

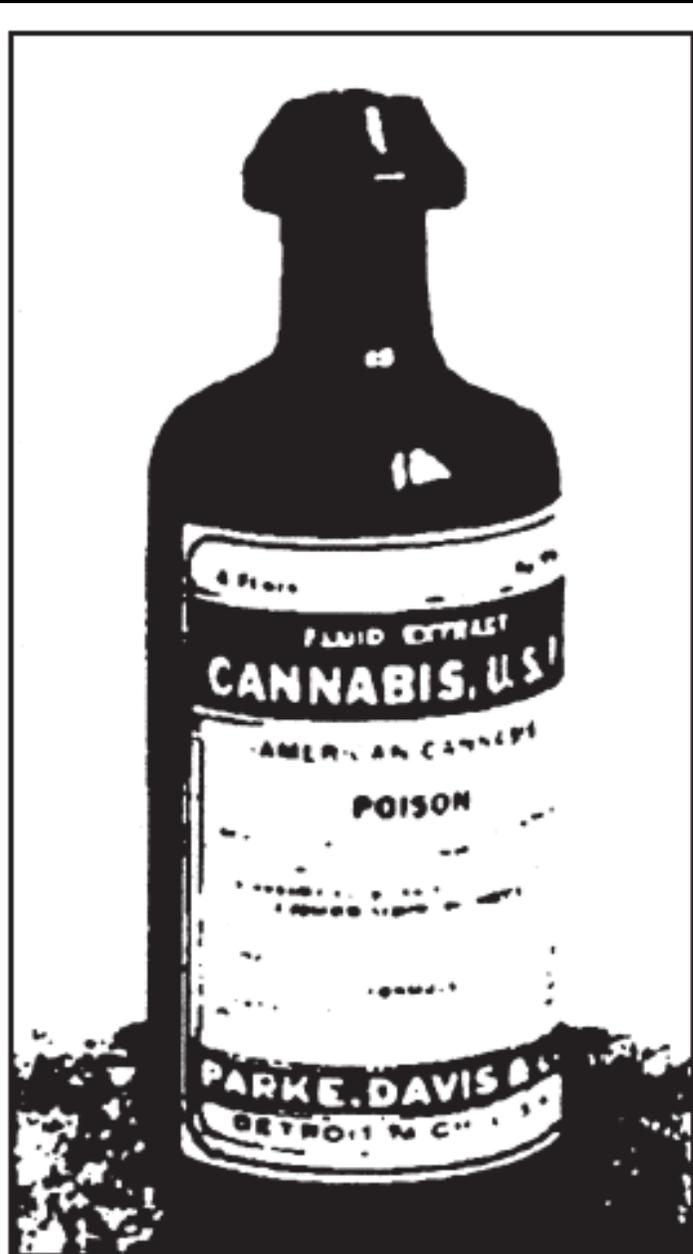
Medizinischer Einsatz von Cannabis

(modifiziert für die DGS-Webseite)

Franjo Grotenhermen

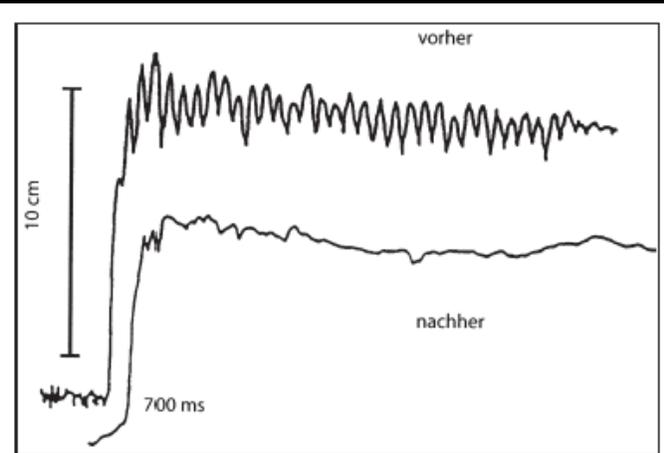
nova-Institut, Hürth (Rheinland)

