

Cannabis dæmper rystelser ved at tænde for rygmarvens oversete celler.

Af Eva Maria Meier Carlsen, PhD

Medicinsk cannabis er på mange måder et mysterium. Mens tusindvis af mennesker verden over finder lindring for deres sygdomme ved legal og illegal indtagelse af cannabis, er vores nuværende forståelse for cannabis' virkning tvetydig og mangelfuld. Der er derfor heftig debat i sundhedsbranchen om, hvorvidt man overhovedet skal bruge cannabis medicinsk. Måske er grunden til, at vi stadig ikke forstår, hvorfor cannabis virker, at vi har overset en vigtig brik. Mens den traditionelle cannabis forskning i høj grad har fokuseret på at forstå hvordan cannabis virker på de klassiske nerveceller, de såkaldte neuroner, har min forskning vist, at en vigtig årsag til cannabis' medicinske effekt, faktisk skyldes, at de tænder for en anden type af nervesystemets celler – de stjerneformede astrocytter.

Jeg har undersøgt, hvordan cannabis kan hjælpe patienter, der lider af sygdommen *essential tremor*. *Essentiel tremor* hedder på mere mundret dansk rystesyge og betyder, som navnet indikerer, at man ryster helt ukontrolleret. Det er selvsagt utrolig hæmmende og nedsætter patienternes livskvalitet drastisk og desværre er den behandling, der tilbydes patienterne i dag ikke særlig effektiv. I Danmark bruges cannabis endnu ikke til behandling af *essential tremor*, men mine resultater tyder på, at vi burde overveje det. Jeg har nemlig påvist, at cannabis kan mindske rystelser i en mus med *essential tremor*-lignende rystelser og jeg har også fundet ud af, hvad den underliggende årsag er: Cannabis mindsker rystelser ved at tænde for rygmarvens astrocytter.

Der er rigtig mange astrocytter i rygmarven, men fordi man først for nyligt er begyndt at interessere sig for dem, så ved vi meget lidt om, hvad de betyder for rygmarvens signaler. Til gengæld ved vi meget om rygmarvens neuroner. De var nemlig nogen af de allerførste nerveceller som hjerneforskningen beskæftigede sig med og man har fundet ud af, at det er dem som styrer vores bevægelse – og på den måde er det dem, som er fundamentet under hele vores evne til at handle.

Rygmarven og bevægelse

Al bevægelse afhænger af rygmarven. En bevægelse opstår fordi de såkaldte motorneuroner, der findes i rygmarven, sender et signal til musklerne om, at skal de trække sig sammen. Der findes mange forskellige motorneuroner, der hver især styrer forskellige muskler. Bevægelse opstår så, når kombinationer af muskler skiftevis trækker sig sammen og strækkes. F.eks. når vi går: Først trækker nogle af musklerne i benet sig sammen, hvorefter benet bøjes. Derefter strækkes musklen og foden træder ned på underlaget. Imens gør det andet ben det modsatte. Og så går vi. Men når man lider af *essential tremor* fungerer motorsystemet ikke som det burde gøre. I stedet for at musklerne samarbejder og skaber bevægelse, begynder musklerne at trække sig sammen og slappe af enormt hurtigt lige efter hinanden. Når de gør det, så ryster vi.

Selvom cannabis ikke officielt bruges til at behandle *essential tremor*, er der rigtig mange historier om patienter verden over, der på eget initiativ har brugt og oplevet lindring af rystelser ved at indtage cannabis. Derfor besluttede jeg mig for at undersøge den biologiske baggrund for, hvordan cannabis kan dæmpe rystelser. Hvis vi bedre forstår, hvordan cannabis virker, kan vi målrette

behandling med cannabis så vi opnår den størst mulige effekt og de færreste bivirkninger. Først besluttede jeg mig for at undersøge, hvor i kroppen cannabis virkede. Fordi motorneuronerne, der styrer musklerne, befinder sig i rygmarven, tænkte jeg, at cannabis måske kunne dæmpe rystelser ved at virke lokalt her. En af bivirkningerne ved cannabis er, at det kan påvirke vores hjernecentre og skade vores hukommelse, men jeg havde den teori, at cannabis kunne dæmpe rystelse uden overhovedet at nå frem til hjernen. Hvis det er sandt kan man forestille sig, at vi kan udvikle medicin, der virker lokalt i rygmarven så *essentielle tremor* patienter kan opnå lindring uden i medgift at miste deres hukommelse.

De første forsøg

For at undersøge præcist hvor cannabis virker, brugte jeg en musemodel af *essentielle tremor*. En musemodel er en mus, der har en sygdom, der ligner den sygdom man vil undersøge. I mit tilfælde altså en sygdom der ligner *essentielle tremor*. Jeg udnyttede, at der findes et naturligt forekommende stof i planten *Peganum harmala* som kan fremkalde stærke rystelser i mus. De rystelser ligner den type af rystelser som patienter, der lider af *essentielle tremor* har, og man ved at medicin der mindsker rystelserne i musemodellen, meget ofte også mindsker rystelser hos *essentielle tremor* patienter. For at måle rystelserne i musen opfandt jeg en kasse, hvor jeg med hjælp fra accelerometeret i min smartphone, kunne få en måling på for hvor kraftige musens rystelser var. Min kollega indsprøjtede cannabis direkte i rygmarven på musen, hvorefter vi ventede en halv time. Da jeg efterfølgende målte musens rystelser kunne jeg se, at de var stærkt nedsat. På den måde påviste jeg, at cannabis kan hæmme rystelser ved at virke lokalt i rygmarven.

