

Behandlung neurologischer Bewegungsstörungen mit Cannabinoiden

Kirsten R Müller-Vahl

Abteilung für Klinische Psychiatrie und Psychotherapie

Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Telefon: 0511-5323110, Fax: 0511-5323115

e-mail: Mueller-Vahl.Kirsten@MH-Hannover.de

CV:

Dr. Kirsten Müller-Vahl, 1990 Approbation und Promotion, 1999 Fachärztin für Neurologie, seit 1997 Förderung durch das Dorothea-Erxleben-Programm des Landes Niedersachsen und wissenschaftliche Mitarbeiterin der Abteilung Klinische Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover.

Einleitung

Medikamente auf Cannabisbasis sind seit vielen Hundert Jahren in zahlreichen Kulturkreisen bekannt. In Europa hatten sie in der Mitte des 19. Jahrhunderts eine Bedeutung in der Behandlung unterschiedlicher Symptome und Erkrankungen wie Schmerzen (einschließlich Migräne und Spasmen), Asthma, Schlafstörungen, Depression und Appetitlosigkeit. Ende des 19. Jahrhunderts stellten die Firma Merck in Darmstadt, aber auch englische und amerikanische Firmen Cannabispräparate her. Mitte des 20. Jahrhunderts verloren diese Medikamente nahezu vollständig an Bedeutung. Als Hauptgründe hierfür werden die Entwicklung neuer (chemischer) Pharmaka, die pharmazeutische Instabilität von Cannabis und damit verbundene Schwierigkeiten der Standardisierung sowie rechtliche Beschränkungen mit der Einordnung von Cannabispräparaten unter das Betäubungsmittelgesetz gesehen (1).

Das Interesse an Cannabispräparaten wuchs erneut, nachdem es 1964 gelang, die korrekte chemische Struktur von delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), dem am stärksten psychotrop wirksamen Inhaltsstoff der Cannabispflanze, zu ermitteln (2). In der Folgezeit wurde eine große Zahl weiterer Inhaltsstoffe identifiziert; derzeit sind insgesamt 483 derartige Substanzen bekannt, davon 66 verschiedene Cannabinoide (neben Δ^9 -THC u.a. Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC), Cannabinol, (CBN)) (3).

Erst Anfang der 90er Jahre gelang es, spezifische Cannabinoidrezeptoren zu klonen, über die Cannabinoide ihre Wirkung ausüben. Derzeit sind ein überwiegend zentral gelegener CB1-Rezeptor und ein peripherer CB2-Rezeptor bekannt. Innerhalb des Gehirns finden sich CB1-Rezeptoren in besonders hoher Dichte in den Basalganglien, im Hippokampus und im Großhirn. CB2-Rezeptoren werden insbesondere von Immunzellen (Leukozyten, Milz, Tonsillen) exprimiert. Der Nachweis endogener Cannabinoidrezeptor-Agonisten gelang 1992. Die beiden wichtigsten Endocannabinoide sind Anandamid (Arachidonoyl ethanolamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (4).

Die physiologische Bedeutung des endogenen Cannabinoidrezeptor-Systems ist heute nur ansatzweise bekannt. Ebenso ist ungeklärt, welche klinischen Symptome infolge einer Fehlfunktion dieses Systems eintreten und ob das Cannabinoidrezeptor-System in der Pathogenese bestimmter neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen von ursächlicher Bedeutung ist.

Cannabinoidrezeptor-System und neurologische Bewegungsstörungen

Seit einigen Jahren mehren sich Hinweise darauf, dass Cannabinoide sinnvoll in der Behandlung neurologischer Bewegungsstörungen eingesetzt werden können. Den theoretischen Hintergrund hierfür lieferten neben der Lokalisation der zentralen CB1-Rezeptoren innerhalb des Gehirns zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen.

Die höchste Dichte zentraler CB1-Rezeptoren findet sich in den Basalganglien, und dort wiederum in den Ausgangsstationen, das heißt auf Neuronen, die vom Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) und zum Globus pallidus (GP) projizieren. Diese Lokalisation legt nahe, dass den CB1-Rezeptoren eine besondere Rolle in der Bewegungskontrolle zukommt (5). Weiterhin sprechen viele Daten dafür, dass Endocannabinoide als Neuromodulatoren wirken. So konnten Wechselwirkungen mit allen innerhalb der Basalganglien funktionell bedeutsamen Transmittern (Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glutamat, und Dopamin) nachgewiesen werden. Eine hohe CB1-Rezeptordichte findet sich auf GABAergen Neuronen, die vom Striatum zum GP und zur SNr projizieren (5). Im Globus pallidus lateralis (GPI) wird durch Cannabinoide die GABA-Wiederaufnahme vermindert und somit die GABAerge Hemmung verstärkt (6). Tierexperimentell führt dies zu einer Abnahme der Willkürmotorik und dem Eintreten parkinson-artiger Symptome (7).

