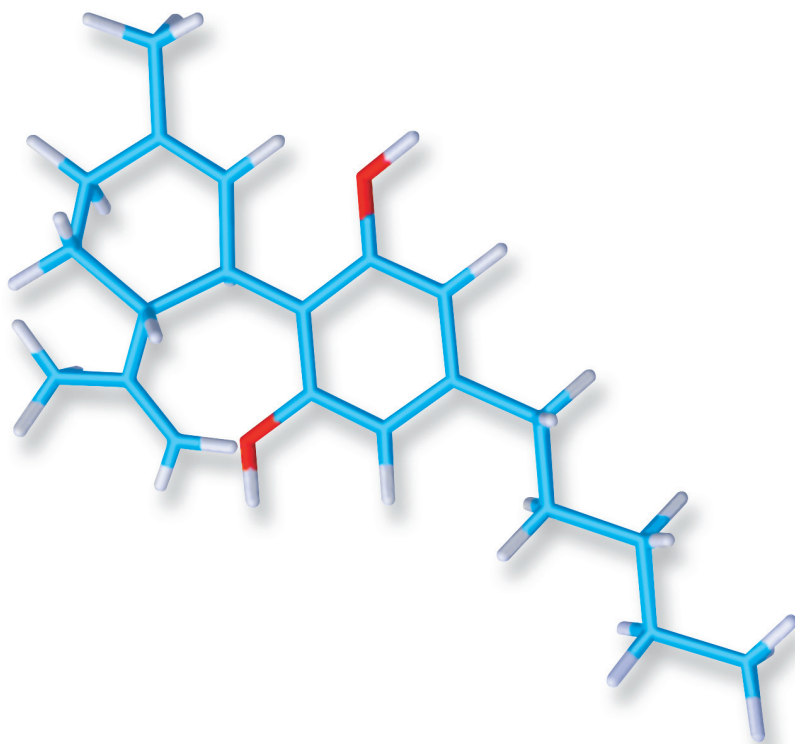




CANNABIDIOL

Informationen zum Wirkstoff



PATENT (WO 2009/039843 A2) Patent für
CBD-haltigen Extrakt gegen Hauterkrankungen



Inhalt

	Seite
1. Einführung	4
2. Zubereitungen und therapeutische Anwendung	5
3. Pharmakokinetik von Cannabidiol	6
4. Wirkmechanismus von Cannabidiol	7
5. Antagonisierung von THC-Wirkungen	9
6. Mögliche Indikationen	
6.1 Epilepsie	10
6.2 Schizophrenie	12
6.3 Krebs	14
6.4 Hautkrankheiten	16
6.5 Angststörungen und posttraumatische Belastungsstörung	18
6.6 Neuroprotektion	20
6.6.1 Alzheimer-Krankheit	20
6.6.2 Bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE)	21
6.6.3 Leber- und Hirnschäden	22
6.7 Entzündungen	22
6.7.1 Hepatitis	23
6.7.2 Sepsis	23
6.8 Allergien und Asthma	23
6.9 Weitere mögliche Indikationen	24
6.9.1 Dystonie und Dyskinesie	24
6.9.2 Abhängigkeit und Entzug	25
6.9.3 Diabetes	26
6.9.4 Übelkeit und Erbrechen	27
6.9.5 Adipositas	27
6.9.6 Ischämie	28
6.9.7 Schlaf	28
6.10 Fazit	29
7. Wechselwirkungen	30
8. Risiken und Nebenwirkungen	31
9. Chemische und physikalische Eigenschaften	33
10. Referenzen	34



1. EINFÜHRUNG

Cannabidiol (CBD) ist das wichtigste Cannabinoid aus Faser- oder Industriehanf und das zweithäufigste Cannabinoid in Medizinalhanf. CBD liegt in Faserhanf vor allem im oberen Drittel der Pflanze und in den Blütenständen in Konzentrationen von etwa 0,5 bis 2 % vor. In Deutschland und vielen anderen Ländern können Landwirte die Erlaubnis erhalten, Faserhanf mit niedrigem THC-Gehalt (in der Europäischen Union unter 0,2 % THC) für die Produktion von Fasern und Samen anzubauen. Die Fasern dienen als Rohstoff für industrielle und andere Anwendungen und die Hanfsamen liefern das wertvolle Hanfsamenöl. In den letzten Jahren nahm das Interesse am therapeutischen Potential von CBD stetig zu, zumal die Substanz keine psychotropen Wirkungen hat und auch in hohen Dosen insgesamt gut verträglich ist. Bisher wurden nur wenige klinische Studien durchgeführt, aber die Grundlagenforschung weckt Hoffnung auf eine mögliche therapeutische Nutzung bei einer großen Anzahl von Krankheiten und Beschwerden.

Inzwischen kann Cannabidiol nicht nur in hoher Reinheit aus Faserhanf isoliert, sondern alternativ auch synthetisch hergestellt werden. Beide Wege der Gewinnung – die Isolierung und die Synthese – sind allerdings technisch anspruchsvoll und aufwändig.

Heute weiß man, dass es mehrere Cannabinoide vom CBD-Typ gibt. Cannabidiol selbst bezeichnet die phenolische (neutrale) Form. Daneben gibt es einige pharmakologische Wirkungen der Cannabidiolsäure, die von therapeutischem Interesse sein könnten. Dies sind vor allem die antiemetischen Eigenschaften dieser Substanz.

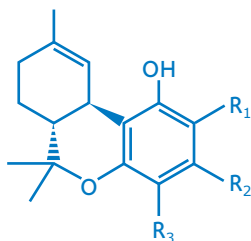


ABBILDUNG 1. Cannabinoide des Δ^9 -THC-Typs. Die häufigsten sind Δ^9 -THC mit 21 Kohlenstoffatomen und einer C₅-Seitenkette ($R_2 = C_5H_{11}$) und seine beiden korrespondierenden Carbonsäuren A und B.

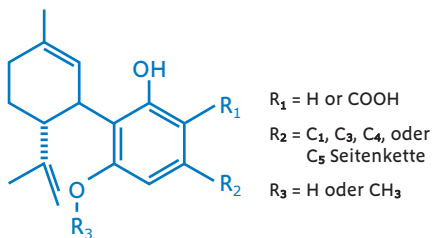


ABBILDUNG 2. Cannabinoide des CBD-Typs. Die am meisten verbreiteten Cannabinoide sind die phenolischen CBD ($R_1 = \text{H}$) mit 21 Kohlenstoffatomen und einer C₅-Seitenkette ($R_2 = C_5H_{11}$) und seine korrespondierende Carbonsäure ($R_1 = \text{COOH}$).

2. ZUBEREITUNGEN UND THERAPEUTISCHE ANWENDUNG

Die Angebotspalette von Cannabidiol in pharmazeutischer Qualität in verschiedenen Darreichungsformen entwickelt sich zurzeit international rasant. Allerdings ist noch kein CBD-Monopräparat als Fertigarzneimittel zugelassen (Stand: September 2015).

- Arzneidroge aus Blütenständen Cannabidiol-reicher Cannabissorten mit hohen CBD:THC-Verhältnissen werden in verschiedenen Ländern (u.a. Niederlande, Israel) angeboten. Durch THC-Gehalte teils deutlich unter 1 % werden Rauschzustände und psychotrope Wirkungen vermieden.
- standardisierte Cannabisextrakte mit definierten Cannabidiol- und THC-Gehalten und standardisierte CBD-Öle stehen verschreibungspflichtig zur Verfügung. In Deutschland gelten sie als Betäubungsmittel, sofern der THC-Gehalt 0,2 % übersteigt. Cannabidiol-Zubereitungen mit geringeren THC-Gehalten sind lediglich verschreibungspflichtig.
- Ein Kombinationsarzneimittel mit den Wirkstoffen Cannabidiol und Dronabinol ist in mehreren Staaten inkl. Deutschland zur symptomatischen Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen.

Bionorica Ethics produziert und vertreibt Cannabidiol als kristallines Pulver bzw. in Extraktform für magistrale Rezepturen und andere Zwecke. Nähere Informationen zur Qualität finden Sie auf Seite 33.

In den letzten Jahren hat die US Food and Drug Administration (FDA) Cannabidiol-Zubereitungen die so genannte ‚orphan drug designation‘ (ODD) für mehrere seltene, sehr schwerwiegende Krankheitsbilder zuerkannt. Dazu gehören die schweren kindlichen Epilepsieformen Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und infantile Spasmen, die kindliche Schizophrenie sowie maligne Hirntumore (Gliome und Glioblastome).

Neben der medizinischen Nutzung auf der Basis wissenschaftlicher Forschung und Erkenntnis hat sich in den letzten Jahren ein stetig expandierender Markt für Cannabidiol in Wellness-Produkten, Kosmetika und Nahrungsergänzungsmitteln entwickelt. CBD-Tinkturen mit unterschiedlichsten – teils sehr hohen - CBD-Anteilen, CBD-Öle, CBD-Kaugummis, -shampoos, -cremes und andere gebrauchsfertige Produkte sowie Hanfsamen von Sorten mit hohem Cannabidiol- und (sehr) geringem THC-Gehalt sind verfügbar.



3. PHARMAKOKINETIK VON CANNABIDIOL

Einen ausführlichen Bericht über die Pharmakokinetik von CBD finden Sie bei Grotenhermen (2003). Die durchschnittliche systemische Bioverfügbarkeit von inhaliertem CBD bei einer Gruppe von Cannabiskonsumern lag bei **31 %** (Bereich: **11-45 %**). Der Konzentrationsverlauf im Blutplasma ähnelt dem von THC, mit hohen Werten von ca. **100 ng/mL** innerhalb weniger Minuten nach dem Rauchen und einem schnellen Abfall auf etwa **10 ng/mL** innerhalb einer Stunde. Nach oraler Gabe von **40 mg** CBD entsprach der Verlauf der Plasmaspiegel über **6** Stunden in etwa demjenigen nach der Gabe von **20 mg** THC. Die tägliche orale Gabe von **10 mg** CBD/kg Körpergewicht über **6** Wochen bei Patienten mit Huntington-Krankheit hatte durchschnittliche wöchentliche Plasmaspiegel von **5,9-11,2 ng/mL** zur Folge.

Im Urin eines Patienten, der mit CBD behandelt wurde, konnten **33** Metaboliten identifiziert werden, und weitere vier Metaboliten wurden teilweise charakterisiert. Das Stoffwechsellmuster ist dem von THC ähnlich, jedoch wird im Unterschied zu THC ein erheblicher Teil des CBDs unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Pharmakokinetik von Cannabidiol (CBD), Cannabidivarin (CBDV), Delta-9-Tetrahydrocannabivarin (delta-9-THCV) und Cannabigerol (CBG) bei Mäusen und Ratten wurde an der Universität von Aberdeen, UK, untersucht (Deiana et al. 2012). Die Wissenschaftler bestimmten die Konzentrationen im Gehirn nach intraperitonealer (Injektion in das Abdomen) und oraler Gabe. Außerdem wurde die Wirkung dieser Cannabinoide in einem Tiermodell für Zwangsstörungen untersucht. Alle Phytocannabinoide überwandern leicht die Blut-Hirn-Schranke. Bei Ratten erzielte die orale Verabreichung von CBD und CBDV höhere Konzentrationen im Gehirn, während für Delta-9-THCV und CBG die intraperitoneale Injektion die höheren Spiegel im Gehirn verursachte. CBD hemmte das Zwangsverhalten mit einem zeitlichen Verlauf, der mit der Konzentration im Gehirn korrelierte.

Aufgrund der schlechten oralen Bioverfügbarkeit der sehr lipophilen Cannabinoide und des starken First-Pass-Effektes durch Verstoffwechslung in der Leber wird nach alternativen Applikationsformen gesucht. Bei mehreren Krankheitsbildern, bei denen Cannabidiol in präklinischen Tests vielversprechende Erfolge erzielte (s. Kap. 6), hat sich für andere Wirkstoffe bereits die topische Anwendung etabliert und bewährt. Dies gilt zum Beispiel für Hautkrankheiten oder auf einzelne Körperteile begrenzte rheumatische Beschwerden.

So fanden Stinchcomb et al. bereits **2004** einen signifikant gesteigerten transdermalen Flux durch menschliche Haut-Gewebeproben bei Ethanolgehalten von **30-33 %** in der Trägerlösung. Liput et al. (2013) konnten durch Optimierung

des Ethanol/Wasser-Verhältnisses eines CBD-haltigen Gels mit einem **2,5%**igen Gel ähnlich hohe CBD-Plasmaspiegel erreichen wie mit der gleichen Menge eines **5%**igen Gels. Nach täglicher Applikation von **750 µL** des Gels auf **35 cm²** rasierter Haut von Ratten (ca. **300 g** Körpergewicht) wurden innerhalb von **3-4** Tagen Cannabidiol-Plasmakonzentrationen in der Größenordnung von **100 ng/mL** erreicht.

Lodzki et al. (2003) aus der Arbeitsgruppe von R. Mechoulam in Israel fanden eine signifikante Akkumulation von Cannabidiol in der Haut und der darunterliegenden Muskulatur von Mäusen bei transdermaler Applikation einer ethosomal CBD-Zubereitung. Die erreichten Gleichgewichts-Level blieben über mehrere Tage stabil. Ethosomen sind ethanolhaltige Phospholipidvesikel, die zum Transport insbesondere lipophiler Wirkstoffe durch Zellmembranen und Gewebe genutzt werden können. Mehr noch: Cannabidiol vermochte bei derartiger Applikation eine durch subplantare Carrageenan-Injektion provozierte Entzündungsreaktion und Ödembildung zu verhindern.

Auch Paudel et al. (2010) finden bei ihren Untersuchungen zur transdermalen Verfügbarkeit von Cannabidiol an Meerschweinchen eine Pharmakokinetik, die auf einen Reservoir-Effekt der Haut hinweist. Sie führen dies auf die hohe Fettlöslichkeit von Cannabidiol zurück, die die Diffusion durch das Stratum corneum erleichtert, die Passage durch die wässrige Dermis aber erschwert. Dieser Effekt erklärt auch den Befund der Forschungsgruppe, dass die Blut-Plasmakonzentration von Cannabidiol durch Verwendung geeigneter Permeations-Enhancer im Trägermedium deutlich gesteigert werden kann: im beschriebenen Fall mit transdermaler Applikation von **9 mg** CBD pro Tier (mit ca. **400 g** Körpergewicht) wurde sie von **6,3 ng/mL** ohne Enhancer auf **23 ng/mL** nahezu vervierfacht.

