

Kurzübersicht

Tierexperimentelle Forschung beleuchtet das therapeutische Potenzial von Cannabinoiden bei der Behandlung von Depressionen

Regina A. Mangieri

Institut für Pharmakologie, Universität von Texas in Austin, Austin, TX 78712, USA

Zusammenfassung

Die stimmungsverändernden Wirkungen der Cannabinoide sind seit langem bekannt. Gegenwärtig werden sie hinsichtlich ihres therapeutischen Potenzials bei der Behandlung von Depressionen beforscht. Befunde aus vielen Gebieten der Grundlagenforschung sind ein Indiz dafür, dass dieses System in der Tat ein brauchbares Ziel für neue antidepressive Medikamente ist. Nagemodelle für Depressionen haben veränderte Spiegel der endogenen Cannabinoide und des Cannabinoid-CB1-Rezeptors ergeben, was zeigt, dass dieses System an der Ursache von Depressionen beteiligt ist. Zudem haben Medikamente auf Cannabinoidbasis eine Wirksamkeit in Nagertests für antidepressive Aktivität ergeben, und diese Wirkungen scheinen gemeinsame Wirkmechanismen mit gegenwärtig verfügbaren antidepressiven Medikamenten, wie selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, zu teilen. Obwohl die Wirkungen von Cannabinoiden auf Depressionen beim Menschen noch erforscht werden müssen, haben tierexperimentelle Studien daher eine Unterstützung für die Fortführung dieses Zweiges der klinischen Forschung geliefert.

Stichwörter: Cannabinoid, Depressionen, antidepressiv, Endocannabinoid, Serotonin, Cannabis

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter www.cannabis-med.org

Adresse der Autorin: Regina A. Mangieri, reginamangieri@mail.utexas.edu

Einleitung

Cannabinoidmedikamente, die für ihre Wirkungen auf die Stimmung bekannt sind, werden gegenwärtig klinisch für die Behandlung von Depressionen getestet. Bei Menschen sind Depressionen durch die Kernsymptome einer depressiven Stimmung und/oder den Verlust der Freude oder des Interesses an den meisten Aktivitäten (Anhedonie) charakterisiert [1]. Andere Zeichen einer Depression umfassen Veränderungen des Körpergewichts, der Schlafmuster, des psychomotorischen Verhaltens, des Energieniveaus und der kognitiven Leistungsfähigkeit [1]. Interessanterweise wurde gezeigt, dass die Aktivierung von Cannabinoid-CB1-Rezeptoren die Schmerzwahrnehmung, die Nahrungsaufnahme, die Bewegungsaktivität, die Kognition und stimmungsbezogenes Verhalten beeinflusst (für eine

Übersicht siehe Piomelli, 2003 [2]). Diese bemerkenswerte Überschneidung zwischen den physiologischen Funktionen, die durch eine Depression verändert werden, und denen, die durch die Cannabinoidrezeptor-Signalgebung moduliert werden, hat dieses System zu einem möglichen Angriffspunkt für die Behandlung von Störungen der Stimmung gemacht. Obwohl die Wirkungen der Cannabisverwendung auf Störungen der Stimmung noch Gegenstand der Diskussion sind [3], liefern jüngere tierexperimentelle Studien Unterstützung für die Annahme, dass die Aktivierung des Cannabinoidsystems in der Tat eine nützliche Therapie für Depressionen sein könnte. Befunde aus mehreren Gebieten der Grundlagenforschung substantiieren diese Annahme. Erstens scheint in Tiermodellen der Depression (siehe unten) eine Herunterregulierung der endogenen Cannabinoidsignalgebung in spezifischen Ge-

hirnregionen vorzulegen. Zweitens haben mehrere Gruppen eine Wirksamkeit von Cannabinoidmedikamenten in Nagermodellen für Depressionen und Tests für antidepressive Aktivität festgestellt. Schließlich scheint die Behandlung mit diesen Medikamenten gemeinsame Wirkmechanismen mit traditionellen antidepressiven Behandlungen zu teilen. Zusammengefasst liefern diese Evidenzlinien eine starke rationale Grundlage für die Verwendung von Cannabinoiden bei der pharmakologischen Therapie der Depressionen.

