

Rolle des Endocannabinoidsystems für die Therapie von Angsterkrankungen

J. Spohrs; V. Rau; B. Abler

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Universitätsklinikum Ulm

Schlüsselwörter

Endocannabinoidsystem, Angsterkrankung, Expositionstherapie

Zusammenfassung

Das Interesse an zentralen Korrelaten von Angsterkrankungen und expositionsbasierter Therapie hat in den vergangenen Jahren Hypothesen auf einer breiten Basis von Tierexperimenten generiert. Hier wurden, vor allem in Konditionierungsexperimenten, die genetischen, biologischen und neurobiologischen Komponenten der Angstkonditionierung untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen weisen unter anderem auf eine deutliche Modulation der Effekte durch das Endocannabinoidsystem hin, welche an gewissen Punkten beeinflussbar zu sein scheint. Auch wenn das Endocannabinoidsystem beim Menschen pharmakologischen Interventionen gut zugänglich ist, gelang es bislang nur sehr eingeschränkt, die breite Basis an Ergebnissen von Tierstudien auf die klinische Anwendung am Menschen zu übertragen. Es fehlen vor allem Erkenntnisse, ob und inwiefern das hochvolatile Endocannabinoidsystem beim Menschen tatsächlich vergleichbar zum Nagetier reagiert.

Keywords

Endocannabinoid system, anxiety disorders, exposure therapy

Summary

In the past years, the interest in central correlates of anxiety disorders and exposition-based therapies has generated hypotheses on the foundation of animal studies. Those analysed, mainly in classical conditioning paradigms, the genetic, biological and neurological components of fear-conditioning. The results of these studies consistently indicate a robust modulation of the effects by the endocannabinoid system. Even though the endocannabinoid system in humans is well accessible for pharmaceutical interventions, the transfer of the broad basis of results from animal studies to the clinical application in humans has been limited. There is a lack of insights of how the highly volatile endocannabinoid system reacts compared to the rodent.

Korrespondenzadresse

M.Sc.-Psych. Jennifer Spohrs
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Universitätsklinikum Ulm
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
Tel. 0731/50062077
Jennifer.spohrs@uni-ulm.de

Role of the endocannabinoid system in therapy of anxiety disorders

Nervenheilkunde 2017; 36: 739–744
eingegangen am: 1. Juli 2017
angenommen am: 20. Juli 2017

also die Konfrontation mit dem angstbesetzten Stimulus als zentrales Element verwenden, haben sich als wirksam in der Behandlung dieser Erkrankungen erwiesen (2, 3) und sind im Vergleich zu den weniger wirksamen Pharmakotherapien als Behandlung der ersten Wahl empfohlen (4). Allerdings sind solche Expositionstherapien nicht nur zeitaufwändig, sondern erfordern zusätzlich ein sehr hohes Maß an Motivation, Kooperation sowie kognitiven und emotionalen Ressourcen seitens des Patienten. Daher sind diese Therapien gerade für die am schwersten betroffenen Patienten oft weniger zugänglich. Weiterhin kommt es immer wieder zu Rückfällen nach zunächst erfolgreicher Extinktion der Angst (5). Aus diesem Grund liegt es nahe, Möglichkeiten zu untersuchen, Expositionstherapien pharmakologisch zu unterstützen (6).

Sowohl bei Tieren als auch beim Menschen wurde gezeigt, dass genetische Varianten des Endocannabinoidsystems die Extinktion von Angst als einen Hauptmechanismus von Expositionstherapien beeinflussen (7). Das Endocannabinoidsystem ist pharmakologischen Ansätzen gut zugänglich und Cannabis wird von Patienten aufgrund der angstmodulierenden Effekte zur Selbstmedikation eingesetzt, jedoch ohne dauerhafte Wirkung bezüglich der Störungen und oft verbunden mit erheblichen gesundheitlichen und psychosozialen Nebenwirkungen (8). Möglicherweise könnte aber eine gezielte Applikation von Cannabinoiden aufgrund des hochvolatilen Systems an bestimmten vulnerablen Punkten, zum Beispiel im Rahmen einer Expositionstherapie hilfreich sein, auch wenn die Effekte im Rahmen einer unspezifischen Selbstmedikation bei Patienten nicht zufriedenstellend sind (9). Die vorlie-

