

Multiple Sklerose, Spastik und Cannabis

Sclérose en plaques, spasticité et cannabis

Claude Vaney

Quintessenz

Die dargestellten Arbeiten spiegeln das verstärkte Bemühen wider, die therapeutischen Möglichkeiten des schon im Altertum als Heilmittel verwendeten Cannabis wieder neu zu erforschen und diesen auch als Heilmittel einzusetzen. Während bisher nur die antiemetischen und appetitsteigernden Eigenschaften von Tetrahydrocannabinol (THC) relativ gut belegt waren, weisen Studien nach, dass Cannabis auch eine Rolle als Muskelrelaxans mit schmerzlindernder Wirkung haben kann.

In den meisten bisher veröffentlichten Arbeiten wurde Cannabis oral verabreicht. Auch wenn diese Applikationsart wegen der variablen und geringen Bioverfügbarkeit nicht optimal ist, hat dieser Verabreichungsweg den Vorteil der einfachen Dosierbarkeit und Handhabung. Pharmakokinetisch ideal wäre das Rauchen von Cannabis, was allerdings wegen der bekannten krebserregenden Wirkung in dieser Anwendungsart nicht empfohlen werden kann. Andere Zubereitungsarten, z.B. rektal, topisch, durch Inhalation oder mittels eines sublingualen Sprays, sind hier vielversprechende Alternativen, welche weiterverfolgt werden.

Auch wenn Tetrahydrocannabinol (THC) auf Grund aller bisherigen Studien sicher nicht die Gefährlichkeit besitzt, die ihm bisher allgemein zugeschrieben wird, muss auch auf die potentiell – zwar reversiblen – kognitiven und psychomotorischen Beeinträchtigungen hingewiesen werden, welche bereits in einem kürzlich in dieser Zeitschrift erschienenen Artikel beschrieben wurden [1].

So kann nach der unmittelbaren Einnahme von Cannabis die Fahrtüchtigkeit eingeschränkt sein und sich eine längere hochdosierte Einnahme von THC leistungsmindernd auf die kognitiven Fähigkeiten auswirken. Gerade um diese psychoaktiven (Neben-)Wirkungen zu umgehen, welche bei höheren Dosen von THC den limitierenden Faktor darstellen, ist die Forschung heute bedacht, die körpereigenen, in ihrer physiologischen Dosierung nicht psychoaktiven Cannabinoide zu aktivieren, was durch Substanzen, welche den Abbau der Endocannabinoide hemmen, möglich sein könnte – in Analogie zu Antidepressiva, die dies z.B. für Serotonin zu tun vermögen.

Abschliessend darf natürlich nicht erwartet werden, dass die MS-Betroffenen durch die Einnahme von THC wie die von Herodot beschriebenen Skythen entzückt vor Lust lachen und tanzen werden. Hingegen könnte die Freigabe von THC und Cannabis zu therapeutischen Zwecken dem MS-Betroffenen zu einem spasmenärmeren Alltag verhelfen. Dabei würde der Wegfall des schlechten Gewissens ob dem Konsum einer verbotenen Medizin ganz wesentlich zur Verbesserung ihrer Lebensqualität beitragen.



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 748 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Quintessence

Les travaux cités reflètent l'effort toujours plus grand de faire des recherches sur les possibilités thérapeutiques du cannabis, utilisé comme plante médicinale dans l'Antiquité déjà, et de l'employer également à titre thérapeutique. Jusqu'ici seules les propriétés antiémétiques et orexigènes du THC étaient relativement bien documentées. Mais des études indiquent que le cannabis peut également avoir un rôle en tant que myorelaxant à effet analgésique.

Dans la plupart des travaux publiés à l'heure actuelle, le cannabis a été administré par voie orale. Même si ce mode d'administration n'est pas optimal en raison de la variabilité de la biodisponibilité, qui est de toute façon faible, il présente l'avantage de la simplicité de sa posologie et de son mode d'emploi. La fumée de cannabis serait idéale, pharmacocinétiquement parlant, ce qui ne peut toutefois être recommandé en raison de l'effet carcinogène de cette voie d'administration. D'autres formes, par ex. rectales, topiques, par inhalation ou spray sublingual, sont en l'occurrence des alternatives très prometteuses qu'il s'agit encore d'étudier.

Même si le THC n'est certainement pas grevé de tous les risques qui lui sont actuellement attribués en général, il ne faut pas scotomiser ses effets potentiels – réversibles, il est vrai – sur les fonctions cognitives et psychomotrices, qui ont été décrits dans un article paru récemment [1].