Internationale Arbeitsgemeinschaft für
Cannabinoidmedikamente (IACM), Rüthen

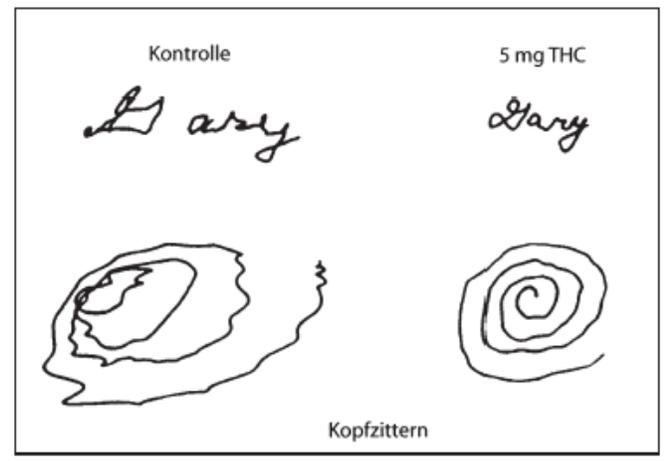


Cannabistinktur des Unternehmens Parke & Davis (USA) von vor etwas über 100 Jahren. Das führende Unternehmen für medizinische Cannabisprodukte in Deutschland war in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts das Unternehmen Merck. Der Nachteil dieser Medikamente war ihre mangelnde Standardisierung, da die wirksamen Inhaltsstoffe (Cannabinoide) zu dieser Zeit noch nicht identifiziert und quantifiziert werden konnten.

Beispiel: Zittern bei multipler Sklerose



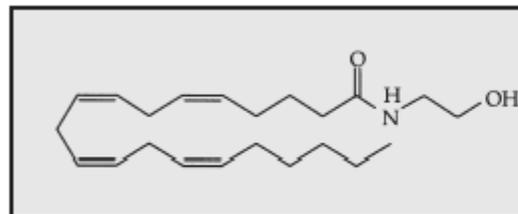
Meinck HM, Schönle PWA, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1989;236:120-122.



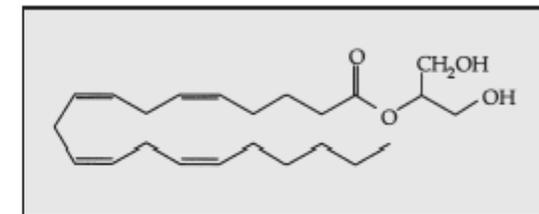
Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1983;13:669-671.

Das Endocannabinoidsystem

- Rezeptoren
 - Cannabinoid-1-Rezeptor (CB1-Rezeptor)
 - Cannabinoid-2-Rezeptor (CB2-Rezeptor)
 - PPAR-Gamma (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor)
 - Vanilloid-Rezeptoren
- Endocannabinoide
 - Anandamid (Arachidonylethanolamid, AEA)
 - 2-AG (Arachidonoylglycerol)
 - und weitere etwa 50 Fettsäureabkömmlinge (Palmitoylethanolamid, Oleamid, Noladinether, etc.)
- Enzyme (für Synthese und Abbau der Endocannabinoide)
 - FAAH (Fettsäureamidhydrolase)
 - MAGL (Monoarylglycerollipase)
 - DAGL-Alpha (Diacylglycerollipase-Alpha)
 - DAGL-Beta (Diacylglycerollipase-Beta)
 - NAPE-PLD (N-Acylphosphatidylethanolamin-Phospholipase-D)



Anandamid (Arachidonylethanolamid)