Das Studium von Depressionen bei Nagern

Obwohl häufig geglaubt wird, dass Stimmung eine ausschließlich menschliche Qualität darstellt, können Depressionen in der Tat bei Nagern durch Verwendung eines chronischen, milden und/oder unvorhersehbaren Stresses (CMS/CUS) modellhaft dargestellt werden. In diesem Modell wird täglich über einen Zeitraum von mehreren Wochen eine zufällige Sequenz von milden Stressoren (wie die Verweigerung von Nahrung oder Wasser, Änderungen des Lichtzyklusses, Haltung auf engem Raum, körperliche Anstrengung) präsentiert. Dies verursacht eine Anzahl physiologischer und verhaltensbezogener Änderungen, die an Depressionen bei Menschen erinnern, inklusive Veränderungen des Körpergewichts, der kognitiven Funktionen und des Ansprechens auf Belohnungen [4]. Zudem sprechen diese Veränderungen wie beim Menschen auf eine chronische, nicht jedoch auf eine akute Behandlung mit Antidepressiva an, was es zu einem sehr validen Modell für Depressionen macht. Dieses Modell kann sowohl verwendet werden, um die Wirkungen chronischen Stresses auf das Gehirn zu untersuchen, als auch um Behandlungen, die eine antidepressiv-ähnliche Wirkung vermitteln, zu identifizieren. Ein anderer Test, der zum Studium antidepressiver Behandlungen bei Nagern verwendet wird, der eine gute Voraussagevalidität, jedoch eine geringere Augenscheinvalidität als das CMS-Modell aufweist, ist der forcierte Schwimmtest. Dieser Test ist kein Modell für Eigenschaften von Depressionen, sondern ein nützliches Werkzeug für die Identifizierung antidepressiv-ähnlicher Behandlungen. Die meisten antidepressiven Behandlungsverfahren - beispielsweise die, die monoaminerge Systeme modulieren (zum Beispiel Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) - reduzieren die Zeit, die ein Tier bewegungslos verbringt und erhöhen die Zeitdauer, die ein Nager mit Schwimmen und Anstrengungen in einem Zylinder mit Wasser verbringt, von dem es gelernt hat, das er daraus nicht entweichen kann. Daher kann dieser Test auch zur Identifizierung neuer Medikamente, die antidepressiv-ähnliche Wirkungen bei Menschen besitzen könnten, dienen. Beide Testarten wurden von mehreren Gruppen verwendet, um die Beziehung zwischen der Cannabinoidrezeptorsignalgebung und stimmungabhängigem Verhalten bei Nagern zu untersuchen.