4. WIRKMECHANISMUS VON CANNABIDIOL

Der Wirkmechanismus von Cannabidiol ist noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Mechanismen werden vorgeschlagen:

(1) CBD wirkt als Antagonist am zentralen CB1-Rezeptor und kann daher verschiedene CB1-rezeptorvermittelte THC-Wirkungen hemmen (Zuardi et al. 1982). In einer Studie von Petitet et al. (1998) reduzierte CBD die Rezeptoraktivierung eines potenten klassischen CB1-Rezeptoragonisten wesentlich. CBD hat eine sehr geringe Affinität zu beiden bekannten Cannabinoidrezeptoren. Trotzdem antagonisiert CBD die CB1- und CB2-Rezeptor-Agonisten schon in Dosen, die deutlich unter den CBD-Dosen liegen, die zur Aktivierung der Can-



nabinoidrezeptoren benötigt werden (Pertwee et al. **2002**). Es wurde auch ein inverser Agonismus von Cannabidiol am menschlichen CB2-Rezeptor gezeigt, was seine antientzündlichen Eigenschaften erklären könnte.

(2) CBD stimuliert den Vanilloid-Rezeptor Typ **1** mit einer maximalen Wirkung, die der von Capsaicin entspricht (Bisogno et al. **2001**, Costa et al. **1998**).

(3) CBD hemmt die Aufnahme und Hydrolyse des Endocannabinoids Anandamid und erhöht so dessen Konzentration (Bisogno et al. **2001**, Mechoulam et al. **2002**).

(4) Wissenschaftler untersuchten die Mechanismen, durch die CBD die entzündlichen und neuropathischen Schmerzen bei Tieren lindert (Xiong et al. **2012**). Sie stellten fest, dass die durch das Cannabinoid induzierte analgetische Wirkung bei Glycinrezeptor-defizienten Mäusen fehlt und schließen daraus, dass dieser Rezeptor die Suppression chronischer Schmerzen durch CBD vermittelt.

(5) CBD bindet an den äquilibrierenden Nukleosid-Transporter-1 und verbessert so die endogene Adenosin-Signalgebung. Einige immunsuppressive Effekte könnten auf diesem Mechanismus beruhen. Es ist bekannt, dass die Behandlung von Mäusen mit einer niedrigen CBD-Dosis die Produktion des Tumor-Nekrose-Faktors alpha (TNF-alpha) verringert (Malfait et al. **2000**). Diese Wirkung wurde mit einem A2A Adenosin-Rezeptor-Antagonisten rückgängig gemacht.

(6) CBD verdrängt konzentrationsabhängig einen Agonisten (8-Hydroxy-2-din-protylamino-tetralin) vom 5-HT1A-Rezeptor (Russo et al. **2005**). Beim Menschen ist CBD ein Agonist dieses Rezeptors mit mäßiger Affinität.

(7) Einige Cannabinoide, einschließlich CBD, sind potente Antioxidantien. Es wurde gezeigt, dass CBD eine durch H₂O₂ verursachte oxidative Schädigung ebenso gut oder besser verhindert als Ascorbinsäure (Vitamin C) oder Tocopherol (Vitamin E) (Hampson et al. **1998**). CBD verhinderte bei Ratten eine ethanolinduzierte Neurodegeneration, und dieser Effekt wurde seiner antioxidativen Wirkung zugeschrieben (Hamelink et al. **2005**).

(8) CBD bindet an den GPR55-Rezeptor, einen mutmaßlichen Cannabinoid-Rezeptor (Li et al. **2013**). Dieser Effekt ist an der entzündungshemmenden Wirkung des Cannabinoids beteiligt.

Eine ausführliche Darstellung der pharmakologischen Wirkungen von Cannabidiol findet sich bei Cascio & Pertwee (**2014**).

5. ANTAGONISIERUNG VON THC-WIRKUNGEN

CBD wirkt als schwacher Antagonist zu allen Agonisten am CB1-Cannabinoid-Rezeptor, einschließlich Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol) (Petitet et al. **1998**). Es wurde gezeigt, dass CBD beim Menschen die durch den CB1-Rezeptor vermittelten psychotropen, anderen subjektiven und verschiedene physische Wirkungen von THC antagonisiert (Karniol et al. **1974**). In mehreren Studien antagonisierte CBD bei gleichzeitiger Verabreichung die charakteristischen psychotropen Effekte von THC (Zuardi et al. **1982**, Dalton et al. **1976**, Karniol et al. **1974**).

In einer Doppelblind-Studie von Zuardi et al. (**1982**) erhielten acht Freiwillige entweder eine hohe orale Einzeldosis THC (**0,5 mg THC pro kg Körpergewicht**, d. h. zwischen **25 und 40 mg**) oder die gleiche THC-Dosis in Kombination mit der doppelten Dosis CBD. Die Studie zeigte, dass CBD die durch THC erzeugte Angst unterdrückte. Diese antagonistische Wirkung wurde auch bei anderen Symptomen festgestellt, die durch THC verursacht wurden, darunter Konzentrationsschwierigkeiten und Gedankensprünge. Cannabidiol blockiert auch verschiedene physische Wirkungen von THC, darunter Tachykardie, d.h. eine Erhöhung der Herzfrequenz (Karniol et al. **1974**). **30 mg** orales THC führte **50** Minuten nach der Einnahme zu einem maximalen Anstieg der Pulsfrequenz auf durchschnittlich **135** Schläge pro Minute; im Vergleich dazu ergaben sich unter Placebo **98** Schläge/min und bei gleichzeitiger Einnahme von **30 mg** THC und **60 mg** CBD eine maximale Pulsfrequenz von **106** Schlägen/min (Karniol et al. **1974**). Die Probanden wurden auch gebeten, eine Zeitspanne von **60** Sekunden subjektiv zu schätzen. Nach der Einnahme eines Placebos, **30 mg** THC beziehungsweise einer Kombination von **30 mg** THC und **60 mg** CBD lagen die durchschnittlichen Schätzungen bei **58** Sekunden (Placebo), **34** Sekunden (THC) und **50** Sekunden (THC + CBD) (Karniol et al. **1974**).

Gemäß der Forschung an der Universität von Sydney, Australien, erhöhte eine Vorbehandlung mit CBD die THC-Wirkung bei Ratten (Klein et al. **2011**). Sowohl durch akute wie auch chronische Gabe potenzierte eine CBD-Vorbehandlung den THC-Spiegel im Blut und im Gehirn. Forscher folgerten, dass „CBD die psychoaktiven und physiologischen Wirkungen von THC bei Ratten verstärken kann, höchstwahrscheinlich durch die Verlangsamung der Verstoffwechslung und Ausscheidung von THC.“

Es ist zu vermuten, dass Cannabidiol als inverser Agonist am CB1-Rezeptor alle über diesen Cannabinoidrezeptor gesteuerten THC-Effekte antagonisiert, also auch positive wie z.B. die Schmerzlinderung, Muskelentspannung und antie-



metische THC-Effekte. Hierzu gibt es allerdings kaum systematische Untersuchungen. Diese Dämpfung der THC-Effekte wird vermutlich – je nach Dosis – teilweise kompensiert durch eigene therapeutische, zum Beispiel antiemetische und antientzündliche Effekte von Cannabidiol, die über andere Mechanismen vermittelt werden.

6. MÖGLICHE INDIKATIONEN

6.1 EPILEPSIE

Tierexperimentelle Daten (Shirazizand et al. **2013**, Jones et al. **2012**, Jones et al. **2011**), Einzelfallberichte und erste klinische Studien (Cunha et al. **1980**) zeigen, dass CBD antiepileptische Eigenschaften aufweist. Dieses Potenzial hat in den letzten Jahren ein erhebliches Medienecho hervorgerufen, das vor allem auf den Erfahrungsberichten der Eltern von Kindern mit schweren therapieresistenten Epilepsieformen wie Dravet-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom basiert. Ausgehend von dem Fall der 5-jährigen Charlotte (s. Maa & Figi **2014**) haben immer mehr vor allem amerikanische Eltern ihre Kinder in eigener Verantwortung mit Cannabidiol-reichen Cannabisextrakten behandelt und zum Teil außerordentliche Therapieerfolge bis hin zur völligen Anfallsfreiheit erzielt. Diese ermutigenden Beobachtungen verlangten nach einem wissenschaftlichen Fundament.

In Phase 1 der ersten doppelblinden klinischen Studie nahmen je acht gesunde Freiwillige täglich **3 mg/kg** CBD oder Placebo über einen Zeitraum von **30** Tagen ein (Cunha et al. **1980**).

Neurologische und körperliche Untersuchungen, Blut- und Urinanalyse, EKG und EEG wurden wöchentlich durchgeführt. In Phase 2 der Studie wurden Patienten, die an einer sekundären generalisierten Epilepsie mit temporärem Schwerpunkt litten, doppelblind in zwei Gruppen randomisiert: Je acht Patienten erhielten bis zu **4 ½** Monate lang täglich **200-300 mg** CBD oder Placebo zusätzlich zu den bereits zuvor eingenommenen Antiepileptika, die die Symptome der Krankheit nicht mehr kontrollieren konnten.

Alle Patienten und Probanden vertrugen CBD sehr gut und es wurden weder Anzeichen von Toxizität noch schwere Nebenwirkungen festgestellt. Vier der acht Epilepsie-Patienten unter CBD-Zusatztherapie hatten nahezu keine Krampfanfälle mehr, und drei weitere Patienten zeigten partielle Verbesserungen in Bezug auf ihren klinischen Zustand. Bei einem Patienten zeigte CBD keine Wir-

kung. Der klinische Zustand von sieben Placebo-Patienten blieb unverändert, während sich der Zustand von einem Patienten deutlich verbesserte.

CBD reduzierte die Anfälle bei Mäusen, bei denen die Krampfanfälle durch Pentylentetrazol (PTZ) und Elektroschocks ausgelöst wurden (Shirazizand et al. **2013**). CBD zeigte auch in zwei weiteren Tiermodellen für Anfallsleiden anti-epileptische Wirkung (Jones et al. **2012**): Im Pilocarpin-Modell verringerte CBD deutlich den Anteil der Tiere, die schwerste Anfälle erlitten. Im Penizillin-Modell verringerte CBD die Mortalität infolge von Anfällen signifikant sowie den Prozentsatz der Tiere, die schwerste tonisch-klonische Anfälle erlitten. Gemäß einer Untersuchung an der Universität von Reading, UK, wirkte CBD in Tiermodellen antikonvulsiv bei Temporallappenepilepsie und partiellen Anfällen (Jones et al. **2011**).

Inzwischen (Stand **2015**) laufen weltweit mehrere klinische Studien zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cannabidiol oder THC-/Cannabidiol-Kombinationen bei verschiedenen Epilepsieformen. Die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA hat CBD den Orphan Drug-Status bei bisher drei schweren und seltenen Formen der kindlichen Epilepsie zuerkannt: dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndrom und nun auch der malignen Säuglingsepilepsie.

Als eine Grundlage dieser Entscheidung skizzieren Rosenberg et al. (**2015**) in ihrer Übersichtsarbeit unter anderem eine offene Phase-I-Studie an **10** Epilepsie-Zentren mit insgesamt **213** Kindern und jungen Erwachsenen (**2-26** Jahre, mittl. Alter **10,8** Jahre) mit therapierefraktärer Epilepsie, vor allem Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom. Die Patienten nahmen im Mittel drei antiepileptische Wirkstoffe ein, zusätzlich wurde für **12** Wochen Cannabidiol gegeben. In dieser Sicherheitsstudie wurde ergänzend die Anfallshäufigkeit erfasst, um erste Hinweise auf die Wirksamkeit der Therapie zu gewinnen. **137** Patienten wurden **12** Wochen oder länger mit CBD behandelt. Nach **12** Wochen waren die Krampfanfälle um ca. **50%** reduziert. Als unerwünschte Ereignisse wurden vor allem Somnolenz (**21%**), Müdigkeit (**17%**), Diarrhöe (**17%**) und reduzierter Appetit (**16%**) registriert. Neun Patienten brachen die Therapie wegen dieser Nebenwirkungen ab.

In ihrer Übersichtsarbeit über den Stand der Forschung zum potenziellen Nutzen von Phytocannabinoiden in der Epilepsitherapie schreiben dos Santos et al. (**2015**): „Human studies are limited in number and quality, but suggest that cannabidiol has anticonvulsant effects in adult and infantile epilepsy and is well tolerated after prolonged administration.“



6.2 SCHIZOPHRENIE

Die mögliche antipsychotische Wirkung beim Menschen wurde erstmals an einer schizophrenen Patientin untersucht, die während ihrer Behandlung mit einem typischen Neuroleptikum signifikante hormonelle Nebenwirkungen hatte (Zuardi et al. 1995). Die 19-jährige Patientin wurde in der Klinik von Ribeirão Preto aufgrund von Aggressivität, Selbstverletzung, inkohärenten Gedanken und akustischen Halluzinationen stationär behandelt. Sie erhielt CBD in einschleichender Dosierung bis zu **1500 mg/Tag** (aufgeteilt auf zwei Dosen) über einen Zeitraum von vier Wochen. Die Dosisanpassung basierte auf der klinischen Bewertung. In Phasen großer Unruhe wurde zusätzlich Diazepam verabreicht. Die Symptome wurden unter der CBD-Behandlung schwächer. Diese Verbesserung wurde in allen Positionen der verwendeten Rating-Skala beobachtet, einschließlich solcher, die enger mit psychotischen Symptomen verbunden sind, was es unwahrscheinlich macht, dass eine anxiolytische Wirkung allein für die antipsychotische Wirkung verantwortlich ist. Es gab Anzeichen einer Verschlechterung der Symptome bei Absetzen des Medikaments.

