



Den usandsynlige opdagelse af det endocannabinoide system – hjernens ”dimmer switch.”

Ulovlig forskning i cannabis førte til opdagelsen af det endocannabinoide system - et system, som er vital for opretholdelse af menneskers sundhed og hjælper os med at slappe af, spise, glemme og sove. Stoffer, som forbedrer det endocannabinoide systems funktion, kan derfor måske være multianvendelig medicin.

AF SINIKKA LEHMANN KVAMME

Historien om opdagelsen af det endocannabinoide system starter i begyndelsen af 1960'erne, i en bus på vej fra Tel Aviv til Rehovot. Her sidder en ung kemiker ved navn Raphael Mechoulam, som er ansat på Weizmann Institute of Science. I sin taske har han 5 kilo libanesisk hashish, som han skal bruge til at afdække cannabis' kemiske strukturer.

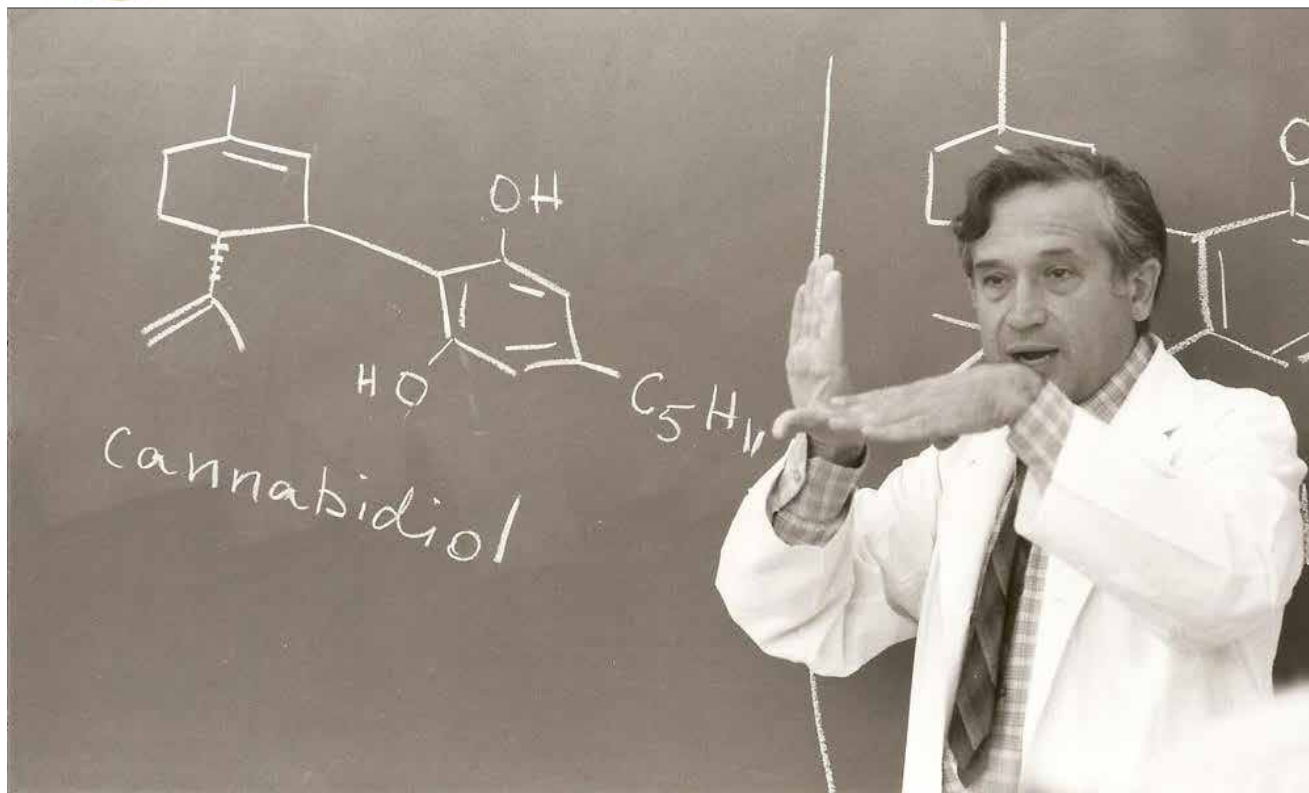
Mechoulam havde længe undret sig over, at denne forskning ikke allerede fandtes. [1] Beretninger om cannabis' medicinske egenskaber går 4.700 år tilbage, men ingen havde endnu undersøgt, hvordan cannabis rent faktisk virkede. Opdagelsen af de aktive stoffer i opium og coca-planten lå over 100 år tidligere og havde ledt til opdagelse af ny medicin, men cannabis-planten var stadig et udforsket territorium.

