

Pharmakologie der Cannabinoide

Einleitung:

Die direkte pharmakologische Beeinflussung von Endocannabinoidrezeptoren ist Gegenstand aktueller Forschung. Da diese jedoch Jahrzehnte lang teilweise verboten oder sehr erschwert war, fehlen uns bis heute viele Erkenntnisse. Das Endocannabinoidsystem ist praktisch so gut wie überall im Körper vorhanden und beeinflusst deswegen auch sehr viele Vorgänge. Diese betreffen sowohl die bekannten psychotropen Wirkungen von THC, Wirkungen auf Hunger/Appetit, wie auch andere Effekte im Nervensystem (siehe THC gegen Schmerzen bzw. Spastik, oder CBD gegen Epilepsie); es hat Effekte auf eine manifolde Reihe von Neurotransmittern und Rezeptoren, aber auch Effekte auf Entzündungsvorgänge, Zellteilung, Spermatogenese und Eizellreifung, Insulinausschüttung, Stoffwechsel etc. Genaugenommen ist es ein Modulationssystem, das sehr viele Schutzfunktionen wahrnimmt, die auf Basis der psychotropen Wirkungen von THC oft vereinfacht ausgedrückt unter dem Motto: «eat, sleep, forget» bezeichnet werden.

Aufgrund seiner ubiquitären Präsenz hat das Endocannabinoidsystem eine Involvierung irgendeiner Art in fast jedes Körpersystem. Deshalb findet man aufgrund dessen auch immer irgendwo im Internet irgendeine Anwendung gegen beinahe jede Krankheit. Kritisch betrachtet erfüllt Cannabis diese Anpreisungen als Panaceum (=Allheilmittel) nicht, denn diese haben nicht immer pharmakologische oder pathophysiologische Relevanz, bzw. machen Cannabis und seine Inhaltsstoffe nicht generell zum geeigneten Mittel den bzw. die primären Mechanismen einer Erkrankung zu behandeln.

Wir möchten hier die Grundzüge der pharmakologischen Effekte von THC darstellen.

Methode:

Da es nur wenige profunde pharmakologische (Fach-)Bücher zu diesem Themenkomplex gibt, wurden hauptsächlich Fachartikel von der Pubmed benutzt, sowie sonstige Bilder zur Illustration dessen aus diesen Publikationen oder von anderen Internetseiten gesucht, die den geschilderten Sachverhalt darstellen. Dies ist ein Informationsartikel, insofern gibt es keine konkreten Resultate oder Forschungsergebnisse darzustellen.

Die Quellenangaben befinden sich jeweils in den betreffenden Abschnitten.

Wirkungsmechanismen von Endocannabinoiden, THC und die Rezeptoren:

Cannabinoide (genauer gesagt: Phytocannabinoide) sind im Grunde nur der Schlüssel, der auf die Rezeptoren des Endocannabinoidsystems passt. Die Hauptrezeptoren sind der CB1-Rezeptor und der CB2-Rezeptor, die sich hauptsächlich durch ihre Verteilung im Körper unterscheiden. (meistens werden sie mit CB1 und CB2, oder mit CB1R und CB2R abgekürzt). Wie die meisten anderen Rezeptoren, sind CB1 und CB2 G-Protein gekoppelt. Als CB3-Rezeptor wird der GPR55 (G-Protein-coupled Receptor) bezeichnet. Endocannabinoide sind Teil des körpereigenen, physiologischen Regulations- und Schutzsystems im ZNS, im Immunsystem und bei der Apoptose.