In einer offenen Pilotstudie an der Universität von Sao Paulo war CBD bei der Behandlung psychotischer Symptome bei Patienten mit Parkinson-Krankheit wirksam (Zuardi et al. 2008). Sechs Parkinson-Patienten (vier Männer und zwei Frauen), die seit mindestens **3** Monaten an Psychosen litten, wurden für die Studie ausgewählt. Alle Patienten erhielten über einen Zeitraum von **4** Wochen CBD in flexiblen Dosen (beginnend mit einer oralen Dosis von **150 mg/Tag**) zusätzlich zu ihrer normalen Therapie. Die psychotischen Symptome gingen während der CBD-Behandlung signifikant zurück. CBD verschlechterte die motorischen Funktionen nicht. Während der Behandlung wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Autoren schlussfolgerten, dass „diese vorläufigen Daten nahe legen, dass CBD für die Behandlung von Psychosen bei der Parkinson-Krankheit wirksam, sicher und gut verträglich ist.“

Die erste kontrollierte klinische Studie zu CBD bei Schizophrenie wurde an der Universität Köln mit **42** Patienten mit akuter Schizophrenie durchgeführt. Doppelblind erhielt eine Hälfte von ihnen **4** Wochen lang täglich **800 mg** orales CBD und die andere Hälfte das Standard-Arzneimittel Amisulprid, ein wirksames Antipsychotikum.

CBD reduzierte die psychopathologischen Symptome im Vergleich zum Ausgangszustand signifikant (Leweke et al. 2012). Beide Behandlungen waren sicher und führten zu einer signifikanten klinischen Verbesserung, aber CBD zeigte signifikant weniger Nebenwirkungen. Darüber hinaus wurde die Cannabidiol-Behandlung von einem signifikanten Anstieg des Blut-Anandamid-Spiegels begleitet. „Die Ergebnisse zeigen, dass die Hemmung der Anandamid-Deaktivierung

zur antipsychotischen Wirkung von Cannabidiol beitragen könnte, was möglicherweise einen völlig neuen Mechanismus bei der Behandlung von Schizophrenie darstellt“, schrieben die Autoren.

In einem Mausmodell der Schizophrenie zeigten Gomes et al. (2015), dass Cannabidiol sowohl die experimentell gesteigerte Erregbarkeit von Gliazellen als auch die Verhaltensstörungen vergleichbar reduziert wie der atypische antipsychotische Wirkstoff Clozapin. Die Autoren folgern: „These data reinforce the proposal that CBD may induce antipsychotic-like effects. Although the possible mechanism of action of these effects is still unknown, it may involve CBD anti-inflammatory and neuroprotective properties. Furthermore, our data support the view that inhibition of microglial activation may improve schizophrenia symptoms.“

Erste Ergebnisse einer britischen multizentrischen Phase 2-Studie mit **88** Schizophrenie-Patienten, die bis dahin unzureichend auf die bestehende antipsychotische Therapie angesprochen hatten, zeigen eine Überlegenheit von Cannabidiol in einer Dosierung von **1g/d** gegenüber Placebo als Add-on zur bestehenden Medikation (Pressemitteilung GW Pharmaceuticals vom **15. Sept. 2015**).

Über eine ganze Serie explorativer Studien-Endpunkte war Cannabidiol durchgängig der Placebo-Therapie überlegen. Dies gilt insbesondere für den PANSS-Score der Positiv-Symptome und verschiedene globale Symptomenscores und die Responderrate. Hinsichtlich kognitiver Parameter war CBD dem Placebo insbesondere hinsichtlich Aspekten überlegen, die für die Prognose von Schizophrenie-Patienten besonders relevant sind. Hinsichtlich der Negativ-Symptomatik zeigte sich ein Trend zu Gunsten einer CBD-Therapie, der in manchen Subgruppen statistisch signifikant wurde. Auch bei den sonstigen Endpunkten tendierten die Ergebnisse zu Gunsten der CBD-Gabe.

Sicherheit und Verträglichkeit von CBD erwiesen sich in der Studie als vergleichbar mit Placebo, wobei unter Verum gastrointestinale Beschwerden (Diarrhöe, Übelkeit) etwas häufiger angegeben wurden, in der Placebogruppe Kopfschmerzen und Somnolenz. In jeder Gruppe beendete ein Patient die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig.

Der Studienleiter, Prof. Philip McGuire vom King's College London, fasst die Studienergebnisse wie folgt zusammen: "The addition of Cannabidiol to the medication of patients who were only partially responsive to standard antipsychotic treatment produced significant improvements in outcome measures compared with placebo. . . . Moreover, these improvements were not associated with adverse effects. The results are of particular interest because the pharmacology of CBD is distinct from existing antipsychotic medications, all of which act via effects on dopamine receptors."



Damit spielt McGuire darauf an, dass heute neben Störungen der dopaminergen Signaltransduktion auch Störungen des Endocannabinoid-Systems als pathophysiologisch relevant für die Entstehung der Schizophrenie erkannt sind. Alle bisherigen antipsychotischen Wirkstoffe zielen aber auf das dopaminerge System. Der Erfolg dieser Therapien ist für viele Patienten nicht zufriedenstellend und teilweise mit bedeutenden Nebenwirkungen verbunden. Mit dem Phyto-cannabinoid Cannabidiol, das den Reuptake und Abbau des Endocannabinoids Anandamid hemmt, neuroprotektive und antientzündliche sowie zahlreiche weitere günstige Effekte auf das Nervensystem hat (Pedrazzi JF et al. **2015**, Crippa et al. **2015**), steht ein Wirkstoff kurz vor der Zulassungsreife, der einen grundsätzlich anderen Ansatz der Schizophrenie-Therapie ermöglicht (Iseger & Bossong **2015**) und darüber hinaus ausgezeichnet verträglich ist. Iseger & Bossong verweisen in ihrem Review-Artikel darauf, dass CBD die Aktivitätsmuster in Hirnregionen wie dem Striatum, dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex moduliert, die die Pathophysiologie der Schizophrenie wesentlich mit prägen.

Folgerichtig hat die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA im November **2014** Cannabidiol den Orphan-Drug Status in der Indikation kindliche Schizophrenie zuerkannt (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm, abgerufen am **17.8.2015**).

6.3 KREBS

Verschiedene Zell- und Tierversuche haben gezeigt, dass nicht nur THC, sondern auch CBD krebshemmende Wirkungen besitzt (Ligresti et al. **2006**, McCallip et al. **2006**, McAllister et al. **2007**, Marcu et al. **2010**, Solinas et al. **2013**, Scott et al. **2013**, Solinas et al. **2012**, De Petrocellis et al. **2013**, Ramer et al. **2012**, Shrivastava et al. **2011**, Torres et al. **2011**). Obwohl klinische Studien mit kurativer Fragestellung nach wie vor fehlen, hat die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA Cannabidiol auf der Basis der viel versprechenden präklinischen und Sicherheits-Daten für den Wirkstoff inzwischen den Orphan Drug Status in der Indikation bösartige Hirntumore – Gliome und Glioblastome – zuerkannt.

Italienische Wissenschaftler untersuchten die Anti-Tumor-Wirkung von fünf natürlichen Cannabinoiden aus Hanf (Cannabidiol, Cannabigerol, Cannabichromen, Cannabidiolsäure und THC-Säure) bei Brustkrebs (Ligresti et al. **2006**). Cannabidiol war das wirksamste Cannabinoid hinsichtlich der Wachstumshemmung menschlicher Brustkrebszellen, die Mäusen unter die Haut injiziert worden waren. CBD reduzierte auch Lungenmetastasen aus menschlichen Brust-

krebszellen, die in die Pfoten der Tiere injiziert worden waren. Die Forscher stellten fest, dass die Antitumorwirkung von CBD durch die Induktion einer Apoptose verursacht wurde. Sie folgerten daraus, dass ihre Daten „eine weitere Testung von Cannabidiol und Cannabidiol-reichen Extrakten für die potentielle Behandlung bei Krebs stützen.“

Diese Beobachtungen werden durch die Untersuchungen von US-Wissenschaftlern untermauert, nach denen eine CBD-Exposition von Leukämiezellen die Lebensfähigkeit der Zellen reduzierte und eine Apoptose induzierte (McKallip et al. **2006**). In lebenden Tieren führte CBD zu einer Reduktion der Leukämiezellen. In einem Mausmodell des metastasierenden Mammakarzinoms reduzierte CBD die Aggressivität der Brustkrebszellen (McAllister et al. **2007**). CBD hemmte das sogenannte Id-1-Protein. Id-Proteine spielen in der Tumorzellbiologie eine wichtige Rolle. Die Wissenschaftler aus dem California Pacific Medical Center Research Institute schlossen, dass „CBD die erste nicht-toxische exogene Substanz ist, die die Id-1-Expression in metastasierenden Brustkrebszellen signifikant verringern und so die Aggressivität des Tumors senken kann.“

Cannabidiol (CBD) hemmt bei Tumoren auch die Bildung neuer Blutgefäße, die Angiogenese, durch verschiedene Mechanismen (Solinas et al. **2012**). Die Wissenschaftler folgerten: „Seine duale Wirkung sowohl auf Tumor- als auch Endothelzellen untermauert die Hypothese, dass CBD ein potentiell wirksames Mittel in der Krebstherapie darstellen könnte.“

Nach Daten am California Pacific Medical Center Research Institute in San Francisco verstärkte CBD die hemmende Wirkung von Dronabinol (THC) auf die Proliferation und das Überleben menschlicher Gehirntumorzellen (Marcu et al. **2010**). Die beiden natürlichen Cannabinoide wurden an zwei Glioblastom-Zelllinien getestet. THC und CBD wirkten synergetisch hemmend auf die Zellproliferation. Die Behandlung von Glioblastom-Zellen mit beiden Wirkstoffen führte zu signifikanten Modulationen des Zellzyklus, der Induktion reaktiver Sauerstoffspezies (freier Radikale) und der Apoptose (programmierter Zelltod). Ein Teil der beobachteten Wirkungen wurde bei alleiniger Verwendung nur eines der beiden Wirkstoffe nicht erzielt. Die Wissenschaftler folgerten daraus, dass diese „Ergebnisse nahe legen, dass die Zugabe von Cannabidiol zu Delta-9-THC die Gesamtwirkung von Delta-9-THC bei der Behandlung von Glioblastomen verbessern kann.“

Andere Gruppen bestätigten die Anti-Krebs-Wirkung von CBD bei Gliom- (Solinas et al. **2013**) und Leukämiezellen (Scott et al. **2013**). Auch im Leukämie-Modell verbesserte eine Kombination mehrerer Cannabinoide die Wirkung. Der Forschungsleiter sagte: „Diese Wirkstoffe sind in der Lage, die Entwicklung von Krebszellen zu stören und ihr Wachstum zu behindern. In manchen Fällen



können sie unter spezifischen Dosierungsschemata Krebszellen direkt zerstören. Durch Kombination mit bestehenden Therapieformen könnten wir einige sehr effektive Strategien zur Bekämpfung von Krebs entdecken.“

CBD und verschiedene Cannabis-Extrakte reduzierten die Lebensfähigkeit von Prostatakrebszellen (De Petrocellis et al. **2013**). In Zellexperimenten an der Universität Rostock hemmte CBD die Metastasierung von Lungenkrebs durch die Erhöhung der Konzentration des ICAM-1-Proteins (Ramer et al. **2012**).

An der Universität in Madrid, Spanien, wurde die Wirkung einer Kombination aus Cannabinoiden und Temozolomid (TMZ) bei der Behandlung von Glioblastoma multiforme bei Tieren untersucht (Torres et al. **2011**). Submaximale Dosen von THC und CBD reduzierten das Wachstum von Gliomen deutlich. Darüber hinaus erzeugte die Behandlung mit TMZ und submaximalen Dosen THC und CBD eine starke Anti-Tumor-Wirkung sowohl bei TMZ-sensitiven wie auch bei TMZ-resistenten Tumoren. Die Autoren schlugen vor, dass „die kombinierte Verabreichung von TMZ und Cannabinoiden in der Behandlung“ des Glioblastoma multiforme (Gliom) „therapeutisch genutzt werden könnte“.

Eine systematische Auswertung der präklinischen Literatur (Fowler **2015**) zu Cannabidiol-Effekten in Krebsmodell-Versuchen mit bewusst sehr strengen methodischen Maßstäben findet: „CBD produces effects in relevant concentrations and models, although more data are needed concerning its use in conjunction with other treatment strategies.“

6.4 HAUTKRANKHEITEN

Die Proliferation menschlicher Hautzellen wurde durch die Cannabinoide CBD und Cannabigerol (CBG) beeinflusst (Pucci et al. **2013**). Die Autoren schlussfolgerten, dass dies „(vor allem für Cannabidiol) eine mögliche Nutzung als Leitwirkstoff in der Entwicklung neuartiger Therapeutika für Hauterkrankungen“ sein könnte.

Es hat sich gezeigt, dass die Endocannabinoid-Signalgebung bei der Kontrolle der epidermalen Physiologie eine Rolle spielt, wobei Anandamid in der Lage ist, die Expression von Hautdifferenzierungsgenen durch DNA-Methylierung zu regulieren. In dieser Studie reduzierten CBD und CBG in differenzierten HaCaT-Zellen die Expression aller getesteten Gene signifikant (Keratine **1** und **10**, Involucrin und Transglutaminase **5**) durch Erhöhung der DNA-Methylierung des Kreatin-**10**-Gens. Cannabidivarin war dagegen unwirksam.

Bemerkenswert ist, dass Cannabidiol die Keratin-**10**-mRNA durch einen CB1-Rezeptor-abhängigen Mechanismus reduzierte, wohingegen Cannabigerol weder auf CB1- noch CB2-Rezeptoren der HaCaT-Zellen einen Einfluss hatte.

Zusätzlich erhöhte CBD, nicht aber CBG, durch selektive Steigerung der DNMT1-Expression die globalen DNA-Methylierungswerte, ohne Auswirkungen auf DNMT 3a, 3b oder 3L zu haben.

