

Cannabinoide im klinischen Einsatz

Evidenz - Realität - Vision

Dr. Martin Pinsger MSc



**SCHMERZ
KOMPETENZ
ZENTRUM**





Schmerzkompetenzzentrum Bad Vöslau

Team





THE MARIHUANA TAX ACT OF 1937





Pharmaindustrie

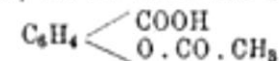


Aspirin, ein neues Salicylpräparat.

Von Dr. Kurt Witthauer, Oberarzt am Diakonissenhaus zu Halle a. S.

Heutzutage gehört schon ein gewisser Muth dazu, ein neues Mittel zu empfehlen. Beinahe täglich werden solche auf den Markt gebracht, und man müsste ein grossartiges Gedächtnis besitzen, wenn man alle die neuen Namen behalten wollte. Viele tauchen auf, werden von neuen Autoren und besonders von den Fabriken gerühmt und nach kurzer Zeit hört man nichts mehr von ihnen. Vor beinahe Jahresfrist die Farbenfabriken vorm. F. & Co. in Elberfeld ein neues Salicylpräparat bekannt, ging ich deshalb mit einem nicht geringen Interesse an der Sache zu.

Es ist, Aspirin genannt, eine Verbindung von Salicylsäure und Acetyl, hat die chemische Formel



Es sind Krystallnadelchen vom Schmelzpunkt 135°, die sich bei 37° zu 1% lösen. In den üblichen organischen Flüssigkeiten ist sie leicht löslich, mit Eisenchlorid gibt die Lösung eine Färbung mehr.

Aspirin löst sich leicht in verdünnten Alkalien und zerfällt darin nach wenigen Minuten in seine beiden Componenten, so dass der Verdacht gerechtfertigt erscheint, dass die Substanz erst in Verbindung mit alkalischen Flüssigkeiten, also im Darm in ihre Bestandtheile gespalten wird. Selbstverständlich wird da, wo Salzsäuremangel im Magen besteht, wie beim Carcinom, der Zerfall schon im Magensaft stattfinden.

Der wichtigste Unterschied des Aspirins von der gewöhnlichen Salicylsäure wäre also der, dass es den Magen nicht angreift, denselben unverändert passirt und erst im alkalischen Darmsaft zur Spaltung gelangt.

Herr Prof. Dreser wird pharmakologische Mittheilungen über dieses Mittel an anderer Stelle geben.



Cannabinoide und Schmerz

Es wird immer schlimmer! Niemand kann mir helfen!

Der Schmerz hört niemals auf!

Ich muss mich zurückziehen. Ich bin so erschöpft.

Alle sind so aggressiv zu mir! Mir fehlt die Ruhe.

Was wird die Zukunft bringen? Wo führt das noch hin?

Schmerz

Klinische Studie zur Überprüfung des Nutzens einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone® bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen

M. Pinsger¹, W. Schimetta², W. Pölz², D. Volc¹, E. Hiermann¹, F. Riederer³

¹ Confraternität, Privatklinik Josefstadt, Wien

² Institut für Angewandte Systemforschung und Statistik, Johannes Kepler Universität Linz

³ AKH Wien, Neurologie

Einleitung:

- **Cannabinoide** gehören auf Grund ihrer Wirksamkeit zu den am längsten bekannten biologisch aktiven Stoffen der Menschheitsgeschichte.
- Die analgetische Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzzuständen im Bereich des Bewegungs- und Stützapparates sowie Kopfschmerzen ist häufig nicht zufriedenstellend.
- **Auch der Einsatz von starken Opioiden und Antirheumatika führt in vielen Fällen zu einer nur beschränkten Linderung initial unerträglicher Schmerzen.** Darüber hinaus vermindern typische Nebenwirkungen der Opiode wie Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und Spasmen die Lebensqualität der Patienten. Obwohl in der EU bislang nur in Großbritannien eine Arzneimittelzulassung von Nabilone® vorliegt, und obwohl die zugelassene Indikation sich (derzeit) auf die Ultima-Ratio-Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie beschränkt, **rechtfertigen die oft verzweifelte Situation von Patienten mit therapierefraktären Schmerzzuständen einerseits und das auf die Probleme dieser Patienten augenscheinlich gut „zugeschnittene“ Wirkungsprofil von Nabilone® andererseits die systematische Überprüfung von dessen Wirksamkeit.**

Geschichte der Cannabinoide

- 2600 v.Ch. Huang Ti (Kaiser v.China)
- 19.Jh O`Shaugnessy (britischer Arzt)
- 1964 Gaoni Y et al. Isolation , structure and partial synthesis of THC
- 1975 Lemberger L et al. Nabilone® ein Cannabinol Derivat
- 1975 Hanfclon sensimilla
- 1979 London SW et al. Nabilone® Supression of chemotherapy-induced vomiting
- 1988 Devane WA et al. Determination and characterization of a cannabinoide receptor
- 1990 CB1Rezeptor Matsuda LA et al.
- 1993 CB2 Rezeptor Munro S et al.
- 1995 Sugiura T et al. Endocannabinoid

Endocannabinoides System

- 1999 Kouri EM et al. Changes in aggressive behaviour
- 2001 Rammes G et al. Long-term depression
- 2001 Manning BH et al. Amygdaloid complex
- 2002 Schuster J et al. Cannabinoids increase isoflurane provoked sleep duration
- 2002 Conti S et al. Antiinflammatory action of endocannabinoids
- 2002 Marsicano G et al. Controls extinction of aversive memories
- 2003 Marsicano G et al. On-demand defense against excitotoxicity
- 2003 Azad SC Cannabinoids und GABAergic System
- 2003 Rudich Z et al. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol
- 2004 Finn DP et al. Cannabinoids modulate ultrasound-induced aversive responses
- 2004 Azad SC et al. Associative plasticity in the amygdala
- 2004 Chatwal JP et al. Extinction of Conditioned Fear 2004 Fattore L et al. Interactions with the opioid system
- 2004 Corchero J et al. Cannabinoid/opioid crosstalk
- 2004 Cooper SJ et al. Endocannabinoids and appetite
- 2004 Nauck F et al. Cachexia-anorexia syndrom
- 2005 Hall W et al: causation, remediation, and palliation.

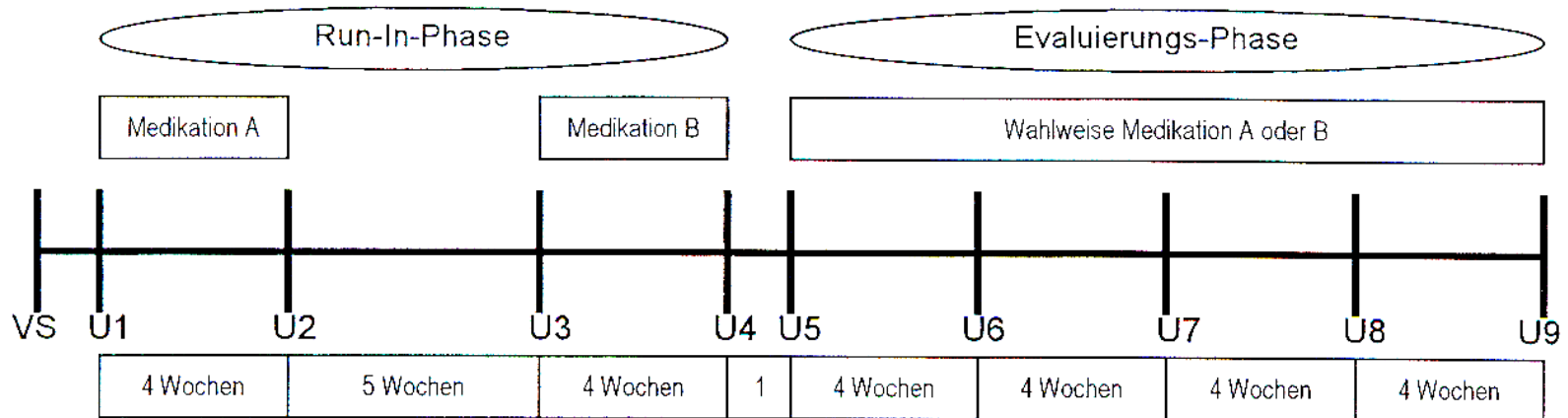
Einige Begriffe zum Wirkmechanismus Cannabinoide und Schmerz

- **Multirezeptive Neurone**
- **LTD - Langzeitdepression**
- **LTP Langzeitpotenzierung**
- **Modulation of behaviour against aversive stimuli**
- **Supression of non-reinforced learning behaviours**
- **Extinction of conditioned fear**
- **Release on Demand**
- **Tuning der Synapse – Backpropagating**
- **Wind down Prozeß**
- **Unterstützt Rem-Schlafphasen**
- **Opioid/Cannabinoid Crosstalk**
- **Antagonisiert Opioidnebenwirkungen (Übelkeit/Obstipation)**
- **Autoprotectiv und neuroprotectiv**
- **Moduliert Muskelspannung**
- **Antiinflammatorisch**

Methode und Design

- Die prospektive Placebo-kontrollierte randomisierte doppelblinde Pilotstudie (modifiziertes Early-Escape-Design mit Prüfmedikationswechsel), klinische Prüfung der Phase II, gliederte sich in einen 14-wöchigen Cross-Over-Abschnitt (2 mal 4-wöchige Medikationsphasen plus 5- und 1-wöchige Wash-Out-Phasen) und einen anschließenden 16-wöchigen Medikations-Switch-Abschnitt mit freier Wahl der als Präparat A und Präparat B bekannten Prüfmedikation durch die Studienteilnehmer.

ABLAUFSHEMA:



Patienten n = 30 (davon PP 21)

- Durchschnittsalter 55
- Geschlecht m/w 23/77%
- BMI 25,8
- Größe 165
- Kopfschmerz 80%
- WS-Schmerzdauer 20 Jahre
- WS-Schmerz aktuell 7,8 VAS
- Kopfschmerz f. Tage/Mo 7 Tage
- Opiatmedikation 63%
- Antirheumatika 50%

Evaluierungsphase NW

Müdigkeit:

- Nabilone® 30% Placebo 13%
- Mundtrockenheit: N 20% P 3%
- Schwindel: N 33% P 10% $n=0,039^*$
- 1 x schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis durch Sturz !

Cross-Over-Abschnitt ITT

Ergebnisse

- **WS-Schmerzreduktion 4Wo.** Nabilone-0.9 / Placebo -0.5
- **WS-Schmerzreduktion akt.** Nabilone-0.6 / Placebo 0.0 $p=0.006^{**}$
- **Kopfschmerz 4Wo.** Nabilone-1,0 / Placebo-0,2
- **Kopfschmerzfreie Tage** Nabilone+2,0 / Placebo 0,0
- **Verbesserung des QOL** Nabilone+5,0 / Placebo+2,0

Evaluierungs-Phase Ergebnisse

Anzahl der Tage von Nabilone® im Vergleich zu Placebo

- Placebo 29 Tg.
- Nabilone® 83 Tg. $p=0,003^{**}$
- Mehr als 4 - mal so viele Studienteilnehmer entschieden sich für Nabilone® (über 85%)

Ergebnisse - Detail

Lebensqualität – QOL Score

- In vielen Bereichen der Lebensqualität kommt es zu signifikanten Verbesserungen
- Wohlbefinden/Leistungsfähigkeit gesteigert

Folgende Items verbesserten sich signifikant durch die 4-wöchige Nabilone-Einnahme:

Item	Mittelwert vor → nach Nabilone	p
Körperliches Wohlbefinden	4,6 → 5,7	0,008
Seelisches Wohlbefinden	6,2 → 7,2	0,018
Berufliches Funktionieren	5,2 → 6,6	0,021
Zwischenmenschliches Funktionieren	7,4 → 8,1	<0,001
Soziale Unterstützung	8,0 → 8,5	0,031
Zufriedenstellende Lebensumwelt	7,4 → 7,8	<0,001
Persönliche Erfüllung	6,6 → 7,7	<0,001
QOL-Gesamt	67,1 → 74,3	0,002

Ergebnisse - Detail

Nabilone-Fragebogen

- Trotz der nur geringen Anzahl von Studienteilnehmern konnten signifikante Ergebnisse ermittelt werden:
- Schmerz / Kopfschmerz / Schlafqualität

Folgende Items verbesserten sich signifikant durch die 4-wöchige Nabilone-Einnahme:

Item	vor → nach Nabilone	p
Schmerzscore gemäß VAS	6,7 → 5,1 (Mittelwerte)	0,012
Reduktion des Schmerzmittelverbrauchs (ja)	5 → 52 (%)	0,002
Kopfschmerzfreie Tage (26-28/21-25/16-20/11-15/6-10/0-5)	9/0/5/5/43/38 → 14/5/5/19/19/38 (%)	0,046
Schlafqualität (verbessert/gleich/verschlechtert)	33/38/29 → 86/14/0 (%)	0,003
Wachphasen (0/1/>1)	24/24/52 → 48/33/19 (%)	0,001
Nächte mit schlechtem Schlaf (0-1/>1)	33/67 → 81/19 (%)	0,006



The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

REPORT

The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids

CURRENT STATE OF EVIDENCE AND
RECOMMENDATIONS FOR RESEARCH

PREVALENCE OF USE, REGULATION, AND CURRENT POLICY

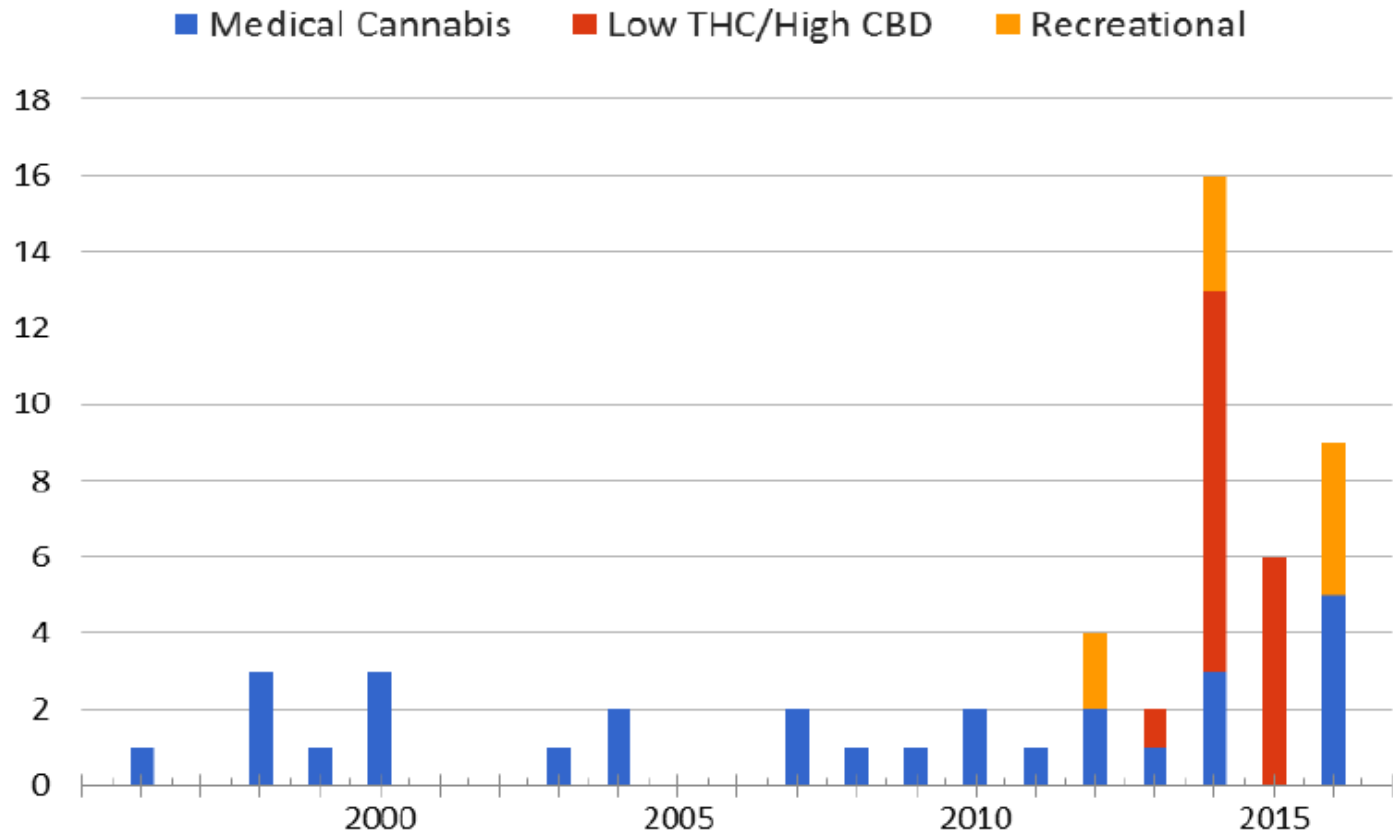


FIGURE 3-2 Passage of state cannabis laws (figure includes Washington DC).
SOURCE: Adapted from NCSL, 2016.

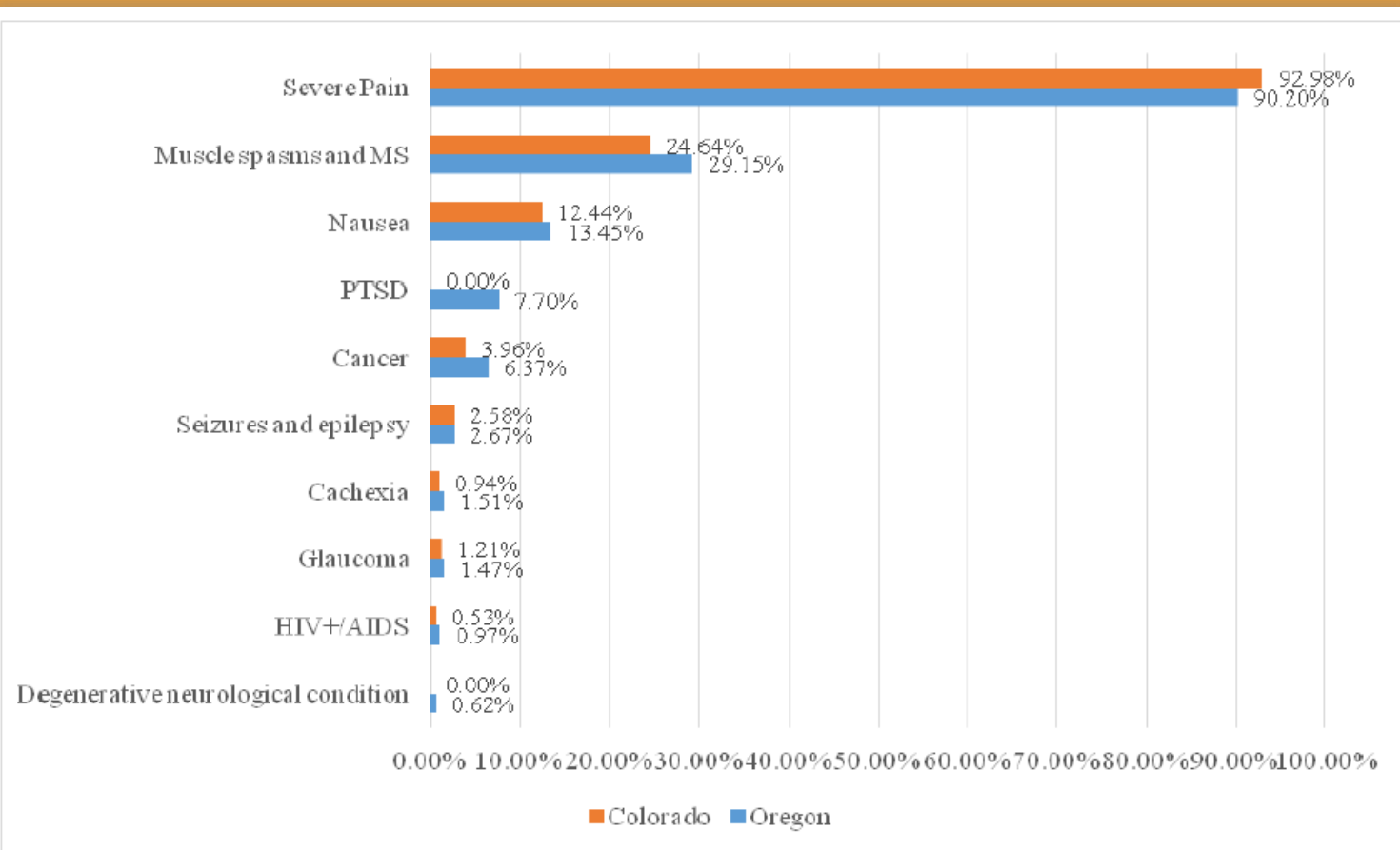



FIGURE 3-4 Number of medical cannabis patients in Colorado and Oregon in July 2016.

NOTE: Patients may report multiple qualifying ailments

SOURCES: Adapted from CDPHE, 2016; OHA, 2016.