Endocannabinoidveränderungen bei chronischem Stress

Es gibt nur wenig Forschung zu den Wirkungen von chronischem Stress auf die endogene Cannabinoidsignalvermittlung, jüngere Befunde legen nahe, dass dieses System durch chronische Stressmodelle der Depression bei Nagern verändert wird. Bei Ratten, die drei Wochen lang CUS ausgesetzt waren, fanden Hill und Kollegen eine signifikante Reduzierung der Spiegel des Endocannabinoids 2-AG und des CB1-Rezeptorproteins im Hippocampus [5]. Nach einer ähnlichen Studie von Bortolato und Kollegen war nach zehn Wochen CMS die CB1-Rezeptor-mRNA im präfrontalen Kortex vermehrt und im Mittelhirn von Ratten reduziert, und die 2-AG-Konzentrationen waren im Thalamus erniedrigt [6]. Diese Veränderungen, die im Hippocampus, präfrontalen Kortex, Mittelhirn und Thalamus beobachtet wurden, sind außerordentlich interessant, wenn man die Beteiligung dieser neuronalen Strukturen bei der Regulierung von Emotionen betrachtet [7]. Zudem erhöhte in der Studie von Bortolato und Kollegen eine fünfwöchige Behandlung mit URB597 (ein Hemmer der Hydrolyse des Endocannabinoids Anandamid; 0,3 mg/kg, intraperitoneal) die Anandamid-Konzentrationen im Mittelhirn, Thalamus und Striatum, und kehrte Stress-induzierte Verluste des Körpergewichts und des Konsums einer wohlschmeckenden Sukroselösung [6] - was weiter nahelegt, dass eine unzureichende Endocannabinoidsignalbildung ein Faktor bei einigen depressionsähnlichen Symptomen, die durch chronischem Stress induziert wurden, ist. Diese Ergebnisse von Grundlagenforschung, die eine Beteiligung der Endocannabinoidsignalgebung bei der Modulierung von Affekten zeigen, werden durch Befunde von Studien beim Menschen ergänzt. In klinischen Studien mit dem CB1-Rezeptorantagonisten Rimonabant bei der Behandlung der Fettleibigkeit, zählten angst und Depressionen zu den häufigsten angegebenen Nebenwirkungen [8-12]. Zudem legen Studien mit Menschen nahe, dass das Endocannabinoidsystem bei Depressionen verändert ist. Hungund und Kollegen berichteten von einer Zunahme der CB1-Rezeptor-mRNA und der CB1-Rezeptor-stimulierten [35S] GTPγS-Bindung im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Personen mit einer Lebenszeitdiagnose einer starken Depression, die Selbstmord begangen hatten, verglichen mit normalen Kontrollpersonen (angepasst hinsichtlich Alter, Geschlecht und postmortalem Intervall), die durch einen Unfall oder natürliche Ursachen gestorben waren [13]. In einer anderen Studie berichteten Hill und Kollegen von reduzierten Serum-2-AG-Konzentrationen bei medikamentenfreien Frauen mit starker Depression im Vergleich zu hinsichtlich demografischer Faktoren angeglichenen Kontrollpersonen, wobei die 2-AG-Konzentrationen negativ mit der Dauer der depressiven Episode korreliert waren [14]. In dieser Studie war die Anandamidkonzentration im Serum nicht mit einer starken Depression assoziiert, war jedoch negativ mit Maß-

zahlen für Angst korreliert. Insgesamt legen diese Studien mit Nagern und Menschen nahe, dass die Endocannabinoidsignalgebung während Depressionen oder negativen Affektzuständen - in spezifischen Gehirnregionen und möglicherweise in der Peripherie - verändert ist. Obwohl die Beziehung zwischen chronischem Stress und der Endocannabinoidsignalvermittlung weiter erforscht werden muss, zeigt diese begrenzte, jedoch überzeugende Evidenz, dass es eine Veränderung der Aktivität dieses Systems während Zuständen, die mit chronischem Stress verbunden sind, wie Depressionen, gibt.