Weiterhin ist eine komplexe Wechselwirkung mit dem dopaminergen System anzunehmen. Sowohl Dopamin D1 als auch D2-Rezeptoren finden sich in unmittelbarer Nähe zu CB1-Rezeptoren auf Neuronen, die vom Striatum zum GP und zur Substantia nigra (SN) projizieren (8). Eine im Tierexperiment durch Cannabinoidrezeptor-Agonisten herbeigeführte Katalapsie kann durch eine Dopamin D1-Rezeptorenstimulation verstärkt werden (9). Durch Cannabinoide induzierte Rotationsbewegungen können durch Dopamin D1 und D2-Rezeptorantagonisten blockiert werden (10). Schließlich konnte nach lokaler Applikation eines Dopamin D2-Agonisten eine um den Faktor acht gesteigerte Ausschüttung von Endocannabinoiden im Striatum gemessen werden (11).

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ergeben sich zudem Hinweise, dass Cannabinoide eine Verminderung der Glutamatfreisetzung innerhalb des Striatums hervorrufen (12) und die glutamaterge Projektion vom Nucleus subthalamicus (STN) zur SNr hemmen (13).

Neurologische Bewegungsstörungen

Traditionell werden neurologische Bewegungsstörungen eingeteilt in Hyperkinesen wie Dystonie, Chorea, Tremor, Myoklonus und Tic sowie Hypokinesen, das heißt primäre und sekundäre Parkinson-Syndrome. Dabei sind Hyperkinesen durch einen Überschuß an unwillkürlichen Bewegungen, hypokinetische Störungen durch eine Verminderung der Spontan- und Willkürmotorik gekennzeichnet. Die Mehrzahl der Bewegungsstörungen wird auf eine Fehlfunktion in Regelkreisen zwischen Basalganglien, Thalamus und cerebralem Cortex zurückgeführt.

Die Behandlung dieser Erkrankungen ist unbefriedigend, da zum einen meist nur eine ungenügende Symptomverbesserung erzielt werden kann und zum anderen die medikamentöse Therapie mit bedeutsamen Nebenwirkungen belastet ist. Insofern besteht erheblicher Bedarf, neue Therapiestrategien für die Behandlung von Bewegungsstörungen zu entwickeln.

Im folgenden werden die bisherigen Untersuchungen zusammengefaßt, die über die Behandlung von Bewegungsstörungen mit Cannabinoiden (einschließlich gerauchtem Marihuana) berichten. Mehrheitlich handelt es sich dabei um Fallberichte oder kleine (kontrollierte und nicht-kontrollierte) Studien.

Gilles de la Tourette-Syndrome

Das Gilles de la Tourette-Syndrome (Tourette-Syndrome, TS) ist eine neurologisch-psychiatrische Erkrankung, die durch motorische und vokale Tics (unwillkürliche Bewegungen und Lautäußerungen) gekennzeichnet ist. Häufig bestehen zudem verschiedene Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität, Zwang, Angst, Störung von Aufmerksamkeit und Impulskontrolle und Autoaggression. Die Ursache ist nicht bekannt. Mehrheitlich wird eine Überfunktion des dopaminergen Systems innerhalb der Basalganglien angenommen. Damit in Einklang steht die klinische Erfahrung, dass Dopaminrezeptor-Antagonisten (Neuroleptika) zu einer Tic-Reduktion führen.

In der Literatur wurde erstmals 1988 (14) und 1993 (15) darüber berichtet, dass drei bzw. ein Patient mit Tourette-Syndrom eigener Einschätzung zufolge durch das Rauchen von Marihuana eine deutliche Symptomverbesserung empfanden mit einer Abnahme der Tics, des den Tics häufig vorangehenden Vorgefühls („premonitory feeling“) und von Verhaltensauffälligkeiten wie Autoaggression, Aufmerksamkeitsstörung und Hypersexualität. Eine 1998 durchgeführte standardisierte Befragung von 64 Tourette-Patienten ergab, dass von 17 Patienten, die jemals Marihuana (gelegentlich oder regelmäßig) konsumiert hatten, 14

(82%) eine Symptomverbesserung nach dem Konsum empfanden. Die Patienten berichteten über eine Abnahme oder sogar ein vollständiges Sistieren der Tics und des „premonitory feeling“ sowie einer Verbesserung von Zwangssymptomen (16).

Bei einem einzelnen Patienten führte die Einmalgabe von 10 mg delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) zu einer mehrere Stunden anhaltenden Tic-Reduktion um 80% sowie einer Verbesserung von Aufmerksamkeit und Reaktionszeit (17).