Today, cannabis is the most popular illicit drug in the United States (in terms of past-month users), trailed by prescription-type drugs used for non-medical purposes, such as pain relievers (3.8 million), tranquilizers (1.9m) and stimulants (1.7m), and by prohibited drugs such as cocaine (1.9m), hallucinogens (1.2m), and heroin (0.3m) (CBHSQ, 2016a). A recent survey showed that the primary use of cannabis in the United States remains recreational (89.5 percent of adult cannabis users), with only 10.5 percent reporting use solely for medical purposes, and 36.1 percent reporting a mixed medical/recreational use (Schauer et al., 2016).

Chapter 15 Conclusions—Challenges and Barriers in Conducting Cannabis and Cannabinoid Research

There are several challenges and barriers in conducting cannabis and cannabinoid research, including:

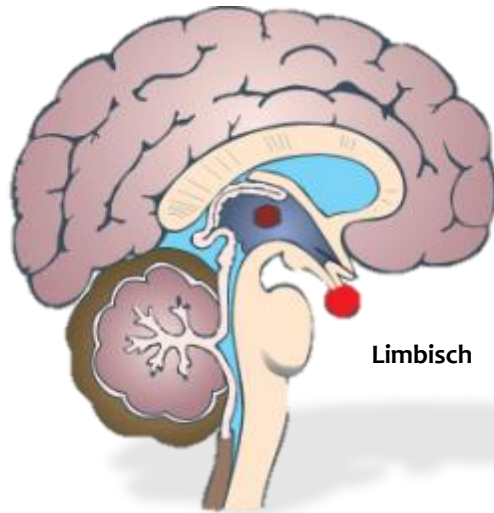
- There are specific regulatory barriers, including the classification of cannabis as a Schedule I substance, that impede the advancement of cannabis and cannabinoid research (15-1)
- It is often difficult for researchers to gain access to the quantity, quality, and type of cannabis product necessary to address specific research questions on the health effects of cannabis use (15-2)
- A diverse network of funders is needed to support cannabis and cannabinoid research that explores the beneficial and harmful health effects of cannabis use (15-3)
- To develop conclusive evidence for the effects of cannabis use on short- and long-term health outcomes, improvements and standardization in research methodology (including those used in controlled trials and observational studies) are needed (15-4)





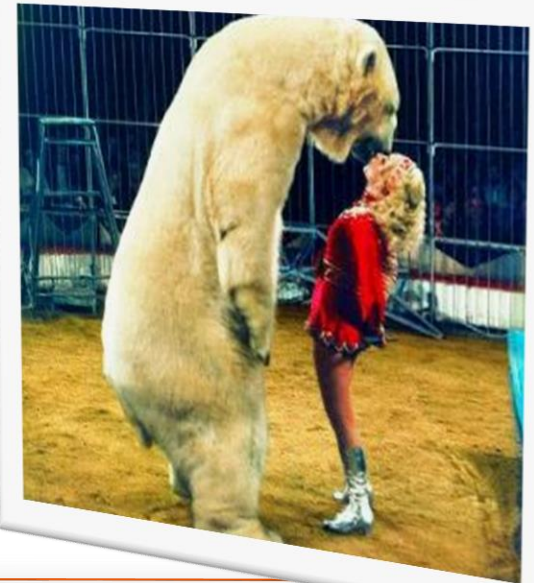
Neocortex geht offline

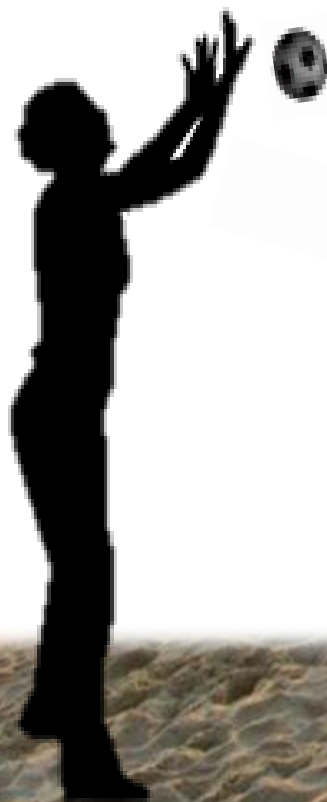
Neocortex

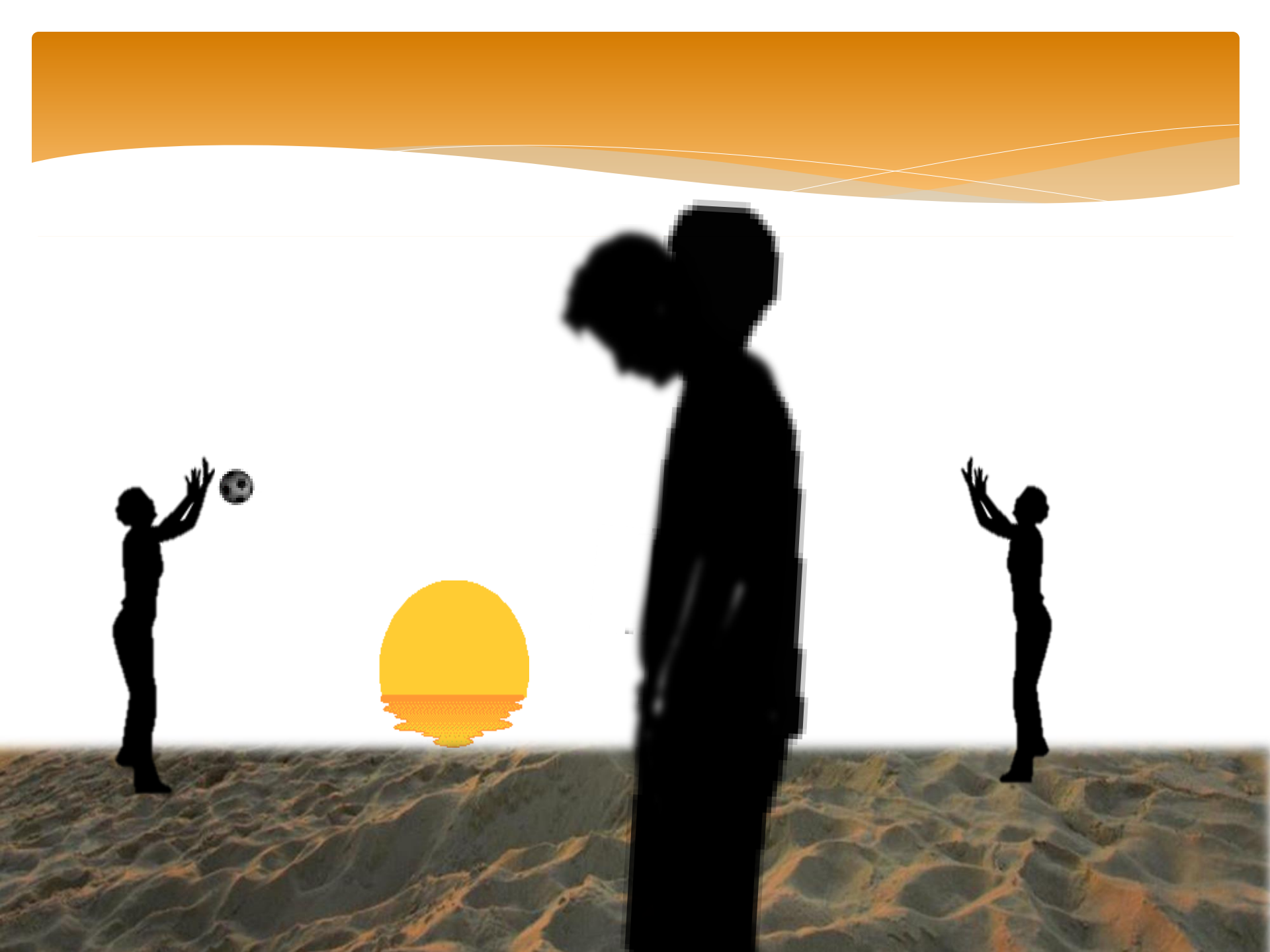


Starker Schmerz führt zu einem Konflikt zwischen archaischen und modernen Strukturen!

Alt setzt sich gegen Neu durch!









Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion.

Eisenberger Naomi

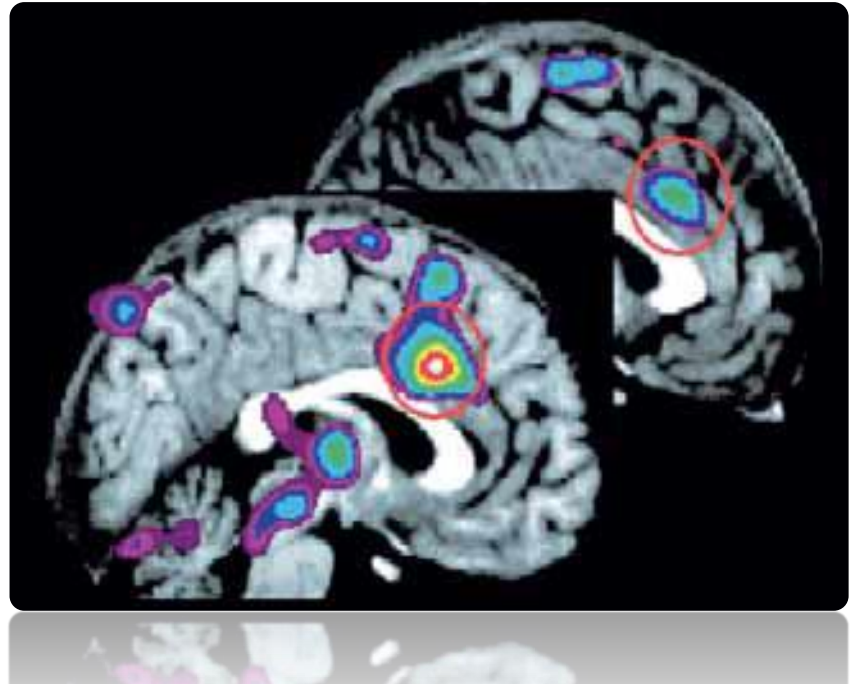
Science. 2003 Oct 10;302(5643):290-2.

A neuroimaging study examined the neural correlates of social exclusion and tested the hypothesis that **the brain bases of social pain are similar to those of physical pain**. Participants were scanned while playing a virtual ball-tossing game in which they were ultimately excluded. Paralleling results from physical pain studies, the anterior cingulate cortex (ACC) was more active during exclusion than during inclusion and correlated positively with self-reported distress. Right ventral prefrontal cortex (RVPFC) was active during exclusion and correlated negatively with self-reported distress. ACC changes mediated the RVPFC-distress correlation, suggesting that RVPFC regulates the distress of social exclusion by disrupting ACC activity.



Aktivierung des ACC in der Studie von Rainville

Bei geringen Schmerzen kam es nur zu einer geringen Aktivierung des ACC (rechtes, im Hintergrund liegendes Schnittbild), wohingegen starke Schmerzen mit einer starken ACC-Aktivierung einhergingen (linkes Schnittbild im Vordergrund).



*Der **Zusammenhang von Schmerzen und Einsamkeit** lässt sich aus evolutionärer Sicht theoretisch einordnen, ist dem erfahrenen klinischen Praktiker nichts Neues und gehört zu dem, was man die Weisheit der Sprache nennt.* **M Spitzer**

Schmerz / Entzündung / Sozialer Stress

From Body to Brain: Examining the Effects of Immune System Activity on Neural Responses

Eisenberger N

Although the immune system seems like a physiological system that is separate from cognition and affect, recent work has shown that the activity of the immune system can have a profound effect on our thoughts and feelings.



FREEZE

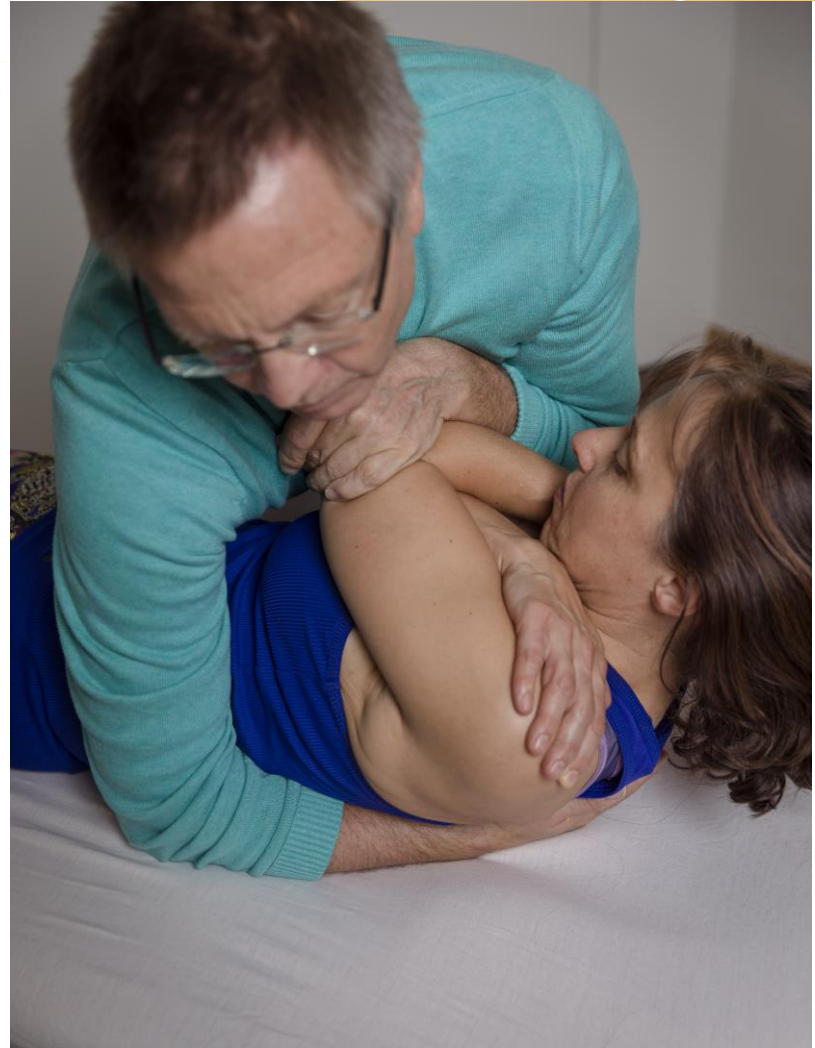
Lachen hat positive Wirkung auf den Mandelkern



Rundrücken/Schulter-Nacken-Fehlstereotyp



Mobilisation/Manipulation BWS





Fascien - Yoga



6-10 Minuten



Fallbericht: Patient 56a weiblich

Die Schmerzanamnese startet 1985 mit der ersten Bandscheiben Op..
Inzwischen ist die Patientin das 9. Mal an der WS operiert und ist vom Segment Th 10 bis Ileum durchgehend verblockt!

Trotz perfekt ausgeführter Fusionen klagt die Patientin in den letzten 4 Jahren über eine extreme Schmerzzunahme!







MOVE

Cannabinoid 1 und Cannabinoid 2 Rezeptoren in Zusammenarbeit mit Beta – Endorphin bewirken Runners – High



Beta Endorphin:

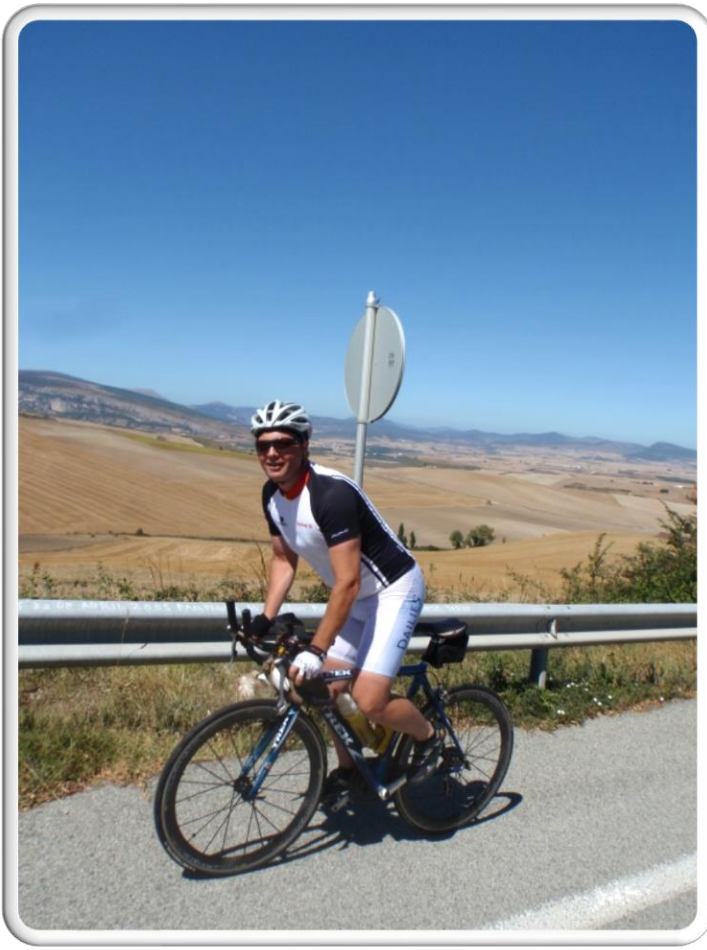
- Schmerzreduktion,
- Impuls, Aktivität, Anxiolyse

Cannabinoid:

- Ruhe, Ausdauer,
- Gelassenheit, Angstfreiheit,
- keine Vermeidung,
- Keine Depressivität

Duales Prinzip J. Fuss
CB1/2, Beta - Endorphin

Bewegter Muskel funktioniert als Drüse und produziert Myokine



PGC-1 α („peroxisome proliferator-activated re-ceptor- γ co-activator“)

BDNF („brain-derived neurotropic factor“)

IL-6 („interleukin 6“)

TNF- α („tumor necrosis factor alpha“)

IGF-1 („insulin-like growth factor 1“)

DOMS („delayed onset muscle soreness“)

Entzündunshemmend, Knochen stärkend,
neuroprotektiv, neuroregnerativ,
vaskularisierend, oxidativ anstatt glycolytisch
etc.



Rough and Tumble Play

Rough and Tumble Play

Trends Pharmacol Sci. 2010 Oct;31(10):463-9

The Pleasures of Play: Pharmacological Insights into Social Reward Mechanisms

Viviana Trezza, Petra J.J. Baarendse, and Louk J.M.J. Vanderschuren





Cannabinoids and Play

Eur Neuropsychopharmacol. 2016 Jul;26(7):1201-12

Adolescent social rejection alters pain processing in a CB1 receptor dependent manner

Peggy Schneidera, Monique Pätza, Rainer Spanagelb, Miriam Schneidera,



Peak Experience:

POSITIVE PEAK EXPERIENCES



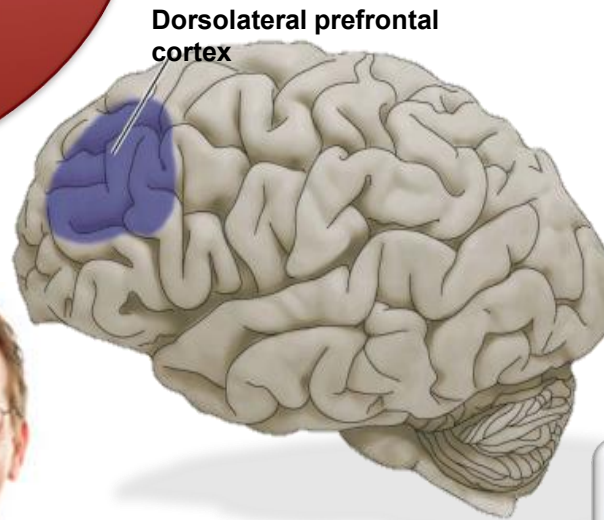
Wien Med Wochenschr. 2005 Dec;155(23-24):537-43.

