



Zaynab Ahmad Mouhammad



Miriam Kolko



Cannabis og glaukom – en fremtidig løsning?

Cannabis har været kendt i den medicinske verden siden det 28. århundrede f. Kr. og har været under præklinisk afprøvelse som tryksænkende behandlingsmiddel mod glaukom siden 70'erne. Nyere forskning tyder på, at cannabis også har en neuroprotektiv virkning.

AF ZAYNAB AHMAD MOUHAMMAD OG MIRIAM KOLKO

Mere end 70 millioner mennesker skønnes på nuværende tidspunkt at have glaukom. Med den aldrende befolkning forventes dette antal at stige markant gennem de næste årtier. Da glaukom potentielt kan medføre blindhed, er der et stigende behov for at forbedre nuværende behandlingsstrategier, som i dag udelukkende bremser sygdommen. Glaukom er karakteriseret ved et progressivt tab af de retinale ganglieceller. Den progressive degeneration er relateret til et forhøjet intraokulært tryk, som på nuværende tidspunkt er den eneste risikofaktor, som kan behandles.

Behandlingen omfatter tryksænkende øjendråber, der enten nedsætter produktionen af kammervæske eller øger drænen. Disse omfatter bl.a. prostaglandiner, betablokkere, alfa-2 agonister og carbonanhydrasehæmmere.

Der er flere udfordringer ved de konventionelle behandlinger mod glaukom. I første omgang har behandlingerne, som nævnt, udelukkende en sygdomsbremsende effekt. Derudover er det alment accepteret, at effekten aftager efter mange års brug og endeligt velkendt, at mange ikke responderer på behandlingen. Der er derfor en

væsentlig gruppe af patienter med diagnosticeret glaukom, som fortsat progredierer til trods for behandling. Med den stigende forekomst af glaukom er der således et utvetydigt behov for nye behandlingsstrategier. Jagten på alternative behandlingsmetoder mod glaukom er derfor mere aktuel end nogensinde. Tanken om en simpel behandling, der dels forebygger og dels kurerer glaukom, er forførende og vil potentielt kunne forebygge den stigende forekomst af synshandicap og blindhed på baggrund af glaukom. Ny forskning giver grund til at tro, at cannabis kan være en mulig aktør.

Årstal	Forsøgsdeltagere	Administrationsvej og dosis	Konklusioner	Reference
1975	15 unge (18-30 år) mænd med normotensive øjne.	Rygning af 12 mg Δ^9 THC	Fald i IOP.	[12]
1976	256 patienter med glaukom	Rygning af 1-4% Δ^9 THC eller P.O. indtag af 20 mg Δ^9 THC	Fald i IOP, afhængighed kunne opstå.	[13]
2001	8 ældre (53-72 år) patienter med glaukom med manglende respons på konventionel behandling	Topisk adm. af WIN5521-2	Fald i IOP, som resultat af CB1-stimulation.	[14]
2007	6 patienter med okulær hypertension eller primært åbentvinklet glaukom	Sublingual adm. af 5 mg Δ^9 THC eller 20-40 mg CBD	Vedvarende fald i IOP med Δ^9 THC-behandling, hurtigt fald i IOP med CBD-behandling.	[15]

Figur 2. Skema over studier, hvor cannabinoiders intraokulært tryksænkende virkning er undersøgt. IOP; intraokulært tryk, CBD; cannabidiol, CB1; cannabinoidreceptor type 1, Δ^9 THC; Δ^9 -tetrahydrocannabinol, P.O.; Peroral, adm.; administration, WIN5521-2; et syntetisk cannabinoid. Med inspiration fra Kilde: Panahi et al., *Biomedicine & Pharmacology*. 2017; 86:620-627.