L'aptitude à conduire peut être diminuée immédiatement après la prise de cannabis, et l'absorption prolongée de hautes doses de THC diminue les performances cognitives. Pour contourner justement ces effets (indésirables) psychoactifs, qui sont le facteur limitant du THC à très hautes doses, la recherche se concentre actuellement sur l'activation des cannabinoïdes endogènes, non psychoactifs à doses physiologiques, ce qui devrait être possible par des substances inhibant la dégradation des endocannabinoïdes – tout comme pour les antidépresseurs, qui y parviennent par ex. pour la sérotonine.

Pour terminer, il ne faut naturellement pas s'attendre à ce que les patients SEP rient et dansent de joie après avoir pris du THC, comme les Scythes dont parle Hérodote. Mais la vente libre de THC et de cannabis à des fins thérapeutiques pourrait par contre aider les patients SEP à vivre avec moins de spasmes. L'abandon de la mauvaise conscience sur la consommation d'une médecine interdite devrait alors très considérablement contribuer à améliorer leur qualité de vie.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 749 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

«Weniger Muskelspasmen, ein besserer Schlaf und ein Gewinn an Mobilität», das war das erstaunliche Fazit der kürzlich im Lancet erschienenen kontrollierten Studie mit einem 630 MS-Patienten oral verabreichten Cannabisextrakt [2]. Dieser positive Wirkungsnachweis bestätigt nicht nur die Erfahrungsberichte der krampflösenden Wirkung von Cannabisprodukten, meistens Marihuana-Zigaretten, aber auch von Hanftée aus der schweizerischen «Volksmedizin», sondern weist auch auf die Möglichkeit hin, dass gewisse, bereits aus dem Tierexperiment gewonnene Beobachtungen sich auf den Menschen übertragen lassen. Auch wenn diese Forschungsergebnisse eine unkritische Euphorie hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten der Hanfpflanze sicher nicht zulassen, so öffnen sie dennoch den Weg, um sachlich über den medizinischen Nutzen, aber auch die Grenzen von Cannabis und seinem Hauptwirkstoff THC (Tetrahydrocannabinol) zu berichten. Dies soll in dieser Übersicht vorwiegend anhand der Behandlung der Spastizität bei Patienten mit Multipler Sklerose geschehen, zumal der oft therapieresistente Charakter dieses Symptoms die Suche nach unkonventionellen Massnahmen zu ihrer Linderung hinreichend rechtfertigt.

Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist in unseren Breiten graden das häufigste neurologische Leiden, welches bei jungen Erwachsenen zu einer bleibenden Invalidität führt. Allein in der Schweiz leiden zirka 6000 bis 8000 Personen an MS. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene, beginnt doch die Krankheit in 70% der Fälle zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Die genaue Ursache der Krankheit ist noch unbekannt, es wird jedoch angenommen, dass es bei genetisch prädisponierten Individuen zu einer sogenannten autoimmunen Reaktion gegen Bestandteile des Nervensystems kommt. Pathogenetisch kann man davon ausgehen, dass körpereigene autoreaktive Lymphozyten mit Hilfe sogenannter Adhäsionsmoleküle die Blut-Hirn-Schranke durchqueren und unter Freisetzung von Botenstoffen (Tumornekrosefaktor, Interferon gamma) und Entzündungsmediatoren (Komplementsystem) die isolierende myelinhaltige Markscheide der Nervenfasern angreifen und zerstören. Diese autoimmune Reaktion wird möglicherweise im Verlauf der Pubertät durch einen viralen Infekt oder durch andere Umwelteinflüsse getriggert. Die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Virus und Markscheide könnte eine derartige «Verwechslung» begünstigen. Während banale Infektionen – meist der oberen Luftwege – als auslösende Faktoren eines MS-Schubes anerkannt sind, ist

es noch nicht gesichert, ob auch psychischer Stress ebenfalls einen begünstigenden Faktor darstellt. Während früher die Meinung galt, dass die Axone intakt bleiben und dass lediglich die Myelinscheiden der Entzündung anheimfallen, finden sich heute zunehmend Hinweise für einen relativ früh im Krankheitsgeschehen einsetzenden axonalen Untergang im Sinne einer Degeneration [3].