De 5 kilo hash var konfiskeret fra smuglere, og

Mechoulam havde fået hashen på politistationen i Tel Aviv – en aftale, der kom i stand, fordi Mechoulams chef var gode venner med politichefen. Da forskningen var igangsat, viste det sig, at både Mechoulam og politichefen havde brudt en lang række love. Her kunne historien om afdækningen af cannabis-planten nemt være endt. Heldigvis blev det vurderet, at Mechoulam var pålidelig, og han fik lov at fortsætte sit arbejde. [1] Dette arbejde blev hans livsværk. Hans pionerende grundforskning skulle senere skaffe ham titlen som “The Godfather of Cannabis Research”.

Opdagelsen af det endocannabinoide system

Raphael Mechoulam afdækkede de kemiske strukturer af to hovedkomponenter i planten, de aktive stoffer Tetrahydrocannabinol (THC) og Cannabidiol (CBD). Siden hen har man fundet over 80 aktive stof-



Raphael Mechoulam afdækkede de kemiske strukturer af to hovedkomponenter i planten, de aktive stoffer Tetrahydrocannabinol (THC) og Cannabidiol (CBD). FOTO: ZACH KLEIN

fer i planten, som går under fællesbetegnelsen cannabinoider, men forskningen har hovedsageligt centreret sig om THC og CBD.

Mechoulams "lovbrud" blev en revolution for cannabisforskningen. Da man først havde de kemiske strukturer, blev det markant lettere for forskere verden over at undersøge effekterne af THC og CBD, fordi de kunne genskabe cannabinoiderne syntetisk. Det var ikke længere nødvendigt at skaffe sig adgang til den kontroversielle og i mange tilfælde ulovlige, cannabisplante for at undersøge dens effekter.

Dette ledte til, at man i slutningen af 1980'erne fandt de receptorer, som stofferne virker på. CB1-receptorer er primært i hjernen og andre dele af centralnervesystemet. CB2-receptorer er i andre dele af kroppen på celler, som er involveret i vores immunsystem. [2] I 1990'erne fandt man kroppens egne signalstoffer, de indre cannabinoider, som virker på cannabinoid-receptorerne. Kroppen producerer altså selv cannabislignende stoffer, som binder til CB1- og CB2-receptorerne.

Cannabinoid-receptorerne, de indre cannabinoider og stoffer, som nedbryder dem, udgør tilsammen

menneskets endocannabinoid system. Systemet er selvsagt opkaldt efter den plante, som muliggjorde dets opdagelse:

"Ved at bruge en plante, der har eksisteret i tusindvis af år, opdagede vi et nyt fysiologisk system, som er enormt vigtigt... vi var aldrig nået derhen, hvis vi ikke havde undersøgt planten." Rafael Mechoulam 2007 [1].

