

Ein Referat von Alexander Herrmann,
 Institut für Pharmakologie u. Klinische Pharmakologie
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Cannabis

Ein Rauschmittel auf dem Weg zum Arzneimittel?

› • |

Allgemeines

Hanf (*Cannabis sativa*) wird aufgrund des Wirkstoffgehaltes in zwei Typen unterteilt, den Faser- und den Drogentyp. Der Fasertyp wird als landwirtschaftliche Nutzpflanze angebaut und ist Ausgangsstoff einer großen Palette von Produkten wie z.B. Textilien, Seile und Dichtungsmaterial. Die Faser zeichnet sich durch extreme Belastbarkeit aus, so sind z.B. aus Hanf gefertigte Jeans strapazierfähiger und haltbarer als solche aus Baumwolle. Der Faserhanf ist nahezu frei von psychoaktiven Inhaltsstoffen. Dennoch müssen Landwirte den Anbau von Faserhanf eine Genehmigung der Bundesopiumstelle anzeigen und zertifizierter Saatgut verwenden (vgl. §24a, Anlage I BTMG).

Der Drogentyp hingegen enthält die Rausch erzeugenden Cannabinoide, von denen das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) das wichtigste ist (Abb.1). Die psychoaktiven Inhaltsstoffe kommen nur in den weiblichen Pflanzen vor. Geerntet werden die Triebspitzen der blühenden Pflanze (Abb. 2), die an ihren Drüschuppen ein Harz absondert, welches besonders reich an THC ist (>5%). Das abgeriebene und gepresste Harz ist bekannt als Haschisch (Tab. 1, Abb.3). Haschisch ist eine feste, klebrige, harzige Masse mit typischem Geruch. Die Farbe schwankt je nach Provenienz von hellgrün bis schwarz. Durch Erhitzen wird Haschisch knetbar und kann mit den Fingern „zerbröseln“ werden. Beim Marihuana („Gras“) handelt es sich um die getrockneten und zerschnittenen Zweigspitzen der blühenden weiblichen Hanfpflanze (Abb. 3).

Anwendung und Rauschempfinden

Die verschiedenen Cannabisprodukte (Marihuana, Haschisch und Haschischöl) sind weltweit die am häufigsten konsumierten illegalen Drogen. Nach Angaben der Vereinten Nationen verwenden über 400 Millionen Menschen regelmäßig berauschende Hanfprodukte. In Deutschland wird die Konsumentenanzahl auf 3–4 Millionen geschätzt. Marihuana und Haschisch werden in der Regel mit Tabak gemischt und geraucht, Haschischöl wird auf Zigaretten geträu-

felt und geraucht. Cannabisprodukte können ebenfalls in einer Wasserpfeife geraucht werden, der abgekühlte und „gereinigte“ Rauch wird als angenehmer empfunden. Andere Möglichkeiten der Anwendung sind der Aufguss als Tee oder die Einnahme in Form von Haschischplättchen, sog. „Spacecakes“. Die berauschende Wirkung setzt am schnellsten nach dem Rauchen ein (10-15 min) und hält für ca. 3 Stunden an. Bei Erstkonsumenten werden meist nur unangenehme Wirkungen wie trockener Mund, beschleunigter Puls und Hustenreiz beobachtet, da sich die fettlöslichen Cannabinoide im Körperfett verteilen und ihre Bindungsstellen im Gehirn nicht in ausreichender Zahl erreichen. Bei wiederholter Anwendung treten folgende Wirkungen auf:

- Beruhigung und Entspannung, oder aber Ruhelosigkeit
- Wohlbefinden, Heiterkeit, aber auch Angst erzeugende Wirkungen
- Heißhunger auf Süßigkeiten
- Intensivierung von Sinneseindrücken, Sinnestäuschungen
- Lachkrämpfe
- Starker Durst (wegen des trockenen Mundes und Rachens)

Wirkungsweise (Pharmakologie)