Die vielfältigen Symptome der MS

Pathologisch-anatomisch ist die MS durch disseminierte, grossflächige Entmarkungsherde mit reaktiver Gliose charakterisiert, die sogenannten Plaques. Solche Plaques können sich irgendwo in der weissen Substanz des Zentralnervensystems bilden, werden aber besonders häufig entlang der langen, stark myelinisierten Fasern gefunden. Auf elektrophysiologischer Ebene kommt es je nach Ausmass dieser Schädigung zu einer Verlangsamung oder einem kompletten Unterbruch der motorischen Erregungsleitung in den Nervenbahnen mit konsekutiver Lähmung, Muskelschwäche und Müdigkeit. Im sensorischen Reizleitungssystem hingegen können die elektrischen Reizleitungsimpulse verzerrt weitergeleitet werden, was zu schmerzhaften Missempfindungen führen kann. Letztlich kann es vorkommen, dass entblösste motorische und sensible Nervenfasern sich kurzschliessen und durch ephaptische Überleitung zu paroxysmalen Phänomenen, wie einer Trigemini-neuralgie, Anlass geben. Die Symptome der MS sind vielfältig, wobei zu Beginn der Erkrankung meist Missempfindungen, Sehstörungen und eine beeinträchtigte Gehfähigkeit auftreten. Im weiteren Verlauf können dann spastische Paresen mit schmerzhaften Spasmen, eine Ataxie, Blasen- und Sexualstörungen das Krankheitsbild bestimmen. Nicht selten sind auch die höheren Hirnleistungen betroffen, was Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Auffassungsgabe und der Gefühlswelt zur Folge haben kann. Auch auf das soziale Umfeld, besonders auf die Familie, den Arbeitsplatz und die Freizeitmöglichkeiten, wird die MS einschränkend einwirken.

Die immunmodulierenden Substanzen heilen nicht

Da die Ursache der Erkrankung nicht bekannt ist, gibt es bisher auch noch keine wirksame kausale Therapie. Kortikosteroide im Schub verkürzen zwar die Schubdauer, es ist aber nicht erwiesen, dass sie allfällige Restsymptome verringern. Auch hat ihre Verabreichung keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Rückfällen. Entsprechend lässt sich eine Dauertherapie mit Steroiden in keiner Art rechtfertigen. In den letzten Jahren haben die Therapieberichte mit Beta-Interferonen (Avonex[®], Betaferon[®], Rebif[®]) sowie Copolymer I (Copaxone[®]) zu grossen Hoffnungen Anlass gegeben. Diese immunmodulie-

renden Substanzen vermindern bei schubweisen Verläufen die Rückfallhäufigkeit um einen Drittel und die Häufigkeit schwerer Schübe um die Hälfte. Neuerdings konnten Beta-Interferone auch eine Wirksamkeit bei sekundär progredientem Verlauf zeigen, wenn noch deutliche klinische oder kernspintomographisch fassbare Hinweise für eine entzündliche Krankheitsaktivität vorhanden waren. Obwohl auch bei diesen Verlaufsformen eine positive Wirkung auf die aufgefropften Schübe (Schubrate, Schwere der Schübe) und auch auf die Progression in klinischen Studien belegt ist, bleibt ihre Wirkung in der Langzeittherapie noch nicht eindeutig geklärt. Verglichen mit den bisher angewandten Immunsuppressiva, die einen zweifelhaften oder bescheidenen Effekt hatten und mit einem nennenswerten Behandlungsrisiko verbunden waren, stellen die relativ geringen Nebenwirkungen der Beta-Interferone (mit Ausnahme der kosmetisch störenden Hautrötungen sowie eines grippeähnlichen Zustandes in den ersten Behandlungswochen oder -monaten) und von Copolymer I sicher einen Fortschritt dar. Jedoch bringen auch diese Medikamente noch keine Heilung der MS – und unter dieser Behandlung finden sich immer noch Patienten, die Schübe durchmachen und sich bezüglich ihrer Behinderung verschlechtern. Der aktuell im deutschsprachigen Raum angewandte Konsensus bezüglich der Indikation dieser kostspieligen Behandlungen wurde kürzlich in seiner zweiten, revidierten Fassung auf deutsch publiziert [4].

Lästige Muskelspasmen schränken die Lebensqualität ein

Durch den Krankheitsbefall des Rückenmarks können nebst Sensibilitätseinbussen und manchmal schmerzhaften Missempfindungen auch motorische Störungen – wie Lähmungen oder Muskelverspannungen (Spastizität) – entstehen, welche in unterschiedlichem Masse ausgeprägt sein können. Die «Spastizität», welche einer erhöhten Grundspannung der Muskulatur entspricht, ist ein komplexes Phänomen, dessen Zustandekommen nicht restlos geklärt ist. Man stellt sich vor, dass durch die MS-bedingten Entzündungsherde im Rückenmark die übergeordneten Hirnzentren ihren hemmenden Einfluss auf die sonst untergeordneten Bewegungs- und Reflexzentren im Rückenmark nicht mehr ausüben, was zu einer unkontrollierten, etwas regellosen Reflexaktivität dieser «verwaisten» Rückenmarkszentren führt. Manchmal ist bei der Spastizität die Reflexaktivität derart erhöht, dass es zu rhythmisch aufeinanderfolgenden, erschöpflichen oder unerschöpflichen Kontraktionen von Muskeln oder Muskelgruppen (Klonus) kommt. Gut bekannt ist der Fussklonus beim Aufsetzen des Fussballens auf die Fussstützen des Rollstuhls und die besonders nachts im Liegen auftretenden Muskelverspannungen (Spas-

men), bei denen sich die Beine unwillkürlich und oft mit Schmerzen verbunden beugen oder strecken. Die Erfahrung zeigt, dass Spastizität und erhöhter Muskeltonus nicht ein konstantes Phänomen darstellen und im Rahmen eines Schubes, bei Blasenentzündungen, Druckstellen auf der Haut, starker Verstopfung sowie unter Angst und bei starker Müdigkeit zunehmen können [5].

