



Eva Hoch · Chris M. Friemel
Miriam Schneider *Hrsg.*

Cannabis

Potenzial und Risiko
Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme

EXTRAS ONLINE

 Springer

Cannabis: Potenzial und Risiko

Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme

Eva Hoch, Chris Maria Friemel, Miriam Schneider (Hrsg.)

Cannabis: Potenzial und Risiko

Eine wissenschaftliche Bestandsaufnahme

Mit 45 Abbildungen

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Gesundheit

aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

 Springer

Herausgeber

Eva Hoch

Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
München, Germany

Chris Maria Friemel

Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum der Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
München, Germany

Miriam Schneider

Entwicklungspsychologie und Biologische Psychologie
Psychologisches Institut der Universität Heidelberg
Universität Heidelberg
Heidelberg, Germany

ISBN 978-3-662-57290-0

ISBN 978-3-662-57291-7 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-57291-7

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Auflage 2019

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

© Fotonachweis Umschlag: © darren415 / stock.adobe.com

Springer

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature

Die eingetragene Gesellschaft ist „Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg“

Geleitworte

Foreword

A major public policy experiment is underway in the Americas. Since 2012, 8 US states have legalised recreational cannabis use, Uruguay decided to do so in 2013 and the Canadian government announced that it would do so in 2018. It may take a decade or more for the effects of this policy on public health and societal well-being to become clear by which time it may be difficult to reverse the policy. Given these developments, there has been a heightened interest in evidence on the adverse health effects of recreational cannabis use. A leading group of European researchers with an impressive expertise in the health and psychological effects of cannabis has systematically summarised the findings from major reviews of the research literature on the adverse effects of nonmedical cannabis use. They have used transparent processes to identify relevant reviews, outlined the evidential standards they have used in evaluating these reviews and they have synthesized the evidence in ways that policy makers will find useful.

The review confirmed that there is consistent epidemiological and experimental evidence that cannabis use acutely impairs cognitive performance and psychomotor coordination in ways that modestly increase the risk of persons having a car crash if they drive while intoxicated.

The cognitive effects of daily cannabis use over months or years are less clear cut because there have been few longitudinal studies and very fewer studies have examined whether the cognitive effects in long term users are reversed after sustained abstinence. A dependence syndrome is an undoubted risk for anyone who uses cannabis regularly, especially if they do so daily. The risk increases if users initiate in adolescence. Dependence is an underappreciated risk of cannabis use that is sometimes dis-

missed as an artefact of cannabis prohibition in that users only seek treatment to avoid criminal sanctions. This claim is implausible in view of the high rates of treatment seeking for cannabis use problems in the Netherlands which de facto legalised personal use in the 1970s. Cannabis dependence is the pattern of use most often associated with poor mental health, other substance use disorders, and poorer psychosocial outcomes.

The review provides a nuanced analysis of the evidence on whether cannabis use increases the risk of psychosis. It notes that there is a doubling or trebling of risk in daily cannabis users and that this risk is most often expressed in persons with a pre-existing vulnerability e. g. personal or family history of psychotic symptoms. The role of personal history is important risk information for persons with a first degree relative who has a psychosis. Early initiation of cannabis use in adolescence and regular use through adolescence is strongly correlated with poorer educational outcomes, such as early school leaving. This is probably the most socially important psychosocial outcome of cannabis dependence, given the effects that poor educational outcomes have on young adults' life chances. The complication in interpreting the evidence is that the young people who are most likely to initiate use early and become regular cannabis users are at higher risk of educational under-achievement before they use cannabis, because of school difficulties in primary school, childhood conduct disorder or social disadvantage. But there is little doubt that when these young people become regular cannabis users it makes their often poor outlook much worse and increases their risks of persistent social disadvantage in adulthood.

Regular cannabis use in adolescence and young adulthood is also associated with an increased risk of common mental disorders such as anxiety and depression. As the review

notes, there is more uncertainty about whether cannabis plays a causal role in the onset and persistence of these disorders. The risk of these disorders is modestly increased and persons with symptoms of these disorders in adolescence are more likely to use cannabis and alcohol and to develop problematic patterns of use of both drugs. It seems likely that adding a cannabis use disorder to an anxiety or depressive disorder will worsen the outlook for either disorder.