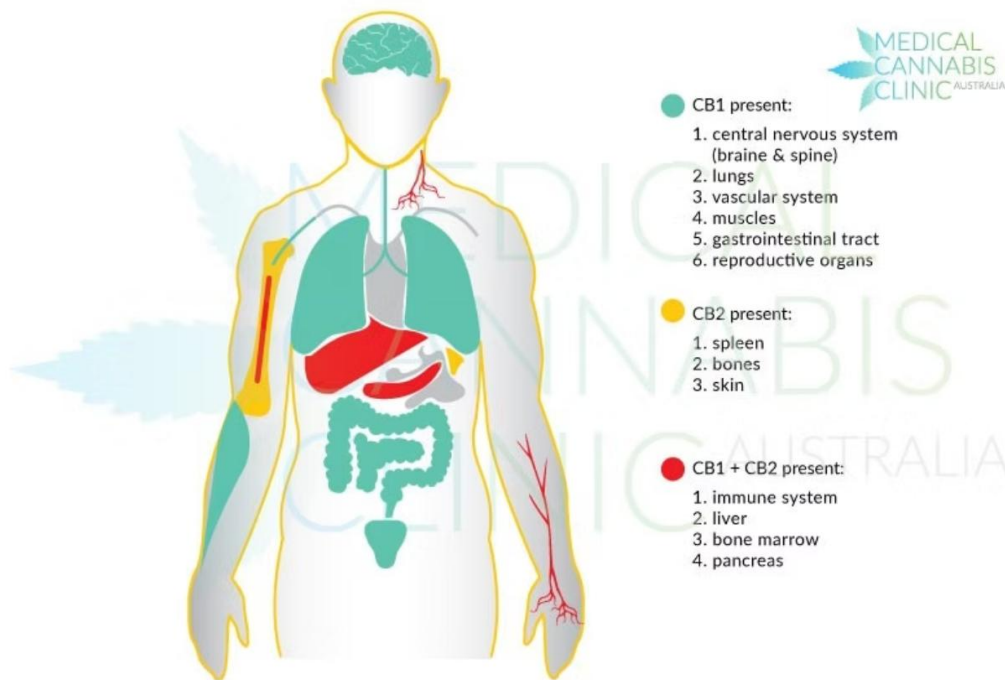
Verteilung:

Faustregel:

CB1 – ZNS, Organe, Gewebe, Drüsen

CB2 – Peripherie, Immunsystem, und den Organen, die ins Immunsystem integriert sind (Milz, Thymus, Mandeln, im Gehirn wenig)

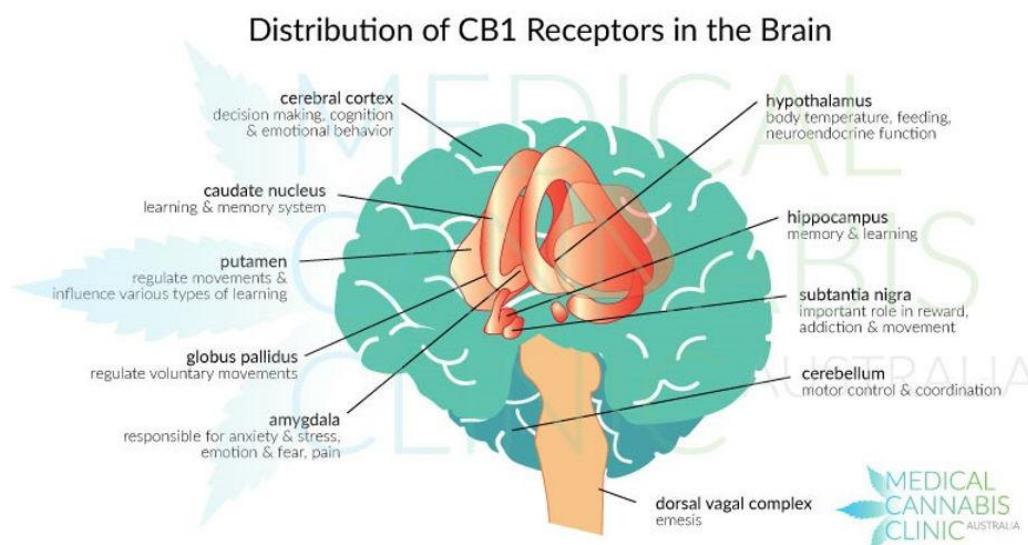
CB1 ist für die Rauschwirkung zuständig, CB2 nicht.



(Quelle: <https://www.medicalcannabisclinic.com.au/>

<https://www.medicalcannabisclinic.com.au/cannabinoids/the-endocannabinoid-system/>)

Verteilung von CB1 im Gehirn:

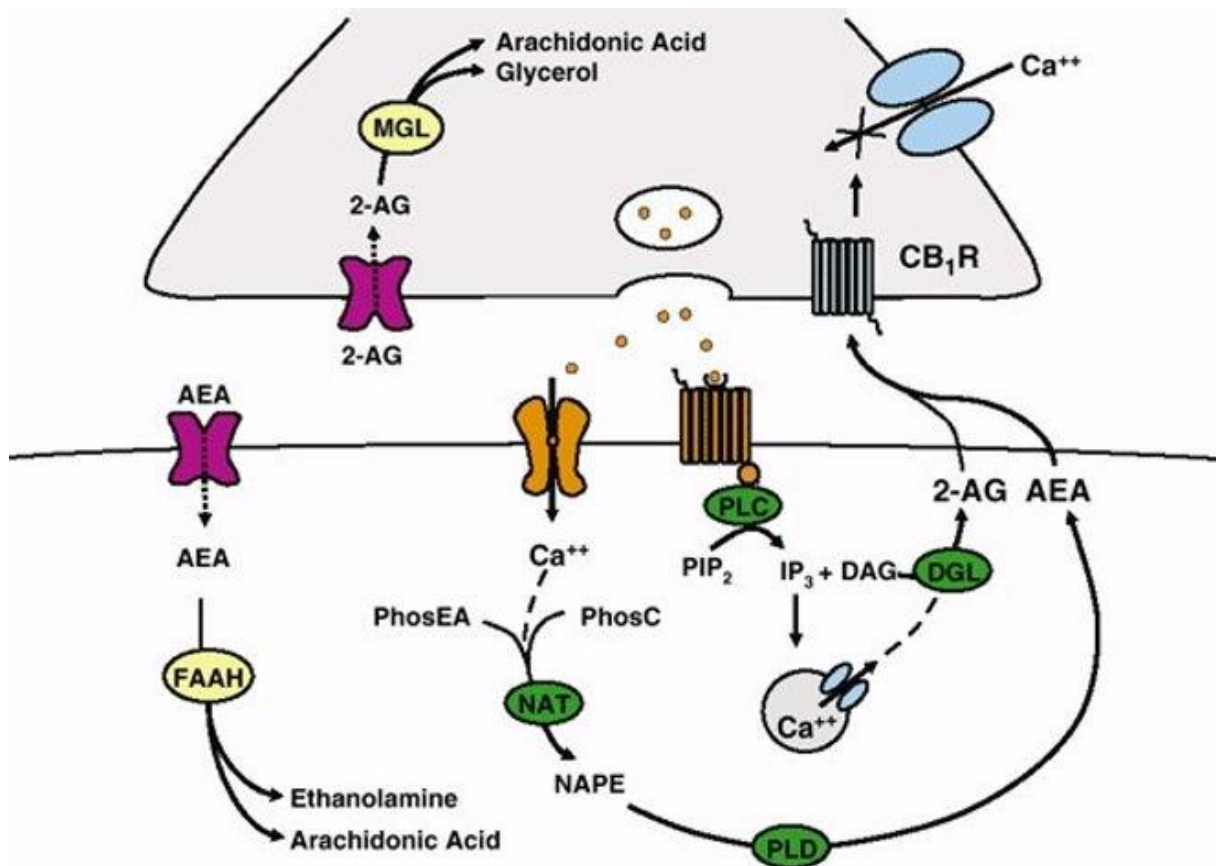


(<https://www.medicalcannabisclinic.com.au/>
<https://www.medicalcannabisclinic.com.au/cannabinoids/the-endocannabinoid-system/>)

Funktion von CB1-Rezeptoren

CB-Rezeptoren sind G-Proteine gekoppelt, wie weiter oben bereits erwähnt. Sie besitzen einen retrograden Wirkungsmechanismus d.h. sie signalisieren nicht vom präsynaptischen zum postsynaptischen Neuron, wie die klassischen Neurotransmitter, sondern rückwärts, um dem präsynaptischen Neuron eine Reduktion der Transmitterausschüttung zu signalisieren.

Dazu weiter unten genaueres.



(Quelle:
REVIEW Supraspinal modulation of pain by cannabinoids:the role of GABA and glutamate
K Rea, M Roche and DP Finn British Journal of Pharmacology (2007),1–16
<https://pdfs.semanticscholar.org/89e1/c8976a099a28fe12fbabd2f190279817b619.pdf?ga=2.262362508.1697609569.1567150796-672773518.1567150796>)

Die wichtigsten Endocannabinoide sind: AEA (N-Arachidonylethanolamin = Anandamid) und 2AG (2-Arachidonylglycerol).

Zum Einstieg eine Vereinfachung:
AEA bindet an CB1-Rezeptoren

2-AG an CB1- und CB2-Rezeptoren

(die Konzentration von 2-AG ist im ZNS ungefähr 200x höher, als die von AEA – Quelle dieser Information: Biochem Biophys Res Commun. 1999 Mar 16;256(2):377-80; Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function. Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Di Marzo V.)