Successful coping and experience-dependent brain plasticity

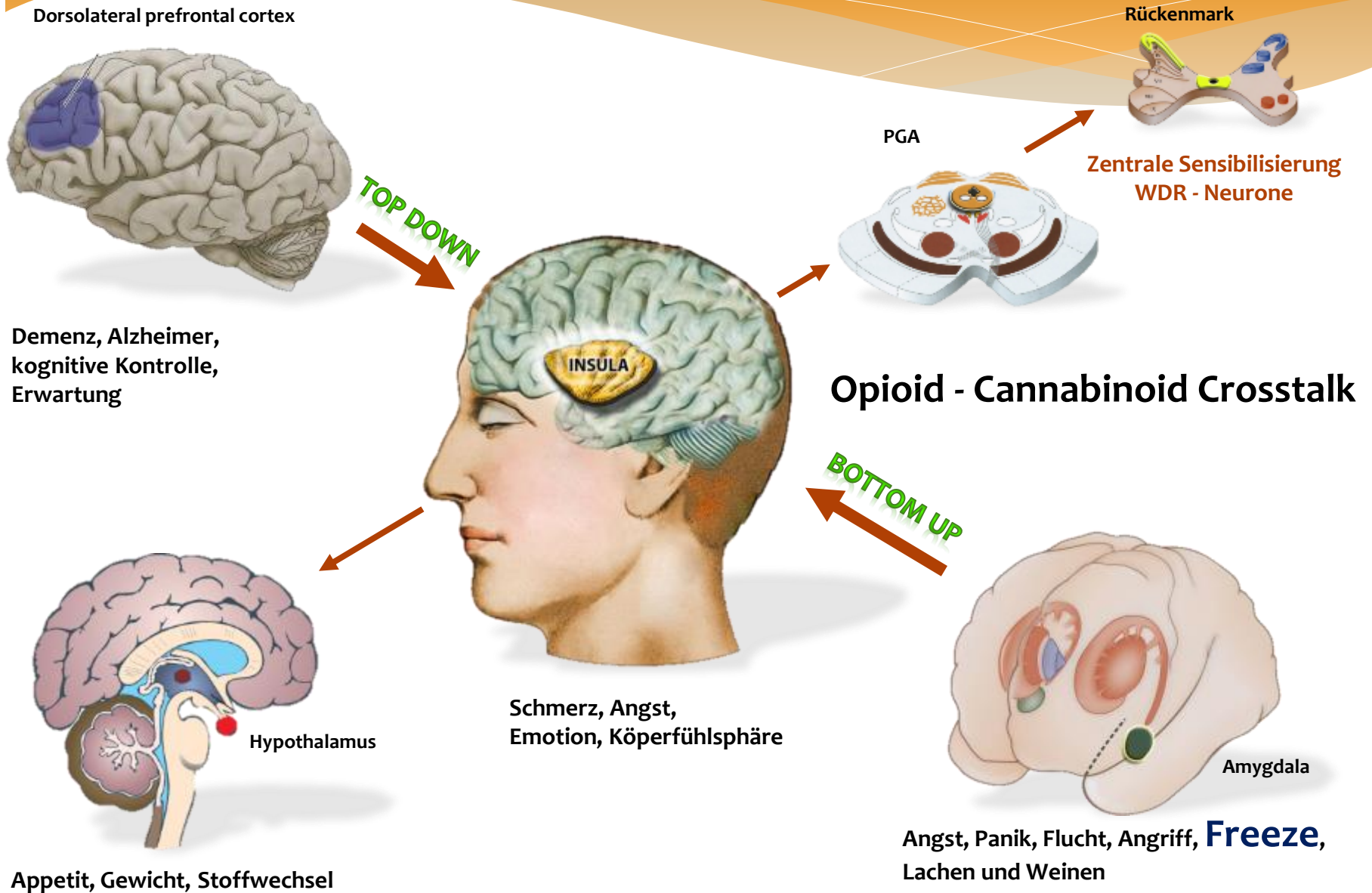
Hüther G.

Placebo Related Effects

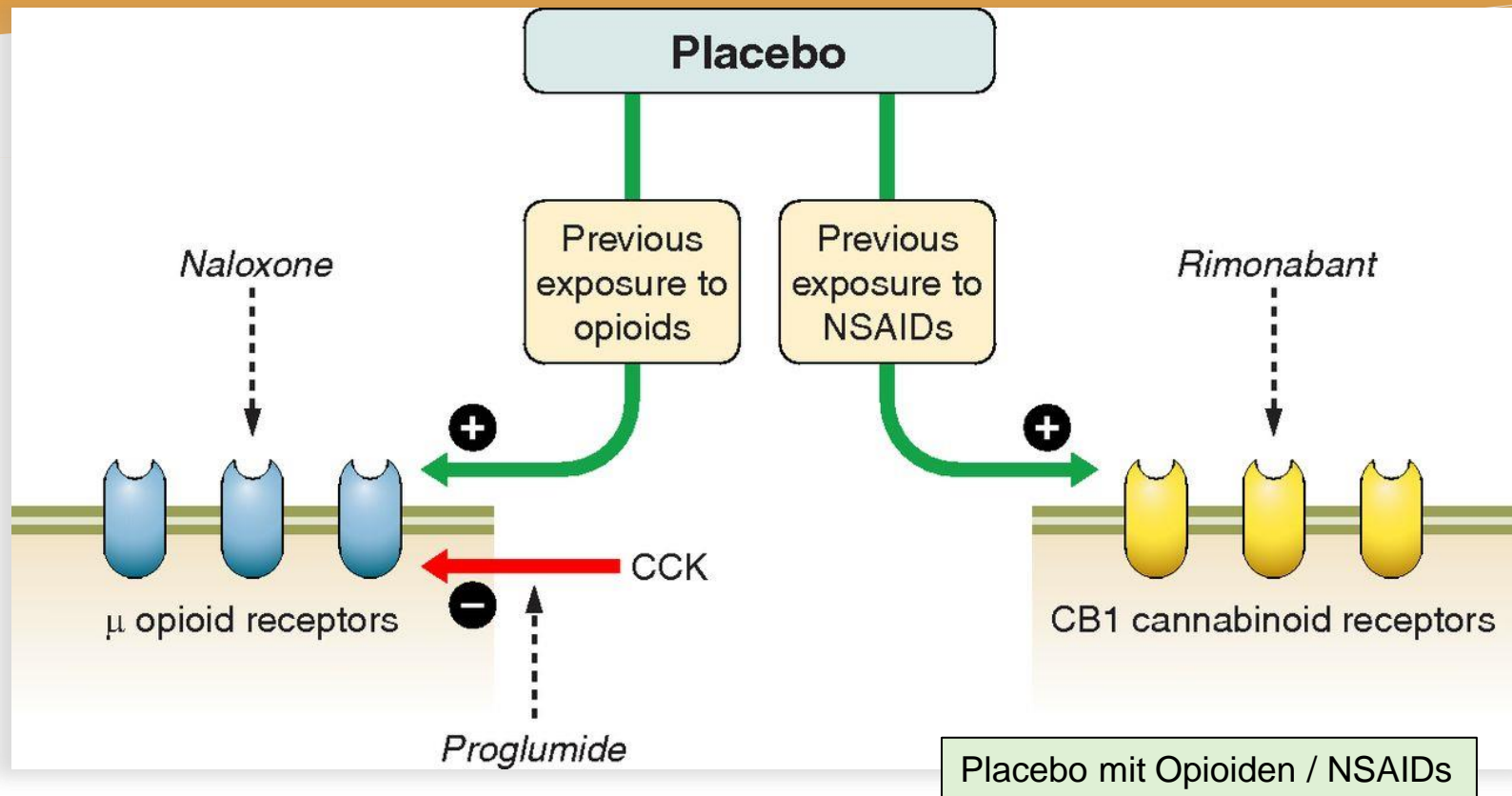
Es geht um mich!
In meinem Körper bin
ICH der Boss.



Placebo Related Effects

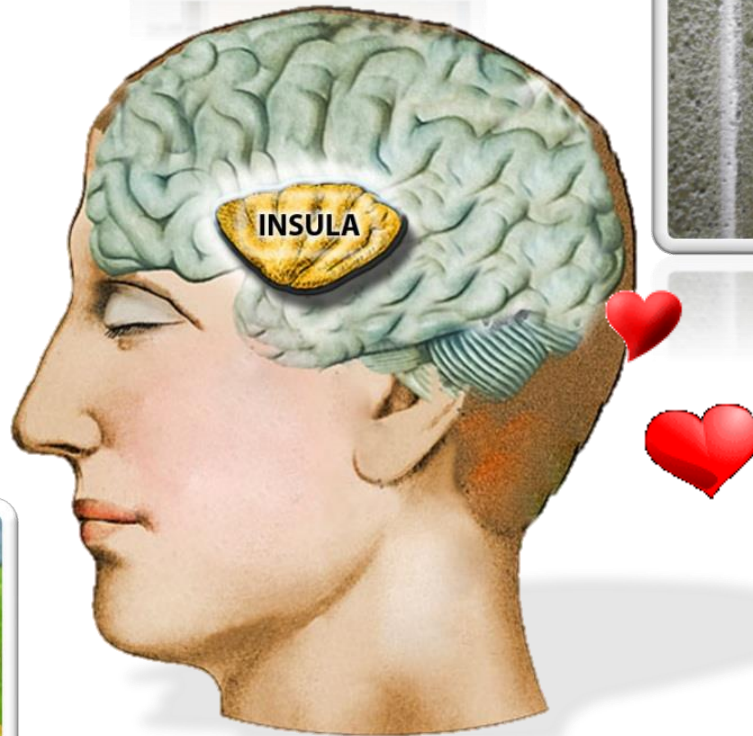


Placebo Phänomene



- * Therapie wird durch endogene Mechanismen unterstützt
- * Auch ohne jede Therapie fördern diese Mechanismen unsere Befindlichkeit im Bereich Schmerz, Angst, Depression etc.
- * In der Schmerztherapie gut erforschte Mechanismen
- * Neurotransmitter sind dabei: Cannabinoide, Opioide, Dopamin, Serotonin, Oxytocin uvm. (Fabrício Benedetti)