Diese vorläufigen Ergebnisse konnten in einer randomisierten placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie bestätigt werden, in der 12 erwachsene TS-Patienten einmalig mit 5 – 10 mg Δ^9 -THC behandelt wurden (18, 19). Im Vergleich zur Placebogabe trat nach Gabe von Δ^9 -THC eine signifikante Abnahme von Tics und Zwängen ein. Fünf Patienten gaben Nebenwirkungen an wie Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel, Angst, Licht- und Geräuschempfindlichkeit, Müdigkeit, Heiterkeit, Konzentrationsschwäche, Gangunsicherheit, Zittern, Mundtrockenheit und Hitzegefühl. Schwerwiegende oder länger anhaltende Nebenwirkungen traten nicht auf. In gleichzeitig durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen fanden sich nach Δ^9 -THC-Behandlung im Vergleich zur Placebogabe keine Veränderungen hinsichtlich selektiver und geteilter Aufmerksamkeit, Langzeit-, Kurzzeit- und visuellem Gedächtnis, Lernleistung, allgemeinem Leistungsniveau, kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit, Reaktionszeit, Konzentration und Depression.

Die bisher umfangreichste placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zur Untersuchung der Wirkung von Δ^9 -THC auf das Tourette-Syndrom schloss 24 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 6 Wochen ein. Selbst- wie auch Fremdbeurteilungsskalen zeigten eine signifikante Tic-Abnahme nach Behandlung mit bis zu 10 mg Δ^9 -THC. Fünf Patienten in der Verumgruppe (und drei in der Placebogruppe) gaben leichte Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel und Benommenheitsgefühl an. In neuropsychologischen Tests konnte keine Veränderung von unmittelbarer verbaler und visueller Gedächtnisspanne sowie geteilter Aufmerksamkeit durch Δ^9 -THC nachgewiesen werden. Verhaltenssymptome wie Angst, Depression und Zwang blieben dieser Studie zufolge ebenfalls unbeeinflusst (20, 21).

In einer Einzelfallstudie konnte kürzlich ein günstiger Behandlungseffekt durch die Kombination eines atypischen Neuroleptikums (Amisulprid) mit Δ^9 -THC nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Tic-unterdrückenden Wirkung war die Kombinationstherapie einer Monotherapie deutlich überlegen. Ob dies auf eine Wechselwirkung innerhalb des dopaminergen Systems oder aber eine Verstärkung der GABAergen Hemmung

zurückzuführen ist, muss derzeit offen bleiben (22). Bereits 1984 konnte in Tierexperimenten ein vergleichbarer Effekt mit einer Zunahme einer Neuroleptika-induzierten Hypokinese durch Cannabinoide nachgewiesen werden (23).

Unter den Bewegungsstörungen ist das Tourette-Syndrom die Erkrankung, für die die umfangreichsten Daten hinsichtlich des Behandlungseffektes von Cannabinoiden vorliegen. Auch wenn diese Ergebnisse noch als vorläufig bezeichnet werden müssen, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass Cannabinoide in der Behandlung des Tourette-Syndroms wirksam sind, und möglicherweise neben einer Abnahme der Tics und des den Tics vorangehenden Vorgefühls auch zu einer günstigen Beeinflussung verschiedener Verhaltenssymptome führen. Derzeit ist ungeklärt, welche Untergruppen von Tourette-Patienten besonders von einer derartigen Behandlung profitieren und warum bei manchen Patienten kein Behandlungseffekt zu verzeichnen ist. Aufgrund dieser Ergebnisse kann vermutet werden, dass dem endogenen Cannabinoidrezeptor-System eine Bedeutung in der Pathogenese des Tourette-Syndroms zukommt.

Morbus Huntington und andere choreatische Bewegungsstörungen

Die Huntington-Krankheit (M. Huntington) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung mit autosomal dominantem Erbgang. Das klinische Bild ist nicht nur durch choreatische Hyperkinesen (seltener auch andere Bewegungsstörungen wie Dystonie, Parkinsonismus und Ataxie), sondern auch durch eine zunehmende Persönlichkeitsveränderung und kognitive Störungen gekennzeichnet.

