Cannabis og glaukom

Zaynab Ahmad Mouhammad[1] & Miriam Kolko[1, 2]

STATUSARTIKEL

1) Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet
2) Øjenafdelingen, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2018;180:V11170861

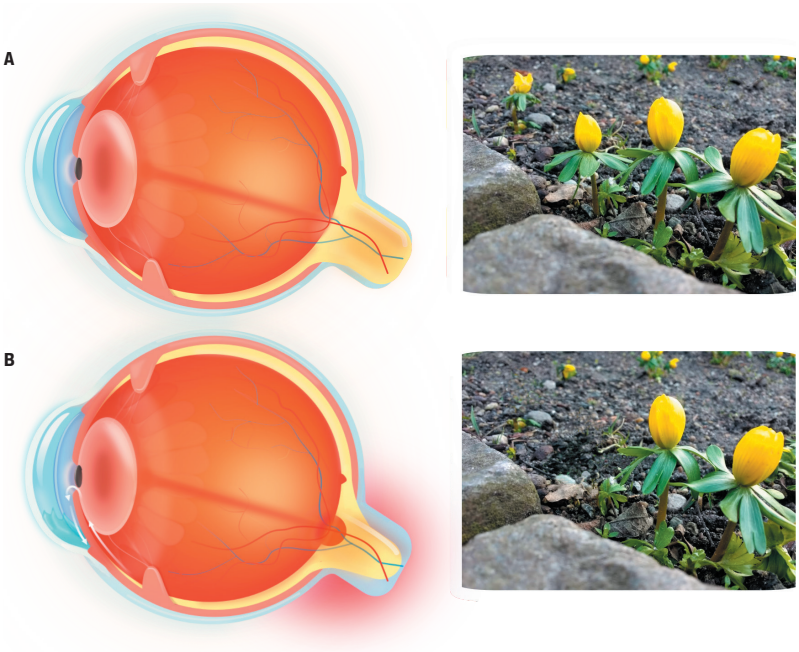
Grøn stær (glaukom) er en hyppigt forekommende synstruende øjensygdom, som karakteriseres ved et tab af nethindens inderste nerveceller, de retinale ganglieceller, og deres aksoner. Generelt inddeles glaukom i primære og sekundære former. Herudover findes der en sjælden medfødt og juvenil form. Blandt de primære former findes lukketvinklet og åbentvinklet glaukom, og sidstnævnte er langt den hyppigste af alle glaukomsubtyper [1]. Inddelingen af de primære former for glaukom er baseret på, om drænagen af øjets kammervæske er blokeret eller ej [2]. Om end alle glaukomtyper kendetegnes ved karakteristiske udfald i synsfeltet, som i sidste ende kan medføre blindhed, henvises der i denne artikel til den langt hyppigste form for glaukom, primært åbenvinklet glaukom, herefter kaldet glaukom [2] (**Figur 1**).

Da glaukom langt overvejende rammer den ældre del af befolkningen, er antallet af patienter med glaukom stigende pga. den stigende ældrepopulation. På verdensplan er således over 70 mio. mennesker diagnosticeret med glaukom, mens der i Danmark er mere end 120.000 patienter, som er i behandling for glaukom [3, 4]. I folkemunde betragtes glaukom som en sygdom med forhøjet tryk i øjet. Det er dog anerkendt, at øjentrykket ikke er årsagen til glaukom, men den mest kritiske risikofaktor. Sænkning af øjentrykket vil i de fleste tilfælde bremse forværring af den glaukomatøse skade, men dog ikke helbrede sygdommen. Til trods for, at tryksænkende øjendråber i de fleste tilfælde bremser udviklingen af glaukom, responderer en væsentlig andel af patienterne med glaukom ikke på behandlingen eller tåler ikke bivirkningerne ved de eksisterende antiglaukomatøse øjendråber. Ud over problemer med manglende effekt eller intolerans diagnosticeres mange patienter med glaukom først sent i sygdomsforløbet, hvor tabet af de retinale ganglieceller og deres aksoner er væsentligt. I disse tilfælde er den tryksænkende behandling ikke tilstrækkelig og glaukomet vil i mange tilfælde medføre synstab.