Placebo Related Effects



Reizleitung

Präsynaptisches Neuron

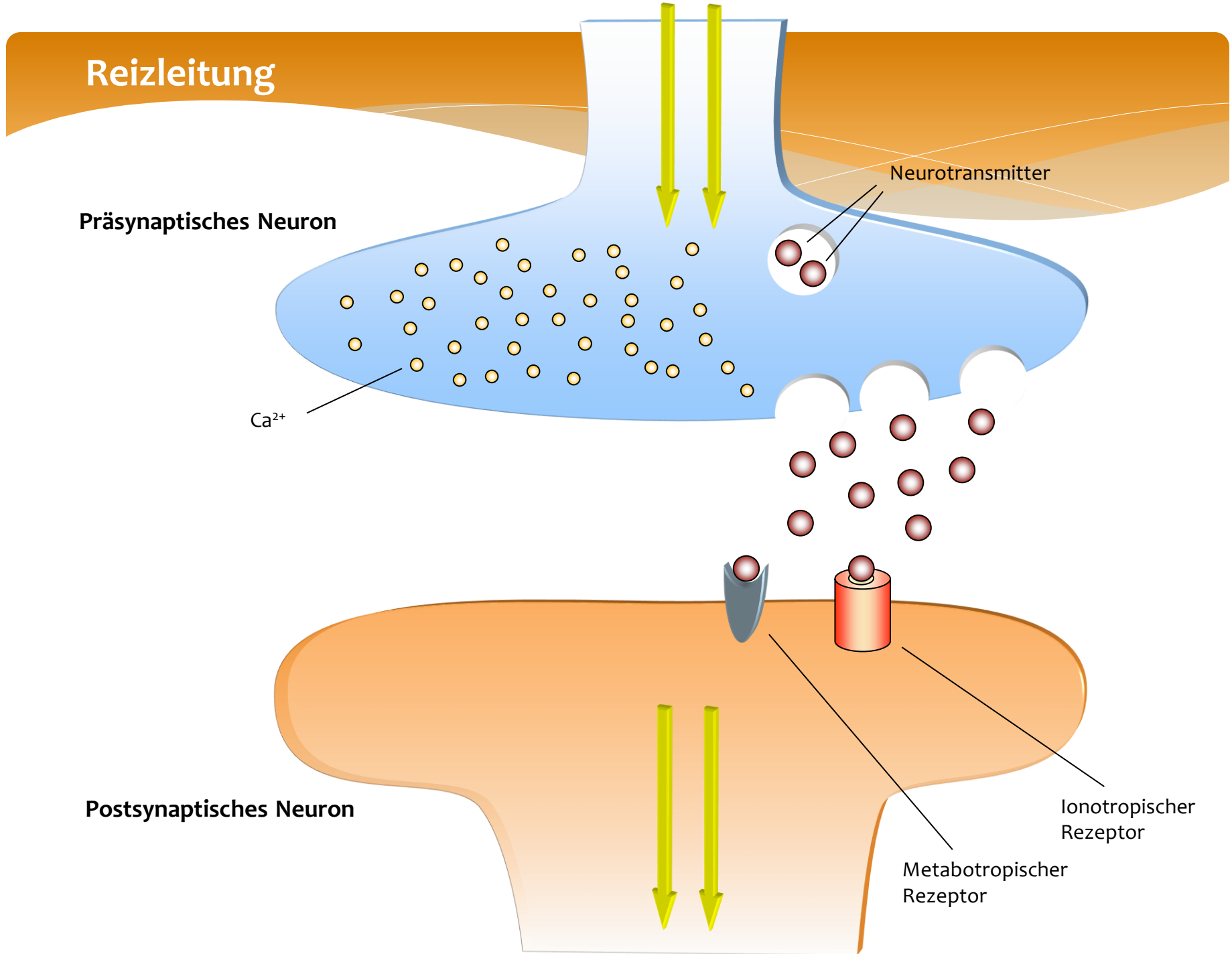
Ca^{2+}

Neurotransmitter

Postsynaptisches Neuron

Ionotropischer
Rezeptor

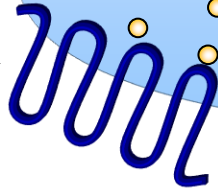
Metabotroper
Rezeptor



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

CB₁



Postsynaptisches Neuron

Ca²⁺

Endocannabinoid System

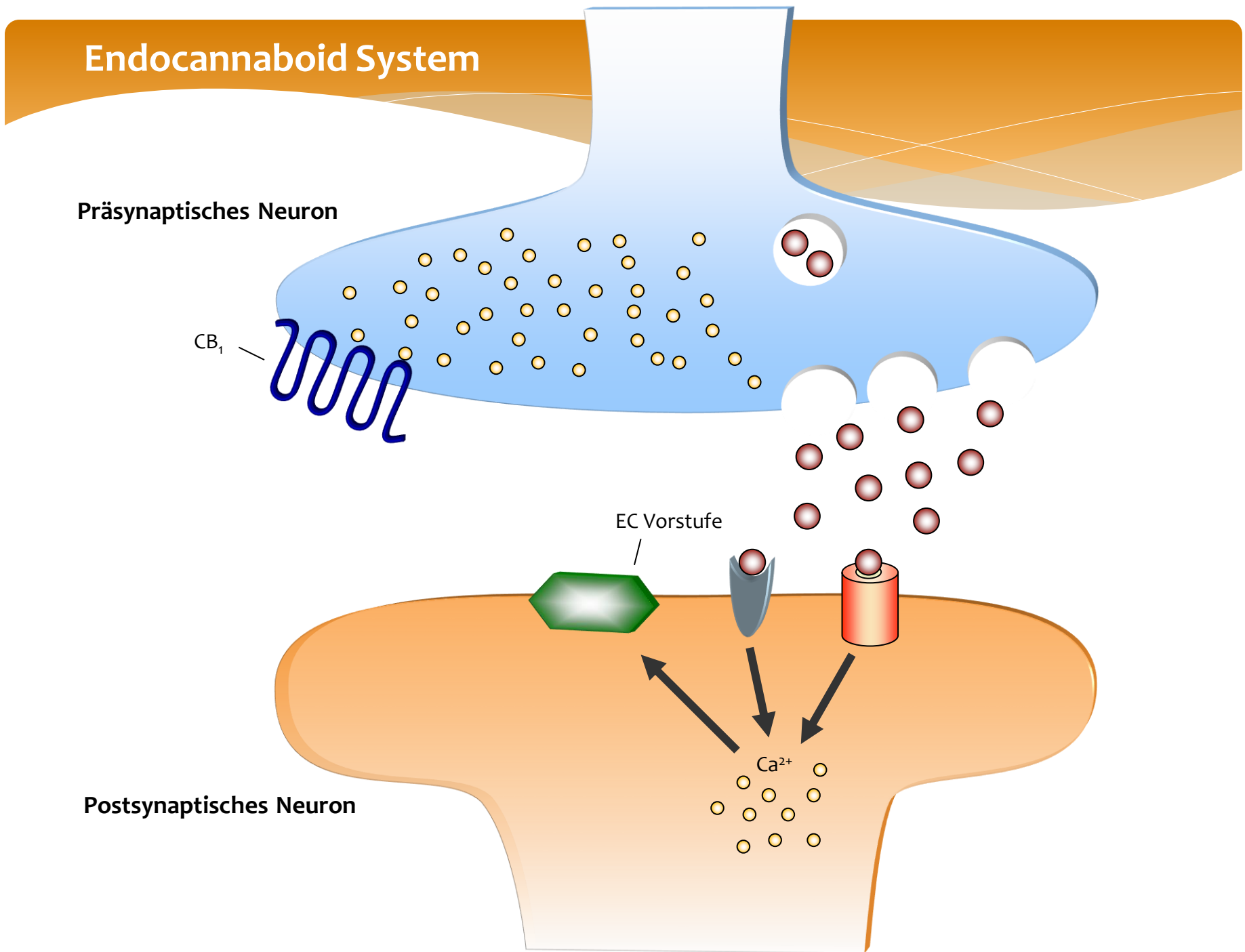
Präsynaptisches Neuron

CB₁

EC Vorstufe

Ca²⁺

Postsynaptisches Neuron



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

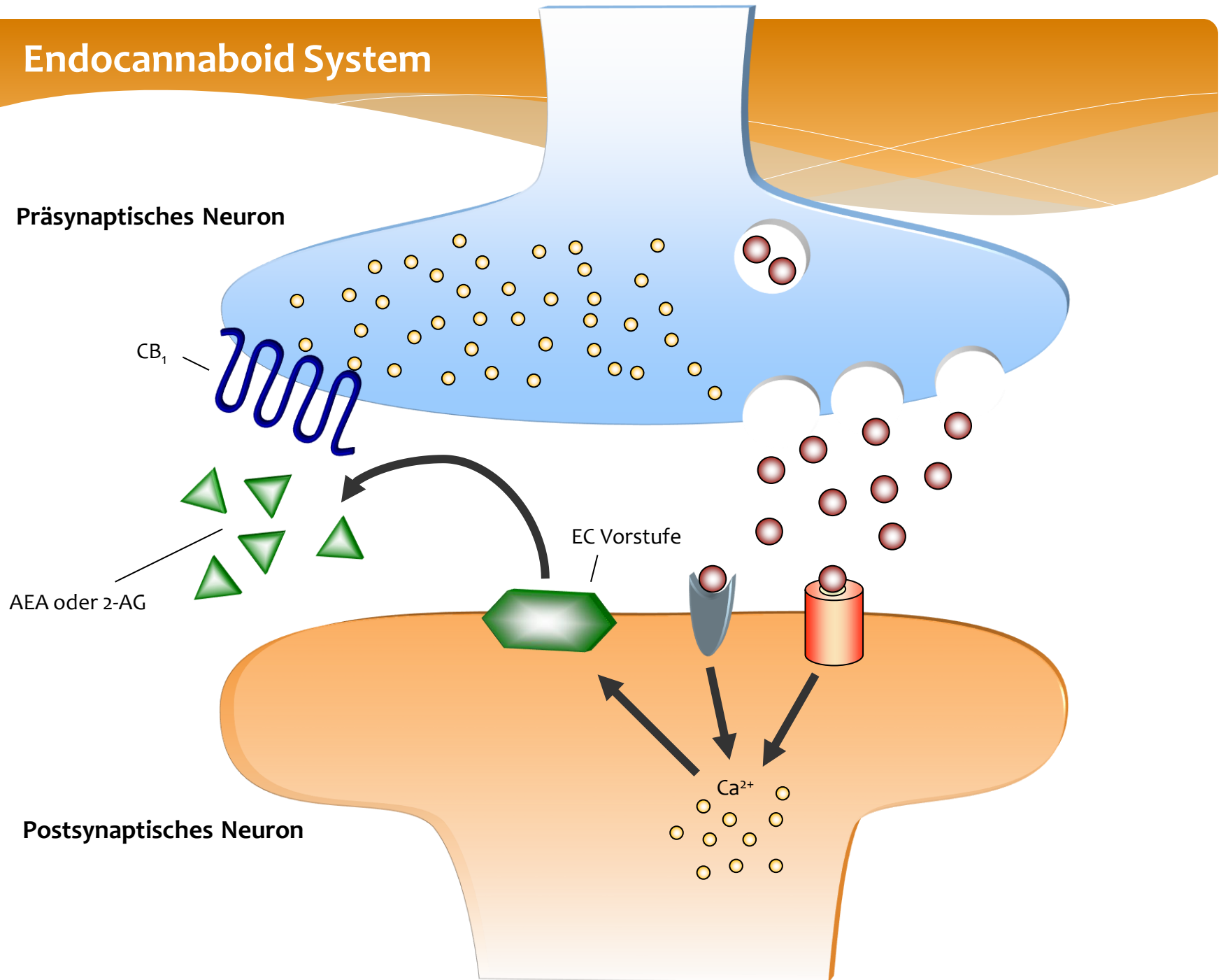
CB₁

EC Vorstufe

AEA oder 2-AG

Ca²⁺

Postsynaptisches Neuron



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

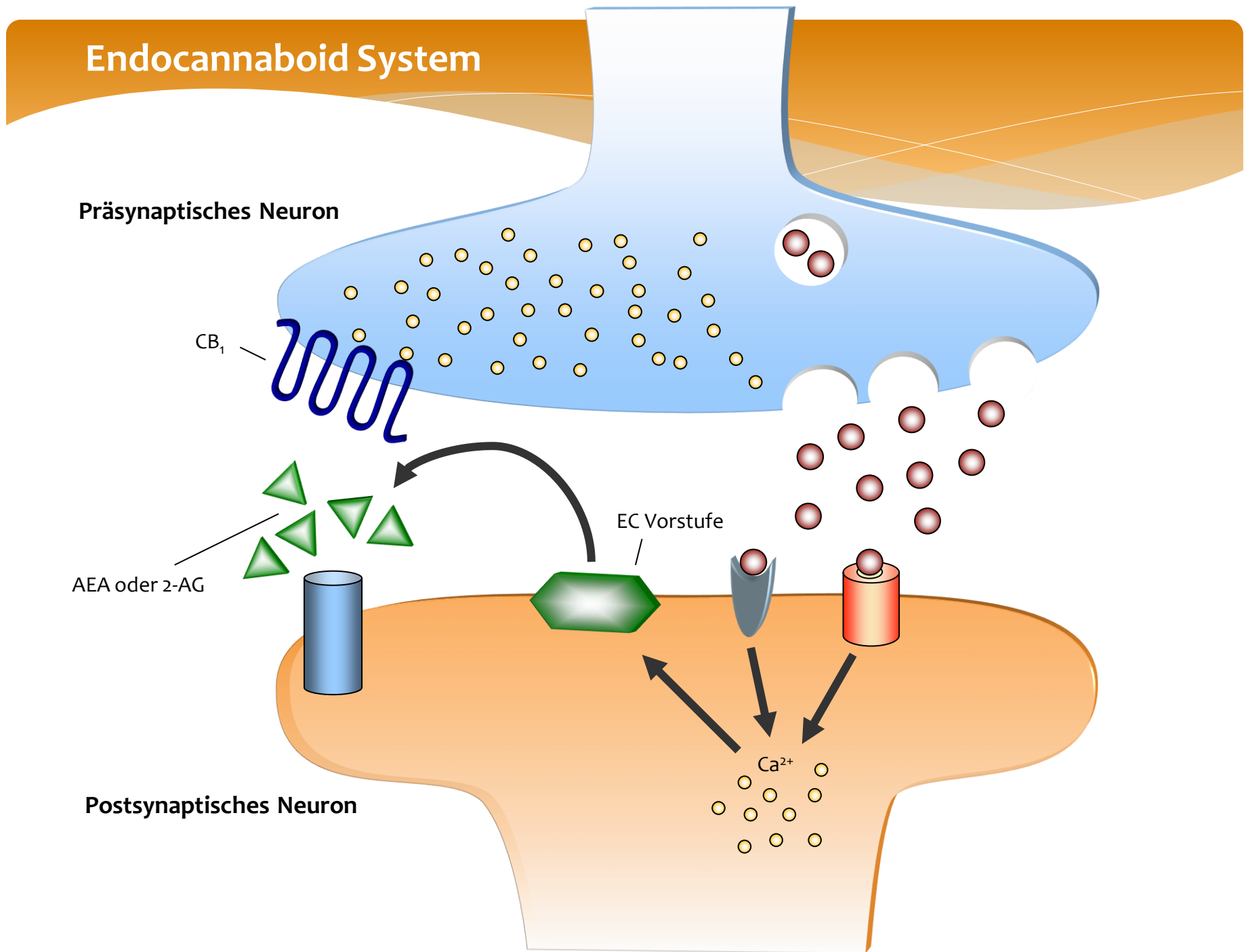
CB₁

EC Vorstufe

AEA oder 2-AG

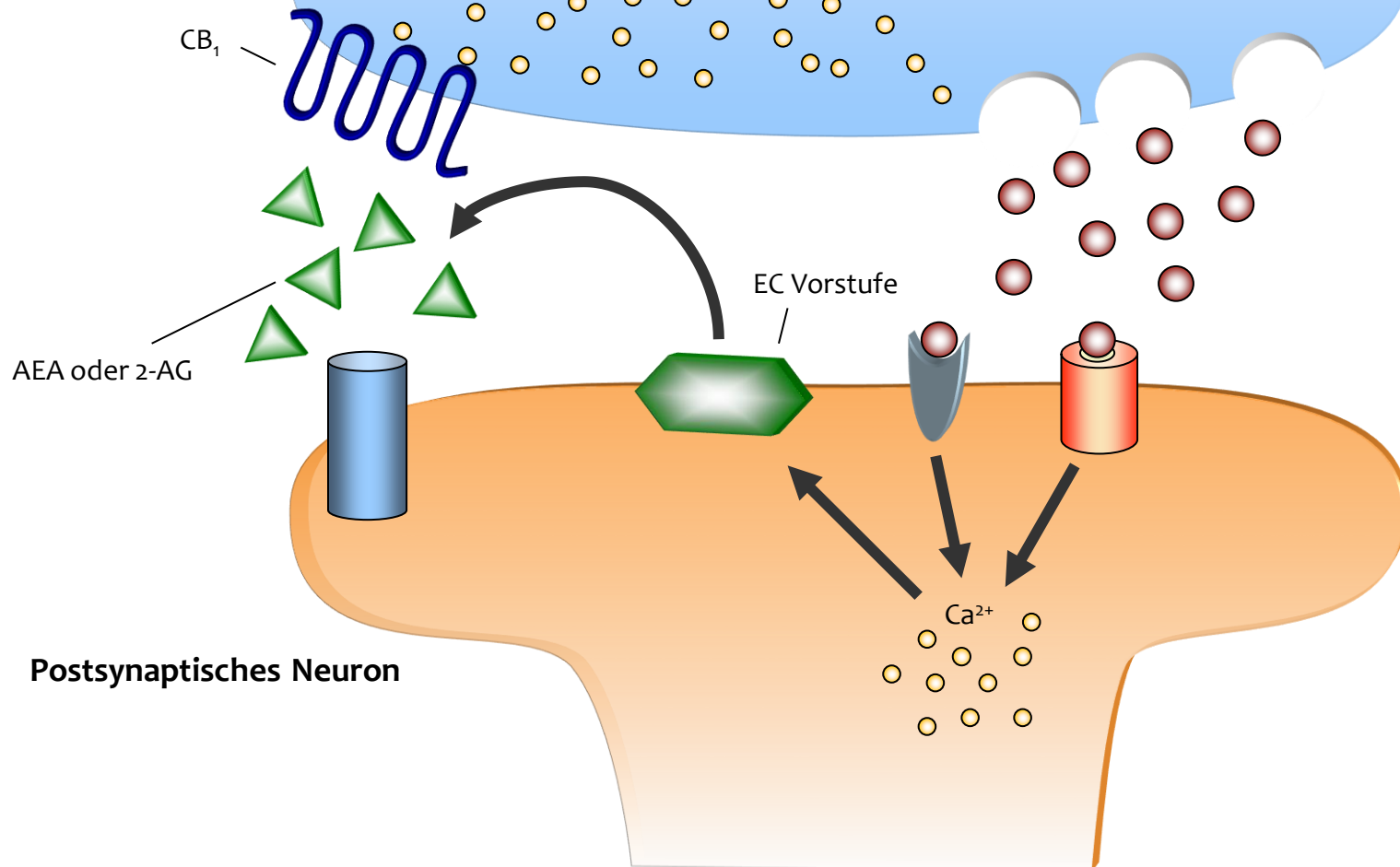
Ca²⁺

Postsynaptisches Neuron



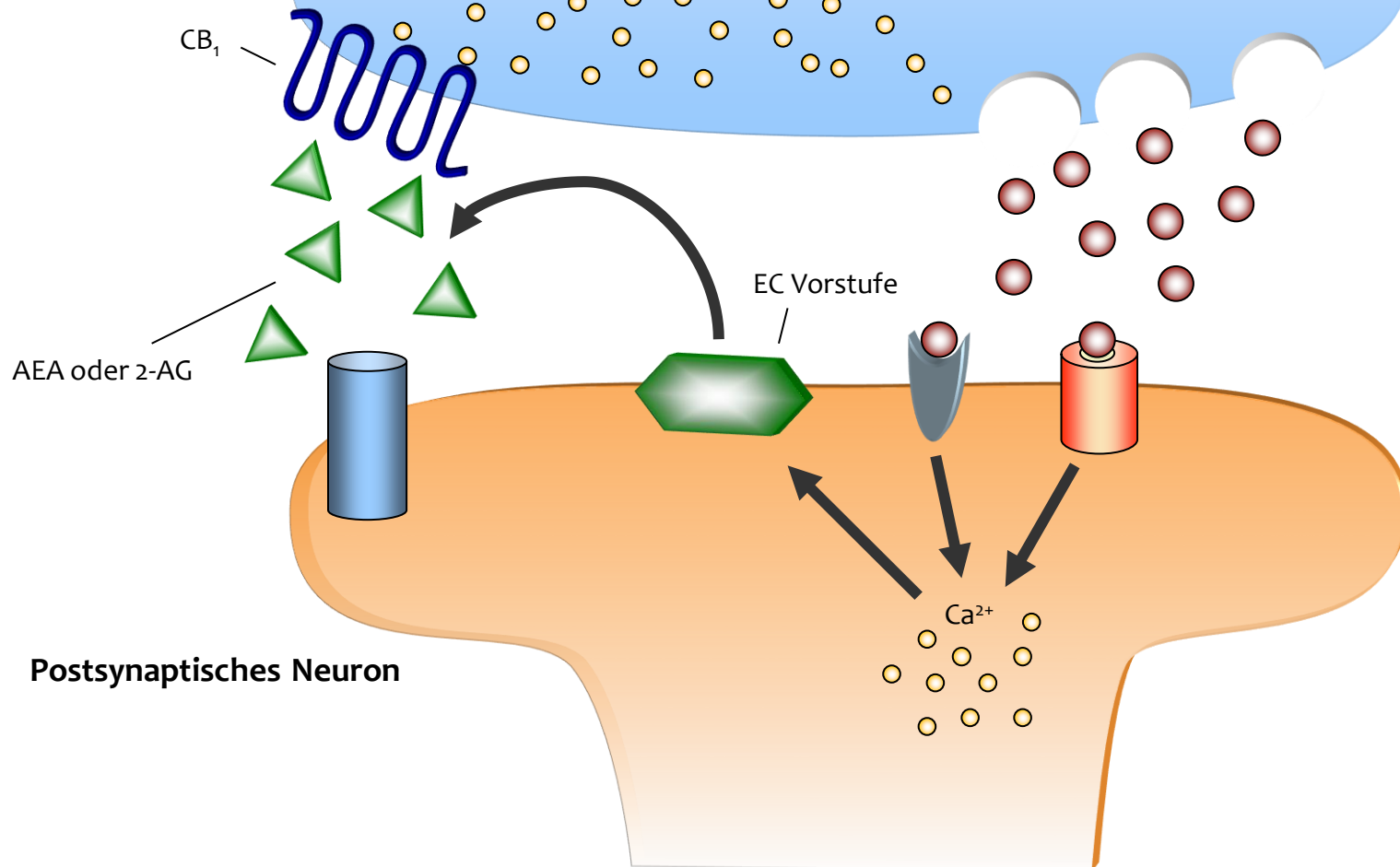
Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron



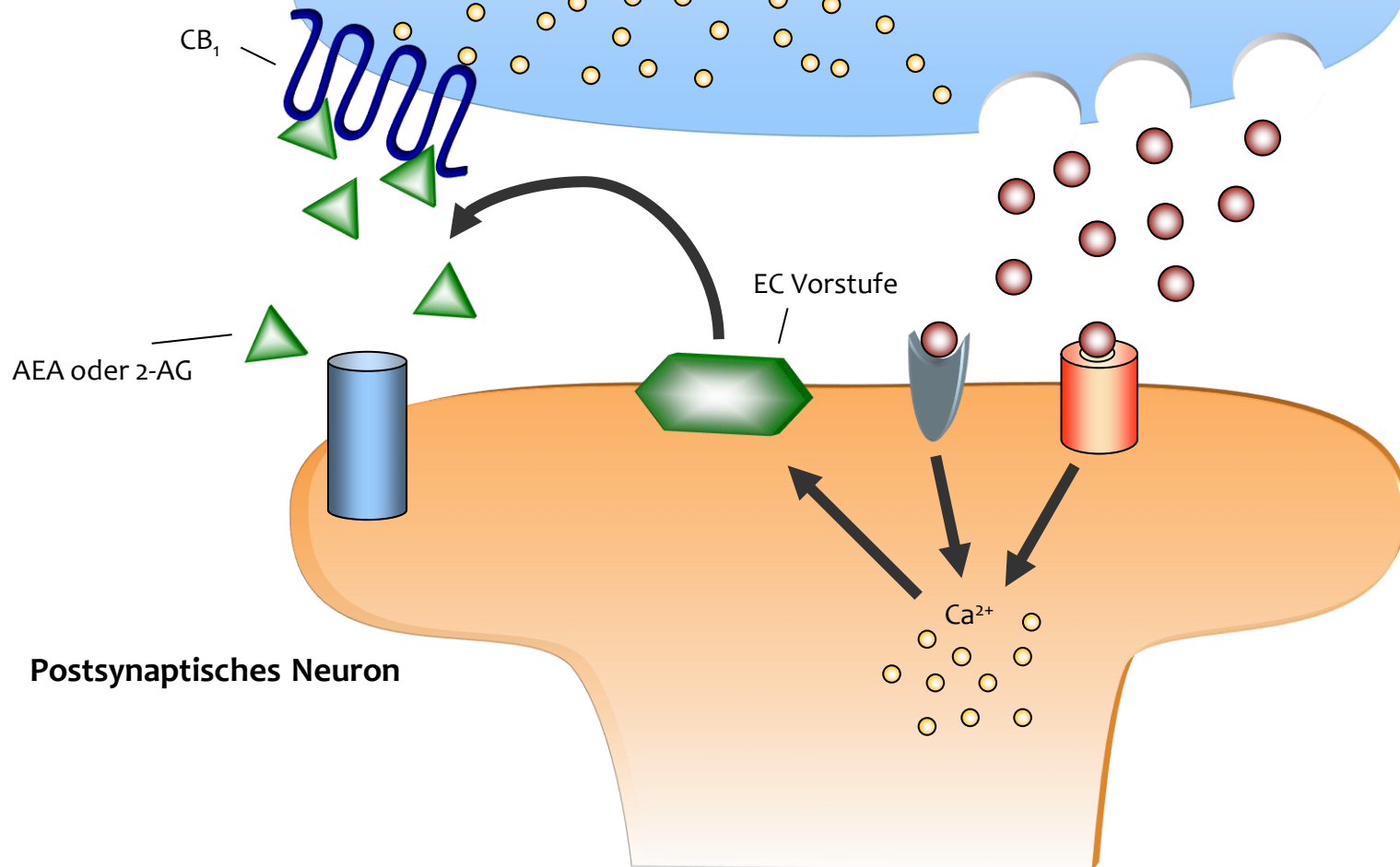
Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron



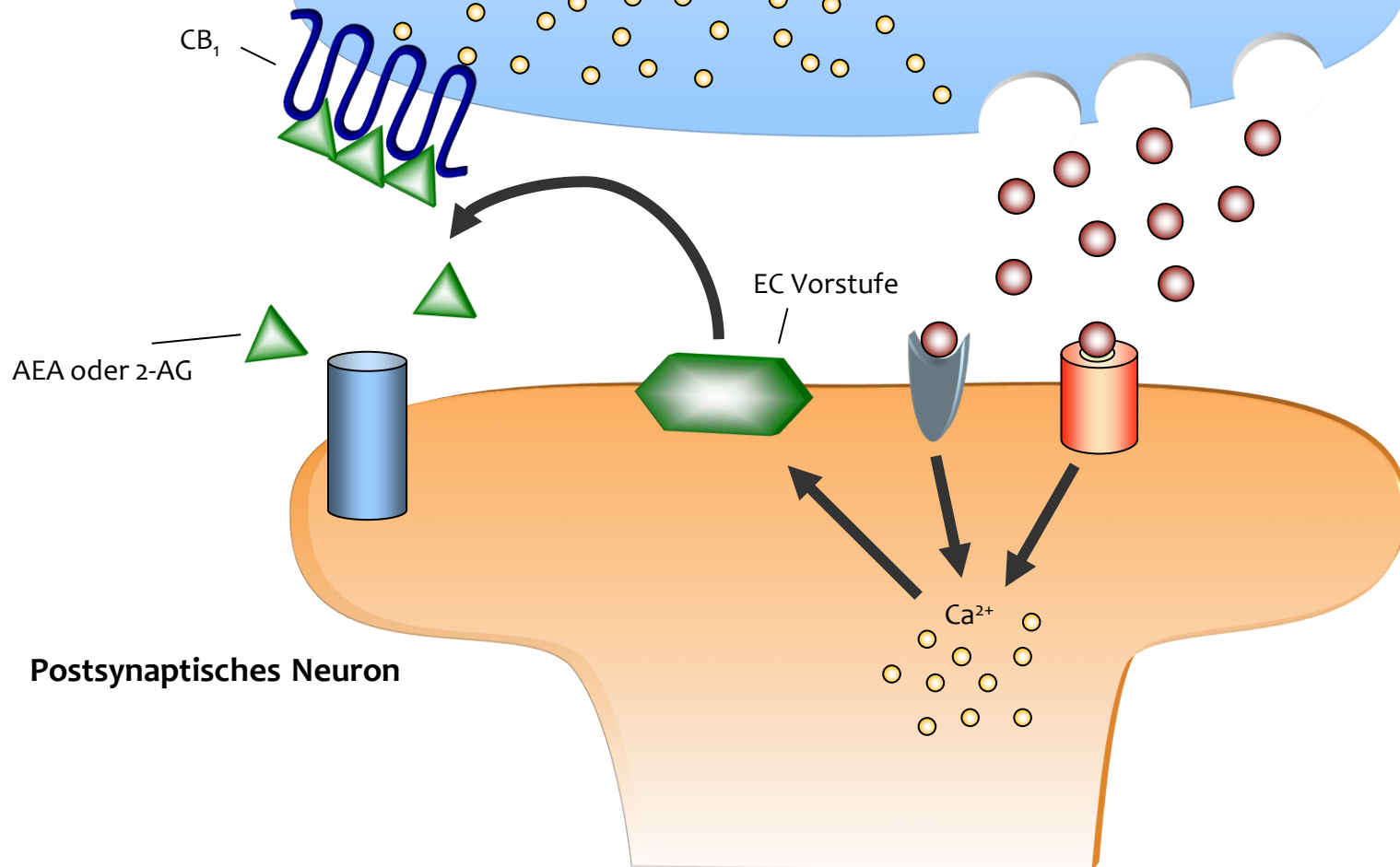
Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