Neuropathologisch findet sich eine ausgeprägte Degeneration sogenannter „medium size spiny neurons“ im Striatum. In der Frühphase degenerieren zunächst striatale GABA- und Enkephalin-exprimierende Neurone, die zum GPI projizieren, im späteren Erkrankungsverlauf auch GABAerge-Substanz P-enthaltende Neurone, die vom Striatum zum Globus pallidus medialis (GPM) verlaufen. Erst seit kurzem ist bekannt, dass der Degeneration dieser „medium size spiny neurons“ eine ausgeprägte Degeneration von Cannabinoidrezeptoren in der SNr und im GPI vorausgeht (8, 24, 25). In einem Tiermodell der Huntington-Krankheit konnte zudem gezeigt werden, dass parallel zur Degeneration der CB1-Rezeptoren Konzentrationsänderungen der Endocannabinoide Anandamid und 2-AG eintreten mit verminderter Konzentration im Striatum und erhöhten Spiegeln in der SN (26). Derzeit ist ungeklärt, welche Bedeutung dem CB1-Rezeptoruntergang in der Pathogenese zukommt und in welcher Weise hierdurch die klinische Symptomatik beeinflusst wird.

Eine ursächliche Behandlung des M. Huntington ist nicht bekannt. Gegenwärtig stellen Dopaminrezeptor-Antagonisten die wirksamste symptomatische Therapie zur Unterdrückung choreatischer Hyperkinesen dar. Nicht nur wegen der häufig eintretenden Nebenwirkungen bleibt die Therapie unbefriedigend.

In einer offenen unkontrollierten Studie mit 4 Huntington-Patienten zeigte sich durch eine Behandlung mit Cannabidiol (CBD) eine Verminderung der choreatischen Hyperkinesen (27). Eine placebo-kontrollierte Folgestudie mit 15 Patienten (10 mg CBD/kg/Tag über 6 Wochen) ergab jedoch keinen positiven Behandlungseffekt (28). In einer offenen unkontrollierten Einzelfallstudie trat nach einmaliger Behandlung mit 1,5 mg Nabilon eine erhebliche Zunahme der Chorea ein, die mehr als 24 Stunden andauerte (29).

Eine abschließende Beurteilung dieser Ergebnisse ist derzeit nicht möglich. Es ist zu vermuten, dass Cannabinoide in unterschiedlichen Erkrankungsstadien – in Abhängigkeit von der Ausprägung der CB1-Rezeptor-Degeneration - unterschiedliche klinische Effekte hervorrufen.

Neben der Huntington-Krankheit sind zahlreiche andere Erkrankungen bekannt, die mit einer choreatischen Bewegungsstörung einhergehen können (u.a. hereditäre Erkrankungen, Infektionen und immunologische Erkrankungen (einschließlich der Chorea Sydenham), Medikamenten-induzierte Chorea, metabolische Störungen). Unabhängig von der jeweiligen Ursache wird angenommen, dass choreatische Bewegungsstörungen auf eine Fehlfunktion des Striatum, Pallidum und des Nucleus subthalamicus zurückzuführen sind. Ob Cannabinoide zu einer Reduktion der Chorea im Rahmen einer dieser Erkrankungen führen, wurde bisher nicht untersucht.

Dystonie

Dystone Bewegungsstörungen sind durch anhaltenden Muskelkontraktionen, die häufig zu verzerrenden und abnormen Haltungen führen, gekennzeichnet. Ätiologisch können sehr unterschiedliche Erkrankungen zu dystonen Hyperkinesen mit unterschiedlichem Verteilungsmuster führen. Pathogenetisch liegt den Dystonien wahrscheinlich eine Funktionsstörung innerhalb der Basalganglien – und dort insbesondere im Putamen - und im Thalamus zugrunde.

Eine ursächliche Therapie der Dystonien ist nicht bekannt. Die symptomatische Behandlung erfolgt bei fokalen Dystonien häufig mit lokalen Botulinumtoxin-A Injektionen. Daneben können Anticholinergika und Benzodiazepine zu einer Symptomreduktion führen.

Im Tiermodell konnte bei dystonen Hamstern durch den Cannabinoidrezeptor-Agonisten (+)-WIN 55,212-2 eine Verminderung dystoner Bewegungen erzielt werden (30). Bei dystonen Ratten führte CBD zu einer Verbesserung des Torticollis spasmodicus (cervicale Dystonie) (31).

In Einzelfallberichten wurden günstige Behandlungseffekte mit CBD bei verschiedenen Dystonieformen (Meige-Syndrom, cervicale Dystonie, generalisierte Torionsdystonie) beschrieben (32, 33). Eine unkontrollierte Studie an 5 Patienten mit generalisierter oder fokaler Dystonie ergab eine 20 bis 50%ige Reduktion der Bewegungsstörungen nach Behandlung mit 100 – 600 mg CBD/Tag über 6 Wochen (34).

Die Beurteilung dieser positiven, jedoch lediglich auf Fallberichten und einer kleinen unkontrollierten Untersuchung beruhenden Ergebnisse muss mit Zurückhaltung erfolgen. Da insbesondere die Behandlung generalisierter Dystonien derzeit als unbefriedigend zu bezeichnen ist, sollten diese Behandlungsergebnisse in kontrollierten Studien überprüft werden.