Cannabidiol reduziert in vitro konzentrationsabhängig eine übermäßig gesteigerte Lipidsynthese menschlicher Sebozyten. **10 µM** CBD genügen, um die auf das **2,3-fache** gesteigerte Lipidproduktion zu normalisieren (Olah et al. **2014**). Diese Normalisierung wurde für alle untersuchten Lipidklassen (freies Cholesterin, Cholesterinester, Wachsester, Triglyzeride, Squalen, freie Fettsäuren) mit Ausnahme der Diglyceride erreicht; Die Synthese der Diglyceride wurde aber ebenfalls hochsignifikant vermindert. Zur Stimulierung der Lipidsynthese wurde in dem Versuch neben Arachidonsäure und der Kombination von Linolensäure und Testosteron auch das Endocannabinoid N-Arachidonylethanolamid (AEA) verwendet.

Gleichzeitig hemmt die Inkubation der Sebozyten-Zelllinien über **24-72** Stunden mit **1-10 µM** CBD die (bei Akne unerwünscht starke) Sebozyten-Proliferation ohne toxische Wirkungen. Erst bei deutlich längerer Inkubationszeit oder vielfach höheren CBD-Konzentrationen (**50 µM**) wird auch die Vitalität der Zellen (in vitro) beeinträchtigt.

In einem Folgeversuch wurden die Sebozytenkulturen durch Lipopolysaccharid (LPS) zu einer Entzündungsreaktion provoziert und der Effekt verschiedener CBD-Konzentrationen auf das Ausmaß dieser Reaktion gemessen. Ergebnis: **10 µM** CBD genügen, um die überschießende Produktion typischer Entzündungsparameter (IL-1B, IL-6, TNFα) in der LPS-provozierten Sebozytenkultur hoch signifikant zu hemmen. Dieser Befund wird unterstützt durch vergleichbare Ergebnisse nach einer aknefördernden Vorbehandlung der Zellkulturen.

Olah und Koautoren folgern, dass Cannabidiol angesichts der Kombination seiner lipostatischen, antiproliferativen und antientzündlichen Eigenschaften ein vielversprechendes Potenzial für die Therapie der Acne vulgaris bietet.

Dass Cannabidiol die Proliferation auch anderer Hautzelltypen regulieren kann, zeigt eine bereits etwas ältere Publikation von Wilkinson & Williamson (**2007**): Das britische Wissenschaftlerteam fand in vitro eine konzentrationsabhängige Wachstumshemmung an einer hyperproliferierenden Keratinozyten-Zelllinie durch vier verschiedene Cannabinoide, wobei die Hemmwirkung unter Cannabidiol mit einer **IC50** von **2 µM** am stärksten war. Die maximale, fast vollständige Wachstumshemmung wird mit weniger als **10 µM** CBD erreicht. Der Effekt wurde nicht von den Cannabinoidrezeptoren **CB1** oder **CB2** vermittelt. Die Daten weisen – vor allem in Verbindung mit den pharmakologisch gut belegten anti-entzündlichen, aber auch den pharmakokinetischen Eigenschaften von CBD – auf ein therapeutisches Potenzial in der Behandlung der Psoriasis hin.



6.5 ANGSTSTÖRUNGEN UND POSTTRAUMATISCHE BELASTUNGSSTÖRUNG

In Tiermodellen (Twardowschy et al. **2013**, Do Monte et al. **2013**, Campos et al. **2012**, Stern et al. **2012**, Elbatsh et al. **2012**) und am Menschen (Zuardi et al. **1993**, Das et al. **2013**, Bergamaschi et al. **2011**, Crippa et al. **2010**) wurde gezeigt, dass CBD eine angstlösende Wirkung hat.

In einer klinischen Studie wurden Probanden gebeten, eine Rede vor einer Videokamera zu halten (Zuardi et al. **1993**). Diese Situation erhöht die subjektive Stresswahrnehmung und ihre physiologischen Begleiterscheinungen, die durch angstlösende und anxiogene Wirkstoffe beeinflusst werden können.

CBD (**300 mg oral**) wurde in einem doppelblinden Studiendesign mit Ipsapiron (**5-HT_{1A}-Teilagonist, 5 mg**), Diazepam (anxiolytisches Benzodiazepin, **10 mg**) oder Placebo verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl CBD als auch die beiden anderen anxiolytischen Wirkstoffe die durch den Test ausgelöste Angst abschwächten. Bei dieser Dosierung hatte CBD keine signifikante sedierende Wirkung. Daher unterstützen die Ergebnisse die Behauptung, CBD habe angstlösende Eigenschaften.

In einem Versuch mit **48** gesunden Teilnehmern an einem Angstkonditionierungstest verstärkte CBD die Festigung der nachfolgenden Angstlöschung, könnte also bei Angststörungen hilfreich sein (Das et al. **2013**). Die Teilnehmer erhielten in einem doppelblinden, placebokontrollierten Studiendesign entweder nach oder vor der Extinktion **32 mg CBD**. In den Behandlungsgruppen wurde eine erfolgreiche Konditionierung und Extinktion festgestellt. CBD, das nach der Extinktion gegeben wurde, verbesserte die Konsolidierung der Extinktions-Lernprozesse. Bei der Extinktion wurde keine akute Wirkung von CBD festgestellt.

Wissenschaftler an der Universität von Sao Paulo, Brasilien, untersuchten in einer simulierten Vortrags-Situation die Wirkung von CBD bei Patienten mit generalisierten Angstzuständen (Bergamaschi et al. **2011**). In einem doppelblinden Studiendesign wurden drei Gruppen verglichen: **12** gesunde Kontrollpersonen ohne Medikamente, **12** Patienten mit Angststörungen, die eine Einzeldosis CBD (**600 mg**) erhielten und eine Gruppe von **12** Patienten, die ein Placebo erhielten. Die Vorbehandlung mit CBD reduzierte die Angst, kognitive Beeinträchtigung und Unbehagen bei der Rede der Patienten mit Angstzuständen signifikant und schwächte die Alarmzeichen bezüglich ihrer bevorstehenden Rede deutlich ab. Die Placebo-Gruppe zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe stärkere Angst, kognitive Beeinträchtigung, Unbehagen und Alarmzei-

chen. Zwischen den Patienten, die CBD erhielten und der gesunden Kontrollgruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Angstsignale, die kognitive Beeinträchtigung, Unbehagen oder Alarmzustands-Faktoren festgestellt. Diese Studie bestätigte frühere Ergebnisse der gleichen Arbeitsgruppe von **10** Patienten mit sozialen Angststörungen (Crippa et al. **2010**).

Untersuchungen an Mäusen zeigen, dass der Serotonin-**5-HT_{1A}**-Rezeptor an der anxiolytischen Wirkung von CBD beteiligt ist (Twardowschy et al. **2013**). Die Blockierung dieses Rezeptors reduzierte die panikreduzierende Wirkung dieses natürlichen Cannabinoids. Wiederholte CBD-Mikroinjektionen in den infra-limbischen Kortex von Mäusen erleichterte die Angst-Extinktion (Do Monte et al. **2013**). Diese Wirkung wurde durch den **CB₁**-Rezeptor vermittelt. In einer Studie mit Ratten, die Katzen ausgesetzt wurden, reduzierte CBD die Angstreaktionen eine Stunde nach der Exposition gegenüber den Raubtieren (Campos et al. **2012**). Dieser Effekt wurde ebenfalls zumindest teilweise durch den **5-HT_{1A}**-Rezeptor herbeigeführt. Die Autoren folgerten daraus: „Unsere Ergebnisse legen nahe, dass CBD ein therapeutisches Potential bei der Behandlung von PTBS [posttraumatische Belastungsstörung] hat und dass **5-HT_{1A}**-Rezeptoren eine therapeutische Zielstruktur bei dieser Erkrankung sein könnten.“

Allerdings zeigten Tierversuche an der Universität von Nottingham, UK, dass eine langfristige Verabreichung von Cannabidiol die Angst bei Ratten erhöhte (Elbatsh et al. **2012**). Die Ratten wurden **14** Tage lang mit CBD behandelt. Die Forscher folgerten, dass „eine chronische Verabreichung von CBD eine Anxiogen-ähnliche Wirkung hervorrief, im klaren Gegensatz zum akuten anxiolytischen Profil, das vorher berichtet wurde.“

Im September **2015** subsumieren Blessing et al. von der New York University School of Medicine in einem Review-Artikel über das therapeutische Potenzial von Cannabidiol bei Angststörungen: “We found that existing preclinical evidence strongly supports CBD as a treatment for generalized anxiety disorder, panic disorder, social anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder when administered acutely; however, few studies have investigated chronic CBD dosing. Likewise, evidence from human studies supports an anxiolytic role of CBD, but is currently limited to acute dosing, also with few studies in clinical populations. Overall, current evidence indicates CBD has considerable potential as a treatment for multiple anxiety disorders, with need for further study of chronic and therapeutic effects in relevant clinical populations.” Die Autorengruppe berücksichtigte in ihrer Arbeit Hinweise aus präklinischen Untersuchungen sowie experimentellen, klinischen und epidemiologischen Studien an Menschen.



6.6 NEUROPROTEKTION

In verschiedenen Tiermodellen von Nervenschädigungen unterschiedlicher Ursache zeigt CBD eine deutliche neuroprotektive Wirkung:

- Bei jungen Ratten wurden die Folgen einer mechanischen Schädigung des Ischiasnervs durch CBD verringert (Perez et al. **2013**). Die Autoren folgerten, „dass die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass CBD neuroprotektive Eigenschaften besitzt, welche wiederum vielversprechend für eine zukünftige klinische Verwendung sein könnten.“
- Auch die akute alkoholinduzierte Neurodegeneration kann im Tiermodell durch CBD gemindert werden, und zwar bei Blutspiegeln in der Größenordnung von 100 ng/mL (Liput et al. **2013**).
- In Mäusen milderte eine 3- bis 7-tägige intraperitoneale Applikation von 30 mg CBD/kg/d (zusätzlich zur Behandlung mit dem Anti-Malaria-Wirkstoff Artesunat) die Folgen einer zerebralen Malaria nach Infektion mit Plasmodium berghei (Campos et al. **2015**): Die infizierten Mäuse im Kontrollarm zeigten in der Krankheitskrise (5 Tage postinfektiös) und danach Erinnerungsdefizite und verstärkte Angstreaktionen, die unter CBD-Therapie verhindert wurden. Fünf Tage nach Infektion wurden in der Placebogruppe erhöhte TNF- α und IL-6-Spiegel im Hippocampus sowie IL-6-Werte im präfrontalen Kortex gemessen. Unter CBD war die Expression des Wachstumsfaktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Hippocampus erhöht bei niedrigeren Werten für die proinflammatorischen Zytokine TNF- α im Hippocampus und IL-6 im präfrontalen Kortex. Die Autoren schließen auf eine neuroprotektive Wirkung von Cannabidiol bei dieser schweren Infektionskrankheit.

Seit April **2015** hat Cannabidiol den Orphan-Drug-Status der FDA in der Indikation der hypoxisch-ischämischen Neugeborenen-Enzephalopathie.

6.6.1 ALZHEIMER-KRANKHEIT

Laut der Forschung an der Sapienza-Universität in Rom, Italien, reduziert CBD in einem Rattenmodell der Alzheimer-Krankheit Entzündungen im Gehirn, die durch Amyloid-beta verursacht wurden (Esposito et al. **2011**). CBD stimuliert auch die Bildung neuer Nervenzellen im Hippocampus, einer Hirnregion, die für das Gedächtnis sehr wichtig ist.

In Forschungen am Cajal-Institut in Madrid, Spanien, konnte CBD in einem Mausmodell für die Alzheimer-Krankheit die Funktion von Microglia-Immunzellen im Gehirn modulieren (Martín-Moreno et al. **2011**). Die Wissenschaftler

stellten fest, dass „dadurch, dass CBD keine Psychoaktivität zeigt, es einen neuen therapeutischen Ansatz für diese neurologische Erkrankung darstellen könnte.“

Dass Cannabidiol auch der Symptomentwicklung einer Alzheimer-Erkrankung (AD) vorbeugen kann, zeigten australische Wissenschaftler ebenfalls an Mäusen (Cheng et al. 2014): Gesunde Kontrolltiere und AD-transgene Mäuse (A β PP \times PS1) wurden ab dem Alter von 10 Wochen acht Monate lang oral mit 20 mg/kg CBD behandelt. Die Mäuse wurden dann Social preference- und Labyrinth-Tests sowie Angst-Konditionierungs-Modellen ausgesetzt und schließlich die Gewebe von Cortex und Hippocampus auf Amyloid-Ablagerungen, Oxidationschäden, Cholesterolesterole und Phytosterole sowie Entzündungszeichen untersucht.

Die unbehandelten transgenen Mäuse entwickelten ein Social recognition deficit, das durch CBD verhindert wurde. CBD hatte keinen Einfluss auf Angstverhalten oder das Assoziationslernen. Die Schutzfunktion bezüglich des Wiedererkennungszusammenhangs korrelierte nicht mit Änderungen der Amyloid-Belastung oder des oxidativen Schadens. Die Daten deuteten aber einen gewissen Einfluss von CBD auf die Neuroinflammation sowie auf Cholesterolesterole- und Phytosterolesterole Spiegel an.

Die Studie gibt erste Hinweise auf ein Potenzial von CBD zur Prävention typischer Alzheimer-Symptome wie sozialem Rückzug und gestörter Gesichtserkennung.

6.6.2 BOVINE SPONGIFORME ENZEPHALOPATHIE (BSE)

Grundlagenforschung von Wissenschaftlern des Nationalen Zentrums für Wissenschaftliche Forschung in Valbonne, Frankreich, deutet an, dass CBD die Entwicklung von Prionen-Erkrankungen verhindern könnte. Die bekannteste ist BSE (bovine spongiforme Enzephalopathie), oft auch Rinderwahnsinn genannt (Dirikoc et al. 2007). Es wird angenommen, dass BSE auf Menschen übertragen werden kann. Beim Menschen ist diese Krankheit als Creutzfeldt-Jakob-Krankheit bekannt.

Als Erreger dieser Erkrankungen gilt eine bestimmte Art fehlgefalteter Proteine, die Prionen. Sie übertragen die Krankheit zwischen Individuen und führen zu einer Zerstörung des Gehirns.

