtungsstudien (BS) ohne Kontrollgruppen mit einbezogen.

### 5.2. Datensammlung und -erfassung

Von November 2020 bis September 2021 wurden die Online-Datenbanken PubMed (MEDLINE) und Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL) auf bereits publizierte RCTs und BS durchsucht, sowie die Plattformen [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) nach registrierten, sich noch in der Durchführung befindlichen klinischen Studien zum Thema CBM, Cannabinoide oder PEA als Analgetika bei akuten oder chronischen Rheumaschmerzen überprüft. Außerdem wurde händisch in den Literaturverzeichnissen thematisch verwandter Artikel nach weiteren relevanten klinischen Studien gesucht. Ausgeschlossen wurden nicht-englischsprachige Publikationen und unvollendete Studien (20 Studien), ebenso wie Fall-Kontroll-Studien und einzelne Fallberichte. Reviews, ausschließlich auf Fragebögen-basierte oder in sozialen Netzwerken durchgeführte Studien sowie Umfragen und Befragungen von Ärzt:innen wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Eine randomisierte kontrollierte Studie konnte nicht miteinbezogen werden, da keine Volltextversion verfügbar war.<sup>115</sup>

Insgesamt blieben 14 Studien, darunter sieben RCTs und sieben BS, die die Einschlusskriterien erfüllten und in die Analyse aufgenommen wurden. Vier der RCTs befassten sich mit Fibromyalgie und jeweils eine mit rheumatoider Arthritis, Arthrose und temporomandibulärer Gelenkerkrankung, s. Tabelle 1.

**Tabelle 1:** *Charakteristika der eingeschlossenen Studien*

<b>Anzahl der Studien</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Kontrollsubstanz</b>	<b>Entität</b>
3	RCT	Placebo	Fibromyalgie Syndrom (FMS)
1	RCT	Amitriptylin	Fibromyalgie Syndrom (FMS)
1	RCT	Placebo	Rheumatoide Arthritis (RA)
1	RCT	Placebo	Arthrose
1	RCT	Ibuprofen	Temporomandibuläre Gelenkerkrankung (TMG)
7	BS	-	Fibromyalgie Syndrom (FMS)

Die eingeschlossenen Endpunkte waren „Spontanschmerz“ („spontaneous pain“), „Ruheschmerz“ („pain at rest“), oder, sofern nicht weiter differenziert, „allgemeiner Schmerz“ („overall pain“) sowie „Gesamtschmerz“ („total pain“) und „Schmerz“ („pain“). Andere Schmerzqualitäten, wie etwa „Bewegungsschmerz“ („pain at moving“) oder „Druckschmerz“ („pressure pain“) wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

Die Mehrheit der Studien quantifizierte die Schmerzintensität mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 oder von 0 bis 100 Punkten. Verschiedene Schmerzmessungen innerhalb derselben Studie, beispielsweise nach verschiedenen Zeitpunkten, wurden für die Analyse als separate Ereignisse erfasst. Die Ergebnisse der RCTs wurden wiederum zum Erstellen eines Funnel Plots genutzt, um mögliche Bias und Asymmetrien innerhalb der Patient:innendaten aufzudecken. Andere Endpunkte, wie etwa die Bewertung der Lebensqualität oder des Schlafs, wurden für die Analyse außer Acht gelassen.

### 5.3. Statistische Auswertung

Anhand von Dosis-Wirkungs-Kurven wurde eine Kausalitätsprüfung durchgeführt. Hierbei wurden alle 14 Studien, sieben RCTs und sieben BS, eingeschlossen und eine Methode entwickelt, um den Grad der Schmerzlinderung trotz Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Arzneimittel, Dosen und

Darreichungsformen so vergleichbar wie möglich zu machen. Konkret wurde für diese Analyse berechnet, um wie viel Prozent die Schmerzen aufgrund der Testmedikation im Vergleich zum Ausgangswert ohne Testmedikation reduziert werden konnten. Zur besseren Quantifizierung und Einordnung wurden dafür die folgenden fünf Level der Wirksamkeit festgelegt, s. Tabelle 2.

**Tabelle 2:** *Reduktion des Schmerz-Scores um 0 bis 100% und Zuordnung zur entsprechenden analgetischen Effektstufe*

<b>Reduktion des Schmerzscores um %</b>	<b>Zugeordnete Stufe der Analgesie</b>
0	Kein Effekt
01 - 32	Milder Effekt
33 - 65	Moderater Effekt
66 - 99	Starker Effekt
100	Angenommene „vollständige“ Schmerzfreiheit

In Tierstudien ist es hingegen üblich, die Schmerzlinderung nicht in Form einer Reduktion von Schmerz auszudrücken, sondern als ein Anheben der Schmerzschwelle, was über eine verbesserte Schmerztoleranz bzw. eine verlängerte Schmerzlatenz gemessen wird. Um auch diese Studien in den Vergleich mitaufnehmen zu können, wurde hier berechnet, wie vielfach sich der Ausgangswert in den einzelnen Testreihen erhöhte, s. Tabelle 3. Die so errechnete Veränderung der Schmerztoleranz bezog sich immer auf den Zustand des induzierten Schmerzes ohne Testmedikation (=Ausgangswert) im Vergleich zum induzierten Schmerz nach Verabreichung der Testmedikation.

**Tabelle 3:** Verbesserung der Schmerztoleranz um das angegebene Vielfache und Zuordnung zur entsprechenden analgetischen Effektstufe

<b>Verbesserung der Schmerztoleranz</b>	<b>Zugeordnete Stufe der Analgesie</b>
≤ Ausgangswert	Kein Effekt
Bis zu 2-fach	Milder Effekt
2-3-fach	Moderater Effekt
3-4-fach	Starker Effekt
≥ als 4-fach	Angenommene „vollständige“ Schmerzfreiheit

Zur besseren und vereinfachten grafischen Darstellung mit standardisierter Achsenbeschriftung wurden die oben ermittelten Effektstufen anschließend in eine einfache dimensionslose Skala von 0 bis 100 übersetzt. In Tabelle 4 wurden die Effektstufen den entsprechenden Werten immer in 25er Schritten zugeordnet.

**Tabelle 4:** Konversion der Effektstufen in eine dimensionslose Skala von 0 bis 100 zur vereinfachten graphischen Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven

<b>Stufe der Analgesie</b>	<b>Zugeordnete Größe im Graphen</b>
Kein Effekt	0
Milder Effekt	25
Moderater Effekt	50
Starker Effekt	75
Angenommene „vollständige“ Schmerzfreiheit	100

Alle Dosisberechnungen wurden in Milligramm pro Kilogramm („mg/kg“) angesetzt. Studien mit identischen Testsubstanzen und Dosen wurden verglichen und, wo möglich, zusammengefasst. Die Erfassung der Wirksamkeit identischer Dosen erfolgte mit Hilfe des Medians. Zu Beginn wurde der Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme nicht beachtet, sondern ausschließlich der Grad der Analgesie.

Im nachfolgenden Schritt wurde sodann eine mögliche zeitliche Beziehung zwischen Cannabiseinnahme und Wirkeintritt untersucht. Es wurde nicht zwischen den verschiedenen Darreichungsformen der Cannabinoide unterschieden. Aus den gewonnenen Daten wurden die Dosis-Wirkungs-Kurven der einzelnen Testsubstanzen erzeugt.

Die Tabellen und Dosis-Wirkungs-Graphiken wurden mit Hilfe von IBM® SPSS Statistics (Version 24, 2021) erstellt.

Die statistischen Berechnungen für den Funnel Plot wurden anhand des Programms RStudio© (Version 1.4.1106, 2009-2021, PBC) durchgeführt. Dafür wurde für alle Studien, sofern nicht von vornherein angegeben, der Standardfehler („standard error“) und die standardisierte mittlere Differenz („standardized mean difference“) errechnet. Letztere ist eine Variable, die oft genutzt wird, um verschiedene Studien mit unterschiedlichen Designs zusammenzufassen und vergleichbar zu machen.

#### 5.4. Tiermodelle

Um einen umfangreicheren Eindruck von den Substanzen und ihrer Wirkungsweise zu erhalten, wurde über PubMed (MEDLINE) eine zusätzliche Suche nach präklinischen Experimenten durchgeführt sowie eine manuelle Suche in den Literaturverzeichnissen thematisch passender Artikel. Die gesammelten Daten wurden anschließend gesondert ausgewertet. Die Eignung wurde durch Prüfung der Abstracts festgestellt. Hierbei lag der Fokus auf *in vivo* Publikationen, die die analgetische Wirkung von Cannabis und PEA in Modellen induzierter arthritischer bzw. entzündlicher Schmerzen untersucht hatten.

Akute Entzündungsreaktionen wurden durch subplantare (s.plant.) Injektion von Carrageen, Zymosan A oder Freund-Adjuvans („complete freund’s adjuvant“, CFA) und Formalin erreicht. Chronische Schmerzmodelle hingegen wurden mit Hilfe von intraartikulärem Monoiodacetat (MIA) oder intraperitonealem Lipopolysaccharid (LPS) simuliert. Die induzierte Inflammation wurde durch die Messung einer Schwellung und das Entwickeln eines Ödems an den betroffenen Pfoten der Versuchstiere sowie durch eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit festgestellt. Die Schmerzschwelle wurde mittels einer Hitzemethode („Hot Plate Test“ oder „Tail Flick Test“<sup>116</sup>) und die Berührungsempfindlichkeit des Areal („Randall-

Selitto Paw Pressure Test“<sup>117</sup> oder „von Frey Filament Test“<sup>118</sup>) gemessen. Beim Hot Plate Test und Tail Flick Test wurde die Pfote bzw. der Schwanz der Nager einer Hitzequelle ausgesetzt und die Toleranzzeit vor Induktion der Entzündung sowie nach Injektion von Medikation und Kontrollsubstanz gemessen. Mit Hilfe des Paw Pressure Tests und der von Frey Filamente konnte die Schmerzschwelle bei Einwirkung von mechanischem Druck auf die Pfote beurteilt werden. Alle Versuche, mit Ausnahme des Tail Flick Tests, sind im Vergleich mit der Gegenseite durchgeführt worden.

Wenn nicht von vornherein angegeben, wurden für die Auswertung alle Dosen in Milligramm pro Kilogramm pro Tag, in den Graphiken als „mg/kg/d“, umgerechnet. Wie bei den epidemiologischen Studien wurden verschiedene Dosen innerhalb einer Studie als separate Endpunkte gezählt und Untersuchungen, bei denen gleiche Substanzen und Dosen verwendet wurden, zusammengefasst. Der analgetische Effekt identischer Dosen wurde mittels des Medians dargestellt. Topisch aufgetragene Substanzen wurden in den Dosis-Wirkungs-Kurven nicht berücksichtigt. Auch hier wurden die Tabellen und Dosis-Wirkungs-Kurven mit Hilfe von IBM® SPSS Statistics (Version 24, 2021) erstellt.

An dieser Stelle sei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die hier aufgeführte Datenanalyse der Tierexperimente nicht den Anspruch hat, eine repräsentative (Meta)-Analyse darzustellen, da dies aufgrund der heterogenen Studien kaum durchführbar gewesen wäre und den Umfang und den zeitlichen Rahmen der Arbeit deutlich überstiegen hätte. Die Zusammenstellung tierischer Daten dient lediglich dazu, die Lücken in den epidemiologischen Studien etwas auszugleichen und mehr über die Testsubstanzen zu erfahren. Anhand der Ergebnisse konnten sowohl Parallelen als auch Unterschiede zwischen der Wirkung am Tier und im Menschen beobachtet werden.

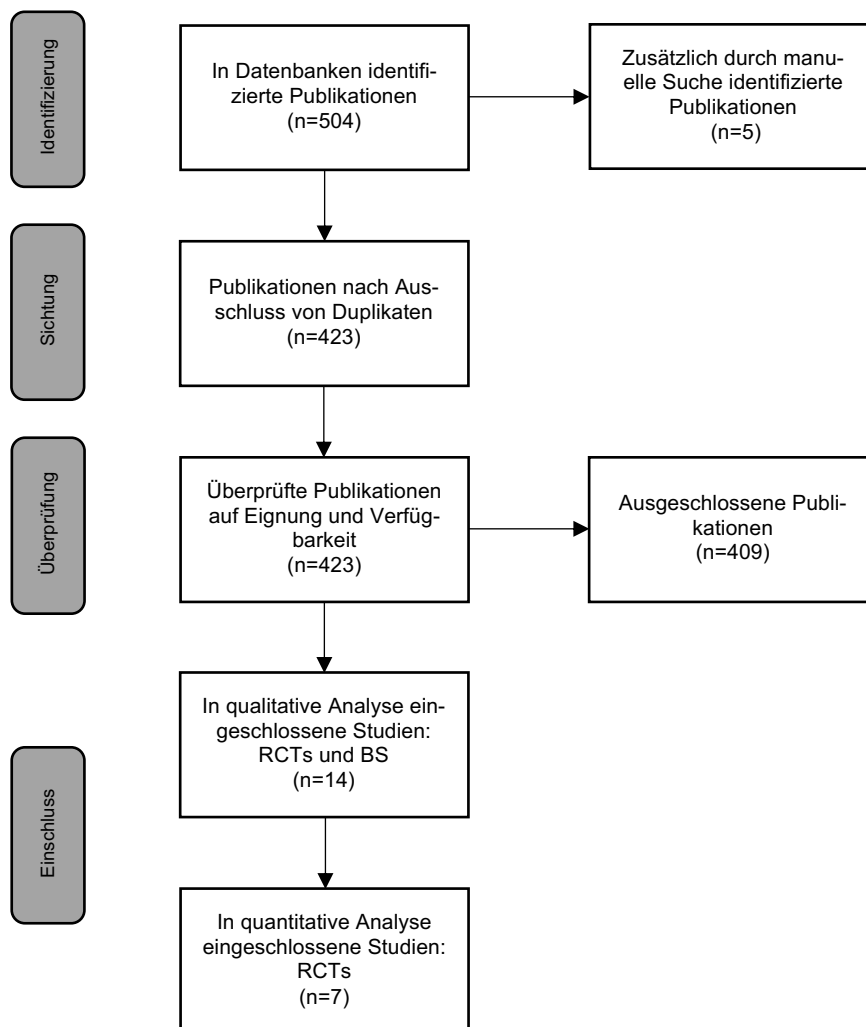
## 5.5. Kausalität und Studienbewertung

Zuletzt wurden die eingeschlossenen klinischen Studien anhand der von Sir Austin Bradford Hill postulierten Kausalitätskriterien überprüft und auf eine Ursache-Wirkungs-Beziehung hin untersucht. Diese Kriterien bildeten die Basis für die abschließende kritische Diskussion der Ergebnisse.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Die Suche lieferte insgesamt 509 Ergebnisse. Nach Überprüfung von Titel und Abstract und Ausschluss irrelevanter Publikationen blieben 14 geeignete Studien übrig, darunter sieben RCTs und sieben BS. Die sieben RCTs wurden in die quantitative Analyse eingeschlossen. Das Flussdiagramm in Abbildung 2 zeigt den Prozess der Studienaushwahl auf.



**Abbildung 2:** Flussdiagramm zur Übersicht über den Verlauf der Studienaushwahl

Bei den meisten BS handelte es sich um prospektive Studien, allerdings befand sich unter ihnen auch eine retrospektive Studie<sup>119</sup> und eine Querschnittsstudie.<sup>120</sup> Vier der RCTs untersuchten FMS und jeweils eine RA, Arthritis und TMG. Die BS wurden ausschließlich mit FMS Patient:innen durchgeführt. Zwei RCTs verglichen die Testsubstanz mit einer aktiven Kontrolle (Amitriptylin bei FMS – Ware et al, 2010;<sup>121</sup> Ibuprofen bei TMG – Marini et al, 2012<sup>114</sup>), s. Tabelle 1. Die Gesamtzahl der Studienteilnehmer:innen belief sich auf 1320, davon 307 in den RCTs und 1013 in den BS. Insgesamt wurden für die BS deutlich mehr Proband:innen rekrutiert als für die RCTs, nur zwei der RCTs wurden mit mehr als 50 Personen durchgeführt. Hervorzuheben ist die überwiegende Zahl an weiblichen Teilnehmenden, sie machten im Mittel 85% aller Patient:innen aus, wobei ihr Anteil in einzelnen Studien sogar noch größer war. Dies wurde insbesondere in den BS deutlich, dort waren 88,5 % der Proband:innen Frauen.