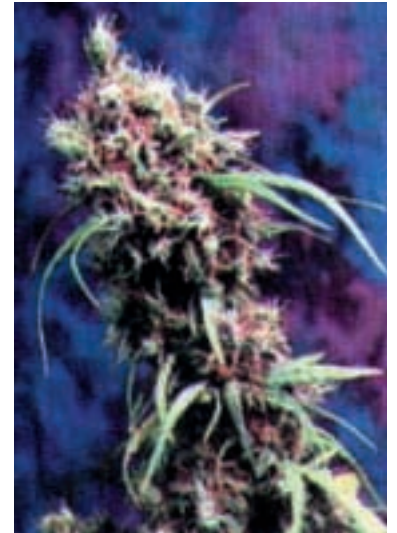
In vielen Fällen lösen die konventionellen Medikamente die Spasmen

Während Medikamente bei Lähmungserscheinungen und Koordinationsstörungen nur in den seltensten Fällen wirksam sein können, kann die Spastizität, insbesondere wenn von schmerzhaften Spasmen begleitet, oft durch Arzneimittel günstig beeinflusst werden. Bei dieser medikamentösen Therapie muss man wissen, dass es sich hierbei oft um eine Gratwanderung zwischen erwünschter Reduktion des Muskeltonus einerseits und unerwünschter Verstärkung der Parese andererseits handelt. In der Tat kann durch Reduktion der Spastik die Schwäche etwas deutlicher zum Vorschein kommen. Entsprechend ist es notwendig und sinnvoll, eine gewisse stützende «Reststeifigkeit» zu belassen. Weiter ist zu beachten, dass trotz aller Fortschritte der Pharmakologie die komplexen pathophysiologischen Veränderungen im Rückenmark, welche der Spastizität zugrunde liegen, nicht rückgängig gemacht werden können. Auch darf man nicht enttäuscht sein, wenn die Muskeln zwar etwas lockerer werden, aber die gestörte Feinmotorik weitgehend unverändert forbesteht. Die Dosierung der spastikhemmenden Medikamente wie Baclofen, Dantrolen, Tizanidin, Gabapentin und ihre Verteilung über den Tag muss für jeden Patienten, mit niedrigen Dosierungen beginnend und anschliessender schrittweiser Steigerung, individuell festgelegt werden. Dabei sollte beachtet werden, dass bei Vorliegen einer Paraparese ein Teil der Spastizität notwendig sein mag, um dem Patienten Stehen und Gehen zu ermöglichen. In einer kürzlich erschienenen *Cochrane review* konnte allerdings die Überlegenheit einer dieser Substanzen über die andern nicht belegt werden [6]. Baclofen kann auch über ein spezielles Pumpsystem intrathekal verabreicht werden. Dabei wird die Pumpe subkutan unter die Bauchhaut implantiert, und von dort aus wird ein Katheter zum Intrathekalraum geleitet. Das Medikament kann damit direkt in vorher festgelegter Frequenz und Menge verabreicht werden. Der Vorteil dieser Methode ist, dass eine viel geringere Dosis als oral verabreicht werden muss und das Medikament viel genauer an die gewünschte Stelle gelangt. Die Resultate dieser Behandlungsweise, welche nur in wenigen spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann, ist dann zu empfehlen, wenn alle anderen Versuche, die Spastizität

Abbildungen 1 und 2.
Hanf (*Cannabis sativa*).





1



2

zu lindern, medikamentös oder bewegungstherapeutisch, gescheitert sind. Beschränkt sich die Tonuserhöhung auf wenige, umschriebene Muskelgruppen, ist eine lokale Anwendung von Botulinustoxin zu empfehlen [7].