Die französischen Forscher berichteten, dass CBD die Akkumulation sowohl von Maus- als auch von Schaf-Prionen-infizierten Zellen hemmte, wohingegen andere Cannabinoide entweder nur schwach oder gar nicht wirksam waren. Darüber hinaus limitierte CBD die Akkumulation von Maus-Scrapie-Prionen



auch im Gehirn infizierter Mäuse und erhöhte deren Überlebensdauer signifikant. CBD hemmte konzentrationsabhängig die nervenschädigende Wirkung der Prionen. Die Wissenschaftler resümierten, dass CBD ein vielversprechender Wirkstoff für die Behandlung von Prionen-Krankheiten sein könnte.

6.6.3 LEBER- UND HIRNSCHÄDEN

Nach Ansicht von Wissenschaftlern aus Griechenland und Israel verbessert CBD die Leber- und Gehirnfunktion (Enzephalopathie) in einem Tiermodell zu Hirnschäden, die durch Leberversagen verursacht wurden (Avraham et al. **2010**). Vilela et al. (**2015**) und Gobira et al. (**2015**) finden im Mausmodell einen umfassenden Schutz vor kokain-induzierten Leberschäden und Krampfanfällen durch hohe Dosen von Cannabidiol.

6.7 ENTZÜNDUNGEN

CBD ist ein potenter entzündungshemmender Wirkstoff (Kozela et al. **2013**, Mecha et al. **2013**, Li et al. **2013**, Ribeiro et al. **2012**, Kozela et al. **2011**, Buccellato et al. **2010**).

In Studien an Mäusen haben sowohl THC als auch CBD die Produktion und Sekretion von Interleukin-17 (IL-17) dosisabhängig unterdrückt (Kozela et al. **2013**). Der Spiegel dieses proinflammatorischen Zytokins ist bei entzündlichen Erkrankungen wie multipler Sklerose erhöht. Eine Vorbehandlung mit CBD führte auch zu erhöhten Konzentrationen des antientzündlichen Zytokins IL-10.

In einem Virusmodell der Multiplen Sklerose in Mäusen reduzierte CBD die Entzündung; diese Wirkung war langanhaltend und mit einer Verbesserung motorischer Defizite in der chronischen Phase der Erkrankung sowie mit einer reduzierten Produktion proinflammatorischer Zytokine verbunden (Mecha et al. **2013**).

Des Weiteren milderte CBD bei Mäusen Entzündungen bei akuter Pankreatitis (Li et al. **2013**) und reduzierte die Konzentration entzündungsfördernder Substanzen (Interleukin-6, Tumor-Nekrose-Faktor alpha). Forschungen an der Universität von São Paulo, Brasilien, zeigten, dass CBD in einem Mausmodell bei akuter Lungenschädigung durch Lipopolysaccharid sowohl bei präventiver Gabe als auch bei therapeutischer Anwendung die Entzündung reduzierte (Ribeiro et al. **2012**, **2015**). Diese Wirkung könnte durch den Adenosin-A2A-Rezeptor vermittelt werden.

Einen umfassenden Überblick über die Datenlage zur antiinflammatorischen Wirkung von Cannabidiol bietet Burstein (**2015**).

6.7.1 HEPATITIS

Wissenschaftler an der Universität von South Carolina in Columbia, USA, untersuchten die Wirkung von CBD bei Concanavalin A-induzierter akuter Hepatitis bei Mäusen (Hegde et al. **2011**). CBD reduzierte Entzündungen durch Aktivierung des TRPV1 Vanilloid-Rezeptors und die daraus resultierende Erhöhung der Anzahl myeloider Suppressorzellen.

6.7.2 SEPSIS

Laut spanischen Forschern verhinderte CBD in einem Mausmodell die negativen Folgen einer Sepsis (Ruiz-Valdepeñas et al. **2011**). Es verhinderte die Dilation kleiner Arterien und Venen.

6.8 ALLERGIEN UND ASTHMA

In einer Studie mit Meerschweinchen verursachte die Inhalation von Ovalbumin eine Verengung der Atemwege, und dies wurde durch CBD verringert (Dudášová et al. **2013**). Die Wissenschaftler schlossen daraus, dass CBD „günstige Wirkungen bei der Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen haben könnte.“

Laut der Forschung an der medizinischen Universität von Taipei, Taiwan, reduzierte CBD bei Mäusen Immunreaktionen vom Spättyp auf das Protein Ovalbumin (Liu et al. **2010**). Die Wissenschaftler fanden heraus, dass CBD verzögerte Immunreaktionen drosselt, indem es die Infiltration und funktionelle Aktivität von T-Zellen und Makrophagen an der Entzündungsstelle verhindert, „was ein therapeutisches Potential von CBD für die Behandlung von Typ-IV-Überempfindlichkeit nahe legt“, also dem Spättyp allergischer Reaktionen.

Die brasilianische Arbeitsgruppe um Zuardi prüfte die Wirkung von intraperitoneal verabreichtem CBD im Asthma-Tiermodell (Vuolo et al. **2015**): Ovalbuminsensibilisierte Ratten wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen je **30 min** einem Ovalbumin-Aerosol ausgesetzt, um eine asthmatische Reaktion zu provozieren. An Tag **2** und **3** der Provokation wurde jeweils einer Tiergruppe **5 mg CBD/kg Körpergewicht** bzw. das verwendete Lösungsmittel injiziert. **24 h** nach der letzten Provokation wurden die Zytokinpiegel bestimmt. Sowohl die Blutspiegel der Th1-Zytokine TNF- α und Interleukin **6** als auch diejenigen der Th2-Zytokine IL-**4**, IL-**5**, IL-**13** und IL-**10** waren nach Provokation mit dem Ovalbumin-Aerosol signifikant gegenüber der nicht provozierten Kontrollgruppe erhöht und unter der CBD-Behandlung auf Normalniveau und damit signifikant gegen-



über der Asthma-/Placebokontrolle reduziert. Im Asthma-Modell Ovalbumin-sensibilisierter Tiere kann Cannabidiol die überschießende Entzündungsreaktion mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine verhindern.

6.9 WEITERE MÖGLICHE INDIKATIONEN

6.9.1 DYSTONIE UND DYSKINESIE

Einige klinische Untersuchungen deuten auf ein therapeutisches Potential von CBD bei Bewegungsstörungen hin (Consroe et al. **1986**, Snider et al. **1984**).

Im Jahr **1984** wurde ein Fallbericht eines Patienten mit Meige-Syndrom veröffentlicht (Snider et al. **1984**). Dabei handelt es sich um eine Form der Dystonie, welche die Augenlider und Gesichtsmuskeln beeinträchtigt. Der Patient profitierte von der Behandlung mit **200 mg** CBD.

In einer offenen Vorab-Pilotstudie wurde CBD fünf Patienten mit dystoniebedingten Bewegungsstörungen in über einen Zeitraum von **6** Wochen steigenden oralen Dosen von **100** bis zu **600 mg/Tag** zusätzlich zur Standardmedikation verabreicht (Consroe et al. **1986**). Bei allen Patienten wurde eine dosisabhängige Verbesserung der Dystonie von **20** bis **50 %** beobachtet. Die Nebenwirkungen von CBD waren mild; sie schlossen Hypotonie, Mundtrockenheit, psychomotorische Verlangsamung, Benommenheit und Sedierung ein. Bei **2** Patienten mit begleitenden Parkinson-Beschwerden verstärkten CBD-Dosen über **300 mg/Tag** die Hypokinese und den Ruhetremor.

In Studien mit Mäusen schwächte das natürliche Cannabinoid CBD die Katalepsie ab, die durch Muskelsteifigkeit und fixierte Körperhaltung gekennzeichnet ist (Gomes et al. **2013**). Die Katalepsie wurde verursacht durch das antipsychotische Medikament Haloperidol, durch L-Nitro-N-Arginin (L-NOARG) oder durch das synthetische Cannabinoid WIN**55,212-2**, das ähnlich wie THC wirkt. Die Wissenschaftler stellten fest, dass „diese Ergebnisse zeigen, dass CBD eine durch verschiedene Mechanismen ausgelöste Katalepsie (...) durch **5-HT1A**-Rezeptoraktivierung mildern kann, was darauf hindeutet, dass es bei der Behandlung von striatalen Krankheiten nützlich sein könnte.“ Zu diesen Erkrankungen zählen Parkinson und Dyskinesie.

6.9.2 ABHÄNGIGKEIT UND ENTZUG

Grundlagenforschung (Justinova et al. **2013**, Mahgoub et al. **2013**, Katsidoni et al. **2013**) und ein Fallbericht (Crippa et al. **2013**) deuten auf ein therapeutisches Potential von CBD bei Abhängigkeit und Entzug hin.

Die Grundlagenforschung zweier Arbeitsgruppen in den Vereinigten Arabischen Emiraten und den USA deuten einen möglichen Mechanismus an, durch den CBD ein Potential zur Behandlung der Cannabisabhängigkeit hat. Wissenschaftler des National Institute on Drug Abuse in Baltimore, USA, zeigten, dass die Hemmung des alpha-7-nikotinischen Acetylcholinrezeptors (alpha7-nACh-Rezeptor) durch Kynurensäure den Belohnungseffekt von THC bei THC-abhängigen Ratten und Affen reduziert (Justinova et al. **2013**). Diese Hemmung des Alpha7-nACh-Rezeptors könnte eine pharmakologische Strategie zur Erreichung einer Marihuana-Abstinenz bieten. Hinweise, dass auch Cannabidiol diesen Rezeptor hemmen könnte, steuerte eine Wissenschaftlergruppe der Hochschule für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Universität von Abu Dhabi in AL Ain, Vereinigte Arabische Emirate, bei: Sie konnte zeigen, dass CBD acetylcholin-induzierte Ströme an die alpha-7 nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren hemmt (Mahgoub et al. **2013**). Die Autoren folgerten, dass ihre Ergebnisse „darauf hindeuten, dass CBD die Funktion des alpha7-nACh-Rezeptors hemmt.“ Andere Mechanismen könnten an dieser Wirkung von CBD beteiligt sein.

In einer Studie mit Ratten hemmte CBD die belohnungsvermittelnde Wirkung von Morphin (Katsidoni et al. **2013**). Diese Wirkung wurde durch die Aktivierung des 5-HT_{1A}-Rezeptors in einer bestimmten Hirnregion (dorsale Raphe) vermittelt. Die Wissenschaftler folgerten daraus, dass „Cannabidiol für die Abschwächung der Belohnungswirkung von Opioiden klinisch nützlich sein kann.“

Cannabidiol scheint also verschiedene neuronale Regelkreise, die Suchtverhalten steuern, zu modulieren (Prud'homme et al. **2015**).

An der Ribeirão Preto Medical School der Universität von São Paulo, Brasilien, profitierte eine 19-jährige Frau mit Entzugerscheinungen nach Absetzen von Cannabis von einer Behandlung mit CBD (Crippa et al. **2013**). Tägliche Symptombewertungen zeigten ein Ausbleiben typischer Entzugs-, Angst- und anderer Symptome während der Behandlung. Die Autoren folgerten, dass „CBD bei der Behandlung des Cannabis-Entzugssyndroms wirksam sein kann.“

Eine kanadische Gruppe fasst den präklinischen und klinischen Forschungsstand auf der Basis einer systematischen Recherche in medizinischen Literaturdatenbanken in einem Reviewartikel zusammen (Prud'homme et al. **2015**):



„In all, **14** studies were found, **9** of which were conducted on animals and the remaining **5** on humans. A limited number of preclinical studies suggest that CBD may have therapeutic properties on opioid, cocaine, and psychostimulant addiction, and some preliminary data suggest that it may be beneficial in cannabis and tobacco addiction in humans. Further studies are clearly necessary to fully evaluate the potential of CBD as an intervention for addictive disorders.“

6.9.3 DIABETES

Daten aus der Grundlagenforschung deuten an, dass CBD bei Diabetes vorteilhaft sein und Komplikationen dieser Erkrankung vorbeugen könnte, wie zum Beispiel Schäden an Blutgefäßen (Weiss et al. **2006**, Stanley et al. **2013**, Liou et al. **2009**, Ohki et al. **2010**).

Forscher der Hadassah Universitätsklinik von Jerusalem untersuchten die Wirkung von CBD auf die Entwicklung von Diabetes bei Mäusen, welche aufgrund genetischer Ursachen Diabetes entwickeln (Weiss et al. **2006**). Sogenannte NOD-Mäuse entwickeln im Alter von **4** bis **5** Wochen eine Entzündung der insulinproduzierenden Inselzellen der Bauchspeicheldrüse, die innerhalb von durchschnittlich **14** Wochen zu Diabetes führt. Die NOD-Mäuse im Alter von **6** bis **12** Wochen, die mit **10** bis **20** Injektionen CBD (**5** mg/pro kg Körpergewicht) behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verringerung der Diabetesinzidenz auf **30** % im Vergleich zu **86** % bei unbehandelten Kontrollmäusen. Zusätzlich war der Krankheitsbeginn bei den Mäusen, die Diabetes entwickelten, in der behandelten Gruppe signifikant verzögert. Die Blutwerte der proinflammatorischen Zytokine IFN-gamma und TNF-alpha sind bei NOD-Mäusen in der Regel erhöht. Eine Behandlung mit CBD führte zu einer signifikanten Verringerung (über **70** Prozent) der Werte beider Zytokine.

In einem anderen Versuch wurden Mäuse, die mit CBD behandelt wurden, **26** Wochen lang beobachtet. Während die **5** Kontrollmäuse alle Diabetes entwickelten, waren drei von fünf CBD-behandelten Mäuse noch nach **26** Wochen frei von Diabetes. Die Wissenschaftler folgerten, dass eine Bestätigung der beobachteten immunmodulierenden Wirkung von CBD „zu einer klinischen Anwendung dieses Wirkstoffs zur Prävention von Typ-1-Diabetes“ und möglicherweise auch von anderen Autoimmunerkrankungen führen könnte. Sie weisen darauf hin, dass viele Patienten zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose noch genügend Insulin-produzierende Zellen haben und Kandidaten für eine Immunmodulationstherapie sein könnten.