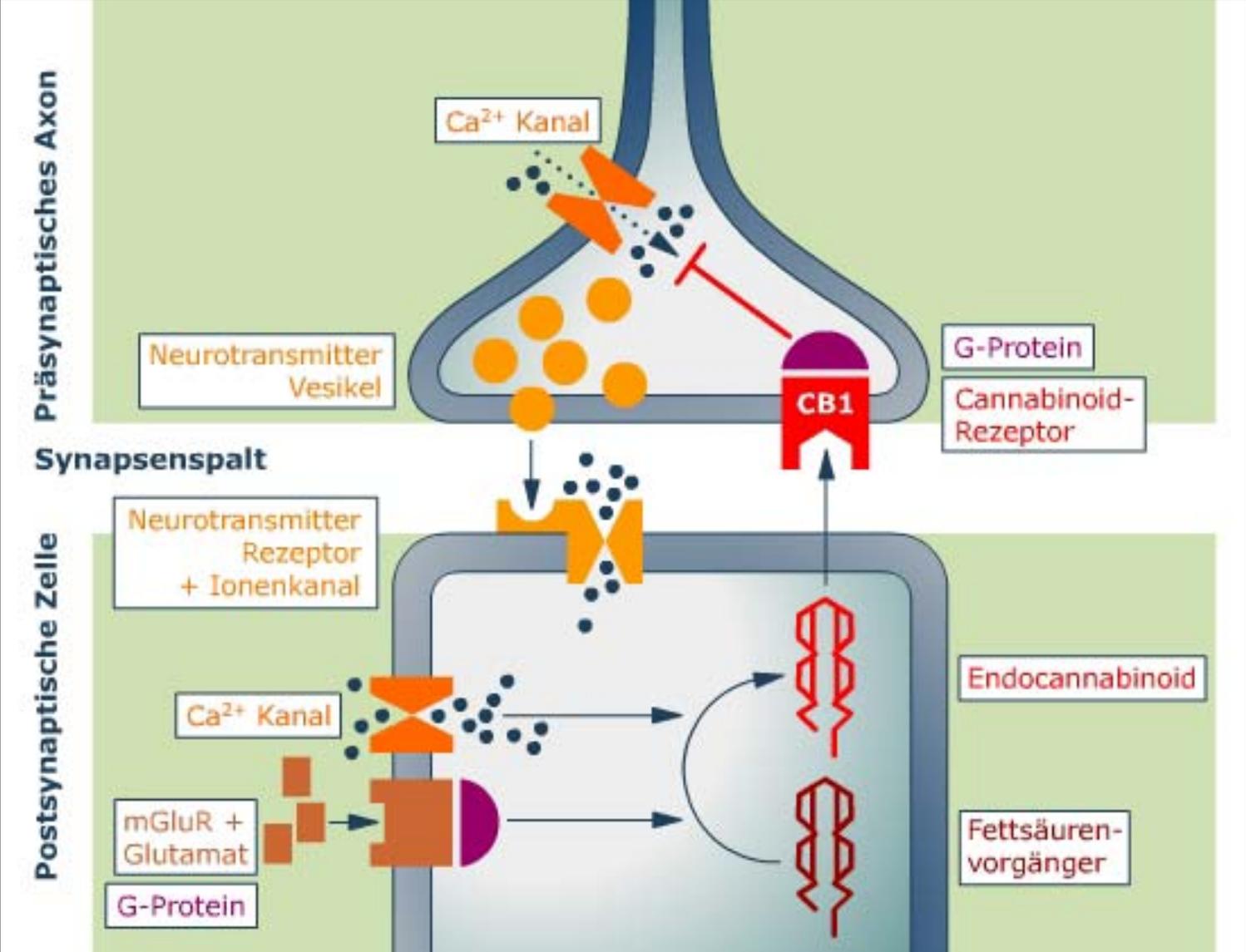


2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

Erläuterungen zur Grafik auf der kommenden Folie

- Ein Neurotransmitter wird vom präsynaptischen Axon (Nerv) in den synaptischen Spalt abgegeben.
- Der Neurotransmitter aktiviert einen Rezeptor in der Membran des postsynaptischen Nerven.
- Diese Aktivierung führt zu einer Erhöhung der Kalziumkonzentration in der postsynaptischen Zelle.
- Eine Erhöhung der Kalziumkonzentration erhöht die Aktivität der Enzyme, die die Bildung von Endocannabinoiden beschleunigen.
- Die Endocannabinoide werden von der postsynaptischen Zelle in den Synapsenspalt abgegeben und aktivieren Cannabinoid-1-Rezeptoren (CB1) auf der Oberfläche des präsynaptischen Axons.
- Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren verursacht eine Reduzierung der Freisetzung des Neurotransmitters.
- Man spricht von einer retrograden Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung durch Endocannabinoide.
- Diese Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung kann auch durch exogen zugeführte Cannabinoide (z.B. Dronabinol) erfolgen.