Cannabis og den medicinske verden

Cannabisplanten kommer i tre varianter, hhv. Cannabis Sativa, C. indica og C. ruderalis. Heraf indeholder Cannabis Sativa betydelige mængder af planternes kemisk aktive komponenter, der samlet går under betegnelsen cannabinoider. Planterne kan spores tilbage i den medicinske verden i det 28. århundrede f. Kr. under kejser Shen Nung i det gamle Kina. Cannabisplanternes medicinske virkninger er desuden beskrevet på de Assyriske lertavler og på de Egyptiske medicinske papyri (Figur 1).

Imidlertid blomstrede forskningen inden for cannabis først efter 1964, hvor det psykoaktive cannabinoid, delta9-tetrahydrocannabinol (THC) første gang blev isoleret fra arten Cannabis Sativa. Dette banede vejen til et forsøg i 1971, hvor cannabinoider blev undersøgt som mulige aktører i behandlingen mod glaukom. Forsøget tydede på, at inhalerede cannabinoider reducerede øjentrykket. Forsøget blev senere efterfulgt af en række andre undersøgelser (figur 2), der viste samme resultater, hvorfor cannabis syntes lovende som et alternativt middel mod forhøjet øjentryk. Pga. etiske udfordringer har cannabis dog indtil nu ikke fået en reel plads i glaukombehandling.

Nyere studier tyder på, at cannabinoider, udover at være tryksænkende, også

er neuroprotektive. Denne egenskab, samt lovliggørelsen af cannabinoider til behandling mod smerter, har skabt ny interesse for stofgruppen til fremtidig forebyggelse og behandling af glaukom.

Cannabinoider og neuroprotektion

Cannabinoider udøver deres fysiologiske funktion ved at binde til receptorer i det endocannabinoid system. Det endocannabinoid system findes spredt i hjernen og består af neuromodulatoriske lipider, de såkaldte endogene cannabinoider – samt cannabinoid-receptorerne (figur 4). Receptorerne omfatter hovedsageligt de G-proteinkoblede receptorer: cannabinoid receptor 1 (CB1) og cannabinoid receptor 2 (CB2).

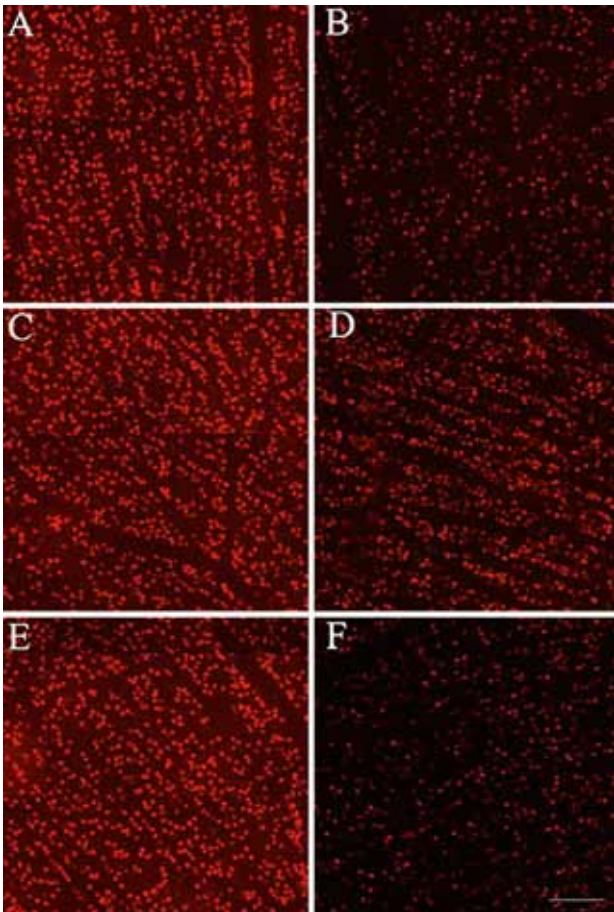
Det interessante er, at CB1-receptoren er fundet udtrykt i retina.