Angsterkrankungen wie die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Panikstörungen oder spezifische Phobien gehören zu den häufigsten psychiatrischen Diagnosen weltweit (1). Die daraus resultierenden

erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten machen die Entwicklung effektiver Therapien unerlässlich. Psychotherapeutische Interventionen und besonders solche, die Exposition,

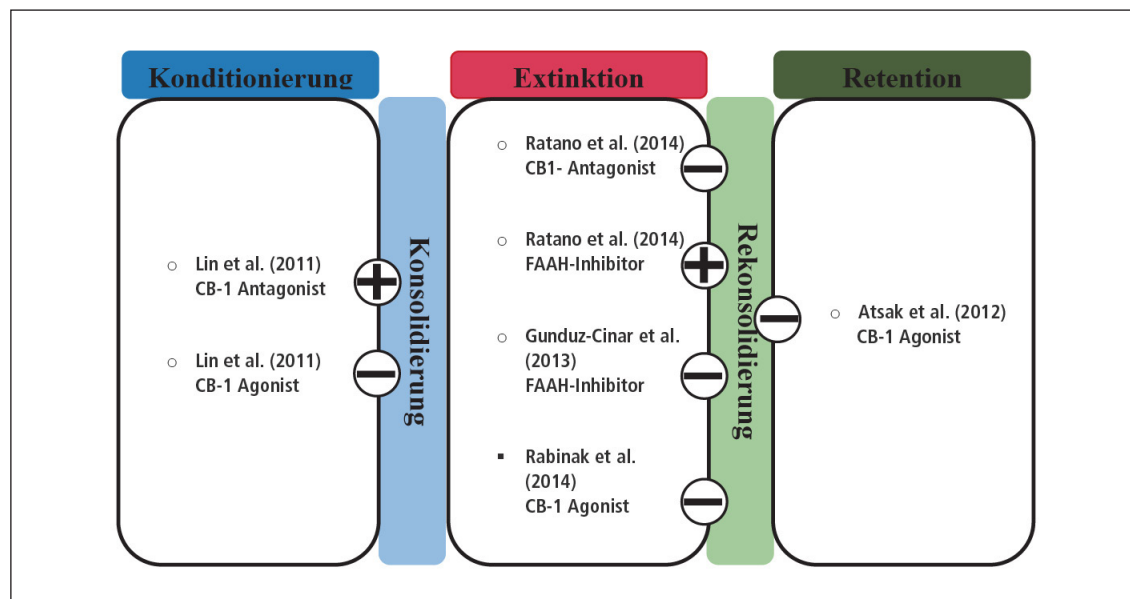


Abb.

Auswahl von Studien die CB1-Agonisten und Antagonisten im Rahmen der Angstkonditionierung, Extinktion und Retention verwendeten. + verringerte (Re-)Konsolidierung, – erhöhte (Re-)Konsolidierung, ° Tierstudien (z. B. Knock-out-Mäuse, Sprague-Dawley-Ratten), ■ Studien am Menschen

gende Arbeit fasst Forschungsbefunde, die dafür sprechen können, zusammen.

Die wichtigsten Komponenten des Endocannabinoidsystems sind die Cannabinoid-Rezeptoren CB₁ und CB₂ und ihre endogenen Liganden Anandamid (AEA), 2-Arachidonylglycerol (2AG) und 2-Arachidonylglycerylether (Noladinether). Während man davon ausgeht, dass die CB₂ Rezeptoren insbesondere mit dem Immunsystem assoziiert sind (10), findet man eine hohe Dichte an CB₁-Rezeptoren in Gehirnregionen, die mit dem Angstlernen assoziiert sind (11, 12). Die Endocannabinoide werden durch mehrere Enzyme verstoffwechselt. Die wichtigsten sind dabei Fettsäureamidhydrolase (FAAH), welche primär Anandamid verstoffwechselt, sowie Monoacylglycerollipase (MAGL), welche 2AG metabolisiert aber auch die Cyclooxygenase 2 (COX2). Die Forschung der vergangenen Jahre zeigt, dass die Transmitterbindung an den Rezeptoren durch Agonisten und Antagonisten moduliert werden kann (13–16). Gleichzeitig indizieren mehrere Studien, dass das Endocannabinoidsystem durch die Inhibition oder verstärkte Freisetzung der Enzyme moduliert werden kann (14, 15, 17) (► Abb.).