M. Parkinson und Parkinson-Syndrome (Hypokinetische Bewegungsstörungen)

Die Parkinson-Krankheit (M. Parkinson) ist eine progressiv verlaufende neurodegenerative Erkrankung ungeklärter Ursache. Das klinische Bild ist durch die Symptomkonstellation Bradykinese, Rigidity, Ruhetremor und Störung gleichgewichtsregulierender Haltereфлекse gekennzeichnet. Pathophysiologisch findet sich ein Verlust dopaminerger Neurone im Striatum. Differentialdiagnostisch ist die Parkinson-Krankheit von verschiedenen sekundären Parkinson-Syndromen abzugrenzen. Die Behandlung der Parkinson-Krankheit erfolgt symptomatisch. Als effektivstes Medikament ist L-Dopa zu bezeichnen. Daneben werden Dopaminagonisten, MAO-B- und COMT-Hemmer, Anticholinergika und zunehmend häufig auch chirurgische Verfahren eingesetzt. Eine wirksame Behandlung der sekundären Parkinson-Syndrome ist nicht bekannt.

In einem Tiermodell der Parkinson-Krankheit (Reserpin-behandelte Ratten) wurde im GP ein siebenfach erhöhter Endocannabinoid-Spiegel gemessen, welcher während der Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten parallel zur klinischen Besserung der Bewegungsarmut abfiel

(35). Die Autoren folgerten daraus, dass eine funktionelle Verknüpfung zwischen dem endogenen Cannabinoidrezeptor-System und dem dopaminergen System bestehen müsse. Im gleichen Tiermodell konnte zudem eine verminderte CB1-Rezeptor mRNA-Expression nachgewiesen werden (36). In einem anderen Tiermodell der Parkinson-Krankheit (6-Hydroxydopamin-behandelte Ratten) führte die Langzeitbehandlung mit L-DOPA zu einer Zunahme der striatalen Cannabinoid CB1-Rezeptor mRNA-Expression. Somit kann angenommen werden, dass die Behandlung des M. Parkinson mit L-Dopa zu Veränderungen innerhalb des Cannabinoidrezeptor-Systems führt (37). Ferner ist aus Tiermodellen bekannt, dass die durch Dopamin D2-Rezeptoragonisten verminderte Akinesie durch Cannabinoide wieder verstärkt wird (38).

In einer offenen nicht kontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von CBD in der Behandlung der Dystonie wurde bei 2 Patienten, bei denen zusätzlich ein „Parkinsonismus“ bestand, eine Verschlechterung der Akinese und des Ruhetremors beobachtet, während sich die dystonen Bewegungen besserten (34). In einer offenen Studie an 5 Patienten mit M. Parkinson konnte nach Rauchen einer Marihuanazigarette keinerlei Symptomveränderung festgestellt werden (39).

Aufgrund der tierexperimentellen Daten wurde vorgeschlagen, dass Cannabinoidrezeptor-Antagonisten eine wirksame Behandlung des M. Parkinson darstellen könnten. (36). Klinische Studien mit diesen Substanzen wurden bisher nicht durchgeführt.

Levodopa-induzierte Dyskinesien bei M. Parkinson

Levodopa-induzierte Dyskinesien, das heißt durch eine langjährige Behandlung mit L-Dopa hervorgerufene Hyperkinesen, stellen in der Behandlung des M. Parkinson ein erhebliches Problem dar. Bereits 1985 wurde darüber berichtet, dass die Behandlung mit CBD bei einem einzelnen Patienten mit M. Parkinson zu einer Abnahme dieser Dyskinesien geführt habe (40). In einer placebokontrollierten doppelblinden Cross-over-Studie an 7 Patienten mit M. Parkinson konnte diese Beobachtung bestätigt werden: nach oraler Behandlung mit Nabilon (0,03 mg/kg) trat eine signifikante Reduktion der Levodopa-induzierten Dyskinesien ein ohne gleichzeitige Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik (41). Im Tierexperiment (MPTP-behandelte Primaten) führte überraschenderweise auch die Behandlung mit einem Cannabinoidrezeptor-Antagonisten (SR141716A) zu einer Abnahme Levodopa-induzierter Dyskinesien (42). Die Autoren dieser Studien vermuten, dass Nabilon durch eine Verminderung der GABA-Wiederaufnahme im GPl zu einer klinischen Verbesserung Levodopa-induzierter Dyskinesien führt, während CB1-Antagonisten primär im GPM wirken

und dort über eine verminderte GABA-Freisetzung ebenfalls einen antidyskinetischen Effekt ausüben (41).

Da bis heute keine wirksame Pharmakotherapie Levodopa-induzierter Dyskinesien zur Verfügung steht, sollten diese vielversprechend erscheinenden Behandlungsergebnisse mit Cannabinoiden in weiteren Studien mit größeren Patientenzahlen überprüft werden.