The possible long term adverse health effects of regular cannabis use throughout adulthood are still poorly understood. Under prohibition very few cannabis users engage in daily cannabis use over decades; it has been much more common for them to desist from using cannabis in their mid to late 20s. There are reasons to suspect, given similarities between the constituents of cannabis and tobacco smoke, that daily cannabis smoking over decades may increase the risks of respiratory disease, respiratory cancers and cardiovascular disease. So far the evidence most consistently shows an elevated risk of chronic bronchitis. The findings on COPD and respiratory cancers have been mixed and their interpretation complicated by the fact that most regular cannabis smokers are or have been daily cigarette smokers. An increased cardiovascular risk from cannabis smoking is looking more probable. This is of potentially greater concern given increased cannabis use among older adults for both medical and nonmedical reasons in the USA. The review's findings are broadly congruent with two other similar reviews completed in the past two years by the World Health Organisation (2016) and the United States National Academy of Science (2017). The agreement in their findings is reassuring and

enhances the credibility of all the reviews in light of the incompleteness and ambiguity of the available evidence. Critics of cannabis prohibition have with some justice argued that in the past equivocal evidence that recreational cannabis use can harm users has been over-interpreted. The repeal of prohibition raises a different set of interpretative risks: over-estimating the medical benefits of cannabis to hasten the legalisation of recreational use; and under-estimating the risks of daily cannabis use, especially when it is initiated in adolescence and continued throughout young adulthood. There is a reasonable concern that the prevalence of daily use will increase after legalisation as will the typical duration of cannabis use. Additional concerns are raised by the proliferation of high potency cannabis extracts in US states that have legalised cannabis. More potent cannabis products are likely to increase the risks of dependence and the adverse effects of cannabis use on the cognitive performance and mental health of young users.

I hope that we can avoid replicating the amnesia about the adverse health effects of alcohol that occurred after the repeal of national alcohol prohibition in the USA when all evidence of harm was dismissed as temperance propaganda. The effective communication to the community of the findings of credible reviews of the scientific literature like that of Eva Hoch and colleagues provides the best prospects of avoiding this undesirable public health outcome.

Wayne Hall

Centre for Youth Substance Abuse Research,
University of Queensland
National Addiction Centre,
Kings College London

Foreword

In this 21st century health care must be delivered by adherence to the highest ethical standards and be informed by sound scientific evidence. Health care professionals must practice medicine in a competent and empathetic manner, respecting patients' needs and beliefs in a spirit of shared-decision making, and must conform to the foundation principle of "first do no harm".

Cannabinoids and medical cannabis in particular have emerged as possible treatments for many illnesses that have to date presented treatment challenges. The human endocannabinoid system functions to maintain homeostasis by counterbalancing the "fight and fly" mechanism. With function to promote calm, sleep and appetite and also reduce pain and inflammation, harnessing these effects with an administered product seems ideal. Although laboratory studies of the effects of cannabinoids has been extensive and promising regarding health and disease, preclinical studies cannot immediately be translated into an expected effect in humans. It is only in recent years that the clinical evidence for effect of cannabis as a therapy has been explored.

Clinicians seek to heal disease and relieve suffering, but for many conditions the current therapeutic toolbox is limited. This is especially true for chronic pain due to a multitude of diseases, various neurological diseases and mental health disorders. It can therefore be understood that patients seek treatment options that may be outside the traditional treatment paradigm. Propelled by reports of thousands of years of medicinal use, the enthusiasm of the media, personal testimonies, as well as an immense corporate financial interest, cannabis has been accepted almost uncritically by the public as well as various jurisdictions worldwide, as a therapeutic option for many conditions. However, the scientific evidence for effect requires careful scrutiny.

This comprehensive review has undertaken this task. The authors have compiled an outstanding document by critically evaluating the published literature that addresses the questions of potential benefits and risks for medical cannabis by use of sound methodology. This overview of systematic reviews will be a foundation for continued work and scientific discussion of cannabis use for medical purposes in the future. Clinical research regarding cannabis has been hampered in the past due to the mostly illegal status of this substance in many countries, and therefore the evidence for both the positive and negative effects in the care of patients is scanty. At this time, the conclusions of this review must be used to guide both clinical practice and the decisions of regulatory authorities.

Examination of the positive effects of cannabis is disappointing. With some report of cannabinoids, but not the herbal preparation, improving nausea and vomiting associated with chemotherapy, there is less evidence for effect in other conditions. Cannabinoids may slightly improve appetite in persons with cancer, and increase weight in those with HIV/AIDS, but at the expense of frequent immediate unpleasant side effects. For all other conditions, including chronic pain, spasticity and mental disorders, the evidence for any substantial effect is lacking. Oftentimes, patients report subjective improvement in symptoms that may not be easily measurable, or may not reach statistical or clinical significance. This was observed for conditions such as spasticity in multiple sclerosis and pain reduction in chronic pain conditions. For all studies, cannabis treatments commonly cause side effects, which are seldom serious, but are often sufficiently severe to warrant discontinuation of treatment. The immediate side effects relate to impairment in cognitive abilities, psychomotor control, especially when driving a vehicle, and acute effects on mental health, including risk of anxiety, exacerbations of manic symptoms, and development of psychosis,

amongst others. The long term risks, especially for therapeutic use by patients, are less clear, but reflecting on information obtained from persons using cannabis recreationally, there is evidence for global effect on memory, development of cannabis dependence and substance abuse disorder, more mental health disease and poorer lifetime educational attainment.