I løbet af de seneste godt ti år har der været flere bud på neuroprotektive og neuroregenerative strategier til behandling af glaukom. Indtil nu har ingen af disse dog vist sig at være effektive. I denne artikel giver vi et overblik over den eksisterende litteratur om cannabis som en potentiel fremtidig behandling af glaukomatøs neurodegeneration.

FIGUR 1

Et forhøjet øjentryk er den væsentligste risikofaktor for udvikling og forværring af glaukom, der karakteriseres ved irreversible synsnerveskader. Balancen mellem væsken, som produceres bag regnbuehinden (iris), og væsken, der dræneres gennem øjets afløb (trabekelværket og det uveosklerale afløb), afgør øjentrykket. Er afløbet tillukket, akkumuleres væsken i det forreste øjenkammer, hvilket bevirker en stigning i øjentrykket. Dette er tilfældet ved lukketvinklet glaukom, som ofte har et akut forløb. Ved åbentvinklet glaukom er afløbet anatomisk åbent, men drænagen dog besværet. I begge tilfælde vil øjentrykket medføre irreversible synsnerveskader, som følge af et progressivt tab af de retinale ganglieceller. Patienter med glaukom vil have blinde pletter i det perifere synsfelt. Desuden vil synsnervehovedet blive udhulet som følge af tab af de retinale gangliecellers aksoner. Til trods for øjentryksænkende behandling kan nogle patienter med glaukom ende med et væsentligt synsfeltstab eller i værste fald blindhed. A. Et normalt øje og et raskt synsfelt. B. Et glaukomatøst øje med udhuling af synsnervehovedet og et synsfelt med blinde pletter.



MEDICINSK CANNABIS OG CANNABINOIDER

Medicinsk cannabis er for nylig blevet lovliggjort i Danmark til behandling af smerter [5]. På trods af, at dette har skabt en del debat, har planterne *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* og *Cannabis ruderalis* været anvendt i mere end 2.000 år f.v.t. [6]. *Cannabis* har således været benyttet som både analgetika, antiinflammatorika og antiepileptika [7]. Beskrivelser af *Cannabis* til medicinske formål er fundet i ægyptiske papyrusser, hos persiske Rhazes og det antikke Grækenlands *Galen* [7]. Selv faderen til den moderne medicin, sir *William Osler* (**Figur 2**), foreslog, at *Cannabis* kunne bruges mod migræne, da han i 1915 skrev i The principles and prac-

HOVEDBUDSKABER

- Cannabis har siden 1970'erne været overvejet som behandling til sænkning af øjentrykket.
- Cannabis' kemisk aktive komponenter, cannabinoiderne, har, ud over en øjentryksænkende effekt, udvist både en neuroprotektiv og neuroregenerativ effekt.
- Det nonpsykoaktive cannabinoid, cannabidiol, vil potentielt kunne anvendes i fremtidige behandlingsstrategier til forebyggelse af den progressive retinale neurodegeneration, som karakteriserer glaukom.

tice of medicine: »*Cannabis indica is probably the most satisfactory remedy*« [6].

I dag ved vi, at årsagen til *Cannabis'* mange effekter er plantens indhold af cannabinoider [7]. Ud af de nu 113 kendte cannabinoider er særligt det psykoaktive cannabinoid Δ-9- tetrahydrocannabinol (THC) og cannabidiol (CBD) medicinsk relevante [9].

Cannabinoider virker ved at stimulere G-proteinkoblede receptorer: cannabinoidreceptortype 1 (CB1) og cannabinoidreceptortype 2 (CB2) (**Figur 3**) [10, 11]. Cannabinoidreceptorerne hører alle til det endogene cannabinoidsystem, der findes diffust udtrykt i hjernen [7]. Ud over receptorerne består det endogene cannabinoidsystem af endogene cannabinoider, som anandamid og 2-arachinodoylsyre. Herudover indeholder cannabinoidsystemet enzymer, som er årsag til syntese og metabolisering af cannabinoiderne, f.eks. *fatty acid amino hydrolase* (FAAH) (**Figur 4**) [9].

