



© cendeced / stock.adobe.com

Cannabis in der Schmerztherapie

Grundlagen der Pharmakologie von Cannabinoiden

Theodor Dingermann

Das Cannabinoidsystem ist an der Regulation vieler physiologischer Prozesse beteiligt, darunter auch an der körpereigenen Schmerzhemmung. Dies ermöglicht es, Cannabinoide für die Schmerztherapie zu nutzen, allerdings braucht es hierfür noch eine breitere Evidenzgrundlage. Dieser Beitrag beschreibt die pharmakologische Basis für den Einsatz von Cannabinoiden.

Nach wie vor werden Wirksamkeit und Einsatz von Cannabinoiden zu wenig beforscht. Etliche Gruppen, darunter die American Medical Association [1] und die American Nurses Association [2], fordern beispielsweise dringend klinische Studien zum Einsatz von Cannabinoiden in der Schmerztherapie.

Die Entdeckung des endogenen Cannabinoidsystems (ECS) als ein homöostatisches Regulationssystem datiert zurück auf die frühen 1990er-Jahre. Die Definition „Cannabinoid“ stammt aus

dem Jahr 1967 [3]. Damals wurde dieser Begriff als kollektive Bezeichnung für einige sauerstoffhaltige aromatische C_{21} -Hydrokarbon-Verbindungen geprägt, die in der Pflanze *Cannabis sativa* L. vorkommen. Heute wird dieser Name ausgehend von der ursprünglichen Definition für alle natürlich vorkommenden oder synthetisch hergestellten chemischen Verbindungen verwendet, welche die Wirkungen von pflanzlichen Cannabinoiden imitieren oder eine ähnliche Molekülstruktur aufweisen.

Cannabinoidrezeptor-vermittelte Funktionen

Schnell wurde klar, dass das Cannabinoidsystem über die Cannabinoidrezeptoren Typ 1 (CB1) und Typ 2 (CB2) an der Regulation vieler physiologischer Prozesse beteiligt ist, darunter Kognition und Verhalten, Immun- und endokrine Funktionen, Antinozizeption, Appetit und Verdauung, zudem Entzündungsreaktionen und das autonome Nervensystem [4, 5].

CB-Rezeptoren kommen im Körper fast in allen Organen und Körpergeweben vor. CB1-Rezeptoren dürften sogar die mengenmäßig größte Gruppe von Bindungsstellen für Liganden im Zentralnervensystem sein.

Die verschiedenen Gewebetypen, die solche Rezeptoren bilden, sind für die Diversität der physiologischen Effekte von Cannabis verantwortlich. Wo im Körper diese Bindungsstellen liegen, ist

demnach ein Hauptfaktor für die durch die Substanzen hervorgerufenen Effekte. Es macht prinzipiell keinen Unterschied, ob an die beiden Rezeptoren Phytocannabinoide oder Endocannabinoide als Agonisten binden.

Vorkommen der Cannabinoidrezeptoren

CB1-Rezeptoren befinden sich im Gehirn, wie zum Beispiel im Kleinhirn, im Hirnstamm und in den limbischen Bereichen. Sie lassen sich auch im Rückenmark, im Trigeminalganglion, in Makrophagen, Mastzellen und epidermalen Keratinozyten nachweisen [6, 7]. Über diese Rezeptoren werden die Cannabinoid-Neurotransmitter-Effekte innerhalb des ZNS reguliert [8].

CB2-Rezeptoren sind hauptsächlich in der Peripherie in den hämatopoetischen Stammzellen, Makrophagen und anderen Immunzellen vorhanden. Die Menge an CB2-mRNA zeigt folgende Verteilung: B-Zellen > natürliche Killerzellen > Monozyten > polymorphkernige Neutrophile, T4 und T8-Zellen.

CB2-Rezeptoren vermitteln die Regulation neuroimmuner Interaktionen und schützen Neuronen vor Pathogenen. Zudem beeinflussen sie Entzündungsmediatoren, die die Empfindlichkeit sensorischer Neuronen gegenüber noxischen Reizen erhöhen. Und schließlich reagieren sie auf periphere Nervenverletzungen [7, 8].

