

THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN VAN CANNABIS SATIVA

Van nederwiet en mediwiet tot nanowiet

Wie ooit marihuana heeft gerookt, spacecake heeft gegeten of op andere wijze de werkzame delen van de Cannabis Sativa-plant heeft gebruikt, zal vast (een van) de volgende gewaarwordingen herkennen: een gelukkig gevoel, enorme trek, versnelde hartslag en een ietwat verslechterde coördinatie. Hoe zit het met de therapeutische werking van wiet?

Deze uiteenlopende fysiologische verschijnselen worden veroorzaakt door een en hetzelfde systeem in de hersenen en het immuunsysteem: het endocannabinoïde systeem, vernoemd naar de welbekende plant. In eerste instantie werd ontdekt dat de cannabinoïden, de werkzame stoffen uit de *Cannabis Sativa*-plant, inwerkten op dit systeem. Pas later realiseerde men zich dat het menselijk lichaam zelf soortgelijke stoffjes aanmaakt, de zogeheten endocannabinoïden. Worden we daar dan niet high van? Nee, high zullen we er niet van worden, maar endocannabinoïden zijn wel degelijk van levensbelang om onder andere voor het nodige gevoel van geluk en tevredenheid te zorgen. Hierover later in dit artikel meer.

Euwenoud medicijn

In de afgelopen decennia heeft cannabis vooral te boek gestaan als een drug: verslavend en niet goed voor je. Toegegeven, fanatieke gebruikers houden er doorgaans niet een heel gezonde leefstijl op na. Echter,

behalve als genotmiddel is cannabis ook steeds meer in de belangstelling komen te staan vanwege de therapeutische werking in de vorm van medicinale wiet (mediwiet). Maar dit is niet nieuw. De wortels van het gebruik van cannabis als medicijn liggen in de eeuwenoude traditionele Chinese geneeskunde. Daar werd het gebruikt bij de behandeling van onder andere malaria, constipatie en (menstruatie)pijn. Begin twintigste eeuw kwamen veel (synthetische) medicijnen op de markt, waardoor het gebruik van medicinale cannabis sterk verminderde. Tegenwoordig wordt het in de Ayurveda nog steeds ingezet bij diabetes en reumatoïde artritis.

Het endocannabinoïde systeem

Dit systeem wordt grotendeels vertegenwoordigd door twee typen receptoren en hun natuurlijke liganden (endocannabinoïden): de cannabinoïde 1 (CB1)-receptor, te vinden op zenuwcellen, maar ook op endotheel- en vetcellen, en daarnaast de cannabinoïde 2 (CB2)-receptor. De eerst ontdekte

en meest onderzochte endocannabinoïde is anandamide (AEA), vervaardigd uit arachidonzuur (AA) en een amine (een stikstofatoom met daaraan drie koolstof- en/of waterstofatomen). Anandamide is de belangrijkste agonist van de CB1-receptor. 2-Arachidonoyl glycerol (2-AG), een tweede belangrijke endocannabinoïde, werkt zowel in op de CB1- als CB2-receptor. Daarnaast zijn er nog enkele endocannabinoïdeachtige stoffen en andere G-eiwit gekoppelde receptoren (een belangrijke klasse van receptoren die door middel van G-eiwitten een cascade van cellulaire reacties in gang zet) betrokken bij dit systeem.

CB1

De CB1-receptoren bevinden zich in het centraal zenuwstelsel, met name in de hippocampus (belangrijk voor herinnering), het cerebellum (relevant voor de coördinatie), de hypothalamus (betrokken bij de regulatie van eetlust) en nog een aantal hersengebieden die onderdeel uitmaken van het beloningscentrum (geluksgevoel) en op die manier ook bijdragen aan het verslavende

Cannabinoïden zijn vet-oplosbaar

Endocannabinoïden worden gesynthetiseerd uit het vetzuur arachidonzuur, wat aangeeft dat cannabinoïden vetachtige structuren zijn. Het extraheren van de cannabinoïden uit de plant zal dus niet lukken met water, hiervoor is een middel dat vet kan oplossen vereist. Van oudsher is ethanol hiervoor de goedkoopste en meest geijkte stof. Cannabis stond begin twintigste eeuw dan ook als ethanoloplossing in de apotheek. In moderne laboratoria wordt ethanol nog steeds gebruikt om vetten in op te lossen en te bewaren.