Im Durchschnitt waren die Teilnehmenden 49 Jahre alt. Die Spanne des mittleren Alters war bei den RCTs größer, dies machte jedoch beim Vergleich der Mittelwerte mit den Werten der Mediane keinen wesentlichen Unterschied. Die Beobachtungszeiträume der RCTs waren meist recht kurz und reichten von zwei bis maximal acht Wochen. Im Gegensatz dazu wurden die BS über deutlich längere Zeiträume hinweg durchgeführt. Mit Ausnahme von Fiz et al.<sup>120</sup> (Dauer: ein Tag) waren die BS über zwei bis 15 Monate hinweg angelegt. Die RCTs stammten von verschiedenen Zentren aus unterschiedlichen Ländern und Kontinenten. Dennoch fehlte hier Evidenz aus den USA und Asien. Innerhalb der BS herrschte weniger Variabilität: Von den sieben BS wurden vier in Italien durchgeführt, zwei davon von derselben Forschungsgruppe in Mailand. Zwei weitere BS kamen aus Israel.

Die Publikationsdaten reichten vom Jahr 2006 bis zum Jahr 2020, wobei die BS deutlich aktueller waren. Die wichtigsten Merkmale der RCTs und BS sind zum besseren Vergleich in Einzeltabellen aufgeführt, s. hierzu nachfolgend Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7.



**Tabelle 5:** Zusammenfassung besonderer Merkmale der Randomisierten Kontrollierten Studien (RCTs)

<b>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</b>			
	<b>Gesamtwert/Bereich</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
Anzahl Teilnehmer:innen	307	31	44
Davon weibliche Teilnehmerinnen	227 $\hat{=}$ 73,9%	26	33
Alter (Jahre)	Bereich: 39 – 62,8	49,5	49,7
Studiendauer	2 – 8 Wo.	8 Wo.	6,7 Wo.
Publikationsjahr	2006 – 2020	2012	-

**Tabelle 6:** Zusammenfassung besonderer Merkmale der Beobachtungsstudien (BS)

<b>Beobachtungsstudien (BS)</b>			
	<b>Gesamtwert/Bereich</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
Anzahl Teilnehmer:innen	1013	56	145
Davon weibliche Teilnehmerinnen	896 $\hat{=}$ 88,5 %	53	128
Alter (Jahre)	Bereich: 33,4 – 53	50	48,2
Studiendauer	1 Tag – 6 Mon.	6 Mon.	5,9 Mon.
Publikationsjahr	2011 – 2020	2019	-

**Table 7:** Zusammenfassung besonderer Merkmale der gesamten klinischen Studien (RCTs und BS)

<b>Klinische Studien gesamt (RCTs+BS)</b>			
	<b>Gesamtwert/Bereich</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>
Anzahl Teilnehmer:innen	1320	37,5	95
Davon weibliche Teilnehmer:innen	1123 $\pm$ 85 %	33,5	81
Alter (Jahre)	Bereich: 33,4 – 62,8	49,8	49
Studiendauer	1 Tag – 6 Mon.	2 Mon.	3,7 Mon.
Publikationsjahr	2006 – 2020	2017	-

## 6.2. Untersuchte Substanzen

THC und CBD sowie synthetisch hergestellte THC-Derivate und die cannabimimetische Substanz PEA stellten die Testsubstanzen dar. Die Teilnehmenden erhielten die zwei Cannabinoide entweder alleine oder in Kombination mit unterschiedlicher Zusammensetzung. PEA wurde unbehandelt oder in mikronisierter bzw. ultramikronisierter Form getestet. Die Substanzen wurden meist oral als Tabletten, inhalativ über ein Spray oder als Zigaretten und sublingual in Form von Tropfen verabreicht. In den BS wurden die Substanzen größtenteils weder in der genauen Zusammensetzung noch Dosis oder Darreichungsform reguliert. So konnten die Patient:innen bei Sagy et al.<sup>122</sup> aus 14 verschiedenen Cannabissorten mit unterschiedlicher THC:CBD Zusammensetzung wählen und zudem selber festlegen, in welcher Form (inhalativ oder als Tropfen) sie die Substanzen zu sich nehmen wollten. In der Studie von Giorgi et al.<sup>123</sup> waren zwar die zwei Testsubstanzen standardisiert (Bedrocan und Bedrolit), allerdings variierte die Dosis je nach Bedarf zwischen 10 und 30 Tropfen pro Tag, wobei eine Eskalation bis zu 120 Tropfen am Tag gestattet war. Die durchschnittliche Menge an CBM, die letztendlich eingenommen wurde, wurde im Studienprotokoll nicht angegeben. In beiden Studien konnten die Proband:innen zudem ihre (variierende) Vormedikation zeitgleich fortführen.

### 6.3. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Die kombinierte Gabe von THC und CBD erzielte inkonsistente Ergebnisse in Bezug auf die Schmerzlinderung. Blake et al.<sup>124</sup> konnten in ihrer RCT bei 58 Patient:innen mit rheumatoider Arthritis bereits nach zwei Wochen eine signifikante Reduktion unterschiedlicher Schmerz-Scores nachweisen. Morgendliche Ruheschmerzen („morning pain at rest“), die gegenwärtige Schmerzintensität („present pain intensity“) sowie morgendliche Schmerzen bei Bewegung („morning pain at movement“) wurden nach Therapie mit Sativex, einem THC- und CBD-haltigem Oromukosalspray, signifikant vermindert.

Van de Donk et al.<sup>125</sup> dagegen konnten diese Ergebnisse bei 25 FMS Patient:innen nicht reproduzieren, obwohl die Schmerzgrenze für Druckschmerz („pressure pain threshold“) durch verschiedene THC-/CBD-Kombipräparate signifikant erhöht wurde. Auch mit CBD alleine, das sonst von keiner weiteren Gruppe isoliert getestet worden ist, konnte in dieser Versuchsreihe keine relevante Analgesie der Ruheschmerzen erreicht werden.

Die Gabe von isoliertem THC führte in zwei Publikationen zu signifikanten Verbesserungen innerhalb der VAS und im Unterpunkt „Schmerz“ („pain“) des Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) von FMS Patient:innen: Skrabek et al.<sup>126</sup> testeten mit Hilfe von 40 Patient:innen für vier Wochen eine Dosis von 0,5 mg Nabilon (vollsynthetisches  $\Delta^9$ -THC-Derivat)/Tag p.o., die langsam auf 1 mg und maximal bis 2 mg/Tag auftitriert werden konnte und Chaves et al.<sup>127</sup> verabreichten 18 Patient:innen eine nicht spezifizierte Dosis an s.l. THC. Die Ergebnisse dieser beiden Studien konnten von Ware et al.<sup>121</sup> bei 31 FMS Proband:innen nicht bestätigt werden. Es wurde kein Unterschied in der gegenwärtigen Schmerzintensität festgestellt, weder nach der täglichen Einnahme von 1 mg THC noch nach bis zu 20 mg Amitriptylin am Tag. Marini et al.<sup>114</sup> (24 Patient:innen, 600-900 mg/Tag, p.o.) und Steels et al.<sup>128</sup> (111 Patient:innen, 300-600 mg/Tag, p.o.) untersuchten die Gabe von PEA bei TMG und Arthrose. Beide konnten eine signifikante analgetische Wirkung im Vergleich zu Ibuprofen<sup>114</sup> bzw. Placebo<sup>128</sup> verzeichnen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), darunter vor allem Schwindel, Benommenheit und Mundtrockenheit, traten deutlich häufiger in den Interventionsgruppen als in den Kontrollgruppen auf und wurden größtenteils als mild bis

moderat beschrieben. Mit der Einnahme von (m-/um-) PEA gingen keine UAWs einher, die Substanz war durchweg gut verträglich.

#### 6.4. Beobachtungsstudien (BS)

Obwohl alle BS ausschließlich mit FMS Patient:innen durchgeführt wurden, waren die Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns schwieriger zu vergleichen als die der RCTs. Die Teilnehmer:innen konsumierten das medizinische Cannabis meist in Eigenregie, oftmals als Add-On-Therapie zu ihrer bereits vorbestehenden Medikation. Dabei unterschieden sich die Testsubstanzen in ihren aktiven Komponenten und enthielten variable Anteile an THC, CBD oder der Kombination aus beiden.<sup>120,122,129</sup> Meist handelte es sich um Cannabis pflanzlichen Ursprungs, welchen die Proband:innen rauchten oder in Form von Tropfen zu sich nahmen.

Nur eine Studie nutzte dabei eine standardisierte Dosis an THC bzw. CBD.<sup>130</sup> In den anderen Publikationen wurde der Gehalt an THC und CBD entweder als variable Dosis genannt, konnte die Dosis je nach Bedarf angepasst werden, wurde eine variable Dosis an THC verabreicht und ein Durchschnittswert ermittelt, oder wurden die Substanzen nicht weiter spezifiziert.<sup>120,123,129,122</sup> Schweiger et al.<sup>119</sup> und Del Giorno et al.<sup>131</sup> verwendeten in ihren Studien (m-/um-) PEA als Testsubstanz. Mit einer Ausnahme konnte in allen BS eine signifikante Schmerzreduktion durch CBM und PEA beobachtet werden. Del Giorno et al.<sup>131</sup> konnten zwar keine nennenswerte VAS-Änderung messen, allerdings reduzierten 47 % der Proband:innen andere Analgetika aufgrund der Einnahme von PEA oder setzten diese ganz ab.

Tabelle 8 zeigt eine detaillierte Übersicht aller Studien inklusive Dauer, Dosierung und Effektstärke.

**Tabelle 8: Detaillierte Auflistung aller eingeschlossenen Studien im Vergleich**

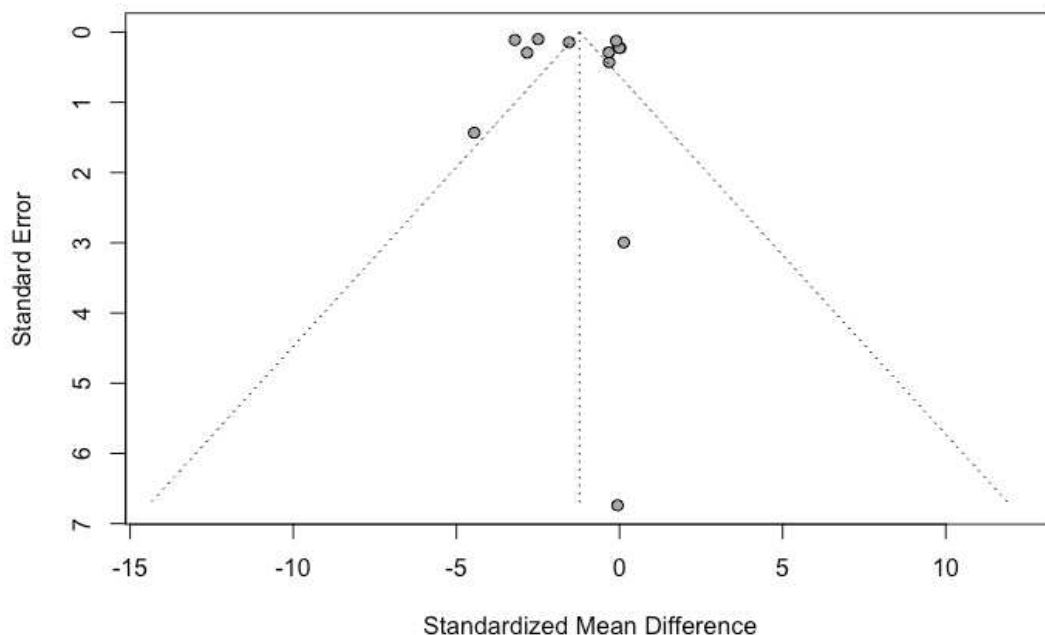
<b>Autoren, Jahr</b>	<b>Ort</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Patient:in-nenzahl, Dauer</b>	<b>Medikation / Kontrolle</b>	<b>Effektstärke (Standard Mean Difference, SMD); Schmerzmodalität</b>
<b>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</b>					
Blake et al., 2006 <sup>124</sup>	Bath, UK	RA	58, 5 Wo.	Sativex inhal., 6 Hübe	<b>-0,32</b> : morning pain at rest <b>0,13</b> : total pain (SF-MPQ) <b>-0,06</b> : present pain (SF-MPQ) <b>-0,33</b> : present pain intensity verbal rating (SF-MPQ)
Van De Donk et al., 2019 <sup>125</sup>	Leiden, NL	FMS	25, 8 Wo.	Bedrocan, 100 mg / Bediol, 200 mg / Bedrolit, 200 mg, p.inhal., / Placebo	<b>0,02</b> ; spontaneous pain <b>-0,04</b> ; spontaneous pain <b>0</b> ; spontaneous pain
Ware et al., 2010 <sup>121</sup>	Montreal, CA	FMS	31, 8 Wo.	Nabilon, 0,5-1 mg p.o./ Amitriptylin, 10-20 mg	<b>-0,1</b> : present pain intensity (SF-MPQ)
Skrabek et al., 2008 <sup>126</sup>	Manitoba, CA	FMS	40, 4 Wo.	Nabilon, 1-2 mg, p.o. / Placebo	<b>-1,55</b> : current level of pain
Chaves et al., 2020 <sup>127</sup>	Santa Catarina, BR	FMS	18, 8 Wo.	THC-reiches Öl, 1-4 Tropfen, s.l. / Placebo	<b>-2,83</b> : pain item in FIQ
Marini et al., 2012 <sup>114</sup>	Bologna, IT	TMG	24, 2 Wo.	PEA, 900-600 mg, p.o. / Ibuprofen, 1800 mg	<b>-4,45</b> : pain
Steels et al., 2019 <sup>128</sup>	Sydney, AU	Arthrose	111, 8 Wo.	PEA, 300 mg / 600 mg, p.o. / Placebo	<b>-2,5</b> : WOMAC pain score <b>-3,21</b> : WOMAC pain score
<b>Beobachtungsstudien (BS)</b>					
Gerardi et al., 2016 <sup>130</sup>	Milan, IT	FMS	15, 8 Wo.	Cannabis Blüten, 60-120 mg, p.o.	Fibromyalgia Impact Questionnaire
Yassin et al., 2019 <sup>129</sup>	Tel Aviv, IL	FMS + Rückenschmerz	31, 6 Mon.	CBM (CBD > THC), 20 g/Monat, p. inhal.	VAS pain; Fibromyalgia Impact Questionnaire; Patient Global Impression of Change
Schweiger et al., 2019 <sup>119</sup>	Verona, IT	FMS	407, 15 Wo.	Um-PEA, 600-1800 mg, p.o.	VAS pain; Fibromyalgia Impact Questionnaire
Giorgi et al., 2020 <sup>123</sup>	Milan, IT	FMS	102, 6 Mon.	Bedrocan und Bedrolit, 10-30 Tropfen, s.l.	Fibromyalgia Impact Questionnaire
Sagy et al., 2019 <sup>122</sup>	Negev, IL	FMS	367, 6 Mon.	CBM, 14 Sorten, eigenständig durchgeführte Titration, p.inhal. oder s.l.	Numerical Rating Scale pain
Fiz et al., 2011 <sup>120</sup>	Barcelona, ES	FMS	56, 1 Tag	CBM, Selbstmedikation	VAS, Fibromyalgia Impact Questionnaire
Del Giorno, 2015 <sup>131</sup>	Perugia, IT	FMS	35, 6 Mon.	Um-PEA/m-PEA, 600-1200 mg, p.o.	VAS pain

## 6.5. Funnel Plot

Die graphische Darstellung der Daten mit Hilfe eines Funnel Plots dient der Demaskierung von potentiellen Verzerrungen („Bias“) und liefert Hinweise, ob andere Störfaktoren innerhalb der Patient:innendaten vorliegen könnten.<sup>132</sup> Hierbei konnten nur die Ergebnisse der RCTs eingeschlossen werden, denn bei den BS fehlte aufgrund des Studiendesigns eine Kontrollgruppe.

