

GH Medical

Therapeutische Cannabinoide



GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner. Der Inhalt dieses Dokuments ist urheberrechtlich geschützt und darf in keiner Art und Weise reproduziert werden.



Bei GH Medical untersuchen wir Cannabinoide, ihre Rolle im menschlichen Körper und ihr Potenzial, Krankheiten vorzubeugen oder zu heilen.

© GH Medical, 2016. The contents of this document are protected by copyright and cannot be reproduced in any manner. Der Inhalt dieses Dokuments ist urheberrechtlich geschützt und darf in keiner Art und Weise reproduziert werden.

INDEX

Cannabis aus medizinischer Sicht	04
Das Endocannabinoidsystem schützt einige lebenswichtige Funktionen.	04
Was sind Cannabinoide?	05
Wie funktionieren Cannabinoide?	06
Cannabinoide können Symptome lindern order sogar Krankheiten heilen	09
'Waisen'- Cannabinoide mit unbekanntem Eigenschaften	10
Cannabinoidrezeptor Kategorien	10
Das Rauchen von Cannabis hat nur beschränkt einen therapeutischen Nutzen. Konzentrierte Cannabis-Extrakte sind erforderlich.	13
Cannabinoid - Rezeptor Aktivierungsmatrix für optimale Cannabinoid-Cocktails	15
Darreichungsform	16
Klinische Studien	16
Aussicht	18
Über den Author	18
Referenzen	19

Cannabis aus medizinischer Sicht

Dr. Joost Heeroma, (PhD)

Es ist vermutlich niemandem entgangen, dass Cannabis in der letzten Zeit sehr viel Medienaufmerksamkeit bekommen hat. In der Gesellschaft ändert sich die Meinung über Cannabis, von einer Einstiegsdroge zu einer universellen Medizin.

Was den meisten jedoch unbekannt ist, warum Cannabis auf einmal so viel positive Aufmerksamkeit bekommt.

Das Endocannabinoidsystem beschützt einige lebenswichtige Funktionen.

Der Grund für diese Revolution ist eine der jüngsten Entdeckungen der Biologie: Das Endocannabinoidsystem.

Das Endocannabinoidsystem ist es, was uns von einer Amöbe unterscheidet. Der menschliche Körper besteht aus hunderten Milliarden Zellen. Wir haben es dem Endocannabinoidsystem zu verdanken, dass wir nicht nur ein großer Klumpen Zellen sind, sondern präzise geformte, gut funktionierende menschliche Wesen.

Das Endocannabinoidsystem regelt einige der lebenswichtigsten Funktionen wie z.B.: Zellteilung, Stoffwechsel, Immunsystem und Gehirnaktivitäten. (Diagram 1)

Das Versagen der Kontrolle über Zellteilung kann zu Krebs oder zu degenerativen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington leiden.

Gleichzeitig muss der Energiehaushalt streng kontrolliert werden. Eine Fehlversorgung kann z.B. zu Anorexie oder Bulimie leiden. Es wurde bereits vor langer Zeit ein starker Zusammenhang zwischen Cannabis und dem Essverhalten vermutet. Die Wissenschaft deckt jetzt den zugrundeliegenden Mechanismus auf.

Für Zellen ist es lebenswichtig, zwischen eigen und fremd unterscheiden zu können. Versagen kann zu Autoimmunkrankheiten wie Morbus Crohn (Reizdarmsyndrom), Multiple Sklerose, Psoriasis (Schuppenflechte) oder schwächenden Entzündungen führen.

Schließlich erfordert intelligentes Leben genaue Kontrolle über Verhalten und Gehirnaktivitäten. Gelingt es nicht, diese Funktionen zu unterhalten, kann es zu Epilepsie, Autismus, Migräne, Schizophrenie oder Depressionen führen. Aus diesem Grund wurde Cannabis oftmals mit diesen Krankheiten in Verbindung gebracht. Wo früher Cannabis häufig als Ursache dieser Krankheiten genannt wurde, wird jetzt immer

Bei GH Medical untersuchen wir Cannabinoide, ihre Rolle im menschlichen Körper und ihr Potenzial, Krankheiten vorzubeugen oder zu heilen.

öfter anerkannt, dass Personen genetisch bedingt anfällig für genannte Krankheiten sind und sie sich tatsächlich selbst mit Cannabis behandeln, um diese Krankheiten bzw. deren Nebenwirkungen zu bekämpfen.

Zusammengefasst ergibt sich das Bild, dass scheinbar verschiedene Krankheiten eine gemeinsame Ursache haben: Ein Funktionsunfähiges oder gestresstes Endocannabinoidsystem.

Da Endocannabinoide in ihrer Funktionalität den pflanzlichen Cannabinoiden sehr ähnlich sind, können pflanzliche Cannabinoide genutzt werden, um das Endocannabinoidsystem zu beeinflussen und zu einer mentalen und physikalischen Ausgeglichenheit führen.

Was sind Cannabinoide?

Bevor wir genauer auf die therapeutischen Eigenschaften von Cannabinoiden eingehen, sollten wir erst betrachten, was Cannabinoide sind und wie sie in unser Stoffwechselsystem passen (Diagram 2).

Alles was wir konsumieren passiert irgendwann

den Citratzyklus, den zentralen Mittelpunkt in unserem Metabolismus. Im Citratzyklus wird unsere Nahrung in ihre Bestandteile aufgeschlüsselt und umstrukturiert. Hauptsächlich in Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel und Phosphor.

Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff reichen aus, um Kohlenhydrate zur Energieversorgung und Lipide zur Herstellung von Zellmembranen zu bilden.

Die Zugabe von Stickstoff, Schwefel und Phosphor generiert unsere genetische Information/DNA(DNS), sowie Zellaufbau/Proteine.

Diacylglycerol (DAG) ist eine der Hauptquellen für Lipide und Fettsäuren in unserem Körper, dies beinhaltet auch alle lipiden Cannabinoide¹. Nahrungsergänzung mit Omega-6 und im speziellen Omega-3 Fettsäuren wirkt gezielt auf diesen Punkt und erhöht das Cannabinoidlevel. Dies ist der Grund, dass Omega Fettsäuren so gesund sind.

Isopren ist einer der grundlegenden Bausteine für viele lebenswichtige Öle, aber auch für Cholesterin, Sexualhormone und pflanzliche Cannabinoide. Das Stapeln von Isopren-Einheiten ergibt Moleküle mit unterschiedlichen Funktionen: Beispielsweise bildet ein Isopren die Grundlage für den Geruch

¹ Mit Ausnahme von einer erst kürzlich entdeckten Klasse von Cannabinoiden, welche von Hemoglobin (Dem Sauerstofftransporteur in unserem Blut) abgeleitet werden.

von Birnen, Zwei Isoprene den Geruch von Menthol und drei für den Geruch von Ingwer (s.Diagram 2). Pflanzliche Cannabinoide bilden sich aus einem Hauptstrang von vier Isopreneinheiten. Sechs Einheiten formen Cholesterin und Sexhormone. Zehn Isopreneinheiten bilden Q10, welches oft in Kosmetika zur Verjüngung der Haut genutzt wird. Durch Zugabe von mehr Isopreneinheiten werden zähere Stoffe wie z.B. Latex gebildet, welches aus 30 Isopreneinheiten besteht.

Demnach sind Endocannabinoide und pflanzliche Cannabinoide natürliche Stoffe, die direkt abgeleitet von, oder aber kompatibel mit unserem Zellstoffwechsel sind und die strukturelle, sowie funktionelle Eigenschaften unserer Steroidhormone haben.

Wie funktionieren Cannabinoide?

Nachdem wir eine allgemeine Idee haben, was Cannabinoide sind können wir nun genauer betrachten, wie sie arbeiten.

Wenn eine Zelle aktiviert oder auf andere Art und Weise angemessen stimuliert wird, reagiert sie dadurch, dass sie Endocannabinoide aus Ihrer Plasmamembrane (Die lipide Zellwand, siehe Diagram 3) freisetzt.