En anerkendt teori om patofysiologien bag glaukom er, at de retinale gangliaceller degenererer som følge af glutamat excitotoxicitet.

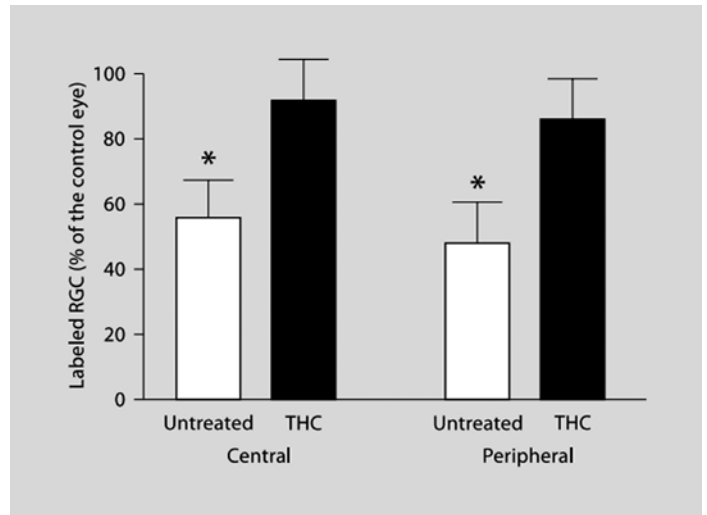


Figur 1. Shemshemet-hieroglyffen i Luxor templet. Cannabis har været så velkendt i det gamle Egypten, at den bladformede hieroglyf, shemshemet, ligefrem dedikeredes til denne plante. Kilde: www.ancientegyptonline.co.uk/seshat.html

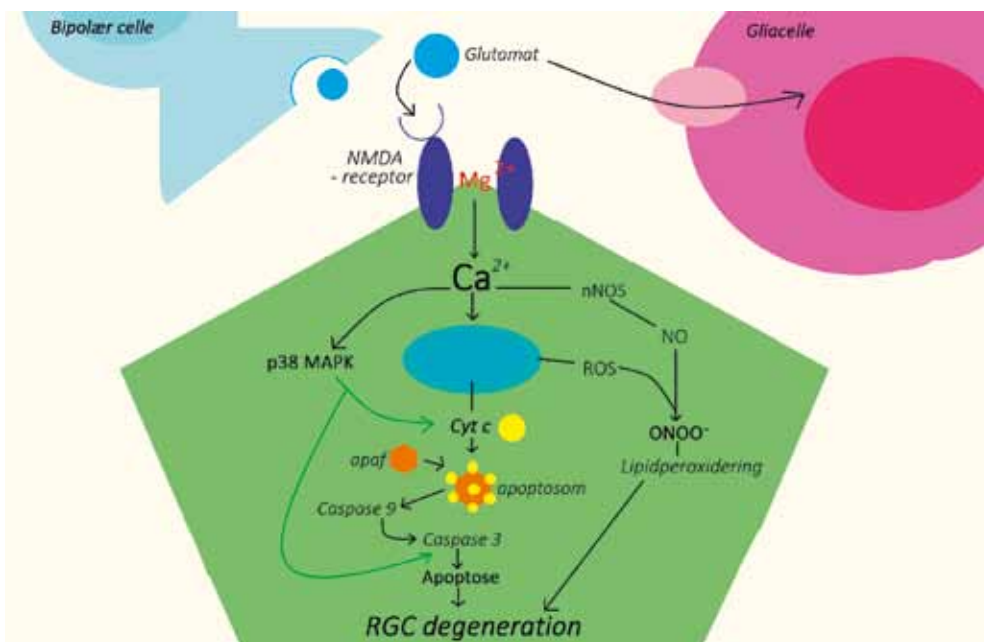
Ifølge teorien vil et forhøjet tryk i øjet medføre en patologisk frigivelse af glutamat fra de glutamatholdige celler i retina. En følgelig overstimulering af N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren



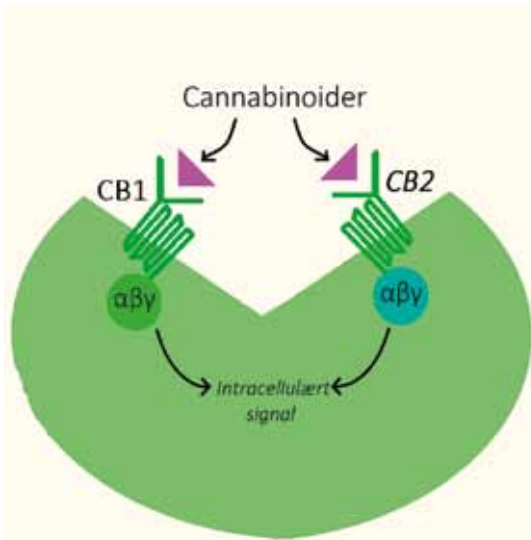
Figur 3. Brn-3a markering af retinale ganglieceller (RGC) efter topisk administration. Mærkede RGC i kontrolgruppen efter behandling med: (A) Placebo, (C) WIN 55212-2, (E) WIN 55212-2 og AM 251. Mærkede RGC i iskæmi-reperfusiongruppen efter behandling med: (B) Placebo, (D) WIN 55212-2, (F) WIN 55212-2 og AM 251. Placebo; Tocrisolve™, WIN 55212-2; CB1 agonist, AM 251; CB1 invers agonist. Kilde: [5]. (Figur fra Pinar-Sueiro et al., *Exp Eye Res.* 2013; 110: 55-58).



Figur 4. Effekten af systemisk THC behandling på retinale ganglieceller (RGC) i den centrale og perifere retina. * $p < 0,05$. Kilde: [9]. (Figur fra Crondall J, Matragoo S, et al, *Ophthalmic Research.* 2007; 39:69-75).



Figur 3. Glutamat excitotoxicitet. RGC-degeneration sker som følge af NMDA-R overstimulation. Overstimulationen kan være resultatet af: 1) for høje niveauer af extracellulært glutamat, eller 2) ophævelse af Mg²⁺-blokaden, fx pga. kompression af de retinale ganglieceller. Dette inducerer oxidative skader, som peroxynitridannelse og lipidperoxidering, apoptose og aktivering af den proapoptotiske p38 MAPK-vej. Aktivering af apoptotiske veje fører dernæst til øgede cytokrom c-niveauer samt aktivering af caspase 3. RGC; retinale ganglieceller. nNOS; neuronale nitrat oxid synthase.



Figur 4. G-proteinkoblede cannabinoidreceptorer. De to hovedtyper af cannabinoidreceptorer er CB1 og CB2. Begge receptorer er fundet udtrykt i øjet. Heraf synes CB1 at lokalisere sig til retina.

vil øge mængden af calcium i de NMDA-udtrykkende retinale ganglieceller. Det høje intracellulære niveau af calcium vil dernæst initiere apoptotiske signalveje samt føre til en kaskade af oxidative skader, der i sidste ende fører til degeneration af de retinale ganglieceller (figur 3).

En bemærkelsesværdig undersøgelse på rottemodeller har vist, at den beskrevne NMDA-inducerede degeneration af de retinale ganglieceller forhindres ved intravenøs indgift med THC. Forskerne påpeger, at den neuroprotektive effekt skyldtes aktivering af gangliecellernes CB1-receptorer.

Når en binding etableres mellem et cannabinoid, som THC, og CB1-receptoren, hæmmes de spændingsafhængige Ca²⁺-kanaler, mens K⁺-kanalerne (GIRK) samtidigt stimuleres. Herefter induceres en hyperpolarisering, som medfører mindre glutamatfrigivelse. Denne hyperpolarisering vil således alt i alt reducere det intracellulære calciumniveau og dermed beskytte mod degeneration af de retinale ganglieceller.