Cannabinoide und die Veränderung stimmungsbezogenen Verhaltens bei Nagern

Jüngere Forschung von verschiedenen Gruppen hat signifikante vorklinische Hinweise für den Nutzen von Cannabinoiden bei der Behandlung der Depression ergeben. Insgesamt zeigt die Evidenz, dass geringe Dosen von Cannabinoidagonisten Angst lösende und antidepressive Wirkungen bei Nagern ausüben. Allerdings können diese dosisabhängigen Wirkungen durch andere Faktoren, wie eine frühere Erfahrung mit der Droge oder Veränderungen der Umgebung, die das Stressniveau der Tiere verändern, moduliert werden [15]. Beispielsweise wurde berichtet, dass der synthetische CB1-Rezeptoragonist HU210 (0,1 mg/kg intraperitoneal) nach akuter Gabe zu einer Zunahme ängstlichen Verhaltens führt [16], jedoch bei der gleichen Dosis, die 10 Tage lang zweimal täglich verabreicht wurde, antidepressive Wirkungen beim forcierten Schwimmtest ausübte und ängstliches Verhalten in anderen Nagertests für stressbezogenes Verhalten reduzierte [17]. Andere Gruppen haben ebenfalls antidepressiv-ähnliche Wirkungen dieses Cannabinoidagonisten gefunden. Jüngst berichteten McLaughlin et al., dass bei einer Infusion von HU210 (1 und 2,5 µg) direkt in den Gyrus dentatus des dorsalen Hippocampus von Ratten die Tiere im forcierten Schwimmtest eine Zunahme der Schwimmzeit und eine Reduzierung der bewegungslos verbrachten Zeit zeigten [18]. Ähnlich berichteten von Bambico et al. jüngst, dass ein anderer Cannabinoidagonist, WIN55,212-2, in geringen Dosen (0,1 und 0,2 mg/kg intraperitoneal) ebenfalls die Immobilität bei Zunahme der Schwimmzeit im forcierten Schwimmtest verminderte, jedoch in höheren Dosen (1 und 2 mg/kg intraperitoneal) unwirksam war [19]. Zudem wiesen gestresste Tiere Beeinträchtigungen beim Umkehrlernen ("reversal learning") im Morris-Wasserlabyrinth auf, was durch die Gabe von HU210 (0,01 mg/kg intraperitoneal) [5]. Die Befunde dieser Studien unterstreichen die Fähigkeit von Cannabinoidagonisten verhaltensbezogene Wirkungen ausüben, die denen bekannter antidepressiver Substanzen ähneln, und Stress-induzierte Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen, ein auch bei Menschen beobachtetes Symptom von Depressionen, zu korrigieren.

Cannabinoide und traditionelle Antidepressiva: gemeinsame Wirkungen

Obwohl der Mechanismus bzw. die Mechanismen, durch die Cannabinoide stimmungsbezogenes Verhalten modulieren, bisher nicht vollständig aufgeklärt ist, scheint die Gabe von Cannabinoiden Wirkungen zu verursachen, die denen nach der Gabe anderer antidepressiver Substanzen ähneln, namentlich eine Verstärkung der Serotoninsignalgebung und eine Nerven-neubildung im Hippocampus. In der Studie von Bambico et al. waren die antidepressiven Wirkungen einer Behandlung mit WIN55,212-2 von einer Zunahme der Feuerungsrate serotonerger Neurone des dorsalen Nucleus raphe begleitet und wurden durch eine vorausgehende Gabe eines Serotoninsynthesehemmers verhindert [19]. Zudem ähnelt das Verhaltensprofil im forcierten Schwimmtest nach Cannabinoidbehandlung - Zunahme des Schwimmens, jedoch keine Änderung des Strampelns - dem durch selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) verursachten [20], was weiter nahelegt, dass diese Substanzen durch eine Verstärkung der serotonergen Signalgebung wirkt. Eine Verstärkung der Neurogenese im Hippocampus kann ein weiteres gemeinsames Charakteristikum von Cannabinoiden und aktuellen antidepressiven Behandlungen sein. Die Neurogenese im Hippocampus ist ein wichtiges, wenn nicht gar notwendiges Ereignis [21] für die Wirkungen von Antidepressiva auf das Verhalten (Übersicht in [22]), und interessanterweise hat eine Anzahl von Gruppen die Beteiligung von Cannabinoiden bei der Regulierung der Zellproliferation und -differenzierung nachgewiesen (Übersicht in [23]). In der Tat berichteten Jiang und Kollegen, dass eine Behandlung mit HU210 die Proliferation embryonaler hippocampaler Nervenstamm-/progenitorzellen als auch erwachsener Hippocampus-Zellen in Zellkulturen verstärkte, und dass die Wirkungen von HU210 auf stimmungsbezogenes Verhalten (beschrieben im vorhergehenden Abschnitt) verhindert wurden, wenn die Tiere während der HU210-Behandlung einer Röntgenbestrahlung des Hippocampus ausgesetzt waren, was die Nervenstammzellen zerstörte. Daher scheinen die Wirkungen von Cannabinoiden ähnlich wie einige andere bekannte antidepressive Behandlungen (so wie SSRI) von einer Verstärkung der serotonergen Aktivität und einer Nerven-neubildung im Hippocampus abzuhängen.

