GERO SCHWAGER

WENN (ANDERE) MEDIKAMENTE NICHT MEHR HELFEN

Cannabis als eine Option bei Epilepsie in der Kindheit?

BÜCHNER

WENN (ANDERE) MEDIKAMENTE NICHT MEHR HELFEN

© Foto Schmidt

Gero Schwager studierte Jazzgitarre an der Folkwang Universität der Künste Essen sowie Sonderpädagogik an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg.

Gero Schwager

WENN (ANDERE) MEDIKAMENTE NICHT MEHR HELFEN

Cannabis als eine Option bei Epilepsie in der Kindheit?

BÜCHNER-VERLAG
Wissenschaft und Kultur

Gero Schwager
Wenn (andere) Medikamente nicht mehr helfen
Cannabis als eine Option bei Epilepsie in der Kindheit?
ISBN (Print) 978-3-96317-140-6
ISBN (ePDF) 978-3-96317-653-1
Copyright © 2018 Büchner-Verlag eG, Marburg
Satz und Umschlaggestaltung: DeinSatz Marburg
Bildnachweis Umschlag: pixabay.com | OpenClipart

Das Werk, einschließlich all seiner Teile, ist urheberrechtlich durch den Verlag geschützt. Jede Verwertung ist ohne die Zustimmung des Verlags unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Bibliografische Informationen der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie, detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

Vorwort

Cannabis als Medikament für Kinder mit Epilepsie stellt sicherlich ein außergewöhnliches Thema für Leser dar. Gero Schwager hat sich diesem originellen Thema im Rahmen seiner Masterarbeit für den Master of Education Sonderpädagogik an der Universität Oldenburg gewidmet. Daraus ist ein herausragendes systematisches Review entstanden, aus dem nun dieses Buch erarbeitet wurde.

Systematische Übersichtsarbeiten (oder systematic reviews) zeichnen sich durch ein festgelegtes, transparentes und methodisch reproduzierbares Vorgehen aus. Sie verfolgen das Ziel, durch die Zusammenfassung und Bewertung der Erkenntnisse vieler einzelner Studien eine konkrete wissenschaftliche Fragestellung möglichst umfassend und aussagekräftig zu beantworten. Sie liefern somit einen wichtigen Beitrag für all jene, die einen Einblick in ein Forschungsfeld erhalten wollen und stellen gleichzeitig einen aktuellen Zwischenstand der Forschungsbemühungen dar.

Das systematische Review von Gero Schwager zeichnet sich vor allem durch Gewissenhaftigkeit, Gründlichkeit und sauberes methodisches Vorgehen aus. Akribisch werden Hintergrundinformationen aus der Fachliteratur, aber auch aus aktuellen Studien rings um das Forschungsfeld zusammengetragen und vorgestellt sowie die einbezogenen Studien und deren Ergebnisse kritisch hinterfragt und diskutiert. Es wird daher nicht vorschnell eine eigene Meinung als Wahrheit propagiert, sondern anhand systematisch ausgewählter Studien ein aktueller Forschungsstand sachlich dargestellt.

Damit richtet sich dieses Buch an alle interessierten Leserinnen und Leser, die einen schnellen, aber differenzierten Einblick in das vorgestellte Thema gewinnen wollen sowie an Studierende und Lehrende verschiedener Fachrichtungen und Förderschullehrkräfte.

Für seine weitere Zukunft wünsche ich Herrn Schwager alles Gute!

Prof. Dr. Ute Koglin
Psychologie in Sonder- und Rehabilitationspädagogik
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Inhalt