Tremor

Unter Tremor wird eine rhythmische, unwillkürliche und oszillierende Bewegung eines Körperteils verstanden. Die Klassifikation richtet sich nach der Ätiologie oder den Untersuchungs- bzw. Aktivierungsbedingungen des Tremors. Wahrscheinlich kann ein Tremor durch eine Störung in verschiedenen Hirnregionen ausgelöst werden (cerebraler Cortex, Basalganglien, Mittelhirn, Kleinhirn, untere Olive, Rückenmark). Die medikamentöse Therapie ist sowohl von der Ätiologie als auch der Tremorform abhängig.

Zur Frage der Wirksamkeit von Cannabinoiden in der Behandlung des Tremors liegen insbesondere bei der Multiplen Sklerose (MS) Untersuchungen vor. Tremor ist ein häufiges Symptom der MS und beruht hier meist auf einer Kleinhirnschädigung. Eine 1997 durchgeführte Befragung von 112 MS-Patienten ergab, dass Cannabiskonsum bei vielen dieser Patienten neben einer Verbesserung verschiedener anderer Symptome auch eine Abnahme des Tremors bewirkt (43). In einer einfachblinden placebokontrollierten Untersuchung führte die Behandlung mit 5 – 15 mg Δ^9 -THC bei 2 von 8 MS-Patienten zu einer deutlichen Besserung eines stark behindernden Tremors (44). In einer Einzelfallstudie trat bei einem 30jährigen MS-Patienten während des Rauchens einer Marihuanazigarette eine Abnahme des Aktionstremors der Hand ein, was auch in gleichzeitig durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen belegt werden konnte (45).

Im Gegensatz dazu scheint bisherigen Berichten zufolge die Behandlung des Ruhetremors bei M. Parkinson und anderen Parkinson-Syndromen mit Cannabinoiden nicht erfolgreich zu sein (39, 41, 46).

Aufgrund der wenigen vorliegenden Untersuchungsergebnisse kann bisher nicht beurteilt werden, ob Cannabinoide sinnvoll in der Therapie des Tremors eingesetzt werden können. Möglicherweise kann hierzu eine vor kurzem in England begonnene Studie, die die Wirksamkeit sowohl eines Cannabisextraktes als auch von reinem Δ^9 -THC gegenüber Placebo an 660 MS-Patienten untersucht, weiteren Aufschluß erbringen.

Nebenwirkungen

Wie andere wirksame Medikamente sind auch Cannabispräparate nicht frei von Nebenwirkungen. In den zitierten Studien wurden Nebenwirkungen in unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben. Mehrheitlich wurden als unerwünschte Effekte Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schwindel, Benommenheitsgefühl, Blutdruckabfall, Angst oder Desorientiertheit angegeben. Es ist davon auszugehen, dass diese Nebenwirkungen dosisabhängig sind und in höherem Lebensalter häufiger eintreten. Über Langzeitnebenwirkungen kann aufgrund der derzeitigen Studienlage keine Aussage getroffen werden. Es ist sicherlich nicht ohne weiteres zulässig, mögliche Langzeiteffekte, wie sie zum Teil in Untersuchungen an gesunden Marihuanakonsumenten beschrieben wurden, auf eine kontrollierte Behandlung von Patienten mit einzelnen Cannabinoiden zu übertragen. Es gibt Hinweise darauf, dass reines Δ^9 -THC nebenwirkungsreicher ist als ein standardisierter Cannabisextrakt oder eine Kombination von Δ^9 -THC mit anderen Cannabinoiden wie CBD. Letzteres ist nicht psychoaktiv wirksam und hat vermutlich eine anxiolytische Wirkung. Studien, die die Wirkung und Verträglichkeit von reinem Δ^9 -THC mit anderen Cannabinoiden vergleichen, fehlen bisher.

Das „Institute of Medicine“ in Washington/USA stellte zur Frage der Nebenwirkungen von Cannabinoiden 1999 fest: „Marihuana ist keine vollständig harmlose Substanz. Es ist ein wirkungsvolles Medikament mit einer Vielzahl von Wirkungen. Die Nebenwirkungen sind jedoch, mit Ausnahme der Schädigungen durch das Rauchen, innerhalb des Bereichs, der auch für andere Medikamente toleriert wird.“