Cannabis hat als Arzneipflanze eine mehr als tausendjährige Tradition

Hanf (*Cannabis sativa*) zählt zu den ältesten genutzten Kulturpflanzen der Menschheit (Abb. 1 und 2 ). Aus Zentralasien stammend, gedeiht sie heute in den meisten gemässigten und tropischen Gebieten der Welt. Ihr wichtigster psychotroper Inhaltsstoff ist *delta-9-Tetrahydrocannabinol* (Δ^9 -THC). Er kommt vor allem im Harz, in den weiblichen Blüten und in geringer Konzentration auch in den Blättern vor. Die Anfänge der medizinischen Verwendung der Hanfpflanze gehen in China, Indien, Ägypten und Assyrien weit in die vorchristliche Zeit zurück, wobei die erste schriftliche Angabe zur medizinischen Nutzung auf ein 4700 Jahre altes chinesisches Lehrbuch über Botanik und Heilkunst zurückgeht. Später genoss Cannabis auch im Europa des frühen Mittelalters als Heilmittel ein hohes Ansehen, und Hanf wurde beispielsweise gegen Husten und Gelbsucht eingesetzt. Detailliert wird auf die Wirkung von Hanf durch die Äbtissin Hildegard von Bingen (1098–1179) in ihrer Heilmittel- und Naturlehre «Physica» eingegangen, wo sie die Vorzüge der Substanz gegen Magenschmerzen hervorhebt, aber einschränkend – in weiser Voraussicht auf heute – bemerkt, dass nur solche, die «gesund im Hirn sind», davon profitieren (Abb. 3 ). In den folgenden Jahren wurde Hanf in den meisten Kräuter- und Arzneibüchern erwähnt, und dies, obschon im Jahre 1484 Papst Innozenz VII. Cannabis verbietet, weil er in dieser Pflanze ein unheiliges Sakrament der Satansmesse sieht. Das Interesse an Cannabis, und Kräuterbüchern überhaupt, verschwand dann etwas im Zuge

der Aufklärung. Erst nach der Veröffentlichung einer umfassenden Studie über die medizinische Anwendung der Pflanze im Jahr 1839 durch den in Kalkutta stationierten irischen Arzt William O'Shaughnessy fand Cannabis, als indischer Hanf, richtig den Eingang in den europäischen Arzneischatz. In seiner Arbeit liefert er viele Beispiele für den Einsatz von Hanf bei Krampfstörungen, wie sie bei Tollwut, Cholera und Tetanus auftreten können. In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde Cannabis unter anderem bei Migräne, Neuralgien, epilepsieähnlichen Krämpfen und Schlafstörungen eingesetzt. Marihuana war, bis es im Jahre 1898 durch Aspirin konkurrenziert und von einer breiten Palette neuer synthetischer Medikamente abgelöst wurde, das in Amerika am häufigsten eingesetzte Schmerzmittel. In Europa, aber auch in der Schweiz waren zwischen 1850 und 1950 über 100 Cannabismedikamente erhältlich. Dosierungsschwierigkeiten, paradoxe Wirkungen und die Entwicklung wirksamerer, intravenös verabreichbarer Medikamente führ-



Abbildung 3.
Hildegard von Bingen.

ten dann zu einer Abnahme von Cannabisverschreibungen, noch bevor das Cannabisverbot ihnen ein definitives Ende bereitete [8].

THC kann aktuell nur gegen Appetitlosigkeit und Erbrechen verschrieben werden

Aktuell kann in der Schweiz der praktisch tätige Arzt einen Cannabiswirkstoff lediglich als Marinol[®], ein synthetisch hergestelltes Δ^9 -THC (Dronabinol), verschreiben. Allerdings erst nach vorgängiger Einholung einer Sonderbewilligung beim BAG (Bundesamt für Gesundheit) und derzeit nur für Aids-Patienten zur Appetitstimulierung oder bei Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie von Krebspatienten, wenn andere Mittel versagen. Sonderbewilligungen wurden auch bei sonst nicht therapierbarer Spastik vereinzelt erteilt. Hingegen wurde die Anwendung von THC zur Schmerzbehandlung, zur Senkung des intraokulären Drucks oder beim Restless-leg-Syndrom lediglich im Rahmen von Studien bewilligt. Eine Möglichkeit, Cannabis als Hanfkraut zu verschreiben, unter dessen Form es die meisten MS-Betroffenen als Tee mit etwas Milch einnehmen, besteht gemäss aktueller Gesetzgebung nicht.