Studiendaten zeigen, dass erhöhte Blutspiegel zirkulierender Endocannabinoide die Funktion der Blutgefäße bei Typ-2-Diabetes sowohl positiv als auch negativ beeinflussen können, und dass „die günstige Wirkung von Cannabidiol bei Diabetes zum Teil an der verbesserten endothelabhängigen Vasorelaxation liegen könnte“ (Stanley et al. 2013). Wissenschaftler des Medical College von Georgia in Augusta, USA, deuten an, dass CBD eine nützliche neue Behandlungsoption für diabetesbedingte Schäden an der Netzhaut (diabetische Retinopathie) sein könnte (Liou et al. 2009). Gemäß Daten des National Institutes of Health in Bethesda, USA, verringert CBD im Tiermodell der diabetischen Kardiomyopathie die kardiale Dysfunktion, den oxidativen Stress, Fibrosen, Entzündungen und Zelltod (Ohki et al. 2010). Autoren folgerten, dass „diese Ergebnisse in Verbindung mit der ausgezeichneten Sicherheit und Verträglichkeit von CBD bei Menschen stark auf ein großes therapeutisches Potential bei der Behandlung von diabetischen Komplikationen und möglichen anderen kardiovaskulären Störungen hindeuten.“

6.9.4 ÜBELKEIT UND ERBRECHEN

Einzelfallberichte und Grundlagenforschung legen nahe, dass CBD das Potential hat, Übelkeit und Erbrechen verschiedener Ursache zu verringern (Rock et al. 2012, Parker et al. 2011).

In einer Studie mit Ratten und Spitzmäusen reduzierte Cannabidiol Übelkeit und Erbrechen durch Steigerung der 5-HT_{1A}-Rezeptor-Aktivierung (Rock et al. 2012). Das aktuelle Wissen über die Regulation von Übelkeit und Erbrechen durch das Endocannabinoidsystem und Cannabinoide wurde kürzlich von Sharkey et al. (2014) detailliert dargestellt.

6.9.5 ADIPOSITAS

CBD könnte bei Adipositas hilfreich sein (Farrimond et al. 2012, Ignatowska-Jankowska et al. 2010, Scopinho et al. 2011), s. Kapitel 5 „Antagonismus von THC-Wirkungen.“

Im Tierversuch zeigte sich, dass CBD den Appetit zügeln kann und die Fettmenge im Körper und seine Reaktion auf Insulin günstig beeinflussen kann: CBD verringerte die Gesamt-Futteraufnahme bei Tieren signifikant (Farrimond et al. 2012). Laut einer Untersuchung der Universität von Gdansk, Polen, verringerte CBD dosisabhängig die Gewichtszunahme bei Ratten (Ignatowska-Jankows-



ka et al. 2010). Dieser Effekt wurde zumindest teilweise durch den CB2-Rezeptor vermittelt. Forscher an der Universität in Sao Paulo, Brasilien, zeigten, dass CBD den durch CB1-Rezeptoragonisten gesteigerten Appetit reduzierte (Scopinho et al. 2011). Sie schlagen vor, „dass seine Rolle als möglicher Regulator für Nahrungsaufnahme weiter untersucht werden sollte.“

Erste kleine klinische Pilotstudien mit **100 bis 800 mg/d** Cannabidiol bei Patienten mit Adipositas-assoziierten Krankheiten (Fettleber, metabolisches Syndrom) konnten keine Tendenz zu einer Verringerung des Body Mass Index unter CBD aufzeigen (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01284634?sect=Xe0156&term=cannabidiol+AND+adipositas&rank=1#outcome8>, abgerufen am 12.8.2015).

6.9.6 ISCHÄMIE

Die intravenöse Verabreichung von CBD eine Stunde vor und **12 Stunden** nach einer **30-minütigen** Verringerung der Blutzufuhr zu den Nieren verminderte bei Ratten Schäden an den Organen. Die saudi-arabischen Wissenschaftler folgerten, dass „Cannabidiol durch seine antioxidativen und antientzündlichen Eigenschaften“ eine mögliche Therapieoption darstellen könnte, um „vor Schäden an den Nieren durch vorübergehend reduzierte Blutversorgung“ zu schützen (Fouad et al. 2012). Die intraperitoneale Gabe von **5 mg CBD/kg** Körpergewicht und Tag über **7 Tage** beginnend **1 h** vor einem künstlichen **30-minütigen** Verschluss eines Herzkranzgefäßes reduzierte bei Ratten die Infarktgröße um **66%** (Durst et al. 2007).

Laut der Forschung am National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism in Bethesda, USA, reduzierte CBD in einem Mausmodell zu hepatischen Ischämie-Schäden die Folgen einer Minderdurchblutung der Leber (Mukhopadhyay et al. 2011). Die Blutversorgung der Leber wurde in diesem Versuch unterbrochen und dann wieder hergestellt. CBD verringerte das Ausmaß von Leberentzündung und Zelltod signifikant. Dieser Effekt wurde nicht durch Cannabinoid-Rezeptoren vermittelt.

6.9.7 SCHLAF

Die Wirkung von CBD kann dosisabhängig bei niedrigeren Dosen anregend und bei hohen Dosen beruhigend sein. In einer klinischen Studie erhielten **8** Probanden vier Behandlungen vor dem Schlafengehen (um **22 Uhr**): Placebo, **15 mg THC**, **5 mg THC** kombiniert mit **5 mg CBD** und **15 mg THC** kombiniert mit **15 mg CBD** (Nicholson et al. 2004). Fünfzehn Milligramm THC scheinen die

Schlürfrigkeit zu erhöhen, während **15 mg** CBD anregende Eigenschaften zu haben scheinen.

Bei Ratten erhöhte CBD die Gesamtschlafdauer sowie die Schlaflatenz, die Zeit bis zum Einschlafen in der Tageslicht-Phase (Chagas et al. **2013**). Bei den Tieren, die die höchste Dosis erhielten, dauerte die Tiefschlaf-Phase länger. Sedierung wurde als Nebenwirkung in einigen klinischen Studien beobachtet (z. B. Conroe et al. **1986**).

6.10 FAZIT

Die Erforschung der therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Cannabinoiden nimmt Fahrt auf, und Cannabidiol gehört zweifellos zu den Hoffnungsträgern in dieser Substanzgruppe. In vitro und im Tiermodell sind zahlreiche vielversprechende Eigenschaften dokumentiert, von denen hier nur eine Auswahl genannt sei:

- Wirkt antioxidativ
- Interagiert mit verschiedenen wichtigen Rezeptoren wie CB1 (schwacher inverser Agonist), CB2, verschiedene Vanilloid-Rezeptoren (TRPV1-4), G-Protein-gekoppelter Rezeptor GPR55 (antagonistisch), 5-HT1A-Rezeptor, PPAR γ , μ - und δ -Opioid-Rezeptoren (Cascio & Pertwee **2014**)
- Wirkt entzündungshemmend und immunmodulierend
- Wirkt neuroprotektiv
- Wirkt antikanzerogen durch verschiedene Mechanismen (hemmt Tumorstadium, Metastasierung, Neoangiogenese; fördert die Apoptose von Tumorzellen)
- Wirkt akut anxiolytisch
- Kann im Tiermodell Blutgefäße und Organe vor Diabetes- bzw. Ischämieschäden schützen

Erste Erfahrungen und klinische Studien geben Hoffnung, dass Cannabidiol sich in der Therapie mehrerer schwerwiegender und bisher noch schwer behandelbarer Erkrankungen bewähren könnte. Dazu gehören

- Verschiedene schwere, teils bisher therapierefraktäre Formen der (kindlichen) Epilepsie wie Dravet-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom und maligne Säuglingsepilepsie
- (therapierefraktäre, auch kindliche) Schizophrenie
- Verschiedene Krebserkrankungen, v.a. die nach wie vor prognostisch sehr ungünstigen Gliome und Glioblastome.



Aktuell (Stand Oktober **2015**) ist die Datenlage so, dass die US-amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA Cannabidiol für die oben genannten Krankheitsbilder den Orphan Drug Status zuerkannt hat, der eine Zulassung des Wirkstoffs als Fertigarzneimittel erleichtert. Neben den beschriebenen starken Hinweisen auf die therapeutischen Effekte ist hierfür zweifellos auch die nach aktuellem Wissensstand insgesamt gute Verträglichkeit der Substanz (s.u.) ausschlaggebend.

Man darf optimistisch sein, dass größere klinische Studien in der nahen Zukunft den Weg zur Zulassung von Cannabidiol zumindest für einige der genannten Indikationen bahnen und Patienten in bisher auswegloser Situation geholfen werden kann.

Die bisher vorhandenen Hinweise auf die überwältigende Vielfalt möglicher weiterer Anwendungsgebiete für Cannabidiol sind Basis und Ansporn für eine gezielte pharmakologisch-medizinische Forschung mit diesem vielversprechenden Wirkstoff.

7. WECHSELWIRKUNGEN

CBD hemmt *in vitro* die Aktivität des Enzyms Cytochrom **P450 2C19** (Jiang et al. **2013**) und Cyt **P450 2D6** (Yamaori et al. **2011**), während es in einer humanen Leberzelllinie die Expression des Cytochrom **P450 1A1**-Gens induziert (Yamaori et al. **2015**). Enzyme des Cytochrom-**P450**-Komplexes sind für den Abbau von Arzneimitteln verantwortlich. Arzneimittel, die zum Beispiel durch die **2C19**-Enzyme des Komplexes abgebaut werden, können langsamer abgebaut werden, wenn sie zusammen mit CBD verabreicht werden. Dazu gehören viele Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol und Antiepileptika wie Clobazam. Bereits seit den **90er** Jahren ist aus Tierversuchen bekannt, dass Cannabidiol die Serumspiegel von Cyclosporin erhöhen kann, indem es die Metabolisierung des Immunsuppressivums hemmt (Jaeger et al. **1996**, Colombo et al. **2014**).

Eine klinische Phase-I-Sicherheitsstudie mit **36** gesunden freiwilligen Probanden zur Kombination von Cannabidiol mit Wirkstoffen, die das Cytochrom-**P450**-Enzymsystem hemmen (Ketoconazol, Omeprazol) oder induzieren (Rifampicin) fand im Vergleich zur alleinigen Cannabinoidgabe niedrigere CBD-Maximalkonzentrationen im Blutserum bei Kombination mit Rifampicin und erhöhte CBD-Serumwerte bei Kombination mit Ketoconazol. Bei Kombination mit Omeprazol wurde keine signifikante Änderung der CBD-Plasmaspiegel festgestellt (Stott et al. **2013**). Die Daten weisen darauf hin, dass CBD im Menschen im Wesentlichen über Cytochrom **P450 3A4** abgebaut wird.

Ein umfassender Reviewartikel über die Interaktion exogener Cannabinoide mit menschlichen Arzneiwirkstoff-abbauenden Enzymkomplexen (Stout & Cimino **2014**) relativiert ebenfalls die Bedeutung von Cyt **P450 2C19** für die Cannabidiol-Metabolisierung, die offenbar zu einem erheblichen Teil über Cyt **P450 3A4** erfolgt, so dass die CBD-Wirkspiegel auf konkurrierende Arzneistoffe bei der Metabolisierung möglicherweise nicht so sensibel reagieren wie andere Wirkstoffe.

Daten aus der Anwendung am Menschen sind aber noch außerordentlich rar. Zu den wenigen verfügbaren Quellen gehört die Publikation von Geffrey et al. (**2015**), die bei **13** Kindern mit therapieresistenter Epilepsie erhöhte Blutspiegel von Clobazam unter einer Kombinationstherapie von Clobazam und Cannabidiol fanden. Bei neun der **13** Kinder reduzierte sich die Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte. Aufgetretene Nebenwirkungen konnten durch Reduktion der Clobazam-Dosis gemindert werden. Die Autoren fordern eine Überwachung der Clobazam-Spiegel bei einer solchen Kombinationstherapie und gegebenenfalls die Anpassung der Clobazam-Dosis, betonen aber, dass die zusätzliche Gabe von Cannabidiol zur Clobazamtherapie bei therapieresistenter kindlicher Epilepsie wirksam und sicher sei.

Eine US-amerikanische Sicherheitsstudie fand kein höheres Risiko für Nebenwirkungen bei einer Kombination von oralem Cannabidiol mit dem intravenös verabreichten Opioid Fentanyl (Manini et al. **2015**). Die Autoren bezeichneten die Kombination als sicher und gut verträglich.

8. RISIKEN UND NEBENWIRKUNGEN

Gemäß eines Reviews von Studien zu CBD könnte dieses nichtpsychotrope Cannabinoid der Hanfpflanze „für Mensch und Tier sicher sein“ (Bergamaschi et al. **2011**). „Mehrere Studien legen nahe, dass CBD auf nicht transformierte Zellen nicht toxisch wirkt und Veränderungen der Nahrungsaufnahme nicht induziert, keine Katalepsie induziert, keinen Einfluss auf die physiologischen Parameter hat (Herzfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur) keinen Einfluss auf den gastrointestinalen Transit hat und psychomotorische oder psychologische Funktionen nicht verändert.“

In Zellversuchen hat CBD die Funktion bestimmter Proteine beeinflusst (P-Glykoprotein und Brustkrebs-Resistenz-Protein), die bei der normalen Funktion der Plazenta eine Rolle spielen (Feinshtein et al. **2013**). Die Autoren sind zu dem Schluss gekommen, dass der Einsatz von CBD in Schwangerschaften die „Schutzfunktion der Plazenta mindern sowie ihre morphologischen und physiologischen Eigenschaften verändern könnte.“



Die wenigen kontrollierten klinischen Studien mit Cannabidiol als Monosubstanz weisen auf eine insgesamt gute Verträglichkeit von Cannabidiol ohne schwerwiegende Nebenwirkungen hin. Zu den berichteten unerwünschten Ereignissen gehören Diarrhöe, Übelkeit, Schläfrigkeit. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass bisher noch kein reines Cannabidiol-Arzneimittel zugelassen ist und klinische Studien bisher nur mit einer relativ kleinen Probandenzahl vorliegen.

Soweit Erfahrungsberichte mit CBD-reichen Hanfextrakten verfügbar sind, bescheinigen auch diese eine insgesamt gute Verträglichkeit – bei allen Einschränkungen, denen solche Berichte hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Belastbarkeit unterliegen. Auf Grund der Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Cannabinoiden – insbesondere THC und CBD (s.o.) - scheint es nicht zulässig, vom Nebenwirkungsprofil von Hanfextrakten, die beide Wirkstoffe in relevanten Mengen enthalten, auf Cannabidiol (oder Dronabinol) zurück zu schließen.