effect van cannabis.¹ Binding van anandamide aan de CB1-receptor induceert een reactie in de cel die invloed uitoefent op bovengenoemde hersengebieden en daarmee op de bekende verschijnselen van cannabisgebruik. Stimulatie van het endocannabinoïde systeem met plantaardige cannabinoïden, de zogenoemde fyto-cannabinoïden, zorgt voor verslechtering van het kortetermijngeheugen en de motorische coördinatie en verder voor hypothermie, pijnverlichting, verhoogde eetlust, vermindering van misselijkheid en verwijding van vaten en luchtwegen.^{1,2}

CB2

De CB2-receptoren werden naar aanleiding van onderzoek uit de jaren negentig van de vorige eeuw lang beschouwd als het 'perifere gedeelte' van het endocannabinoïde systeem. Echter, recentere studies weerleggen deze aanname: CB2-receptoren worden ook in verschillende regionen van het centrale zenuwstelsel aangetroffen. In geval van infectie of weefselbeschadiging (zoals bij Alzheimer) lijken de aantallen van deze receptoren toe te nemen, een interessant gegeven waar nu veel onderzoek naar wordt gedaan.³ Omdat stimulatie van de CB2-receptor de bovengenoemde systemen in de hersenen niet beïnvloedt, wordt er veel onderzoek gedaan naar selectieve agonisten voor deze receptor.³ Prikkeling van de CB2-receptor heeft een ontstekingsremmend effect tot gevolg, maar staat ook in de belangstelling vanwege de pijnstillende werking.^{3,4,5}

Medicinale toepassingen

Er zijn simpel gezegd twee manieren waarop je het endocannabinoïde systeem kunt beïnvloeden, teneinde een therapeutisch effect te bewerkstelligen; de genoemde receptoren



In de jaren zeventig van de vorige eeuw dachten ze de waarheid wat betreft de gunstige effecten van cannabis al in pacht te hebben.

stimuleren dan wel remmen of blokkeren. Beide opties zijn voor verschillende aandoeningen onderzocht. Hieronder een aantal voorbeelden.

Obesitas versus depressie

Zoals gezegd is een herkenbaar

effect van het gebruik van cannabis dat je er ontzettende trek van krijgt. Dit zette menig wetenschapper (en farmaceut) aan het denken. Immers, met de alsmaar stijgende prevalentie van obesitas in de hele wereld, zou een medicijn dat de eetlust sterk onderdrukt

Cannabinoïden hebben potentie in de strijd tegen atherosclerose

een zeer welkome ontdekking zijn. En zo geschiedde; er werd een stofje ontwikkeld dat als antagonist op de CB1-receptor werkt: rimonabant. De bindingsplaatsen voor de endocannabinoïden werden door rimonabant bezet en het hongergevoel dat zij normaal gesproken veroorzaken, werd sterk verminderd. Dit resulteerde uiteindelijk in gewichtsvermindering en afname in middelomtrek bij deelnemers aan een studie die een calorierestrictie-dieet volgden en daarbij rimonabant gebruikten (zie FIGUUR 1).⁶ Een neveneffect was echter dat ook het geluksgevoel werd onderdrukt en er veelvuldig depressiviteit optrad. Daarom werd in 2008 rimonabant als medicijn van de markt gehaald en waren we terug bij af.

Dit geeft ook direct een volgend probleem aan. Als we depressie zouden willen behandelen met cannabis, dan moeten we een manier vinden om het effect op de eetlust te omzeilen.

Ontstekingsremmend effect

Een zeer actuele reden om het onderzoek naar de (fyto)cannabinoïden voort te zetten, zijn de anti-inflammatoire eigenschappen die aan deze stoffen worden toegeschreven. Laaggradige ontstekingen, zoals gezien bij het metabool syndroom, hart- en vaatziekten, artritis, kanker en zelfs de ziekte van Alzheimer, bedreigen op grote schaal de gezondheid van de hedendaagse (westerse) mens. Ondanks de bewezen anti-inflammatoire werking gaat het inzetten van cannabis als ontstekingsremmer niet zonder slag of stoot. Eerdere onderzoeken werden onder andere gedaan bij chronische darmontstekingen. Het tweemaal daags roken van cannabis met 115 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), de high-makende fyto-cannabinoïde, bleek voordelen te bieden voor patiënten met de ziekte van Crohn.⁷ De psychotrope eigenschappen van THC zijn echter dermate groot dat het eigenlijk niet geschikt is om als medicament te worden gebruikt. Gelukkig bevat de plant ook andere cannabinoïden, zoals cannabidiol. Cannabidiol is een fyto-cannabinoïde die wel de bloed-hersenbarrière kan passeren en in het centraal zenuwstelsel actief kan zijn, maar geen invloed op de psyche uitoefent zoals THC. Kortom: je wordt er niet high van. Cannabidiol heeft ook ontstekingsremmende eigenschappen, zoals recentelijk aangetoond in een diermodel van multiple sclerose,⁸ een auto-immuunaandoening waarbij het immuunsysteem eiwitten die de zenuwen omgeven aantast. Daarnaast lijkt cannabidiol ook potentie te hebben als ontstekingsremmer bij darmontstekingen in diermodellen.⁹ Dit klinkt veelbelovend, maar hoewel de risico's minimaal lijken te zijn, is ook de veiligheid van cannabidiol nog onvoldoende onderzocht.¹⁰