Dabei basiert der größte Teil der systematischen Forschung in diesem Bereich auf Tierexperimenten. Diese weisen darauf hin, dass durch die Modulation des Endocannabinoidsystems sowohl die Extinktion

von Angst beschleunigt als auch die Retention der Extinktion verbessert werden könnte (18). Auf diese Weise könnten beim Menschen Expositionstherapien verkürzt und Rückfälle reduziert werden. Tiermodelle von Angsterkrankungen setzten primär Schmerzreize (foot-shock) bei der Konditionierung von Nagetieren ein. Der Erfolg der Intervention sowie der Extinktionsprozesse wird mittels Schreckreaktion (startle) oder Schreckstarre (freezing) bestimmt. Die beteiligten Gehirnregionen können über Läsionsexperimente, Optogenetik, intrakranielle Elektroden und Biomarkermessungen erforscht werden (► Abb.).

Bisher ist zur Reagibilität des Endocannabinoidsystems beim Menschen im Rahmen von Angstkonditionierung und Expositionstherapien wenig bekannt. Untersuchungen am Menschen zur Neurobiologie der Angstkonditionierung verwenden anders als Tierexperimente häufig unangenehme Töne und fokussieren meist auf das Konditionierungslernen, nicht jedoch die Extinktion oder Retention der Extinktion (19). Darunter leidet die Vergleichbarkeit der Befunde und es lässt sich wenig über die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen sagen. Nichtsdestotrotz ist das Endocannabinoidsystem auch beim Menschen ein potenzielles Ziel für pharmakologische Ansätze (20). Weiterhin konnte beispielsweise in einer

Arbeit von Viveros und Kollegen (21) gezeigt werden, dass emotionsregulierende Gehirnstrukturen wie die Amygdala, der Hippocampus und der präfrontale und anteriore zinguläre Kortex eine hohe CB₁ (Cannabinoidrezeptor Typ 1)-Rezeptordichte aufweisen. Eine umfassende Anzahl an fMRT-Experimenten am Menschen zeigt weiterhin die gute Eignung der Methode zur Erfassung der neurobiologischen Korrelate von Angstkonditionierung (19), auch mittels Schmerzreiz. Die vorliegende Arbeit soll neurobiologische Befunde zur möglichen Rolle des Endocannabinoidsystems und dessen Modulation im Rahmen von Konditionierungslernen aber auch für Expositionstherapien zusammenfassen.

Darstellung vorliegender Tierversuche

Zusammenhänge zwischen dem Endocannabinoidsystem und Konditionierungsprozessen sind aus Tierversuchen gut belegt. So konnte gezeigt werden, dass genetische Variationen des Endocannabinoidsystems die Extinktion von Angst beeinflussen können. Dincheva und Kollegen (7) zeigten, dass eine verringerte Expression von FAAH, welches der wichtigste Regulator von Anandamid (AEA) ist, zu einer Zunahme der Vernetzung von frontalem Kortex und Amygdala führt und zu einer Zu-

nahme der Extinktion von Angstreaktionen. Somit konnte ängstliches Verhalten bei Nagetieren verringert werden. Da eine verringerte Expression von FAAH unter anderem bei einem eher häufigen genetischen Polymorphismus (C385A, rs324420) vorkommt, wird hier ein Mechanismus untersucht, der in der Tat auch beim Menschen relevant sein könnte. Ca. 35%–38% aller Europäer sind Träger dieses Phänotypes (7, 22), welcher zur Folge hat, dass FAAH vulnerabler für einen proteolytischen Abbau ist und einen höheren AEA-Spiegel zur Folge hat. Passend dazu konnte im Tierversuch gezeigt werden, dass eine pharmakologische FAAH-Hemmung vor einer Extinktionsintervention das Erlernen der Extinktion bei Nagern verbessert. Marsicano und Kollegen (23) konnten zudem zeigen, dass Mäuse die kurz vor der Extinktion eines aversiven Stimulus mit einem CB₁-Antagonisten behandelt wurden, schlechtere Kurz- und Langzeitextinktionseffekte aufwiesen. Ähnlich Effekte fanden sich bei Ratano und Kollegen (14) in einem Experiment zur Angstkonditionierung bei Ratten. Hier wurden Ratten in einem klassischen Konditionierungsexperiment entweder mit dem CB₁-Antagonist AM251 (AM) oder dem FAAH-Inhibitor URB597 (URB) in der basolateralen Amygdala behandelt, mit dem Ergebnis, dass weder URB noch AM die Gedächtnisrekonsolidierung beeinflussten, wenn es vor der Reaktivierung der Gedächtnisinhalte verabreicht wurde. Wenn AM jedoch direkt nach der Reaktivierung gegeben wurde, zeigten die Ratten eine geringere Reaktion (freezing) und Ratten, die direkt nach der Reaktivierung URB verabreicht bekamen, zeigten eine erhöhte Reaktion (freezing). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass URB-Infusionen in der basolateralen Amygdala die Gedächtnisrekonsolidierung verbessern, während AM zu einer Unterbrechung der Rekonsolidierung klassischer Angstkonditionierung führt. Zusätzlich konnten sie zeigen, dass die Gedächtnisrekonsolidierung von der GABAergen Transmission in der basolateralen Amygdala abhängt, da die die Gedächtniskonsolidierung störenden Effekte von AM durch die Blockierung von CB₁-Rezeptoren mittels Antagonisten am GABA_A-Rezeptor abgemildert werden können. Diese Ergebnisse weisen darauf