Zusammenfassung

Es ist als wissenschaftlich erwiesen anzusehen, dass dem zentralen Cannabinoidrezeptor-System eine bedeutsame Rolle in der Bewegungskontrolle zukommt. Ob oder in welcher Form aus einer Fehlfunktion dieses Systems eine Störung von Spontan- oder Willkürmotorik resultiert, ist bisher nicht bekannt. Es gibt begründete Hinweise darauf, dass Cannabinoide in der Behandlung verschiedener hyperkinetischer Bewegungsstörungen wirksam sind. Kleine kontrollierte Studien lassen dies derzeit insbesondere für Tics im Rahmen des Tourette-Syndroms und Levodopa-induzierte Dyskinesien bei M. Parkinson annehmen. Ob einzelne Cannabinoide wie Δ^9 -THC und CBD - in Monotherapie oder Kombination – einer Behandlung mit einem standardisierten Cannabisgesamtpflanzenextrakt überlegen sind, ist bisher nicht geklärt. Es ist ebenfalls nicht bekannt, ob unterschiedliche Darreichungsformen (oral, inhalativ, rektal) in der Behandlung von Bewegungsstörungen zu unterschiedlichen

Ergebnissen führen. Pharmakokinetik und -dynamik unterscheiden sich erheblich in Abhängigkeit von der Applikationsweise. Cannabinoidrezeptor-Antagonisten ebenso wie Substanzen, die die Synthese, Wiederaufnahme oder den Metabolismus von Endocannabinoiden beeinflussen, sind in der Behandlung von Bewegungsstörungen beim Menschen bisher nicht zur Anwendung gekommen. Insbesondere bei hypokinetischen Störungen, aber möglicherweise auch bei M. Huntington könnten derartige Substanzen zu einer Symptomverbesserung führen. Bereits heute ist davon auszugehen, dass Cannabinoide eine Erweiterung des therapeutischen Spektrums in der Behandlung von Bewegungsstörungen darstellen werden.

Literatur

- 1.) Fankhauser M. Cannabis in der westlichen Medizin. In: Grotenhermen F (ed), Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Verlag Hans Huber, Bern, 2001: 57-71
- 2.) Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc 1964;86:646-648
- 3.) ElSohly MA. Chemische Bestandteile von Cannabis. In: Grotenhermen F (ed), Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Verlag Hans Huber, Bern, 2001: 45-55
- 4.) Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacol Ther 1997;74:129-180
- 5.) Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC. Cannabinoid receptor localization in brain. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1932-1936
- 6.) Maneuf YP, Nash JE, Crossman AR, Brochie JM. Activation of the cannabinoid receptor by delta 9-tetrahydrocannabinol reduces gamma-aminobutyric acid uptake in the globus pallidus. Eur J Pharmacol 1996;308:161-164
- 7.) Wickens AP, Pertwee RG. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on circling in rats induced by intranigral muscimol administration. Eur J Pharmacol 1995;282:251-254
- 8.) Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. Neuroscience 2000;97:505-519
- 9.) Rodriguez de Fonseca F, Martin Calderon JL, Mechoulam R, Navarro M. Repeated stimulation of D1 dopamine receptors enhances (-)-11-hydroxy-delta 8-tetrahydrocannabinol-dimethyl-heptyl-induced catalepsy in male rats. Neuroreport 1994;5:761-765
- 10.) Souilhac J, Poncelet M, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G, Soubrie P. Intrastriatal injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. Pharmacol Biochem Behav 1995;51:3-7
- 11.) Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. Nat Neurosci 1999;2:358-363
- 12.) Gerdeman G, Lovinger DM. CB1 cannabinoid receptor inhibits synaptic release of glutamate in rat dorsolateral striatum. J Neurophysiol 2001;85:468-471

- 13.) Sanudo-Pena MC, Walker JM. Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat. *J Neurophysiol* 1997;77:1635-1638
- 14.) Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's Syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:444-445
- 15.) Hemming M, Yellowlees PM. Effective treatment of Tourette's syndrome with marijuana. *J Psychopharmacol* 1993;7:389-391
- 16.) Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: Possible role in pathophysiology of Gilles de la Tourette-syndrome. *Acta Psychiat Scand* 1998;98:502-506
- 17.) Müller-Vahl KR, Schneider U, Kolbe H, Emrich HM. Treatment of Tourette-Syndrome with delta-9-Tetrahydrocannabinol. *Am J Psychiatry* 1999;156:495
- 18.) Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Treatment of Tourette-Syndrome with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). *Pharmacopsychiatry* (in press)
- 19.) Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Influence of delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) treatment of Tourette-Syndrome on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:19-24
- 20.) 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. (submitted for publication)
- 21.) Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette-Syndrome with Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): no influence on neuropsychological performance. (submitted for publication)
- 22.) Müller-Vahl K, Schneider U, Emrich HM. Combined Treatment of Tourette-Syndrome with Δ^9 -THC and dopamine receptor antagonists. *JCANT* (in press)
- 23.) Moss DE, Montgomery SP, Salo AA, Steger RW.984. Tetrahydrocannabinol effects on extrapyramidal motor behaviors in an animal model of Parkinson's disease. In: Agurell S, Dewey WL, Willette RE (eds), *The Cannabinoids: chemical, pharmacologic, and therapeutic aspects*, Academic Press, New York, 1984:815-828
- 24.) Glass M, Faull RL, Dragunow M. Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience* 1993;56:523-527
- 25.) Richfield EK, Herkenham M. Selective vulnerability in Huntington's disease: preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Ann Neurol* 1994;36:577-584