THC ist ein partieller Agonist an CB1- und CB2-Rezeptoren.
CBD bindet nur sehr sehr wenig an beide.

AEA wird über FAAH abgebaut (Fatty acid amid hydrolase)
2-AG über MAGL (Monoacylglycerol lipase)

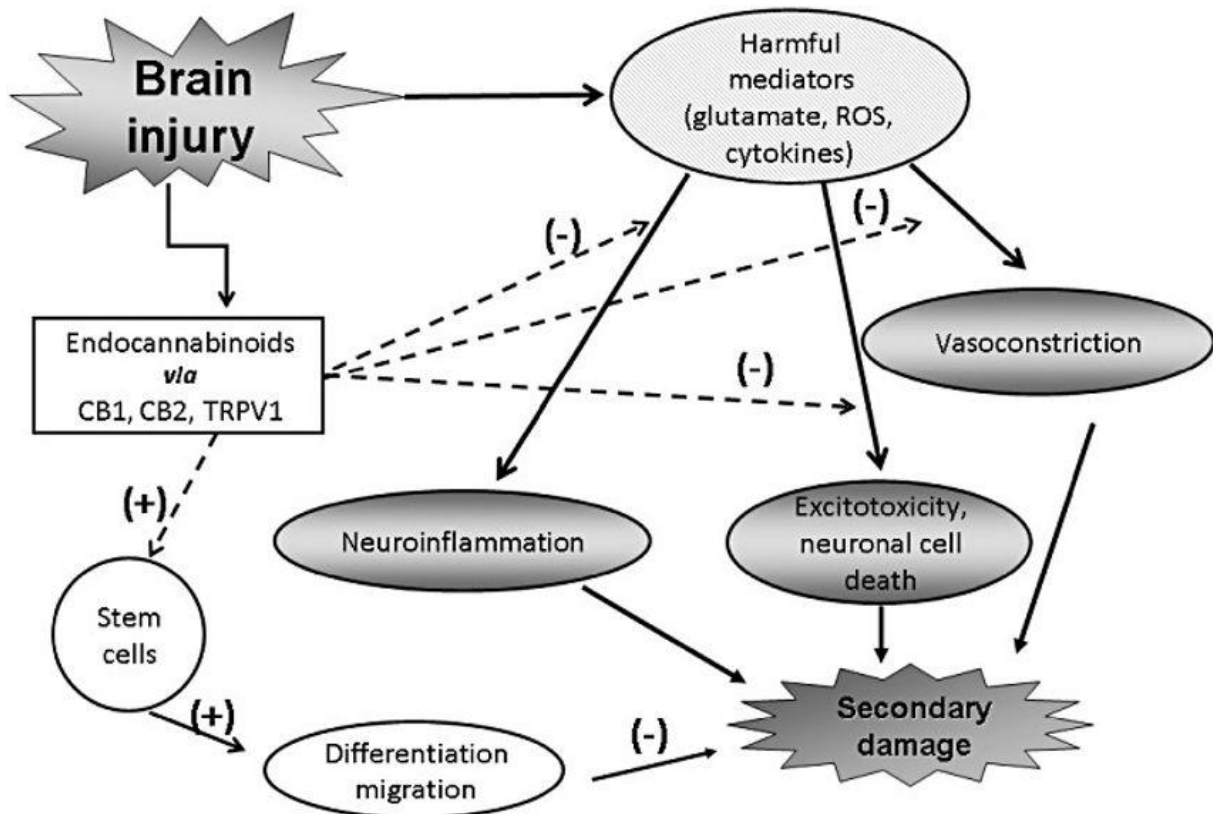
THC und CBD werden über hauptsächlich das CYP450-System abgebaut und in kleineren Mengen auch direkt über die Niere ausgeschieden.

Retrograder Wirkungsmechanismus: D.h. Das postsynaptische Neuron signalisiert dem präsynaptischen Neuron die Transmitterausschüttung zu reduzieren. Die Endocannabinoide werden genau dann dort gebildet, wo und wie lange sie gebraucht werden. Danach werden sie schnell wieder abgebaut. Sie wirken nur kurzzeitig und schützen die postsynaptische Nervenzelle vor Übererregung durch zu starkes Signaling seitens des präsynaptischen Neurons. Somit stellen sie neben der Schutzfunktion wichtige Regulatoren bzw. Modulatoren im Nervensystem und in der Neuroplastizität dar. Je nachdem, ob sie erregende oder inhibierende Neurone hemmen, könne sie inhibierend oder erregend wirken. Man spricht von depolarization-induced suppression of inhibition/excitation, bzw. DSI und DSE. Die Resultate sind: DSI – die Inhibition wird unterdrückt, d.h. es kommt zu Erregung; DSE – die Exzitation wird unterdrückt, d.h. es kommt zu Inhibition.