hin, dass der Zeitpunkt der Modulation sowie der zu modulierende Rezeptor eine wichtige Rolle spielen könnten.

An diesen Erkenntnissen angelehnt, zeigten Atsak et al. (16) in einer Untersuchung mit Sprague-Dawley-Ratten, dass das hippocampale Endocannabinoidsystem durch Glukokortikoide hervorgerufene Beeinträchtigungen von Gedächtnisabrufen medieren kann. In klinischen Studien gibt es Hinweise, dass die Anwendung von Glukokortikoiden Symptome chronischen Stresses und das Wiedererleben traumatischer Erinnerungen bei PTBS-Patienten reduzierte. Die Verbindung zum Endocannabinoidsystem könnte für die Entwicklung von nicht glukokortikoidbasierten Behandlungen, wie sie aufgrund der Nebenwirkungen der Steroide erwünscht sind, hilfreich sein (24, 25). In diesem Zusammenhang zeigten Atsak et al. (16), dass die systematische Verabreichung von Corticosteroiden bei Ratten das Wiederabrufen von kontextuellen, angstbezogenen Gedächtnisinhalten beeinträchtigte. Dieser Effekt konnte durch eine Blockade der hippocampalen CB₁-Rezeptoren mittels AM251 verhindert werden, was erneut auf die Verbindung zwischen Gedächtniskonsolidierung und dem Endocannabinoidsystem hinweist.

In einer Übersicht fassen Papini, Sullivan et al. (18) Untersuchungen zum Zusammenhang von Konditionierungslernen und dem Endocannabinoidsystem bei Tieren zusammen. So gibt es bei Nagetieren klare Hinweise, dass eine Störung des Endocannabinoidsystems die Extinktion und Retention der Extinktion von Angstreaktionen verschlechtert, unabhängig davon, ob diese Störung genetisch oder pharmakologisch erfolgt. So haben CB₁-Knockout-Mäuse keine Probleme beim Erlernen von Angstreaktionen, aber eine deutlich schlechtere Extinktion sowie Retention der Extinktion, was darauf schließen lässt, dass CB₁-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Extinktion von Angst spielen (26, 27). Dies wird ebenfalls von Daten unterstützt, die zeigen konnten, dass CB₁-Rezeptorantagonisten die Extinktion von Angst verschlechterten, wenn diese kurz vor der Extinktion verabreichten wurden (23, 28, 29). Gab man sie allerdings kurz vor dem Angstlernen, zeigte sich kein Effekt auf