In summary, the studies of the therapeutic effects of cannabis for patients fall short of the threshold for solid science for a number of reasons: studies are mostly of short duration, with some even a few days, whereas the need to treat the conditions proposed are mostly lifelong; there have been various methods of administration; various molecular contents; often heterogeneous diseases within a specific study, and inconsistent outcome measures. Importantly, the risks related to cannabis use have mostly been reported for recreational users, who are younger and in better health than patients with chronic illnesses. Furthermore, there remain many questions regarding the therapeutic and societal effects of cannabis including: for which diseases do we truly have no treat-

ment, what will be the effect of interaction with other drugs, what about particular patient populations such as the elderly, young people or those with long standing chronic disease, and finally the overall societal consequences of use of products with psychoactive effects.

Even although the plant *Cannabis sativa* has been used as a medicinal agent for thousands of years, naive acceptance of anecdote and personal testimony, in the absence of clear scientific evidence, cannot be accepted to justify use in this age. Cannabis is not a panacea for all ills. The importance of evidence-based medicine is at the crux of competent medical practice and has been highlighted in recent decades. Based on the evidence assembled in this review it behoves the medical community to move forward rapidly to study the potential of medicinal cannabis according to current rigorous scientific standards.

Mary-Ann Fitzcharles MB,ChB,
Rheumatologist and Pain Medicine
Physician
McGill University

Foreword

Cannabis is a generic term used for drugs produced from plants and tinctures belonging to the genus *Cannabis* and it is the most widely used recreational substance in Western countries including Europe, North America and Australia. Recreational long-term or heavy use of cannabis has been associated with the development of dependence, chronic bronchitis, and increased risk of chronic psychosis disorders in persons with a predisposition for development of such disorders. The acute effects of short-term cannabis are more controversial and may include impaired memory, impaired motor coordination with an associated increased risk of involvement in motor vehicle accidents, altered judgment and, in high doses, paranoia and psychosis.

Medical cannabis refers to the use of cannabis or cannabinoids as medical therapy to treat disease or alleviate symptoms. Canada and the Netherlands have government-run programs in which specialized companies supply quality-controlled herbal cannabis. In the United States, 23 states and Washington, DC (May 2015), have introduced laws to permit the medical use of cannabis. Within the European Union, medicinal cannabis laws and praxis vary wildly between countries. Recently there is a lot of discussion about the possible benefits of cannabis for therapeutic use, and as always, it is either favoured or opposed by ideological positions rather than by scientific evidence relating to the balance between benefits and risks of taking cannabinoids for therapeutic use. Therefore, it is important to summarize the available evidence to assess in an objective and transparent way the overall risks and possible benefits of taking cannabinoids.

This document provides an evaluation of the benefits and harms of cannabis use in adults by collecting, analysing and critically appraising all relevant studies on this topic. It represents a useful tool for evidence-based decision making and may be particu-

larly helpful to detect signals of unknown adverse effects. Regulatory authorities and organizations with a role of providing guidance on health matters, have an obvious need of aggregated evidence as a basis for making regulatory decisions or for issuing treatment recommendations. This need is particularly compelling in areas with uncertainties in terms of beneficial or harmful effects of competitive treatments, or in terms of economic consequences for the health care systems. In these areas, the promotion of a document like this that summarizes the available evidence, may result in new knowledge to inform regulatory decisions. While individual studies were not able to detect a signal, the pooling process allowed to reach the statistical power required to highlight a difference on the outcomes of interest and particularly for adverse events. The need for more effective and transparent ways to produce better and more relevant research results aimed at improving patients', consumers', policy makers', researchers' and ultimately citizens', decision making has been the key message of the Evidence-Based Movement (EBM) over the last few decades. It is widely accepted that research is a crucial investment to improve patients care, foster innovation, knowledge advancement and social and economic development. Synthesising research should bring better future research by identifying where relevant questions have not been properly addressed, how most common methodological pitfalls occur, and how wastes that take places at different stages of the research process can be avoided. The production of reliable, relevant and accessible evidence seems to be the scope of this work. Nevertheless, the extent to which a review can draw conclusions about the effects of an intervention depends on whether the data and results from the included studies are valid. The quality of the evidence reflects the estimated likelihood that future research could change the direction or magnitude of the estimated intervention effect for a speci-

fic outcome and the population in question. So, an added value of this work has been to highlight that there is insufficient knowledge to determine definitively the level of risk associated with cannabis use and that there is a need of effective action by research bodies to meet the evidence gap and improve the strength of the evidence

underpinning recommendations and guidance on this topic.

Laura Amato

Department of Epidemiology Lazio

Region- ASL Rome1

Co-ordinating Editor Cochrane Drugs and Alcohol Group

Vorwort

Keine Droge führt derzeit zu so intensiven, teilweise leidenschaftlich geführten Diskussionen wie Cannabis. Wie riskant ist der Gebrauch von Cannabis zu Rauschzwecken? Welches Potenzial birgt Cannabis, wenn es als Arznei genutzt wird? Wie sollte gesellschaftlich mit der Substanz umgegangen werden?