Das betrifft die Neurotransmitter: Glutamat, GABA, Glycin, Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin Quelle: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16596780>)

Beispiel:

Kontrolle von glutamerger Exzitotoxizität bei traumatischer Hirnverletzung. Über Cannabinoidrezeptoren wird den Zellen, die im Alarmzustand dauerfeuern, was zu toxischer Übererregung führt, signalisiert, ihre Aktivität herunterzufahren.



Quelle:

Br J Pharmacol. 2011 Aug;163(7):1402-10

Endocannabinoids and traumatic brain injury.

Shohami E, Cohen-Yeshurun A, Magid L, Algali M, Mechoulam R.

Traumatische Hirnverletzungen gehören zu den führenden Todesursachen bei jungen Erwachsenen. Neben der Hirnverletzung an sich, findet auch eine Ausschüttung, bzw. Akkumulation von schädigenden Mediatoren statt, die zu weiteren, sekundären Schäden führt. Gleichzeitig werden aber auch Schutzmechanismen aktiviert.

Insbesondere in diesem Fall, wo die Hyperexzitation zu starker intrazellulärer Calciumfreisetzung führt; diese ist der Haupttrigger für die on-demand-Synthese von Endocannabinoiden.

eCBs werden als Antwort bei Ereignissen pathogener Natur, wie z.B. Kainsäure induzierte epileptische Anfälle, glutamatinduzierte Toxizität, Trauma, etc. in erhöhter Menge produziert. Das lässt vermuten, dass die kompensatorischen Reparaturmechanismen des Gehirns über das Signalling von CB-Rezeptoren vermittelt werden.

Einfluss von Endocannabinoiden auf das Schmerzsystem

Man sieht es den vollen chemischen Namen der Endocannabinoide bereits an. 2-AG =

2-Acylglycerol (eigentlich 2-Arachidonylglycerol) AEA = Arachidonylethanolamid

Endocannabinoide werden aus Arachidonsäure im entzündeten Gewebe synthetisiert.

Sie unterdrücken die Gewebesensibilisierung und Entzündung. D.h. der Körper kann aus entzündungsverursachenden Derivaten der Arachidonsäure (COX-LOXKaskaden) gleichzeitig das Entzündungsgeschehen kontrollieren, gleichzeitig können aber auch

Endocannabinoide wieder in Arachidonsäure zersetzt werden und weiter der Synthese proinflammatorischer Prostaglandine aus der COX-Kaskade dienen. Somit hat der Körper hiermit ein Feintuningsystem zur Verfügung.

Ausserdem kann er über CB1-Rezeptoren die Weiterleitung des Schmerzes auf verschiedenen Ebenen hemmen und über CB2-Rezeptoren neuroimmune Prozesse der Entzündung und des Schmerzes kontrollieren.