Generell kann man sagen, je mehr Aktivität vorhanden ist, desto mehr Cannabinoide werden frei gesetzt und desto mehr Zielaktivitäten werden ausgeführt.

Dies ist auch der Fall für TRPV1 und CB1/2 auf Diagram 4, jedoch nicht für mTOR, welcher abnehmende Aktivitäten bei steigender Cannabinoid-Dosierung zeigt.

Bis heute wurden 18 Endocannabinoide entdeckt, welche an Cannabinoid-Rezeptoren andocken.

Ein Cannabinoid-Rezeptor kann mehrere Ziele haben (z.B.: CB1/2).

Dies ist Divergenz.

Andersrum können mehrere Cannabinoid-Rezeptoren das selbe Ziel haben und mehrere Ziele können den selben Prozess regeln (z.B.: Energieproduktion in Mitochondrien).

Dies ist Konvergenz.

Mit 18 Endocannabinoiden, 32 pflanzlichen Cannabinoiden und 42 Cannabinoid-Rezeptoren (siehe unten), kombiniert mit den Grundsätzen der Konvergenz und Divergenz bildet das Cannabinoidsystem ein Gewebe von tausenden biochemischen Interaktionen, welche das Leben in geregelten Bahnen verlaufen lassen.

Alle eingehenden Cannabinoidsignale informieren die Zelle über ihren Energystatus, sowie ihr Redoxpotential oder Stressfaktor.

Der Energiestatus wird durch das Verhältnis zwischen ATP (Adenosintriphosphat), der geladenen Version des universellen, natürlichen Energieträgers und ADP (Adenosindiphosphat), der ungeladenen Version bestimmt. Der Redox-Status wird festgelegt durch das Verhältnis von reduzierten und oxidierten Bestandteilen in einer Zelle.

Oxidierte Bestandteile beschädigen die Zelle und können selbst DNS beschädigen oder mutieren. Dies wird durch Anti-Oxidantien in unserer Nahrung verhindert.

Zufällig sind Cannabinoide die besten natürlichen Anti-Oxidantien.

Wenn ATP hoch ist, dann ist ADP niedrig und reduzierte und oxidierte Bestandteile sind ausgeglichen. Hierdurch wird ein Signal an den Zellkern geschickt, welches der Zelle mitteilt, dass alles in Ordnung ist und die Zelle mit ihrer Tätigkeit fortfahren kann (z.B.: Teilen oder Wachsen).

Das Endocannabinoidsystem beschützt einige lebenswichtige Funktionen

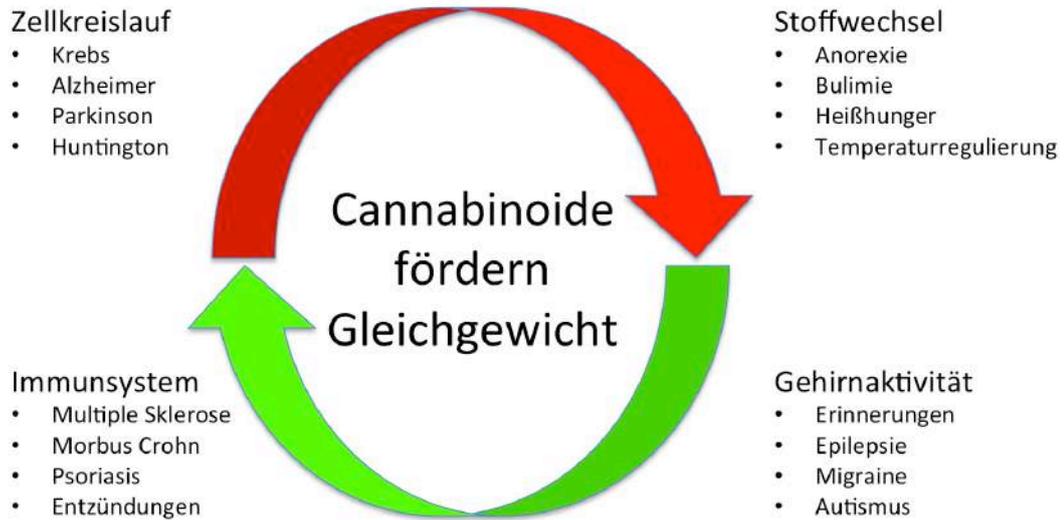


Diagram 1

CANNABINOIDS, TERPENES AND THEIR PLACE IN OUR METABOLIC WEB

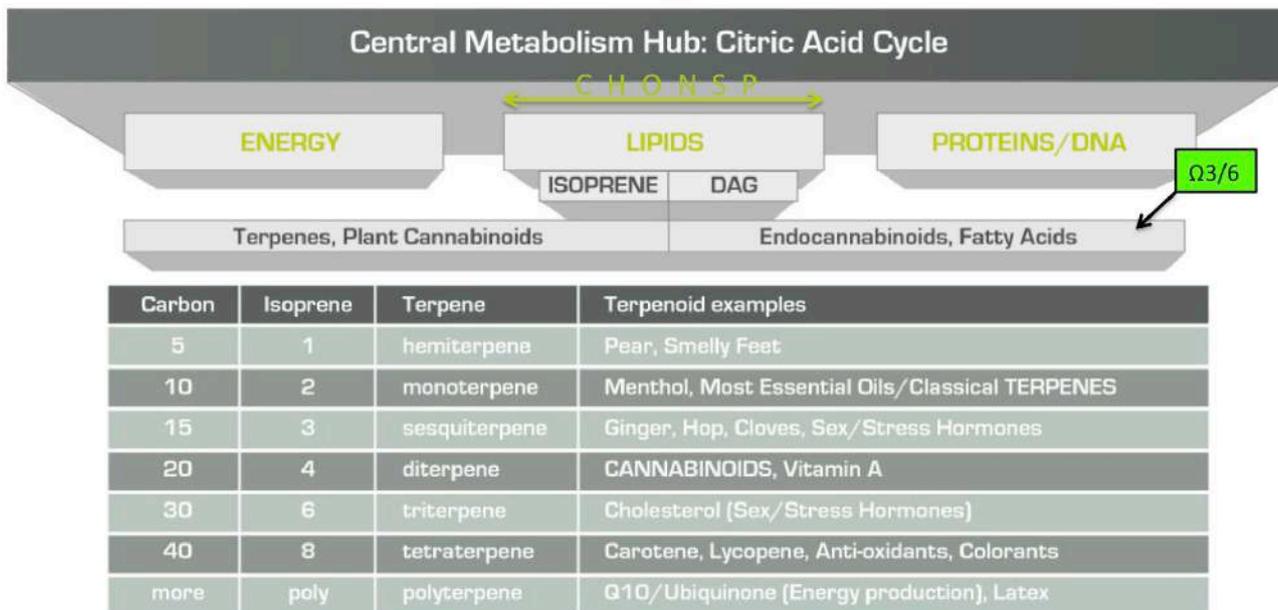


Diagram 2

How do cannabinoids work?