Rezeptorunabhängige Reizvermittlung

Neben den rezeptorvermittelten Effekten rücken in jüngerer Zeit auch zunehmend die rezeptorunabhängigen Cannabinoidwirkungen ins Zentrum des Interesses. Es wird immer deutlicher, dass Cannabinoide mit vielen Neurotransmittern und Neuromodulatoren in Interaktion treten.

Diese Wechselwirkungen können in Abhängigkeit von Person und Erkrankung zu teilweise unerwarteten oder gegensätzlichen Wirkungen führen. Dazu zählen zum Beispiel die mögliche Induktion oder Verstärkung von Erbrechen, Schmerzen oder von Spastik. Dies beruht auf der Kontrolle dieser Effekte durch verschiedene neuronale Regelkreise, die durch Cannabinoide beein-

flusst werden. So ist es beispielsweise möglich, dass Cannabinoide, die normalerweise als Mittel gegen Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie eingesetzt werden, bei manchen Patienten ebensolche Beschwerden sogar verstärken [9, 10].

Endogene Cannabinoide

Endocannabinoide sind lipidbasierte retrograde Neurotransmitter, die an die Cannabinoidrezeptoren (CB1 oder CB2) binden. Alle bisher identifizierten Endocannabinoide sind Arachidonsäureanaloge. Die wichtigsten dieser Eicosanoidmoleküle sind:

- Arachidonoyl ethanolamid (Anandamid),
- 2-Arachidonylglycerol (2-AG),
- Arachidonylglyceryl ether (Noladinether).

Die endogenen Cannabinoide werden von postsynaptischen Neuronen freigesetzt, um dann an das präsynaptische Axonende zu binden. Durch diesen Rückkopplungsmechanismus verstärken oder unterbrechen die Endocannabinoide die Synthese oder Freisetzung des Neurotransmitters. Zu den Neurotransmittern, deren Freisetzung durch die Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren gehemmt wird, gehören L-Glutamat, GABA, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Acetylcholin. Daher induzieren Endocannabinoide je nach Beschaffenheit des präsynaptischen Terminals entweder, dass die Hemmung der Erregung unterdrückt wird oder die Erregung gedrosselt wird.

Im gesunden ZNS sind Endocannabinoide an der Regulation der synaptischen Plastizität und damit an der Regulation kognitiver Funktionen und Emotionen beteiligt. So modulieren sie neuronale Schaltkreise in den entsprechenden Regionen des ZNS. In den Basalganglien und im Cerebellum, wo CB1-Rezeptoren in großer Dichte exprimiert sind, modulieren Endocannabinoide die dopaminerge Neurotransmission und üben so Einfluss auf Bewegungskoordination und Körperhaltung beim Menschen aus [11]. Darüber hinaus wirken sie in Bereichen des sensorischen und autonomen Nervensystems, sodass Schmerz Wahrnehmung, kardiovaskuläre und gastrointestinale Prozesse

se durch sie reguliert werden können [12, 13, 14].

Eine wichtige Funktion der Endocannabinoide und der in Cannabis enthaltenen Cannabinoide ist die Neuroprotektion. Zu viel Erregung ist extrem gefährlich für Nervenzellen. Diese Exzitotoxizität ist maßgeblich an den geirnschädigenden Auswirkungen vieler neurologischer Störungen beteiligt. Weil Endocannabinoide der Exzitotoxizität entgegenwirken, schreibt man ihnen eine Schlüsselposition in der Zellprotektion des Gehirns zu [15, 16].

Auf der anderen Seite zeigen Endocannabinoide in manchen natürlichen Kreisläufen des Gehirns paradoxe Effekte. Sie entkoppeln die Zellen von hemmenden Signalen und erlauben ihnen so, wieder uneingeschränkt zu feuern. Dieser Vorgang wird als Disinhibition bezeichnet und scheint zusammen mit der synaptischen Plastizität wesentlich zur gesunden Hirnfunktion beizutragen.