Die Cannabisforschung ist eine noch junge Disziplin. Erst Anfang der 1990-er Jahre wurde das sogenannte endocannabinoide System als Teil des menschlichen Nervensystems entdeckt. Dies verbesserte unser Verständnis über die Wirkung der Cannabinoide, der Inhaltsstoffe der Hanfpflanze Cannabis sativa. Das körpereigene Cannabissystem ist in seiner Komplexität jedoch längst noch nicht vollständig erforscht – geschweige denn verstanden. Immer mehr und schneller werden wissenschaftliche Informationen zum Thema Cannabis verfügbar. Das macht die Datenlage für Experten wie Laien schwer überschaubar.

Um den internationalen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Potenzial und den Risiken von Cannabinoiden der letzten 10 Jahre zusammenzufassen und zu bewerten, hat das Bundesministerium für Gesundheit diese nun vorgelegte Expertise in Auftrag gegeben. Über 18 Monate lang haben wir eine „State-of-the-Art“-Literaturrecherche in fünf internationalen Datenbanken durchgeführt. Unser Anliegen war es, dabei systematisch, transparent, nachvollziehbar und an den höchsten methodischen Standards orientiert vorzugehen.

Erfreulicherweise unterstützen 30 nationale und internationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dieses „Mammutprojekt“. Als Autoren oder methodische Berater stellten sie ihre Fachkenntnis ehrenamtlich

zur Verfügung. Unser aller Bestreben war es, aus der Fülle der vorliegenden Studien inhaltlich angemessene, objektive Aussagen abzuleiten. Wissenschaftliche Kriterien wurden hierbei zugrunde gelegt, potenzielle Interessenkonflikte vor Studienbeginn erfasst und ausgeschlossen.

Die neue Cannabisexpertise liefert Erkenntnisse über unterschiedlich ausgeprägte Effekte von Cannabinoiden. Die aufgedeckten Risiken des Cannabiskonsums zum Freizeitgebrauch können künftig für eine gezieltere Prävention, Früherkennung und Behandlung genutzt werden. Im Bereich der medizinischen Anwendung von Cannabis kann die dargelegte Evidenz der Entwicklung von Behandlungsempfehlungen dienen. An Stellen, wo sich Inkonsistenzen oder Wissenslücken zeigen, wurden auch Desiderate für Forschungsvorhaben ausgesprochen. Kein Bestandteil der Expertise war die juristische Bewertung der Substanz Cannabis. Möglicherweise können die evidenzbasierten Ergebnisse jedoch dazu beitragen, die gesellschaftliche Diskussion zu versachlichen.

Dieses Projekt ist mit großem Engagement, Zeitaufwand und Herzblut der Beteiligten entstanden. Ihnen sei an dieser Stelle sehr herzlich dafür gedankt! Besonders hervorgehoben werden sollen Angelika Heimann und Ingrid Weber (beide Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim) und die Lektorin Michaela Mallwitz für ihre hochprofessionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Buches. Mögen viele Menschen von ihm profitieren!

Eva Hoch – für die Projektgruppe

München im Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

	Geleitworte	V
	Vorwort	XI
	Mitarbeiterverzeichnis	XVII
	Abkürzungen	XXI
1	Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem	1
	<i>Miriam Schneider, Eva Hoch, Roland Simon, Tim Pfeiffer-Gerschel, Ludwig Kraus, Winfried Häuser, Beat Lutz</i>	
1.1	Cannabis:	
	Botanische, kulturelle und historische Aspekte	2
1.2	Wirkweise von Cannabis:	
	Aufbau und Funktion des Endocannabinoidsystems	3
1.3	Cannabinoide	17
1.4	Cannabis im Freizeitgebrauch: Epidemiologie, Konsumformen, Behandlung ...	20
1.5	Cannabis als Medizin	26
1.6	Literatur	31
2	Methode des systematischen Reviews	37
	<i>Eva Hoch, Miriam Schneider, Johannes Kabisch, Rupert von Keller, Michael Höfler, Chris Maria Friemel</i>	
2.1	Ziel der Arbeit	38
2.2	Konzeption und Reviewprozess	38
2.3	Systematische Literaturrecherche	45
2.4	Studienauswahl, Bewertung und Datenerfassung	53
2.5	Datensynthese, Interpretation und Beantwortung der Fragestellung	57
2.6	Interessenkonflikt	58
2.7	Limitationen	59
2.8	Publikation, Implementation, Aktualisierung	59
2.9	Kausale Effekte und Bias in deren Schätzung	60
2.10	Literatur	62
3	Cannabiskonsum zum Freizeitgebrauch	65
	<i>Miriam Schneider*, Chris Maria Friemel*, Rupert von Keller, Kristina Adorjan, Udo Bonnet, Alkomiet Hasan, Derik Hermann, Joseph Kambeitz, Dagmar Koethe, Ludwig Kraus, F. Markus Leweke, Beat Lutz, Liane Paul, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Michael Schäfer, Sophia Schmieder, Roland Simon, Martin Storr, Eva Hoch</i>	
3.1	Kognition	66
3.2	Somatische Folgen	95
3.3	Psychosoziale Folgen	129
3.4	Fahrsicherheit und Verkehrsverhalten	148