Bleibt zu hoffen, dass zukünftige große klinische Studien und die Anwendung im Praxisalltag die sich bisher abzeichnende sehr gute Verträglichkeit von Cannabidiol in verschiedenen Indikationen bestätigen.

9. CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN, ALLGEMEINE INFORMATIONEN

Produktname:	(-)-Cannabidiol (Abkürzung CBD)
IUPAC Bezeichnung:	2-[(1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-Methyl-6-(1-Methylethenyl)-2-Cyclohexen-1-yl]-5-Pentyl-1,3-Benzenediol
CAS Nummer:	13956-29-1
PubChem:	CID 644019
ChemSpider:	24593618
Molekulare Formel:	C ₂₁ H ₃₀ O ₂
Molekülmasse:	314,5 g/mol
Erscheinung:	farbloses bis hellgelbes Pulver oder farblose bis hellgelbe Kristalle
Reinheit:	≥98 %
Haltbarkeit:	18 Monate
Schmelzpunkt:	66 - 67 °C (150,8 - 152,6 °F)
Siedepunkt:	188,5 °C (371,3 °F)
Lagerung:	15 - 25 °C (59 - 77 °F), dicht verschlossen und lichtgeschützt
Löslichkeit:	Praktisch unlöslich in Wasser oder 10 % NaOH. Löslich in Ethanol, Methanol, Ether, Benzol, Chloroform, Petrolether.
Rechtsstatus:	kein Betäubungsmittel (DE), Schedule I (USA), Schedule II (Can)



10. LITERATUR

Avraham Y, Grigoriadis N, Poutahidis T, Vorobiev L, Magen I, Ilan Y, Mechoulam R, Berry E. Cannabidiol improves brain and liver function in a fulminant hepatic failure-induced model of hepatic encephalopathy in mice. *Br J Pharmacol*. 2011 Apr;162(7):1650-8. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01179.x.

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 Feb 9.

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 May;36(6):1219-26. doi: 10.1038/npp.2011.6. Epub 2011 Feb 9.

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1;6(4):237-49.

Bisogno T, Hanus L, De Petrocellis L, Tchilibon S, Ponde DE, Brandi I, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001; 134:845-52.

Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Sep 4. [Epub ahead of print]

Buccellato E, Carretta D, Utan A, Cavina C, Speroni E, Grassi C, Candeletti S, Romualdi P. Acute and chronic cannabinoid extracts administration affects motor function in a CREAE model of multiple sclerosis. *J Ethnopharmacol*. 2011 Feb 16;133(3):1033-8. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.035. Epub 2010 Nov 19.

Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 2015 Apr 1; 23(7):1377-85. doi: 10.1016/j.bmc.2015.01.059. Epub 2015 Feb 7.

Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS. Cannabidiol blocks long-lasting behavioral consequences of predator threat stress: possible involvement of 5HT1A receptors. *J Psychiatr Res*. 2012 Nov;46(11):1501-10. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.012. Epub 2012 Sep 11.

Campos AC, Brant F, Miranda AS, Machado FS, Teixeira AL. Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*. 2015 Mar 19; 289:166-80. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.051. Epub 2015 Jan 13.

Cascio MG, Pertwee RG. Known pharmacological actions of nine nonpsychotropic phytocannabinoids. In: Pertwee RG (ed.) *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press (2014) 137-56

Chagas MH, Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, Maia L, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol*. 2013 Mar;27(3):312-6. doi: 10.1177/0269881112474524. Epub 2013 Jan 23.

Cheng D, Spiro AS, Jenner AM, Garner B, Karl T. Long-term cannabidiol treatment prevents the development of social recognition memory deficits in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(4):1383-96. doi: 10.3233/JAD-140921.

Colombo D, Lunardon L, Bellia C. Cyclosporine and Herbal Supplement Interactions. *J Toxicol*. 2014; 2014: 145325 Published online 2014 Jan 12. doi: 10.1155/2014/145325

Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci*. 1986 Nov;30(4):277-82.

Costa B, Parolaro D, Colleoni M. Chronic cannabinoid, CP-55,940, administration alters biotransformation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996; 313:17-24.

Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martín-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*. 2011 Jan;25(1):121-30. doi: 10.1177/0269881110379283. Epub 2010 Sep 9.

Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH, Zuardi AW. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Apr;38(2):162-4. doi: 10.1111/jcpt.12018. Epub 2012 Oct 24.

Crippa JA, Hallak JE, Abílio VC, de Lacerda AL, Zuardi AW. Cannabidiol and sodium nitroprusside: two novel neuro-modulatory pharmacological interventions to treat and prevent psychosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015 Sep 9. [Epub ahead of print] PMID: 26350340

Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21(3):175-85.

Dalton WS, Martz R, Lemberger L, Rodda BE. Forney Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 19 (3):300-309.

Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, Curran HV, Morgan CJ. Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Apr;226(4):781-92. doi: 10.1007/s00213-012-2955-y. Epub 2013 Jan 10.

De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott CG, Cristino L, Orlando P, Di Marzo V. Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2013 Jan;168(1):

79-102. doi: [10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02027.x).

Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, Woodcock H, Dorward P, Pigliacampo B, Close S, Platt B, Riedel G. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Feb;219(3):859-73. doi: [10.1007/s00213-011-2415-0](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2415-0). Epub 2011 Jul 28.

Dirikoc S, Priola SA, Marella M, Zsuerger N, Chabry J. Non-psychoactive cannabidiol prevents prion accumulation and protects neurons against prion toxicity. *J Neurosci* 2007;27(36):9537-44.

Do Monte FH, Souza RR, Bitencourt RM, Kroon JA, Takahashi RN. Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. *Behav Brain Res*. 2013 Aug 1;250:23-7. doi: [10.1016/j.bbr.2013.04.045](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.045). Epub 2013 May 1.

dos Santos RG, Hallak JE, Leite JP, Zuardi AW, Crippa JA. Phytocannabinoids and epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Apr;40(2):135-43. doi: [10.1111/jcpt.12235](https://doi.org/10.1111/jcpt.12235). Epub 2014 Dec 4.

Dudášová A, Keir SD, Parsons ME, Molleman A, Page CP. The effects of cannabidiol on the antigen-induced contraction of airways smooth muscle in the guinea-pig. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Jun;26(3):373-9. doi: [10.1016/j.pupt.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.02.002). Epub 2013 Feb 18.

Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farré M, Rams N, Laporte JR, Capellà D. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;70(5):656-63. doi: [10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x).

Durst R, Danenberg H, Gallily R, Mechoulam R, Meir K, Grad E, Beeri R, Pugatsch T, Tarsish E, Lotan C. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Dec; 293(6):H3602-7. Epub 2007 Sep 21.

ElBatsh MM, Assareh N, Marsden CA, Kendall DA. Anxiogenic-like effects of chronic cannabidiol administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 May;221(2):239-47. doi: [10.1007/s00213-011-2566-z](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2566-z). Epub 2011 Nov 15.

Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Tognà CI, Latina V, De Filippis D, Cipriano M, Carratù MR, Iuvone T, Steardo L. Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS One*. 2011;6(12):e28668. doi: [10.1371/journal.pone.0028668](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028668). Epub 2011 Dec 5.

Farrimond JA, Whalley BJ, Williams CM. Cannabinol and cannabidiol exert opposing effects on rat feeding patterns. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Sep;223(1):117-29. doi: [10.1007/s00213-012-2697-x](https://doi.org/10.1007/s00213-012-2697-x). Epub 2012 Apr 28.

Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, Sheiner E, Huleihel M, Holcberg G. Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *PeerJ*. 2013 Sep 12;1:e153. doi: [10.7717/peerj.153](https://doi.org/10.7717/peerj.153). eCollection 2013.

Fouad AA, Al-Mulhim AS, Jresat I. Cannabidiol treatment ameliorates ischemia/reperfusion renal injury in rats. *Life Sci*. 2012 Sep 17;91(7-8):284-92. doi: [10.1016/j.lfs.2012.07.030](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.07.030). Epub 2012 Aug 1.

Fowler CJ. Delta(9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol as potential curative agents for cancer: A critical examination of the preclinical literature. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jun;97(6):587-96. doi: [10.1002/cpt.84](https://doi.org/10.1002/cpt.84). Epub 2015 May 2. Review.

Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1246-51. doi: [10.1111/epi.13060](https://doi.org/10.1111/epi.13060). Epub 2015 Jun 26.

Gobira PH, Vilela LR, C Gonçalves BD, Santos RP, de Oliveira AC, Vieira LB, Aguiar DC, Crippa JA, Moreira FA. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *Neurotoxicology*. 2015 Aug 14. pii: [S0161-813X\(15\)00122-9](https://doi.org/S0161-813X(15)00122-9). doi: [10.1016/j.neuro.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.08.007). [Epub ahead of print]

Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT1A receptor activation in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Oct 1;46:43-7. doi: [10.1016/j.pnpbp.2013.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.005). Epub 2013 Jun 19.

Gomes FV, Llorente R, Del Bel EA, Viveros MP, López-Gallardo M, Guimarães FS. Decreased glial reactivity could be involved in the antipsychotic-like effect of cannabidiol. *Schizophr Res*. 2015 May;164(1-3):155-63. doi: [10.1016/j.schres.2015.01.015](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.015). Epub 2015 Feb 10.

Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokin* 2003;42(4):327-360.

Hamelink C, Hampson A, Wink DA, Eiden LE, Eskay RL. Comparison of cannabidiol, antioxidants, and diuretics in reversing binge ethanol-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Aug;314(2):780-8. Epub 2005 May 5.

Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-Delta 9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jul 7;95(14):8268-73.

Hegde VL, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Role of myeloid-derived suppressor cells in amelioration of experimental autoimmune hepatitis following activation of TRPV1 receptors by cannabidiol. *PLoS One*. 2011 Apr 1;6(4):e18281. doi: [10.1371/journal.pone.0018281](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018281).

Ignatowska-Jankowska B, Jankowski MM, Swiergiel AH. Cannabidiol decreases body weight gain in rats: involvement of CB2 receptors. *Neurosci Lett*. 2011 Feb 18;490



(1):82-4. doi: [10.1016/j.neulet.2010.12.031](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.031). Epub **2010 Dec 21**.

Iseger TA, Bossong MG. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res*. **2015 Mar**; **162**(1-3):153-61. doi: [10.1016/j.schres.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033). Epub **2015 Feb 7**.

Jaeger W, Benet LZ, Bornheim LM. Inhibition of cyclosporine and tetrahydrocannabinol metabolism by cannabidiol in mouse and human microsomes. *Xenobiotica*. **1996 Mar**; **26**(3):275-84.

Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet*. **2013;28**(4):332-8. Epub **2013 Jan 15**.

Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burnett MD, Yamasaki Y, Stephens CJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. **2012 Jun**; **21**(5):344-52. doi: [10.1016/j.seizure.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001). Epub **2012 Apr 19**.

Jones NA, Glyn SE, Akiyama S, Hill TD, Hill AJ, Weston SE, Burnett MD, Yamasaki Y, Stephens CJ, Whalley BJ, Williams CM. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. *Seizure*. **2012 Jun**; **21**(5):344-52. doi: [10.1016/j.seizure.2012.03.001](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.001). Epub **2012 Apr 19**.

Justinova Z, Mascia P, Wu HQ, Secci ME, Redhi GH, Panlilio LV, Scherma M, Barnes C, Parashos A, Zara T, Fratta W, Solinas M, Pistis M, Bergman J, Kangas BD, Ferré S, Tanda G, Schwarcz R, Goldberg SR. Reducing cannabinoid abuse and preventing relapse by enhancing endogenous brain levels of kynurenic acid. *Nat Neurosci*. **2013 Nov**; **16**(11):1652-61. doi: [10.1038/nn.3540](https://doi.org/10.1038/nn.3540). Epub **2013 Oct 13**.

Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. **1974**; **28**(1):172-177.

Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addict Biol*. **2013 Mar**; **18**(2):286-96. doi: [10.1111/j.1369-1600.2012.00483.x](https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00483.x). Epub **2012 Aug 2**.

Klein C, Karanges E, Spiro A, Wong A, Spencer J, Huynh T, Gunasekaran N, Karl T, Long LE, Huang XF, Liu K, Arnold JC, McGregor IS. Cannabidiol potentiates Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology (Berl)*. **2011 Nov**; **218**(2):443-57. doi: [10.1007/s00213-011-2342-0](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2342-0). Epub **2011 Jun 11**.

Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. *J Neuroimmune Pharmacol*. **2013 Dec**; **8**(5):1265-76. doi: [10.1007/s11481-013-9493-1](https://doi.org/10.1007/s11481-013-9493-1). Epub **2013 Jul 28**.

Kozela E, Lev N, Kaushansky N, Eilam R, Rimmerman N, Levy R, Ben-Nun A, Juknat A, Vogel Z. Cannabidiol inhibits pathogenic T cells, decreases spinal microglial activation and ameliorates multiple sclerosis-like disease in C57BL/6 mice. *Br J Pharmacol*. **2011 Aug**; **163**(7):1507-19. doi: [10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01379.x).

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. **2012 Mar**; **2**(e94). doi: [10.1038/tp.2012.15](https://doi.org/10.1038/tp.2012.15).

Li K, Feng JY, Li YY, Yuece B, Lin XH, Yu LY, Li YN, Feng YJ, Storr M. Anti-inflammatory role of cannabidiol and O-1602 in cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Pancreas*. **2013 Jan**; **42**(1):123-9. doi: [10.1097/MPA.0b013e318259f6f0](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318259f6f0).

Ligresti A, Moriello AS, Starowicz K, Matias I, Pisanti S, De Petrocellis L, Laezza C, Portella G, Bifulco M, Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*. **2006 Sep**; **318**(3):1375-87. Epub **2006 May 25**.

Liou G, El-Remessy A, Ibrahim A, Caldwell R, Khalifa Y, Gunes A, Nussbaum J. Cannabidiol As a Putative Novel Therapy for Diabetic Retinopathy: A Postulated Mechanism of Action as an Entry Point for Biomarker-Guided Clinical Development. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. **2009 Sep**; **7**(3):215-222.