Retrograde Signalgebung

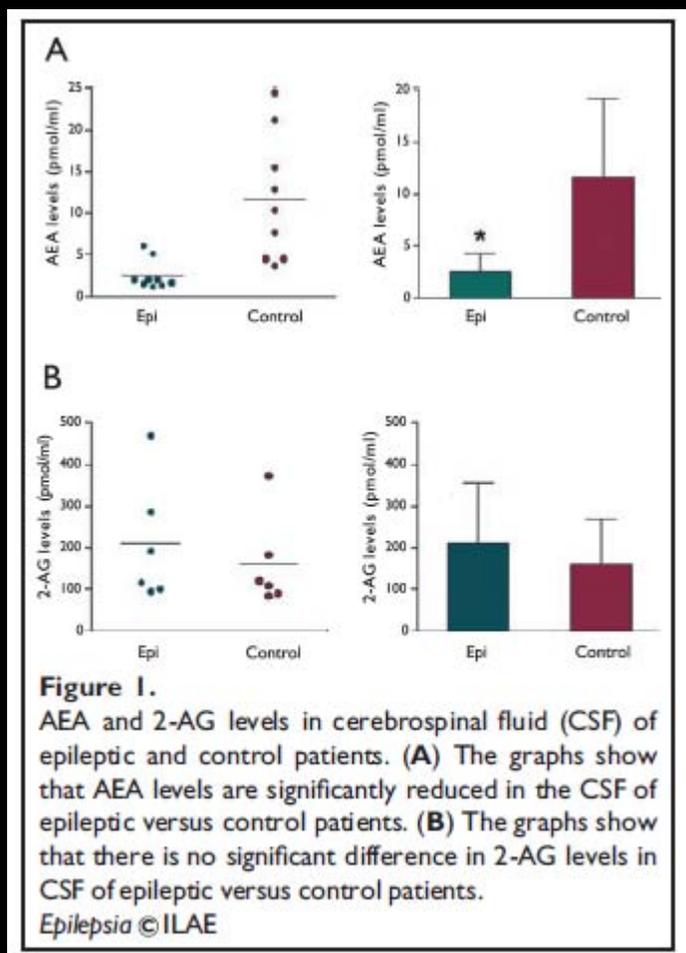


Mit freundlicher Genehmigung durch Bionorica Ethics

Neurotransmitter unter Kontrolle des Endocannabinoidsystems

Neurotransmitter	Entsprechende Störung
Erregende Aminosäuren	
Glutamat	Epilepsie, Nervenzelltod bei Ischämie und Hypoxie (Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Schädigung durch Nervengas)
Hemmende Aminosäuren	
GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)	Störungen der Funktion des Rückenmarks, Epilepsie, Angst
Glycin	Schreckhaftigkeits-Syndrome
Monoamine	
Noradrenalin	Autonome Homöostase, Hormone, Depressionen
Serotonin	Depressionen, Angst, Migrain, Erbrechen
Dopamin	Parkinson-Erkrankung, Schizophrenie, Erbrechen, Epiphysenhormone, Drogenabhängigkeit
Azetylcholin	Neuromuskuläre Störungen, Autonome Homöostase (Herzfrequenz, Blutdruck), Demenz, Parkinsonismus, Epilepsie, Schlaf-Wach-Rhythmus
Neuropeptide (Endorphine, Enkephaline)	Schmerzen, Bewegung, neurale Entwicklung, Angst

Veränderung von Endocannabinoidkonzentrationen bei Erkrankungen (hier z.B. Epilepsie)



- Messung der Konzentrationen von AEA (Anandamid) und 2-AG im Nervenwasser von unbehandelten Patienten mit Schläfenlappenepilepsie.

- Ergebnis: Eine erhebliche Reduzierung der AEA-Konzentration im Vergleich zu Kontrollpersonen; keine Unterschiede der 2-AG-Konzentrationen.

- Befunde sind konsistent mit Beobachtungen aus experimentellen Studien, nach denen epileptische Anfälle durch Endocannabinoiden verhindert werden können.

- Möglicherweise primäre Störung des Endocannabinoidsystems.