3.5	Cannabisbezogene Störungen	159
3.6	Psychotische Störungen	189
3.7	Affektive Störungen und Angststörungen	213
3.8	Synthetische Cannabinoide	232
3.9	Literatur	243
4	Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cannabisarznei	265
	<i>Eva Hoch, Miriam Schneider, Rupert von Keller, Chris Maria Friemel, Udo Bonnet, Peter Falkai, Alkomiet Hasan, Winfried Häuser, Burkhard Hinz, Luise Jakob, Johannes Kabisch, Ludwig Kraus, Dominik Niemann, Frank Petzke, Oliver Pogarell, Ulrich Preuss, Lukas Radbruch, Nina Sarubin, Kathrin Schacherbauer, Michael Schäfer, Martin Storr, Rupert von Keller, Chris Maria Friemel</i>	
4.1	Chronischer Schmerz	266
4.2	Spastizität bei multipler Sklerose und Paraplegie	296
4.3	Übelkeit, Erbrechen und Appetitstimulation	306
4.4	Gastroenterologische, neurodegenerative, neuroinflammatorische und andere neurologische Erkrankungen	329
4.5	Psychische Störungen	358
4.6	Cannabiskonsum und Selbstmedikation	397
4.7	Literatur	414
	Anhang	427
	Glossar	428
A1	Studienprotokoll (PROSPERO-Registrierung)	437
A2	Deklaration der Interessenkonflikte aller Beteiligten	444
A3	Musterformular „PRISMA Flow Charts“	445
A4	Musterformular „SIGN-Checkliste“	446
A5	Musterformular „ROBIS-Checkliste“	448
A6	Musterformular „Tabelle der Evidenzgrade“	451
	Literatur	452
	Stichwortverzeichnis	453

Mitarbeiterverzeichnis

Autorinnen und Autoren

Adorjan, Kristina, Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Kristina.Adorjan@med.uni-muenchen.de

Bonnet, Udo, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie
und Psychosomatik
Evangelisches Krankenhaus Castrop-
Rauxel
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Universität Duisburg-Essen
Grutholzallee 21
44577 Castrop-Rauxel
Deutschland
u.bonnet@evk-castrop-rauxel.de

Falkai, Peter, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Peter.Falkai@med.uni-muenchen.de

Friemel, Chris Maria, Dr.

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
chris.friemel@med.uni-muenchen.de

Hasan, Alkomiet, Priv.-Doz. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Alkomiet.Hasan@med.uni-muenchen.de

Häuser, Winfried, Prof. Dr.

Klinik für Innere Medizin 1
(Gastroenterologie, Hepatologie,
Onkologie, Stoffwechsel- und
Infektionskrankheiten, Psychosomatik)
Klinikum Saarbrücken gGmbH
Winterberg 1
66119 Saarbrücken
Deutschland
whaeuser@klinikum-saarbruecken.de

Hermann, Derik, Prof. Dr.

Klinik für Abhängiges Verhalten und
Suchtmedizin
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
J 5
68159 Mannheim
Deutschland
Derik.Hermann@zi-mannheim.de

Hinz, Burkhard, Prof. Dr.

Institut für Pharmakologie und
Toxikologie
Universität Rostock
Schillingallee 70
18057 Rostock
Deutschland
Burkhard.Hinz@med.uni-rostock.de

Hoch, Eva, Priv.-Doz. Dr.

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
eva.hoch@med.uni-muenchen.de

Höfler, Michael, Dr.

Institut für Klinische Psychologie und
Psychotherapie
Technische Universität Dresden
Chemnitzer Straße 46a
01187 Dresden
Deutschland
michael.hoefler@tu-dresden.de

Jakob, Luise

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Luise.Jakob@med.uni-muenchen.de

Kabisch, Johannes, B.Sc.

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Johannes.Kabisch@gmx.de

Kambeitz, Joseph, Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Joseph.Kambeitz@med.uni-muenchen.de

Koethe, Dagmar, Prof. Dr.

Brain and Mind Centre
The university of Sydney
94 Mallett Street
Camperdown
NSW 2050
Australia
dagmar.koethe@sydney.edu.au

Kraus, Ludwig, Prof. Dr.

IFT Institut für Therapieforchung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
Kraus@ift.de

Lewecke, F. Markus, Prof. Dr.

Brain and Mind Centre
The university of Sydney
94 Mallett Street
Camperdown
NSW 2050
Australia
markus.lewecke@sydney.edu.au

Lutz, Beat, Prof. Dr.

Institut für Physiologische Chemie
und Deutsches Resilienz Zentrum
Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 6
55128 Mainz
Deutschland
blutz@uni-mainz.de

Niemann, Dominik

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
dominik.niemann@gmx.de

Paul, Liane, Dr.