CANNABINOIDER HAR EN BÅDE TRYKSÆNKENDE OG NEUROPROTEKTIV EFFEKT

I 1971 blev cannabinoider introduceret som mulige stoffer til behandling af glaukom. Dette skete, da *Hepler & Frank* undersøgte den funktionelle betydning af marihuana på øjets fysiologi [12]. Studiet blev udført med raske forsøgspersoner og viste en gennemsnitlig reduktion af øjentrykket på omkring 30% efter rygning af marihuana. De efterfølgende år blev cannabis' tryksænkende effekt eftervist hos både dyr og patienter med glaukom [9].

Til trods for en entydig tryksænkende effekt af cannabis har hverken behandling med tobaksformen, marihuana, cannabistabletter [13] eller cannabisøjendråber [14] fået en plads i glaukombehandlingen.

Forklaringen på, at cannabis ikke benyttes til behandling af glaukom, findes i den udtalte bivirkningsprofil [14]. Cannabis er således associeret med en udtalt afhængighedsskabende natur, ortostatisk hypotension, eufori, påvirkning af det kardiovaskulære system og påvirkning af det respiratoriske system. Endelig giver cannabis store pupiller (mydriasis), røde øjne (konjunktival hyperæmi) og øget risiko for at udvikle *hallucinogen persisting disorder* [7, 9]. De mange bivirkninger skyldes især indholdet af det psykoaktive THC [9].

Ved forsøg på at reducere cannabis' bivirkningsprofil har man i tidligere studier forsøgt at anvende CB1-/CB2-agonister og THC-analoger. De mere selektive behandlinger har dog ikke haft tilstrækkelig øjentryksænkende effekt, medmindre dosis var særlig høj og således alt i alt forårsagede uacceptable bivirkninger [9, 15, 16].

Nyere studier har dog igen sat cannabis i søgelyset, da stofgruppen har vist sig også at have neuroprotektive virkninger [17].

Gennem de seneste ti år har der været tiltagende fokus på neuroprotektive stoffer til behandling af det stigende antal patienter med glaukom. Indtil nu er ingen stoffer dog kommet gennem nåleøjet, og forskere leder fortsat efter mulige behandlinger, som virker neuroprotektivt og i bedste fald også har en neuroregenerativ effekt [1].

Efter den nylige lovliggørelse af cannabis til behandling af smerter er det nærliggende at overveje, om stofgruppen kunne have en plads i behandlingen af andre symptomer eller sygdomme. Studier har vist, at cannabis virker neuroprotektivt ved at forhindre glutamatinduceret neurodegeneration, også kaldet glutamatexcitotoksicitet (Figur 3) [17].

Excitotoksiciteten initieres ved overstimulation af glutamatreceptorer i retina, især de såkaldte N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptorer [18]. Under normale fysiologiske forhold er glutamatreceptorernes ionkanal blokeret af Mg^{2+}. Ved binding af glutamat, under f.eks. iskæmi eller kompression, ophæves blokaden med efterfølgende indstrømning af Ca^{2+} [18].

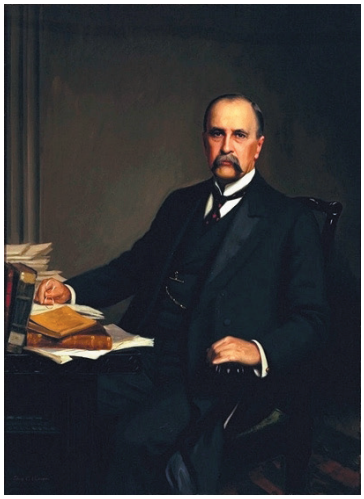
Da glaukom og andre synsnervesygdomme er blevet forbundet med høje ekstracellulære niveauer af glutamat, kan cannabis tænkes at være effektiv til forebyggelse af excitotoksisk retinal gangliecelledød [18].