die Extinktion. Weiterhin wurde gezeigt, dass bei Ratten, die kurz vor dem Extinktionslernen CB₁-Agonisten in niedriger systemischer Dosierung erhalten, die Extinktion und die langfristige Retention der Extinktion verbessert waren (30, 31). Jedoch konnte gezeigt werden, dass eine höhere Dosierung oder eine länger andauernde Gabe von CB₁-Agonisten entweder ineffektiv waren oder die Extinktion verschlechterten (30). Auch dies deutet darauf hin, dass die Modulation des Endocannabinoidsystems hochvolatil ist und für therapeutische Zwecke vermutlich besonders eine gezielte Modulation der Extinktion in Frage kommt. Weitere Studien indizieren die Modulationseffekte des FAAH-Enzyms (14), welches in einer Studie die Konsolidierung der Angst verhinderte, wenn es vor der Angstkonditionierung verabreicht wurde (15). Lin et al. (15) weisen darauf hin, dass die Angstkonsolidierung durch CB₁-Rezeptor Agonisten reduziert und entgegengesetzt durch CB₁-Antagonismus verstärkt wurde. Gunduz-Cinar et al. (22) konnten im Tierexperiment nachweisen, dass der FAAH-Hemmstoff AM3506, wenn vor der Extinktion verabreicht, den Wiederaufruf von Angst verringerte. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der breiten Tierversuchsliteratur in diesem Bereich wird durch den Mangel an entsprechenden Humanexperimenten sehr stark eingeschränkt.

Erfahrungen über die Techniken beim Menschen

Besonders im Rahmen der weltweit zunehmenden Legalisierung und – häufig mit Problemen behafteten – Verwendung von Cannabis stellt sich die Frage, ob und wenn ja wie Cannabis im medizinisch-therapeutischen Feld verwendet werden kann (8, 32). Im Vergleich zur Tierliteratur gibt es wenige systematische Untersuchungen zu den Zusammenhängen des Endocannabinoidsystems und der Angstkonditionierung beim Menschen. Mögliche Grundlagen für mit den Tierstudien vergleichbare Zusammenhänge liefern Studien, welche beim Menschen in den für die Angstkonditionierung vermutlich relevanten Gehirnregionen (dorsolateraler präfrontaler Kor-

tex, inferiorer Parietallappen, inferiorer und medialer temporaler Kortex, Hippocampus, Amygdala) (33, 34) eine hohe Dichte an Endocannabinoidrezeptoren

beim Menschen fanden (11, 35). In einer ersten fMRT-Untersuchung (36) wurde entsprechend gezeigt, dass die Gabe eines synthetischen Cannabinoids (Dronabinol)

vor der Extinktion in der Tat die Amygdalareaktivität verringerte und bei Untersuchung der Retention der Extinktion die Aktivität im ventromedialen präfrontalen Kortex und Hippocampus erhöht war. Eine weitere Studie fand heraus, dass gesunde Träger eines Polymorphismus von CB₁, welches zu einer verringerten Expression von CB₁ führt, eine reduzierte Angstextinktion in einem Versuchsaufbau mit virtueller Realität aufwiesen (37). Weiterhin konnten Dincheva et al. (7) zeigen, dass gesunde Träger des A-Allels des mit erhöhten Anandamidkonzentrationen aufgrund verringerter FAAH-Expression einhergehenden genetischen Polymorphismus (C385A) eine stärkere Extinktion von konditionierten Angstreaktionen zeigten. Gunduz-Cinar et al. (38) fanden zusätzlich heraus, dass Stress dazu führt, dass zügig FAAH mobilisiert wird. Dieses baut AEA ab und erhöht bei Mäusen die neuronale Erregbarkeit in der basolateralen Amygdala und somit den stressbezogenen Anspannungszustand. Dazu konnten sie zeigen, dass Menschen mit einer spezifischen Variante eines Genotyps, bei dem eine geringere Expression des FAAH385A in den Lymphozyten vorzufinden ist, im Vergleich zu C385-Homozygoten eine höhere Adaption der Amygdala beim Betrachten von „bedrohlichen Bildern“ zeigten.

Möglicherweise könnte der Befund von Neumeister et al. (39), dass die Anandamidlevel bei Probanden mit PTBS geringer ausfielen als bei gesunden Kontrollprobanden oder Probanden mit traumatischem Hintergrund ohne PTBS-Diagnose in einem solchen Zusammenhang stehen. Hervorzuheben ist, dass die Level bei Frauen mit PTBS signifikant geringer ausfielen als bei Männern mit PTBS. Zudem zeigte sich, dass gleichzeitig auch die Cortisollevel bei gesunden Probanden und Probanden mit traumatischem Hintergrund signifikant variieren und bei gesunden Probanden höher sind, als bei Probanden mit PTBS oder traumatischem Hintergrund. Eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse mit einer vermehrten Ausschüttung von Glukokortikoiden ist die fundamentale Antwort auf Stress. Endocannabinoide vermitteln dabei, unter anderem, schnelle Feedbackmechanismen von Glukokortikoiden.