Anandamid und 2-AG sind die beiden am besten untersuchten Endocannabinoide. Anandamid reagiert auf Nervenverletzungen und Entzündungen. Es hat eine hohe Affinität zu CB1-Rezeptoren und spielt eine Rolle bei der Verarbeitung von nozizeptiven Informationen. 2-AG ist in hohen Konzentrationen im ZNS vorhanden, wo es ebenfalls als Agonist an CB1-Rezeptoren bindet. Es wird bei Gewebeerletzungen aktiviert und spielt eine herausragende Rolle bei der absteigenden Modulation von Schmerz während akutem Stress [17, 18].

Exogene Cannabinoide

Phytocannabinoide sind exogene Cannabinoide, die als Liganden an Cannabinoidrezeptoren binden. Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sind die beiden Phytocannabinoide, die für die medizinische und pharmazeutische Verwendung bisher am besten erforscht wurden.

THC ist das Cannabinoid, das am meisten mit kognitiven Nebenwirkungen assoziiert ist. Die Substanz steigert die Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens und im präfrontalen Kortex. THC-Konsum kann auch hyperphagische Verhaltensweisen hervorrufen [19]. Im Gegensatz dazu hat CBD stark reduzierte psychoaktive Eigenschaften und

kann den Metabolismus von THC hemmen.

Cannabinoid-Pharmakologie

Aktiviert CB1-Rezeptoren koppeln an das Gi/o-Protein und hemmen in der Folge die Adenylatzyklase. Zudem können über Ionenkanäle des A-Typs Kaliumströme und über N- und P/Q-Typ-Kanäle Calciumströme moduliert werden. Weiterhin kann CB1 über Gs-Proteine Signale übertragen [20]. Die präsynaptisch lokalisierten CB1-Rezeptoren modulieren nach Bindung von Cannabinoiden die Neurotransmitterfreisetzung aus Axonterminalen.

Die an den terminalen Enden von zentralen und peripheren Nervenzellen lokalisierten CB1-Rezeptoren vermitteln eine Hemmung der Freisetzung exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter. Auch ist eine Hemmung der elektrischen Aktivität durch Depolarisationsphänomene möglich [21, 22].

In höchster Dichte kommen CB1-Rezeptoren in den Basalganglien, im Hippocampus und im Cerebellum vor. Durch die Verteilung der Rezeptoren im zentralen Nervensystem und deren Aktivierung können verschiedene kognitive Prozesse (z. B. die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis) sowie verschiedene motorische Funktionen und die Schmerzwahrnehmung beeinflusst werden.

Da Agonisten eine langanhaltende Aktivierung von CB1-Rezeptoren in allen Hirnregionen bewirken, besteht ihre Gesamtwirkung in einer anhaltenden Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung von Nervenendigungen, die CB1-Rezeptoren exprimieren. Zudem sind Endocannabinoide an der schnellen Modulation der synaptischen Übertragung im ZNS durch einen retrograden Signalweg beteiligt. Dadurch werden Synapsen in einer lokalen Region beeinflusst, mit der Konsequenz, dass relativ langanhaltende hemmende Effekte sowohl auf die exzitatorische als auch auf die hemmende Neurotransmitterfreisetzung resultieren. Dies kann bei der Steuerung neuronaler Schaltkreise, wie zum Beispiel der nozizeptiven Signalgebung, von Bedeutung sein.

CB2-Rezeptoren sind vornehmlich in Immunzellen lokalisiert. Werden sie aktiviert, modulieren sie beispielsweise die Zellmigration und die Ausschüttung

von Zytokinen innerhalb und außerhalb des Gehirns. Endocannabinoide vermitteln entzündungshemmende Effekte im gesamten Körper und in der Mikroglia des Gehirns. Diese Eigenschaft könnte zur Behandlung vieler neurodegenerativer Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder anderer motorischer Erkrankungen genutzt werden.

Während für die psychotropen Eigenschaften des Hanfs hauptsächlich die Rezeptoren vom CB1-Typ verantwortlich sind, scheint die Fähigkeit von Cannabinoiden wie THC und CBD, Entzündungen und Schmerz zu bekämpfen, durch CB2-Signale vermittelt zu sein.

Pharmakokinetik

THC kann dem Körper auf viele Wege zugeführt werden. Die gängigsten sind die inhalative, die perorale und die sublinguale Applikation. Der Weg der Applikation beeinflusst die Bioverfügbarkeit der Cannabinoide beträchtlich.