Studier af nethinden har i den sammenhæng vist, at stimulation af CB2 øger fjernelsen af glutamat fra synapsen mellem de bipolære neuroner og de retinale ganglieceller. Denne fjernelse sker via nethindens mest udbredte gliaceller, Müllercellerne, som omgiver nethindens nerveceller [19]. Herudover har studier vist, at THC-analoger forhindrer dannelsen af den toksiske Ca^{2+}-indstrømning i de retinale ganglieceller (Figur 3) [20]. I forlængelse heraf har man i et præklinisk studie fundet, at intravenøs administration af THC-analogen WIN55212-2 efter en iskæmisk induceret degeneration af de retinale ganglieceller reducerede celletabet fra ca. 12% i gruppen, der ikke fik behandling, til ca. 2% hos de behandlede [21]. Et andet præklinisk studie har yderligere vist en reduktion i tabet af de retinale ganglieceller fra 50% til 10% ved behandling med THC [22].

Cannabis-plante.

FIGUR 2

Portrætbillede af Sir *William Osler* (1865-1938), 1905. Fra [8].

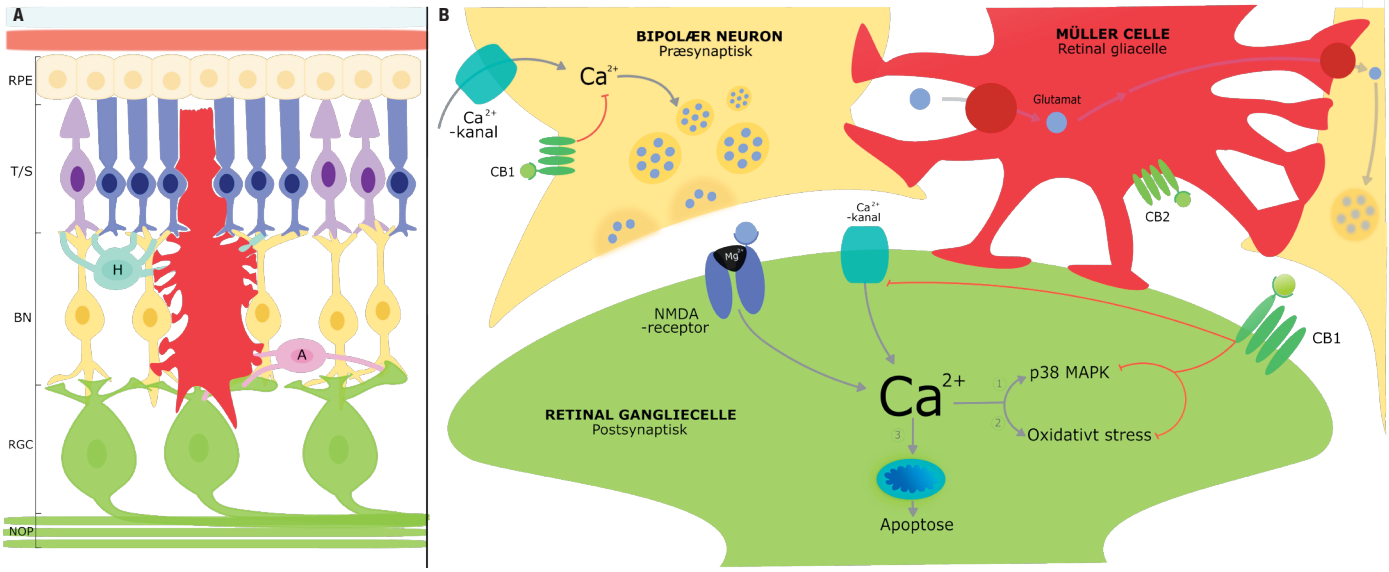


Overordnet er de neuroprotektive egenskaber ved THC blevet påvist i flere studier [9]. De mange bivirkninger, og særligt den psykoaktive virkning, bremser dog muligheden for kliniske afprøvninger. Således har man i tiltagende grad undersøgt det nonpsykoaktive cannabinoid CBD. I studier, hvor man har sammenlignet CBD og THC, har man fundet, at CBD har tilsvarende neuroprotektive egenskaber som THC i modeller for retinal neurodegeneration [17, 23]. I modsætning til THC giver CBD hverken psykoaktive bivirkninger, katalepsi eller ændringer i hjerterytme, blodtryk og kropstemperatur [24]. Stoffet har desuden meget lav affinitet over for både CB1 og CB2 [25]. Nye forskningsresultater har vist, at CBD ligefrem modulerer CB1 allosterisk, således at THC og andre cannabinoider ikke kan inducere deres CB1-medierede psykoaktivitet [26]. De nævnte CBD-egenskaber udnyttes i kombinationspræparater med CBD og THC, som bl.a. anvendes til symptomatisk behandling af neuropatiske smerter ved cancer [7]. CBD er ydermere blevet associeret med aktivering af neuroprotektive såvel som neuroregenerative mekanismer i flere prækliniske studier (Figur 4).