Cannabinoide können wegen ihrer fettlöslichen Eigenschaften leicht aus dem Blut in das Gehirn übergehen. Dort greifen sie unter anderem an spezifischen Bindungsstellen, den Cannabinoidrezeptoren an. Seit der Entdeckung dieser Rezeptoren vor 11 Jahren (Matsuda et al., Nature 1990;346:561-564), die für keine der sonst bekannten neuronalen Überträgerstoffe (Transmitter) Rezeptoreigenschaften haben, hat man zwei Subtypen klassifiziert:

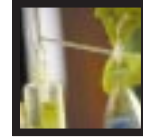
- Cannabinoid-1-Rezeptor CB1, hauptsächlich im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisiert
- Cannabinoid-2-Rezeptor CB2, hauptsächlich peripher lokalisiert

Die CB1-Rezeptoren des ZNS sind vornehmlich im Kleinhirn, Hippocampus und in der Großhirnrinde loka-



EIN REFERAT
 AUS DER
 PHARMAZEUTISCHEN
 WISSENSCHAFT

Cannabis



liert. Das Kleinhirn stellt die Kontrollstelle für Willkürmotorik und Stellreflexe dar. Im Hippocampus sind Riechzentrum und zentrale Funktionen des limbischen Systems lokalisiert, also die Regulation von Affekt- und Triebverhalten, sowie deren Verknüpfung mit vegetativen Organfunktionen. In der Großhirnrinde laufen alle Prozesse der Gedächtnisleistung und der kognitiven Informationsverarbeitung ab. Jedoch werden im wesentlichen keine Funktionen des Stammhirns beeinflusst, des entwicklungs geschichtlich ältesten Gehirnteils, welcher die Zentren der Erhaltung der Vitalfunktionen beinhaltet. Somit haben Cannabisprodukte eine eher geringe akute Toxizität; tatsächlich wurden bislang noch keine akuten Vergiftungsfälle mit unmittelbar tödlichem Ausgang beschrieben.

Pharmakologisch können folgende Cannabinoideffekte beschrieben werden:

- Stereospezifische und dosisabhängige Bindung an die Cannabinoidrezeptoren
- Verminderung der cAMP-Bildung durch Kopplung an ein inhibitorisches G-Protein

- Erhöhte Syntheserate von Dopamin und Noradrenalin
- Verminderte Freisetzung von Acetylcholin

Die Freisetzung von Dopamin im limbischen System wird mit einem euphorisierenden Effekt (Belohnungseffekt) in Zusammenhang gebracht. Der genaue Wirkungsmechanismus der Cannabinoide bzw. von THC ist bisher noch nicht geklärt. Dennoch haben die Cannabinoide eine Fülle von objektiv beschreibbaren Wirkungen (s. Kasten S. 12), die höchstwahrscheinlich nicht nur über die beiden bekannten Rezeptoren vermittelt werden. Bedingt durch die hohe Lipophilie der Cannabinoide kommt es zu einer gleichmäßigen Verteilung im gesamten Gehirn, so dass eine den Inhalationsnarkotika vergleichbare, membranstabilisierende Wirkung diskutiert wird. Durch die Anreicherung im Körper infolge regelmäßigen Konsums kommt es bei täglicher Einnahme nach 27 Tagen zur Kumulation, welche einen „Flash-Back“ verursachen kann. Cannabis beeinträchtigt über die Rauschphase hinaus das Kurzzeitgedächtnis und führt dosisabhängig weiterhin zu einer

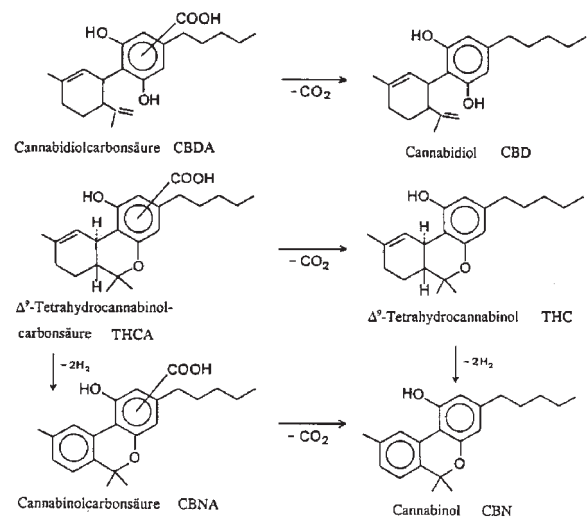


Abbildung 1: Hauptinhaltsstoffe von Cannabisprodukten (aus DAZ Nr. 43, 1992)