Ein Funnel Plot ohne irgendeine Art von Bias sollte sich trichterförmig („funnel-shaped“) darstellen und 95 % der Studien sollten innerhalb der Funnel-Linien liegen. Eine einseitige Auswahl der Teilnehmenden, unterschiedlich gewählte Endpunkte, oder, am bekanntesten, der Publikationsbias, können zu Abweichungen und Verzerrungen führen.

Die jeweilige Effektstärke (hier: „standardized mean difference“ innerhalb der VAS Scores, SMD) wurde gegen den Standardfehler („standard error“, SE) aufgetragen. Der Funnel Plot zeigt eine asymmetrische Verteilung, denn die meisten Punkte liegen im oberen mittleren Bereich der Graphik, obwohl sie eigentlich gleichmäßig verteilt sein sollten (s. Abbildung 3). Der Grund hierfür liegt entweder in der SMD oder im Bereich des Standardfehlers. Obwohl die Mehrzahl der Studien mit einer geringen Grundgesamtheit (min. 18 bis max. 111 Patient:innen) durchgeführt wurde, ergaben sich für die meisten Studien nur kleine Standardfehler, was wiederum auf eine hohe Sicherheit dieser Variable hinweist.



**Abbildung 3:** *Funnel Plot zur Heterogenität der RCTs*

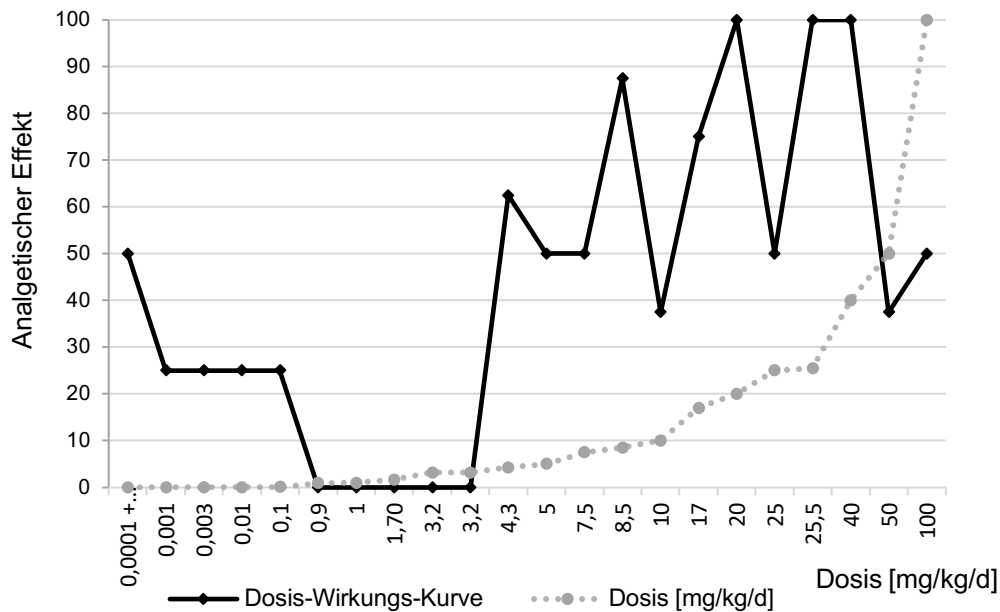
Auffällig ist zudem, dass die Mehrheit der Publikationen außerhalb der Funnel-Linien zum Liegen kommt. Ursächlich können Unterschiede in der Auswahl der Teilnehmenden sein, die sich insbesondere bei Studien mit wenigen Proband:innen bemerkbar machen. Das Ergebnis des Funnel Plots macht die RCTs nahezu unvergleichbar, was auch bereits die Heterogenität der eingeschlossenen Studien vermuten ließ.

## 6.6. Tiermodelle

Insgesamt wurden 23 Publikationen zur Arthritis und induzierten Inflammation und sechs zur Arthrose analysiert. 14 Arthritis-Studien verwendeten ausschließlich Phytocannabinoide, acht testeten PEA und eine Studie wiederum verglich die Effekte von PEA und Nabilon. Studien zur Arthritis wurden an Nagern (Mäuse und Ratten) durchgeführt und solche zur Arthrose an Hunden (drei Publikationen) und Nagern (drei Publikationen). Bei den drei Studien mit Hunden handelte es sich um Untersuchungen mit 20, 22 und 24 Versuchstieren.

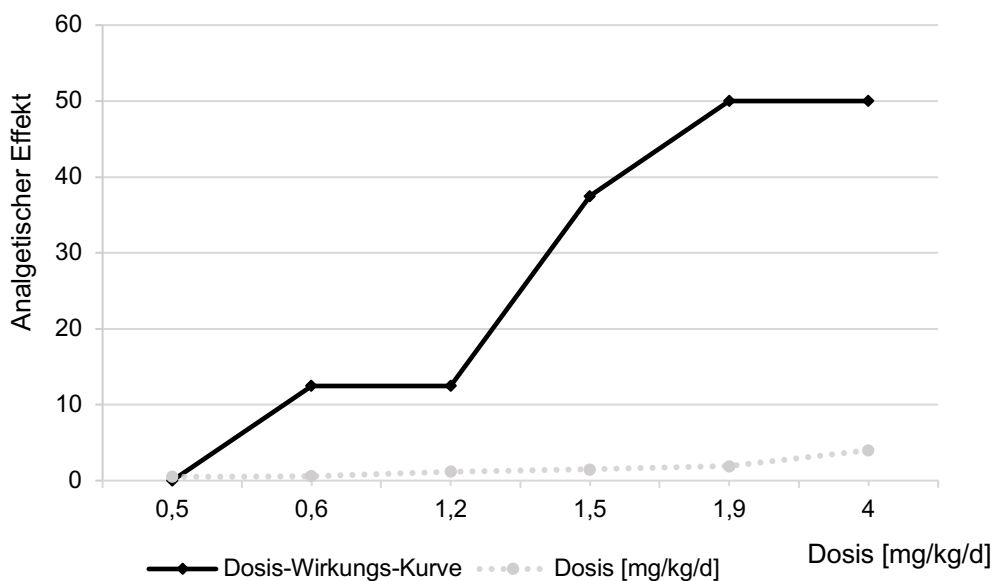
Die häufigste Induktionsform einer akuten Entzündung war die s.plant. Injektion von Carrageen und Formalin. Chronische Schmerzmodelle wurden überwiegend mit i.artic. Applikation von MIA simuliert. Die Schmerzschwelle wurde anhand des Hot Plate Tests und Randall-Selitto Paw Pressure Tests oder mit Hilfe der von Frey Filamente gemessen. Alle Versuchsmethoden wurden mit der Schmerztoleranz vor Entzündungsinduktion, mit der Applikation einer Kontrollsubstanz und mit der gesunden Gegenseite verglichen. Der Großteil der Publikationen stammte aus Italien (sieben Arthritis; eine Arthrose) und USA (fünf Arthritis; zwei Arthrose), aber auch UK (insgesamt vier), Israel und Canada (je drei). Die Daten der Veröffentlichung reichten von 1973 bis 2020. Tabelle 9 zeigt die Details der eingeschlossenen Studien auf.

Die Ergebnisse der i.p., p.o. und i.plant. Gabe von THC, CBD und PEA für die Entitäten Arthritis und Arthrose wurden jeweils separat ausgewertet. Dabei wurden die Zeitpunkte der Verabreichung nicht speziell unterschieden. Die alleinige CBD-Gabe erwies sich in den Arthritis-Modellen ab etwa 4 mg/kg/Tag als analgetisch wirksam. Hier wurde bereits eine moderate Schmerzlinderung verzeichnet. Ab 8,5 mg/kg/Tag konnten starke analgetische Effekte beobachtet werden. Eine komplette Schmerzfreiheit wurde ab 20 mg/kg/Tag erreicht (s. Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Analgetischer Effekt nach Gabe von CBD in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen

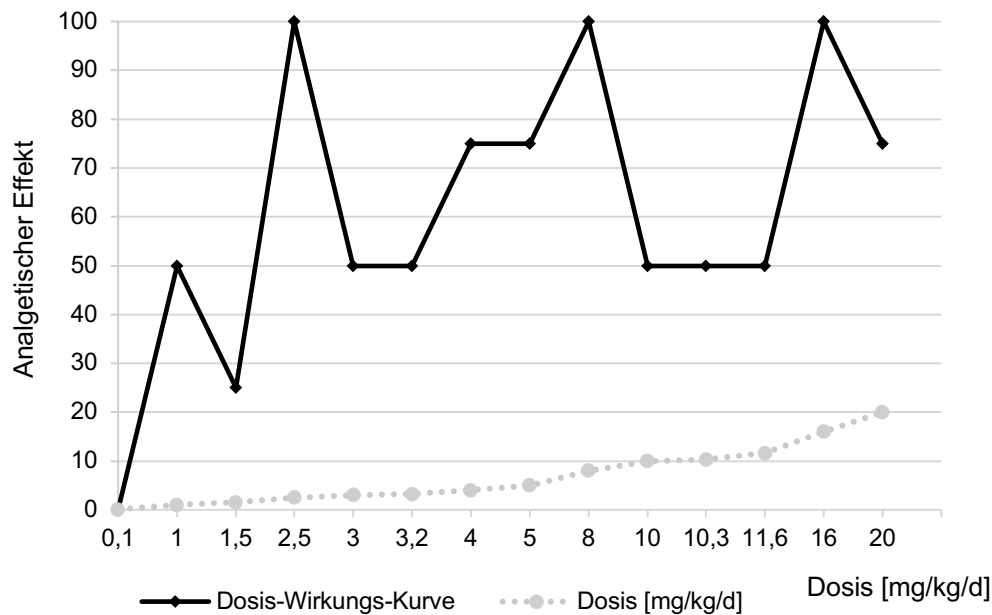
Im Arthrose-Modell deutete sich für CBD eine Dosis-abhängige Wirkungskurve ab. Milde schmerzlindernde Effekte konnten bereits ab deutlich niedrigeren Dosen von 1 mg/kg/Tag verzeichnet werden. Ab etwa 2 mg/kg/Tag konnte eine moderate Analgesie herbeigeführt werden. Eine starke Schmerzlinderung oder gar komplette Schmerzfreiheit wurde jedoch nicht erreicht (s. Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Analgetischer Effekt nach Gabe von CBD in Tiermodellen induzierter Arthrose und chronischer Schmerzen

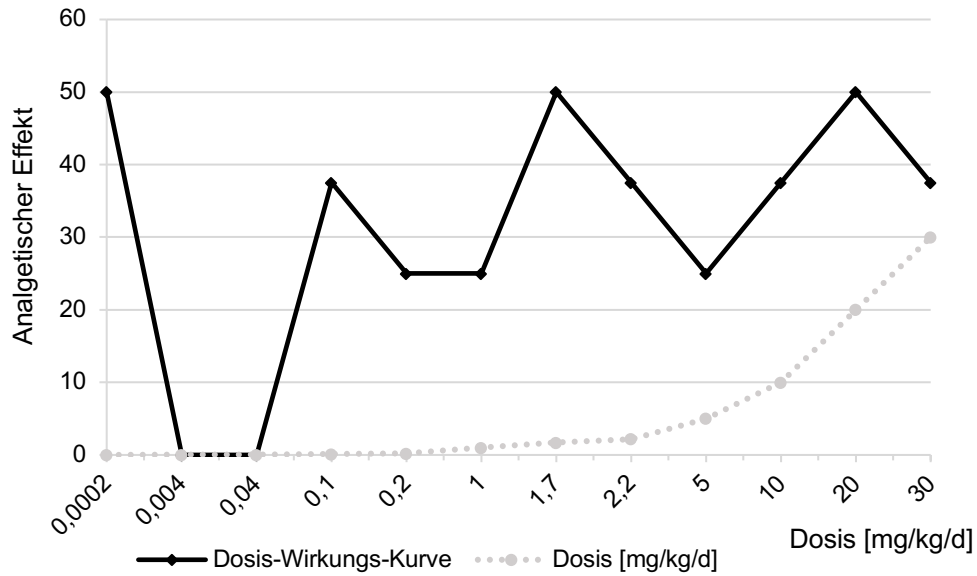


THC wurde ausschließlich in den Arthritis-Studien verabreicht und zeigte ab 1 mg/kg/Tag einen moderaten Rückgang der Schmerzen, die sich bei Dosissteigerung fortsetzte. 4 mg/kg/Tag führte zu starken Effekten, 8 und 16 mg/kg/Tag zur Schmerzfreiheit (s. Abbildung 6). Die kombinierte Gabe von THC und CBD wurde nicht getestet.

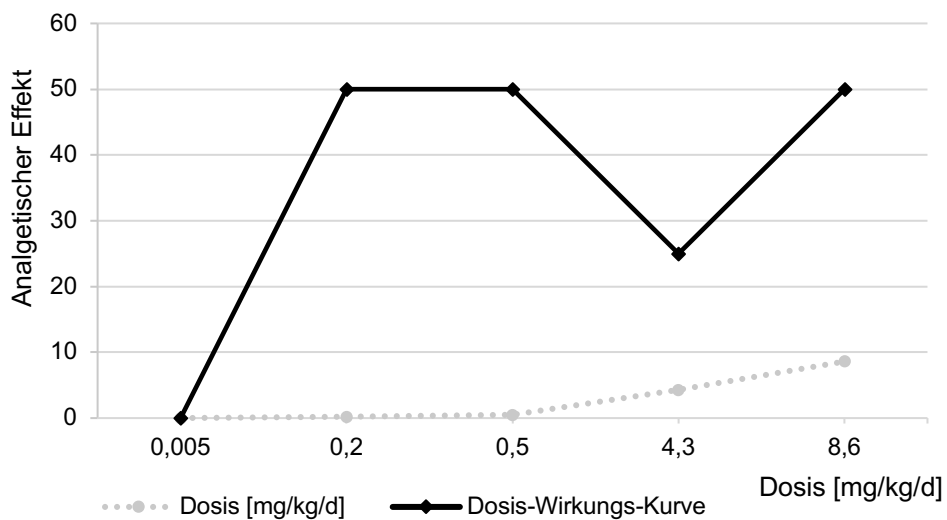


**Abbildung 6:** Analgetischer Effekt nach Gabe von THC in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen

PEA entfaltete bei beiden Entitäten ab etwa 0,1 mg/kg/Tag eine moderate Analgesie, die sich bei Verabreichung höherer Dosen im Arthritis-Modell plateauartig und im Arthrose-Modell exponentiell fortsetzte (s. Abbildung 7 und Abbildung 8). Die untersuchten Dosen konnten bei beiden Krankheitsbildern keine komplette Schmerzfreiheit erzielen.