Einsatz von Cannabis zur Spastizitätssenkung bei MS

Sowohl die im Buch von Grinspoon und Bakalar aufgeführten anekdotischen Erfahrungsberichte [9] wie auch verschiedene Presseberichte weisen seit längerer Zeit auf die Möglichkeit eines die Spasmen lindernden Effektes von Cannabis hin. Diese Hypothese wurde auch anhand von Einzelbeobachtungen in der medizinischen Literatur belegt [10, 11]. Bis heute wurden allerdings nur wenige plazebokontrollierte Studien publiziert, welche den Effekt von Cannabis an einer etwas grösseren Zahl von MS-Patienten untersuchen. Die erste diesbezügliche Studie an neun Patienten ergab eine statistisch signifikante, über vier Stunden anhaltende Muskeltonussenkung nach einmaliger oraler Verabreichung von 10 Milligramm THC [12]. Während in dieser Studie sowohl objektiv wie auch subjektiv eine Tonussenkung beschrieben wird, resultierten in einer späteren Studie mit über fünf Tagen oral verabreichtem THC ab einer Dosierung von 7,5 Milligramm nur subjektive Effekte. Objektiv feststellbare Tonus- oder Gangverbesserungen konnten hingegen nicht beobachtet werden [13]. Ebenfalls ohne objektivierbare Tonussenkung verlief die Studie von Greenberg, in der THC in Form von 1,54prozentigen Cannabis-Zigaretten appliziert wurde. Ergänzend zu diesen Studien steht das Ergebnis einer in den USA und Grossbritannien durchgeführten Umfrage mit einer sehr hohen Rücklaufquote von 48 Prozent. Darin gaben 112 Patienten an, regelmässig und mehrmals pro Woche Cannabis zu rauchen, wobei die Fähigkeit der Substanz, in über 70 Prozent

der Fälle schmerzhaft nächtliche Spasmen zu lindern, als Hauptgrund für den regelmässigen Haschischkonsum angegeben wurde [14]. Kürzlich konnte die Wirksamkeit sowohl von oral wie rektal verabreichtem THC an zwei Patienten, wovon der eine an MS litt, eindrücklich dokumentiert werden [15]. Ausser klinischen Angaben liefert die Studie auch wertvolle Daten bezüglich der Pharmakokinetik zweier verschiedener Verabreichungsformen des THC (oral und rektal). Sowohl Mobilitätsverbesserungen wie auch Schmerzlinderung wurden beobachtet, dies ohne Nachweis eines negativen psychotropen Effektes auf Stimmung und Konzentrationsfähigkeit. Wegen der besseren Bioverfügbarkeit des rektal verabreichten THC (bessere Absorption und fehlender First-pass-Effekt) war die orale Dosis höher (10 bis 15 Milligramm oral versus 2,5 bis 5 Milligramm rektal).

Drei Studien mit einem Cannabisextrakt und unterschiedlichem Ergebnis

In einer 2002 publizierten plazebokontrollierten, 16 MS-Patienten einschliessenden Studie hingegen konnte nach einem Monat Beobachtungszeit weder durch die Einnahme eines Cannabisextraktes noch durch synthetisches THC (Marinol[®]) ein funktioneller Gewinn oder eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt werden [16]. Einräumend muss gesagt werden, dass die maximal verabreichte Dosis (maximal 2mal 5 mg tgl.) verhältnismässig niedrig angesetzt war. Zwischen 2000 und 2001 durfte der Autor, mit der Unterstützung des BAG, eine prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte, zweiarstig parallele Studie mit Dosisfindungs-, Behandlungs- und Plazebophase und jeweils Cross-over zur andern Behandlung durchführen [17]. Nach Einstellung der individuell optimalen Dosierung (zwischen 7,5 und 30 mg THC täglich) eines auf THC standardisierten Cannabisextraktes wurde die mögliche Wirksamkeit und auch die Verträglichkeit des Präparates untersucht. Studienteilnehmende waren 57 zur Rehabilitation hospitalisierte MS-Patienten mit nicht befriedigend therapierter Spastik. Während der mittels der Ashworth-Skala bestimmte Muskeltonus durch den Extrakt im Vergleich zu Plazebo nicht relevant beeinflusst wurde, fiel während der Einnahme der Prüfsubstanz die Zahl der individuell wahrgenommenen schmerzhaften Muskelspasmen deutlich geringer aus. Schlafqualität bezüglich raschen Einschlafens und Mobilität wurde ebenfalls unter dem Einfluss des Extraktes verbessert. Auch wenn die physischen und psychischen Nebenwirkungen gesamthaft gering und in keiner Weise lebensbedrohlich ausfielen, so zeigte sich doch, dass die qualitativ nahezu identischen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Schwindel und veränderte Wahrnehmung der Umgebung) bezüglich der erlebten Intensität unter Verum ausgeprägter