Institut für Rechtsmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität
München
Forensische Toxikologie
Nußbaumstraße 26
80336 München
Deutschland
Liane.Paul@med.uni-muenchen.de

Petzke, Frank, Prof. Dr.

Universitätsmedizin Göttingen
Schmerz-Tagesklinik und -Ambulanz,
Zentrum Anästhesiologie, Rettungs- und
Intensivmedizin
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Deutschland
frank.petzke@med.uni-goettingen.de

Pfeiffer-Gerschel, Tim, Dr.

IFT Institut für Therapieforschung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
Pfeiffer-Gerschel@ift.de

Pogarell, Oliver, Prof. Dr.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
Oliver.Pogarell@med.uni-muenchen.de

Preuss, Ulrich, Prof. Dr.

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
VITOS-Klinik
Austraße 40
35745 Herborn
Deutschland
Ulrich.Preuss@vitos-herborn.de

Radbruch, Lukas, Prof. Dr.

Universitätsklinikum Bonn
Klinik für Palliativmedizin
Sigmund-Freud-Str. 25
53127 Bonn
Deutschland
lukas.radbruch@ukbonn.de

Sarubin, Nina, Prof. Dr.

Hochschule Fresenius
Infanteriestraße 11a
80797 München
Deutschland
nina.sarubin@hs-fresenius.de

Schacherbauer, Kathrin

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
kathrin.schacherbauer@gmx.de

Schäfer, Michael, Prof. Dr.

Klinik für Anästhesiologie mit
Schwerpunkt op. Intensivmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow Klinikum
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin
Deutschland
micha.schaefer@charite.de

Schmieder, Sophia

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus
Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
sophiaschmieder@yahoo.com

Schneider, Miriam, Priv.-Doz. Dr.

Entwicklungspsychologie und Biologische
Psychologie
Psychologisches Institut der Universität
Heidelberg
Universität Heidelberg
Hauptstraße 47-51
69115 Heidelberg
Deutschland
miriam.schneider@mailbox.org

Simon, Roland

IFT Institut für Therapieforschung
Leopoldstraße 175
80804 München
Deutschland
RolandRSimon@t-online.de

Storr, Martin, Prof. Dr.

Gesundheitszentrum
Medizinisches Versorgungszentrum
Gauting-Starnberg
Bahnhofstraße 30
82131 Gauting
Deutschland
GIDoc@gmx.de

von Keller, Rupert, Dr.

Forschungsgruppe Cannabinoide
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Klinikum der Universität München
Campus Innenstadt
Nußbaumstraße 7
80336 München
Deutschland
rupert.vonkeller@gmail.com

Wissenschaftliche und methodische Beratung

Alferink, Judith, Priv.-Doz. Dr.

Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Albert-Schweitzer-campus 1 Gebäude A9
48149 Münster
judith.alferink@ukmuenster.de

Copeland, Jan, Prof. Dr.

Cannabis Information and Support (CIS)
21 Cassandra Ave
PO Box 257
Australien
profj@ciscopeland.com

Ferri, Marica, Dr.

Head of Sector – Best Practices,
Knowledge Exchange And Economic
Issues Consequences, Responses And Best
Practices Unit
European Monitoring Centre for Drugs
and Drug Addiction (EMCDDA)
Praça Europa 1, 1249-289
Lissabon
Portugal
marica.ferri@emcdda.europa.eu

Fowler, Christopher, Professor

Department of Pharmacology and
Clinical Neuroscience
Umeå University
Building 2B
University Hospital
SE-90187 Umeå
Sweden
cf@pharm.umu.se

Abkürzungen

2-AG	2-Arachidonylglycerol	COMPACT	Computerized Attention and Concentration Tests
5-HA-Rezeptor	Hydroxytryptaminrezeptor	COX	Cyclooxygenase
95% KI	95%-Konfidenzintervall	CPT	Continuous Performance Test
ABACADAE-Design	A: „Konsumieren wie gewöhnlich“-Bedingungen; B–E: Cannabis-Abstinenzbedingungen	CREB	cAMP response element-binding protein
ABDH 6	alpha/beta-Hydrolase domain containing 6	CRPS	“complex regional pain syndrome” (komplexes regionales Schmerzsyndrom)
ACC	anteriorer cingulärer Kortex	CTT	Critical Tracking Task
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom	CVLT	California Verbal Learning Test
AEA	Anandamid (Arachidonsäure-derivat)	d	Cohen’s d (Maß der Effektstärke)
Aids	“acquired immune deficiency syndrome” (erworbenes Immundefizienzsyndrom)	DAT	Divided Attention Test
ANOVA	Analysis of Variance	DBD	diastolischer Blutdruck
aOR	„adjusted“ Odds Ratio	df	“degrees of freedom” (Freiheitsgrade)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	DLPFC	dorsolateraler präfrontaler CKortex
BMG	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)	DMARD	“disease-modifying anti-rheumatic drug”
BMI	Body-Mass-Index	DRUID Project	Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines
cAMP	“cyclic adenosine phosphate” (zyklisches Adenosinmonophosphat)	DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	EAE	Autoimmun-Enzephalomyelitis
CB1/CB 2	Cannabis-1-Rezeptor, Cannabis-2-Rezeptor	eCB-System	endogenes Cannabinoidsystem
CBC	Cannabichromen	ed	„embryonic day“ (Tag der Embryonalentwicklung)
CBD	Cannabidiol	ESPAD	European School Survey Project on Alcohol and other Drugs
CBDV	Cannabidivarin	FAAH	Fatty-Acid-Amide-Hydrolase (Fettsäureamid-Hydrolase)
CBG	Cannabigerol	FEV₁	Expirationssekundenvolumen
CBN	Cannabinol	fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
CBV	Cannabivarin	GABA	Gamma-Aminobuttersäure, γ -Aminobuttersäure
CCT	Critical Tracking Task	GHB	Gamma-Hydroxibuttersäure
CERQual	Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research	GnRH	“Gonadotropin-„releasing“ hormone”
CHDS	Christchurch Health and Development Study	GPR55	Orphan“-G-Protein-gekoppelter Rezeptor
CINV	chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
CNR 1	Cannabis-1-Rezeptor	HF	Herzfrequenz