**Abbildung 7:** Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen



**Abbildung 8:** Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA in Tiermodellen induzierter Arthrose und entzündlicher Schmerzen

**Tabelle 9:** Detaillierte Auflistung aller eingeschlossenen Tierstudien

Autoren, Jahr	Ort	Tiere	Medikation, Darreichungsform	Dosis
<b>Arthritis-Modell / Induzierte Inflammation</b>				
Hammell et al., 2016 <sup>133</sup>	Kentucky, USA	Ratten	CBD Gel, topisch	0,62; 3,1; 6,2; 62,3 mg/Tag
Palomares et al., 2020 <sup>134</sup>	Córdoba, Spanien	Mäuse	$\Delta$ 9-THC-A, i.p.	20 mg/kg
Malfait et al., 2000 <sup>29</sup>	London, UK; Jerusalem, Israel	Mäuse	CBD, i.p., p.o.	2.5, 5, 10, 20 mg/kg 10, 25, 50 mg/kg
Shebaby et al., 2021 <sup>135</sup>	Byblos, Libanon	Ratten	Cannabis Öl Extract (COE, 59,1% CBD, 20,2% THC), i.p. und Diclophenac	25, 50 mg/kg
Zagzoog et al., 2020 <sup>136</sup>	Saskatoon, Kanada	Mäuse	CBD, $\Delta$ 9-THC, $\Delta$ 9-THCa, and THCV, i.p.	0.1-100 mg/kg
Gallily et al., 2018 <sup>137</sup>	Jerusalem, Israel	Mäuse	3 CBD-Terpenoids aus Ölen), i.p., CBD, i.p.	10, 25, 50 mg/kg Terpene 5 mg CBD
Gallily et al., 2018 <sup>137</sup>	Jerusalem, Israel	Mäuse	CBD extract Cannabis sativa clone 202 (CBD-reich); i.p., o.p.; aspirin, tramadol	1-100 mg/kg CBD; 1-150 mg/kg clone
Formukong et al., 1988 <sup>34</sup>	London, UK	Mäuse	CBD, $\Delta$ 1-THC; CBG, CBN, olivetol, cannflavon, p.o.	0,1-10 mg/kg CBD; THC >10 mg/kg
Britti et al., 2017 <sup>138</sup>	Messina, Italien; Manchester, UK	Ratten	PEA-Q (PEA und Quercepin), meloxicam, p.o.	10, 20 mg/kg PEA-Q 3x/Woche; 0.2 mg Meloxicam
Sofia et al., 1973 <sup>139</sup>	Cranbury, USA	Mäuse, Ratten	$\Delta$ 9-THC, p.o.	20 mg/kg
Impellizzeri et al., 2013 <sup>140</sup>	Messina, Italien	Mäuse	PEA, co-um PEA-Luteolin, i.p.	10 mg/kg PEA 1 mg/kg PEA-Luteolin
Costa et al., 2004 <sup>141</sup>	Mailand, Italien	Ratten	CBD, p.o.	5, 7.5, 10, 20, 40 mg/kg
Smith et al., 1998 <sup>142</sup>	Richmond, USA	Ratten	$\Delta$ 9-THC, AEA, i.p.	5 mg/kg THC 10.4 mg/kg AEA
Cox et al., 2007 <sup>143</sup>	Richmond, USA	Ratten	$\Delta$ 9-THC, i.p.	4 mg/kg
Cox et al., 2004 <sup>36</sup>	Richmond, USA	Ratten	$\Delta$ 9-THC, Morphin, i.p.	1, 3, 4, 5 mg/kg
Rock et al., 2018 <sup>144</sup>	Guelph, Kanada	Ratten	$\Delta$ 9-THC, CBDA, CBD, i.p., p.o.	100, 1000 $\mu$ g/kg $\Delta$ 9-THC 0.1, 1, 10, 100, 1000 $\mu$ g/kg CBDA 100, 10000 $\mu$ g/kg CBD

Conti et al., 2009 <sup>145</sup>	Mailand, Italien	Ratten	Nabilon, PEA, Indomethacin, p.o.	0.75, 1.5, 2.5 mg/kg Nabilon 10 mg/kg PEA
Aldossary et al., 2019 <sup>146</sup>	Hofuf, Saudi Arabien	Ratten	PEA, i.plant.	50 µg/kg
Mazzari et al., 1996 <sup>147</sup>	Castelfranco Veneto, Italien	Ratten	PEA, p.o.	1, 3, 10 mg/kg
Calignano et al., 2001 <sup>148</sup>	Neapel, Italien	Mäuse	PEA, i.plant., i.p.	1-50 µg/kg 1, 5, 10 mg/kg
Luongo et al., 2013 <sup>149</sup>	Neapel, Italien	Mäuse	PEA, i.p.	5, 10 mg/kg
Jaggar et al., 1998 <sup>46</sup>	London, UK	Ratten	PEA, AEA, i.p.	1, 5, 10 mg/kg
Lo Verme et al., 2005 <sup>72</sup>	Kalifornien, USA; Neapel, Italien	Mäuse	PEA, OEA, i.p., s.c., i.plant.	1,7-30 mg/kg
<b>Arthrose-Modell</b>				
Verrico et al., 2020 <sup>150</sup>	Houston, Texas, USA	Mäuse, Hunde	CBD und liposomales CBD, topisch, i.p.	1-100 µg/ml i.p. 100 µg, 20-50 mg/Tag topisch
Philpott et al., 2017 <sup>30</sup>	Nova Scotia, Kanada	Ratten	CBD s.c., i.artic.	100-300 µg
Britti et al., 2017 <sup>138</sup>	Messina, Italien; Manchester, UK	Ratten	PEA-Q (PEA und Quercepin), meloxicam, p.o.	10, 20 mg/kg PEA-Q 3x/Woche; 0.2mg Meloxicam
Gamble et al., 2018 <sup>35</sup>	Ithaca, USA	Hunde	CBD Öl, p.o.	10 mg CBD/ml, davon 2 mg/kg
Brioschi et al., 2020 <sup>151</sup>	Mailand, Italien	Hunde	CBD Öl, p.o.	40, 100, 200 mg CBD/ml, davon 2 mg/kg
Alsalem et al., 2019 <sup>152</sup>	Amman, Jordanien	Ratten	PEA, WIN55, 212; HU210	1, 50, 100 µg

## 7. Diskussion

Diese Analyse beinhaltet alle bis September 2021 publizierten klinischen Studien, die sich mit der analgetischen Wirkung von Cannabis und PEA bei RheumSchmerzen befassen. Die Ergebnisse der Publikationen sind nicht eindeutig und die Methoden und Indikationen der Studien variieren stark, was die Vergleichbarkeit untereinander erschwert. Überdies wurden nur wenige Arbeiten zu ähnlichen Bedingungen konzipiert. Beim Zusammenfassen der Studienergebnisse zeichnet sich ein geringer analgetischer Effekt ab. Die Auswertung des Funnel Plots lässt ähnliche Schlüsse zu, s. Abbildung 3: bei einer hohen Verzerrungsmöglichkeit zeigt sich insgesamt ein minimaler Rückgang der Schmerzen.

### 7.1. Die Bradford Hill-Kriterien

Um herauszufinden, ob es sich zwischen der CBM Einnahme und der verzeichneten Schmerzlinderung um einen kausalen Zusammenhang handelt, wurde anhand der Bradford-Hill-Kriterien eine Kausalitätsanalyse durchgeführt.<sup>153</sup>

Auch Studien mit der Testsubstanz PEA wurden in die Analyse miteinbezogen. Verglichen mit der großen Zahl an *in vitro* und *in vivo* Experimenten ist die Anzahl an Studien mit epidemiologischen Daten gering. Insgesamt wurde in sieben RCTs die Wirkung von CBM bzw. PEA auf rheumatische Schmerzen untersucht, davon widmeten sich drei besser spezifizierten Gelenkschmerzen und vier der Fibromyalgie. Die sieben bis dato publizierten BS wurden ausschließlich mit Fibromyalgie Patient:innen durchgeführt.

Sir Austin Bradford Hill entwickelte im Jahr 1965 die neun Kausalitätskriterien für epidemiologische Untersuchungen in der Medizin, die helfen sollten, statistische Assoziationen auf ihren kausalen Zusammenhang hin zu überprüfen. Die Gesamtzahl der RCTs und BS wurde auf die Kriterien Effektstärke, Konsistenz, Spezifität, Zeitlichkeit, Biologischer Gradient, Plausibilität, Kohärenz, Experimente und Analogie hin untersucht.

#### 7.1.1. Effektstärke

Eine große **Effektstärke**, d.h. eine starke Wirkung insbesondere bei niedrigen Dosierungen, spricht für Kausalität. Fünf der sieben RCTs stellten mit Hilfe der VAS/FAS und/oder des WOMAC Schmerz-Scores eine signifikante Besserung

des Spontanschmerzes fest. Das Ausmaß der Analgesie war für RA<sup>124</sup>, Arthrose<sup>128</sup> und TMG<sup>114</sup> nicht gleich; zudem wurde bisher nur eine Studie je Entität veröffentlicht. Für FMS wurde in

zwei Studien eine starke, in zwei Studien eine schwache und in einer Studie gar keine Schmerzlinderung erreicht. Aufgrund der Variabilität der Diagnosen konnte in den RCTs keine starke Assoziation festgestellt werden.

Sechs der sieben Beobachtungsstudien für Fibromyalgie konnten eine signifikante Analgesie mit CBM oder PEA erreichen, einzig Giorgi et al.<sup>123</sup> berichteten von keiner Veränderung im FAS Schmerz. Die Signifikanzlevel reichten von stark bis moderat ( $p < 0,0001$  bis  $p < 0,0273$ ). Die Stärke der Assoziation der BS wurde daher als moderat eingestuft. Momentan (Stand: September 2021) befinden sich allerdings noch 20 weitere Studien zu diesem Thema in der Durchführung, neun davon für Arthrose und vier für RA, wie die Recherche in Datenbanken für laufende klinische Studien ergab. Bemerkenswert ist, dass etliche dieser registrierten Studien bereits vor vielen Jahren ( $> 5$  Jahre) registriert wurden, ohne dass Daten publiziert wurden. Dies lässt die Vermutung zu, dass die Studien keinen therapeutischen Effekt feststellen konnten und aus diesem Grund auch nicht publiziert oder gar eingestellt wurden.

### 7.1.2. Konsistenz

Auch eine **Konsistenz**, d.h. die Reproduzierbarkeit mehrerer Studien, spricht für Kausalität. In diesem Review unterschieden sich allerdings insbesondere die RCTs deutlich in einigen Kategorien, wie beispielsweise in der Diagnose, Testsubstanz und Darreichungsform, aber auch im Ursprungsland oder den Einschlusskriterien. Weniger Diversität zeigte sich innerhalb der Beobachtungsstudien: mit einer Ausnahme (Spanien) wurden alle BS in Italien und Israel durchgeführt. Zwei der BS wurden sogar von derselben Forschungsgruppe aus Mailand<sup>123,130</sup> veröffentlicht, was nahelegt, dass die Auswahl der rekrutierten Teilnehmer:innen beider Studien sehr ähnlich war und sich ggf. sogar überschneiden hat. Es bleiben weiterhin Zweifel an der Reproduzierbarkeit bzw. der Konsistenz der Ergebnisse, da die Schmerzlinderung bei Fibromyalgie-Patient:innen in verschiedenen RCTs bisher nur teilweise wiederholt werden konnte und in den übrigen

rheumatischen Entitäten noch gar nicht. Um eine sichere Aussage treffen zu können, sollten in Zukunft weitere, möglichst ähnliche Studien durchgeführt werden.

### 7.1.3. Spezifität

**Spezifität**, d.h. eine Analgesie ohne weitere Effekte, stützt die Kausalität, wird allerdings im klinischen Kontext mehr als optionales Charakteristikum betrachtet. Diesem Kriterium liegt zugrunde, dass Spezifität vorliegt, wenn ein identifizierbarer, benennbarer Pathomechanismus für Befunde und/oder Diagnosen beeinflusst wird, in der Regel durch eine Rezeptorbindung. Sollte die Rezeptorbindung mehrere Effekte bewirken (wie beispielsweise bei Sedativa), liegt zwar eine Rezeptorspezifität vor, aber keine Spezifität für einen Befund.

Je spezifischer der Zusammenhang zwischen einem Medikament und seiner Wirkung, desto wahrscheinlicher ist die Kausalität. Wenn nun aber keine Spezifität festgestellt werden kann, wird die Kausalität deshalb nicht zwangsläufig ausgeschlossen. Um spezifische Effekte überhaupt nachweisen zu können, benötigt man vergleichbare Patient:innengruppen innerhalb verschiedener Studien. Unterschiedliche Diagnosen lassen abweichende Mechanismen in der Schmerzentstehung vermuten.

Während es sich bei RA hauptsächlich um entzündlich bedingte Schmerzen handelt,<sup>154</sup> kommt bei Arthrose und TMG Patient:innen zusätzlich eine degenerative Komponente hinzu.<sup>155</sup> Die TMG umfasst ein breites Spektrum muskuloskelettaler und neurologischer Beschwerden im Bereich des Kiefergelenks und der angrenzenden Weichteilstrukturen. Betroffene leiden unter einem unilateralen Schmerz im Kiefergelenk, insbesondere bei Mundöffnung und -schluss und bei der Kaubewegung. Zusätzlich kann der Mund weniger weit geöffnet werden. Kieferbewegungen können von Geräuschen wie Knacken oder Krepitation begleitet werden und der Schmerz strahlt häufig retroaurikulär oder bis in die orofazialen Muskeln aus.<sup>156</sup> Die TMG kann durch eine Vielzahl von Ereignissen ausgelöst werden, u.a. rheumatisch, traumatisch oder infektiös. Zu den rheumatischen Ursachen zählen beispielsweise RA, infektiöse Arthritiden und Psoriasis-Arthritis sowie Arthrose oder Fibromyalgie. Die Klassifikation erfolgt in intra- und extra-artikuläre TMG.<sup>157</sup> Ein klinischer Verdacht auf TMG kann in seltenen Fällen mittels röntgenologischer Bildgebung bestätigt oder ausgeschlossen werden. Die Therapie der

TMG erfolgt zunächst konservativ, ggf. kann auch eine medikamentöse Therapie mit NSAR, Corticosteroiden, Opioiden und Koanalgetika zur Besserung der Symptome und zur Reduktion einer etwaigen Entzündung erwogen werden. Ultima ratio bei Nichtansprechen stellen minimalinvasive (intra-artikuläre Injektion, Arthroskopie, Arthrozentese) und offen interventionelle Verfahren (Arthroplastik, totaler Kiefergelenksersatz) dar.<sup>157,158</sup>

Für die Schmerzen bei Fibromyalgie ist nach derzeitigem Wissensstand wahrscheinlich eine Störung der Reizweiterleitung verantwortlich, bei der die Wahrnehmung von Schmerzreizen sowie deren zentrale Verarbeitung eine Rolle spielt.<sup>159,160</sup> Studienergebnisse von Üçeyler et al.<sup>103</sup> deuten außerdem auf eine herabgesetzte periphere Schmerzschwelle hin.

CBM müsste folglich in der gemeinsamen Endstrecke der Schmerzwahrnehmung im Rückenmark oder im ZNS seine Wirkung entfalten, um auf jede einzelne dieser Schmerzarten Einfluss nehmen zu können, vergleichbar etwa mit der Wirkweise von Opioiden.

Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse mit systemischem Review über unterschiedliche Schmerzmodelle bei Nagetieren stützt diese Annahme. Soliman et al.<sup>161</sup> stellten fest, dass THC und PEA in verschiedenen Studien sowohl neuropathische als auch entzündliche Schmerzen effektiv lindern konnten. CBD zeigte in der Analyse eine Analgesie neuropathischer und eine bedingte Analgesie entzündlicher Schmerzreize. Die Ergebnisse von Soliman et al. konnten in der vorliegenden Arbeit nur teilweise bestätigt werden. Die Cannabinoide schienen bei den neuropathischen Schmerzen des FMS einen geringen Effekt zu zeigen, wohingegen insbesondere CBD bei Patient:innen mit entzündlichen Schmerzen keinerlei Wirkung entfaltete.

*In vivo* Studien belegen das Vorhandensein der Cannabinoidrezeptoren CB1R und CB2R an multiplen Lokalisationen des Körpers, u.a. im ZNS und PNS.<sup>55,56,59,60</sup> In den epidemiologischen Studien waren CBM und PEA ebenfalls in der Lage, bei unterschiedlichen Diagnosen (teils) analgetisch zu wirken, jedoch ist der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt. Ebenso wurde vermutet, dass der Körper zumindest teilweise in der Lage ist, auf pathologische Zustände zu reagieren und dementsprechend die Dichte relevanter Rezeptoren herauf- oder herunterregulieren kann, was wiederum Einfluss auf die quantitative Rezeptordistribution hat. So konnten Richardson et al.<sup>162</sup> im Synovialgewebe arthritisch



und arthrotisch veränderter Kniegelenke CB1 und CB2 Rezeptorproteine nachweisen, wohingegen die Synovia gesunder Patient:innen frei davon war. Zudem scheinen Cannabinoide und PEA zusätzlich über eine Vielzahl weiterer Bindungsstellen, wie etwa GPR55 und PPAR  $\alpha / \gamma$ , agieren zu können.<sup>64,71</sup>

Es ist daher schwierig, sich auf eine spezifische Wirkungsweise festzulegen, da die analgetische Signaltransduktion durch CBM und PEA vielfältig und bislang nur unvollständig verstanden ist.