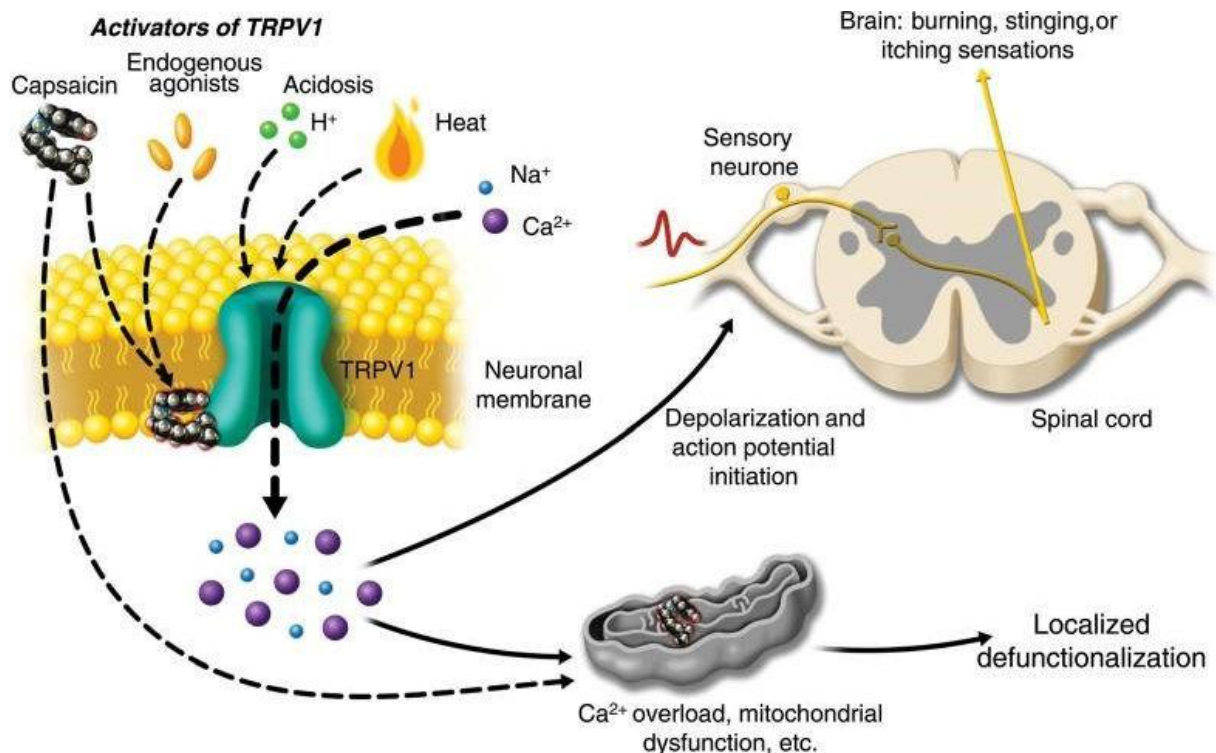
Über CB2-Rezeptoren auf Immunzellen ist eine unterdrückende Modulation des Entzündungsgeschehens möglich. Diese hemmen die Produktion und Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren.

Endocannabinoide in der Schmerzleitung:

CB1-Rezeptoren sind ebenfalls in den sensorischen und nozizeptiven aufsteigenden der Spinalganglien (dorsalen Wurzelganglien) vorhanden

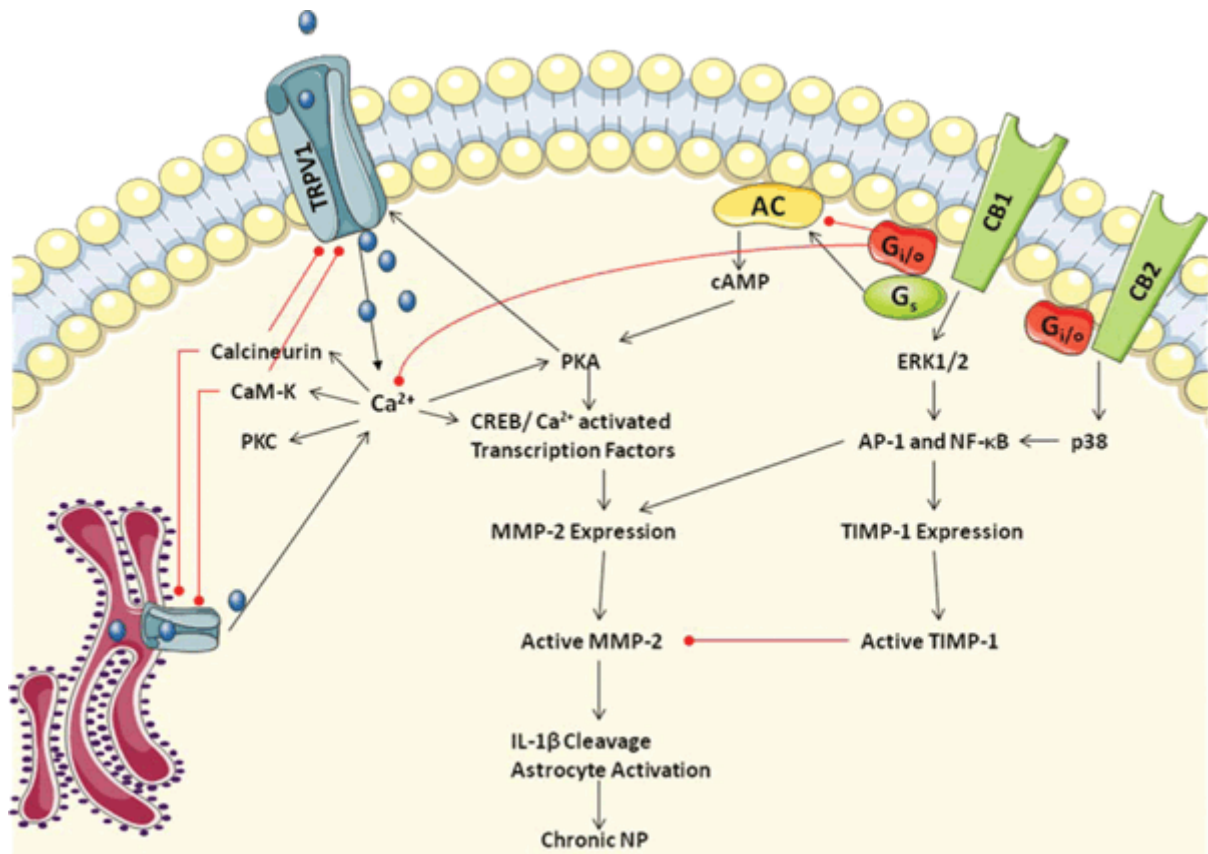
Bei Schmerzen werden an der Entstehungsstelle und in der Weiterleitung einige TRPs aktiviert. TRPV1, A1, V4 (Transient Receptor Potential)