- 26.) Lastres-Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A, Fernandez-Ruiz J, Di Marzo V. Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 2001;12:2125-2129
- 27.) Sandyk R, Consroe P, Snider SR, Bliklen D. Preliminary trial of cannabidiol in Huntington's disease. In: Chester G, Consroe P, Musty R, (eds), *Marijuana: an international research report*. National campaign against drug abuse monograph series, no. 7. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1988:157-162
- 28.) Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K, Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:701-708
- 29.) Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM. Nabilone deteriorates choreatic movements in Huntington's disease. *Mov Disord*, 1999;14:1038-1040
- 30.) Richter A, Loscher W. (+)-WIN 55,212-2, a novel cannabinoid receptor agonist, exerts antidystonic effects in mutant dystonic hamsters. *Eur J Pharmacol* 1994;264:371-377
- 31.) Consroe P, Musty R, Conti L. Effects of cannabidiol in animal models of neurological functions. In: Chester G, Consroe P, Musty R, (eds). *Marijuana: an international research report*. National campaign against drug abuse monograph series, no. 7. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1988:147-152
- 32.) Snider SR, Consroe P. Treatment of Meige's syndrome with cannabidiol. *Neurology* 1984;34(Suppl):147
- 33.) Sandyk R, Snider SR, Consroe P, Elias SM. Cannabidiol in dystonic movement disorders. *Psychitry Res* 1986;18:291
- 34.) Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986;30:277-282
- 35.) Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, Crossman AR, Brotchie JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2000;14:1432-1438
- 36.) Silverdale MA, McGuire S, McInnes A, Crossman AR, Brotchie JM. Striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression is decreased in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2001;169:400-406
- 37.) Zeng BY, Dass B, Owen A, Rose S, Cannizzaro C, Tel BC, Jenner P. Chronic L-DOPA treatment increases striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci Lett* 1999;276:71-74

- 38.) Maneuf YP, Crossman AR, Brotchie JM. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 reduces D2, but not D1, dopamine receptor-mediated alleviation of akinesia in the reserpine-treated rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997;148:265-270
- 39.) Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for Parkinsonian tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:436
- 40.) Snider SR, Consroe P. Beneficial and adverse effects of cannabidiol in a Parkinson patient with sinemet-induced dystonic dyskinesia. *Neurology* 1985;35(Suppl):201
- 41.) Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JPR, Crossman AR, Brotchie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology* 2001;57:2108-2111
- 42.) Brotchie JM. The neuronal mechanisms underlying levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;47(suppl1):S105-114
- 43.) Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997;38:44-48
- 44.) Clifford DB. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1983;13:669-671
- 45.) Meinck HM, Schönle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol* 1989;236:120-122
- 46.) Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998;5:534-551

Glossar

AEA	Arachidonylethanolamid, Anandamid, Endocannabinoid
2-AG	2-Arachidonoylglycerol, Endocannabinoid
Anandamid	endogener Ligand des Cannabinoidrezeptors
Cannabis sativa L.	Hanfpflanze
Cannabinoid	Cannabinoidrezeptor-Liganden (natürliche Phytocannabinoid des Hanfs und synthetische Liganden)
CB1-Rezeptor	überwiegend zentral gelegener Cannabinoidrezeptor
CB2-Rezeptor	peripher gelegener Cannabinoidrezeptor
CBC	Cannabichromen, Cannabinoid-Subklasse
CBD	Cannabidiol, Cannabinoid-Subklasse
CBG	Cannabigerol, Cannabinoid-Subklasse
CBN	Cannabinol, Cannabinoid-Subklasse
Dronabinol	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol
Δ^9 -THC	Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, Cannabinoid-Subklasse, wichtigster psychotroper Inhaltsstoff der Hanfpflanze
Endocannabinoid	endogene Liganden des Cannabinoidrezeptors
Haschisch	Cannabisharz
Marijuana	Cannabiskraut, getrocknete Blätter und Blüten des Drogenhanfs
Marinol®	synthetisches Dronabinol-Präparat
Nabilon	klassischer synthetischer THC-Abkömmling mit leicht veränderter Molekülstruktur (Ketocannabinoid)
SR141716A	oral wirksamer CB1-selektiver Cannabinoidrezeptor-Antagonist