Desuden menes CB1-stimulation af de postsynaptiske retinale ganglieceller at inhibere den proapoptotiske p38 MAP-kinase vej, som induceres ved NMDA-excitotoxicitet (figur 5).

Cannabinoiders neuroprotektive effekt er også undersøgt i et forsøg, hvor forskerne anvendte den syntetiske CB1/CB2-agonist, WIN55212-2. Resultaterne

viste en kvalitativt tydelig neuroprotektiv effekt af CB1 stimulation (figur 3).

THC-behandlingens neuroprotektive effekt er yderligere blevet demonstreret i et forsøg med rottemodeller, hvor THC viste en signifikant reduktion i tabet af de retinale ganglieceller fra 40-50% til 10-20% (figur 4).

Overordnet viser flere studier således, at THC kan forebygge degeneration af de retinale ganglieceller.

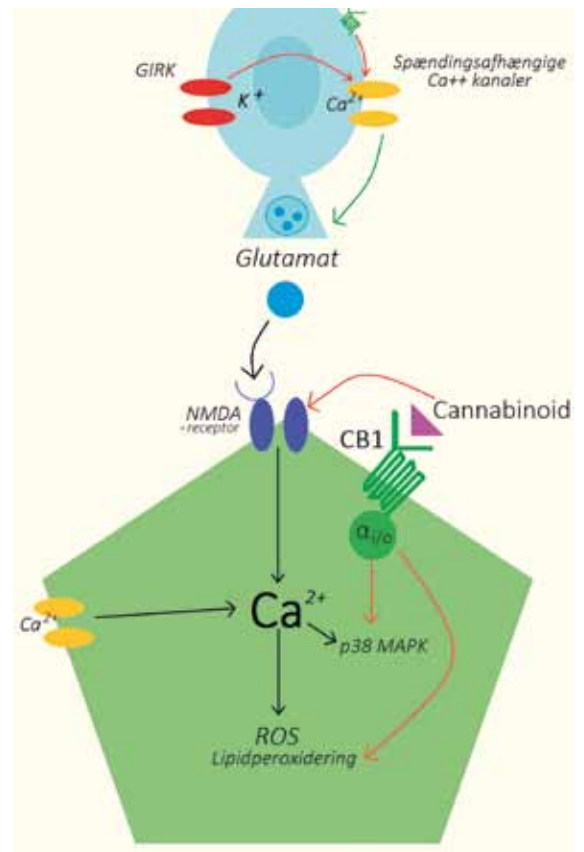
THC behandling vil dog ikke være uden udfordringer, da behandlingen har væsentlige psykoaktive samt afhængighedsskabende

effekter. Kronisk indtag af THC hos patienter er således bl.a. associeret med "Hallucinogen Persisting Perception Disorder" (HPPD). THC kan også udløse angst, depression, synsforstyrrelser, katalepsi og inducere ændringer i hjerterytmen og blodtrykket. På den baggrund undersøger man i flere prækliniske studier den neuroprotektive virkning af det non-psykoaktive cannabinoid, cannabidiol, der findes i særlig høj grad i Cannabis Sativa. Foreløbigt ser det ud til, at cannabidiol både har en protektiv samt regenerativ virkning på neuroner. Af den grund bliver cannabidiols terapeutiske potentialer for tiden undersøgt mod smerte, cancer og flere neurodegenerative sygdomme, såsom multipel sklerose og glaukom.

Konklusion

Cannabinoider, de kemisk aktive komponenter i cannabisplanterne, har været anvendt medicinsk siden det 28. århundrede.