CBD's neuroprotektive effekt opnås gennem både direkte og indirekte mekanismer. Indirekte bidrager CBD til neuroprotektion ved at øge koncentrationen af endogene cannabinoider [24]. Ligesom THC udøver endogene cannabinoider en neuprotektiv virkning gennem CB1-stimulation [27]. Forøgelser i den endogene cannabinoidkoncentration skyldes, ifølge et forsøg fra 2015, at CBD inhiberer *fatty acid binding protein*, en transporter, som normalt transporterer cannabinoider

FIGUR 3

A. En simplificeret skitse af nethinden (retina), hvor Müllercellen (rød) ses at strække sig i stort set alle lag af retina. Glutamatexcitotoksicitet: De præsynaptiske bipolære neuroner frigiver glutamat, som stimulerer NMDA-receptorer på de postsynaptiske retinale ganglieceller og ophæver Mg^{2+}-blokaden. Normalt vil Müllercellerne optage excessivt glutamat. Overstimulation af NMDA-receptorer resulterer i en massiv influx af Ca^{2+} og derefter: 1) stimulation af den proapoptotiske p38 MAPK-vej, 2) oxidativt stress og ødelæggelse af DNA, proteiner og lipider og 3) frigivelse af proapoptotiske faktorer fra cellernes energiapparat (mitokondrierne). B. Neuroprotektion: Cannabinoider inducerer neuroprotektion ved: 1) at nedsætte bipolære neuroners glutamatfrigivelse, og 2) at hæmme oxidativt stress, calciumflux og p38 MAPK i de retinale ganglieceller.



A = amakrin celle; BN = bipolære neuroner; CB1/2 = cannabinoidreceptor type 1/2; H = horisontalcelle, NMDA = N-methyl-D-aspartat; NOP = n. opticus; p38 MAPK = *p38 mitogen-activated protein kinase*; RGC = retinal gangliecelle; RPE = retinale pigmentepitel; T/S = tappe og stave.

ind i cellen [28]. Andre studier har vist, at CBD inhiberer FAAH og derigennem øger koncentrationen af det endogene cannabinoid anandamid, som medierer neuroprotektionen [23].

CBD's direkte virkning opstår dels som følge af den kemiske struktur, der opfanger *reactive oxygen species* (ROS) dannet under glutamatexcitotoksicitet [23], dels pga. aktivering af antiinflammatoriske signaleringsveje [25]. Disse direkte effekter af CBD er påvist i et forsøg med rotter, som fik induceret diabetisk retinopati. I studiet reduceredes rotternes retinopati efter behandling med CBD sandsynligvis som resultat af CB2-aktivering [25].

En neuroregenerativ effekt af CBD blev påvist i en præklinisk Alzheimersmodel i rotter. Studiet viste, at CBD-behandling genetablerede neurogenesen af rotternes hippokampale neuroner [29]. Dette skete højst sandsynligt gennem aktivering af den nukleære receptor *peroxisome proliferator-activated receptor-γ* [29], som bl.a. er associeret med cellulær proliferation og hæmning af ROS-induceret nerveskade [24].