Abbildungsverzeichnis 9

Tabellenverzeichnis 10

Kastenverzeichnis 11

Abkürzungsverzeichnis 12

Anhangsverzeichnis 13

1 Einleitung 15

2 Epilepsie 21

2.1 Beschreibung der Krankheit 21

2.1.1 Entstehung epileptischer Anfälle 22

2.1.2 Definition und Klassifikation epileptischer Anfälle 26

2.1.3 Definition und Klassifikation der Epilepsien 36

2.1.4 Epilepsiesyndrome 43

2.2 Epidemiologie 47

2.2.1 Prävalenz, Inzidenz und Geschlechterverteilung 47

2.2.2 Komorbidität 51

2.2.3 Verlauf 53

2.3 Ursachen und Risikofaktoren 56

2.4 Epilepsie und das biopsychosoziale Modell 61

2.5 Therapie 64

2.5.1 Antiepileptika 65

2.5.2 Pharmakoresistenz 66

2.5.3 Epilepsiechirurgie 66

2.5.4 Ketogene Diät 67

2.5.5 Vagusnervstimulation 67

2.5.6 Weitere Therapieansätze 68

3 Cannabis 69
3.1 Historischer Überblick 70
3.2 Inhaltsstoffe 72
3.3 Gesetzliche Lage in Deutschland 73
3.4 Cannabinoide und ihre Wirkungsmechanismen bei Epilepsie 76
3.4.1 Cannabinoidrezeptoren und Endocannabinoide 76
3.4.2 Die Funktion des Endocannabinoidsystems 78
3.4.3 Exogene Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem 79
3.5 Cannabis und cannabisbasierte Medikamente 81
3.5.1 Cannabisblüten 82
3.5.2 Cannabisbasierte Medikamente 83
3.5.3 Art der Anwendung und Pharmakokinetik 84
3.6 Indikationen und Kontraindikationen 85
3.7 Nebenwirkungen 88
3.7.1 Akute Nebenwirkungen 89
3.7.2 Chronische Nebenwirkungen 91

4 Fragestellung 95

5 Methode 99
5.1 Literaturrecherche 100
5.2 Ein- und Ausschlusskriterien 104
5.3 Auswertungsstrategie 105

6 Ergebnis 111

7 Diskussion 137

8 Ausblick 151

9 Literaturverzeichnis 155

Anhang 167

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zitationsreport »Cannabis und Epilepsie« (Stand: März 2018) 18
Abbildung 2: Synapse 23
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines PDS 24
Abbildung 4: ILAE 2017 Klassifikation der epileptischen Anfälle 29
Abbildung 5: ILAE 2017 Klassifikation der Epilepsien 41
Abbildung 6: Inzidenz der Epilepsie 50
Abbildung 7: Entstehungsprozess von Epilepsie 58
Abbildung 8: Das biopsychosoziale Modell 62
Abbildung 9: Demographische Zusammensetzung der Studie der ACC (2017) 94
Abbildung 10: Flowchart des Rechercheprozesses 103
Abbildung 11: Verteilung der Studien nach ihrem Design 111
Abbildung 12: Risk of Bias der randomisierten kontrollierten Studie 113
Abbildung 13: Risk of Bias der Beobachtungsstudien, Fallserie, Fallberichte 113
Abbildung 14: Reduktion der Anfallsfrequenz bei Devinsky et al. (2017) 125
Abbildung 15: Gruppenunterschiede bei Porcari et al. (2018) 127
Abbildung 16: Anfallsreduktion bei Tzadok et al. (2016) 129

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Epidemiologie der Epilepsie 49
Tabelle 2: Komorbidität der Epilepsie 52
Tabelle 3: Prognostische Faktoren der Epilepsie 54
Tabelle 4: Weitere Indikationen für Cannabis und cannabisbasierte Medikamente 86
Tabelle 5: Zusammenfassung der Studien 115
Tabelle 6: Anfallsreduktion nach Dosierung 130
Tabelle 7: Anfallsreduktion nach Art der Anfälle bei Gofshteyn et al. (2017) 132
Tabelle 8: Zusammenfassung der Anfallsreduktion 134
Tabelle 9: Zusammenfassung der Nebenwirkungen 136

Kastenverzeichnis

Kasten 1: Konzeptuelle Definition von Epilepsie 36

Kasten 2: Operationale Definition von Epilepsie 37

Kasten 3: ICD-10 G40.- Epilepsie 39

Kasten 4: Entwicklung der ätiologischen Kategorien 57

Kasten 5: Prä-, peri- und postnatale Ursachen 59

Kasten 6: Alternative Therapieansätze bei Epilepsie 68

Kasten 7: Aktuelle gesetzliche Lage in Deutschland 75

Kasten 8: Etablierte Indikationen für Cannabis und cannabisbasierte Medikamente 85