$$\text{CB}_1$$

AEA oder 2-AG

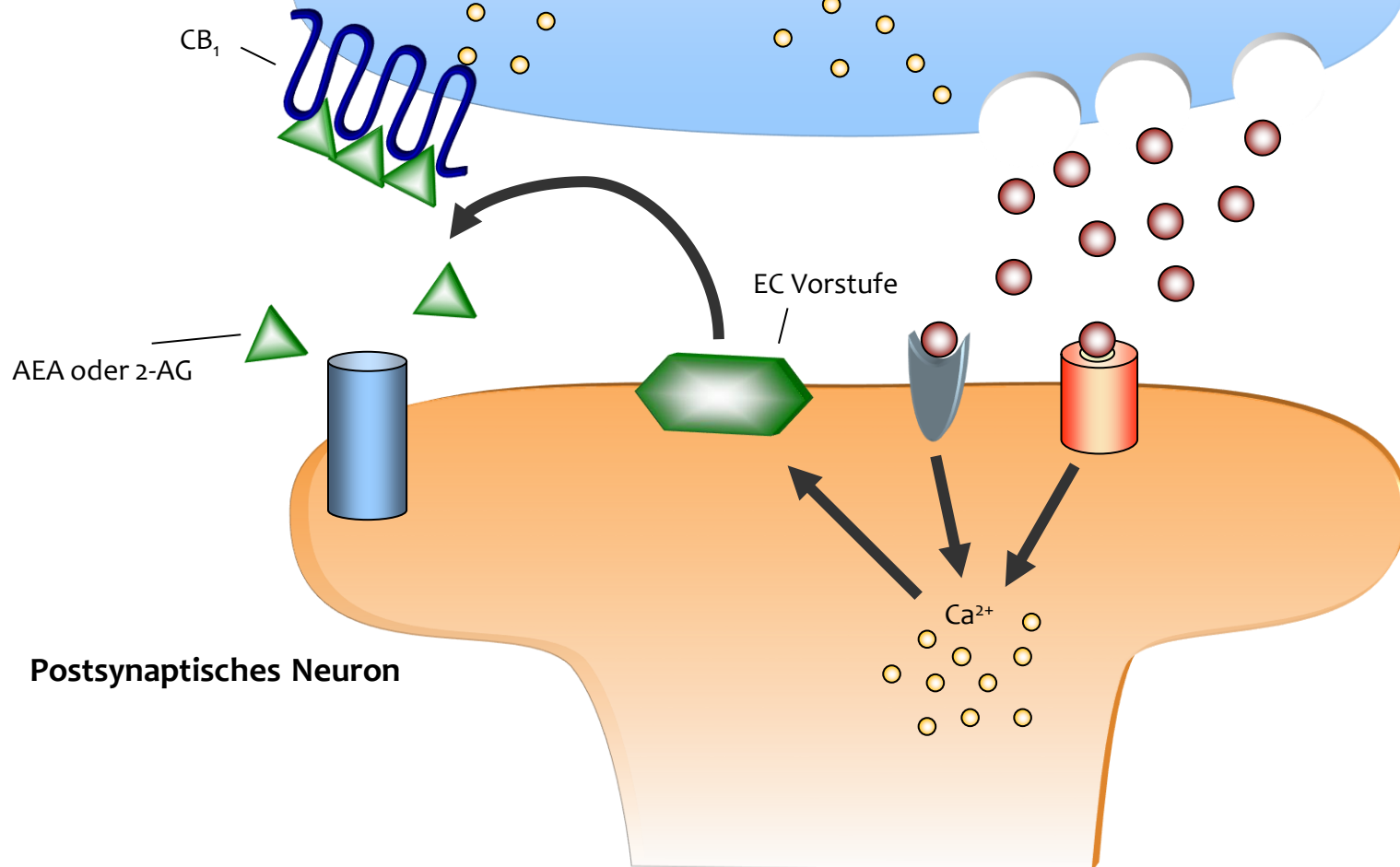
EC Vorstufe

 Ca^{2+}

Postsynaptisches Neuron

Endocannabinoid System

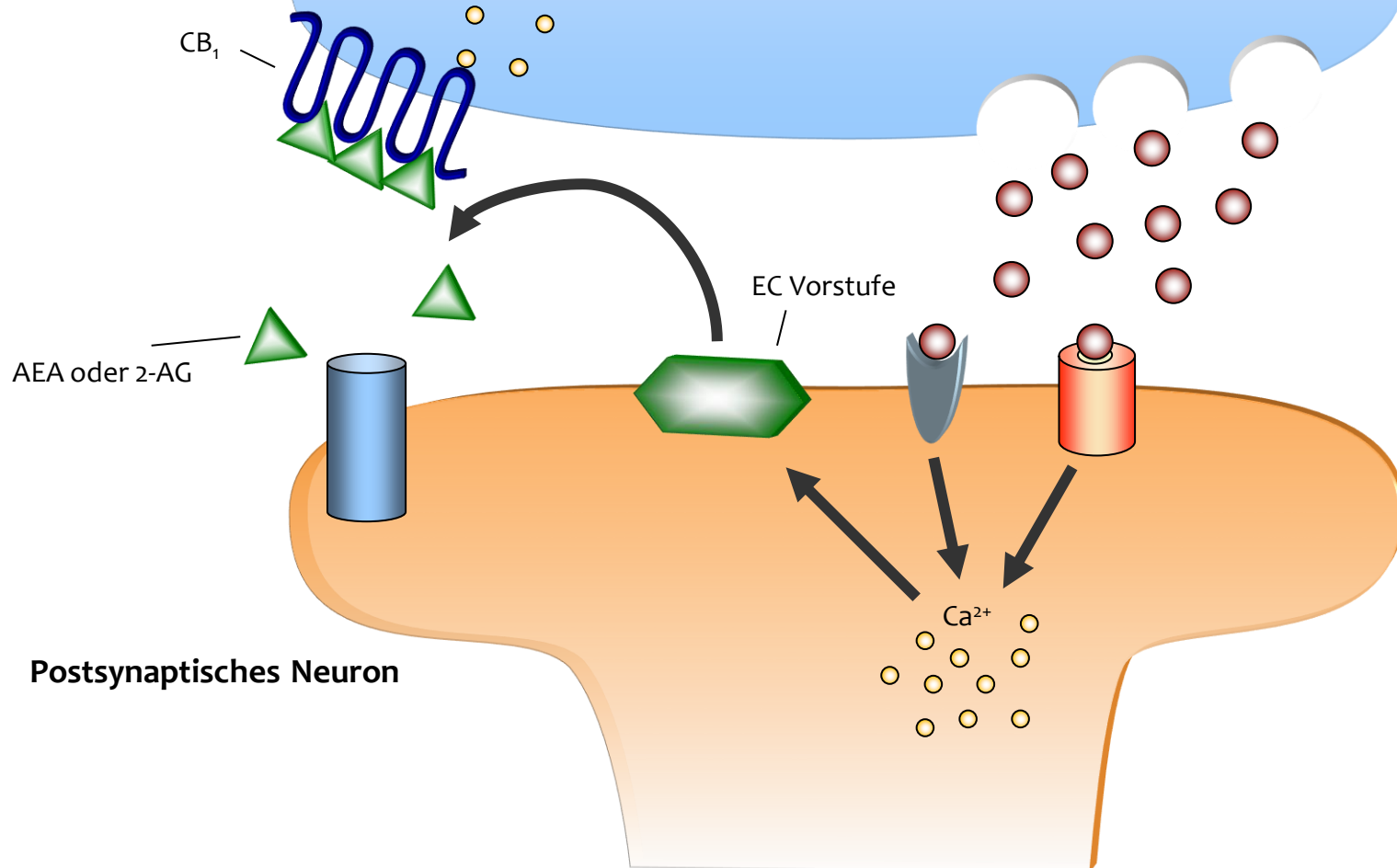
Präsynaptisches Neuron



Postsynaptisches Neuron

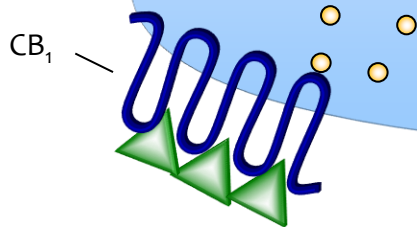
Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

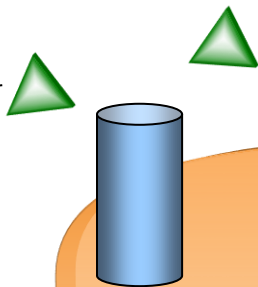


Endocannabinoid System

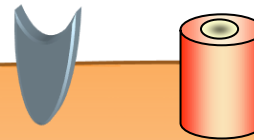
Präsynaptisches Neuron



AEA oder 2-AG



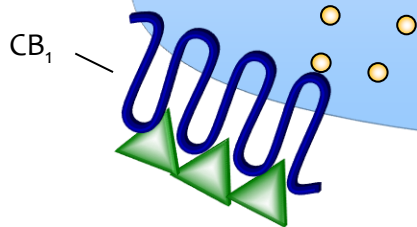
EC Vorstufe



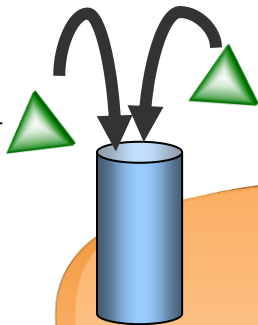
Postsynaptisches Neuron

Endocannabinoid System

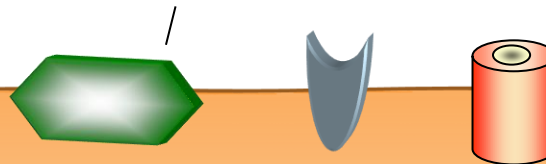
Präsynaptisches Neuron



AEA oder 2-AG



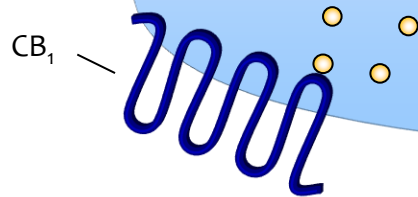
EC Vorstufe



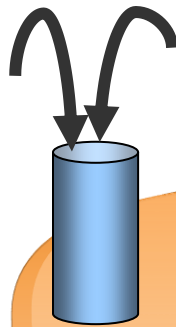
Postsynaptisches Neuron

Endocannabinoid System

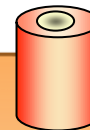
Präsynaptisches Neuron



AEA oder 2-AG



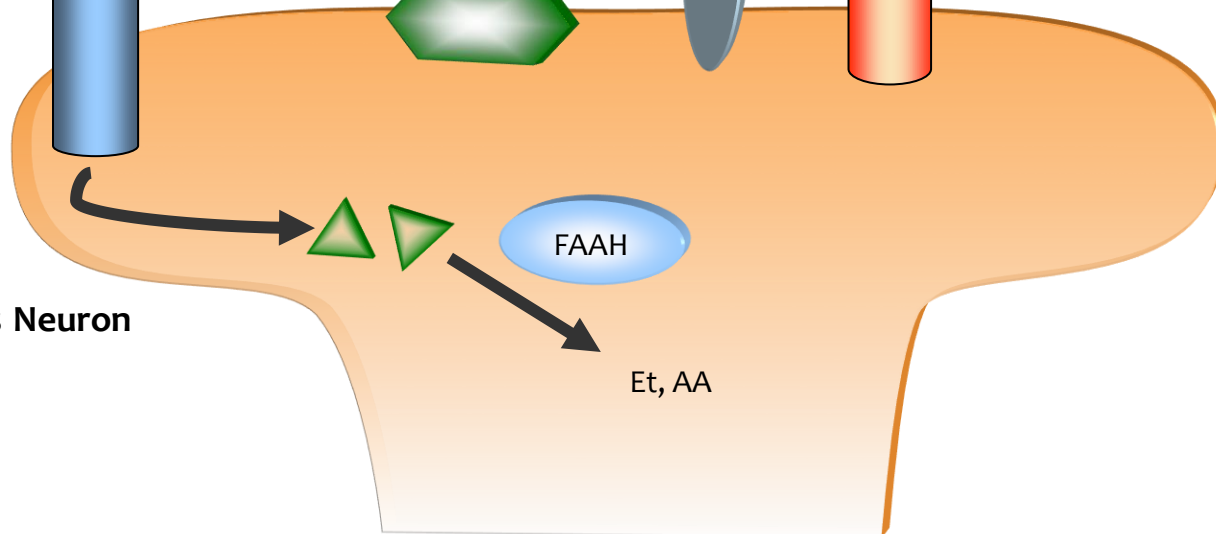
EC Vorstufe



Postsynaptisches Neuron



Et, AA



Endocannabinoid System

Präsynaptisches Neuron

CB₁

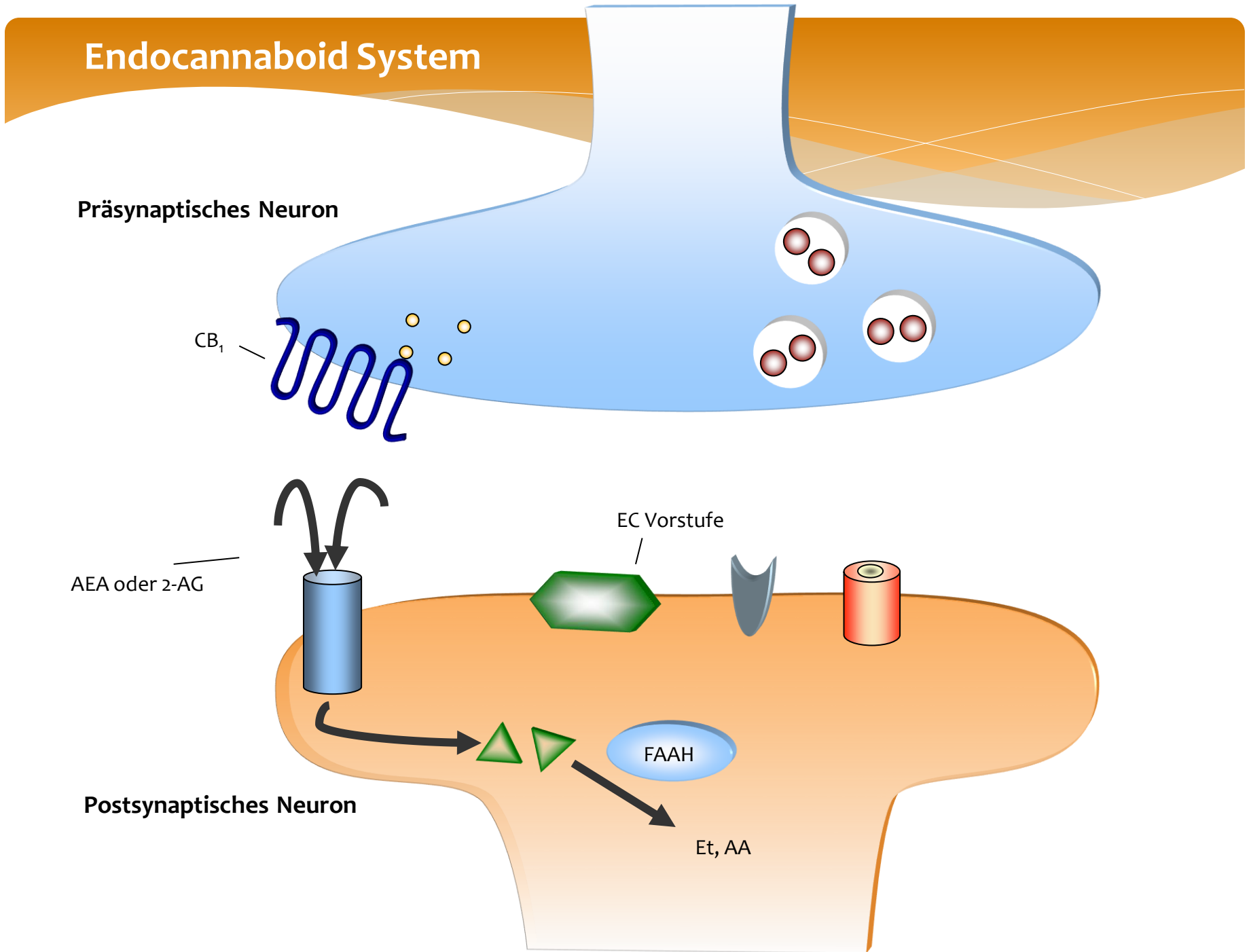
EC Vorstufe

AEA oder 2-AG

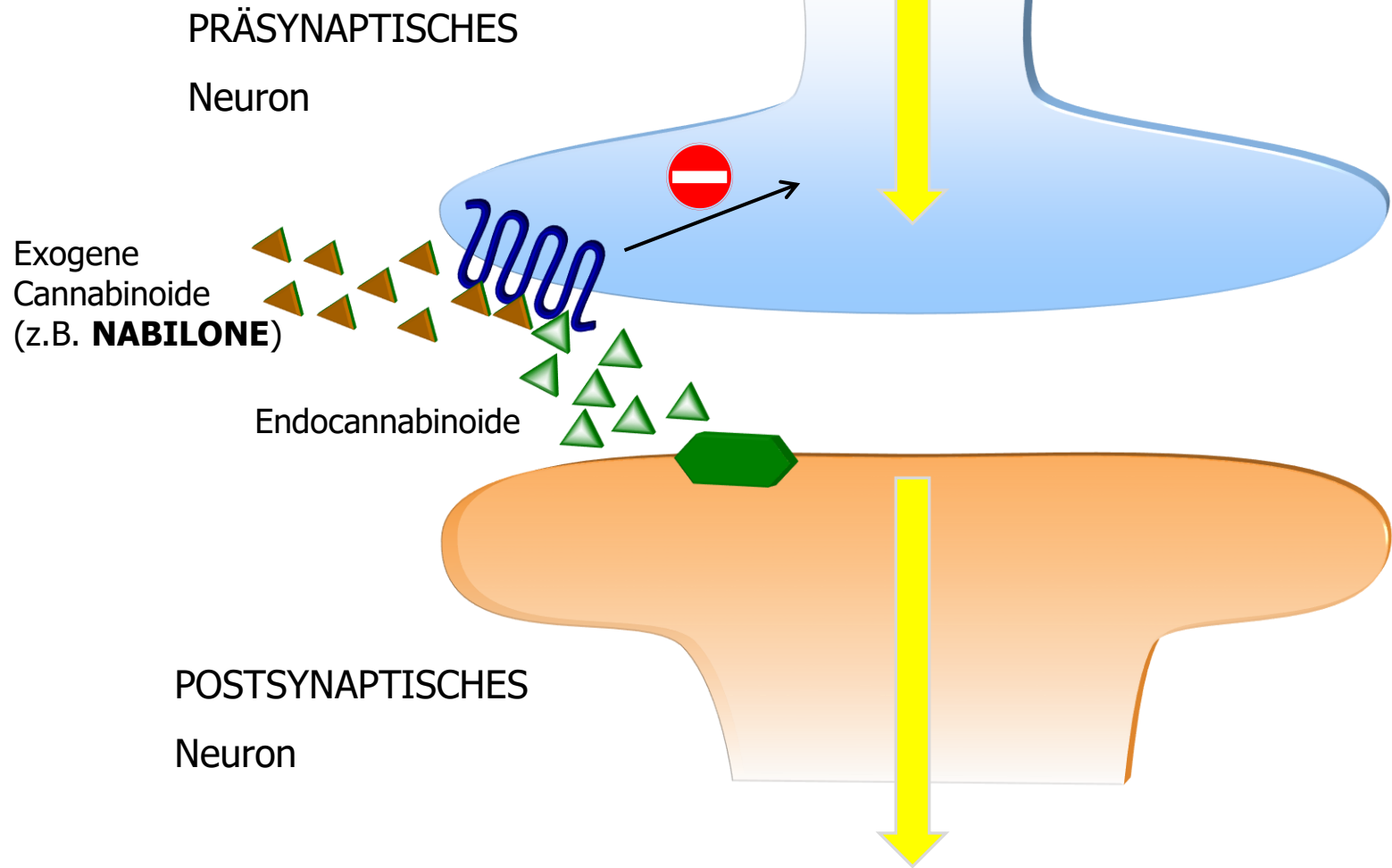
Postsynaptisches Neuron

FAAH

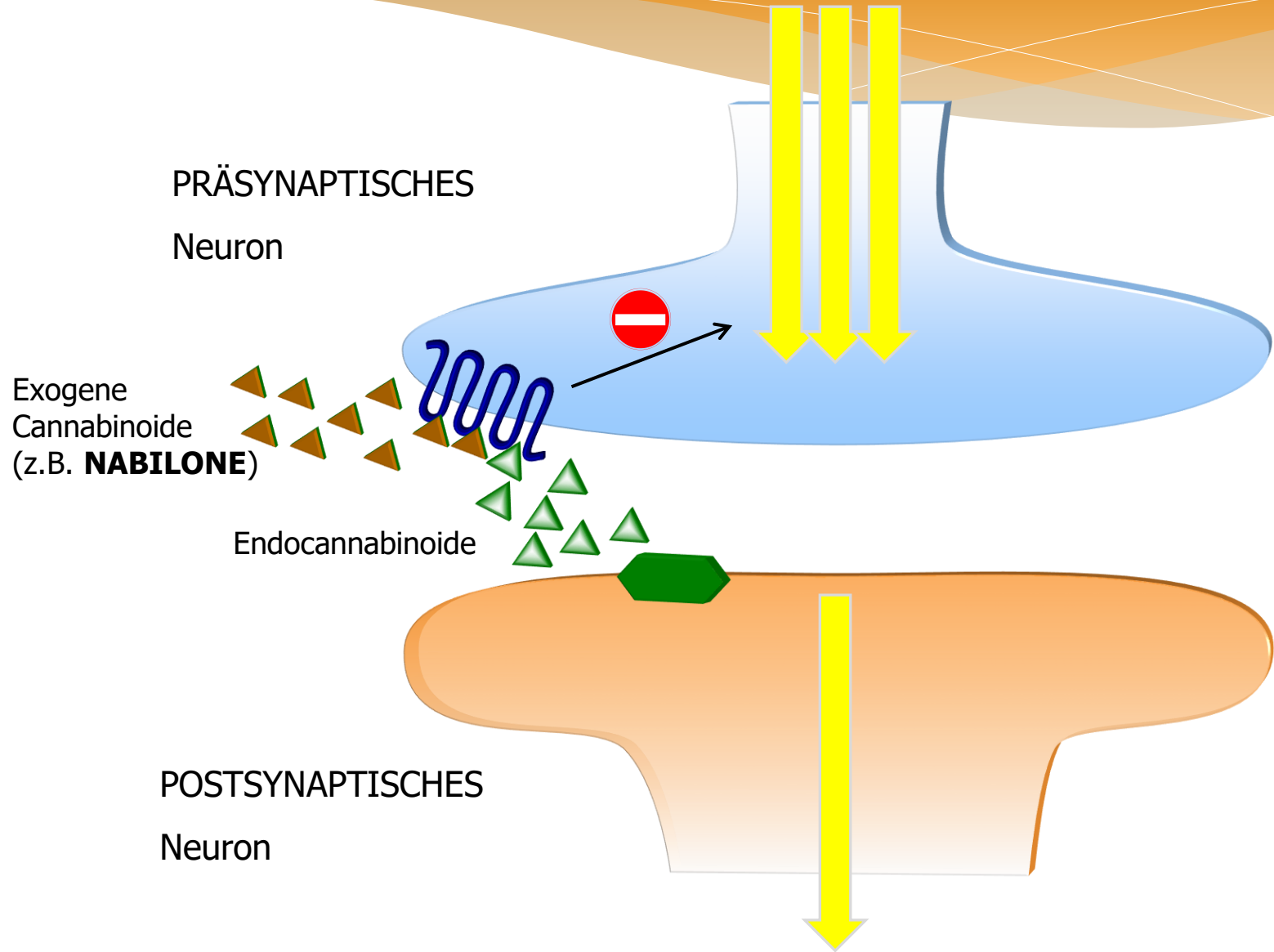
Et, AA



„Cannabinoide schreiten ein“



„Cannabinoide schreiten ein“





CB und Schlaf

Africa Flores

Cannabinoid – hypocretin cross – talk in the central nervous system.