Schlussfolgerungen

Zusammengefasst haben verschiedene Linien der Grundlagenforschung der Idee, dass Cannabinoidmedikamente ein therapeutisches Potenzial für die Behandlung der Depression besitzen, Glaubwürdigkeit verliehen. Ein Nagermodell der Depression, das CMS/CUS-Protokoll, scheint eine Abschwächung der Endocannabinoidsignalgebung zu induzieren, und eine Verstärkung kehrt die durch dieses Protokoll induzierten depressionsähnlichen Symptome um. Zudem haben sich

einige Cannabinoidrezeptoragonisten im forcierten Schwimmtest, ein Test mit hoher Voraussagevalidität für die Identifizierung antidepressiver Substanzen, als wirksam erwiesen. Schließlich verursacht eine Behandlung mit Cannabinoidmedikamenten Wirkungen, die denen verfügbarer Antidepressiva gemeinsam sind. Insgesamt haben jüngere Befunde nachgewiesen, dass das Cannabinoidsystem in die Ätiologie und Therapie von Depressionen involviert ist, was eine solide Rechtfertigung für die Untersuchung dieser Substanzen als neue pharmakotherapeutische Mittel für die Behandlung der Depressionen liefert.

Danksagung

R.A.M. möchte Dr. Daniele Piomelli für seine Betreuung während der Studien dieses Themas für ihre Doktorarbeit danken. R.A.M. wird gegenwärtig durch ein Stipendium von NIAAA (Nr. T32AA007471) unterstützt.

Literaturliste

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
2. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(11):873-84.
3. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction* 2003;98(11):1493-504.
4. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134(4):319-29.
5. Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, Gorzalka BB. Down-regulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology* 2005;30(3):508-15.
6. Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biol Psychiatry* 2007;62(10):1103-10.
7. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(2):137-51.
8. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353(20):2121-34.
9. Gelfand EV, Cannon CP. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(3):307-15.
10. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295(7):761-75.
11. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368(9548):1660-72.
12. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365(9468):1389-97.
13. Hungund BL, Vinod KY, Kassir SA, Basavara-jappa BS, Yalamanchili R, Cooper TB, Mann JJ, Arango V. Upregulation of CB1 receptors and agonist-stimulated [³⁵S]GTPgammaS binding in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Mol Psychiatry* 2004;9(2):184-90.
14. Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry* 2008;41(2):48-53.
15. Bortolato M, Piomelli D, editors. *The endocannabinoid system and anxiety responses*: Elsevier; 2007.
16. Rodriguez de Fonseca F, Rubio P, Menzaghi F, Merlo-Pich E, Rivier J, Koob GF, Navarro M. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe¹²,Nle^{21,38},C alpha MeLeu³⁷]CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276(1):56-64.
17. Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G, Zhang X. Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J Clin Invest* 2005;115(11):3104-16.
18. McLaughlin RJ, Hill MN, Morrish AC, Gorzalka BB. Local enhancement of cannabinoid CB1 receptor signalling in the dorsal hippocampus elicits an antidepressant-like effect. *Behav Pharmacol* 2007;18(5-6):431-8.
19. Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 2007;27(43):11700-11.
20. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby LG, Lucki I. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;147(2):162-7.
21. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Require-

-
- ment of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301(5634):805-9.
22. Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1136-43.
23. Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzman M. The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist* 2007;13(2):109-14.