Fazit für die Praxis

Psychische Störungen wie PTBS oder Depressionen und insbesondere deren psychotherapeutische Behandlung können in Tierversuchen nur eingeschränkt erfasst werden. Zwar werden Konditionierungs- und Extinktionsprozesse, wie sie für die Therapie von Angststörungen bedeutsam sind, seit Jahren in Tierversuchen untersucht und sind beim Menschen schon seit langem ein wichtiger Teil klinischer und therapeutischer Studien (46). Bisher gelang die Übertragung der Ergebnisse vieler dieser Untersuchungen noch nicht auf die klinische Anwendung. Aus diesem Grund ist es notwendig, weitere Untersuchungen im Bereich der Grundlagenwissenschaft an gesunden Probanden zu betreiben, um diese Lücke zwischen Tierexperiment und Klinik zu schließen und somit ein besseres Verständnis der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierexperimenten, insbesondere in Bezug auf das Endocannabinoidsystem beim Konditionierungslernen, auf die Prozesse beim Menschen zu ermöglichen.

Neben der Charakterisierung der genetischen Ausgangslage ist es für zukünftige Forschung essenziell, die unterschiedlichen Komponenten des Endocannabinoidsystems (z. B. endogene Liganden an Cannabinoidrezeptoren wie 2AG und Anandamid als auch MAGL, FAAH und CB₁- und CB₂-Rezeptoren) im Verlauf von – an Tierexperimente angelehnten Experimenten zum Extinktionslernen mittels Furchtkonditionierung – zu überprüfen (9). Der Erfolg von Konditionierung, Extinktion und Retention sollte an unterschiedlichen peripheren Markern (Hautleitfähigkeit, subjektive Angabe des Probanden) sowie mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) in den entsprechenden Gehirnregionen beobachtet werden. Diese Methoden haben sich hinsichtlich des Informationsgewinns gegenüber einfacherer Methoden zur Bestimmung des Konditionierungserfolgs wie Hautleitfähigkeitsmessungen und subjektivem Eindruck der Probanden überlegen gezeigt. Bisherige Experimente ließen jedoch die Extinktion und insbe-

sondere deren mittelfristige Retention, die für die klinische Wirksamkeit psychotherapeutischer Interventionen so bedeutend ist, im Wesentlichen außer Acht. Weiterhin ist es wichtig, die Einflüsse genetischer Varianten des FAAH-Enzyms als moderierende Variable beim Endocannabinoidabbau zu untersuchen (7) sowie die Eigenschaften der Anandamidverfügbarkeit im Zusammenhang mit dem FAAH-Enzym weiter zu erforschen, da gezeigt werden konnte, dass diese sowohl bei chronischem Stress als auch bei der Erhaltung der normalen Amygdalafunktionsfähigkeit eine wichtige Rolle spielen (47). Auf der Basis der Erkenntnisse, sollte zukünftige Forschung durch die Erfassung genetischer Marker und Messungen von Endocannabinoiden im Verlauf eines Furchtkonditionierungsexperiments ein besseres Verständnis der Einflüsse des Endocannabinoidsystems auf diese Prozesse erzielen können. Dies könnte die Übertragbarkeit der breiten tierexperimentellen Literatur auf klinische Anwendungen verbessern und als Grundlage für den gezielten Einsatz pharmakologischer Modulatoren des Endocannabinoidsystems als Verstärker (Neuroenhancement) im Rahmen psychotherapeutischer Interventionen dienen.

Die Studien liefern vielversprechende Erkenntnisse die darauf hinweisen, dass eine Modulation des Endocannabinoidsystems in Zukunft für den klinischen Alltag nutzbar gemacht werden kann. Im Rahmen der Legalisierung von Cannabis für den medizinischen Gebrauch stellt die Anwendung im Rahmen von Angststörungen somit potenziell nützliche Einsatzmöglichkeiten neben der in eingeschränktem Ausmaß zugelassenen Schmerztherapie (48, 49) oder möglichen Einsatzfeldern bei ADHS (50) dar. Während eine Dauergabe von Cannabis im Rahmen von Angststörungen nach den Befunden nicht nützlich erscheint, ist weitere Forschung wichtig, um einen möglichen therapeutischen Nutzen einer gezielten, kurzzeitigen Gabe zu ermitteln. In diesem Bereich scheinen ein Einsatz von Cannabinoiden oder die Modulation des Endocannabinoidsystems vielversprechend und ein echter therapeutischer Nutzen möglich.