HIV	„human immunodeficiency virus“	NADA	N-Arachidonoyl-Dopamin
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	NESARC-Studie	National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
HPG	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems	NINCDS-ADRA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
IMPACT	Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials	NINCDS-AIREN	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
IOP	intraokulärer Druck	NK1-Rezeptor	Neurokininrezeptor
IQ	Intelligenzquotient	NNH	„number needed to harm“
I-QOL	Incontinence-Quality of Life (Inkontinenz Lebensqualität)	NNTB	„number Needed To Treat for additional benefit“
KI	Konfidenzintervall	NNTH	„number Needed To Treat for additional harm“
LBW	„low birth weight“	NPS	neue psychoaktive Substanzen
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München	NSAID	„non-steroidal anti-inflammatory drug“ (nichtsteroidaler Entzündungshemmer)
LoE	Level of Evidence	OAB	„overactive bladder“ (überaktive Blase)
MA	Metaanalyse	OBC	„overall bladder condition“ (Gesamtsituation der Blase)
MAGL	Monoacylglycerol-Lipase	OCEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
MAP-Kinase	„mitogen-activated“ Protein-kinase	OEA	Oleylethanolamid
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen	OR	Odds-Ratio
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin (MDMA)	p	„probability-value“ (Koeffizient der Signifikanz)
MDMB-CHMICA	Methyl[2-[1-(cyclohexylmethyl)-1H-indol-3-carboxamido]-3,3-dimethylbutanoat]	PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	PBO-Gruppe	Placebo-Gruppe
mPFC	medialer Präfrontalkortex	PEA	N-Palmitoylethanolamid
MPU	medizinisch-psychologische Untersuchung	PET	Positronen-Emissions-Tomographie
mRNA	„messenger RNA“ (Boten-RNA)	PFC	präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie	PICO	Patients/Interventions/Comparisons/Outcomes
MS	multiple Sklerose	PKA	Proteinkinase A
MSN	„medium spiny neurons“	POMC-Gen	Pro-opiomelanocortin-Gen
MUSP	Mater-University of Queensland Study of Pregnancy and Outcomes	PPAR	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor
n	Anzahl der Elemente in der Stichprobe		
NAB	Nabilone-Gruppe		
NAc	Nucleus accumbens		

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
PROSPERO	International Prospective Register for Systematic Reviews	SPM	Raven's Standard Progressive Matrices
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung	SR	systematisches Review
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test	TAO	Thromboangiitis obliterans (Buerger-Syndrom)
rCBF	„reduction of cerebral blood flow“ (Reduktion des regionalen zerebralen Blutflusses)	TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
RCT	„randomized-controlled trial“	THC	Tetrahydrocannabinol
RD	„risk difference“	THC-COOH	THC-Metabolit 11-nor-9-Carboxy-Tetrahydrocannabinol
ROBIS	„risk of bias in systematic reviews“	THCV	Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin
RR	„relative risk“	TOSSA	Sustained Selective Attention Test
SAD-CBD	Sweet Afghani Delicious Cannabidiol	TRPV1	„transient receptor potential vanilloid receptor type 1“
SAD-PLAC	Sweet Afghani Delicious Placebo	UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
SAE	„severe adverse event“ (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)	UTI	„urological tract infection“ (Infektion des Harntraktes)
SC	synthetisches Cannabinoid	VAHCS	Victorian Adolescent Health Cohort Study
SDB	systolischer Blutdruck	VTA	ventrales tegmentales Areal
SDM	Zahlen-Symbol-Test	WMS	Wechsler Memory Scale
SE	„standard error“ (Standardfehler)	ZNS	zentrales Nervensystem
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Δ^8-THC	Delta 8-Tetrahydrocannabinol, Cannabinol
SMD	standardisierte mittlere Differenz	Δ^9-THC	Delta 9-Tetrahydrocannabinol