Dabei handelt es sich um nicht selektive Kationen-Kanäle (die manchmal als ionotrope Cannabinoidrezeptoren bezeichnet werden, da sie ligandengesteuerte Ionenkanäle sind, und nicht gProtein gekoppelt), die bei der Nozizeption aktiviert werden. TRPV1 könnte man auch den ChiliRezeptor nennen. Er wird durch Capsaicin aktiviert. Allerdings infolge von Daueraktivierung desensibilisiert. Aktivierung führt zu Calcium- und Natriumeinstrom und Stimulation der Nervenzelle. THC ist ein Agonist an TRPV1 (und Capsaicin ebenso). Die Aktivierung dieser TRPs wird durch durch Endocannabinoide hauptsächlich über CB1- Rezeptoren kontrolliert. Sie aktivieren TRPVs und desensibilisieren sie.



Quelle Bild:

Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch P. Anand and K. Bley
British Journal of Anaesthesia 107(4): 490–502 (2011) Advance Access publication 17 August 2011



Quelle Bild:

Annals of Neurosciences, Volume 15, 2008 REGULATION AND FUNCTION OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN NERVOUS SYSTEM INJURY AND NEUROPATHIC PAIN, 94-105

<http://annalsofneurosciences.org/journal/index.php/annal/article/view/94/195>

http://annalsofneurosciences.org/images/18_4/page164.gif

Hier sieht man, über welchen Signalweg neuropathischer Schmerz über TRPV1 vermittelt wird, bzw. welche Regulationsmechanismen die CB-Rezeptoren auf diese Vorgänge haben. Die Eigenschaften von Endo- und Phytocannabinoiden am TRPV1 setzen sich folgendermassen zusammen:

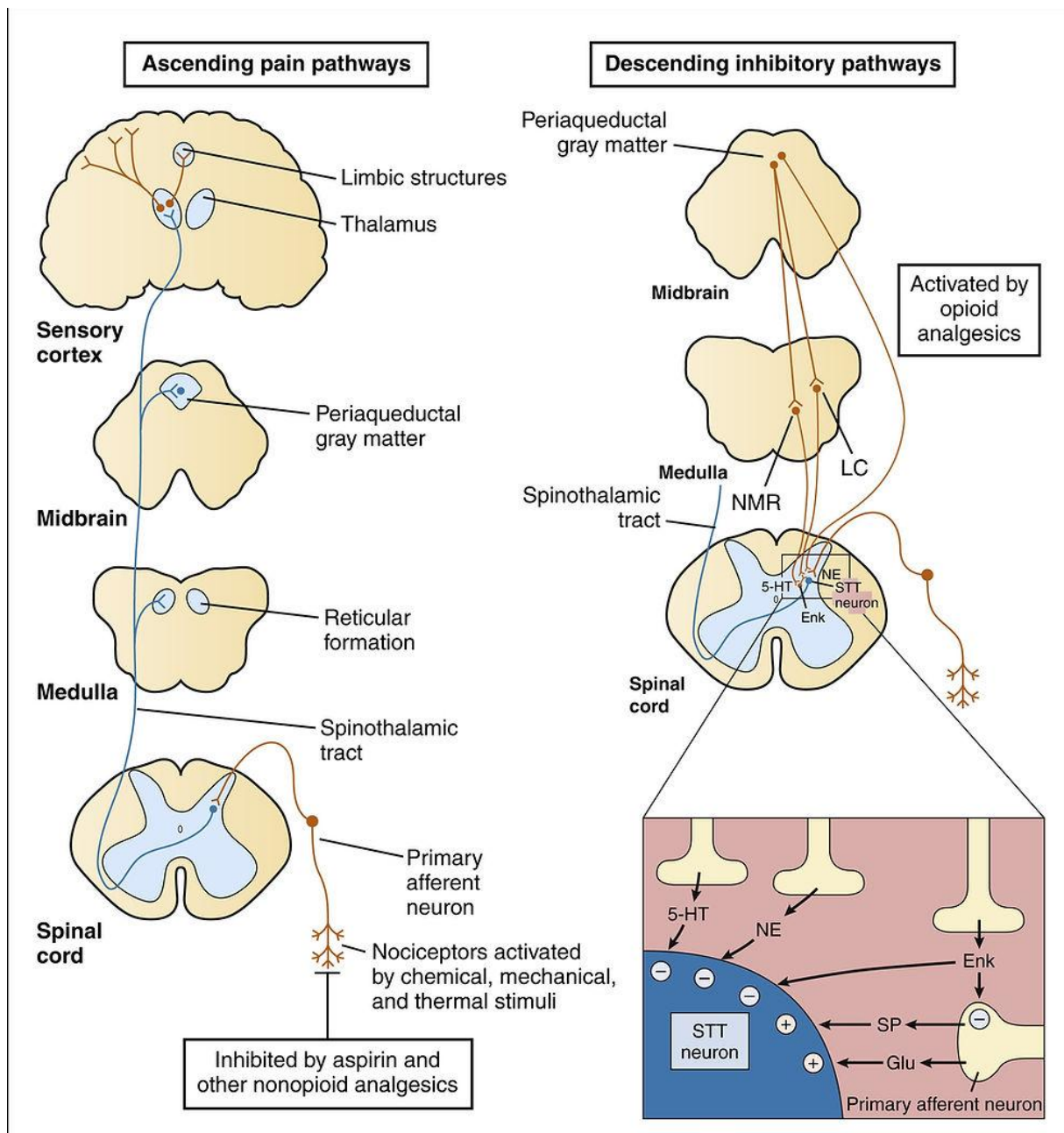
TRPV1 (Transient Receptor Potential Cation Channel Vanilloid Type 1) - der heiß/Chili-Rezeptor

AEA – Agonist (desensibilisiert)

2-AG – Agonist (desensibilisiert)

THC – Agonist (desensibilisiert)

CBD – Agonist (desensibilisiert)



Quelle des Bildes:

<https://basicmedicalkey.com/opioid-analgesics-and-antagonists/>

LC= locus coeruleus Neuron NMR=nucleus raphe magnum

STT=spinothalamic tract neuron

Mikroinjektionen von Cannabinoiden in die folgenden Stellen: PAG, dorsale Raphekerne, rostrale ventromediale Medulla, Amygdala, Thalamus zeigen antinozizeptive Effekte.

Endocannabinoide im absteigenden antinozizeptiven System:

In der Achse von periäquaduktalem Grau, ventromedialer Medulla und dem dorsalen Horn können CB1-Rezeptoren GABA-erge Interneurone hemmen (d.h. retrograd die Transmitterausschüttung hemmen). Somit wird die Hemmung glutamerger absteigender antinozizeptiver Neurone abgeschwächt und dieses System aktiviert. (Dis-Inhibition des antinozizeptiven PAG-RV-DH-Weges).

Quellen:

Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy

N Engl J Med 2015; 373:1048-1058 September 10, 2015

Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched Cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes

Br J Pharmacol. 2011 Aug; 163(7): 1479–1494.

The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids

Neurotherapeutics. 2015 Oct; 12(4): 692–698.

Cannabis and Cannabinoid Research, Volume 2.1, 2017

Cannabis and Pain: A Clinical Review

Pharmaceuticals 2010, 3, 2661-2673:

The Role of Cannabinoid Receptors in the Descending Modulation of Pain