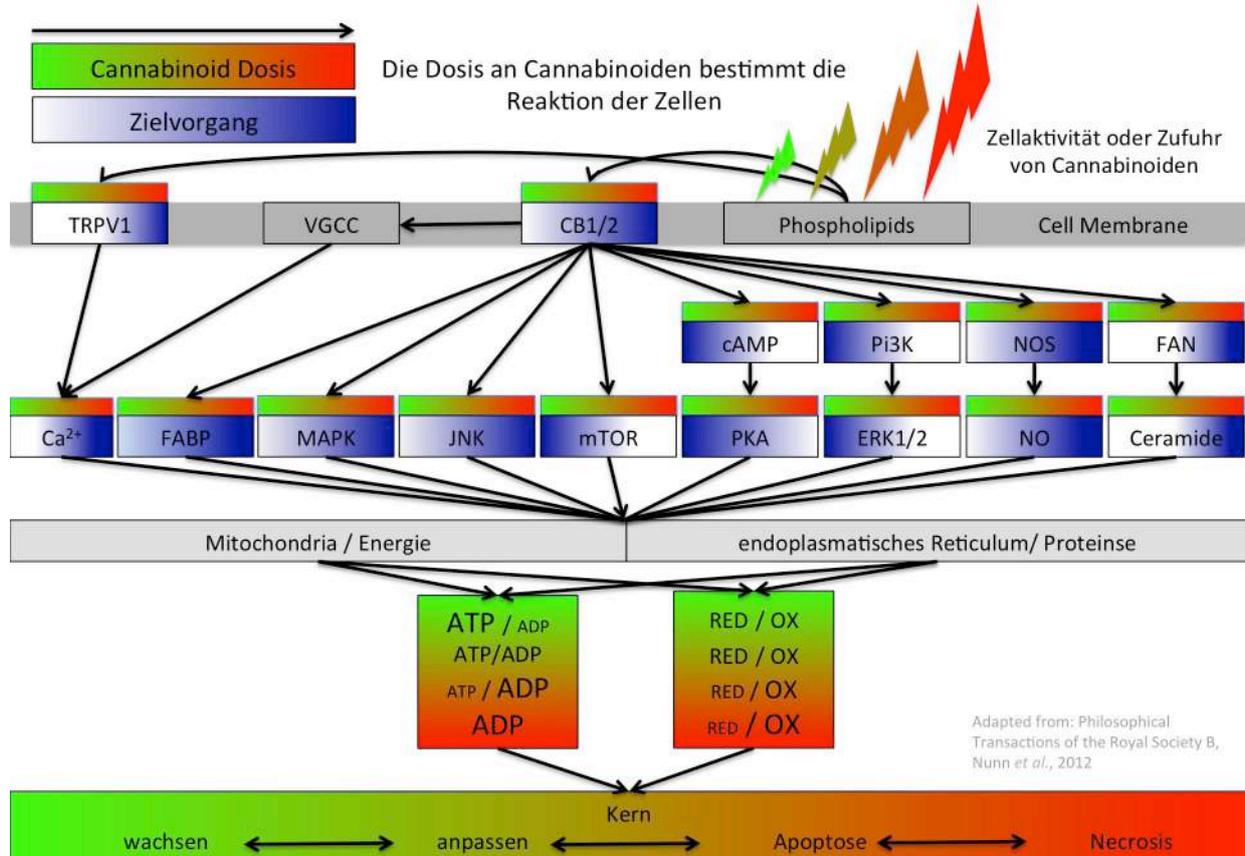


Diagram 3

Cannabinoide können Symptome lindern oder sogar Krankheiten heilen

- | | | |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 1. Sucht | 16. Zystitis | 30. Fettsucht |
| 2. ADHS | 17. Depression | 31. Zwangsneurosen |
| 3. AIDS | 18. Diabetes | 32. Schmerzen |
| 4. Alzheimer | 19. Ekzeme | 33. Parkinson |
| 5. Anorexie | 20. Epilepsie | 34. Prostatakrebs |
| 6. Angst | 21. Glioblastoma | 35. Psoriasis |
| 7. Arthritis | 22. Huntington's | 36. Psychosen |
| 8. Autismus | 23. Hypoxic-ischemic encephalopathy | 37. PTSD / PTBS |
| 9. Blasenkrebs | 24. Schlafstörung | 38. Schlaganfall |
| 10. Knochenkrebs | 25. Klinefelter Syndrom | 39. Tinnitus |
| 11. Brustkrebs | 26. Leukämie | 40. Tourette |
| 12. Bulimie | 27. Malaria | |
| 13. Gebärmutterhalskrebs | 28. Migräne | |
| 14. COPD | 29. Multiple Sklerose | |
| 15. Morbus Crohn | | |

Diagram 4

Wenn ATP, ADP, sowie reduzierte und oxidierte Bestandteile ausgewogen sind, wird dem Zellkern gemäßiger Stress vermittelt, wodurch diese ihre momentane Tätigkeit unterbricht, bis ein Signal 'Alles ist Okay' empfangen wird.

Wenn ATP niedrig ist und ADP hoch, reduzierte Bestandteile niedrig und oxidierte Bestandteile hoch wird dem Zellkern erheblicher Stress vermittelt.

Die Zelle reagiert durch die Initiierung eines Selbsterstörungsprogramms, welches Apoptose genannt wird. Die Zelle opfert sich bei der Apoptose selbst für das 'große Ganze' (den Körper) auf.

Den größten Stress hat die Zelle, wenn weder Energie, noch ATP vorhanden ist, sondern nur ungeladene ADP. Zusätzlich ist eine sehr viel größere Menge an oxidierten Bestandteilen gegenüber den reduzierten Bestandteilen vorhanden.

In diesem Fall ist die Zelle über den Zustand der Apoptose hinaus und das Immunsystem greift ein, um die überreizte Zelle zu eliminieren.

Die involvierten Cannabinoidrezeptoren und Ablaufketten könnten abhängig sein von der physiologischen Situation oder der jeweiligen Krankheit. Man kann jedoch sagen, dass das Endocannabinoidsystem im allgemeinen wie beschrieben arbeitet.²

Cannabinoiden können Symptome lindern oder sogar Krankheiten heilen

Der Therapeutische Gebrauch von Cannabinoiden reicht viele Jahrtausende zurück zu Orten wie Indien und China, wo Cannabis empfohlen wurde für die Behandlung von Malaria, Durchfallerkrankungen und Darmträgheit sowie zur Behandlung von rheumatischen oder Menstruationsschmerzen. Außerdem wurde es genutzt gegen Schlafprobleme, sowie zur

Appetitanregung.

Leider sind viele Beweise des therapeutischen Nutzens von Cannabis nur mündlich überliefert und nicht durch wissenschaftliche Studien untermauert.

Jedoch existiert bereits eine große Menge an wissenschaftlichen Daten, welche die therapeutische Wirkung von Cannabinoiden stützen.

Es gibt wissenschaftliche Nachweise für den therapeutischen Wert von Cannabinoiden bei verschiedenen Beschwerden (Diagramm 4). Dies beinhaltet einige der unangenehmsten und finanziell belastenden Krankheiten unserer modernen Zeit: Alzheimer, Krebs, Depressionen, Diabetes, Epilepsie, Fettleibigkeit, Schmerzen und viele mehr.

Eine ausführliche Version der Nachweise ist auf der folgenden Homepage zu finden: <http://www.ghmedical.com/diseases-2/>

Diese Liste wird zukünftig wahrscheinlich noch länger werden, da alle Beschwerden, die auf ein Ungleichgewicht in der Zellteilung, dem Immunsystem oder Gehirnfunktionen zurückzuführen sind potentiell durch Cannabinoidtherapie behandelbar sind.

Es ist auffallend, dass ein Großteil dieser Nachweise nur auf die Cannabinoide THC und CBD basiert ist. THC, das bedeutendste der Cannabinoiden, ist bekannt für seine appetitanregende, schmerzlindernde und schlaffördernde Wirkung.

Außerdem kann THC tatsächlich Krebszellen dazu bringen, sich nicht mehr zu teilen und dafür sorgen, dass sich die Gehirnzellen von Alzheimerpatienten nicht weiter zurückbilden.

²Basierend auf: Philosophical Transactions of the Royal Society B, Nunn et al., 2012

Dabei ist sehr interessant, dass THC, welches bei rekreativen Gebrauchern das Kurzzeitgedächtnis beeinträchtigt, bei Demenzpatienten die Erinnerungsfähigkeiten verbessern kann.

Dies beweist einen sehr wichtigen Punkt: Der Effekt von Cannabinoiden hängt stark vom jeweiligen Gebraucher und der Situation ab. Zusammengefasst ist THC verantwortlich für die psychoaktive Wirkung, hat jedoch auch phänomenale therapeutische Eigenschaften und noch sehr großes Potential.