. This systems seem to play antagonistic roles in the regulation of sleep / wake cycle and anxiety – like response.

Navarro L, Martinez-vargas M, Murillo-rodriguez E, Landa A, Mendez-diaz M, Prospero-garcia O

Potnetial role of cannabinoid receptor CB1 in **rapid eye movement sleep rebound**.

C. Cameron

Use of a Cannabinoid in a Correctional Population for PTSD **Posttraumatic Stress Disorder**

Schuster J, Ates M, Brune K, Guhring H.

The cannabinoids HU-210, HU-310, ACEA increase isoflurane provoked **sleep** duration by activation of CB1 receptors in mice.

Carley DW, Paviovic S, Janelidze M, Radulovacki M.

Functional role for cannabinoids in respiratory stability during sleep.

Schlaf

- * Schlaf ist die Grundvoraussetzung für Heilung
- * ohne Schlaf mehr Schmerzen (**Associations Between Sleep Quality and Migraine Frequency: A Cross-Sectional Case-Control Study. Lin YK**)
- * ohne Schlaf mehr Stress
- * ohne Schlaf schlechtes Immunsystem
- * ohne Schlaf keine Lernprozesse (**Sleep deprivation disrupts the contribution of the hippocampus to the formation of novel lexical associations. Sterpenich V**)
- * ohne Schlaf keine Regeneration



Fibromyalgie

Clin Neurophysiol. 2013 Sep 21. pii: S1388-2457(13)00992-9. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.009. [Epub ahead of print]

Alterations in excitatory and inhibitory brainstem interneuronal circuits in fibromyalgia: **Evidence of brainstem dysfunction.**

Kofler M

Fibromyalgie

Fibromyalgia is a common chronic syndrome defined by core symptoms of widespread pain, fatigue, and sleep disturbance. Other common symptoms include cognitive difficulty, headache, paresthesia, and morning stiffness.


Fibromyalgia is increasingly understood as 1 of several disorders that are referred to as central sensitivity syndromes; these disorders share underlying causes and clinical features. Tender points are often detected in patients with fibromyalgia and were formerly required for diagnosis. Newly proposed criteria, however, rely on patients' reports of widespread pain and other somatic symptoms to establish the diagnosis of fibromyalgia.



A little cannabis every day might
keep brain ageing at bay



Prof. Andreas Zimmer



Prof. Dr. rer. nat. Andreas ZimmerDirector, Institute of Molecular Psychiatry

- * 2011/06/21: Cannabinoid receptor activity on inhibitory neurons protects against aging Brain. Aging is associated with cognitive decline that is accompanied by progressive inflammation processes in the brain.**

Hypersynchronisation / Synchronisation /Desynchronisation Konnektivität / Diskonnektivität



Biol Psychiatry. 2016 Apr 1;79(7):568-77.

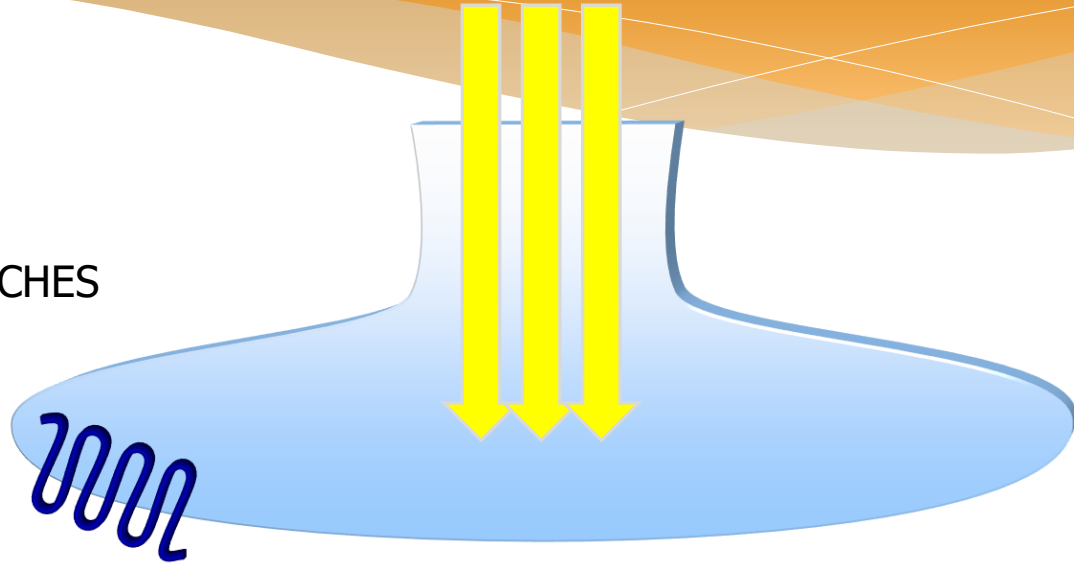
It's All in the Rhythm: The Role of Cannabinoids in Neural Oscillations and Psychosis.

Patrick D. Skosnik, Jose A. Cortes-Briones, and Mihály Hajós .

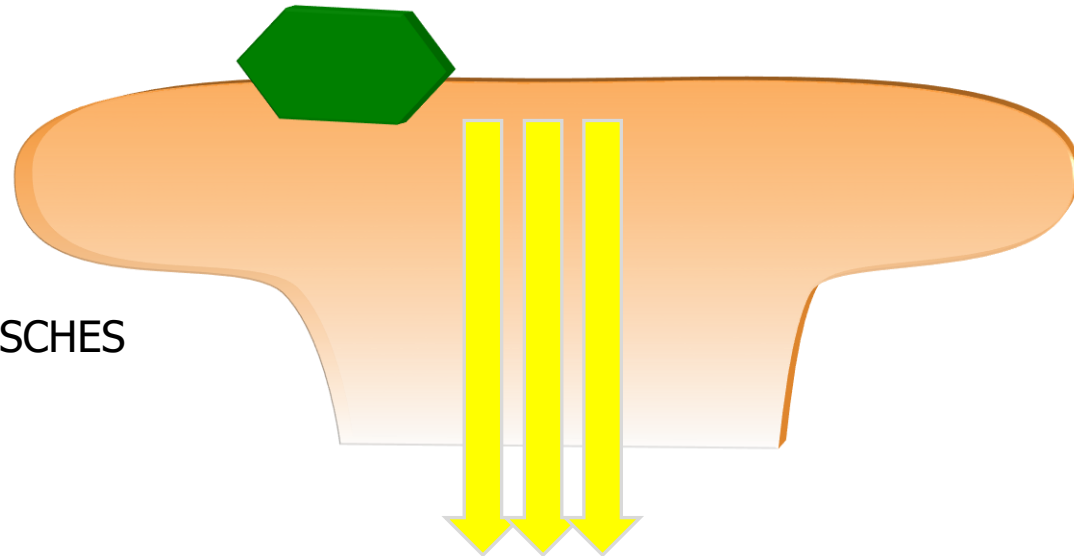
BLOCKADE des Cannaboid-Rezeptors

PRÄSYNAPTISCHES
Neuron

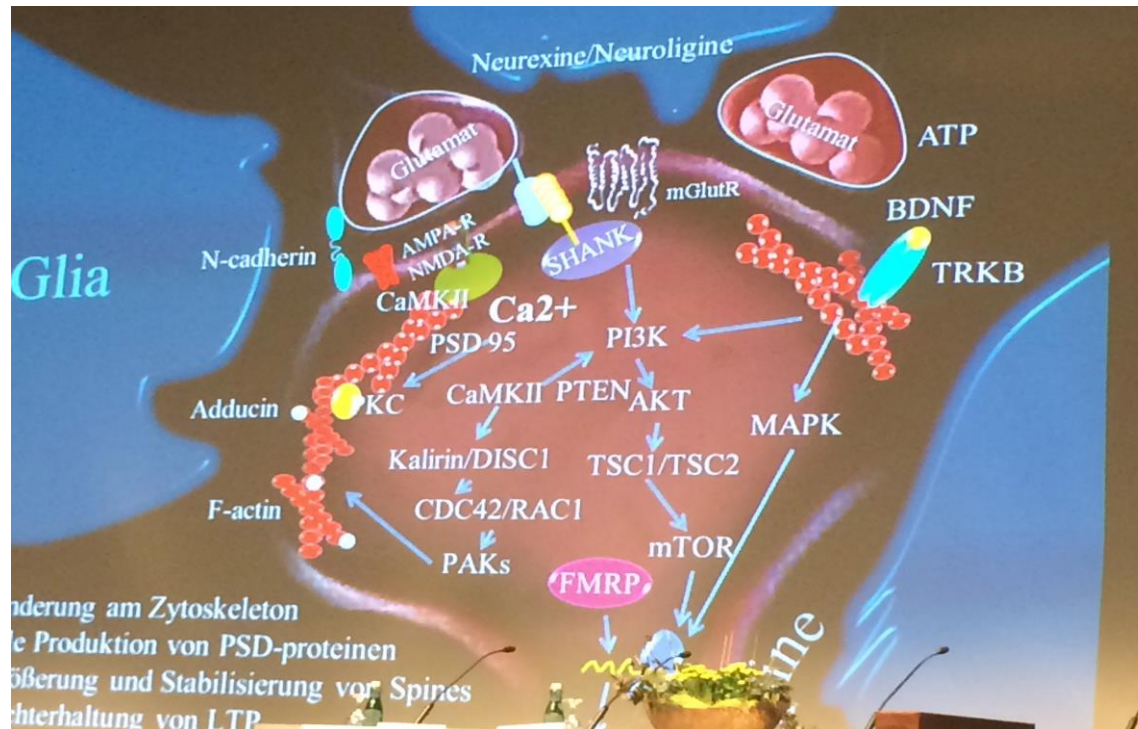
z.B. Rimonabant



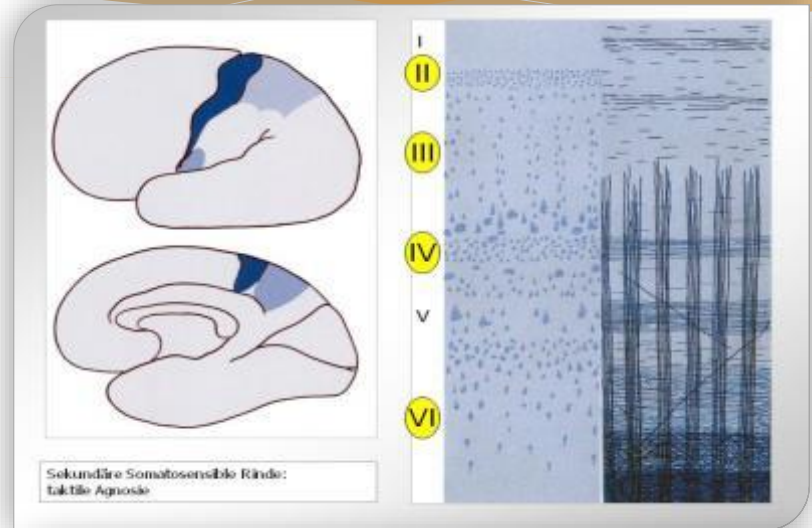
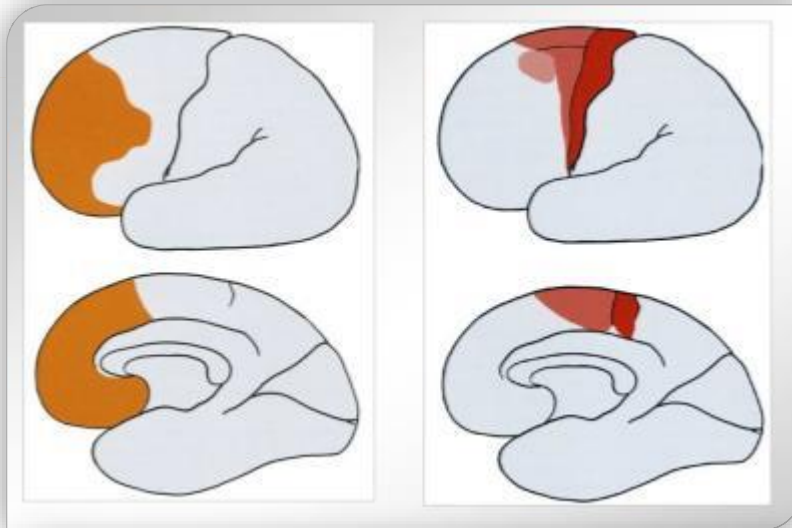
POSTSYNAPTISCHES
Neuron



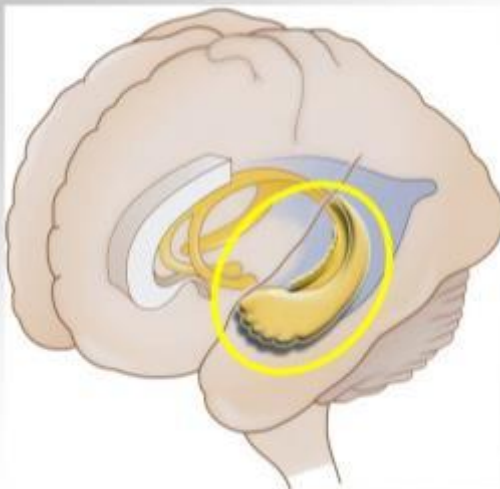
Glia hilft beim Denken – Kanäle, Lagunen, Inseln, Ströme



Rezeptor Präsenz im ZNS



Morbus Alzheimer: Rezeptorenveränderung Neuronenuntergang im Hippocampus

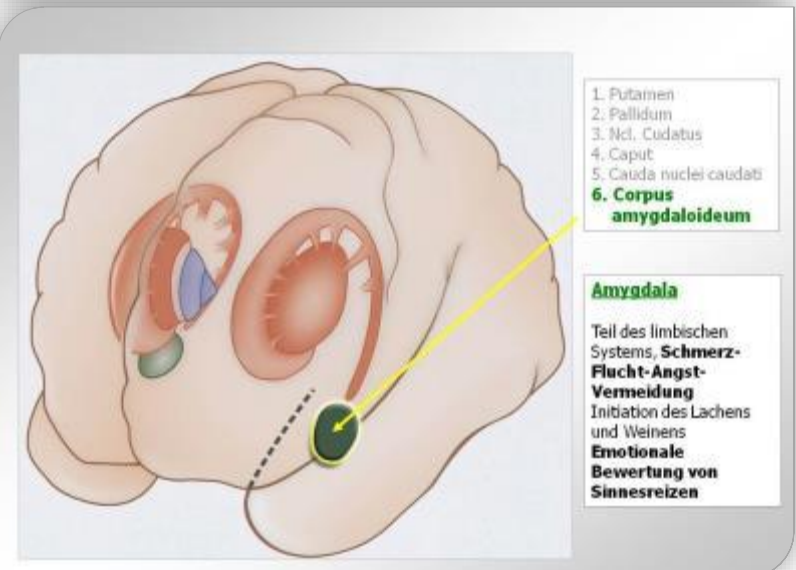


1. Pes hippocampi
2. Gyrus dentatus

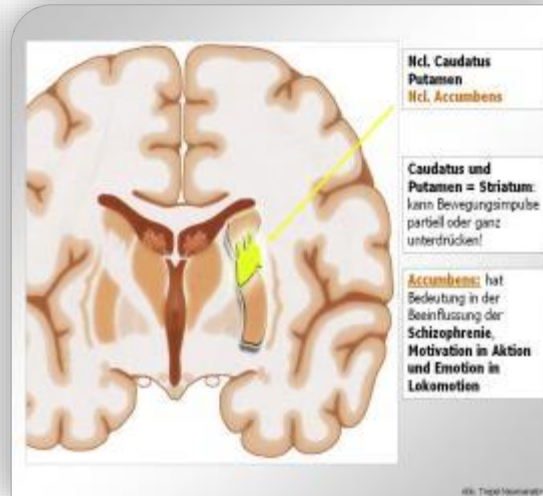
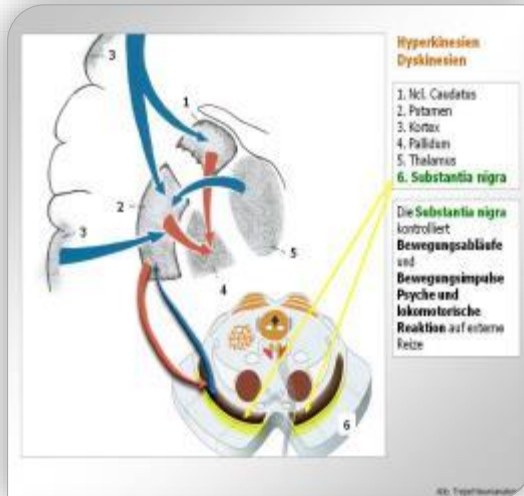
Diese Regionen haben große Bedeutung bei **Merkfähigkeit**. Kurzzeitgedächtnis, zeitlich und örtlicher Orientiertheit!

Epilepsie: (frontaler Cortex und Amygdala zusätzlich) GABAerge Neuronenkreise causal

Schizophrenie: Überaktivität von ins limbische System projizierter dopaminerges Systeme, Unteraktivität des Hippocampus (glut.)



Rezeptor Präsenz im ZNS

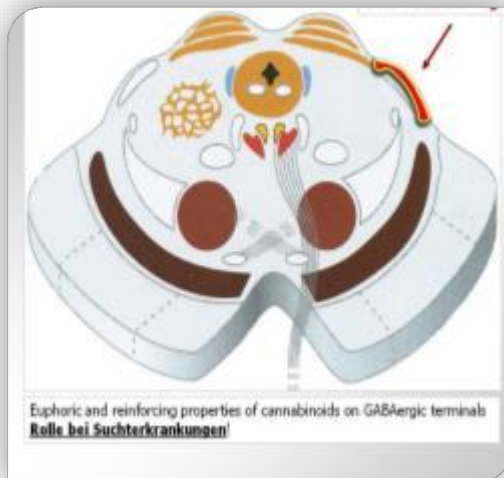


Schizophr Res. 2013

Assoziation between cannabis Use, psychosis and schizotypal Personality disorders

D.P. Geln

1,27% min dose/ 1,79%, 3,69% abuse



Neuroscience. 2013

Cannabinoid and opioid interaction: implications for opiate Dependence and withdrawal

J.L. Scavone

Novel interventions in management of opiat dependence

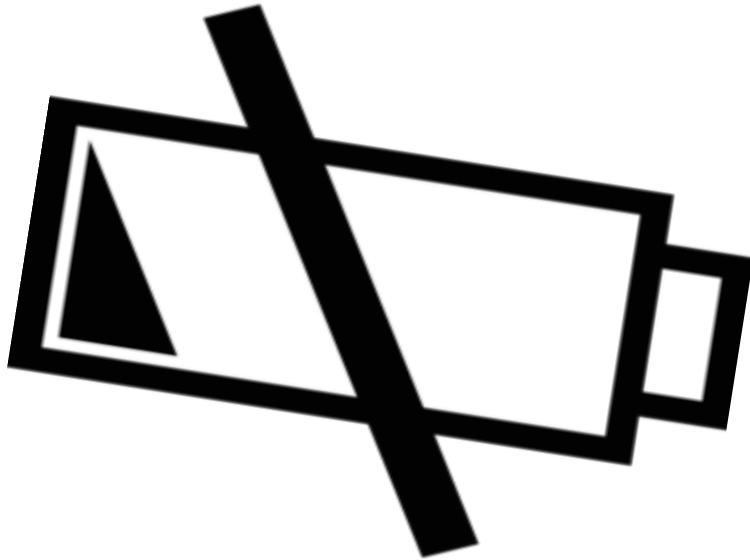
Starker Schmerz verhindert:



Rev Med Suisse. 2011 Jun 29;7(301):1414-8, 1420.
Sleep disorder and pain: the good hypnotic.
Perrig S, Espa-Cervena K, Pépin JL
Pain – May 2013 **One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia.** Schuh – Hofer

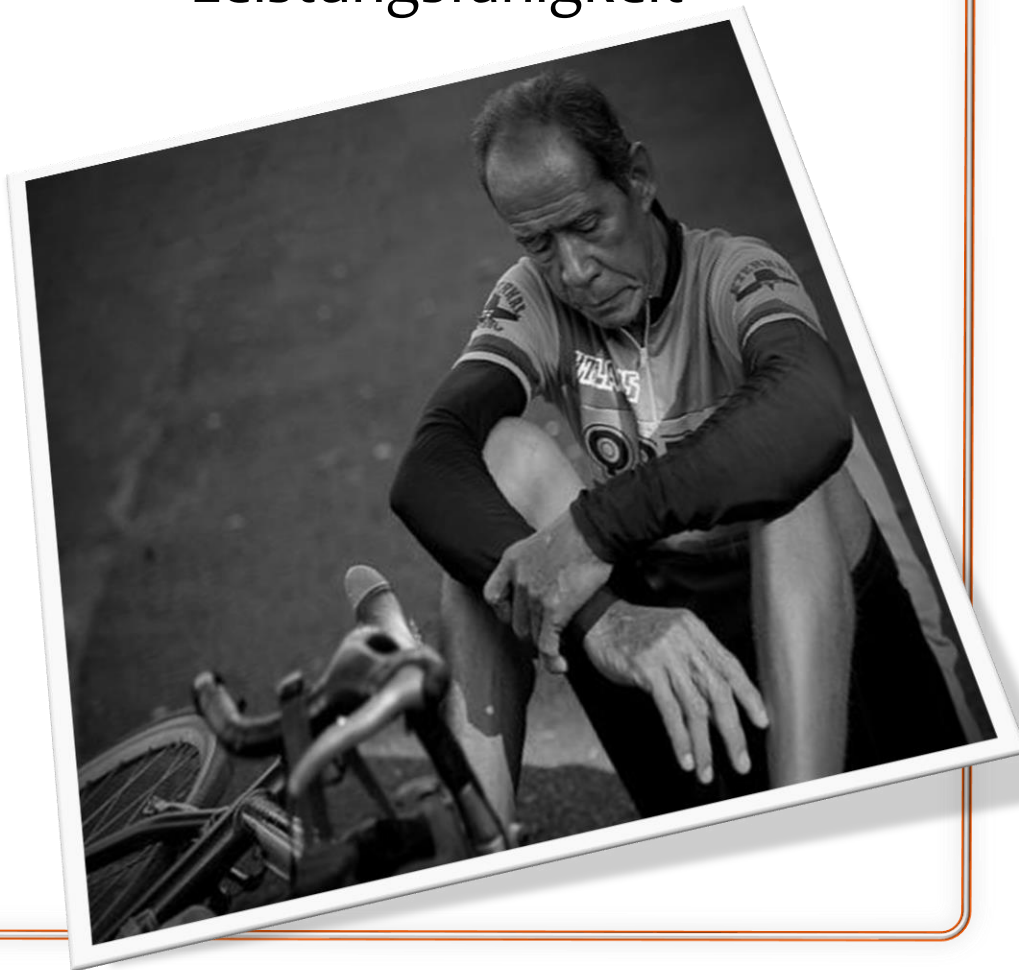
Cephalalgia. 2012 Feb;32(3):241-9.
Self-reported muscle pain in adolescents with migraine and tension-type headache.
Blaschek A,

Starker Schmerz verhindert:



Regeneration

Leistungsfähigkeit



Starker Schmerz verhindert:

Opioide, Gaba

Cannabinoide

Zärtlichkeit

Libido



J Neurosurg Spine. 2010 Nov;13(5):581-6.
Assessment of sexual dysfunction before and after surgery for lumbar disc herniation.
Akbaş NB

Epilepsy Behav. 2011 Jul;21(3):324-6.
Gabapentin-induced sexual dysfunction.
Kaufman KR

Starker Schmerz verhindert:



Spiel und...

