



“Vanuit onze verschillende invalshoeken zijn we in staat om de relatie tussen epilepsie en het cannabinoïde-systeem goed te onderzoeken”

Mogelijk aanknopingspunt voor nieuwe medicijnen

Cannabis en epilepsie, een interessant duo

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: ANNET DELFGAAUW

Het heilzame effect van cannabis op epilepsie is de laatste tijd vaak in het nieuws. Niet zo verwonderlijk, want bij een beperkt aantal patiënten met epilepsie blijkt cannabisolie goed te werken. Drie neurobiologen van de Universiteit van Amsterdam proberen met subsidie van het Epilepsiefonds de onderliggende mechanismen te ontrafelen.

Cannabisolie werkt bij sommige patiënten als wonderolie: ze reageren buitengewoon goed op het middel en hun epileptische aanvallen nemen sterk af. Bij veel patiënten werkt de olie echter niet of nauwelijks, bij een kleine groep werkt deze zelfs averechts. Waar dat precies aan ligt, is niet duidelijk. Ongetwijfeld speelt mee dat cannabis wel tachtig verschillende actieve stoffen bevat, waarvan een deel invloed uitoefent op de werking van onze hersenen. Om de effecten van cannabis en cannabisolie op epilepsie te begrijpen, moet je dus de werking van de cannabinoïde signaleringsroutes begrijpen. Anders gezegd: je moet begrijpen hoe die stoffen de receptoren op hersencellen activeren om de werking van de hersenen te beïnvloeden. De neurobiologen Jan Gorter, Taco Werkman en Pascal Chameau willen die kennis graag vergroten. In de menselijke hersenen is een cannabinoïde systeem aanwezig. Met subsidie van het Epilepsiefonds gaan ze dit systeem onderzoeken.

Twee receptoren

Twee belangrijke stoffen in cannabis zijn THC en cannabidiol. THC maakt mensen 'high', waardoor de stof - zeker in een wat hogere dosis - minder geschikt lijkt als geneesmiddel. Dit effect heeft te maken met het type receptor (ontvanger) dat door de stoffen wordt geactiveerd. De roeseffecten van THC verlopen voornamelijk via de

CB1-receptor, één van de twee bekende cannabinoïde receptoren, CB1 en CB2. Cannabidiol werkt op andere receptoren, zelfs buiten het cannabinoïde systeem om en kan via die omweg de functie van de cannabinoïde receptoren beïnvloeden. Over de beïnvloeding van CB2-receptoren is veel minder bekend. De onderzoekers willen nu weten hoe deze receptoren epilepsie kunnen beïnvloeden. Bijvoorbeeld hoe de CB1-receptor invloed kan hebben op de hersenontwikkeling en de gevoeligheid voor epilepsie. Voor de CB2-receptor zijn ze vooral nieuwsgierig naar zijn mogelijke geschiktheid voor de behandeling van epilepsie.

Onderzoek naar hersenontwikkeling

Werkman: "In de vroege ontwikkeling van de hersenen speelt de CB1-receptor een belangrijke rol bij de opbouw van de hersenen. In die periode moeten nog heel veel neuronen (hersencellen) in het brein naar de juiste plaats worden vervoerd. Gaat er in dat interne verhuizingsproces iets mis, dan ontstaan verkeerde koppelingen tussen neuronen. Dit kan epilepsie veroorzaken, zoals bijvoorbeeld bij focale corticale dysplasie, een aanlegstoornis van de hersenen met een vorm van epilepsie bij kinderen die moeilijk te behandelen is." De CB1-receptor speelt dus een belangrijke rol bij het verslepen van de neuronen naar hun juiste locatie. Dat proces luistert heel erg nauw. Chameau: "In de hersenschors worden de neuronen netjes gegroepeerd in zes lagen, die allemaal hun eigen functie hebben. Verstoor je die gelaagdheid, dan verstoor je niet alleen de anatomie, de opbouw en structuur van de hersenen, maar gaat ook de onderlinge communicatie anders verlopen. Het ontstaan van epileptische aanvallen is een mogelijk gevolg." De resultaten van dit onderzoek zijn direct te vertalen naar richtlijnen voor vrouwen die zwanger zijn. Jan Gorter: "Het gebruik van cannabis door zwangere vrouwen is dus geen goed idee. Bij hen gaan de

stoffen ook op de CB1-receptoren van het embryo zitten, waardoor die de verhuizing van neuronen niet meer goed uitvoeren. Mogelijk met negatieve gevolgen voor de ontwikkeling van het kind.”