CBD, welches quasi eine Light-Version von THC ist, hat im Vergleich mit THC sehr schwache therapeutische Eigenschaften, jedoch einen entscheidenden Unterschied. Es ist nicht psychoaktiv³. Um genauer zu sein kann CBD sogar dem psychoaktiven Effekt von THC entgegenwirken, also den Patienten davor bewahren high/stoned zu werden und somit den therapeutischen Effekt von THC verstärken. Diese Eigenschaften zeigen einen anderen wichtigen Punkt in der Wirkung von Cannabinoiden, und zwar, dass sie in Kombination synergetisch wirken und den gewünschten Effekt schaffen können.

‘Waisen’- Cannabinoide mit unbekanntem Eigenschaften

Außer THC und CBD wurden bereits 30 andere pflanzliche Cannabinoide entdeckt, welche einen der 42 Cannabinoidrezeptoren des Körpers stimulieren können (Diagramm 5 & 6).

Es ist beinahe nichts bekannt über diese Cannabinoide, jedoch wird vermutet, dass auch sie einen therapeutischen Nutzen haben, da Cannabis Extrakte (welche verschiedene Cannabinoide in unterschiedlichen Mengen enthalten) bessere klinische Ergebnisse erzielt haben, als einzelne isolierte Cannabinoide (sprich: THC und CBD). Dies lässt vermuten, dass andere Cannabinoide mit

bisher unbekanntem Eigenschaften eine stärkere Synergie zwischen den Cannabinoiden ermöglichen (s.o.). Der Grund dafür, dass bisher so wenig über diese ‘Waisen’-Cannabinoiden bekannt ist, ist dass sie in einer sehr geringen Menge vorhanden sind, um genauer nach ihnen zu forschen oder sie therapeutisch zu nutzen.

Ironischerweise könnte das durch gezieltes Züchten verursacht worden sein. Als Cannabis 1937 durch die Vereinten Staaten (USA) verboten wurde, und später durch die ganze Welt, wurden alle therapeutischen Eigenschaften nebensächlich, während die rekreativen Eigenschaften stärker in den Vordergrund gerückt sind.

Daraus resultiert, dass alle kommerziellen Cannabissorten, die heutzutage verfügbar sind lediglich hohe THC-Werte aufweisen und alle anderen Cannabinoide quasi herausgezüchtet wurden.

Um das gesamte therapeutische Potential von Cannabis zu erforschen müssten die unbekanntem Cannabinoide isoliert, gereinigt und getestet werden. GH Medical hat Zugang zu einzigartigen unveränderten Landrassen, welche nicht gezüchtet wurden um hohe THC-Werte zu erreichen, sondern bei denen vermutet wird, dass sie höhere Mengen anderer Cannabinoide enthalten.

Cannabinoidrezeptor Kategorien

Genauso, wie es mehrere Cannabinoide gibt als nur THC, bestehen auch mehrere Cannabinoidrezeptoren. Bisher wurden 42 Rezeptoren gefunden, welche aktiviert, blockiert oder anderweitig beeinflusst wurden durch Cannabinoide. Diese Cannabinoide sind in 10 Kategorien unterteilt (Diagramm 6).

Die erste Kategorie der ‘echten’ Cannabinoidrezeptoren enthält zwei Elemente.

³ Die Werte zur Aktivierung von Rezeptoren sind abgeleitet aus Literatur. Eine komplette Ausführung ist zu finden auf: <http://www.ghmedical.com/endocannabinoid-system/THC-Werte> sind übernommen von: Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem. Biodivers. 4, 1770–1804. CBD-Werte nach dem Rauchen von Cannabis wurden bisher nicht gemessen, sondern sind extrapoliert vom THC und dem wahrscheinlichen CBD-Wert von kommerziell erhältlichen Cannabis.

'Waisen'- Cannabinoide mit unbekannten Eigenschaften

1 CBV	10 THCA	19 8-OH-CBN
2 THCV	11 THCVA	20 CBV
3 CBC	12 11-OH- Δ 9-THC	21 6,7-epoxy-CBG
4 CBG	13 11-COOH- Δ 9-THC	22 5-metoxy-CBG
5 CBN	14 10- α -OH-THC	23 4-OH-5-acetoxy-CBG
6 CBDA	15 Cannabiripsol	24 Cannabichromanone B
7 CBGA	16 10- α -OH-HexaHC	25 Cannabichromanone C
8 CBDV	17 Δ 8THC	26 Cannabichromanone D
9 CBGV	18 10- α -OH- Δ 8THC	

- Alle kommerziellen Cannabis-Sorten wurden für hohe THC oder CBD Werte gezüchtet

Diagram 5

Cannabinoidrezeptoren

Liste der Rezeptoren und Ionenm welche durch Cannabinoide aktiviert, blockiert oder verändert werden.

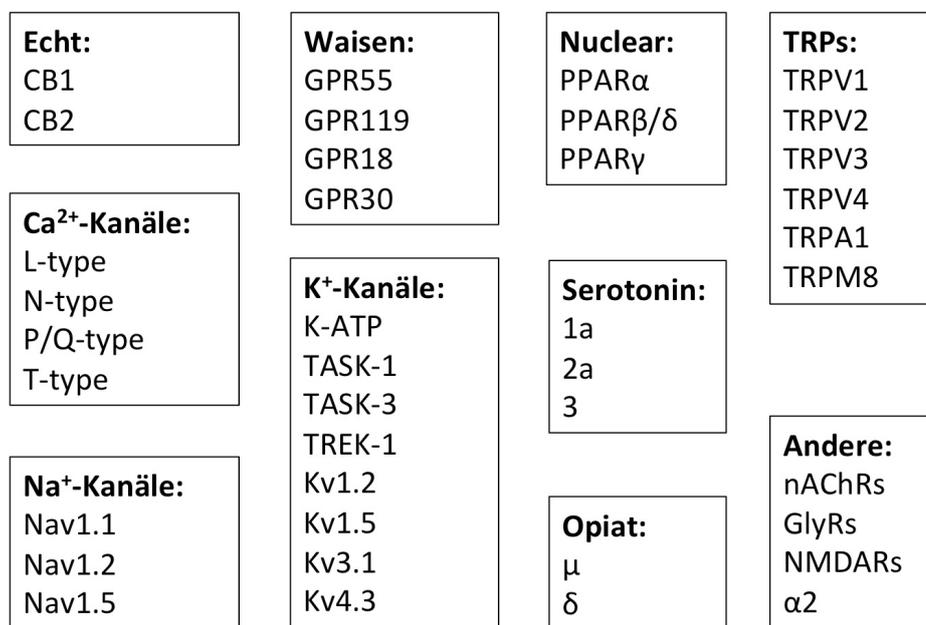


Diagram 6

CB1 kommt zum größten Teil im Gehirn vor, ist jedoch auch im Rest des Körpers vorhanden. Auch wenn CB1 mehrere Eigenschaften herbeiführen kann, ist die bekannteste Eigenschaft das Ausbalancieren von Gehirnaktivitäten: Unterdrückung von Erregung/Hemmung durch Entpolarisierung.

Zusammengefasst bedeutet das, wenn eine Nervenzelle durch eine andere aktiviert wird, sendet diese Endocannabinoide aus, welche die Chance auf erneute Aktivierung reduziert. Daraus resultiert, dass starke Verbindungen abschwächen und schwache Verbindungen eine Chance bekommen um stärker zu werden.

Diese 'Demokratisierungs-Eigenschaft' ist der Grund dafür, dass Cannabis-Nutzer einerseits berichten, dass sie gewisse Dinge vergessen während sie sich an andere Dinge besser erinnern oder diese assoziieren können.