Die weltweit am häufigsten angewandte Applikationsart ist die Inhalation durch Rauchen. Bereits wenige Sekunden nach Inhalation des ersten Zuges ist THC im Blutplasma nachweisbar. Es erreicht nach etwa 20 Minuten den Höhepunkt der Wirkung, die für etwa zwei bis drei Stunden anhält. Den systemischen Kreislauf erreicht nur etwa 15–50 % der Cannabinoidkonzentration. Die Bioverfügbarkeit von inhaliertem THC variiert zwischen 5 und 24 % [23, 24]. CBD besitzt eine mittlere systemische Bioverfügbarkeit von 38 % [25].

Die Bioverfügbarkeit von THC nach peroraler Applikation liegt dagegen nur bei 5–10 % [26, 27]. Wird ein Extrakt sublingual verabreicht, lassen sich THC und CBD innerhalb von 15 Minuten im Blutplasma nachweisen [28].

THC und CBD werden in der Leber verstoffwechselt und unterliegen einem hepatischen First-pass-Effekt. Aber auch Lunge und Darm tragen zur Biotransformation der Cannabinoide bei. Die Metabolisierung ist ein sehr komplexer Vorgang von Oxidationen und mikrosomalen enzymatischen Hydroxylierungen [26]. Der Hauptmetabolit von Δ^9 -THC ist das ebenfalls aktive 11-OH-THC. CBD wird in erster Linie zu 7-OH-THC metabolisiert. Insgesamt wurden bereits über 100 Metaboliten des

THC und mehr als 30 von CBD bestimmt [26].

Die Elimination von oralen Cannabinoiden verläuft biphasisch, mit einer Anfangshalbwertszeit von ungefähr vier Stunden und einer terminalen Plasmaeliminationshalbwertszeit zwischen ein und vier Tagen. Hauptverantwortlich für diese lange Eliminationsspanne ist die hohe Lipophilie der Cannabinoide. Die hohe Lipophilie ist auch der Grund für den schnellen Abfall der THC-Plasmalevel nach bereits 30 Minuten. Bei chronischem Cannabiskonsum können Metaboliten wie THC-COOH-O-Glukuronid noch bis zu drei Monate nach dem letzten Konsum im Urin nachgewiesen werden, da es zu einer Akkumulation in lipidreichen Geweben (auch dem Gehirn) kommt, aus denen sie sich erst langsam wieder lösen. Außerdem trägt die ausgeprägte enterohepatische Metabolisierung von THC maßgeblich zu dieser langen Eliminationszeit bei [25, 26, 29].

Ungefähr 80 % des THC wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Davon 50–90 % in den ersten vier bis fünf Tagen. Die Elimination über den Urin erfolgt nur in geringem Maße. Der Grund dafür dürfte eine annähernd komplette tubuläre Rückresorption in der Niere sein [25, 26, 29].

Literatur

1. American Medical Association House of Delegates. Report 3 of the Council on Science and Public Health (I-09) – Use of cannabis for medicinal purpose. Council of science & Public Health Report. 2009; <https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-science-public-health/i09-csaph-medical-marijuana.pdf>
2. American Nurses Association. Position statement: therapeutic use of marijuana and related cannabinoids. 2016; <https://www.nursingworld.org/~49a8c8/globalassets/practiceandpolicy/ethics/therapeutic-use-of-marijuana-and-related-cannabinoids-position-statement.pdf>
3. Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish. Fortschr Chem Org Naturst. 1967;25:175-213
4. DiMarzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploration. Pharmacol Res. 2009;60(2):77-84
5. Janero DR, Makriyannis A. Cannabinoid receptor antagonists: pharmacological opportunities, clinical experience, and translational prognosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2009;14(1):43-65
6. Sugawara K et al. Cannabinoid receptor I

Hier steht eine Anzeige.