Strategische
Prozesse

Opioide – Impuls
Cannabinoide - Gelassenheit



Ausgewogene
Suchprozesse?

Neurosci Biobehav Rev. 2011 Oct;35(9):1805-20.

The SEEKING mind: primal neuro-affective substrates for appetitive incentive states and their pathological dynamics in addictions and depression.

Alcaro A, Panksepp J.



Seek and Hide

- * Lustvolles Unterfangen, in allen Kulturen
- * Unterstützt Lernprozesse
- * Unterstützt Sozialisation
- * Bindung und Beziehung



Starker Schmerz bewirkt:

Opiate

Cannabinoide

Gewichtsverlust

Appetitlosigkeit


Brain Res. 2012 Jan 11;1431:46-52
**A pilot study of the effects of
cannabis on appetite hormones
in HIV-infected adult men.**
Riggs PK





Im Gegensatz zu den Kernen

Im Gegensatz zu den Kernen des
Atemzentrums, wo es kaum
cannabinoide Rezeptoren gibt,
besteht in der...



A schematic diagram of a longitudinal section of the brainstem, specifically the medulla oblongata. A central, elongated, yellowish structure represents the respiratory center (Atemzentrum). It contains several orange, oval-shaped nuclei. A line points from the label 'Atemzentrum' to one of these nuclei. The surrounding tissue is depicted in light blue and grey, representing the brainstem's internal structure.

Atemzentrum



Im Gegensatz zu den Kernen des Atemzentrums, wo es kaum cannabinoide Rezeptoren gibt, besteht in der...

Area postrema (Breachzentrum) eine besonders hohe Rezeptorkonzentration.

Damit Hinweise für die **ANTIEMETISCHE** Wirkung.

Epigenetische Mechanismen

Nutrition, Exercise and Epigenetics

Byung Pal Yu

Chromosome
Remodeling

DNA Methylation

Chromosome

Nucleosome



Histone tail
Histone

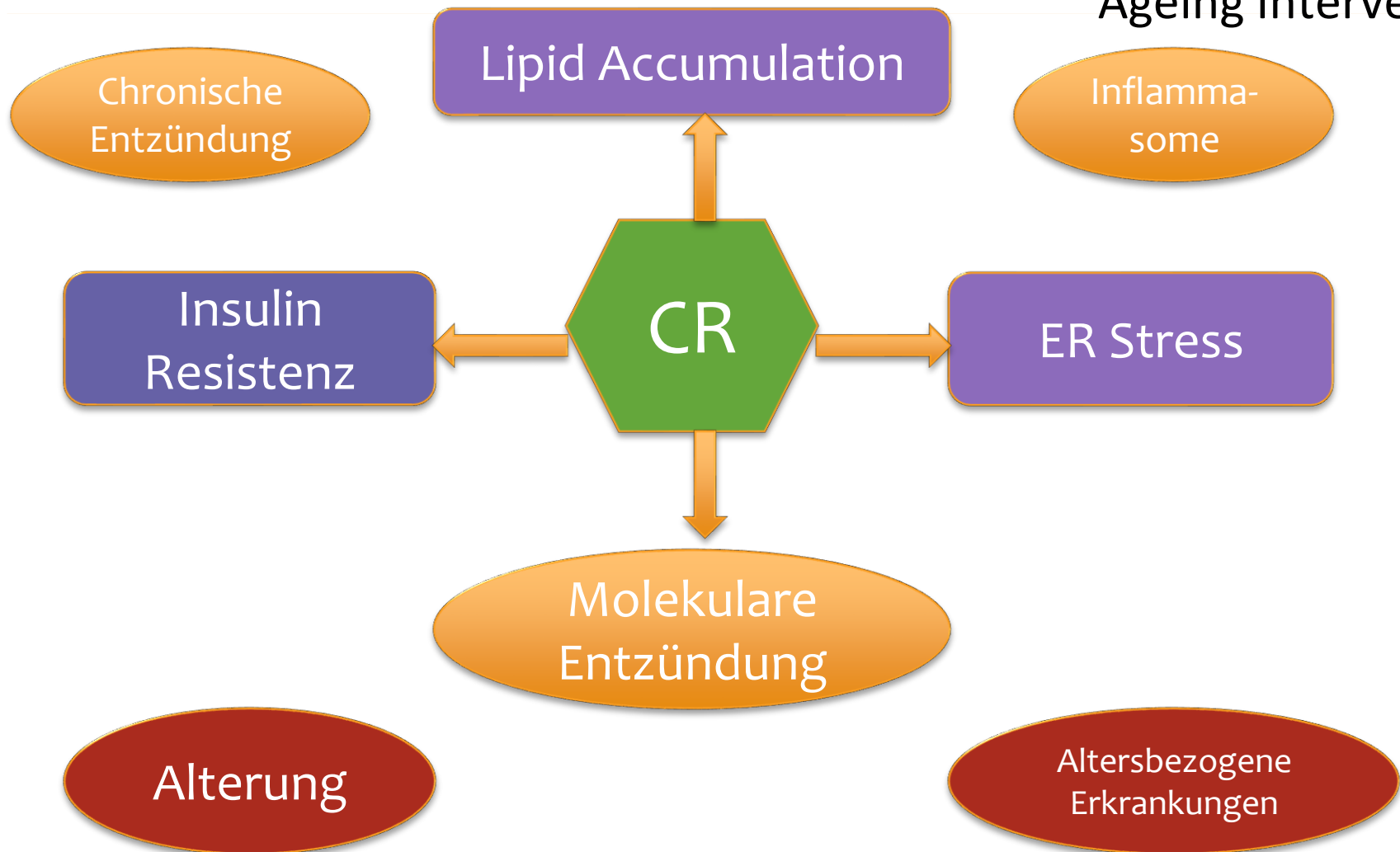
Histone
Modification

Micro RNA

CR = Kalorien Reduktion

D.H. Kim et al.

Ageing Interventions



CB Angst und Stress

B. Lutz

Roles of the ECS in memory processing, anxiety and stress coping behaviours

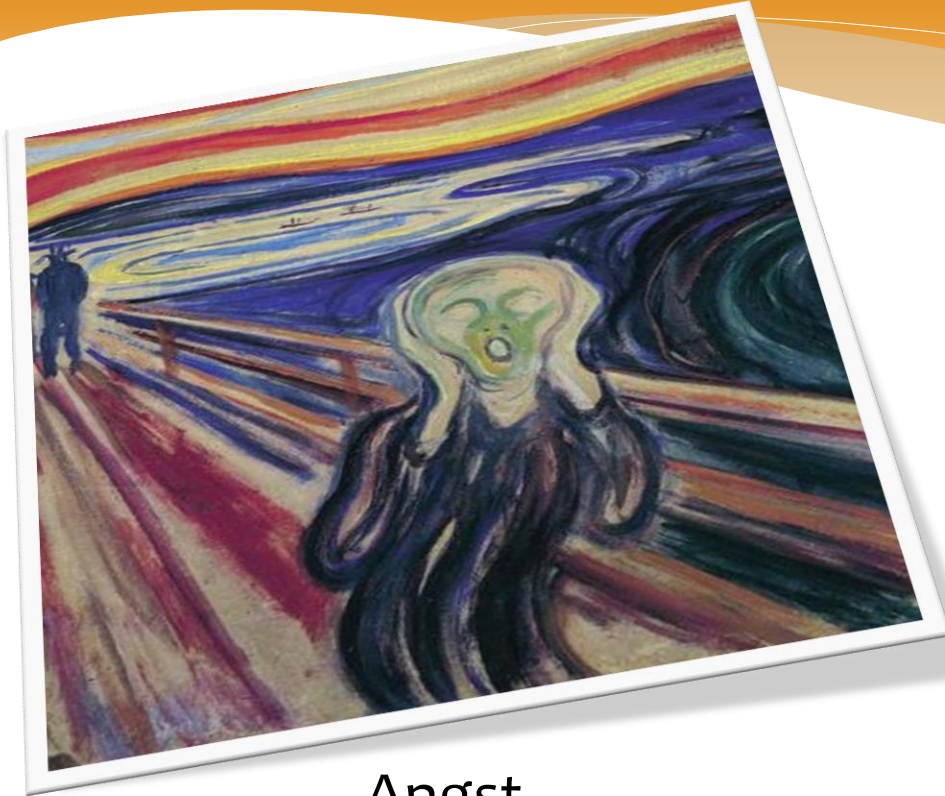
(CB1 memory processing, HPA – axis (hypothalamic – pituitary – adrenal), extinction of aversive memories, aversion and fear activate the HPA – axis, essential mechanism for the survival of animals after stressful and life – threatening events)

J. Fuss

A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice.

Exercise is rewarding, sudden pleasant feeling of euphoria, anxiolysis, sedation and analgesia.

Starker Schmerz fördert:



Angst

Cannabinoide

Aggression



Opioide

BMJ. 2011 Jul 15;343:d4065. doi: 10.1136/bmj.d4065.
Efficacy of treating pain to reduce behavioural
disturbances in residents of nursing homes with
dementia: cluster randomised clinical trial.
Husebo BS,



Trauma

- * nimmt dem Menschen die Möglichkeit des spielenden Lernens
- * ständige Kontrolle verhindern Regeneration
- * Alpträume zerstören den Schlaf
- * Ängste blockieren Entwicklungen
- * Todstellreflex - Amygdala



Post Traumatic Stress

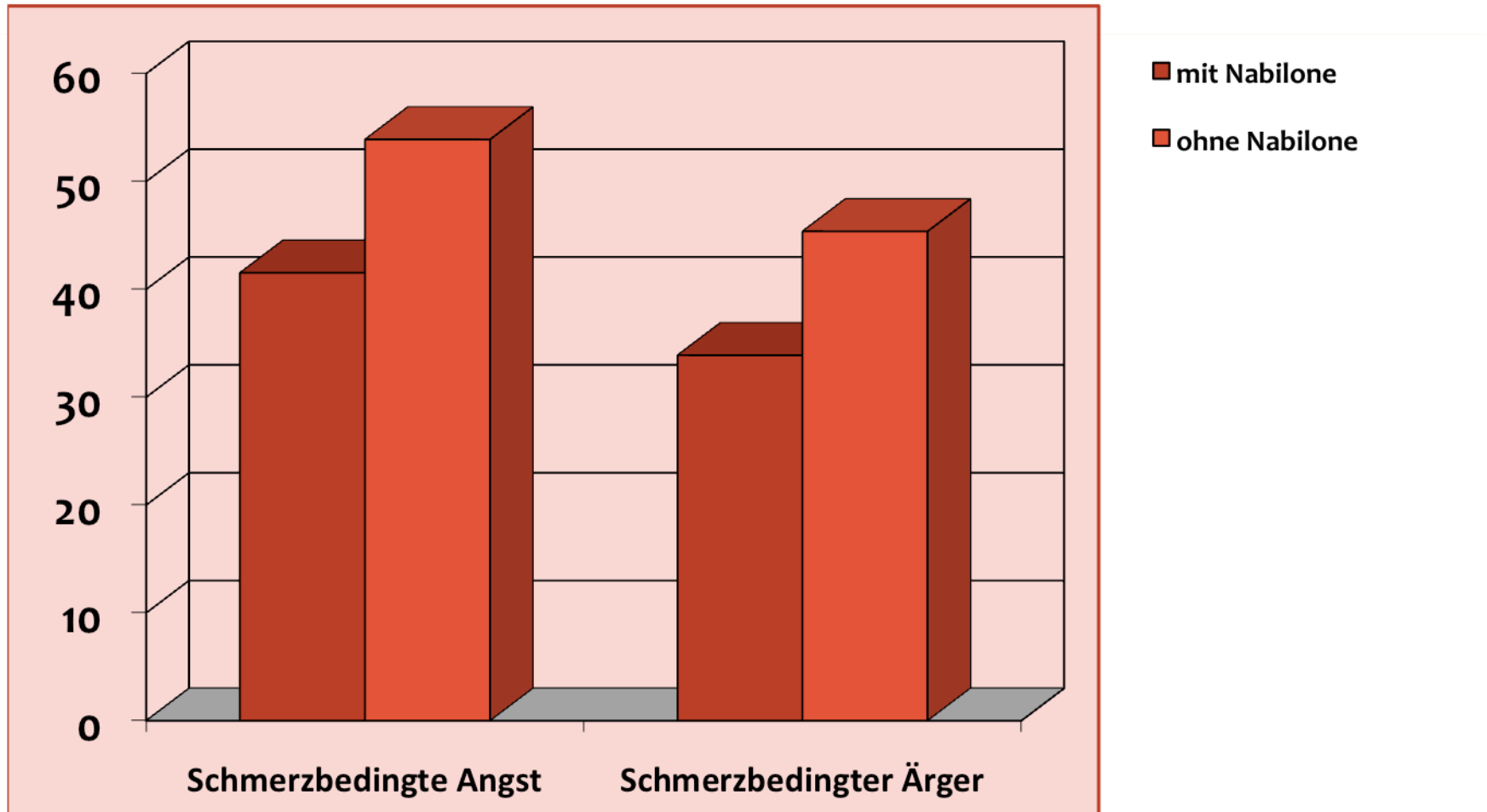
Psychoneuroendocrinology. 2015 Jan;51:585-8

Synthetic cannabinoids, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study.

Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D.

*In this small sample NAB provided significant relief for military personnel with PTSD, indicating that it shows promise as a clinically-relevant treatment for patients with nightmares and a history of non-response to traditional therapies. These findings need to be replicated in a larger cohort. There is a need for further exploration of the effect of nabilone on other symptoms of **PTSD such as re-experiencing, hyper vigilance and insomnia.**

Schmerzverarbeitung



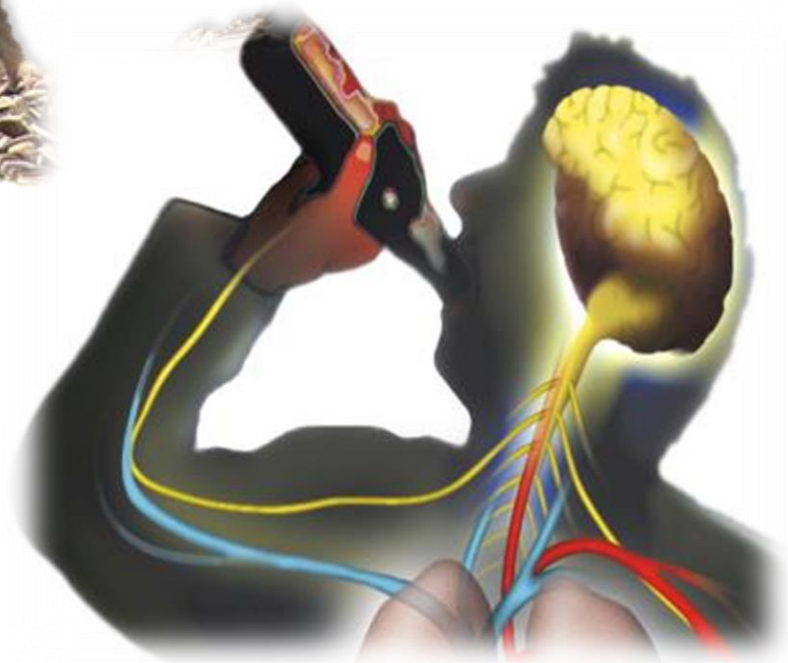
Starker Schmerz begünstigt:

J.L. Scavone

Cannabinoid-induced decreases in opiate withdrawal expression



- Sucht
- einseitige Suchprozesse
- Gier ...



Peak Experience:

NEGATIVE PEAK EXPERIENCES



C. Cameron Use of a Cannabinoid in a Correctional Population for PTSD Posttraumatic Stress Disorder

Peak Experience:

POSITIVE PEAK EXPERIENCES



Wien Med Wochenschr. 2005 Dec;155(23-24):537-43.

Successful coping and experience-dependent brain plasticity

Hüther G.

CB und Gedächtnis

T. Armstrong

Chronic THC treatment sensitises pubertally treated rats to amphetamine but does not impair pre – pulse inhibition

(persistent neuronal alterations induced by THC only when administered during the vulnerable period of puberty!)

D. Parolaro

Exposition durch THC **reduziert Langzeitgedächtnis**

Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, Guzman M, de Ceballos ML.

Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation

Varvel SA, Anum EA, Lichtman AH

Disruption of CB(1) receptor signaling impairs **extinction of spatial memory** in mice.

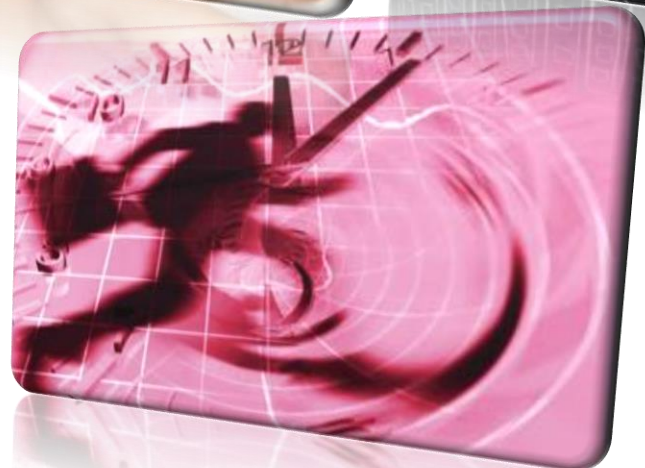
W. Zieglgansberger

The endogenous cannabinoid system controls extinction of **aversive memories**

NEGATIVE PEAK EXPERIENCES



POSITIVE PEAK EXPERIENCES

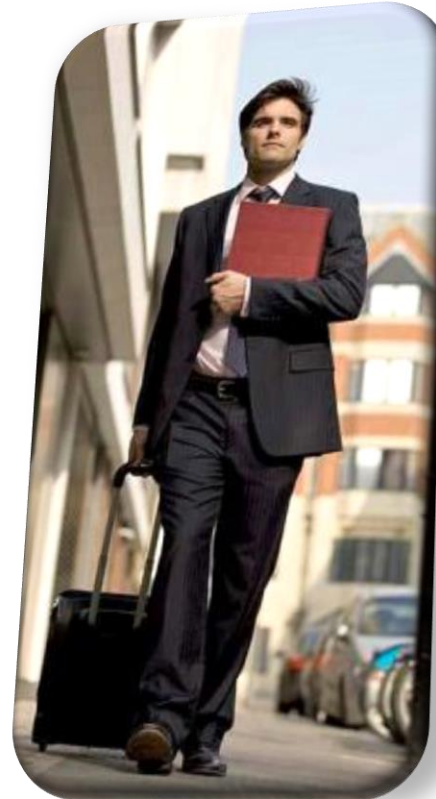


Schmerz und Zeit:

Current Opinion in Neurobiology. 18(2):131-136 (2008)
Human time perception and its illusions;
D.M. Eagleman



Cannabis 16 sec



Normal 12 sec



Cocain 8 sec

Strategie im Schmerz:

Ausschließlich ZIELORIENTIERT

ohne frontale Kontrolle



Lösungsorientiert

mit frontaler Kontrolle







Zeit haben



Freunde, Familie



Schlaf



Vertrauen



Kommunikation - Toleranz



Konflikte fallen beiseite



Essen



Zärtlichkeit und Sexualität



Yoga, Tai Chi



Bewegung und Sport



Öffnung nach Außen ->
Zunehmende Leistungsfähigkeit



Schmerz und frontale Kontrolle:

FRONTALE KONTROLLE

- Fehlt im Kindesalter (Kontrolle sind die Bezugspersonen)
- Fehlt bei Demenz
- Reduziert bei chronischem Schmerz

- Mentales Impairment
- Durch den Schmerz als Fehlinput
- Durch Medikamente
- Bei fehlender Begleitung und Supervision

Eur J Pain. 2011 Dec 19. doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x. [Epub ahead of print]

Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication.

