

Bedeutung und Herausforderungen der Phyto- und Endocannabinoide in der Medizin

N. Donzé¹, M. Augsburger², Zentralinstitut der Spitäler¹, Spital Wallis, Sitten, CURML², Lausanne und Genf,

Einführung

Heute ist der "Freizeitgebrauch" von Cannabis weit verbreitet. Auf der anderen Seite wird über die Bedeutung von Cannabis oder von Phytocannabinoiden zu therapeutischen Zwecken noch diskutiert. Die Entdeckung am Ende des letzten Jahrhunderts von Cannabinoidrezeptoren (CB1 und CB2) und ihrer endogenen Liganden im Nervensystem hat zu zahlreichen weiteren Entdeckungen betreffend die Rolle und Funktion des endocannabinoiden Systems im Organismus geführt.

Das endocannabinoide System

Die Entdeckung der Rezeptoren CB1 und CB2 im menschlichen Nervensystem hat in der Folge zur Entdeckung von endogenen Liganden dieser Rezeptoren geführt. Es handelt sich insbesondere um das Anandamid und das 2-Arachidonylglycerol (2-AG), die als Endocannabinoide bezeichnet worden sind, obwohl sich ihre chemischen Strukturen von denjenigen der Phytocannabinoide unterscheiden. Das endocannabinoide System verfügt über zahlreiche physiologische Funktionen. So ist nachgewiesen worden, dass dieses System insbesondere in die Temperaturkontrolle, die Schmerzmodulation, den Appetit, die Modulation der Übelkeit, die Zellmigration, die Entzündungskontrolle, die Regulierung des Belohnungssystems oder die Befruchtung involviert ist. Aufgrund dieser Vielfalt wird das System zum Ziel neuer therapeutischer Agentien, zum Beispiel für die Behandlung von Fettleibigkeit, Diabetes, psychiatrischen oder kardialen Pathologien und sogar von gewissen Krebsarten.

Das Cannabis: ein wahres Arzneibuch

Im Cannabis (*Cannabis sativa* L.) sind mehr als hundert verschiedene Substanzen wie Phytocannabinoide, Terpene und Phenolverbindungen nachgewiesen worden [1]. Gewisse Phytocannabinoide sind fähig, sich an die Rezeptoren CB1 und CB2 zu binden, und stehen am Ursprung verschiedener Auswirkungen auf den Organismus. Das Δ^9 -THC (Δ^9 -Tetrahydrocannabinol), dessen Struktur (Abbildung 1) in den 1960er-Jahren entdeckt wurde, ist eines der ersten Cannabinoide, die untersucht worden sind. Es handelt sich um einen psychoaktiven Wirkstoff [3]. Unter den übrigen Cannabinoiden, die in der Pflanze nachgewiesen worden sind, befinden sich insbesondere das Cannabidiol (CBD), das Cannabichromen (CBC), das Cannabigerol (CBG), das Cannabidivarin (CBDV) und das Tetrahydrocannabinol (THCV). Die pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen stehen in Verbindung mit der Aktivität des endocannabinoiden Systems. So hat das Cannabidiol (CBD) insbesondere analgetische, antiinflammatorische, antikonvulsive, brechreizstillende, angstlösende und antipsychotische Wirkung. Studien haben nämlich aufgrund des CBD eine Hemmung der Produktion verschiedener Zytokine (unter anderem TNF- α , IL-1 β , IL-6, Interferon- β) sowie eine Zunahme der Freisetzung von vasorelaxierenden Mediatoren (NO, COX, SOD) auf kardialer Ebene nachgewiesen. Ausserdem legen zahlreiche Studien auch eine Bedeutung des CBD bei der Behandlung von Epilepsie nahe. Heute ist in der Schweiz ein Medikament verfügbar (Kategorie A+), das praktisch zu gleichen Teilen aus Δ^9 -THC und CBD besteht (Sativex[®]). Es ist in Form eines Sprays erhältlich und verfügt über eine hauptsächlich myorelaxierende Wirkung. Gegenwärtig laufen zahlreiche Studien, in denen die klinische Nutzung des CBD evaluiert wird.

Metabolismus und Pharmakologie des Cannabidiols (CBD)

Die chemische Struktur des CBD (Abbildung 1) wurde 1963 nachgewiesen [2]. Zahlreiche Studien mit Tieren haben gezeigt, dass CBD intakt oder in Form von Glucuronid ausgeschieden wird. Die Pharmakokinetik und die Halbwertszeit von CBD sind abhängig von der Verabreichungsart. Der Konsum einer Zigarette mit 19 mg CBD führt nach 3 Minuten zu einer Blutkonzentration von CBD von rund 110 ng/ml (42 – 191 ng/ml). Die durchschnittliche Halbwertszeit der Eliminierung aus dem Blut beträgt 31 \pm 4 Stunden. Die Injektion von 20 mg CBD führt nach 3 Minuten zu einem plasmatischen Spitzenwert von 686 ng/ml (35 – 962 ng/ml) mit einer Konzentration von 48 ng/ml (37 – 61 ng/ml) nach 1 Stunde. In diesem Fall beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit der Eliminierung aus dem Blut 24 \pm 6 Stunden. Bei oraler Verabreichung (40 mg CBD mit 20 mg THC in Cookies) beträgt die Konzentration der beiden Moleküle 1.5 und 3 Stunden nach der Einnahme weniger als 5 ng/ml.