Veel systemen in het menselijk lichaam staan met elkaar in verband, zo ook alle signalen die het endocannabinoïde systeem verwerkt. Dit om een goede homeostase te kunnen waarborgen en signalen van binnen en buiten met elkaar te integreren. Ingrijpen in deze complexe systemen zal daarom vrijwel altijd bijwerkingen met zich meebrengen. Eigenlijk zouden we wel de systemische ontstekingsremmende werking willen, maar niet de eetlustverhogende of high-makende effecten in de hersenen.

er met behulp van nieuwe technologieën gekeken of cannabinoïden in een andere vorm, letterlijk een nieuw jasje, wel mogelijkheden bieden. In het AMC wordt op dit moment gewerkt aan nanodeeltjes die kleine hoeveelheden cannabinoïden bevatten. In deze nanodeeltjes, die als transportmoleculen dienen, kunnen de cannabinoïden de bloed-hersenbarrière niet passeren, maar wel hun effect uitoefenen in het omringende deel van het lichaam, zoals de aderen. Vanwege hun ontstekingsremmende werking hebben cannabinoïden potentie in de strijd tegen bijvoorbeeld atherosclerose. In een artikel in *Nature* uit 2005 wordt beschreven dat bij muizen anti-atherosclerose eigenschappen van cannabinoïden zijn gevonden.¹¹ Wanneer uit dierstudies blijkt dat ook deze nanodeeltjes een dergelijk effect kunnen bereiken, zou dat een opening betekenen voor de herintrede van cannabis in de geneeskunde (op onze website vindt u een link naar meer informatie over dit onderzoek).

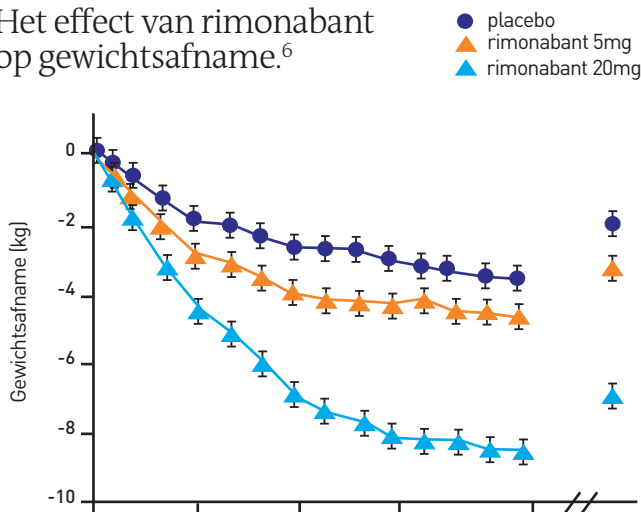
Conclusie

Cannabis lijkt dus, afgezien van haar verslavende en psychotrope effecten, bovenal veel gezondheidsvoordelen te bieden. Al met al is er nog veel onderzoek nodig om cannabinoïden daadwerkelijk als medicijn op de markt te krijgen. Moeten onze ouderen tot die tijd massaal aan de marihuana om een gezonde eetlust te bevorderen en daarbij ontstekingsprocessen en depressiviteit tegen te gaan? Of is het nog slechts een kwestie van tijd voordat we de nanowiet in de apotheek zullen aantreffen?

De literatuurreferenties vindt u hier: www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online.

FIGUUR 1:

Het effect van rimonabant op gewichtsafname.⁶



Een modern jasje

Dat marihuana in onbewerkte vorm de schappen van de apotheek niet zal halen, moge duidelijk zijn. Daarom wordt