Lipton DJ, Hammell DC, Stinchcomb AL, Nixon K. Transdermal delivery of cannabidiol attenuates binge alcohol-induced neurodegeneration in a rodent model of an alcohol use disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. **2013 Oct**; **111**:120-7. doi: [10.1016/j.pbb.2013.08.013](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.013). Epub **2013 Sep 5**.

LIU DZ, HU CM, HUANG CH, WEY SP, JAN TR. Cannabidiol attenuates delayed-type hypersensitivity reactions via suppressing T-cell and macrophage reactivity. *Acta Pharmacol Sin*. **2010 Dec**; **31**(12):1611-7. doi: [10.1038/aps.2010.155](https://doi.org/10.1038/aps.2010.155). Epub **2010 Nov 1**.

Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily, Rouitou E. Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release*. **2003 Dez**; **12**; **93**(3): 377-87

Mahgoub M, Keun-Hang SY, Sydorenko V, Ashoor A, Kabbani N, Al Kury L, Sadek B, Howarth CF, Isaev D, Galadari S, Oz M. Effects of cannabidiol on the function of alpha7-nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol*. **2013 Nov**; **15**; **720**(1-3):310-9. doi: [10.1016/j.ejphar.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.011). Epub **2013 Oct 18**.

Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreakos E, Mechoulam R, Feldmann M. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2000 Aug**; **15**; **97**(17):9561-6.

Manini AF, Yiannoulos G, Bergamaschi MM, Hernandez S, Olmedo R, Barnes AJ, Winkel G, Sinha R, Jutras-Aswad D, Huestis MA, Hurd YL. Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intra-

- venous fentanyl) in humans. *J Addict Med.* **2015** May-Jun;**9**(3):204-10. doi: [10.1097/ADM.0000000000000118](#).
- Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, Pakdel A, Allison J, Limbad C, Moore DH, Yount GL, Desprez PY, McAllister SD. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Delta9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther* **2010**;**9**(1):180-9.
- Martín-Moreno AM, Reigada D, Ramírez BG, Mechoulam R, Innarato N, Cuadrado A, de Ceballos ML. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation in vitro and in vivo: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol.* **2011** Jun;**79**(6):964-73. doi: [10.1124/mol.111.071290](#). Epub **2011** Feb 24.
- McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* **2007**;**6**(11):2921-7.
- McKallip RJ, Jia W, Schlomer J, Warren JW, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: A novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Mol Pharmacol.* **2006** Sep;**70**(3):897-908. Epub **2006** Jun 5.
- Mecha M, Feliú A, Iñigo PM, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Guaza C. Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. *Neurobiol Dis.* **2013** Nov;**59**:141-50. doi: [10.1016/j.nbd.2013.06.016](#). Epub **2013** Jul 11.
- Mechoulam R, Hanus L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids* **2002**; **121**:35-43.
- Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology.* **2010** Aug;**35**(9):1879-85. doi: [10.1038/npp.2010.58](#). Epub **2010** Apr 28.
- Mukhopadhyay P, Rajesh M, Horváth B, Bátkai S, Park O, Tanchian G, Gao RY, Patel V, Wink DA, Liaudet L, Haskó G, Mechoulam R, Pacher P. Cannabidiol protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammatory signaling and response, oxidative/nitrosative stress, and cell death. *Free Radic Biol Med.* **2011** May;**15**:50(10):1368-81. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.021](#). Epub **2011** Mar 11.
- Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol* **2004**;**24**(3):305-13.
- Ohki T. Commentary on: Clark DJ, Lessio S, O'Donoghue M, Tsalamandris C, Schainfeld R, Rosenfield R. Mechanisms and predictors of carotid artery stenosis: a serial intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol.* **2006**;**47**:2390-2396. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther.* **2007** Jun;**19**(2):199-201.
- Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *Br J Pharmacol.* **2011** Aug;**163**(7):1411-22. doi: [10.1111/j.1476-5381.2010.01176.x](#).
- Paudel KS, Hammell DC, Agu RU, Valiveti S, Stinchcomb AL. Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application: effect of permeation enhancers. *Drug Dev Ind Pharm* **2010** Sep;**36**(9): 1088-97.
- Pedrazzi JF, Issy AC, Gomes FV, Guimarães FS, Del-Bel EA. Cannabidiol effects in the prepulse inhibition disruption induced by amphetamine. *Psychopharmacology (Berl).* **2015** Aug;**232**(16):3057-65. doi: [10.1007/s00213-015-3945-7](#). Epub **2015** May 6. PMID: [25943166](#)
- Perez M, Benitez SU, Cartarozzi LP, Del Bel E, Guimarães FS, Oliveira AL. Neuroprotection and reduction of glial reaction by cannabidiol treatment after sciatic nerve transection in neonatal rats. *Eur J Neurosci.* **2013** Nov;**38**(10):3424-34. doi: [10.1111/ejn.12341](#). Epub **2013** Aug 25.
- Pertwee RG, Ross RA, Craib SJ, Thomas A. (-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens. *Eur J Pharmacol.* **2002** Dec **5**:456(1-3):99-106.
- Petit F, Jeantaud B, Reibaud M, Imperato A, Dubroeuq MC. Complex pharmacology of natural cannabinoids: evidence for partial agonist activity of Δ9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors. *Life Sci* **1998**, **63**(1):P1-6.
- Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Subst Abuse.* **2015**; **9**: 33-38.
- Pucci M, Rapino C, Di Francesco A, Dainese E, D'Addario C, Maccarrone M. Epigenetic control of skin differentiation genes by phytocannabinoids. *Br J Pharmacol.* **2013** Oct;**170**(3):581-91. doi: [10.1111/bph.12309](#).
- Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, Merkord J, Rohde H, Haustein M, Borichert P, Schmulh E, Linnebacher M, Hinz B. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1. *FASEB J.* **2012** Apr;**26**(4):1535-48. doi: [10.1096/fj.11-198184](#). Epub **2011** Dec 23.
- Ribeiro A, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, Mariano-Souza DP, Quinteiro-Filho WM, Akamine AT, Almeida VI, Quevedo J, Dal-Pizzol F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Palermo-Neto J. Cannabidiol, a non-psychoactive plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A(2A) receptor. *Eur J Pharmacol.* **2012** Mar **5**:678(1-3):78-85. doi: [10.1016/j.ejphar.2011.12.043](#). Epub **2012** Jan 12.
- Ribeiro A, Almeida VI, Costola-de-Souza C, Ferraz-de-Paula V, Pinheiro ML, Vitoretti LB, Gimenes-Junior JA, Akamine AT, Crippa JA, Tavares-de-Lima W, Palermo-Neto J. Cannabidiol improves lung function and inflammation in mice submitted to LPS-induced acute lung injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* **2015** Feb;**37**(1):35-41. doi: [10.3109/08923973.2014.976794](#). Epub **2014** Oct 30.



Rock EM, Bolognini D, Limebeer CL, Cascio MG, Anavi-Goffer S, Fletcher PJ, Mechoulam R, Pertwee RG, Parker LA. Cannabidiol, a non-psychotropic component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT(1A) somatodendritic auto-receptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol*. 2012 Apr;165(8):2620-34. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01621.x.

Rock EM, Parker LA. Effect of low doses of cannabidiolic acid and ondansetron on LiCl-induced conditioned gaping (a model of nausea-induced behaviour) in rats. *Br J Pharmacol*. 2013 Jun;169(3):685-92. doi: 10.1111/bph.12162.

Rock EM, Parker LA. Suppression of lithium chloride-induced conditioned gaping (a model of nausea-induced behaviour) in rats (using the taste reactivity test) with metoclopramide is enhanced by cannabidiolic acid. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Oct;111:84-9. doi: 10.1016/j.pbb.2013.08.012. Epub 2013 Sep 4.

Rosenberg EC, Tsien RW, Whalley BJ, Devinsky O. Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2015 Aug 18. [Epub ahead of print] PMID: 26282273

Ruiz-Valdepeñas L, Martínez-Orgado JA, Benito C, Millán A, Tolón RM, Romero J. Cannabidiol reduces lipopolysaccharide-induced vascular changes and inflammation in the mouse brain: an intravital microscopy study. *J Neuroinflammation*. 2011 Jan 18;8(1):5. doi: 10.1186/1742-2094-8-5.

Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors. *Neurochem Res*. 2005 Aug;30(8):1037-43.

Sandyk R, Snider SR, Consroe P, Elias SM. Cannabidiol in dystonic movement disorders. *Psychiatry Research* 1986;18:291.

Scopinho AA, Guimarães FS, Corrêa FM, Resstel LB. Cannabidiol inhibits the hyperphagia induced by cannabidiol-1 or serotonin-1A receptor agonists. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Apr;98(2):268-72. doi: 10.1016/j.pbb.2011.01.007. Epub 2011 Jan 14.

Scott KA, Shah S, Dalgleish AG, Liu WM. Enhancing the activity of cannabidiol and other cannabinoids in vitro through modifications to drug combinations and treatment schedules. *Anticancer Res*. 2013 Oct;33(10):4373-80.

Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol*. 2014 January 5; 722: . doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.068

Shirazi-zand Z, Ahmad-Molaei L, Motamedi F, Naderi N. The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice. *Epilepsy Behav*. 2013 Jul;28(1):1-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.03.009. Epub 2013 May 3.

Shrivastava A, Kuzontkoski PM, Groopman JE, Prasad A. Cannabidiol induces programmed cell death in breast

cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jul;10(7):1161-72. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-1100. Epub 2011 May 12.

Snider SR, Consroe P. Treatment of Meige's syndrome with cannabidiol. *Neurology* 1984;34(Suppl):147.

Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, Cinquina V, Valenti M, Vicentini LM, Noonan DM, Albinì A, Parolaro D. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2012 Nov;167(6):1218-31. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02050.x.

Solinas M, Massi P, Cinquina V, Valenti M, Bolognini D, Gariboldi M, Monti E, Rubino T, Parolaro D. Invasion in U87-MG and T98G Glioma Cells through a Multitarget Effect. Cannabidiol, a Non-Psychoactive Cannabinoid Compound, Inhibits Proliferation and PLoS One. 2013 Oct 21;8(10):e76918. doi: 10.1371/journal.pone.0076918. eCollection 2013.

Stanley CP, Wheel AJ, Randall MD, O'Sullivan SE. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2013 Nov 15;720(1-3):376-82. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.002. Epub 2013 Oct 8.

Stern CA, Gazarini L, Takahashi RN, Guimarães FS, Bertoglio LJ. On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Aug;37(9):2132-42. doi: 10.1038/npp.2012.63. Epub 2012 May 2.

Stinchcomb AL, Valiveti S, Hammel DC, Ramsey DR. Human skin permeation of Delta8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. *J Pharm Pharmacol*. 2004 Mar; 56(3): 291-7

Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of Rifampicin, Ketoconazole, and Omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *Springerplus*. 2013; 2: 236. Published online 2013 May 24. doi: 10.1186/2193-1801-2-236

Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014 Feb;46(1):86-95. doi: 10.3109/03602532.2013.849268. Epub 2013 Oct 25.

Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M, Velasco C. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*. 2011 Jan;10(1):90-103. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0688.

Twardowsky A, Castiblanco-Urbina MA, Uribe-Mariño A, Biagioni AF, Salgado-Rohner CJ, Crippa JA, Coimbra NC. The role of 5-HT1A receptors in the anti-aversive effects of cannabidiol on panic attack-like behaviors evoked in

the presence of the wild snake *Epicrates cenchria crassus* (Reptilia, Boidae). *J Psychopharmacol.* **2013** Dec;**27**(12): **1149-59**. doi: **10.1177/0269881113493363**. Epub **2013** Aug 7.

Vilela LR, Gomides LF, David BA, Antunes MM, Diniz AB, Moreira Fde A, Menezes GB. Cannabidiol rescues acute hepatic toxicity and seizure induced by cocaine. *Mediators Inflamm.* **2015**;**2015**:**523418**. doi: **10.1155/2015/523418**. Epub **2015** Apr 27.

Vuolo F, Petronilho F, Sonai B, Ritter C, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Dal-Pizzol F. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma. *Mediators Inflamm.* **2015**;**2015**:**538670**. doi: **10.1155/2015/538670**. Epub **2015** May 25.

Weiss L, Zeira M, Reich S, Har-Noy M, Mechoulam R, Slavin S, Gallily R. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity* **2006**;**39**(2): **143-51**

Wilkinson JD, Williamson EM. Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci.* **2007** Feb;**45**(2):**87-92**. Epub **2006** Dec 6.

Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, Guan Y, Pan HL, Ren K, Xu Y, Zhang L. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting alpha3 glycine receptors. *J Exp Med.* **2012** Jun **4**;**209**(6):**1121-34**. doi: **10.1084/jem.20120242**. Epub **2012** May 14.

Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phytocannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2011 Nov;**39**(11):**2049-56**. doi: **10.1124/dmd.111.041384**. Epub **2011** Aug 5.

Yamaori S, Kinugasa Y, Jiang R, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol induces expression of human cytochrome P450 1A1 that is possibly mediated through aryl hydrocarbon receptor signaling in HepG2 cells. *Life Sci.* **2015** Jul **15**. pii: **S0024-3205(15)00359-8**. doi: **10.1016/j.lfs.2015.07.007**. [Epub ahead of print]

Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol.* **1993** Jan;**7**(1 Suppl):**82-8**. doi: **10.1177/026988119300700112**.

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM, Tumas V. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* **2009** Nov;**23**(8):**979-83**. doi: **10.1177/0269881108096519**. Epub **2008** Sep 18.

Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *Journal of Clinical Psychiatry* **1995**;**56**:**485-486**.

Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol (Berlin)* **1982**, **76** (3):**245-250**.



BIONORICA ETHICS GMBH

Kerschensteinerstraße 11-15
92318 Neumarkt
Deutschland

Tel.: +49 (0) 9181 / 231-350
Fax: +49 (0) 9181 / 231-341
E-Mail: info@bionorica-ethics.de

BETRIEBSSTÄTTE ÖSTERREICH

Mitterweg 24
6020 Innsbruck
Österreich

Tel.: +43 (0) 512 / 276 808-10
Fax: +43 (0) 512 / 276 808-40
E-Mail: info@bionorica.at

Stand: 10/2015