- controls human mucosal-type mast cell degranulation and maturation in situ. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):182-93
7. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(Suppl 1):10-4
 8. Castillo PE et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 2012;76(1):70-81
 9. Braidia D et al. Conditioned place preference induced by the cannabinoid agonist CP 55,940: interaction with the opioid system. *Neuroscience.* 2001;104(4):923-6
 10. Haney M et al. Interaction between naltrexone and oral THC in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166(1):77-85
 11. Van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol.* 2003;480(1-3):133-50
 12. Iversen L, Chapman V. Cannabinoids: a real prospect for pain relief? *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2(1):50-5
 13. Randall MD et al. Cardiovascular effects of cannabinoids. *Pharmacol Ther.* 2002;95(2):191-202
 14. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(1):39-49
 15. Katona I, Freund TF. Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med.* 2008;14(9):923-30
 16. Mechoulam R, Lichtman AH. Neuroscience. Stout guards of the central nervous system. *Science.* 2003;302(5642):65-7
 17. Piomelli D et al. A neuroscientist's guide to lipidomics. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(10):743-54
 18. Palazzo E et al. The role of cannabinoid receptors in the descending modulation of pain. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(8):2661-73
 19. Bloomfield MA et al. The effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the dopamine system. *Nature.* 2016;539(7629):369-77
 20. Howlett AC. The cannabinoid receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002;68-69:619-31
 21. Katona I et al. GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience.* 2000;100(4):797-804
 22. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22(11):565-72
 23. Holland J (Hrsg). *The Pot Book: A Complete Guide to Cannabis.* Rochester: Park Street Press, 2010.
 24. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet.* 1998;352(9140):1611-6
 25. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *EMCDDA Monographs – A cannabis reader: global issues and local experiences.* 2008;2(8)
 26. Grotenhermen F, Brenneisen R (Hrsg.). *Cannabis und Cannabinoide: Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potenzial.* 2. Aufl., Bern: Verlag Hans Huber Hogrefe, 2004
 27. Grotenhermen F (2003). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids.* *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60
 28. GW-Pharma. *Sativex® Product Monograph.* 5
 29. Nahas GG et al. (Hrsg.) *Marihuana and medicine.* Totowa: Humana Press, 1999

Prof. Dr. rer. nat. Theodor Dinger
 Institut für Pharmazeutische Biologie
 Biozentrum
 Max-von-Laue-Straße. 9
 60438 Frankfurt/Main
 E-Mail: Dinger@em.uni-frankfurt.de

Webinar mit Prof. Dr. Rembert Koczulla

Neue S1-Leitlinie Post-COVID: Vorschau auf die wichtigsten Eckpunkte



Springer Medizin
WEBINAR

Dr. med.
Erik Heintz
Chefredakteur SpringerMedizin.de

Prof. Dr.
Rembert Koczulla
Professur für Pneumologische Rehabilitation an der Philipps Universität Marburg
Chefarzt Fachzentrum Pneumologie Schön Klinik Berchtesgadener Land
Lehrkrankenhaus der Philipps Universität Marburg und PMU Salzburg

Die Langzeitfolgen von COVID-19, mit denen sich Genesene herumschlagen müssen, rücken immer stärker in den Fokus. Vor allem pulmonale, kardiale, nephrologische aber auch neurologische beziehungsweise psychiatrische Folgen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen teils erheblich. Unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin steht nun eine S1-Leitlinie „Post-COVID“ kurz vor der Veröffentlichung, die eine Hilfestellung für ein angemessenes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen geben soll. Im Webinar beleuchtet der Koordinator dieser Leitlinie, Prof. Rembert Koczulla, wichtige Eckpunkte – mit einem Fokus auf pneumologische Aspekte.

Dieses Webinar wurde am 30. Juni 2021 aufgezeichnet.

Zur Person

Prof. Dr. med. A. Rembert Koczulla ist Professor für Pneumologische Rehabilitation an der Philipps Universität Marburg und Chefarzt am Fachzentrum für Pneumologie der Schön Klinik Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee. Er ist zudem Schriftleiter für Pneumologische Rehabilitationsmedizin der Zeitschrift *Pneumo-News*.

Hier geht es zum Webinar



Die AMWF-S1-Leitlinie Post-COVID wird voraussichtlich am 15. Juli 2021 veröffentlicht. Die Leitlinie und weitere Informationen dazu finden Sie unter <https://go.sn.pub/UI8zs1> oder über den QR-Code.

Hier steht eine Anzeige.