verminderten Merkfähigkeit im audiovisuellen Bereich. Die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen ist nach abendlichem Cannabiskonsum noch am nächsten Morgen beeinträchtigt. Folgen jahrelangen Rauchens von Cannabis sind u.a.:



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

FORTSETZUNG AUF SEITE 10

Fax-Formblatt



Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

Ihr Anliegen: _____



Chemie

PD Dr. K.-J. Schleifer
Fax: 0211-81-13847
Tel. 0211-81-12532
Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

Biologie

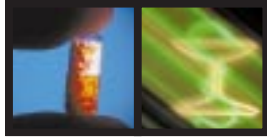
PD Dr. C. Passreiter
Fax: 0211-81-11923
Tel. 0211-81-14172
Email: passreit@uni-duesseldorf.de

Technologie

Prof. Dr. C. Leopold
Fax: 0341-4123007
Tel. 0341-4229745
Email: cleopold@uni-leipzig.de

Pharmakologie

PD Dr. G. Kojda
Fax: 0211-81-14781
Tel: 0211-81-12518
Email: kojda@uni-duesseldorf.de



>> FORTSETZUNG VON SEITE 9

**Abbildung 2: Junge Cannabispflanze**

- Verengung der Atemwege
- Steigerung der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms
- Störungen des Menstruationszyklus
- Schwächung der Infektabwehr

Wechselwirkungen mit anderen Sucht-/Arzneimitteln sind u.a.:

- Alkohol → additive Sedation
- Trizyklische Antidepressiva → Verstärkung der Tachykardie
- Opiate → Verstärkung von Halluzinationen und Ängstlichkeit

Einsatz von Cannabis als Arzneimittel

Erstmalige Erwähnung findet Cannabis bzw. Hanf ca. 3000 v. Chr. im Arzneibuch des chinesischen Kaisers Shen-Nung u.a. als Heilmittel bei Beri-Beri, Verstopfung, Frauenkrankheiten, Gicht, Malaria, Rheuma und Geistesabwesenheit. Auch psychotrope Eigenschaften werden erwähnt.

Die mittelalterlichen Kräuterbücher Europas beschreiben überwiegend die äußerliche Anwendung von Cannabis sativa. In Rezepturen für Balsame zur Heilung von Knochenbrüchen wird Hanf z.B. von Paracelsus verwendet.

Indischer Hanf wird erst im 19. Jh. als gesondertes Heilmittel mit euphorisierender Wirkung beschrieben, das bei Schlaflosigkeit, Neuralgien, Rheuma, Magen-Darmstörungen, Cholera, Tetanus, akuter Bronchitis, Asthma, drohendem Abort und Wehenschwäche eingesetzt wird.

Nachdem man als eine mögliche Zielstruktur für die Wirkung der Cannabinoide bzw. des THC die Cannabinoidrezeptoren gefunden hatte, begann die intensive Suche nach endogenen Liganden der Cannabinoidrezeptoren. Mittlerweile sind zwei solche Liganden bekannt. Es handelt sich um die strukturell eng verwandten Arachidonsäuremetaboliten Anandamid (Arachidonylethanolamin) und 2-Arachidonylglycerol.