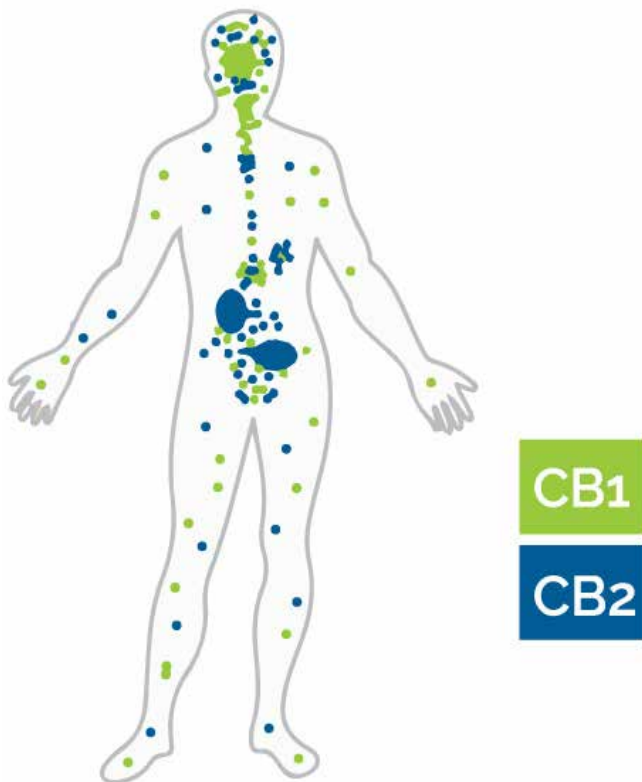
Opdagelsen af det endocannabinoid system førte til en eksplosion af publikationer, som vedrører cannabinoider. Således er det nu et af de mest aktive forskningsfelter inden for neurofarmakologi. Det endocannabinoid system er endnu ikke fuldt afdækket, men herunder følger et overblik over det endocannabinoid systems funktion.

Et ældgammelt, komplekst feedback system.

Det endocannabinoid system er gammelt evolutionært set. Studier indikerer, at cannabinoid-receptoren CB1 blev udviklet i mennesket for omkring 600 millioner år siden. Det endocannabinoid system findes dog ikke kun i mennesker, men er til stede i alle hvirveldyr. Det vil sige, at alt over insektniveau har cannabinoid receptorer.

Samtidig er systemet omfattende. De endocannabinoide receptorer er bred fordelt over hele kroppen; i hjernen, organerne, bindevæv, kirtler og immunceller.[2] Det er sandsynligvis den slags receptorer, vi har flest af.[3] Af samme årsag er systemet involveret i en lang række forskelligartede processer i kroppen. Cannabinoider er involveret i appetit, blodtryk, blodgennemstrømning til hjernen, fordøjelse, kvalme, immunsystemet, inflammation, hukommelse, humør, bevægelse, smerte, reproduktion og stress.[4] Netop derfor er det endocannabinoide system et af de vigtigste fysiologiske systemer involveret i etablering og opretholdelse af menneskers sundhed.[2]

Systemets kompleksitet er overvældende, også for forskere. Dog findes der en ofte anvendt opsummering af, hvad det endocannabinoide system har af funktioner i mennesker: "Relax, eat, sleep, forget and protect".[5] (p.528) At slappe af, spise, glemme og sove er selvfølgelig. Ordet "protect" henviser til beskyttelse af celler. Eksempelvis er Det endocannabinoide system med til at beskytte hjerneceller efter et alvorligt slag i hovedet.



Cannabinoider sender feedback signal

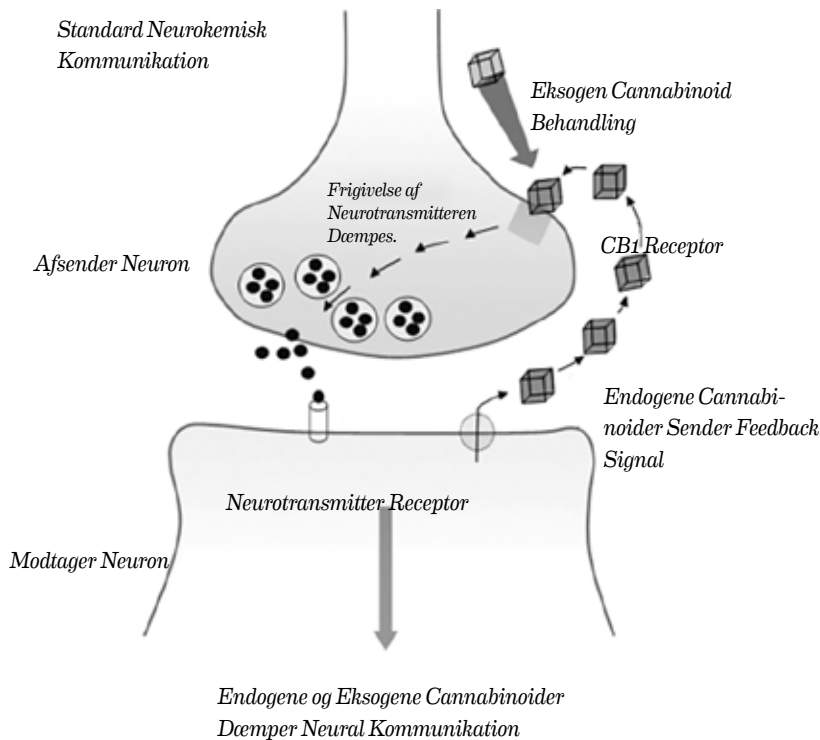
Systemet er så omfattende, fordi det endocannabinoide system er et slags meta-system. Cannabinoiderne påvirker mange forskellige processer, dog altid med samme formål: at bevare ligevægt,[2] eller med et finere ord: homøostase, at vedligeholde stabilitet i det indre miljø. For at forstå, hvordan systemet skaber ligevægt, kommer her et hurtigt crash course i neurobiologi: Vores celler "snakker sammen" via kemi, og den samtale er hovedsageligt envejskommunikation. En celle sender via et transmitterstof sit signal videre til den næste celle, som så sender budskabet videre, i hvad der ender med at blive et langt neurokemisk stafetløb. [illustration 3 ind ca. her]