Reyes Del Paso GA, Pulgar A, Duschek S, Garrido S.

Cannabinoide dämpfen allzu heftige Eruptionen des limbischen Systems

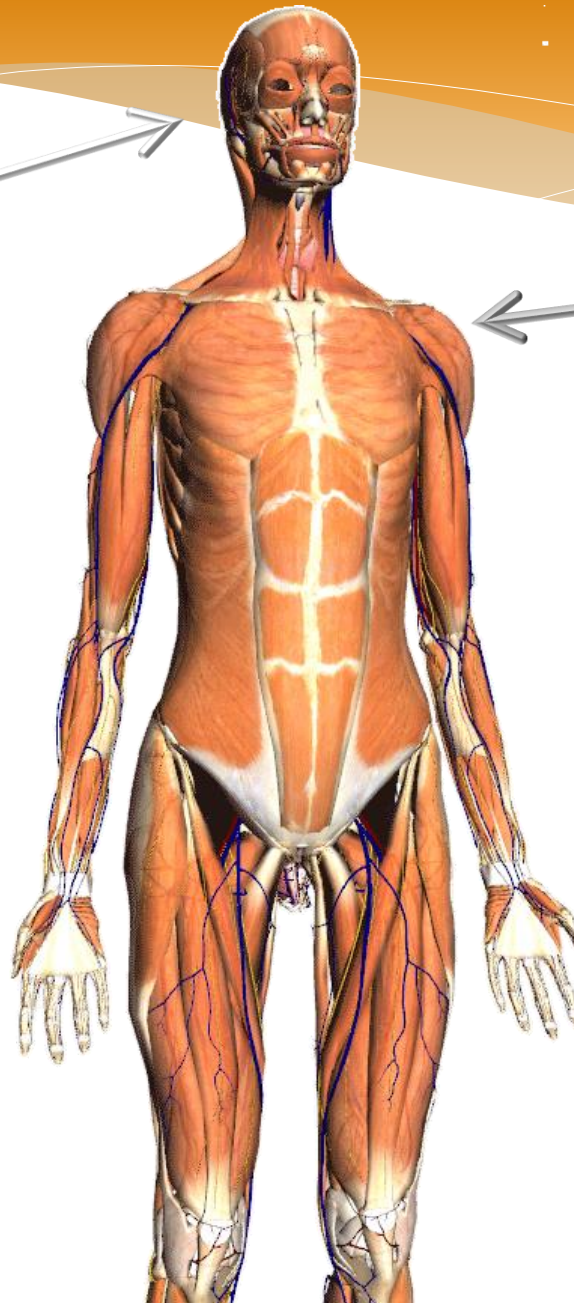


frontale Kontrolle bleibt aufrecht



Auge
Glaukom

**Senkt
Muskeltonus
Muskelentspan-
nung**

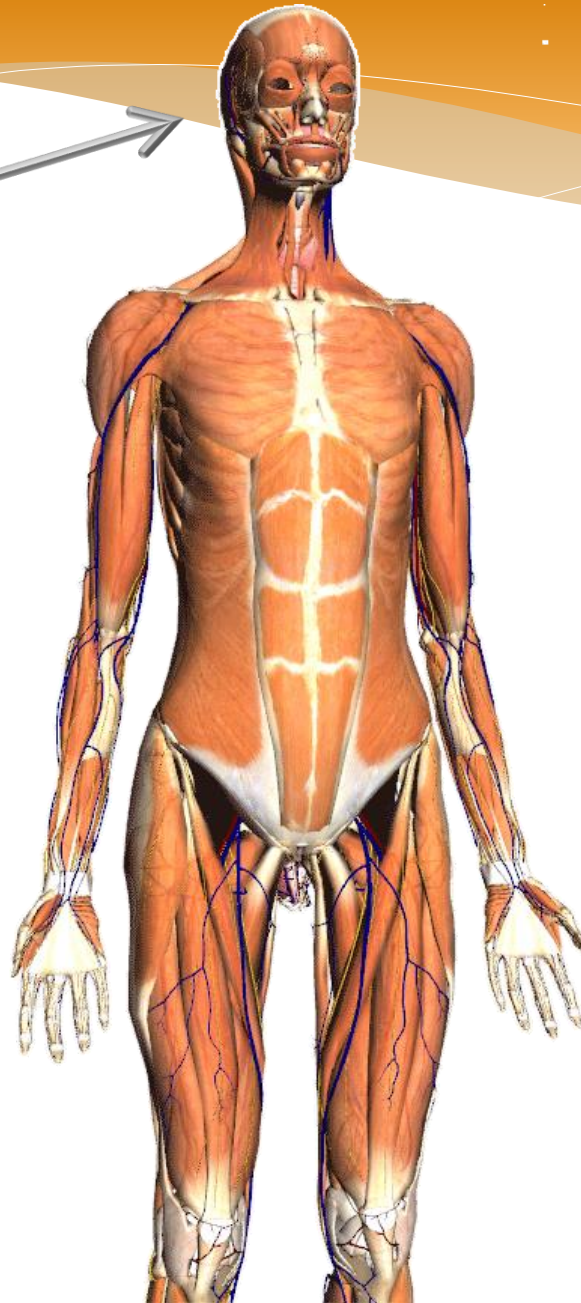


Muskulatur



**Auge
Glaukom**

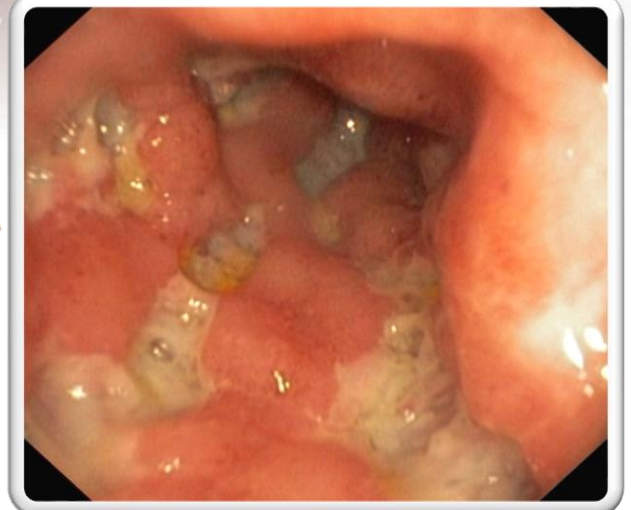
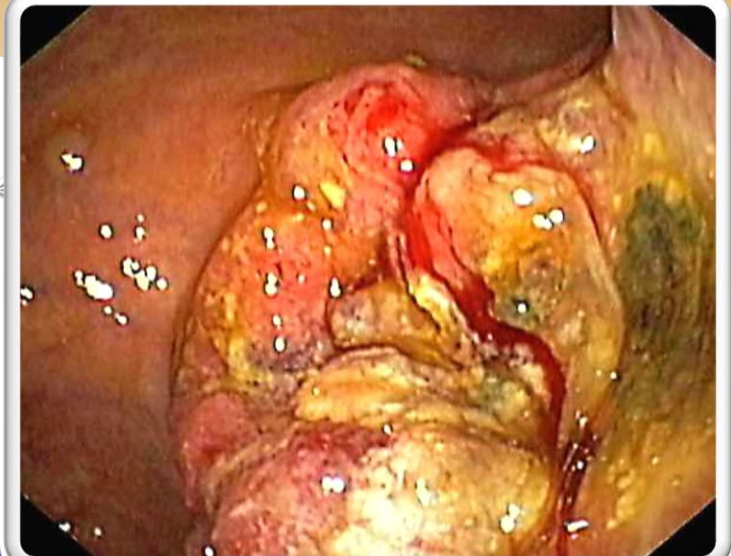
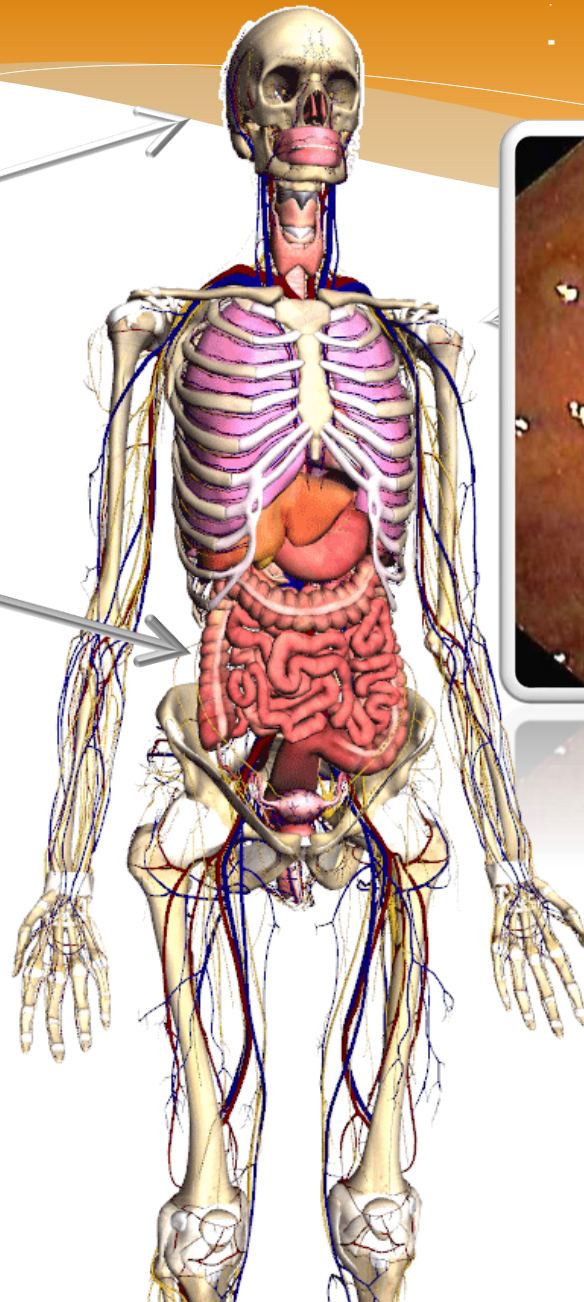
**Senkt den
Augendruck**





Auge
Glaukom

Magen
Darm



The cannabinoid agonist WIN 55,212-2 inhibited the proliferation of human gastric cancer cells in a dose-dependent manner and that this effect was mediated partially by the CB1 receptor.

Apoptosis and down-regulation of gastric cancer cells, and down-regulation of the phospho-AKT expression in human gastric cancer cells. Win inhibited the invasion of gastric cancer cells, and down-regulated the expression of MMP-2 and VEGF-A through the CB receptor.



Magen
Darm

Knochen



CB2 Agonist reduces significantly bone loss, Pain and inflammation in a bone cancer model. ECB System has an important role in the regulation of bone metabolism.

CB1, CB2 and GPR 55 play a key role in a variety of signaling pathways. There is also an effect on inflammatory arthritis and bone remodeling.

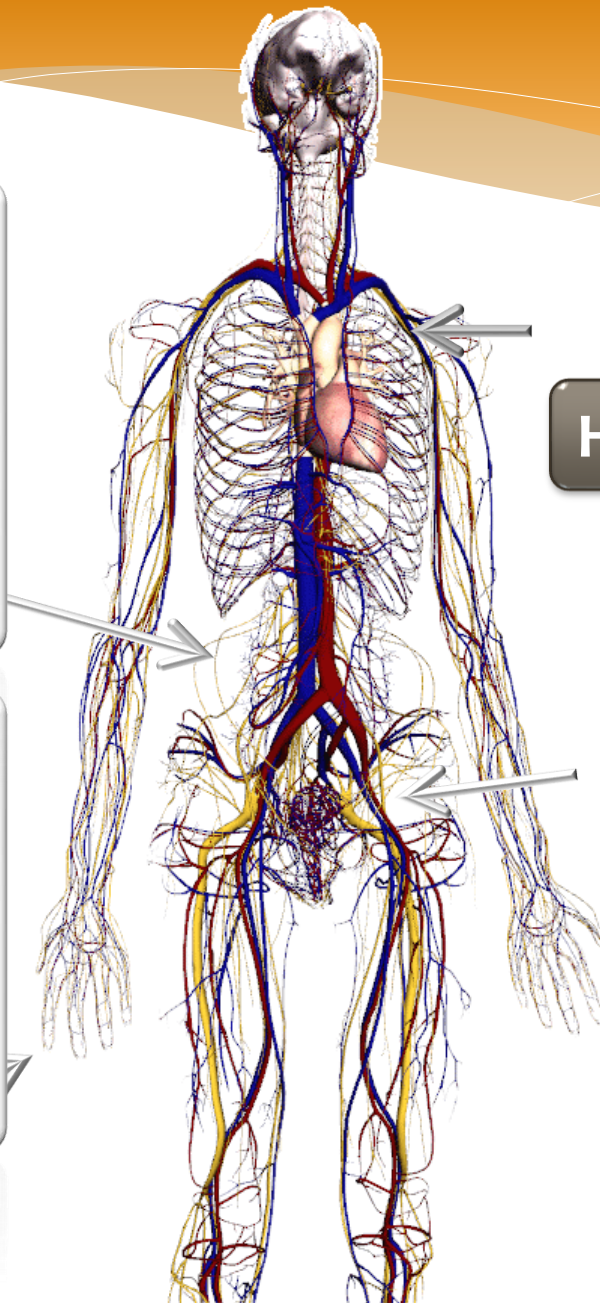
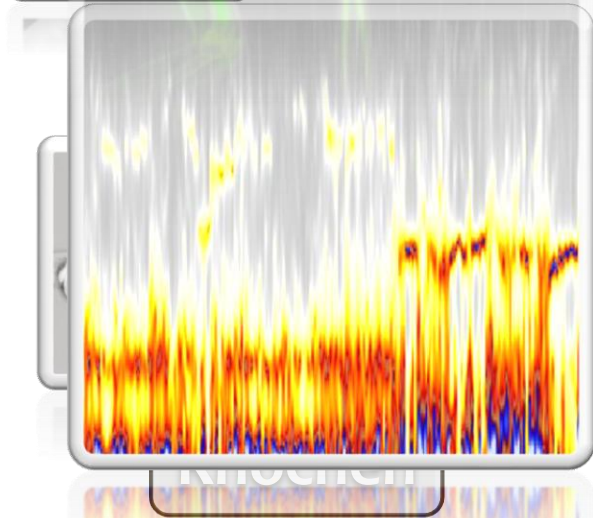


Magen
Darm

Blase

Knochen

The result of the study suggest that increased nerve fibers, which express CB1, may be related to bladder pain in PBS (painful bladder syndrome) and urgency in IDO (neurogenic detrusor overactivity). Our findings support clinical trials of Cb1 agonists in bladder disorders.



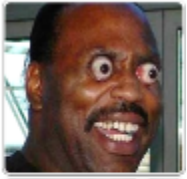
Herz

In the cannabis group, HRV was significantly increased compared to the control group.

Our data support the hypothesis that the use of cannabis leads to a change in cardiovascular sympathovagal balance.

Results indicate that at low micromolar concentrations the endocannabinoids AEA and 2-AG directly block human cardiac Kv4.3 channels, which represent a novel molecular target for these compounds.

CB 2 Rezeptor
CBD = Cannabidiol



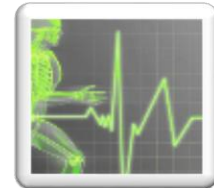
Auge
Glaukom



Muskulatur



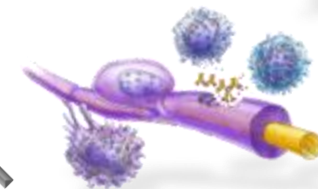
Herz



Blase



Gelenke



Knochen



Magen
Darm



Depression
Aktivität
Impuls
Suicidalität

Distanz

Biographisches – Message
Flashback – SELF Fullfilling

Cortex off line

Aggression – Konflikt - Isolation

Zeit

Libido
Sexualität

Angst
Vermeidung
Unfähigkeit
Verlust

Suchprozess
Strategien

Muskelentspannung
Schmerzreduktion

Kognition – Trauma - Fog - Demenz

Zentrale Sensibilisierung
Neuropathie – CRPS
Fibromyalgie

Limbic without
control

Appetit
Gewicht

Arthritis
Colitis
Cystitis

Schmerz
Funktion
Ödem

Schlaf
Ruhe
Regeneration

LOA

Cannabinoide



Expertenmeeting

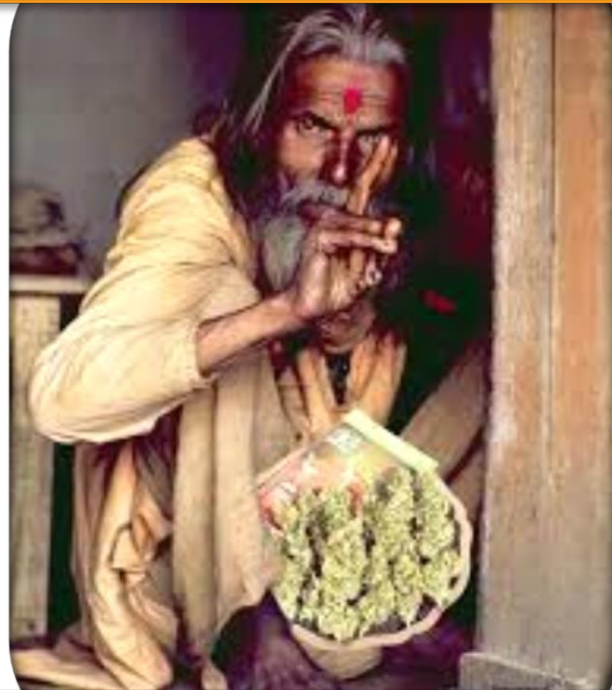


„Aus toxikologischer Sicht zeichnen sich Cannabinoide durch ihre hohe Sicherheit aus: Sie gehören zu den wenigen Substanzen, unter denen weltweit bisher kein einziger Todesfall beschrieben wurde.“

Univ.-Prof. Dr. Eckhard Beubler, Medizinische Universität Graz



Geschichte – längste Evidenz ca.2800BC

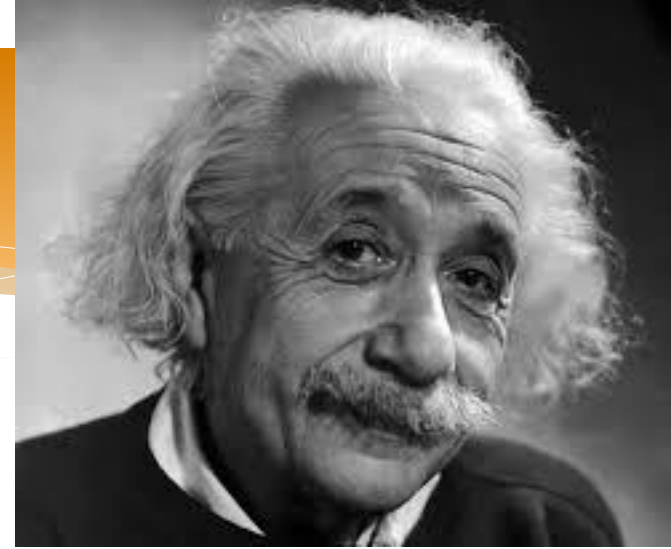




Namaste



Namaste



- * Ich verbeuge mich vor dem Ort in Dir, an dem der ganze Kosmos wohnt.
- * Ich verbeuge mich vor dem Ort der Liebe, des Lichtes, des Friedens, der Wahrheit und der Weisheit in Dir.
- * Ich verbeuge mich vor dem Ort, wo, wenn Du an diesem Ort bist und ich an diesem Ort in mir bin, es nur das Eine von uns gibt.