Vergleichbar ist dieser Sachverhalt mit den Opioiden. Die Mohnpflanze, d.h. der Morphin produzierende Schlafmohn (*Papaver somniferum*) gehört zu den ältesten Kulturpflanzen der Menschheit. Die berauschende und schmerzstillende Wirkung des Opiums ist seit dem Altertum bekannt und erst 1806 gelang es Friedrich Wilhelm Sertürner aus Paderborn, das „schlafmachende Prinzip“ aus Opium zu isolieren, dem er den Namen Morphin nach Morpheus, dem griechischen Gott des Schlafes gab. Nachdem Goldstein 1973 spezifische Opioidrezeptoren nachgewiesen hatte, begann die Suche nach körpereigenen Liganden für diese Rezeptoren, denn es erschien unwahrscheinlich, dass alle Wirbeltiere spezifische Rezeptoren ausbilden, die allein auf hochwirksame Pflanzeninhaltsstoffe ansprechen. 1975 wurden dann in Gehirnschubstanz die Enkephaline und später die Endorphine als endogene Liganden der Opioidrezeptoren entdeckt.

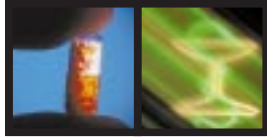
Einige der akuten Wirkungen (vgl. Kasten) werden derzeit auf ihre Tauglichkeit als therapeutisches Konzept geprüft bzw. haben bereits Einzug in die Therapie gefunden. So ist synthetisches THC unter dem INN-Namen Dronabinol als Marinol® in den USA zur Appetitsteigerung und gegen Übelkeit bei AIDS-Patienten zugelassen. Seit dem 1. Februar 1998 ist Dronabinol in Deutschland gemäß Anlage III der BTMVV verschreibungsfähig und Marinol® kann entsprechend § 73(3) AMG auf Verordnung importiert werden.

Cannabis wird zur unterstützenden Therapie bei Krebspatienten im fortgeschrittenen Stadium erprobt. Diese Patienten haben vergleichbar mit den AIDS-Patienten nur noch geringen Appetit. Neben der Appetitsteigerung wird die schmerzstillende Wirkung untersucht, die aber deutlich geringer ausgeprägt ist als beim Morphin. Eine entsprechende Studie ist 1999 mit 300 Krebspatienten an der Charité in Berlin durchgeführt worden, auf deren Ergebnisse man gespannt sein dürfte.

Eine weitere vielversprechende Indikation für den Einsatz von Cannabis ist die Behandlung von neuromuskulären Störungen bei der Multiplen Sklerose (MS) aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung der Cannabinoide. So ermöglicht beispielsweise das Rauchen eines „Joints“ MS-Kranken, die z.T. schwer behandelbaren und subjektiv sehr unangenehmen Beinkrämpfe zu lösen bzw. erträglicher zu machen. Entsprechende Studien an MS-Patienten sollen schon bald durchgeführt werden.

Eine interessante Option der Therapie mit Cannabis bzw. THC-haltigen Medikamenten ist das Tourette-Syndrom, bei dem die Erkrankten unter zwanghaften Tics leiden, die sie nicht kontrollieren können. Die Betroffenen spucken, zucken, schreien, stampfen, verdrehen die Augen, oder strecken plötzlich die Zunge heraus. Pathogenetisch weiss man nur wenig über die Erkrankung. Die Ursache liegt wahrscheinlich in einer Störung des Dopaminsystems, das ursächlich mit der Steuerung des Motorik verknüpft ist (vgl. Morbus Parkinson). Bis heute gibt es keine optimale





>> FORTSETZUNG VON SEITE 10

Behandlungsmöglichkeit des Tourette-Syndroms. An erster Stelle steht in Deutschland die Therapie mit Tiaprid (Tiapridex®), aber auch Neuroleptika wie Pimozid (Orap®) und Haloperidol (Haldol®) können eingesetzt werden. Ist ein Patient von Zwangsstörungen betroffen, kommen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie z.B. Fluoxetin (Fluctin®) oder das atypische Neuroleptikum Sulpirid (Dogmatil®) zum Einsatz. Berichte von Betroffenen zeigen aber, dass sie sich besser fühlen, wenn sie „gekiff“ haben (vgl. MS-Kranke). Eine plazebokontrollierte Studie ist bereits von der Medizinischen Hochschule Hannover mit Patienten, die am Tourette-Syndrom leiden,