Cannabinoidernes potentielle rolle til forebyggelse af glaukom blev dog først undersøgt i 1971. Siden har flere forsøg påvist, at cannabinoiderne sænker øjentrykket. Yderligere har flere prækliniske forsøg påvist en mulig neuroprotektiv virkning af THC. Den neuroprotektive virkning skyldes højst sandsynligt aktivering af CB1-receptoren. Som følge af THCs mange bivirkninger er det non-psykoaktive cannabinoid, cannabidiol, blevet introduceret. Tiltagende studier har vist, at netop cannabidiol kan være en mulig neuroprotektiv aktør. Overordnet er der således gode muligheder for, at cannabidiol, og i det hele taget cannabinoider, vil kunne få en plads i glaukombehandlingen fremover. ■



Figur 5. Glutamat excitotoxicitet og CB1-stimulation. Den præsynaptiske bipolære celle (blå) frigiver glutamat, som stimulerer NMDA-R i den postsynaptiske retinale gangliecelle (grøn, RGC). Den resulterende forøgelse i Ca²⁺ fører til celledød af RGC'er, da p38 MAPK-vejen aktiveres og oxidativ stress induceres. Cannabinoidstimulation af RGC'er inhiberer p38 MAPK-vejen samt den oxidative stress. Herudover antagoniserer cannabinoider muligvis NMDA-R'eren og bidrager til et reduceret Ca²⁺-niveau ved inhibition af spændingsafhængige Ca²⁺-kanaler. GIRK; G-protein Inwardly Rectifying K-channel, ROS; Reactive Oxygen Species.

Referencer :

1. Quigley HA., Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmol.* 2006; 90:262-267.
2. Panahi Y, Manayi A et al. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. *Biomedicine & Pharmacology.* 2017; 86: 620-627.
3. Niwa M, Aoki H, et al. Retinal Cell Degeneration in Animal Models. *International Journal of Science.* 2016; 17:110-126.
4. El-Remessy AB, Khalil IE, et al. Neuroprotective Effect of(-)Δ9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol in N-Methyl-D-Aspartate-Induced Retinal Neurotoxicity: Involvement of Peroxynitrite. *The American Journal of Pathology.* 2003; 163:1997-2008.
5. Pinar-Sueiro S, Hortado JAZ, et al. Neuroprotective effects of topical CB1 agonist WIN 55212-2 on retinal ganglion cells after acute rise in intraocular pressure induced ischemia in rat. *Experimental Eye Research.* 2013; 110: 55-58.
6. Schwitzer T, Schwan R, et al. The Endocannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plasticity.* 2016; 2016: 10 pages.
7. Weinreb RN, Aung T, et al. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *Journal of the American Medical Association.* 2014; 311:1901-1911.
8. Campos AC, Fogaça MV, et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacological Research.* 2016; 112: 119-127.
9. Crondall J, Matragoo S, et al. Neuroprotective and Intraocular Pressure Lowering Effects of (-) 9-Tetrahydrocannabinol in a Rat Model of Glaucoma. *Ophthalmic Research.* 2007; 39:69-75.
10. Manabe S., Lipton AS. Divergent NMDA Signals Leading to Proapoptotic and Antiapoptotic Pathways in the Rat Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2004; 44: 385-392.
11. Turu G, Hunyady L. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2010; 44: 75-85.
12. Flom MC, Adams AJ et Jones RT. Marijuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon?. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 1975; 14: 52-55.
13. Hepler RS, et al. Experiences with Administration of Marijuana to Glaucoma Patients, *The Therapeutic Potential of Marijuana.* Springer, US. 1976; 63-75.
14. Tomida I, Azuara-Blanco A. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: A pilot study. *J. Glaucoma.* 2007; 15: 349-355.
15. Porcella A, Maxia C, et al. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *European Journal of Neuroscience.* 2001; 13: 409-412.
16. T Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma. *Progress in Brain Research.* 2008; 173: 495-510.
17. Stephen M. A., Mark G. et al. *Drug Use and Abuse,* 2015, 7. udgave, s. 269 og s. 273.
- Clarke R. C. et Merlin M. D., *Cannabis: Evolution and Ethnobotany,* University of California Press, 2013, s. 246.