CB2 ist am meisten vorhanden in Zellen des Immunsystems, kann jedoch auch überall im Körper gefunden werden. Ähnlich wie CB1 kann CB2 viele Eigenschaften übernehmen, die bekannteste Eigenschaft ist jedoch das Supprimieren, Erhöhen oder Modellieren des Immunsystems und entzündlichen Reaktionen.

CB1 und CB2 sind G-Proteinrezeptoren (GPR). GPR's gehören zu einer Proteinfamilie, welche eine Reihe von kritischen Zellfunktionen steuern, wie z.B. Zellteilung und Stoffwechsel. Das Potenzial diese Prozesse zu beeinflussen erklärt das enorme therapeutische Potenzial von Cannabis.

Die zweite Kategorie von 'Waisen'-Cannabinoidrezeptoren besteht auch aus GPR's. Diese Rezeptoren werden 'Waisen' genannt, da ihre Hauptfunktion bzw. Einstufung noch umstritten ist.

GPR18 ist beteiligt beim geplanten Absterben von

Zellen sowie bei Immunantworten.

GPR30 ist beteiligt bei Brust- und Prostatakrebs und erzeugt eine Wechselwirkung mit CBD, die noch genauer bestimmt werden muss.

GPR55 spielt wahrscheinlich eine Rolle in der Zellteilung und Wachstum.

GPR119 ist beteiligt bei der Ausschüttung von Insulin und der Nahrungsaufnahme.

Die dritte Kategorie ist die der 'nuklearen' Rezeptoren. Nukleare Rezeptoren sind beteiligt bei der Regulierung von Genen und spielen eine entscheidende Rolle bei der Zelldifferenzierung (Spezialisierung auf bestimmte Funktionen) sowie dem Stoffwechsel.

PPAR α ist beteiligt beim Lipidstoffwechsel und der Neuroprotektion.

PPAR γ reguliert Fett, Empfindlichkeit für Insulin und Entzündungen.

PPAR β/δ taucht im Gehirn, Fettgewebe und der Haut auf, jedoch ist außer einer bindenden Wirkung der Bezug zu Cannabinoiden unbekannt.

Die Vierte Kategorie von Rezeptoren wird durch TRP's gestaltet (Transient Receptor Potential = Transientes Rezeptor Potenzial)

TRP's sind bekannt für ihre Beteiligung beim Sehvermögen, sowie Schmerzempfinden, Temperaturempfinden, sowie dem Empfinden von Druck und verschiedenen Geschmäckern.

TRPV1,2,3 und 4 sind beteiligt in der Temperaturregulierung des Körpers, sowie der Erkennung von Schmerzen und Vanille.

TRPM8 spielt eine unbekannte Rolle bei der Sinneswahrnehmung.

Für die übrigen Kategorien von Cannabinoidrezeptoren wird der Oberbegriff Rezeptoren allgemein genutzt, um alles abzudecken, was im direkten Zusammenspiel mit Cannabinoiden steht und funktionelle Auswirkungen hat.

Diese Rezeptoren sind verschiedene Arten von Neurotransmitter-Rezeptoren und Ionenkanälen, welche die Kernfunktionen des Gehirns bilden, sowie Kalziumkanäle, Natriumkanäle, Kaliumkanäle, Serotoninrezeptoren, Opiatrezeptoren und Rezeptoren für Acetylcholin, Glycin, Glutamat und Adrenalin. Auf Grund ihrer zentralen Gehirnfunktionen bergen diese Rezeptoren ein enormes therapeutisches Potenzial.

Cannabinoiden werden als sehr vielversprechend gesehen in der Behandlung von Hirnleistungsstörungen wie z.B. Epilepsie, Migräne aber auch Autismus, Depressionen und Psychosen. Die Ergebnisse waren noch nicht eindeutig, jedoch darf nicht vergessen werden, dass wir gerade erst mit der Forschung nach Cannabinoiden begonnen sind und weiterführende Forschungsarbeit zwingend erforderlich ist.

Die Liste an Cannabinoidrezeptoren wird sehr wahrscheinlich noch viele Updates bekommen, jedoch wird bereits jetzt deutlich, dass Cannabinoiden ein sehr breites Spektrum an Rezeptoren haben, welche viele kritische Funktionen im Körper haben und wodurch das therapeutische Potenzial von Cannabinoiden enorm ist.

Das Rauchen von Cannabis hat nur beschränkt einen therapeutischen Nutzen. Konzentrierte Cannabis-Extrakte sind erforderlich.

Der Großteil der medizinischen Cannabisnutzer bevorzugt ihr Cannabis zu rauchen. Das kommt vermutlich dadurch, dass das Rauchen von Cannabis eine schnelle Wirkung erzielt und die Dosierung einfach ist. Daher müssen wir nun genauer anschauen, was passiert, wenn Cannabis geraucht wird (Diagram 7).

In der oberen Grafik stehen die roten Balken für die Rezeptoren, die durch THC aktiviert werden können. Die vertikale Achse steht für das physiologische Sortiment an Cannabinoiden, die im Körper zu finden sind. Die transparent-rote Box illustriert das Spektrum von THC-Werten, die auf dem Höhepunkt vermutet werden können, sowie 10 min nach dem Rauchen (oberer Teil), 30 min nach dem Rauchen (rote Linie) und 2 Stunden nach dem Rauchen (unterer Teil). Wenn eine rote Linie nicht den roten Bereich erreicht (GPR55) bedeutet es, dass dieser Rezeptor intensiv und über einen langen Zeitraum angeregt wird.

Wenn eine rote Linie im roten Bereich (CB1) endet bedeutet es, dass der Rezeptor so lange aktiv bleibt, wie das Cannabinoidlevel höher ist, als die Linie.

Wenn eine rote Linie über dem roten Bereich endet (CB1) bedeutet es, dass der Rezeptor so lange aktiv bleibt, bis das Cannabinoidlevel höher ist, als die Linie.

Wenn eine rote Linie oberhalb des roten Bereichs endet (TRPV3) bedeutet es, dass der Rezeptor nicht durch das Rauchen von Cannabis aktiviert wurde.

Im Fall von THC bedeutet es, dass 8 der 18 Rezeptoren nicht durch das Rauchen von Cannabis aktiviert wurden. In der unteren Grafik ist zu sehen, dass 0 der 19 Rezeptoren nach dem Rauchen durch CBD aktiviert wurden (Diagram 7).

Dies zeigt einen sehr wichtigen Punkt über Cannabinoiden: das Rauchen von Cannabis kann

Das Rauchen von Cannabis hat nur beschränkt therapeutischen Nutzen. Konzentrierte Cannabis-Extrakte sind erforderlich