Det endocannabinoide system virker anderledes, fordi det kommunikerer ved retrograd signalering. Basalt set betyder det, at de endogene cannabinoider løber modsat den normale kommunikationsvej.[2] Når en celle f.eks. udsender for meget af sit transmitterstof, så produceres de endogene cannabinoider og sendes tilbage for at dæmpe signalet.

Det endocannabinoide system er en slags dirigent for vores biokemiske symfoniorkester. Cannabinoiderne monitorerer mange forskellige "samtaler" og giver feedback på store dele af den kommunikation, der foregår i hele kroppen. Systemets opgave er at finjustere kommunikationen imellem cellerne og sørge for, at der ikke sker for meget eller for lidt aktivitet. Som en vært til et middagsselskab, der sørger for at holde gang i samtalerne, men som samtidig også tysser på folk, når de bliver for højroastede. Det er f.eks. sådan, at systemet regulerer smerte. Når et smertesignal bliver for højt, så bliver det dæmpet af de indre cannabinoider.[6]

Systemet skelner ikke imellem det somatiske og det psykiske. Det har samme feedback-funktion i kognitive fænomener som tanker og følelser. Det endocannabinoide system er massivt til stede i hjernen, og systemet er med til at regulere komplekse processer som læring og hukommelse, beslutningstagning og emotionelle responser.[2] Det overordnede mål er igen homøostase, altså ligevægt i hjernens neurokemiske processer. Derfor er systemet blevet beskrevet som hjernens indre "dimmer switch",[7] som er den slags kontakter, man bruger til at finjustere belysning i et rum.

Denne "dimmer switch" er fundamental for



Figur 1. Cannabinoid sender feedback signal

bevarelsen af emotionel ligevægt. Når vi f.eks. oplever noget stressfuldt og sætter gang i en stressrespons, så er det endocannabinoide system en vital del af den proces, hvorved vi falder til ro igen. Systemet beskytter os imod at komme i en tilstand af kronisk stress og imod de negative effekter, som følger med kronisk stress.[8]

Det endocannabinoide system på overarbejde

Igennem de sidste årtiers afdækning af Det endocannabinoide system har man opdaget, at systemet fungerer anderledes hos mennesker med Huntingtons sygdom, kronisk migræne, multipel sklerose, PTSD, depression, skizofreni, Parkinsons sygdom og fibromyalgi. Desuden er der indikationer på, at forstyrrelser i funktionen af det endocannabinoide system spiller en væsentlig rolle i forhold til stofafhængighed.[9]

At der er påvist funktionelle forstyrrelser i det endocannabinoide system i et så bredt et spektrum af lidelser, skyldes muligvis, at det endocannabinoide system har været på overarbejde med at dæmpe en ubalance, forårsaget af lidelsen. Som et eksempel herpå dykker vi dybere ned i en enkelt lidelse og bely-

ser det endocannabinoide systems rolle i skizofreni:

Det endocannabinoide system og skizofreni

En række studier indikerer, at det endocannabinoide system fungerer anderledes hos mennesker, som lider af skizofreni. Eksempelvis har man fundet, at niveauet af anandamide, et essentielt signalstof i det endocannabinoide system, stiger til 8 gange over det niveau, som ses i raske mennesker, hos mennesker, som har deres første udbrud af skizofreni.[10] Umiddelbart kunne man derfor tro, at det endocannabinoide system er med til at forårsage skizofrenien.