Riebe und Wotjak (40) konnten in Untersuchungen zur Rolle des Endocannabinoidsystems bei Stressreaktionen auf einen Effekt beim Konditionierungslernen hinweisen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen dem Endocannabinoidsystem und der Physiologie und den Symptomen von Stress besteht. Dies geschieht durch die medierende Funktion von Endocannabinoiden im Rahmen von Glukokortikoidmechanismen. Endocannabinoide dienen hierbei dem Erhalt der Homöostase der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse. Ergänzend fanden Morena et al. (41) heraus, dass chronischer Stress in allen untersuchten Gehirnregionen zum Verlust von CB₁-Rezeptoren führt. Der daraus resultierende Verlust von AEA führt zu einer Aktivierung der HHN-Achse sowie erhöhten Angstsymptomen. Gleichzeitig scheint die vermehrte Freisetzung von 2-AG die Adaptation der HHN-Achse zu beeinflussen und somit zu einer Veränderung der Wahrnehmung von Schmerz, synaptischer Plastizität und Gedächtnisleistung zu führen.

Während die genannten Daten auf eine sinnvolle Modulierbarkeit des Endocannabinoidsystems im Rahmen von psychotherapeutischen Prozessen bei der Angstbehandlung hinweisen, sind klinische Anwendungen beim Menschen noch wenig aussagekräftig. Beim Einsatz des CB₁-Rezeptorantagonisten Rimonabant in der Behandlung von Übergewicht wurden psychomodulatorische Effekte deutlich, allerdings vor allem dahingehend, dass die Patienten, welche mit Rimonabant behandelt wurden, psychische Beschwerden bis hin zu Suizidgedanken entwickelten (42). Hinweise auf positive Effekte bei der Modulation des Endocannabinoidsystems konnten Fraser et al. (43) vorweisen. Der CB₁-Rezeptorantagonist Nabilone bewirkte bei Probanden mit einer PTBS eine Reduzierung oder Einstellung von behandlungsresistenten Alpträumen sowie bei manchen Probanden eine Verbesserung der Schlafqualität und -dauer. Auch Insomnie, subjektive chronische Schmerzzustände, Alpträume und andere Symptome, die sich auf die PTSD beziehen scheinen sich unter Nabilone verbessern zu können (28). Einzelne Untersuchungen weisen am Menschen darauf hin, dass THC wie im Tierexperiment

die Extinktion verbessern kann, wobei die Ergebnisse jedoch abhängig von der Dosierung, der Art des Cannabinoids, des Zeitpunkts der Gabe, der Art des Messergebnisses (SCR, subjektive Aussagen, Schreckreaktion) zu variieren scheinen (44, 45).

Interessenkonflikt

Für die Autoren bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

- Kessler RC et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6): 593–602.
- Bradley R et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry* 2005; 162(2): 214–27.
- Otte C. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(4): 413–21.
- Bandelow B et al. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265(5): 363–73.
- Vervliet B et al. Fear extinction and relapse: state of the art. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 215–48.
- Hofmann SG et al. Neuroenhancement of exposure therapy in anxiety disorders. *AIMS Neurosci* 2015; 2(3): 123–138.
- Dincheva I et al. FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human. *Nat Commun* 2015; 6: 63–95.
- Hall W, Degenhardt L. The adverse health effects of chronic cannabis use. *Drug Testing and Analysis* 2014; 6: 39–45.
- Patel S et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2017; 76: 56–66.
- Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity* 2006; 30: 13–18.
- Glass M et al. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain 1998; 2: 299–318.
- Quirk GJ, Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 56–72.
- Rabinak CA et al. Cannabinoid modulation of prefrontal-limbic activation during fear extinction learning and recall in humans. *Neurobiology of Learning and Memory* 2014; 113: 125–134.
- Ratano P et al. The CB1 receptor antagonist AM251 impairs reconsolidation of pavlovian fear memory in the rat basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2529–2537.
- Lin QS et al. Hippocampal endocannabinoids play an important role in induction of long-term potentiation and regulation of contextual fear memory formation. *Brain Research Bulletin* 2011; 86: 139–145.