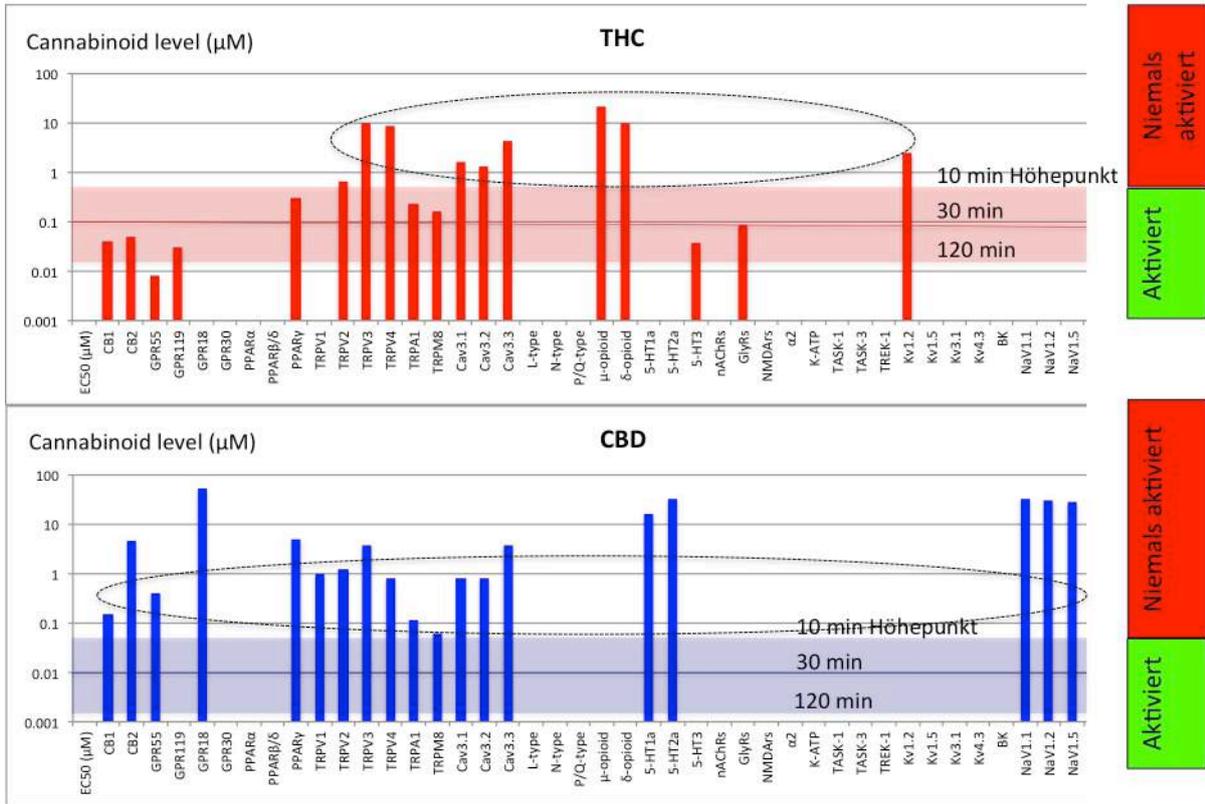


Diagram 7

Cannabinoid-Cocktails

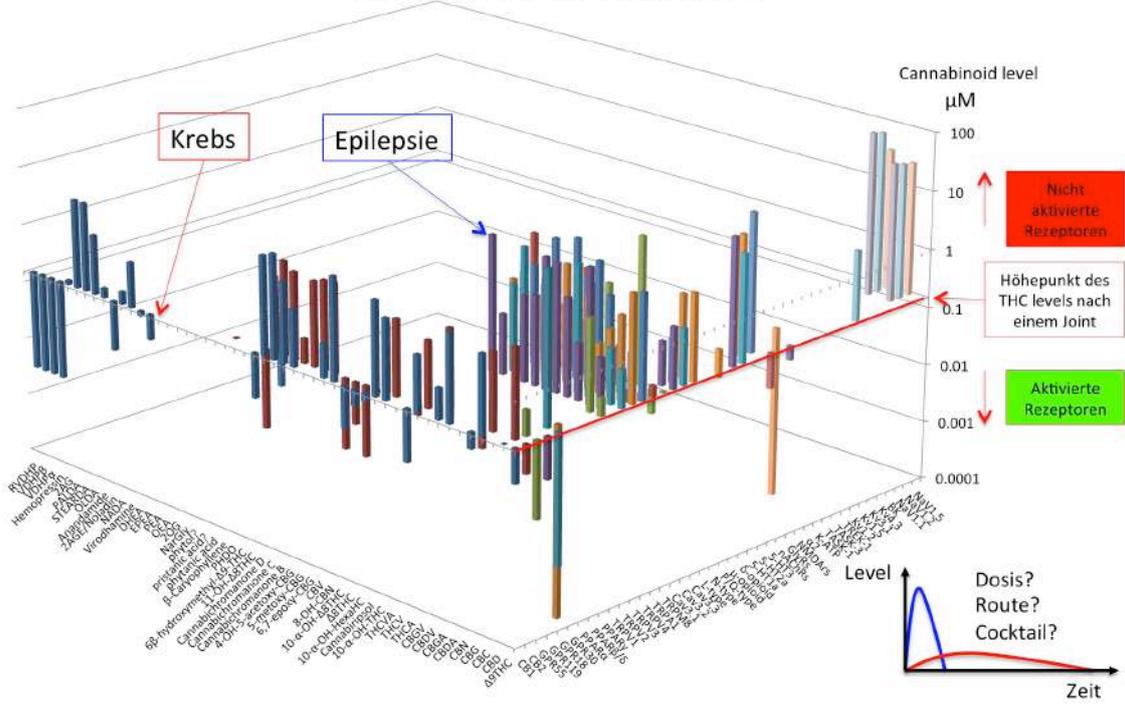


Diagram 8

für einige Beschwerden eine lindernde Wirkung haben, jedoch hat es nicht für alle oben genannten Krankheiten therapeutisches Potenzial.

Daher werden stärkere Cannabinoidpräparate oder Extrakte benötigt, um das volle therapeutische Potenzial zu erreichen.

Rauchen ist außerdem nicht die Effektivste Art und Weise zur Einnahme von Cannabinoiden und andere Möglichkeiten müssen erforscht werden (s.u.).

Cannabinoid - Rezeptor Aktivierungsmatrix für optimale Cannabinoid-Cocktails

Wenn wir ein ähnliches Aktivierungsprofil für Cannabinoidrezeptoren erstellen, bekommen wir eine Cannabinoidrezeptor-Aktivierung-Matrix (Diagram 8)⁴.

Die X-Achse, welche von Vorne nach Links verläuft beinhaltet alle pflanzlichen Cannabinoide (THC, CBD, etc.), sowie alle Endocannabinoide (NarGly, 2OG, etc.), von denen eine bindende, aktivierende, blockierende oder auf andere Weise veränderbare Wirkung im Bezug auf die bekannten Cannabinoidrezeptoren bekannt ist.

Die Y-Achse, welche von vorne nach rechts verläuft, beinhaltet alle Cannabinoide, von denen eine bindende, aktivierende, blockierende oder auf andere Weise veränderbare Wirkung im Bezug auf die bekannten Cannabinoide bekannt ist. Die vertikale Z-Achse, welche von 0.001 bis 100 μM (Micromolar) verläuft, stellt die physiologische Bandbreite dar, bei der konzentrierte Cannabinoide agieren (an Rezeptoren binden).

Die rote Linie auf der Y-Achse kennzeichnet den Höhepunkt des THC-Werts nach dem rauchen von einem Joint (entspricht dem oberen Teil des roten Bereichs in Diagram 7).

Wenn wir eine virtuelle Ebene auf Höhe der roten Linie durch den Graph zeichnen, stellt jede aufsteigende, rote Linie einen Rezeptor dar, welcher bei dieser Konzentration nicht durch die entsprechenden Cannabinoide aktiviert wird. Jede Linie, die nach unten zeigt, stellt einen Rezeptor dar, der aktiviert wird.

Was bei diesem speziellen Wert (Höhepunkt des THC-Wertes nach dem Rauchen einer Cannabis-Zigarette) deutlich zu sehen ist, dass die meisten Rezeptoren nicht durch die meisten Cannabinoide aktiviert werden.

Hierbei sollte deutlich sein, dass ein Großteil der erhältlichen Cannabissorten hohe THC-Werte aufweisen, jedoch sehr geringe Werte der restlichen Cannabinoide, welche in der Praxis zwischen 10 und 100 mal niedriger sind, als der THC-Wert. Wenn wir eine Ebene im Bereich von 0.01 oder 0.001 zeichnen würden, würden wir sehen, dass nahezu keine Rezeptoren aktiviert wurden. Dies bedeutet, dass durch das Rauchen eines Joints einige wenige Rezeptoren durch THC aktiviert werden, jedoch die große Mehrheit der Cannabinoidrezeptoren sehr viel höhere Cannabinoid-Werte benötigen und somit andere Methoden oder Anwendungen benötigen.

Die Cannabinoid - Rezeptor Aktivierungsmatrix zeigt, dass verschiedene Cannabinoidrezeptoren auf unterschiedliche Art und Weise durch verschiedene Cannabinoide und bei unterschiedlichen Konzentrationen aktiviert werden.