#### 7.1.4. Zeitlichkeit

**Zeitlichkeit** ist im vorliegenden Fall gegeben, wenn die analgetische Wirkung in einem zeitlichen Zusammenhang nach der Medikamentengabe eintritt. Dies wird für Arzneimittel sowohl in den präklinischen Experimenten als auch in den epidemiologischen Studien vorausgesetzt. Im Spezialfall von Cannabinoiden besteht jedoch die Möglichkeit, dass auch vor Therapiebeginn bereits Cannabis in Form von Freizeitgebrauch verwendet wurde. Sofern eine Schmerzlinderung verzeichnet wurde, setzte diese in den Studien nach Verabreichung von CBM bzw. PEA ein; ein Ausschluss von bestehendem Freizeitgebrauch, z.B. durch einen Cannabistest im Urin, erfolgte allerdings in kaum einer Studie.

Präklinische Experimente haben gezeigt, dass die Wirkung je nach Darreichungsform variiert. So wirkten inhalierte Cannabinoide deutlich schneller als oral eingenommene, dafür flaute die Wirkung schon nach wenigen Stunden wieder ab. Bei oralem Cannabis hielt sie hingegen länger an.<sup>19,39</sup>

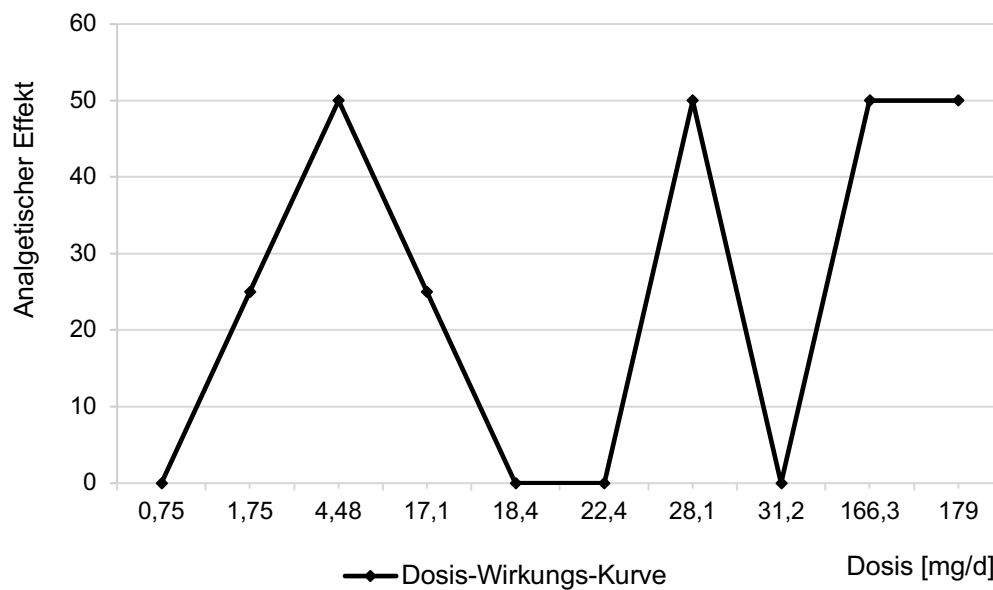
Für die vorliegenden klinischen Daten konnten diese Wirkungsprofile allerdings nicht bestätigt werden (s. auch „Biologischer Gradient“).

#### 7.1.5. Biologischer Gradient

Ein **biologischer Gradient** weist auf eine Dosis-Wirkungs-Kurve hin, also eine zunehmende Wirkung bei Dosissteigerung. Da in den meisten RCTs nur eine Dosis pro Studie getestet und für die Medikation der BS die genaue Dosierung oftmals nicht aufgeführt wurde, gestaltete es sich schwierig, aus diesen Daten eine Dosis-Wirkungskurve zu bestimmen.

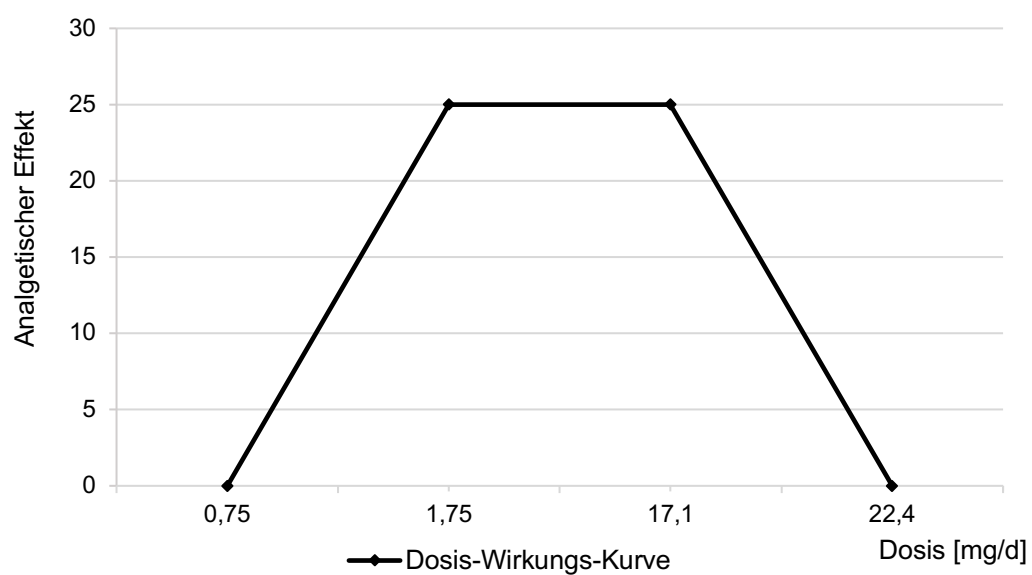
Auch die Anzahl der Testsubstanzen (THC, CBD, PEA, Cannabis-Extrakte) ließ die Ermittlung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie einer minimal effektiven

Dosis nicht zu. Ebenso wurden die Substanzen an verschiedenen Zeitpunkten und über unterschiedliche Zeiträume hinweg verabreicht, was in der vorliegenden Analyse zunächst außer Acht gelassen und erst im nächsten Schritt genauer betrachtet wurde.

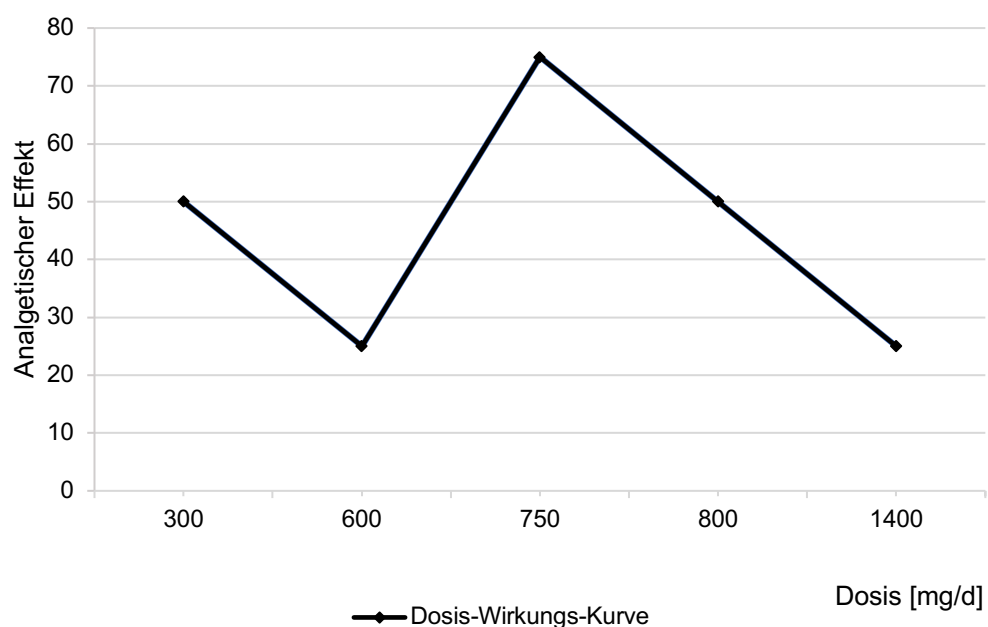


**Abbildung 9:** *Analgetischer Effekt nach kombinierter Gabe von THC und CBD. Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS*

Versucht man dennoch, aus den vorliegenden Daten eine Dosis-Wirkungs-Kurve zu erstellen, erhält man Verteilungen ohne (eindeutige) Dosis-Wirkungs-Beziehung (s. Abbildung 9). Auch die alleinige Gabe der Substanzen THC, CBD und PEA führt zu Kurven, deren Ergebnisse nicht interpretierbar sind (s. Abbildung 10 für THC und Abbildung 11 für PEA).



**Abbildung 10:** Analgetischer Effekt nach Gabe von THC.  
 Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS



**Abbildung 11:** Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA.  
 Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS

Selbst wenn die Einnahmezeitpunkte individuell betrachtet wurden (Wirkung nach <1 Woche, 1 Woche, 2 Wochen, 1 Monat, >1 Monat) konnte kein „Muster“ in der Wirkweise festgestellt werden. Anschließend war von Interesse, ob sich die analgetische Wirkung von Cannabis erst nach längerer Einnahmedauer und Einstellung eines Wirkspiegels, oder einer Modulation der zentralen Reizverarbeitung entfaltetete, so wie es beispielsweise bei Antidepressiva der Fall ist. Es konnte jedoch erneut kein Zusammenhang, weder in Bezug auf die Verabreichungsdauer noch auf die kumulative Dosis, ausgemacht werden.

Eine andere Überlegung, dass die Substanzen eine kurzfristige Wirkung zeigen könnten, die nach einigen Stunden abklingt, bestätigte sich in den Graphen ebenfalls nicht (Daten nicht aufgeführt). Das Fehlen einer Dosis-Wirkungs-Kurve kann die These der analgetischen Wirkung durch CBM und PEA nicht weiter untermauern.

Auch die in den Tierversuchen verwendeten Dosen passen nicht zu einer analgetischen Wirkung von THC/CBD in den angegebenen Dosierungen der RCTs. Bei Nagern werden > 1 mg/kg/Tag THC oder > 4 mg/kg/Tag CBD für eine gute Analgesie benötigt, entsprechend einer täglichen Dosis von 70 mg/Tag THC bzw. etwa 300 mg/Tag CBD bei Erwachsenen (angenommenes Gewicht: 70 kg). Solche Dosierungen würden beim Menschen starke unerwünschte Wirkungen erzeugen, in Tiermodellen wurden jedoch regelhaft starke Dosen (bis zu 230 mg/kg/Tag, umgerechnet >16 g/Tag beim Menschen) verwendet. Diese stark abweichenden Dosierungen lassen vermuten, dass es beträchtliche Unterschiede in der Effektivität von Cannabinoiden zwischen Nagern und Menschen gibt, deren Ursache allerdings bisher nicht geklärt ist.

#### 7.1.6. Plausibilität

**Plausibilität** hilft, einen möglichen physiologischen oder pathophysiologischen Wirkungsmechanismus aufzuzeigen. Dies ist jedoch vom aktuellen Stand der Wissenschaft abhängig und somit kein Kriterium dessen Fehlen einer Kausalität widerspricht. Der schmerzlindernde Effekt von Cannabis sollte demnach mittels bekannter pathophysiologischer Wege nachvollziehbar und möglich sein. Da Schmerzreize sowohl peripher als auch zentral verarbeitet werden und CB-Rezeptoren vielfältig im ZNS und PNS nachgewiesen werden konnten, scheint eine

Analgesie durchaus denkbar, insbesondere über die Modulation zentraler Verarbeitungsprozesse. Eine Analgesie ließe sich postulieren über eine allgemeine Dämpfung der zentralen Reizverarbeitung, wie sie im Tierversuch als Akutwirkung belegt ist<sup>138,163,164</sup> und auch aus der Verwendung von CBM bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vermutet werden kann.<sup>111</sup>

Zusätzlich sind CBM und PEA in der Lage, über weitere periphere Bindungsstellen in Organen, Muskeln und Gelenken zu agieren. Präklinische Studien, darunter insbesondere zahlreiche Tierexperimente,<sup>34,35,133,136,165</sup> haben eine Analgesie durch Cannabis und PEA in verschiedensten Modellen des induzierten Schmerzes bestätigt.<sup>36,146,166</sup> Die ausbleibende Schmerzreduktion durch Cannabinoide in transgenen, CB1R und CB2R negativen Mäusen stützt diese These.<sup>152,163</sup>

Wie bereits erwähnt, wurden in den Tiermodellen, verglichen mit den klinischen Studien, meist deutlich höhere Dosierungen der Testsubstanzen verabreicht (RCTs: 0,006 – 0,4 mg/kg/Tag vs. Tiermodelle: 0,0001 – 231 mg/kg/Tag). Im Tierversuch zeigte sich ab 4 mg/kg/Tag eine erkennbare Schmerzlinderung, was in etwa dem Zehnfachen des klinischen Dosisbereichs entspricht. Dies stellt einen möglichen Erklärungsansatz für die Wirkdiskrepanz zwischen der präklinischen und klinischen Evidenz dar. Jene Annahme wird bei Betrachtung der Substanz PEA weiter bestätigt: die Dosierungen der RCTs (3,8 – 25,7 mg/kg/Tag) und die der Tierstudien (0,0002 – 30 mg/kg/Tag) stimmten hier gut überein und es wurde eine konkordante, moderate Reduktion der Schmerzen sowohl in den präklinischen als auch in den klinischen Studien verzeichnet.

Zuletzt sind Unterschiede in der Darreichungsform hervorzuheben: den Versuchstieren wurden die Testsubstanzen meist i.p., i.plant. oder s.c. verabreicht, während die Menschen die Substanzen p.o., p.inhal. und s.l. erhielten. Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und Wirkung erscheinen denkbar.

### 7.1.7. Kohärenz

**Kohärenz** bedeutet, dass eine epidemiologische Beobachtung mit dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand übereinstimmt und durch (patho-)physiologische oder biochemische Laborbefunde gestützt wird. In klinischen Studien werden biologische Zielstrukturen, die mit Hilfe von Tierversuchen identifiziert werden können, jedoch oftmals nicht weiter ermittelt. So fehlte in den

eingeschlossenen RCTs und BS die Bestimmung von Entzündungsparametern, wie etwa durch regelmäßige Blutentnahmen vor, während und nach der Studie, um nicht nur den klinischen, sondern auch den physiologischen Effekt der Therapie protokollieren und beurteilen zu können.

Schmerz kann sich auf unterschiedlichste Art äußern. Große Unterschiede im Schmerzempfinden zeigen sich beispielsweise bei Verletzungen, Migräne oder Phantomschmerz, weshalb es schwierig ist, einen spezifischen Schmerzpfad zu benennen. Es existieren etliche Tiermodelle, die sich mit den anti-nozizeptiven und anti-inflammatorischen Eigenschaften von CBM und PEA befassen. In präklinischen Studien konnte Cannabis Knorpelschäden und Entzündungen signifikant reduzieren.<sup>29,134,167,168</sup>

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Richardson et al.<sup>162</sup> (s.o.) konnten allerdings bei arthritischen und nicht-arthritischen Ratten keinerlei Unterschiede in der Verteilungsdichte bzw. im Ausbreitungsmuster der CB1R und CB2R Proteine im Rückenmark festgestellt werden.<sup>143</sup> In einer anderen Versuchsreihe kam es bei Mäusen nach Gabe von PEA zu einer spinalen (Mikro-) Glia-Aktivierung und Glia-Rückbildung.<sup>149,169</sup> Auf Basis dieser präklinischen Erkenntnisse kann die analgetische Wirkung von CBM und PEA sowohl zentral als auch mit Hilfe der Modulation peripherer Schmerzreize begründet werden. Beide Hypothesen werden derzeit allerdings, zumindest für CBM, nicht ausreichend von epidemiologischen Daten gestützt.