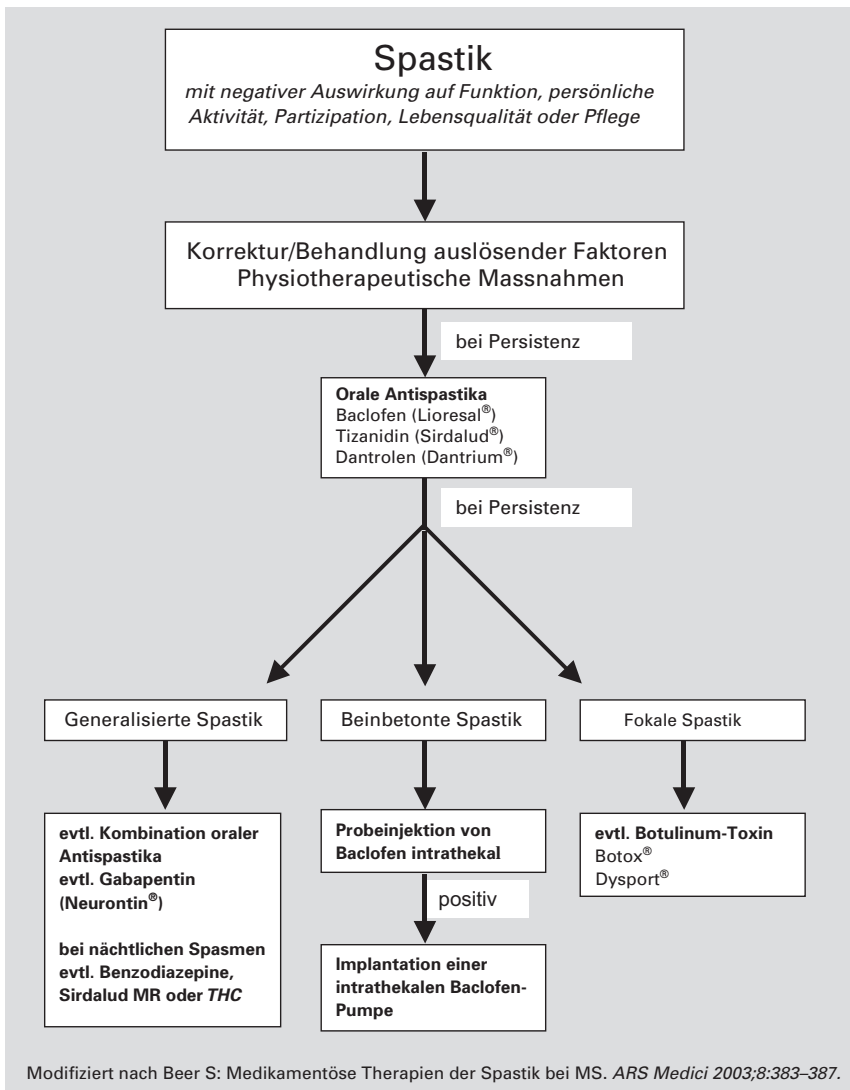


Abbildung 4.
Flowchart zur Behandlung der Spastik bei MS.

waren. Ebenfalls ohne signifikanten Einfluss auf den Ashworth-Score, aber mit einem Trend zur Verbesserung des Muskeltonus fiel die sehr grosse, methodisch sorgfältig vorbereitete englische Studie mit 630 MS-Betroffenen aus [2]. Gemäss einem dreiarmlig angelegten Design wurde nach einer vier Wochen dauernden langsamen Steigerung die im Verhältnis zum Körpergewicht maximal noch verträgliche Dosis (10 bis 25 mg) reines THC, ein Cannabisextrakt oder Placebo während 11 Wochen eingenommen. 60 bzw. 61% der Patienten mit THC bzw. mit dem Cannabisextrakt berichteten über eine Verbesserung der Spastik, wogegen nur 46% unter Placebo. Zudem gab es Hinweise auf Verbesserung der Gehfähigkeit durch Cannabis und THC bei den gehfähigen Patienten. Bei allen drei erwähnten Studien handelte es sich beim Cannabisextrakt um vom Institut für klinische Forschung in Berlin zur Verfügung gestellte Weichgelatinekapselformen, die 2,5 mg THC und 1,2 mg Cannabidiol (CBD) enthielten. Cannabidiol ist ein nicht

psychoaktives Cannabinoid mit antipsychotropen und anxiolytischen Eigenschaften. Als interessanter Nebenbefund der zuletzt genannten Studie liess sich feststellen, dass die mit Cannabis und THC behandelten Patienten weniger Schübe durchmachten als die Placebopatienten. Diese Beobachtung weist auf die bereits tierexperimentell nachgewiesenen immunmodulierenden Eigenschaften von THC hin, und dass eine solche auch beim Menschen bestehen könnte. In der Tat berichten amerikanische Forscher, dass Cannabis das Fortschreiten einer experimentell bei der Maus induzierten MS signifikant aufhalten kann. Als möglicher Wirkungsmechanismus wird eine Verminderung der Aktivität der T1-Lymphozyten mit konsekutiver Verminderung von IFN- γ erwogen. Nebst diesem entzündungshemmenden Aktionsmodus wird in diesem Tiermodell auch postuliert, dass THC den axonalen Untergang zu drosseln vermag, möglicherweise durch Hemmung der Caspase-3-Aktivität, welche bekanntlich zur Apoptose der Axone beiträgt.