Es ist auch bekannt, dass verschiedenen Rezeptoren für verschiedene Körperfunktionen relevant sind. Demnach wird z.B. zur Bekämpfung von Krebs ein vollkommen anderer Cannabinoid-Cocktail benötigt als für die Behandlung von Epilepsie.

Ein erster Schritt, um das gesamte therapeutische Potenzial von Cannabinoiden zu verstehen ist es, eine Cannabinoid-Rezeptor-Aktivierungsmatrix

⁴ Die Cannabinoid-Rezeptor-Matrix ist ein Auszug aus einer Meta-Analyse von verschiedenen Werten in verschiedenen Studien. Da nicht alle Studien die gleiche Methodik und Kriterien verwenden ist bei der Interpretation der Grafik Vorsicht geboten. Eine Schlussfolgerung kann sicher hieraus gezogen werden, und zwar, dass die meisten Cannabinoidrezeptoren bei verschiedenen Cannabinoiden in unterschiedlicher Höhe aktiviert werden und daher Cannabinoidcocktails in verschiedenen Verhältnissen genutzt werden können, um bestimmte Effekte zu erreichen

mit standardisierten Methoden zu erstellen. Diese Matrix kann genutzt werden, um die optimalen Cannabinoid Cocktails für jede in Frage kommende Krankheit zu formulieren.

Darreichungsform

Neben dem richtigen Cannabinoid Cocktail ist auch die Darreichungsform entscheidend, um die effektivste Behandlungsmethode für bestimmte Beschwerden zu finden. (Diagram 9).

Rauchen:

Wie bereits angesprochen ist das Rauchen von Cannabis wahrscheinlich für einige Krankheiten eine mögliche Behandlungsmethode, jedoch werden viele Rezeptoren durch diese Methode nicht aktiviert und es ist aus diesem Grund nicht die ideale Methode für die meisten Krankheiten. Außerdem werden durch das Rauchen ca. 30% der verfügbaren Cannabinoide verbrannt. Die Wirkung erreicht schnell ihren Höhepunkt und hält nur kurz an.

Essen:

Beim Essen von Cannabinoiden dauert es länger, bis der Effekt zu spüren ist, der Höhepunkt erreicht wird und wieder abschwächt. Außerdem werden durch die Nahrung aufgenommene Cannabinoide erst in Magensäure gebadet und danach teilweise in der Leber umgewandelt, wodurch die Bioverfügbarkeit stark beeinflusst wird⁵.

Sublingual:

Die Aufnahme von Cannabinoiden über die Mundschleimhaut (Zunge, Wangen, Gaumen oder Zahnfleisch) anstatt über die Nahrungswege verdoppelt die Bioverfügbarkeit und reduziert die Zeit bis der Effekt einsetzt.

Aufnahme über die Haut:

Die Aufnahme über die Haut kann mehrere Stunden dauern, der Effekt kann aber auch mehrere Tage

anhalten. Ähnliche Effekte, jedoch ausgeprägter, können durch rektale oder vaginale Aufnahme erreicht werden. Die Wirkung bei der Aufnahme über die Haut dauert lange, hält lange an und was vielleicht am Wichtigsten ist, verursacht keine psychoaktiven Nebenwirkungen.

Nasal:

Die Aufnahme von Cannabinoiden durch Nasenspray wirkt innerhalb von Sekunden.

Demnach können je nach erwünschter Wirkung unterschiedliche Aufnahmemethoden gewählt werden.

Klinische Studien

Nachdem der ideale Cannabinoid-Cocktail und eine Aufnahmemethode für gewisse Beschwerden gefunden wurde, können diese in klinischen Studien getestet werden.

Bis zu diesem Punkt ist die einzige mögliche Unterscheidung, ob der Cannabinoid-Cocktail einen psychoaktiven Effekt hat, oder nicht. THC ist der psychoaktive Hauptwirkstoff in Cannabis, jedoch (zur Zeit) auch der Wirkstoff, dem die meisten therapeutischen Eigenschaften zugeordnet werden.

Demnach kann ein Cannabis-Extrakt, welches hohe THC-Werte aufweist therapeutisch genutzt werden, es birgt jedoch immer die Gefahr einen Psychoaktiven Effekt zu erzielen (High/Stoned).

Patienten welche bevorzugen, die therapeutische Wirkung von Cannabinoiden zu haben ohne dabei high zu werden können einen Cannabinoid-Cocktail wählen, der zusätzlich CBD enthält, welches die psychoaktive Wirkung von THC neutralisiert, ohne dabei dem therapeutischen Effekt entgegenzuwirken.

⁵ Bioverfügbarkeit ist eine prozentuale Maßeinheit der biologisch aktiven Substanz, welche für eine Reaktion verfügbar ist. Laut Definition haben injizierte Substanzen 100% Bioverfügbarkeit und gilt als Ausgangswert für die Messung jeder andere Darreichungsform.