Men hvad skete der egentlig inde i rygmarven, når jeg sprøjtede cannabis ind? Det spørgsmål kastede jeg mig over. Nu ville jeg undersøge, hvordan de enkelte celler kommunikerede til hinanden. For at det kunne lade sig gøre, udskar jeg rygmarven fra en mus og skar den i helt tynde skiver. I sådan en skive kan man nemlig måle de elektriske og kemiske signaler fra de enkelte celler.

De klassiske nerveceller, neuronerne, kan danne og frigive et cannabis-lignende stof der kaldes 2-AG. Stoffet kaldes også en endocannabinoid, fordi det er kroppens eget – altså kroppens *endogene* -cannabinoid. Vi ved, at 2-AG kan påvirke andre neuroners signaler. Men det nye som jeg opdagede var, at når neuroner i rygmarven frigiver 2-AG, er det ikke kun andre neuroner der bliver påvirket. Der tændes også for de ofte oversete astrocytter som, når de er tændte, kan hæmme neuroners signaler ved at frigive et stof der kaldes adenosine.

Nu blev det rigtigt spændende. Spørgsmålet var nemlig om cannabis, ved at tænde for astrocytter, mindskede rystelser i musemodellen af *essentielle tremor*. For at undersøge det, fandt jeg frem til en genmodificeret mus, der var udviklet af et laboratorium i Bordeaux i Frankrig. Denne mus har en genændring, der gør det umuligt at tænde for musens astrocytter ved hjælp af cannabis.

Den afgørende opdagelse

Jeg rejste til Frankrig og etablerede et samarbejde med forskningsgruppen og aftalte, at jeg kunne teste min hypotese på deres mus. Hjemme igen i Danmark gjorde jeg alt klar til forsøgene. Der var mange ting, der skulle på plads, og jeg brugte måneder på at forberede mig. Men så en kold

december dag ankom musene til dyrestalden på Københavns Universitet. Endelig kunne jeg teste om den molekylære signalering mellem astrocytter og neuroner, som jeg havde opdaget i rygmarven kunne forklare cannabis dæmpende effekt på rystelser. I to uger udførte jeg og min kollega de afgørende forsøg, hvor vi målte, om cannabis kunne dæmpe rystelser i vores musemodel, når nu astrocytterne ikke kunne tændes. Bagefter trak jeg mig tilbage med en computer og al min data og skrev jeg en kode der kunne analysere al mit data på en gang. Da jeg første gang skulle se resultaterne holdt jeg vejret. Da mit program havde gennemgransket al min indsamlede data og resultatet viste sig på skærmen kunne jeg ikke lade være med at smile. Cannabis havde ikke dæmpet rystelserne i den genmodificerede mus med de slukkede astrocytter. Det var et tydeligt tegn på at min hypotese var korrekt: Cannabis dæmper rystelser ved at tænde for astrocytter i rygmarven.

Målet er bedre behandling

At astrocytter er en del af forklaringen på cannabis virkning er en hel ny tilgang til at forstå cannabis medicinske effekt, og jeg er overbevist om at de her resultater kan være med til at skabe en forbedret behandling. Ikke kun for patienter, der lider af *essentielle tremor*, men også for patienter med andre sygdomme, der medfører rystelser såsom multiple sklerose, rygmarvsskade og Parkinson sygdom. Min forskning har været båret frem af to principper, en grundlæggende interesse for at forstå vores krop og et ønske om at bruge denne viden til at hjælpe mennesker. De to kritiske resultater jeg opnåede i min PhD uddannelse er, at cannabis kan dæmpe rystelser ved at virke lokalt i rygmarven og at den molekylære baggrund for effekten af cannabis involverer astrocytter. Jeg håber, at min forskning kan danne grundlag for og guide kliniske forsøg, der direkte vil undersøge om cannabis kan afhjælpe rystelser i *essentielle tremor* patienter. Samtidig håber jeg, at min forskning kan inspirere til udviklingen af lægemidler, der udøver deres virkning specifikt uden at påvirke hjernens centre. Jeg forestiller mig en banebrydende ny tilgang til medicinsk cannabis til rystelser hvor man målretter behandlingen mod enten rygmarven eller astrocytter og allerhelst specifikt mod rygmarvens astrocytter. Med denne indfaldsvinkel vil man undgå at ramme de neuroner i hjernen, som er ansvarlige for vores hukommelse og for vores kognitive evner. På den måde vil vi blive i stand til at tilbyde patienter, der lider af rystelser en effektiv behandling, uden at de udsættes for nogen af de allermest problematiske bivirkninger ved medicinsk cannabis.