- Atsak P et al. Glucocorticoids interact with the hippocampal endocannabinoid system in impairing retrieval of contextual fear memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109: 3504–3509.
- Moore NLT et al. Adolescent traumatic stress experience results in less robust conditioned fear and post-extinction fear cue responses in adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2014; 120: 17–24.
- Papini S et al. Toward a translational approach to targeting the endocannabinoid system in posttraumatic stress disorder: a critical review of preclinical research. *Biol Psychol* 2015; 104: 8–18.
- Fullana MA et al. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry* 2015; 1–9.
- Papini S et al. Toward a translational approach to targeting the endocannabinoid system in posttraumatic stress disorder: A critical review of preclinical research, in *Biological Psychology* 2015; 104: 8–18.
- Viveros M et al. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2005; 81: 331–342.
- Gunduz-Cinar O et al. Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Molecular Psychiatry* 2013; 34(11): 637–644.
- Marsicano G et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *2002; 418: 530–534.*
- Aerni A et al. Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1488–1490.
- Schelling G et al. Can posttraumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids? in *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1032: 158–166.
- Cannich A. CB1 cannabinoid receptors modulate kinase and phosphatase activity during extinction of conditioned fear in mice. *Learning & Memory* 2004; 11: 625–632.
- Dubreucq S et al. Genetic dissection of the role of cannabinoid type-1 receptors in the emotional consequences of repeated social stress in mice. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1885–1900.
- Bowers ME, Ressler KJ. An overview of translationally informed treatments for posttraumatic stress disorder: Animal models of pavlovian fear conditioning to human clinical trials. *Biol Psychiatry* 2015; 78(5): 15–27.
- Plendl W, Wotjak CT. Dissociation of within- and between-session extinction of conditioned fear. *Journal of Neuroscience* 2010; 30(14): 4990–4998.
- Pamplona F et al. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology* 2006; 188: 641–649.
- Pamplona FA et al. Short- and long-term effects of cannabinoids on the extinction of contextual fear memory in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 2008; 90: 290–293.
- Englund A et al. Can we make cannabis safer? *The Lancet Psychiatry* 2017; im Druck.
- Harnett NG et al. Neural mechanisms of human temporal fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory* 2016; 136: 97–104.

34. Wood KH et al. Neural mechanisms underlying the conditioned diminution of the unconditioned fear response. *NeuroImage* 2012; 60(1): 787–799.
35. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology* 2013; 64: 21–47.
36. Rabinak CA et al. Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology* 2013; 64: 396–402.
37. Heitland I et al. Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1. *Transl Psychiatry* 2012; 2: 1–9.
38. Gunduz-Cinar O et al. Amygdala FAAH and anandamide: Mediating protection and recovery from stress, in *Trends in Pharmacological Sciences* 2013; 34(11): 637–644.
39. Neumeister A et al. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 1034–1040.
40. Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress* 2011; 14(4): 384–397.
41. Morena M et al. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 80–102.
42. Christensen R et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007; 370(9600): 1706–13.
43. Fraser GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2009; 15: 84–88.
44. Klumbers F et al. Testing the effects of Delta9-THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. *J Psychopharmacol* 2012; 26(4): 471–8.
45. Rabinak CA et al. Cannabinoid modulation of prefrontal-limbic activation during fear extinction learning and recall in humans. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 113: 125–34.
46. Vervliet B et al. Fear extinction and relapse: State of the art. *Annual Review of Clinical Psychology* 2013; 9: 215–248.
47. Hill MN et al. Disruption of fatty acid amide hydrolase activity prevents the effects of chronic stress on anxiety and amygdalar microstructure. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 1125–1135.
48. Haroutounian S et al. The effect of medicinal cannabis on pain and quality-of-life outcomes in chronic pain. *The Clinical Journal of Pain* 2016; 32: 1036–1043.
49. Shohet A et al. Effect of medical cannabis on thermal quantitative measurements of pain in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Pain* 2017; 21: 486–493.
50. Cooper RE et al. Evaluation of an extensively hydrolysed casein formula in children with allergy to cow's milk proteins. *European Neuropsychopharmacology* 2017; 27(8): 795–808.

Anzeige