Darreichungsform

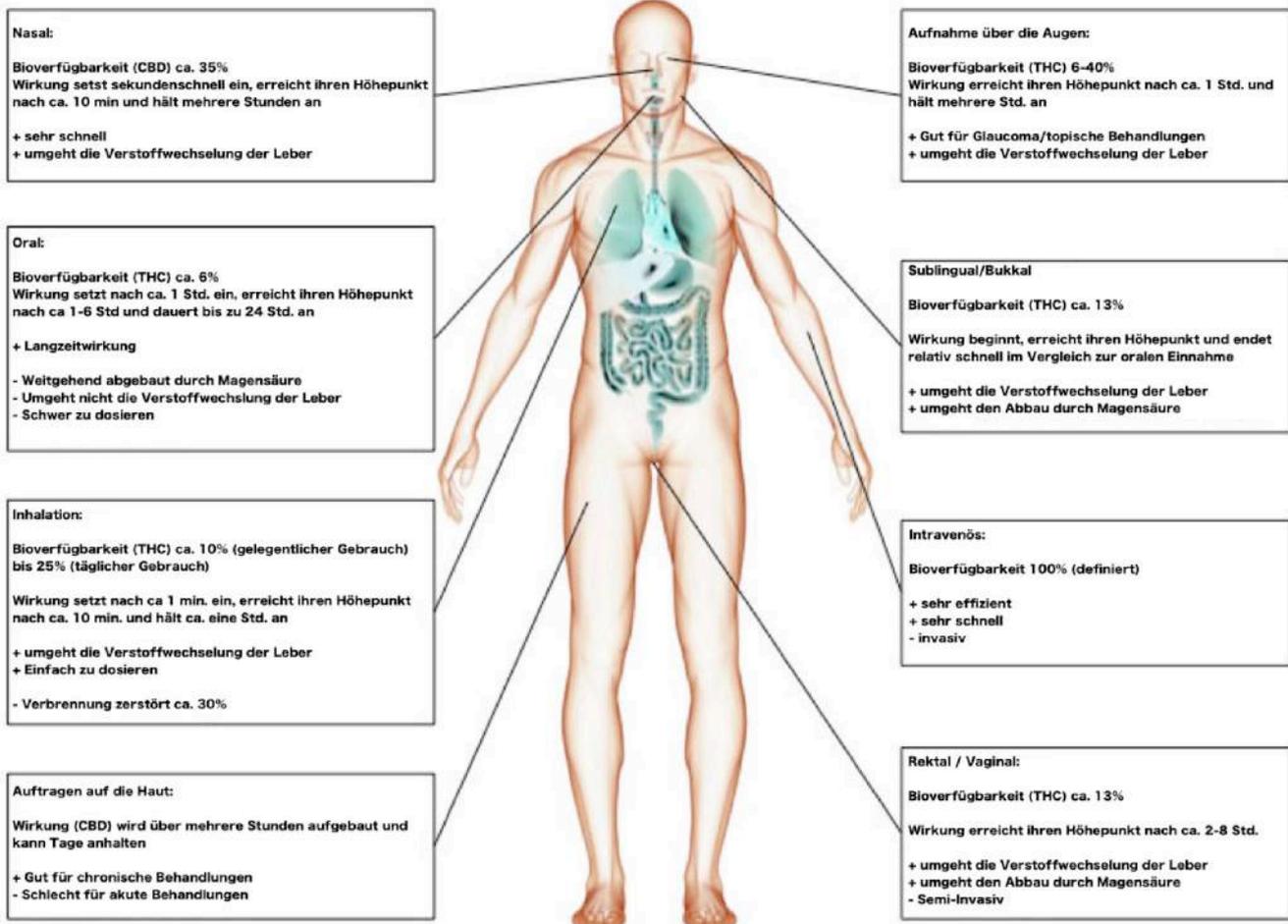


Diagram 9

Alternativ besteht die Möglichkeit die psychoaktiven Substanzen aus dem Cannabinoid-Cocktail zu entfernen, wobei beachtet werden sollte, dass die nicht-psychoaktiven Wirkstoffe bisher bei weitem schwächere Wirkung erzielt haben als THC und daher für viele Beschwerden weniger effektiv sind.

Jedoch wird, wie bereits erwähnt, die beste therapeutische Wirkung erzielt, sobald wir in der Lage sind, die Cannabinoid-Cocktails spezifisch für gewisse Krankheiten zu entwickeln. Dies erfordert jedoch viel Zeit und Investitionen, jedoch auch eine politische Umgebung, die es uns erlaubt diese lebensrettenden Nachforschungen zu betreiben.

Aussicht:

Cannabinoide sind revolutionär, selbst von einem biologischen Standpunkt aus. Der Allgemeine evolutionäre Grundsatz des Lebens ist es, energieeffizient zu sein, alles Fremde im Körper abzutöten und die Gehirnfunktionen bzw. das Erinnerungsvmögen zu maximieren.

Energieeffizienz führt dazu, dass wir überschüssige Nahrungsmittel lagern, wodurch wir Gewicht zunehmen.

Energieeffizienz sorgt auch für genetische Kontrolle darüber, dass die Zellteilung mit steigendem Altern abnimmt, wodurch z.B. Krebs, Alzheimer und andere Krankheiten verursacht werden.

Ein gründliches Immunsystem, welches alles abtötet, was unbekannt ist, verursacht Kollateralschäden wie z.B. Multiple Sklerose, Reizdarmsyndrom sowie Entzündungen. Zu guter Letzt haben unsere hochentwickelten Gehirne Fehler wie z.B. Autismus, Epilepsie, Depression oder Psychosen ausgebildet.

Cannabinoide wirken der Effizienz unseres Stoffwechsels, Immunsystems und Gehirn leicht entgegen, bzw. lockern diese auf.

Cannabinoide (und unser Endocannabinoidsystem) verschieben allem Anschein nach den Schwerpunkt von der Effizienz (sprich: dem optimalen Wachstum) zu einer optimalen Leistungsfähigkeit des Körpers, welche zu Lasten der Effizienz geht. Diese Anpassung wäre aus evolutionärer Sicht eigentlich unbrauchbar, ist jedoch perfekt für unsere moderne, westliche Welt, in der es Nahrung im Überfluss gibt und Menschen auf Grund von Fettleibigkeit oder den Folgen sterben.

Es wäre verlockend zu denken, dass überschüssige Energie, die daraus resultiert, dass Fettablagerungen blockiert werden, genutzt werden kann um Zellen zu unterhalten bzw. umzusetzen.

Im Umkehrschluss könnte es den Zwang vom Gehirn und dem Immunsystem lösen, was zu einem gesünderen Körper und Geist führen würde. Als erster Schritt zu einem solchen Musterbeispiel muss mehr Nachforschung betrieben werden, um die Cannabinoid-Rezeptor-Aktivierungsmatrix zu aktualisieren und zu erforschen, welche Cannabinoide welche spezifische Wirkung auf welche Zellen haben. Erst dann können wir beginnen Cannabinoid-Cocktails zu entwickeln, welche die gesundheitliche und geistige Wirkung haben, die wir suchen.

Über den Autor:

Dr. Joost Heeroma forscht im Bereich der Biowissenschaften mit einem MSc in Medizinischer Physiologie und Neurobiologie, sowie einem Dokortitel in 'Functional Genomics'. Joost hat sich auf den Bereich der Homöostase, einer Ansammlung von biologischen Rückkopplungsmechanismen, welche den Körper im Gleichgewicht halten und somit vor Krankheiten schützen, spezialisiert. Für seine MSc These hat Joost das genetische Netzwerk, welches die Zellteilung kontrolliert und dadurch den Körper vorm Verfall, aber auch vor Krebserkrankungen beschützt, untersucht. Für seine Doktorarbeit hat Joost untersucht, wie die Gehirnaktivität sich selbst über Resonanzkontrolle reguliert (Heeroma et al., 2003, 2004; Verhage et al., 2000). Im Anschluss an die Promotion hat Joost untersucht, wie das Gehirn Vorwärtsschübe, sowie Rückmeldungen nutzt, um Erinnerungen zu kodieren und wie Mutationen, welche durch negative Rückkopplungen unterbrochen werden Krankheiten wie z.B. Epilepsie auslösen (Heeroma et al., 2009; Lamsa et al., 2005, 2007). Später hat er dieses Prinzip angewendet um eine genetische Therapie für Epilepsie zu entwickeln. (Walker et al., 2013; Wykes et al., 2012). Momentan untersucht Joost die wahrscheinlich größte Gruppe von Resonanzregulatoren: Cannabinoide. Joost ist der Eigentümer von Heeroma Biotechnology Consultancy und Director of Science bei GH Medical.

Referenzen:

- Heeroma, J.H., Plomp, J.J., Roubos, E.W., and Verhage, M. (2003). Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. *Neuroscience* 120, 733–744.
- Heeroma, J.H., Roelandse, M., Wierda, K., van Aerde, K.I., Toonen, R.F.G., Hensbroek, R.A., Brussaard, A., Matus, A., and Verhage, M. (2004). Trophic support delays but does not prevent cell-intrinsic degeneration of neurons deficient for munc18-1. *Eur. J. Neurosci.* 20, 623–634.
- Heeroma, J.H., Henneberger, C., Rajakulendran, S., Hanna, M.G., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2009). Episodic ataxia type 1 mutations differentially affect neuronal excitability and transmitter release. *Dis. Model. Mech.*
- Lamsa, K., Heeroma, J.H., and Kullmann, D.M. (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat. Neurosci.* 8, 916–924.
- Lamsa, K.P., Heeroma, J.H., Somogyi, P., Rusakov, D.A., and Kullmann, D.M. (2007). Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* 315, 1262–1266.
- Verhage, M., Maia, A.S., Plomp, J.J., Brussaard, A.B., Heeroma, J.H., Vermeer, H., Toonen, R.F., Hammer, R.E., van den Berg, T.K., Missler, M., et al. (2000). Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* 287, 864–869.
- Walker, M.C., Schorge, S., Kullmann, D.M., Wykes, R.C., Heeroma, J.H., and Mantoan, L. (2013). Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6, 43–45.
- Wykes, R.C., Heeroma, J.H., Mantoan, L., Zheng, K., MacDonald, D.C., Deisseroth, K., Hashemi, K.S., Walker, M.C., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2012). Optogenetic and Potassium Channel Gene Therapy in a Rodent Model of Focal Neocortical Epilepsy. *Sci. Transl. Med.*

Bei GH Medical untersuchen wir Cannabinoide, ihre Rolle im menschlichen Körper und ihr Potenzial, Krankheiten vorzubeugen oder zu heilen.

Address: Keienbergweg 49, Amsterdam. NL

Tel: 0031207163834

E-mail: joost@ghmedical.com