### 7.1.8. Experimente

In einigen Fällen ist es möglich, sich auf (semi-)experimentelle Ergebnisse zu berufen, die einen Kausalzusammenhang untermauern. Experimente stellen in Hills Augen den stärksten Beweis für Kausalität dar. Präklinische Studien und Tierexperimente dienen dazu, eine aufgestellte Hypothese zuerst molekularbiologisch und genetisch zu testen und die Wirkungsweise herauszuarbeiten, um anschließend eine Vorhersage für die Wirkung im Menschen treffen zu können. Des Weiteren kann der therapeutische Bereich eines Medikaments, die Dosis, potentielle Nebenwirkungen und Toxizität ausgetestet und sich ein Bild vom zeitlichen Verlauf des Wirkeintritts gemacht werden.

Die Ergebnisse von RCTs gelten in der Medizin als die höchste Form der Evidenz. Aufgrund von Beobachtungen innerhalb der Studien können entsprechende Maßnahmen ergriffen, oder die Behandlung mit einer bestimmten Medikation eingeleitet werden. Zudem können die optimale Dosis und eventuelle Nebenwirkungen besser eingeschätzt werden. Im vorliegenden Fall unterstützen die Ergebnisse der Tierversuche zwar die Hypothese der CBM-Analgesie, jedoch weichen sie vor allem in der verabreichten Dosis und der Darreichungsform sehr von den Ergebnissen der klinischen Studien ab. Die Ergebnisse der klinischen Studien konnten bisher kaum reproduziert werden und sind daher in ihrer Aussagekraft eingeschränkt (s. auch „Konsistenz“).

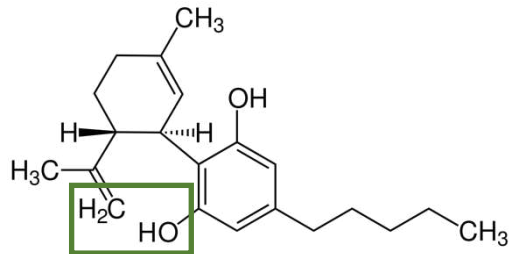
### 7.1.9. Analogie

Abschließend unterstützen **Analogien** die Kausalität in ähnlicher Weise wie Kohärenz. Das Erzielen vergleichbarer Effekte durch Verabreichung ähnlicher Substanzen stärkt die Kausalität für alle Substanzen gleichermaßen und legt einen gemeinsamen Wirkmechanismus nahe.<sup>170</sup> Ein gutes Beispiel hierfür ist PEA, das Strukturanalogon des Endocannabinoids Anandamid.<sup>171</sup> (s. Abbildung 12). Man vermutete, dass die beiden Lipidmediatoren PEA und AEA aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit an dieselben Rezeptoren binden, weshalb PEA auf seine analgetische Wirkung und die Affinität für CB1R und CB2R hin untersucht wurde. Trotz bereits mehrfach nachgewiesener analgetischer Effekte,<sup>114,119,131</sup> zeigte PEA jedoch keine Aktivierung der beiden genannten Cannabinoidrezeptoren.<sup>172</sup> Thomas et al.<sup>173</sup> postulierten wiederum die analogen dreidimensionalen Strukturen und ähnlichen Rezeptoraffinitäten von AEA und THC, wodurch sich die analgetischen Effekte beider Substanzen erklären ließen.

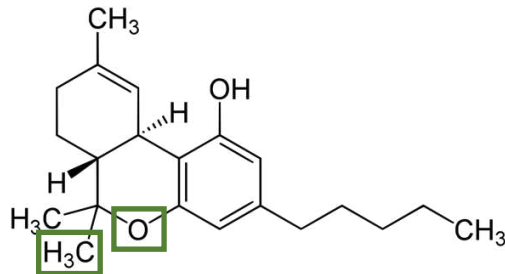
Diese Analogie kann jedoch wiederum nicht so einfach übertragen werden, wie in einer kürzlich veröffentlichten Cochrane Meta-Analyse mit systemischem Review belegt wurde. In 16 RCTs konnten nur ungenügend hochwertige Nachweise einer CBM Schmerzlinderung neuropathischer Schmerzen gefunden werden. Nur nach kritischer Prüfung des Nebenwirkungsprofils, insbesondere bei hohen CBM Dosierungen, können einzelne Patient:innen ggf. von einer Langzeitanwendung profitieren.<sup>174</sup> Eine von Artukoglu et al.<sup>175</sup> im Jahr 2017 durchgeführte Meta-Analyse, die alle Schmerzqualitäten einschloss, beschrieb PEA als sicheres,

potentielles neues Analgetikum, ein Ergebnis, das vor Kurzem durch eine aktuelle Studie an Nagetieren bestätigt wurde<sup>176</sup> sowie konsistent zu den Daten der vorliegenden Analyse ist.

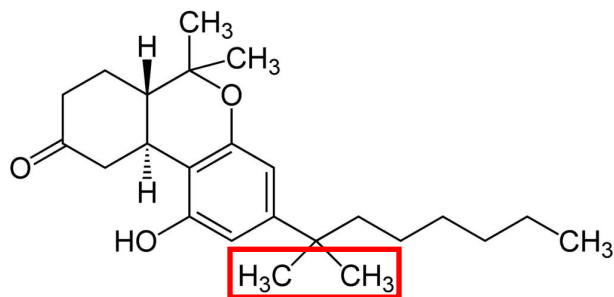
**CBD**



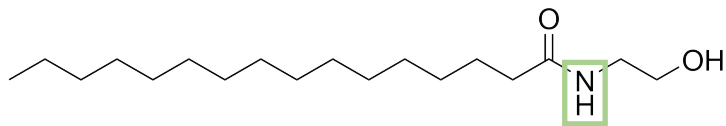
**Δ9-THC**



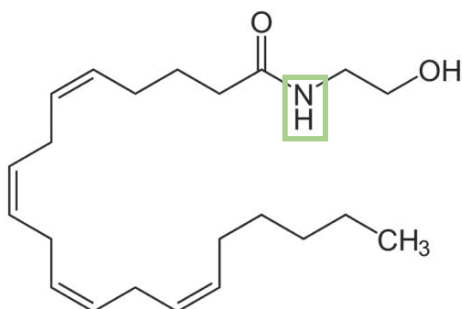
**Nabilon**



**PEA**

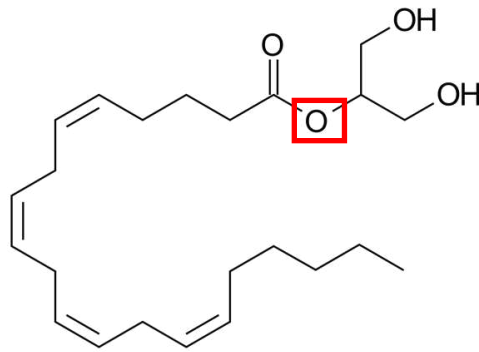


**AEA**





## 2-AG



**Abbildung 12:** Gemeinsamkeiten (grün markiert) und Unterschiede (rot markiert) der Strukturformeln von Cannabinol (CBD),  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) und Nabilon<sup>41</sup> sowie Palmitoylethanolamid (PEA), Arachidonylethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG).

Eine interessante Überlegung in der Arbeit von Mabou Tagne et al.<sup>176</sup> war insbesondere die Kombination aus CBD-haltigem Hanf-Öl und PEA, mit der im Tiermodell eine synergistische Wirkung bei akuten und chronischen Schmerzen erreicht werden konnte. Die Kombination aus Cannabis und PEA führte im Modell akuter und chronischer Schmerzen zu einer signifikanten Steigerung der Analgesie, die über die additive Wirkung beider Substanzen hinausging. Ebenso wurden die Plasma-Level von PEA durch die zeitgleiche Verabreichung von CBD massiv erhöht, was die Bioverfügbarkeit verbesserte. Die Studie ist bisher allerdings die einzige Publikation, die diese Substanz-Konstellation bei Schmerz untersucht hat.<sup>176</sup>

**Tabelle 10:** Ergebnisse der Kausalitätsprüfung für CBM und PEA bei Rheumaschmerz und Bewertung der jeweiligen Kriterien

<b>Hill-Kriterien für Kausalität und CBM bzw. PEA bei Rheumaschmerz</b>		
<b>Kriterium</b>	<b>Wichtigkeit</b>	<b>Zutreffen des Kriteriums</b>
Effektstärke	Stark stützend	Bei fehlender bis schwacher Analgesie: nicht zutreffend
Konsistenz	Stark stützend	Nicht zutreffend
Spezifität	Unterstützend	Wahrscheinlich zutreffend, aber unspezifisch
Zeitlichkeit	Unterstützend bei den BS	Im Studiendesign implementiert, als Confounder aber möglicherweise verletzt
Biologischer Gradient	Stark stützend	Nicht zutreffend
Plausibilität	Unterstützend	Wahrscheinlich zutreffend
Kohärenz	Unterstützend	Teils zutreffend (THC, AEA); Teils verletzt (PEA)
Experimente	Am stärksten stützend	Präklinisch eher zutreffend, klinisch eher nicht zutreffend
Analogie	Unterstützend	Wahrscheinlich zutreffend

#### 7.1.10. Ergebnisse der Kausalitätsprüfung

Insgesamt sprechen nur wenige der Kausalitätskriterien von Hill für eine Cannabis-vermittelte Analgesie (s. Tabelle 10).

Von den neun untersuchten Faktoren waren drei wahrscheinlich erfüllt; diese drei Faktoren sind allerdings eher nur unterstützend. Die stark stützenden Faktoren der Effektstärke, Konsistenz und des biologischen Gradienten sowie das stärkste Kriterium Experimente werden jedoch nicht erfüllt, sodass für die Analgesie von CBM und PEA am ehesten eine geringe, unspezifische Wirkung bei gleichzeitig vorliegendem hohen Verzerrungspotential gegeben ist.

## 7.2. Stärken und Limitationen

Wie jede wissenschaftliche Arbeit hat auch diese Analyse mit Kriterien-basiertem Review einige Stärken und Einschränkungen zu nennen.

### 7.2.1. Stärken

Diese Analyse zeichnet sich durch einige wichtige Stärken aus. Alle veröffentlichten epidemiologischen Studien zum Thema Cannabis und PEA bei Rheumaschmerzen wurden eingeschlossen und nach einer strukturierten Analyse kritisch bewertet. Dabei konnte durch die Beschränkung auf rheumatische Schmerzen eine ähnliche Ätiologie innerhalb unterschiedlicher Studiendesigns (RCTs und BS) berücksichtigt werden. Zum ersten Mal wurde aus diesen Daten ein Funnel Plot erstellt und das wahrscheinliche Vorliegen starker Verzerrungen aufgedeckt, z.B. bei der Rekrutierung der Teilnehmenden. Ein Publikationsbias kann nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch wohl auf das Fehlen von Studien mit kleinen Proband:innenzahlen und negativem Effekt beschränkt.

Die Gesamtzahl der Studien wurde anhand von vorgegebenen (Hill-)Kriterien bewertet und unter Berücksichtigung von Confoundern, wie etwa Ursprungsland, Autoren und Begleitmedikation ausgewertet. Der Vergleich mit Daten aus präklinischen Studien zeigt Diskrepanzen auf, wie etwa fehlende Dosisübereinstimmungen, abweichende Arten von Schmerz und Unterschiede in der Verabreichung der Testsubstanzen.

### 7.2.2. Limitationen

Die Analyse weist jedoch auch einige Einschränkungen auf. Das Phänomen Schmerz beruht auf einer subjektiven Wahrnehmung, eine Quantifizierung ist sowohl beim Menschen als auch beim Tier immer problematisch. Die Heterogenität der Daten sorgte für eine erschwerte Vergleichbarkeit der klinischen und präklinischen Publikationen, die eine klassische Meta-Analyse nicht sinnvoll durchführbar machte. Die Mehrzahl der Studien (darunter alle BS) wurden mit FMS Patientinnen durchgeführt. Zwar wird das FMS dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet, jedoch wurde für die Erkrankung bislang noch kein eindeutiger Pathomechanismus postuliert, was die Verallgemeinerung von Studienergebnissen in Frage stellt. Es existiert nur je eine, methodisch schlechte, RCT zur CBM/PEA

Analgesie bei RA, Arthrose und TMG, wobei für Arthrose und TMG ausschließlich PEA getestet wurde. Keine dieser Studien wurde bislang reproduziert. Daten zur Wirkung von CBM und PEA auf andere rheumatische Erkrankungen fehlen komplett. Eine Vielzahl weiterer Studien wurde angemeldet ohne je publiziert zu werden.

Auch die Qualität der Daten stellt eine Limitation dar: der Großteil der Studien wurde mit einer geringen Teilnehmer:innenzahl über kurze Zeiträume hinweg durchgeführt. Mögliche (Langzeit-)Wirkungen lassen sich daraus schlecht abschätzen. Wichtige Confounder wie etwa Freizeitgebrauch von Cannabis, (psychosomatische) Komorbiditäten oder Rekrutierungsmuster wurden innerhalb der Studien allenfalls partiell ausgeschlossen. Die Studien verfügten meist nicht über eine Korrektur für multiples Testen, insbesondere in den BS wurde die genaue Dosis an CBM nicht angegeben und generell war ein deutlicher Überschuss an weiblichen Teilnehmenden zu verzeichnen.

Die in dieser Analyse durchgeführte Einteilung in analgetische Effektstufen wurde gewählt, um schwer vergleichbare Daten leichter vergleichbar zu machen. Dabei wurde die Streuung der Ergebnisse der Tierversuche nicht berücksichtigt, es wurde angenommen, dass die Streuung all dieser Daten identisch war.

Zu guter Letzt erfolgte die Auswahl an *in vivo* Studien zu Vergleichszwecken zwar möglichst breit gefächert, allerdings nicht repräsentativ.

## 8. Schlussfolgerung

Das öffentliche Interesse an alternativen Schmerzmitteln, darunter Cannabis-based Medicine und Palmitoylethanolamid, hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Doch bis heute (Stand: September 2021) belegen die publizierten randomisierten kontrollierten Studien allenfalls eine mäßige Schmerzlinderung, was mit den Ergebnissen früherer Arbeiten übereinstimmt.<sup>177,178</sup> Die RCTs sind sehr heterogen mit stark streuenden Effektgrößen bei vergleichbarer Patient:innenzahl. PEA war THC und CBD in Analgesie und Nebenwirkungsprofil überlegen und die kombinierte Verabreichung von THC und CBD erwies sich als effektiver als die beiden Substanzen allein, wurde jedoch (noch) nicht häufig im Tiermodell untersucht.

Die Ergebnisse der klinischen Studien deuten, wenn überhaupt, auf eine schwache analgetische Wirkung hin. Auf Basis des aktuellen Standes der Wissenschaft, kann Cannabis daher nicht als alleiniges Schmerzmittel bei rheumatischen Erkrankungen empfohlen werden.

Gut vorstellbar erscheint hingegen eine Add-On-Therapie mit CBM oder PEA mit anderen Analgetika, d.h. eine Verabreichung als „Co-Analgetikum“ zur Standardmedikation. Die alleinige Gabe von Cannabinoiden und PEA sollte nach sorgfältigem Abwägen der Vor- und Nachteile, wenn überhaupt, nur bei ausgewählten Patient:innen(gruppen) erfolgen. Eine weitere interessante Überlegung ist die kombinierte Gabe von CBM und PEA, die zu einem synergetischen anti-nozizeptiven Effekt führen könnte. Bislang wurde diesem Ansatz jedoch keine klinische Studie gewidmet.