Beispiel Nahrungsaufnahme: Homöostase und Hedonismus

Hypothalamus (Energiebalance)

- Feststellung eines Energiemangels oder eines Energieüberschusses
- CB1-vermittelte Beeinflussung appetitzügelnder (Leptin) und appetitsteigernder (Ghrelin) Neuropeptide

Hirnstamm (Verbindung zum Darm)

- Feststellung des Füllungszustandes von Magen und Dünndarm
- Nahrungsentzug erhöht die Zahl der CB1-Rezeptoren, während Cholecystinin oder Nahrungsaufnahme die Zahl der CB1-Rezeptoren im Hirnstamm reduziert 2-AG (Arachidonoylglycerol)

Mesolimbisches System (Hedonistische Aspekte)

- Reiz bzw. Schmackhaftigkeit von Nahrungsmitteln
- Erleichterung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens

Mögliche Indikationen

- Allergien
- Angststörungen
- Appetitlosigkeit und Kachexie
- Asthma
- Bewegungsstörungen
- Depressionen
- Entzugssymptome
- Entzündungen
- Epilepsie
- Glaukom
- Juckreiz
- Krebs
- Schmerzzustände
- Spastik und Muskelverspannungen
- Tourette-Syndrom
- Übelkeit und Erbrechen
- Verwirrtes Verhalten bei Morbus Alzheimer

Tourette-Syndrom

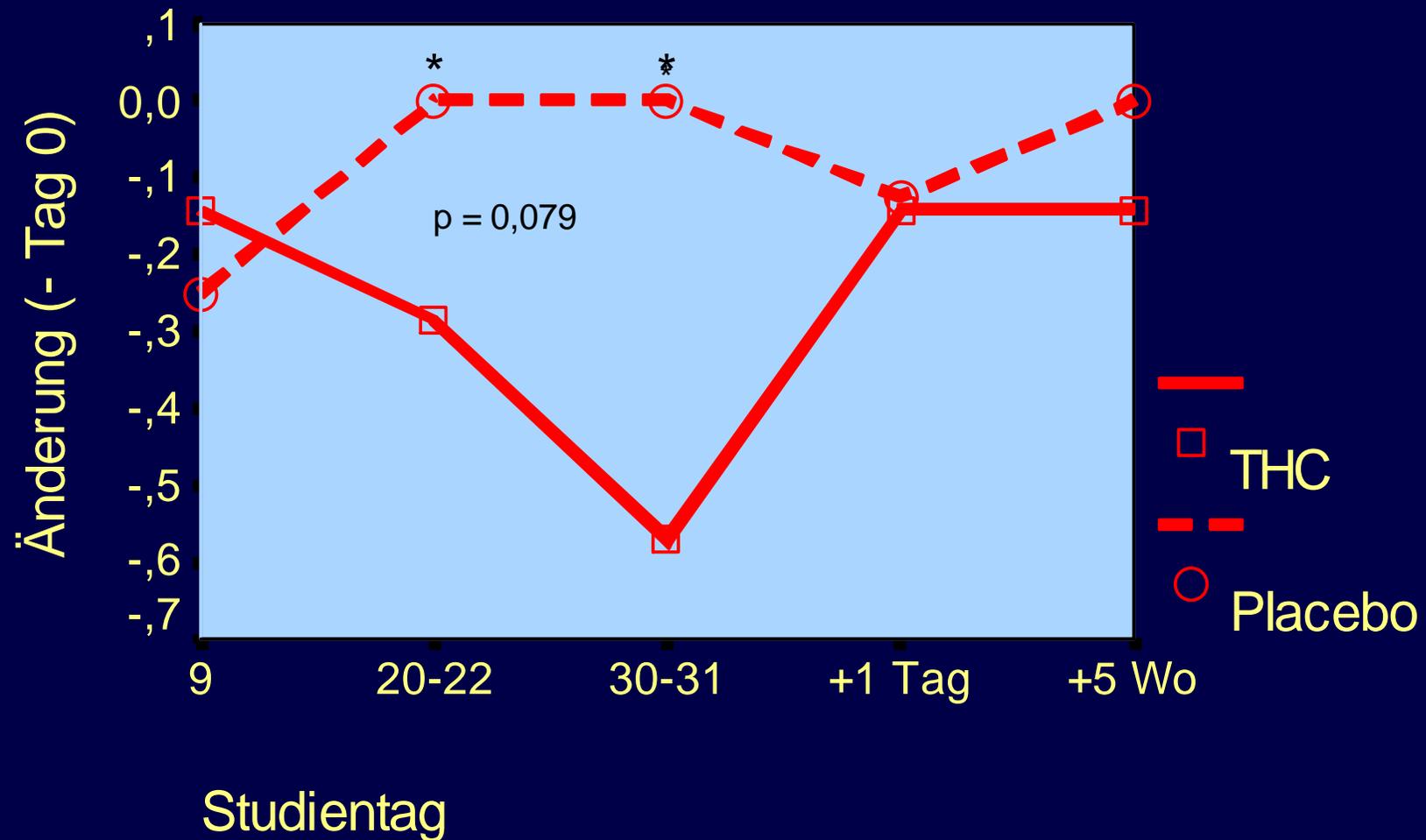
- randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie:
 - n = 24
 - Behandlungszeitraum: 6 Wochen
 - Dosis: 7,5 – 10,0 mg Δ^9 -THC
 - Studienabbruch: n=7 (6 Non-Compliance, 1 Nebenwirkungen (Angst, Unruhe))

(Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette-Syndrome: a 6-week randomized trial. Pharmacopsychiatry 2002;35(2):57-61.)

Global Clinical Impression Scale

(THC-Dosis \geq 7,5mg)

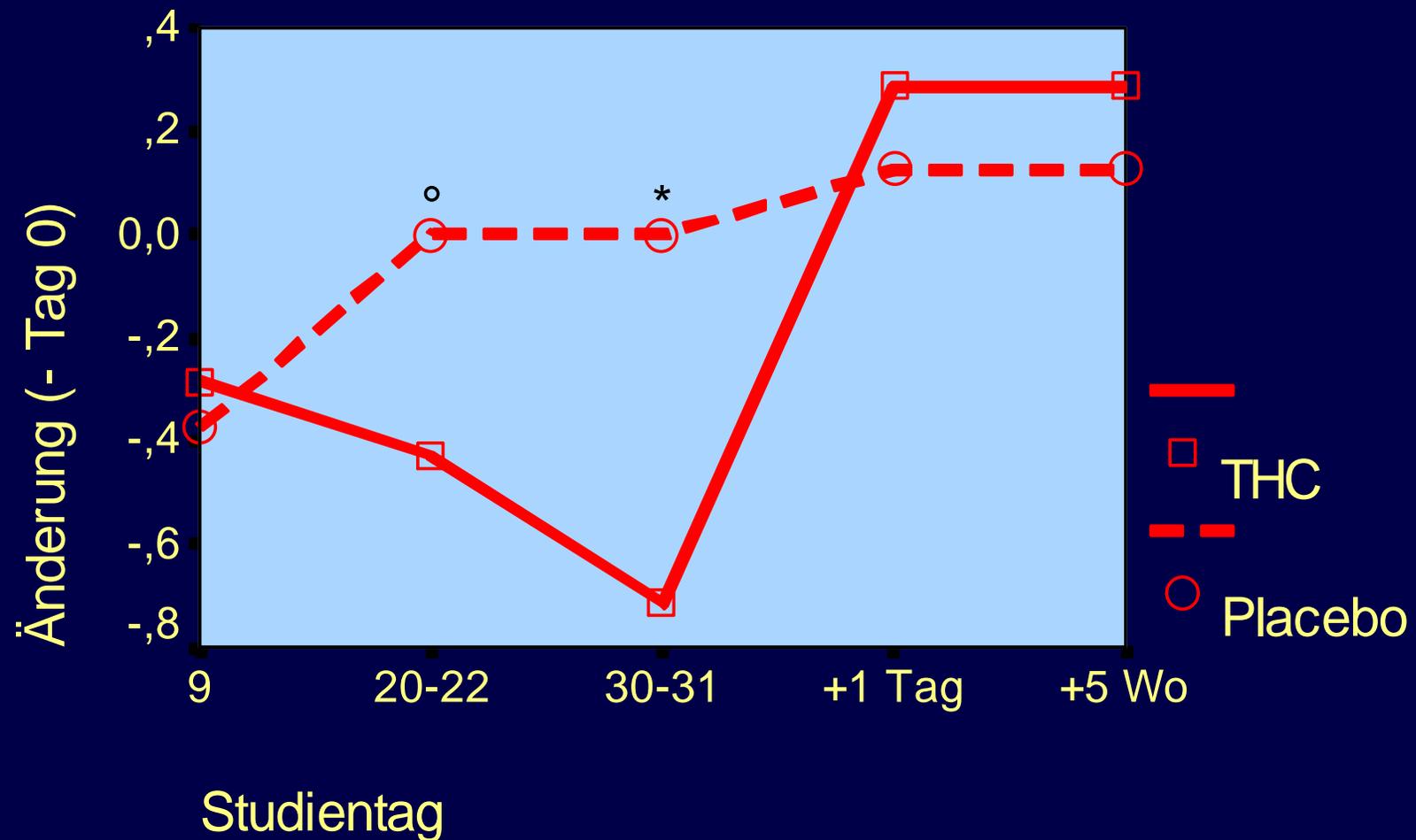
* = $p < 0,05$



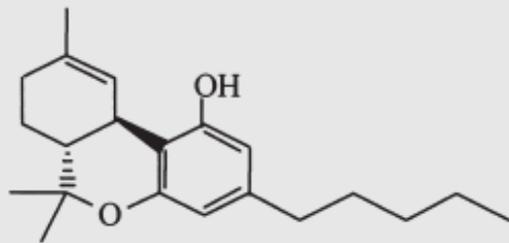
Shapiro Tourette-Syndrome Severity Scale

(THC-Dosis \geq 7,5mg)

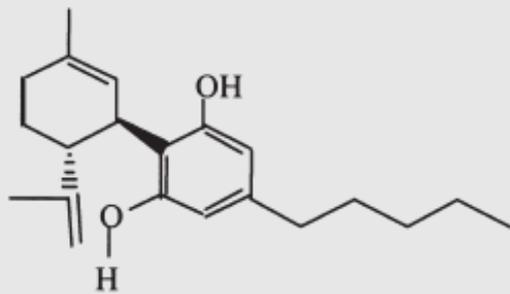
° = $p < 0,10$, * = $p < 0,05$



Cannabisinhaltsstoffe



Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, Dronabinol)



Cannabidiol (CBD)

Mehr als 500 Inhaltsstoffe, von denen die meisten auch in anderen Organismen vorkommen.

- Terpene/ätherische Öle (mehr als 100)
- Cannabinoide (zur Zeit 109 nachgewiesen)
- Hydrocarbone, Aminosäuren, Alkohole, Flavonoide, Zucker, etc.

Dronabinol: Internationaler Freiname für ein natürliches Cannabinoid, (-)-trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol, kurz THC

Irrtümlich: „synthetisches THC“

Verordnung von Dronabinol

Drei Beispiele für eine Rezeptierung durch den Arzt:

- „Ölige Dronabinoltropfen 2,5 %, 10 ml (entsprechend 250 mg Dronabinol), Dosierung einschleichend beginnen mit 2 x 3 Tropfen (2 x 2,5 mg).“
- “100 Kapseln à 2,5 mg Dronabinol (entsprechen 250 mg Dronabinol), 2 - 3 x 1 Kapsel tgl.“
- „10 ml Dronabinol 5% in Ethanol 96% (entsprechen 500 mg Dronabinol), Dosierung gemäß schriftlicher Gebrauchsanweisung.“

Probleme bei der Behandlung mit Dronabinol

- Kostenübernahme durch die Krankenkassen?
- Kosten (etwa € 400 für 500 mg)
- „Individueller Heilversuch“
- Nebenwirkungen (Psyche/Kognition, Herzkreislauf)

Ausnahmegenehmigung

- Bisher etwa 30 Genehmigungen
- Adressat des Antrags: Bundesopiumstelle beim BfArM in Bonn
- Informationen und Antragsvordrucke unter: www.bfarm.de
=>Betäubungsmittel => Formulare
- Arzt muss erklären, dass Behandlungsalternativen ausgeschöpft sind oder nicht zur Verfügung stehen (z.B. Kosten von Dronabinol) und daher eine Behandlung mit Cannabis erforderlich ist.
- Patient stellt Antrag; Arzt begleitet die Therapie, denn Cannabis ist nicht verschreibungsfähig