Kasten 9: Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen 88

Kasten 10: Aufbau des Suchterms 101

Kasten 11: Einschlusskriterien 104

Kasten 12: Ausschlusskriterien 105

Kasten 13: Cochrane Risk of Bias Tool 106

Kasten 14: Kriterien für Risk of Bias (Fallserie, Fallberichte, Beobachtungsstudien) 107

Kasten 15: Der GRADE-Ansatz 108

Kasten 16: Bewertung der Evidenzqualität der Studien 114

Abkürzungsverzeichnis

2-AG	2-Arachidonoylglycerol
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CB_1-Rezeptor	Cannabinoidrezeptor Typ 1
CB_2-Rezeptor	Cannabinoidrezeptor Typ 2
CBD	Cannabidiol
CBZ	Clobazam
CRD	Centre of Reviews and Dissemination
EEG	Elektroenzephalographie
FIRES	Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome
GABA	γ-Aminobuttersäure (Gamma-Aminobuttersäure)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
ILAE	International League Against Epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
MMPSI	Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy

MRT	Magnetresonanztomographie
NW	Nebenwirkungen
PDS	Paroxysmaler Depolarisationsshift
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
THC	Δ9-Tetrahydrocannabinol
TN	Teilnehmer
VNS	Vagusnervstimulation
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem oder Zentralnervensystem

Anhangsverzeichnis

Anhang 1:
Klassifikation der Formen epileptischer Anfälle ILAE, 1981 167

Anhang 2:
Klassifikation der Epilepsien ILAE, 1989 169

1 Einleitung

> »*Reading the headlines, we suggest that we have either found our miracle cure or created the path to one's doom*« *(Sirven, 2014, S. 1).*

Im August 2013 berichtete CNN von einem sechsjährigen Mädchen mit Namen Charlotte Figi (Maa & Figi, 2014; Young, 2013). Im Alter von zweieinhalb Jahren – mehr als zwei Jahre nach ihrem ersten Anfall – wurde bei ihr das Dravet-Syndrom diagnostiziert, eine seltene und schwere Form der frühkindlichen Epilepsie. Die Möglichkeiten einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung gelten beim Dravet-Syndrom als sehr beschränkt und so blieb Charlotte in den nächsten Jahren aufgrund ihrer zahlreichen und heftigen Anfälle schnell hinter ihren Entwicklungsmöglichkeiten zurück. Mit fünf Jahren hatte sie bereits deutliche kognitive und motorische Beeinträchtigungen und war nicht mehr in der Lage zu laufen, zu sprechen oder zu essen. Erfolglose Therapieversuche mit insgesamt acht verschiedenen Antiepileptika und einer ketogenen Diät lagen hinter ihr und ihrer Familie. Zu dieser Zeit hatte Charlotte etwa 300 schwere Krampfanfälle pro Woche. Ihre Eltern recherchierten nach weiteren Therapiemöglichkeiten und wurden auf Berichte über eine spezielle, nicht psychotrope Sorte Cannabis aufmerksam. Es gelang ihnen schließlich, einen Therapieversuch mit dem extrahierten Öl dieser Pflanze durchzusetzen und Charlotte erlebte das erste Mal in ihrem Krankheitsverlauf sieben aufeinanderfolgende Tage ohne einen einzigen Anfall. 20 Monate nach Beginn der Cannabistherapie haben sich ihre Anfälle auf zwei bis drei pro Monat reduziert. Sie kann wieder alleine essen, trinken, laufen und sprechen (Maa & Figi, 2014).

Fünf Jahre und zahlreiche ähnlich vielversprechende Fallberichte später muss sich die Wissenschaft der Frage stellen, ob diese Erfolge durch Cannabis einer Überprüfung auf wissenschaftliche Evidenz standhalten. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, dieser Frage nachzugehen.