Wirkmechanismus von THC und Toxizität des THC

Welche Mechanismen der Spastizitätsreduktion zugrunde liegen, ist noch nicht gesichert. Aus tierexperimentellen Arbeiten ist seit längerer Zeit bekannt, dass THC die bei zentralen ZNS-Läsionen gesteigerten mono- und polysynaptischen Reflexe zu dämpfen vermag [19]. Auch weiss man heute, dass die in den neuronalen Membranen gelegenen Cannabinoidrezeptoren und seine körpereigenen Ligande Anandamide nicht wie Neurotransmitoren im interneuronalen Bereich wirken, sondern intraneuronal (Einfluss auf die Bildung von zyklischem AMP und den Elektrolyttransport von Ca und K) die neuronalen, in diesem Fall die GABA-ergen Systeme moduliert [20]. So darf angenommen werden, dass THC die im endogenen Cannabis-Anandamid-System auftretenden Funktionsstörungen, welche Spastik und Schmerzen hervorrufen, wieder rückgängig macht.

Während THC in geringer Dosierung wie Alkohol und Sedativa einen milden sedativen Einfluss ausübt, führen zwar höhere Dosierungen zu Euphoriezuständen und Halluzinationen, aber nicht zu Anästhesie, Koma oder Tod, wie dies bei Opiaten vorkommt. Somit ist die Toxizität des THC extrem niedrig. Tödliche Vergiftungen nach Konsum als Rauschdroge oder Anwendung als Medikament sind in der Literatur nicht dokumentiert. Gemäss Angaben des Marinol®-Herstellers wird die tödliche intravenöse Dosis beim Menschen auf 30 Milligramm pro Kilo geschätzt. Der therapeutische Index wird je nach Quelle mit 1:1000 bis 20 000 angegeben. ZNS-Nebenwirkungen (Sedation, Dysphorie, Angst etc.) treten in der Regel erst ab 20 Milligramm THC auf, wobei eine gewisse individuelle Variabilität be-

steht. Das Risiko einer psychischen Abhängigkeit besteht nur nach Langzeitanwendung von hohen Dosen.

Danksagung

An dieser Stelle sei Herrn Dr. med. Martin Schnelle vom europäischen Institut für klinische

Forschung in Berlin herzlich gedankt für das sorgfältige Durchlesen des Manuskripts und seine wertvollen Hinweise.

Literatur

- 1 Simon AE, Lauber C, Ludewig K, Umbricht DS. Cannabis und Psychose. *Schweiz Med Forum* 2004;4:636-9.
- 2 Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson AJ, on behalf of the UK MS Research group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS Study): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1517-26.
- 3 Trapp BD, Peterson J, Ranshoff RM, et al. Axonal transection in lesions of multiple sclerosis. *New Engl J Med* 1998;328:278-85.
- 4 Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2002.
- 5 Schapiro RT. Symptom management in Multiple Sclerosis, Demos Publications, New York, 1998.
- 6 Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents in multiple sclerosis. *Cochrane DatabaseSyst Rev* 2000;4:CD001332.
- 7 Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity: a systematic review. *Mult Scler* 2002;8:319-29.
- 8 Fankhauser M. Haschisch als Medikament, Liebefeld SGGP, Schweiz. Apothekerverein, 2002.
- 9 Grinspoon L, Bakalar JB. Marijuana, the forbidden medicine, Yale University Press, New Haven, London, 1993.
- 10 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 1990;240:1-10.
- 11 Meinck HM, Schönle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol* 1989;236:120-2.
- 12 Petro DJ, Ellenberger C. Treatment of human spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol *J Clin Pharmacol* 1981; 21:413S-416S.
- 13 Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv. Alcohol. Subst. Abuse.* 1988;7:39-50.
- 14 Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 1997;38:44-8.
- 15 Brenneisen R, Egli A, ElSohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996;34:446-52.
- 16 Killestein, et al. Safety, tolerability and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002.58: 1404-7.
- 17 Vaney C, Heinzel-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. A randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 2004 (in print).
- 18 Ludovic Croxford J, Miller SD. Immunoregulation of a viral model of multiple sclerosis using the synthetic cannabinoid R(+)-WIN55,212. *J Clin Invest* 2003;111:1231-40.
- 19 Dagirmangian R, Boyd ES. Some pharmacological effects of two tetrahydrocannabinols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1962;135:25-33.
- 20 Pertwee RG. Pharmacological, physiological and clinical implications of the discovery of cannabinoid receptors: an overview. In: *Cannabinoid Receptors*, ed. Pertwee RG, Academic Press, London, 1995, p 1-34.

Korrespondenz:
 Dr. med. Claude Vaney
 Chefarzt Neurologie
 Neurologische Rehabilitations-
 und MS-Abteilung
 Berner Klinik
 CH-3963 Crans-Montana
vaney.claude@bernerklinik.ch