Abbildung. 3: Cannabisprodukte: Haschisch und Marihuana

Tabelle 1: Gebräuchliche Haschischvarietäten

NAME	HERKUNFT	EIGENSCHAFTEN
Grüner Türke	Hochland der Türkei, Nordafrika, Kolumbien	Farbe: grünlich-grau
Roter Libanese	Libanon-Gebirge	Farbe: rötlich-braun; Harzgehalt doppelt so hoch wie beim grünen Türken
Schwarzer Afghane/		Farbe: schwarz, braun
Schimmel Afghane/	Indien, Pakistan, Afghanistan	Harzgehalt viermal so hoch wie beim grünen Türken
Dunkelbr. Pakistani		

durchgeführt worden. Die Ergebnisse sollen noch in diesem Jahr vorgelegt werden. Fortführende Informationen zum Tourette-Syndrom unter www.tourette.de. Bei allen Hoffnungen, die man in die Therapie mit cannabis- oder THC-haltigen Arzneimitteln setzt, sollte man aber bedenken, dass in der Regel jedes Arzneimittel auch unerwünschte Wirkungen haben kann. So ist z.B. bekannt, dass Cannabis depressive Zustände auslösen kann bzw. Depressionen verstärken kann. Angstzustände, die u.U. in regelrechten Panikattacken enden, wie sie nach dem Konsum von Haschisch auftreten, wurden unter einer Therapie mit Dronabinol beschrieben. Außerdem stellt die psychotrope Wirkung hier eine Nebenwirkung dar, die bei älteren Patienten ausgeprägter ist und als sehr unangenehm empfunden wird.

Ausblick

Die engagierte klinische Erprobung cannabishaltiger Arzneimittel könnte es ermöglichen, neue Therapieoptionen bei Erkrankungen zu bekommen, die heute nur wenig zufriedenstellend behandelt werden können. Die experimentell pharmakologische Forschung auf diesem Gebiet leistet einen Beitrag dazu, die Wirkungsweise der verschiedenen Cannabinoide bzw. der Anandamide verstehen zu lernen. Damit wäre in Zukunft die Entwicklung potentieller Arzneistoffe möglich. Der erfolgreiche Einsatz von Cannabisarzneimitteln unter kontrollierten Bedingungen sollte darüber hinaus nicht zu einem Wiederaufleben der gesellschaftspolitisch interessanten Debatte zur Legalisierung von Cannabisprodukten führen. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat zu diesem Sachverhalt erst vor kurzem in der Deutschen Apotheker Zeitung Stellung genommen (DAZ Nr. 18, 2001).

Curriculum Vitae

Alexander Hermann (Jg. 1973); Studium der Pharmazie von 1992-98 an den Universitäten Düsseldorf und Triest (Italien); 1999 Approbation zum Apotheker; seit 1999 Promotion bei Prof. Schrör am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Kontaktadresse

Alexander Hermann
 Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf
Alexander.Hermann@uni-duesseldorf.de



Akute Wirkungen

- Änderung von Sinneseindrücken und des Zeitgefühls
- Einschränkung kognitiver Fähigkeiten
- Sedation und Schläfrigkeit
- Senkung der Skelettmuskelspannung
- Antiemetische Wirkung
- Steigerung des Appetits
- Herzrasen
- Blutdrucksenkung
- Rötung der Augenbindehaut
- Senkung des Augeninnendrucks
- Bronchialerweiterung
- Mundtrockenheit
- Frösteln
- Immunsuppression

Akute toxische Wirkungen

- Panikattacken
- Delirium
- Wahnvorstellungen und Halluzinationen
- Manie

Chronische Wirkungen

- Psychische Abhängigkeit

Chronisch toxische Wirkungen

- Flash-Back, Echoeffekt (plötzlich wiederkehrender Rauschzustand ohne erneuten Konsum)

(modifiziert nach: G. Kojda: Pharmakologie/Toxikologie systematisch. 2. Auflage im Druck)