Noget tyder dog på, at det modsatte er tilfældet. Det endocannabinoide system arbejder muligvis imod skizofrenien og forsøger at genskabe den ligevægt, som er blevet forstyrret af store udsving i neurotransmitteren dopamin, hvilket

er et kendetegn ved udbrud af skizofreni.[10] Dette underbygges af, at man har fundet et omvendt forhold imellem anandamide signalering og psykotiske symptomer – jo mindre anandamide signalering, jo værre var symptomerne.[10] Så når der var aktivitet i det endocannabinoide system, så dæmpede det de psykotiske symptomer. Det endocannabinoide system spiller derfor muligvis en beskyttende rolle i relation til skizofreni.

Dette kvalificerer vores forståelse af den efterhånden veletablerede sammenhæng, som findes imellem cannabis og udvikling af skizofreni. Et hyppigt indtag af cannabis kan muligvis nedregulere den indre anandamide signalering i individer, som i forvejen er disponeret for at udvikle skizofreni.[11] Hvis man som psykisk sårbar jævnligt påvirker sit endocannabinoide system med cannabinoider udefra, altså fra cannabis, så sendes der signal til kroppen om at nedprioritere egenproduktionen af anandamide. Systemet registrerer, at det bliver overpåvirket, og tilpasser sig. Det endocannabinoide system bliver derfor svækket i sin evne til at modstå skizofrenien, hvilket leder til, at lidelsen bryder igennem tidligere. [11]



Hvad stiller vi op med den illegale plante cannabis?

Hos mennesker, som har en latent psykisk lidelse, kan et stigende cannabis-forbrug muligvis forstås som et lettere ubevidst forsøg på selvmedicinering. Selvmedicinerings-hypotesen er omdiskuteret og kontroversiel, men dog alligevel fremført i relation til skizofreni,[12] [13] og andre psykiske lidelser.[14] [15] Et indtag af cannabis vil muligvis kortvarigt give en fornemmelse af kontrol over nogle begyndende symptomer. Problemet er, at det illegale marked producerer cannabis med henblik på at fremme rusen og ikke det behandlingsmæssige potentiale. Meget tyder på, at cannabis på gadeplan er blevet højpotent, hvilket betyder, at det hurtigere fører til overpåvirkning af det endocannabinoid system. Derfor kan en selvmedicinering med illegal cannabis blive en ”tisse-i-bukserne-for-at-holde-sig-varm”-strategi, som potentielt kan ende med at hæmme det endocannabinoid systems funktion og forværre en underliggende lidelse. Dertil kommer, at et stigende cannabis-forbrug omkring et udbrud af psykisk sygdom kan forstyrre sygdomsbilledet, både for individet selv, for dets pårørende og for behandlingssystemet, hvilket kan føre til fejlhåndtering af lidelsen.

Selvmedicinering med illegal cannabis fra gadeplan er således forbundet med en række risici, især når det kommer til psykiske lidelser. Dog rummer cannabisplanten stadig et potentiale i behandlingen af både psykiske og fysiske lidelser. Man har for nylig opdaget, at en hovedkomponent i cannabis, det ikke-psykoaktive cannabidiol (CBD), kan forbedre funktionen af det endocannabinoid system og øge egenproduktionen af cannabinoiden anandamide,[16] uden at skabe tolerance og uden nævneværdige bivirkninger. [17] Derfor er det muligt, at vi kan bruge dele af cannabisplanten i vores bestræbelser på at regulere Det endocannabinoid system.