Künftige RCTs sollten möglichst langfristig, mit einer großen Zahl an Proband:innen und bei Indikationen mit einem gut definierten Pathomechanismus durchgeführt werden.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AEA	Arachidonylethanolamid(e), Anandamid(e)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BS	Beobachtungsstudie
CBD	Cannabidiol
CBM	Cannabis-based medicine
CBR	Cannabinoid-Rezeptor
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARDs	Disease modifying anti-rheumatic drugs
et al.	et alii
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	Fibromyalgie Syndrom
i.artic.	intraarticular
i.th.	intrathekal
i.p.	intraperitoneal
i.plant.	intraplantar
LPS	Lipopolysaccharid
m-	micronized- / mikronisiert-
MIA	Monoiodacetat
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OA	Osteoarthritis
o.g.	oben genannt
OS	Observational Study
PEA	Palmitoylethanolamid(e)
p.inhal.	per inhalationem
PNS	Peripheres Nervensystem
p.o.	per os
PPAR $\alpha$ / $\gamma$	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\alpha$ / $\gamma$
RA	Rheumatoid(e) Arthritis
RCT	Randomized Controlled Trial / Randomisierte kontrollierte Studie

s.	siehe
s.o.	siehe oben
s.c.	subcutan
SF-MPQ	Short Form McGill Pain Questionnaire
s.l.	sublingual
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
s.plant.	subplantar
( $\Delta$ 9-)THC	( $\Delta$ 9-)Tetrahydrocannabinol
TMG	Temporomandibuläre Gelenkerkrankung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
um-	ultra-micronized / ultra-mikronisiert
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 10. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Strukturformeln von Cannabinol (CBD), $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) und Nabilon <sup>41</sup> sowie Palmitoylethanolamid (PEA), Arachidonylethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG)	15
<b>Abbildung 2:</b> Flussdiagramm zur Übersicht über den Verlauf der Studienauswahl	31
<b>Abbildung 3:</b> Funnel Plot zur Heterogenität der RCTs	38
<b>Abbildung 4:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von CBD in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen	40
<b>Abbildung 5:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von CBD in Tiermodellen induzierter Arthrose und chronischer Schmerzen	40
<b>Abbildung 6:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von THC in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen	41
<b>Abbildung 7:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA in Tiermodellen induzierter Arthritis und entzündlicher Schmerzen	42
<b>Abbildung 8:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA in Tiermodellen induzierter Arthrose und entzündlicher Schmerzen	42
<b>Abbildung 9:</b> Analgetischer Effekt nach kombinierter Gabe von THC und CBD. Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS	50
<b>Abbildung 10:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von THC. Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS	51
<b>Abbildung 11:</b> Analgetischer Effekt nach Gabe von PEA. Effektstärke: Rückgang des Items "Schmerz" in der VAS der eingeschlossenen RCTs und BS	51
<b>Abbildung 12:</b> Gemeinsamkeiten (grün markiert) und Unterschiede (rot markiert) der Strukturformeln von Cannabinol (CBD), $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) und Nabilon <sup>41</sup> sowie Palmitoylethanolamid (PEA), Arachidonylethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG)	57



## 11. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Charakteristika der eingeschlossenen Studien .....	26
<b>Tabelle 2:</b> Reduktion des Schmerz-Scores um 0 bis 100% und Zuordnung zur entsprechenden analgetischen Effektstufe.....	27
<b>Tabelle 3:</b> Verbesserung der Schmerztoleranz um das angegebene Vielfache und Zuordnung zur entsprechenden analgetischen Effektstufe .....	28
<b>Tabelle 4:</b> Konversion der Effektstufen in eine dimensionslose Skala von 0 bis 100 zur vereinfachten graphischen Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven ...	28
<b>Tabelle 5:</b> Zusammenfassung besonderer Merkmale der Randomisierten Kontrollierten Studien (RCTs) .....	33
<b>Tabelle 6:</b> Zusammenfassung besonderer Merkmale der Beobachtungsstudien (BS).....	33
<b>Tabelle 7:</b> Zusammenfassung besonderer Merkmale der gesamten klinischen Studien (RCTs und BS).....	34
<b>Tabelle 8:</b> Detaillierte Auflistung aller eingeschlossenen Studien im Vergleich	37
<b>Tabelle 9:</b> Detaillierte Auflistung aller eingeschlossenen Tierstudien.....	43
<b>Tabelle 10:</b> Ergebnisse der Kausalitätsprüfung für CBM und PEA bei Rheumaschmerz und Bewertung der jeweiligen Kriterien.....	58

## 12. Literaturverzeichnis

1. Russo EB. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem Biodivers*. 2007;4(8):1614-1648.  
doi:10.1002/cbdv.200790144
2. Carod-Artal FJ. Psychoactive plants in ancient Greece. *Neurosci Hist*. 2013;1(1):28-38.
3. Ogborne AC, Smart RG, Adlaf EM. Self-reported medical use of marijuana: A survey of the general population. *Cmaj*. 2000;162(12):1685-1686.
4. Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract*. 2005;59(3):291-295.  
doi:10.1111/j.1742-1241.2004.00271.x
5. Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a substitute for opioid-based pain medication: patient self-report. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017;2:1:160-166. doi:10.1089/can.2017.0012
6. Bundestag. Gesetz zur Änderung betäubungsmittelrechtlicher und anderer Vorschriften. *Bundesgesetzblatt*. 2017;l(11):403-405. Accessed July 31, 2023. [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.-component.Text\\_0&toctf=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist\\_0&bk=bgbl&start=%2F%2F\\*%5B%40node\\_id%3D%27356432%27%5D&skin=pdf&level=-2&nohist=1](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/text.xav?SID=&tf=xaver.-component.Text_0&toctf=&qmf=&hlf=xaver.component.Hitlist_0&bk=bgbl&start=%2F%2F*%5B%40node_id%3D%27356432%27%5D&skin=pdf&level=-2&nohist=1)
7. Soeder C. Bundeskabinett beschließt Eckpunkte für Legalisierung von Cannabis. *Deutsches Aerzteblatt*. October 26, 2022. Accessed July 31, 2023. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/138397/Bundeskabinett-beschliesst-Eckpunkte-fuer-Legalisierung-von-Cannabis#comments>
8. Bundesregierung. Eckpunktepapier der Bundesregierung zur Einführung einer kontrollierten Abgabe von Cannabis an Erwachsene zu Genusszwecken. Bundesministerium für Gesundheit. October 25, 2022. Accessed July 31, 2023. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/meldungen/kontrollierte-abgabe-von-cannabis-eckpunktepapier-der-bundesregierung-liegt-vor.html>
9. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC.

- Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain: a review of preclinical studies. *Pain*. 2021;162(Suppl 1):S5-S25.  
doi:10.1097/j.pain.0000000000002268
10. Adhikary D, Kulkarni M, El-Mezawy A, et al. Medical cannabis and industrial hemp tissue culture: present status and future potential. *Front Plant Sci*. 2021;12:627240. doi:10.3389/fpls.2021.627240
  11. Thierbach A. C. In: Thierbach A, ed. *Lexikon Der Notfallmedizin*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2002:90. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-56305-8\_3
  12. McPartland JM, Small E. A classification of endangered high-THC cannabis (*Cannabis sativa* subsp. *indica*) domesticates and their wild relatives. *PhytoKeys*. 2020;144:81-112.  
doi:10.3897/PHYTOKEYS.144.46700
  13. Ebbert JO, Scharf EL, Hurt RT. Medical cannabis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1842-1847. doi:10.1016/j.mayocp.2018.09.005
  14. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W. Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine. *Schmerz*. 2019;33(5):449-465. doi:10.1007/s00482-019-00407-2
  15. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(38):627-634. doi:10.3238/arztebl.2017.0627
  16. Hindley G, Beck K, Borgan F, et al. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):344-353. doi:10.1016/S2215-0366(20)30074-2
  17. Morgan CJA, Freeman TP, Hindocha C, Schafer G, Gardner C, Curran HV. Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):181. doi:10.1038/s41398-018-0191-x
  18. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther*. 2002;95(2):165-174. doi:10.1016/s0163-7258(02)00255-3
  19. Ingram G, Pearson OR. Cannabis and multiple sclerosis. *Pract Neurol*.

- 2019;19(4):310-315. doi:10.1136/practneurol-2018-002137
20. Joseph D, Schulze J. Cannabinoid activity—is there a causal connection to spasmolysis in clinical studies? *Biomolecules*. 2021;11(6):826. doi:10.3390/biom11060826
  21. Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):745-755. doi:10.1038/nrc1188
  22. Fadda P, Robinson L, Fratta W, Pertwee RG, Riedel G. Differential effects of THC- or CBD-rich cannabis extracts on working memory in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(8):1170-1179. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.08.009
  23. Martin-Santos R, A. Crippa J, Batalla A, et al. Acute effects of a single, oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers. *Curr Pharm Des*. 2012;18(32):4966-4979. doi:10.2174/138161212802884780
  24. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacol*. 2018;235(7):1923-1932. doi:10.1007/s00213-018-4885-9
  25. Batalla A, Bos J, Postma A, Bossong MG. The impact of cannabidiol on human brain function: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2021;11:618184. doi:10.3389/fphar.2020.618184
  26. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225-231. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325
  27. Amin MR, Ali DW. Pharmacology of medical cannabis. In: Bukiya AN, ed. *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology*, vol 1162. Cham, BY: Springer; 2019:151-165. doi:10.1007/978-3-030-21737-2\_8
  28. Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. Opposite effects of  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(3):764-774. doi:10.1038/npp.2009.184
  29. Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in

- murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(17):9561-9566. doi:10.1073/pnas.160105897
30. Philpott HT, O'Brien M, McDougall JJ. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*. 2017;158(12):2442-2451. doi:10.1097/j.pain.0000000000001052
  31. Kozela E, Juknat A, Gao F, Kaushansky N, Coppola G, Vogel Z. Pathways and gene networks mediating the regulatory effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, in autoimmune T cells. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):136. doi:10.1186/s12974-016-0603-x
  32. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for pain treatment: focus on pharmacology and mechanism of action. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8870. doi:10.3390/ijms21228870
  33. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;21(5):390-402. doi:10.2174/1389201020666191202111534
  34. Formukong EA, Evans AT, Evans FJ. Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of cannabis sativa L. *Inflammation*. 1988;12(4):361-371. doi:10.1007/BF00915771
  35. Gamble L-J, Boesch JM, Frye CW, et al. Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front Vet Sci*. 2018;5:165. doi:10.3389/fvets.2018.00165
  36. Cox ML, Welch SP. The antinociceptive effect of delta9-tetrahydrocannabinol in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol*. 2004;493(1-3):65-74. doi:10.1016/j.ejphar.2004.04.022
  37. Moir M, Lane S, Lai F, Connor M, Hibbs DE, Kassiou M. Strategies to develop selective CB2 receptor agonists from indole carboxamide synthetic cannabinoids. *Eur J Med Chem*. 2019;180:291-309. doi:10.1016/j.ejmech.2019.07.036
  38. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
  39. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and the pharmacodynamics of

- cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-360.  
doi:10.2165/00003088-200342040-00003.
40. Kesner AJ, Lovinger DM. Cannabis use, abuse, and withdrawal: Cannabinergic mechanisms, clinical, and preclinical findings. *J Neurochem.* 2021;157(5):1674-1696. doi:10.1111/jnc.15369
  41. Martens J (The MI). Enantiomers of Nabilone. Wikimedia Commons. August 03, 2008. Accessed July 31, 2023.  
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=8843376>
  42. Scuderi C, Valenza M, Stecca C, Esposito G, Carratù MR, Steardo L. Palmitoylethanolamide exerts neuroprotective effects in mixed neuroglial cultures and organotypic hippocampal slices via peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *J Neuroinflammation.* 2012;9:49. doi:10.1186/1742-2094-9-49
  43. Rankin L, Fowler CJ. The Basal pharmacology of palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7942. doi:10.3390/ijms21217942
  44. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 2001;410(6828):588-592. doi:10.1038/35069076
  45. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):833. doi:10.3390/ijms19030833
  46. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice ASC. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain.* 1998;76(1-2):189-199. doi:10.1016/S0304-3959(98)00041-4
  47. Mecs L, Tuboly G, Toth K, et al. Peripheral antinociceptive effect of 2-arachidonoyl-glycerol and its interaction with endomorphin-1 in arthritic rat ankle joints. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(5-6):544-550. doi:10.1111/j.1440-1681.2009.05346.x
  48. Petrovszki Z, Kovacs G, Tömböly C, Benedek G, Horvath G. The effects of peptide and lipid endocannabinoids on arthritic pain at the spinal level. *Anesth Analg.* 2012;114(6):1346-1352. doi:10.1213/ANE.0b013e31824c4eeb
  49. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, et al. An endocannabinoid

- mechanism for stress-induced analgesia. *Nature*. 2005;435(7045):1108-1112. doi:10.1038/nature03658
50. Suplita RL, Gutierrez T, Fegley D, Piomelli D, Hohmann AG. Endocannabinoids at the spinal level regulate, but do not mediate, nonopioid stress-induced analgesia. *Neuropharmacology*. 2006;50(3):372-379. doi:10.1016/j.neuropharm.2005.10.007
  51. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462. doi:10.1124/pr.58.3.2
  52. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017;174(11):1349-1365. doi:10.1111/bph.13580
  53. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol*. 1988;34(5):605-613.
  54. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365(6441):61-65. doi:10.1038/365061a0
  55. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;168:299-325. doi:10.1007/3-540-26573-2\_10
  56. Maccarrone M, Bab I, Biro T, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):277-296. doi:10.1016/j.tips.2015.02.008
  57. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:21-47. doi:10.1146/annurev-psych-113011-143739
  58. Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci*. 2007;10(7):870-879. doi:10.1038/nn1916
  59. Galiegue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem*. 1995;232(1):54-61. doi:10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x

60. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res.* 2006;1071(1):10-23. doi:10.1016/j.brainres.2005.11.035
61. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, et al. Brain neuronal CB2 cannabinoid receptors in drug abuse and depression: from mice to human subjects. *PLoS One.* 2008;3(2):e1640. doi:10.1371/journal.pone.0001640
62. Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 receptor pharmacology. *Adv Pharmacol.* 2017;80:169-206. doi:10.1016/bs.apha.2017.03.007
63. Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$  9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol.* 2008;153(2):199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442
64. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):588-631. doi:10.1124/pr.110.003004
65. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol.* 2011;163(7):1479-1494. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01166.x
66. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. *Front Mol Neurosci.* 2019;11:487. doi:10.3389/fnmol.2018.00487
67. O'Sullivan SE. Cannabinoids go nuclear: evidence for activation of peroxisome proliferator-activated receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):576-582. doi:10.1038/sj.bjp.0707423
68. Sun Y, Alexander SPH, Kendall DA, Bennett AJ. Cannabinoids and PPAR $\alpha$  signalling. *Biochem Soc Trans.* 2006;34(Pt 6):1095-1097. doi:10.1042/BST0341095
69. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR $\gamma$  involvement. *Phyther Res.* 2014;28(7):1007-1013. doi:10.1002/ptr.5095
70. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, et al. Vanilloid receptors on



- sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature*. 1999;400(6743):452-457. doi:10.1038/22761
71. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692-698. doi:10.1007/s13311-015-0374-6
  72. Lo Verme J, Fu J, Astarita G, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*. 2005;67(1):15-19. doi:10.1124/mol.104.006353
  73. Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, et al. Micronized/ultramicronized palmitoylethanolamide displays superior oral efficacy compared to nonmicronized palmitoylethanolamide in a rat model of inflammatory pain. *J Neuroinflammation*. 2014;11:136. doi:10.1186/s12974-014-0136-0
  74. Petrosino S, Cordaro M, Verde R, et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. *Front Pharmacol*. 2018;9:249. doi:10.3389/fphar.2018.00249
  75. Beggiano S, Tomasini MC, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a potential therapeutic agent in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:821. doi:10.3389/fphar.2019.00821
  76. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(4):932-942. doi:10.1111/bcp.13020
  77. Block SR. On the nature of rheumatism. *Arthritis Care Res*. 1999;12(2):129-138. doi:10.1002/1529-0131(199904)12:2<129::aid-art8>3.0.co;2-b
  78. Anderson JA. Rheumatism in industry: a review. *Br J Ind Med*. 1971;28(2):103-121. doi:10.1136/oem.28.2.103
  79. Zink A, Albrecht K. Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? *Z Rheumatol*. 2016;75(4):346-353. doi:10.1007/s00393-016-0094-2
  80. Zink A, Braun J, Gromnica-Ihle E, et al. Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Versorgungsqualität in der Rheumatologie – Update 2016. *Z Rheumatol*. 2017;76(3):195-207.