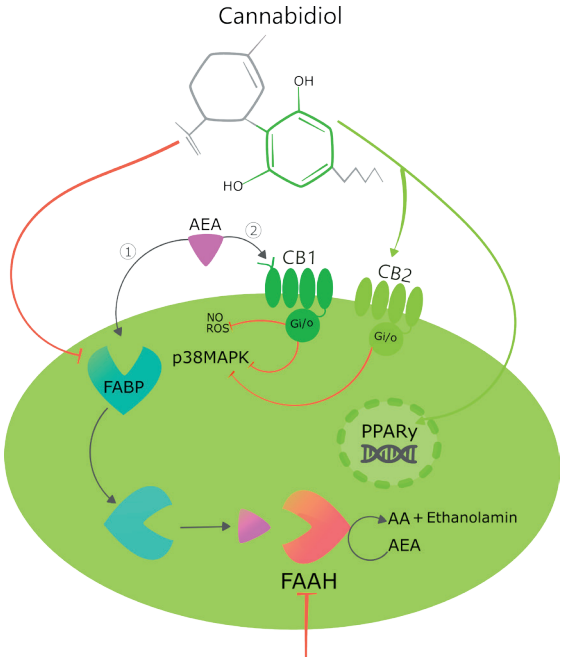
Til trods for de mange positive fund ved cannabinoider til brug i alternative behandlingsstrategier mod glaukom er der stadig lang vej til en godkendt behandling. En signifikant effekt af cannabinoider mod glaukom mangler således at blive eftervist i kliniske studier. Skulle man designe et sådant klinisk studie, kunne det være relevant at afprøve øjendråber med CBD. En sådan lokal behandling vil potentielt give færre bivirkninger og have en højere biotilgængelighed end en generel behandling. I opfølgningen vil man skulle sætte primære og sekundære mål for effekt. Effektmål vil ud over øjentrykket være den potentielle neuroprotektive virkning, som vil blive vurderet dels ved synsfeltsundersøgelser, dels ved optisk kohærenstomografi af såvel synsnerven som nethindens retinale ganglieceller.

KONKLUSION

Cannabis har været anvendt til medicinske formål i mere end 2.000 år f.v.t. Effekten af *Cannabis* skyldes indholdet af cannabinoider, hvori de mest relevante molekyler er THC og CBD. Da THC har flere psykoaktive bivirkninger end CBD, er effekten af CBD relevant at eftervise i kommende kliniske forsøg.

Cannabinoiderne har vist sig at have en øjentryksænkende effekt. Nyere studier har ydermere vist, at cannabinoider har overbevisende neuroprotektive og neuroregenerative effekter. Om end det vil være politisk ukorrekt at opfordre patienterne til at ryge marihuana eller tage det psykoaktive stof THC, kan det bestemt ikke udelukkes, at cannabinoider i form af CBD kan få en plads i fremtidige behandlingsstrategier til forebyggelse af glaukominduceret synshandikap og i værste fald blindhed.

FIGUR 4



Cannabidiol (CBD) indeholder fenoler (grønt), som giver molekylet antioxidative egenskaber. Dette medierer sammen med CB2-stimulation en direkte neuroprotektion af de retinale ganglieceller. Desuden medierer CBD neuroprotektion ved at inhibere hhv. FABP og FAAH og fremmer neurogenese ved at aktivere PPARγ i nucleus.

AA = arakidonsyre; AEA = anandamid, CB1/2 = cannabinoidreceptor type 1/2; FAAH = *fatty acid amide hydrolase*, FABP = *fatty acid binding protein*; NO = nitratoxid; p38 MAPK = *p38 mitogen-activated protein kinase*; PPAR= *peroxisome proliferator-activated receptor*; ROS = *reactive oxygen species*.

SUMMARY

Zaynab Ahmad Mouhammad & Miriam Kolko:
Should ophtalmologists recommend medical cannabis to patients with glaucoma?
Ugeskr Læger 2018;180:V11170861

Cannabis has been widely used for various medical purposes since before year 2000 BC. Its effects are mediated by cannabinoids and stimulation of mainly G-protein coupled cannabinoid receptors. In 1971, subjects who smoked marihuana, showed a decrease in the intraocular pressure. Later investigations additionally revealed a neuroprotective effect of both Δ-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol (CBD). Furthermore, CBD was found to promote neurogenesis. The aim of this review is to provide an overview of the potential use of cannabinoids in the treatment of glaucoma.