Onderzoek naar behandelmogelijkheden

De andere receptor, CB2, leek lang geen enkele relatie met epilepsie te hebben. De receptor kwam wel voor op (ondersteunende) hersencellen, maar niet op neuronen. Enkele jaren geleden keerde het tij. Werkman: “Toen werd duidelijk dat die receptor wel degelijk op neuronen zat, maar niet in zulke grote aantallen als die andere receptor. Mede daarom is deze receptor pas later gevonden in neuronen. Ze zitten bovendien ook niet overal in het brein, zoals bij CB1 het geval is. De CB2-receptoren zijn vooral te vinden in de prefrontale cortex, net achter het voorhoofd, en in de hippocampus.”



Die twee locaties trokken meteen de aandacht van de Amsterdamse onderzoekers, want het zijn gebieden waar heel vaak de bron van de epilepsie is te vinden. Het plan voor een gezamenlijk onderzoek was geboren. Gorter, die epilepsieonderzoek doet in diermodellen, combineerde zijn kennis met het cannabinoïde-onderzoek van Werkman en Chameau. Werkman kijkt daarbij vooral naar mogelijkheden voor medicijnenontwikkeling, terwijl het accent voor Chameau op de hersenontwikkeling ligt. Werkman: “Vanuit onze verschillende invalshoeken zijn we in staat om de relatie tussen epilepsie en het cannabinoïde-systeem goed te onderzoeken. Dat is belangrijk, omdat het cannabinoïde-systeem op een heel andere manier epilepsie kan veroorzaken dan de mechanismen die we tot dusver kennen. Daarmee krijgen we niet alleen een extra, aanvullend

perspectief op epilepsie, maar misschien biedt het ook uitzicht op heel nieuwe behandelmogelijkheden. Waarom is dat belangrijk? Omdat een derde van alle epilepsiepatiënten nog altijd farmacoresistent is, dus niet reageert op de beschikbare medicijnen.”

Remmende receptor

Chameau: “De werking van cannabidiol op patiënten is al vaak onderzocht, maar het exacte mechanisme waarmee het de epileptische activiteit onderdrukt, is niet bekend. Het beïnvloedt overigens niet alleen de epilepsie, maar ook allerlei andere processen in het lichaam, met mogelijke bijwerkingen tot gevolg. Precies daarom kunnen mensen heel verschillend op cannabidiol reageren. Voor behandelmogelijkheden van epilepsie kijken we met ons onderzoek dus vooral naar het CB2-receptorsysteem in de hersenen.” Gorter: “Overprikkeling van neuronen is een oorzaak van epilepsie. Die overprikkeling is mogelijk af te remmen als we de CB2-receptor activeren. Dit hebben we in normale zenuwcellen al aangetoond. Daarmee zouden we een behandeling introduceren die op een heel nieuwe leest is geschoeid. Het zou mooi zijn als we op die manier een deel van de farmacoresistente patiënten wél kunnen helpen. Dat is nog speculatie, maar het is wel iets dat al bij het onderzoek meespeelt in ons achterhoofd.”

Bloedhersenbarrière

Veel andere cannabisachtige stoffen activeren niet alleen CB2 maar ook CB1. “Dat is vervelend, dat wil je niet”, zegt Werkman, “want zo krijg je de nadelige bijeffecten van CB1-activatie en zie je niet wat CB2 afzonderlijk doet. Je wilt liever een stof die de eerste receptor met rust laat en alleen de tweede activeert. Het aardige is: die stoffen zijn er, die worden al door de industrie geproduceerd.” Net als THC en cannabidiol kunnen deze stoffen gemakkelijk de bloedhersenbarrière passeren. Dat is een belangrijke eigenschap voor een potentieel nieuw middel tegen epilepsie. Met dit onderzoek kan het effect van de stof op neuronen via de CB2-receptor minutieus in kaart worden gebracht. Niet alleen op celniveau, maar ook op de feitelijke epileptische aanvallen in een diermodel. “Voorlopig kunnen we dus geen betrouwbare uitspraken doen over het effect van cannabisolie”, zegt Gorter, “eenvoudigweg omdat we niet weten welke stof wat doet. Aan het eind van dit onderzoek hopen we in elk geval het gedrag van enkele belangrijke cannabinoïde spelers verder ontrafeld te hebben.”