Eine Studie mit dem Einsatz von Sativex[®] (20 mg) in Tropfenform bei 6 gesunden Freiwilligen zeigt 130 Minuten nach der Einnahme eine plasmatische Konzentration von 2 ng/ml. Identische Werte wurden durch eine Mischung von THC (20 mg) + CBD (20 mg) in Tropfen sublingual oder durch Aerosol erreicht. Bei Verabreichung THC (10 mg) + CBD (10 mg) mittels Aerosol beträgt der plasmatische Spitzenwert 36 Minuten nach der Verabreichung 9.5 ng/ml und die Halbwertszeit für die Eliminierung aus dem Blut liegt bei rund 66 Minuten.

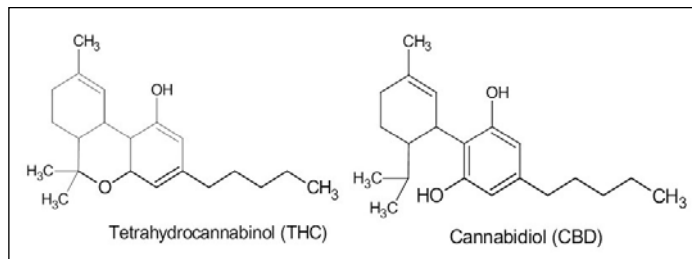


Abbildung 1: Chemische Struktur von THC und CBD

Aufgrund der schwachen Affinität des CBD für die Rezeptoren CB1 und CB2 neigen zahlreiche Studien dazu, die Wirkung des CBD durch einen spezifischen Mechanismus zu erklären. Der aktuelle Stand der Studien scheint darauf hinzudeuten, dass CBD in schwacher Dosierung mit den Rezeptoren CB1 und CB2 als Antagonist und mit dem Vanilloidrezeptor vom Typ 1 (TPVR-1) als Agonist interagiert, mit einer Wirkung, die derjenigen von Capsaicin entspricht. Zudem wirkt CBD auch als Agonist auf den Serotoninrezeptor (5-HT1A), was die regulierende Wirkung der Morphinrezeptoren μ und δ erklärt.

CBD und Fahrtüchtigkeit

Bis heute existieren nur sehr wenige Informationen über die Auswirkung von CBD auf die Fahrtüchtigkeit. Wenn es hingegen in Form von Cannabis mit schwachem Gehalt an THC (<1%) oder als Medikament, welches THC enthält, konsumiert wird, können unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel und Somnolenz auftreten, was die Urteilsfähigkeit und die Ausführung komplexer Aufgaben, die beim Autofahren erforderlich sind, beeinträchtigen kann. Ausserdem ist es nicht auszuschliessen, dass je nach konsumierter Dosis die Konzentration von THC im Blut über dem Grenzwert von 1,5 μ g/L liegt, der in der entsprechenden Schweizer Gesetzgebung festgelegt ist.

«Legales» Cannabis

Seit der Revision des Bundesgesetzes über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe (BetmG) im Jahr 2011 gilt Cannabis als Betäubungsmittel, wenn der Gehalt an THC mehr als 1% des Trockengewichts beträgt. Folglich gilt eine Pflanze, deren Gehalt an THC <1% liegt und die reich an CBD ist, im Sinne des BetmG nicht als illegal. Aufgrund dieser besonderen Situation sind im Handel seit diesem Jahr Produkte erhältlich, die einen schwachen Gehalt an THC aufweisen und reich an CBD sind. Im Allgemeinen werden diese Produkte als «legales» Cannabis bezeichnet. Zur Bestimmung der Wirkungen des konsumierten Produkts können CBD, THC und seine Metaboliten im Blut, im Urin und in den Haaren des Konsumenten bestimmt werden.

Material und Tarife

Analyse	Echantillon	Position BSV	Punkte
Bestimmung mit GC-MS	Blut (Monovette [®] Li-Hep LH 4.9 mL, orange)	1684.00	145

Literatur

- [1] S. Pisanti et al. Cannabidiol : State of the art and new challenge for therapeutic applications. (2017). Pharmacology & Therapeutics, Vol.175 : 133-150
- [2] I. Ujvary et al. Human metabolites of cannabidiol : a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. (2016). Cannabis and Cannabinoid Research, Vol. 1
- [3] N. Donzé et al. Le THCCOOH comme indicateur d'une consommation régulière de cannabis. (2016). Caduceus Express, Vol. 18, n°7.

Kontaktpersonen

Nicolas Donzé
Dr. Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch
marc.augsburger@chuv.ch