KORRESPONDANCE: *Miriam Kolko*. E-mail: miriamk@sund.ku.dk
ANTAGET: 20. marts 2018
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. juli 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kolko M. Present and new treatment strategies in the management of glaucoma. Open Ophtalmol J 2015;9:89-100.
2. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma. JAMA 2014;311:1901-11.
3. Kolko M, Horwitz A, Thygesen J et al. The prevalence and incidence of glaucoma in Denmark in a fifteen year period: a nationwide study. PLoS One 2015;10:e0132048.
4. Tham YC, Li X, Wong TY et al. Global prevalence of glaucoma and pro-

jections of glaucoma burden through 2040. Ophtalmology 2014;121:2081-90.
5. Lægemiddelstyrelsen. Anbefalinger vedrørende lovliggørelse af Cannabisprodukter til medicinsk brug, 2017. https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/special/spoergsmaalsvar-omcannabis-til-medicinsk-brug/ (16. sep 2017).
6. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis: evolution and ethnobotany. University of California Press, 2013.
7. Baron EP. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been Q. Headache 2015;55:885-916.
8. www.biographi.ca/en/bio/osler_william_14E.html (25. sep 2017).
9. Panahi Y, Manayi A, Nikan M et al. The arguments for and against cannabinoids application in glaucomatous retinopathy. Biomed Pharmacother 2017;86:620-7.
10. Nucci C, Bari M, Spanò A et al. Potential roles of (endo)cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. Prog Brain Res 2008;173:451-64.
11. Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. Br J Ophthalmol 2004;88:708-13.
12. Hepler RS, Frank IR. Marihuana smoking and intraocular pressure. JAMA 1971;217:1392.
13. Flach AJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in the treatment of end-stage open-angle glaucoma. Trans Am Ophthalmol Soc 2002;100:215-22.
14. Adelli GR, Bhagav P, Taskar P et al. Development of a Δ9-tetrahydrocannabinol amino acid dicarboxylate prodrug with improved ocular bioavailability. Invest Ophthalmol Vis Sci 2017;58:2167-79.
15. Sun X, Xu CS, Chadha N et al. Marijuana for glaucoma: a recipe for disaster or treatment. Yale J Biol Med 2015;88:265-9.
16. Chien FY, Wang RF, Mittag TW et al. Effect of WIN 55212-2, a cannabinoid receptor agonist, on aqueous humor dynamics in monkeys. Arch Ophtalmol 2003;121:87-90.
17. El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S et al. Neuroprotective effect of (−)Δ 9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methylD-aspartate-induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. Am J Pathol 2003;163:1997-2008.
18. Seki M, Lipton SA. Targeting excitotoxic/free radical signaling pathways for therapeutic intervention in glaucoma. Prog Brain Res 2008;173:495-510.
19. Bouskila J, Javadi P, Casanova C et al. Müller cells express the cannabinoid CB2 receptor in the vervet monkey retina. J Comp Neurol 2013;521:2399-415.
20. Twitchell W, Brown S, Mackie K. Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. J Neurophysiol 1997;78:43-50.
21. Pinar-Sueiro S, Zorilla Hurtado JÁ, Veiga-Crespo P 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. Exp Eye Res 2013;110:55-8.
22. Crandall J, Matragoon S, Khalifa YM et al. Neuroprotective and intraocular pressure-lowering effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in a rat model of glaucoma. Ophtalmic Res 2007;39:69-75.
23. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J et al. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:8268-73.
24. Campos AC, Fogaça MV, Sonego AB et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Res 2016;112:119-27.
25. El-Remessy AB, Al-Shabrawey M, Khalifa Y et al. Neuroprotective and blood-retinal barrier preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. Am J Pathol 2006;168:235-44.
26. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. Br J Pharmacol 2015;172:4790-805.
27. Nucci C, Gasperi V, Tartaglione R et al. Involvement of the endocannabinoid system in retinal damage after high intraocular pressure-induced ischemia in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48:2997-3004.
28. Elmes MW, Kaczocha M, Berger WT et al. Fatty acid-binding proteins (FABP) are intracellular carriers for delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannaidiol (CBD). J Biol Chem 2015;290:8711-21.
29. Esposito G, Scuderi C, Valenza M et al. Cannabidiol reduces Aβ-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPARγ involvement. PLoS One 2011;6:e28668.