Epilepsie bezeichnet eine Gruppe neurologischer Störungen des Gehirns, die sich in einer andauernden und erhöhten Bereitschaft äußern, epileptische Anfälle zu erzeugen (Fisher et al., 2014). Ein epileptischer Anfall wiederum ist definiert als (meist) sichtbares und vorübergehendes Auftreten von Symptomen abnormer übermäßiger und synchroner Neuronenaktivität im Gehirn (Fisher et al., 2017). Laut Bast (2017) ist Epilepsie mit einer Prävalenz von 0,3 bis 0,5 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Obwohl in der Mehrzahl aller Fälle mit Antiepileptika gute Erfolge erzielt werden können, bleibt etwa ein Drittel aller Patienten pharmakoresistent (Chong & Lerman, 2016). Gerade bei Kindern mit frühem Krankheitsbeginn und Pharmakoresistenz verursachen die wiederkehrenden Anfälle oftmals ernsthafte Probleme in der neurologischen Entwicklung, die sich neben Einschränkungen in den kognitiven und motorischen Funktionen zumeist auch deutlich in einer verminderten Lebensqualität niederschlagen (Cilio, Thiele, & Devinsky, 2014).

Das ernsthafte Krankheitsbild, die potentielle Mortalität sowie die nicht selten erheblichen Nebenwirkungen einer meist intensiven und doch wenig effektiven Medikation veranlassen viele Eltern, nach alternativen und neuen Behandlungsmöglichkeiten Ausschau zu halten (Detyniecki & Hirsch, 2015). Genährt von dem Glauben an die Erfolgsberichte einzelner Fälle setzen hierbei immer mehr verzweifelte Familien ihre Hoffnung auf medizinisches Cannabis. Nach einer Umfrage von Porter und Jacobson (2013) haben diese Familien an jenem Punkt bereits durchschnittlich zwölf verschiedene Antiepileptika ausprobiert. Ob dieser Glaube und ihre Hoffnungen tatsächlich gerechtfertigt sind, soll im weiteren Verlauf dieser Arbeit thematisiert werden.

Die medizinische Anwendung der Hanfpflanze Cannabis lässt sich bis etwa 2700 v. Chr. ins prähistorische China zurückverfolgen

(Grotenhermen & Häußermann, 2017). Ihr Rückzug als pflanzliches Arzneimittel im 20. Jahrhundert ist zum einen der Einführung chemisch exakt definierter und damit auch besser dosierbarer Präparate geschuldet, zum anderen aber auch dem Umstand, dass es lange Zeit nicht gelang, die chemischen Strukturen ihrer Inhaltsstoffe zu identifizieren. Zu guter Letzt geriet sie durch den zunehmenden Gebrauch als Rausch- und Genussmittel in Misskredit und gesetzliche Restriktionen taten ihr Übriges. Heute sind es vor allem zwei ihrer Cannabinoide, die im Mittelpunkt vieler Forschungen stehen: das psychotrope Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das nicht psychotrope Cannabidiol (CBD) (Grotenhermen & Häußermann, 2017). Beiden spricht man u. a. antikonvulsive Eigenschaften zu, welche sich bereits in zahlreichen präklinischen Studien bewähren konnten (Andres-Mach, Haratym-Maj, Zagaja, Chroscinska-Krawczyk, & Luszczki, 2014). Spätestens seitdem sich vereinzelte Erfolgsberichte wie der Charlotte Figis rasant verbreiten und weltweit verzweifelte Eltern veranlassen, ihren an Epilepsie erkrankten Kindern ohne klinische Evidenz Cannabisprodukte zu verabreichen, ist das Forschungsbemühen sprunghaft angestiegen, wie Abbildung 1 verdeutlicht. Der Zitationsreport spiegelt gewissermaßen die Aktivität innerhalb eines durch die Suchbegriffe (hier »Cannabis und Epilepsie«, genauer s. Kapitel 5.1) festgelegten Forschungsfeldes wider, indem hier veranschaulicht wird, wie häufig die in den Suchergebnissen gelisteten Publikationen untereinander oder von anderen Publikationen zitiert wurden.