Opdagelsen af det endocannabinoid systems funktion i mennesker synes at understøtte den omfattende anekdotiske evidens, som findes vedrørende cannabis' lindrende effekter på et væld af lidelser. Det endocannabinoid systems omfattende balancebevarende funktion i mennesker har implikationer for næsten alle medicinske områder. Mange lidelser er kendetegnet ved en ubalance i et givet system, og ved

at påvirke det endocannabinoid system kan vi måske genskabe den balance. Systemet har derfor givet os et nyt redskab til at forstå og muligvis behandle en lang række meget forskelligartede lidelser.[18] Derved kan vi muligvis hjælpe dem, som har lidelser, der hæmmer dem i at slappe af, sove, spise, glemme og beskytte deres celler. ■

Litteratur

- [1] R. Mechoulam, "Conversation with Raphael Mechoulam," *Addiction*, vol. 102, no. 6, pp. 887–893, 2007.
- [2] B. E. Alger, "Getting high on the endocannabinoid system," *Cerebrum*, vol. 2013, no. November, p. 14, 2013.
- [3] B. Owens, "Drug development: The treasure chest," *Nature*, vol. 525, no. 7570, pp. S6–S8, 2015.
- [4] R. Mechoulam, "The Cannabinoids: Looking back and ahead," *CannMED conference 2016*. Boston <http://www.medicinalgenomics.com/wp-content/uploads/2016/05/mechoulam-CannMed2016.pdf>, 2016.
- [5] V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, and L. De Petrocellis, "Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action," *Trends Neurosci.*, vol. 21, no. 12, pp. 521–528, 1998.
- [6] Zogopoulos, P., Vasileiou, I., Patsouris, E., & Theocharis, S. E. (2013). The role of endocannabinoids in pain modulation. *Fundamental & clinical pharmacology*, 27(1), 64–80.
- [7] T. Passie, H. M. Emrich, M. Karst, S. D. Brandt, and J. H. Halpern, "Mitigation of post traumatic stress symptoms by Cannabis resin: A review of the clinical and neurobiological evidence," *Drug Test. Anal.*, vol. 4, no. 7–8, pp. 649–659, 2012.
- [8] E. M. Blessing, M. M. Steenkamp, J. Manzanares, and C. R. Marmar, "Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders," *Neurotherapeutics*, vol. 12, no. 4, pp. 825–836, 2015.
- [9] Parsons, L. H., & Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signaling in reward and addiction. *Nature reviews. Neuroscience*, 16(10), 579.
- [10] A. Giuffrida et al., "Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms," *Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 11, p. 2108, 2004.
- [11] F. M. Leweke et al., "Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use," *Schizophr. Res.*, vol. 94, no. 1, pp. 29–36, 2007.
- [12] M. W. Manseau and D. C. Goff, "Cannabinoids and schizophrenia: risks and therapeutic potential," *Neurotherapeutics*, vol. 12, no. 4, pp. 816–824, 2015.
- [13] K. R. Müller-Vahl and H. M. Emrich, "Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia," *Expert Rev. Neurother.*, vol. 8, no. 7, pp. 1037–1048, 2008.
- [14] J. A. S. Crippa, A. W. Zuardi, and J. E. C. Hallak, "Therapeutic use of the cannabinoids in psychiatry," *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol. 32 Suppl 1, pp. S56–S66, 2010.
- [15] M. N. Hill and B. B. Gorzalka, "The endocannabinoid system and the treatment of mood and anxiety disorders," *CNS Neurol. Disord. Targets (Formerly Curr. Drug Targets-CNS Neurol. Disord.)*, vol. 8, no. 6, pp. 451–458, 2009.
- [16] F. M. Leweke et al., "Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia," *Transl. Psychiatry*, vol. 2, no. 3, p. e94, 2012.
- [17] M. Machado Bergamaschi, R. Helena Costa Queiroz, A. Waldo Zuardi, and A. S. Crippa, "Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent," *Curr. Drug Saf.*, vol. 6, no. 4, pp. 237–249, 2011.
- [18] P. Pacher and G. Kunos, "Modulating the endocannabinoid system in human health and disease - Successes and failures," *FEBS J.*, vol. 280, no. 9, pp. 1918–1943, 2013.