doi:10.1007/s00393-017-0297-1

81. Al Maini M, Al Weshahi Y, Foster HE, et al. A global perspective on the challenges and opportunities in learning about rheumatic and musculoskeletal diseases in undergraduate medical education: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (WFRMD). *Clin Rheumatol*. 2020;39(3):627-642. doi:10.1007/s10067-019-04544-y
82. Boissier MC, Biton J, Semerano L, Decker P, Bessis N. Origins of rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2020;87(4):301-306. doi:10.1016/j.jbspin.2019.11.009
83. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. doi:10.3390/cells10112857
84. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;363(23):2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965
85. Wasserman A. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-1252.
86. Herold G. *Innere Medizin 2018: Eine Vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Gerd Herold; 2017.
87. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Prim Care*. 2018;45(2):237-255. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010
88. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):ITC1-ITC16. doi:10.7326/AITC201901010
89. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584
90. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, et al. S2e-Leitlinie: Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten. *Z Rheumatol*. April 01, 2018;77(Suppl 2):35-53. doi:10.1007/s00393-018-0481-y
91. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-2126. doi:10.1016/S0140-6736(11)60243-2
92. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and

- treatment options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293-311.  
doi:10.1016/j.mcna.2019.10.007
93. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16072. doi:10.1038/nrdp.2016.72
  94. Allan DA. Structure and physiology of joints and their relationship to repetitive strain injuries. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;351:32-38.
  95. Ebell MH. Osteoarthritis: rapid evidence review. *Am Fam Physician.* 2018;97(8):523-526.
  96. Stöve J, Bock F, Böhle E, et al. S2k-Leitlinie Gonarthrose. AWMF Online. January 18, 2018. Accessed July 31, 2023.  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-004I\\_S2k\\_Gonarthrose\\_2018-01\\_1-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/033-004I_S2k_Gonarthrose_2018-01_1-abgelaufen.pdf)
  97. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2619.  
doi:10.3390/ijms22052619
  98. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
  99. Ansari AH, Pal A, Ramamurthy A, Kabat M, Jain S, Kumar S. Fibromyalgia pain and depression: an update on the role of repetitive transcranial magnetic stimulation. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(2):256-270. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00785
  100. Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. A systematic review of the association between fibromyalgia and functional gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820977402.  
doi:10.1177/1756284820977402
  101. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004;66(6):837-844.  
doi:10.1097/01.psy.0000146329.63158.40
  102. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):777-785. doi:10.1002/acr.21931

103. Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-1867.  
doi:10.1093/brain/awt053
104. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 130(3):186-193.  
doi:10.55563/clinexprheumatol/i19pig
105. Lacasse A, Bourgault P, Choinière M. Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:168. doi:10.1186/s12891-016-1027-6
106. McLoughlin MJ, Stegner AJ, Cook DB. The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *J Pain*. 2011;12(6):640-651. doi:10.1016/j.jpain.2010.12.004
107. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724
108. Platz T. Therapie des spastischen Syndroms, Sk2-Leitlinie. In: *Leitlinien Für Diagnostik Und Therapie in Der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2018:3-60.
109. Schlereth T. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. AWMF Online. May 01, 2019. Accessed July 31, 2023. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-114I\\_S2k\\_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen\\_2022-06.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-114I_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2022-06.pdf)
110. Freitag C. Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. AWMF Online. May 04, 2021. Accessed July 31, 2023. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-047k\\_S3\\_Autismus-Spektrum-Stoerungen-Kindes-Jugend-Erwachsenenalter-Therapie\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-047k_S3_Autismus-Spektrum-Stoerungen-Kindes-Jugend-Erwachsenenalter-Therapie_2021-05.pdf)
111. Bausewein C, Radbruch L, Voltz R, Steffen S. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. *AWMF Online*. September 2020;2.2:1-550.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-0010LI\\_KF\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-0010LI_KF_S3_Palliativmedizin_2018-12.pdf)
112. Jain N, Reddy Kunam N, Moorthy A. Perception and belief on

- cannabinoids: a comparative study of rheumatology patients and primary care physicians on the use of cannabinoids for pain management. *Cureus*. 2021;13(3):e13756. doi:10.7759/cureus.13756
113. Nunberg H, Kilmer B, Liccardo Pacula R, Burgdorf J. An analysis of applicants presenting to a medical marijuana specialty practice in California. *J Drug Policy Anal*. 2011;4(1):1. doi:10.2202/1941-2851.1017
  114. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):99-104.
  115. Hunter D, Oldfield G, Tich N, Messenheimer J, Sebree T. Abstract: synthetic transdermal cannabidiol for the treatment of knee pain due to osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2018;26:S26.  
doi:10.1016/j.joca.2018.02.067
  116. Gregory NS, Harris AL, Robinson CR, Dougherty PM, Fuchs PN, Sluka KA. An overview of animal models of pain: disease models and outcome measures. *J Pain*. 2013;14(11):1255-1269.  
doi:10.1016/j.jpain.2013.06.008
  117. Kayser V. Randall-Selitto Paw Pressure Test. In: *Gebhart, G.F., Schmidt, R.F. (Eds) Encyclopedia of Pain*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2013:3357-3360. doi:https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4\_3726
  118. Bonin RP, Bories C, De Koninck Y. A simplified up-down method (SUDO) for measuring mechanical nociception in rodents using von Frey filaments. *Mol Pain*. 2014;10:26. doi:10.1186/1744-8069-10-26
  119. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide (um-PEA) as add-on treatment in fibromyalgia syndrome (FMS): retrospective observational study on 407 patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(4):326-333.  
doi:10.2174/1871527318666190227205359
  120. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One*. 2011;6(4):e18440. doi:10.1371/journal.pone.0018440
  121. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth*

- Analg.* 2010;110(2):604-610. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c76f70
122. Sagy I, Bar-Lev Schleider L, Abu-Shakra M, Novack V. Safety and efficacy of medical cannabis in fibromyalgia. *J Clin Med.* 2019;8(6):807. doi:10.3390/jcm8060807
123. Giorgi V, Bongiovanni S, Atzeni F, Marotto D, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Adding medical cannabis to standard analgesic treatment for fibromyalgia: a prospective observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):53-59.
124. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006;45(1):50-52. doi:10.1093/rheumatology/kei183
125. Van De Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, Van Velzen M. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain.* 2019;160(4):860-869. doi:10.1097/j.pain.0000000000001464
126. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(2):164-173. doi:10.1016/j.jpain.2007.09.002
127. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich cannabis oil in people with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain Med.* 2020;21(10):2212-2218. doi:10.1093/PM/PNAA303
128. Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2019;27(3):475-485. doi:10.1007/s10787-019-00582-9
129. Yassin M, Oron A, Robinson D. Effect of adding medical cannabis to analgesic treatment in patients with low back pain related to fibromyalgia: an observational cross-over single centre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 116(1):13-20.
130. Gerardi MC, Batticciotto A, Talotta R, Ditto MC, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Efficacy of cannabis flos in patients with fibromyalgia: A monocentric

- observational study . *Arthritis Rheumatol* . 2016;68:72-74.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613888381> <http://dx.doi.org/10.1002/art.39977>
131. Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in fibromyalgia: results from prospective and retrospective observational studies. *Pain Ther*. 2015;4(2):169-178. doi:10.1007/s40122-015-0038-6
  132. R. J. Light and D B Pillemer. *Summing up. The Science of Reviewing Research.*; 1984. doi:10.1016/S0046-8177(86)80145-9
  133. Hammell DC, Zhang LP, Ma F, et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20(6):936-948. doi:10.1002/ejp.818
  134. Palomares B, Garrido-Rodriguez M, Gonzalo-Consuegra C, et al.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinolic acid alleviates collagen-induced arthritis: role of PPAR $\gamma$  and CB1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2020;177(17):4034-4054. doi:10.1111/bph.15155
  135. Shebaby W, Saliba J, Faour WH, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity evaluation of lebanese cannabis sativa L. ssp. indica (Lam.). *J Ethnopharmacol*. 2021;270:113743. doi:10.1016/j.jep.2020.113743
  136. Zagzoog A, Mohamed KA, Kim HJJ, et al. In vitro and in vivo pharmacological activity of minor cannabinoids isolated from cannabis sativa. *Sci Rep*. 2020;10(1):20405. doi:10.1038/s41598-020-77175-y
  137. Gallily R, Yekhtin Z, Hanuš LO. The anti-Inflammatory properties of terpenoids from cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018;3(1):282-290. doi:10.1089/can.2018.0014
  138. Britti D, Crupi R, Impellizzeri D. A novel composite formulation of palmitoylethanolamide and quercetin decreases inflammation and relieves pain in inflammatory and osteoarthritic pain models. *BMC Vet Res*. 2017;13(1):229. doi:10.1186/s12917-017-1151-z
  139. R D Sofia, S D Nalepa, J J Harakal HBV. Anti-edema and analgesic properties of  $\Delta^9$  tetrahydrocannabinol (THC). *J Pharmacol Exp Ther*. 1973;186(3):646-655.
  140. Impellizzeri D, Esposito E, Di Paola R, et al. Palmitoylethanolamide and

- luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):R192. doi:10.1186/ar4382
141. Costa B, Colleoni M, Conti S, et al. 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.* 2004;369(3):294-299. doi:10.1007/s00210-004-0871-3
142. Smith FL, Fujimori K, Lowe J, Welch SP. Characterization of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;60(1):183-191. doi:10.1016/S0091-3057(97)00583-2
143. Cox ML, Haller VL, Welch SP. The antinociceptive effect of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in the arthritic rat involves the CB2 cannabinoid receptor. *Eur J Pharmacol.* 2007;570(1-3):50-56. doi:10.1016/j.ejphar.2007.05.024
144. Erin M. R, Cheryl L. L, Linda A. P. Effect of cannabidiolic acid and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on carrageenan-induced hyperalgesia and edema in a rodent model of inflammatory pain. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(11):3259-3271.
145. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol.* 2002;135(1):181-187. doi:10.1038/sj.bjp.0704466
146. Aldossary SA, Alsalem M, Kalbouneh H, et al. The role of transient receptor potential vanilloid receptor 1 and peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$  in mediating the antinociceptive effects of palmitoylethanolamine in rats. *Neuroreport.* 2019;30(1):32-37. doi:10.1097/WNR.0000000000001161
147. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-Hydroxyethyl) hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol.* 1996;300(3):227-236. doi:10.1016/0014-2999(96)00015-5
148. Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the



- endogenous fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol.* 2001;419(2-3):191-198. doi:10.1016/S0014-2999(01)00988-8
149. Luongo L, Guida F, Boccella S, et al. Palmitoylethanolamide reduces formalin-induced neuropathic-like behaviour through spinal glial/microglial phenotypical changes in mice. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12(1):45-54. doi:10.2174/1871527311312010009
150. Verrico CD, Wesson S, Konduri V, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of daily cannabidiol for the treatment of canine osteoarthritis pain. *Pain.* 2020;161(9):2191-2202.
151. Brioschi FA, Di Cesare F, Gioeni D, et al. Oral transmucosal cannabidiol oil formulation as part of a multimodal analgesic regimen: effects on pain relief and quality of life improvement in dogs affected by spontaneous osteoarthritis. *Animals.* 2020;10(9):1505. doi:10.3390/ani10091505
152. Alsalem M, Haddad M, Aldossary SA, et al. Role of cannabinoid receptor 1 and the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in mediating anti-nociceptive effects of synthetic cannabinoids and a cannabinoid-like compound. *Inflammopharmacology.* 2019;27(6):1131-1142. doi:10.1007/s10787-019-00584-7
153. Hill A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295-300.
154. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Reumatismo.* 2014;66(1):18-27. doi:10.4081/reumatismo.2014.760
155. Poveda Roda R, Díaz Fernández JM, Hernández Bazán S, Jiménez Soriano Y, Margaix M, Sarrión G. A review of temporomandibular joint disease (TMJD). Part II: clinical and radiological semiology. Morbidity processes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):E102-109.
156. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-2705. doi:10.1056/NEJMra0802472
157. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am.* 2013;57(3):465-479. doi:10.1016/j.cden.2013.04.006
158. Gauer RL, Semidey MJ. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):378-386.

159. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. 2011;13(2):211. doi:10.1186/ar3306
160. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S3-S13. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.006
161. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, et al. A systematic review and meta-analysis of cannabis-based medicines, cannabinoids and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain.* 2021;162(Suppl 1):S26-S44. doi:10.1097/j.pain.0000000000002269
162. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R43. doi:10.1186/ar2401
163. Burston JJ, Sagar DR, Shao P, et al. Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS One.* 2013;8(11):e80440. doi:10.1371/journal.pone.0080440
164. Wang TC, Wang J, Xu X, Ma JL, Wang XF. Tonic modulation of nociceptive behavior and allodynia by cannabinoid receptors in formalin test in rats. *Chin J Physiol.* 2015;58(1):72-78. doi:10.4077/CJP.2015.BAD307
165. Brusberg M, Arvidsson S, Kang D, Larsson H, Lindström E, Martinez V. CB1 receptors mediate the analgesic effects of cannabinoids on colorectal distension-induced visceral pain in rodents. *J Neurosci.* 2009;29(5):1554-1564. doi:10.1523/JNEUROSCI.5166-08.2009
166. Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, et al. Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10529-10533. doi:10.1073/pnas.1834309100
167. Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S, Fride E, Mechoulam R, Feldmann M. A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with antiinflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):985-998. doi:10.1002/art.20050

168. Gui H, Liu X, Liu LR, Su DF, Dai SM. Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint destruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology*. 2015;220(6):817-822. doi:10.1016/j.imbio.2014.12.012
169. Lu J, Fan S, Zou G, et al. Involvement of glycine receptor  $\alpha 1$  subunits in cannabinoid-induced analgesia. *Neuropharmacology*. 2018;133:224-232. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.041
170. Thygesen LC, Andersen GS, Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59(6):512-516. doi:10.1136/jech.2004.027524
171. Tsuboi K, Uyama T, Okamoto Y, Ueda N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm Regen*. 2018;38:28. doi:10.1186/s41232-018-0086-5
172. Lambert DM, DiPaolo FG, Sonveaux P, et al. Analogues and homologues of N-palmitoylethanolamide, a putative endogenous CB2 cannabinoid, as potential ligands for the cannabinoid receptors. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 1999;1440(2-3):266-274. doi:10.1016/S1388-1981(99)00132-8
173. Thomas BF, Adams IB, Mascarella SW, Martin BR, Razdan RK. Structure-activity analysis of anandamide analogs: relationship to a cannabinoid pharmacophore. *J Med Chem*. 1996;39(2):471-479. doi:10.1021/jm9505167
174. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3). doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
175. Artukoglu BB, Beyer C, Zulloff-Shani A, Brener E, Bloch MH. Efficacy of palmitoylethanolamide for pain: a meta-analysis. *Pain Physician*. 2017;20(5):353-362.
176. Mabou Tagne A, Fotio Y, Lin L, et al. Palmitoylethanolamide and hemp oil extract exert synergistic anti-nociceptive effects in mouse models of acute and chronic pain. *Pharmacol Res*. 2021;167:105545. doi:10.1016/j.phrs.2021.105545
177. Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational

studies. *Pain*. 2018;159(10):1932-1954.

doi:10.1097/j.pain.0000000000001293

178. Guillouard M, Authier N, Pereira B, Soubrier M, Mathieu S. Cannabis use assessment and its impact on pain in rheumatologic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol*. 2021;60(2):549-556.  
doi:10.1093/rheumatology/keaa534

## 13. Danksagung

## 14. Curriculum vitae

## 15. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Review, Analyse und Kausalitätsprüfung von Cannabis-based Medicine und Palmitoylethanolamid als Analgetika bei Rheumaschmerzen**

im Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Johannes Schulze ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)