Cannabis, Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem

*Miriam Schneider, Eva Hoch, Roland Simon, Tim Pfeiffer-Gerschel,
Ludwig Kraus, Winfried Häuser, Beat Lutz*

- 1.1 Cannabis: Botanische, kulturelle und historische Aspekte – 2**
- 1.2 Wirkweise von Cannabis:
Aufbau und Funktion des Endocannabinoidsystems – 3**
- 1.3 Cannabinoide – 17**
- 1.4 Cannabis im Freizeitgebrauch:
Epidemiologie, Konsumformen, Behandlung – 20**
- 1.5 Cannabis als Medizin – 26**
- 1.6 Literatur – 31**

1.1 Cannabis: Botanische, kulturelle und historische Aspekte

Miriam Schneider, Eva Hoch

Die Nutzung der Hanfpflanze (*Cannabis L.*) und ihrer Produkte durch den Menschen zu religiösen und medizinischen Zwecken, aber auch wegen ihrer euphorischen und entspannenden Wirkung, reicht tausende von Jahren zurück. Der Hanf gehört ebenso wie die Gattung *Humulus* (Hopfen) der Familie der *Cannabaceae* (Hanfgewächse) an. Die Anzahl der Arten in der Gattung Cannabis wurde lange diskutiert und bleibt weiterhin umstritten. Gegenstand der Debatte war die Frage, ob *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* und *Cannabis ruderalis* jeweils eigene Arten darstellen. Aktuell wird meist eine einzige vielfältige Art (*Cannabis sativa L.*) mit verschiedenen Variationen angenommen, andere Forscher plädieren dagegen für eine Unterteilung in zwei getrennte Arten (*Cannabis sativa* und *Cannabis indica*) (Laursen 2015; ElSohly et al. 2017; Russo 2007).

Ursprünglich stammt die Hanfpflanze aus Zentralasien, ist aber heute in fast allen warmen und gemäßigten Zonen der Erde verbreitet. Die einjährige Pflanze bildet nur einen Stiel aus, der eine Höhe von bis zu 5 m erreichen kann. Die krautige Hanfpflanze ist diözisch (zweihäusig). Die weibliche Pflanze (Hanfhenne) ist größer, dichter belaubt und später reif als die männliche Form, die als Femelhanf bezeichnet wird.

Aufgrund der vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten von Cannabis verwundert es nicht, dass der Hanf die wohl älteste Nutzpflanze des Menschen sein dürfte, die nicht (ausschließlich) der Ernährung dient. Den ältesten archäologischen Beweis für die Verwendung von Cannabis lieferte ein 10.000 Jahre altes Hanfseil aus dem Stiel der Pflanze, welches in Taiwan gefunden wurde (Laursen 2015).

Präparationen der Hanfpflanze (im Folgenden als „Cannabis“ bezeichnet) gehören zu den ältesten Rauschmitteln und besitzen eine lange Tradition als Nutz- und Heilpflanze. Schriftliche Hinweise auf eine solche psychotrope und/oder therapeuti-

sche Nutzung von Cannabispräparaten (z. B. aus China, Indien, Ägypten) reichen teilweise über 4000 Jahre zurück (Friedman und Sirven 2017; Russo 2007).

Die häufigsten Formen von pflanzlichem Cannabis sind

- die getrockneten Blüten und Blätter der weiblichen Hanfpflanze (Marihuana, umgangssprachlich: „Gras“) und
- das aus dem Harz der Blütenstände gewonnene, meist zu bräunlich-grünen Platten gepresste Haschisch („Dope“, „Shit“).

Selten wird Cannabisöl in Nahrungsmitteln ingestiert (Hoch et al. 2015).

Die Hanfpflanze enthält über 500 Substanzen, von denen über 100 den Cannabinoiden zugeordnet werden, welche durch ihre Interaktion mit dem Endocannabinoidsystem (s. ► Abschn. 1.2) die psychoaktiven und/oder therapeutischen Effekte von Cannabis vermitteln. Daneben finden sich zudem in der Pflanze noch weitere Nicht-Cannabinoide, wie z. B. Terpenoide, Flavonoide und Stickstoffverbindungen (ElSohly et al. 2017).

Die Einschätzung der Potenz von Cannabis erfolgt gängigerweise anhand des Gehalts eines der bedeutendsten pflanzlichen Cannabinoide: das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). Der THC-Gehalt ist dabei bei Marihuana am niedrigsten, höher im Harz, und am höchsten im Cannabisöl. Einen hohen THC-Gehalt weist zudem noch Sinsemilla auf. Hierbei handelt es sich um unbefruchtete weibliche Blütenstände. Zusätzlich von Bedeutung für die Risikobewertung beim Freizeitgebrauch sowie des Wirkprofils bei medizinischer Nutzung von Cannabispräparaten ist auch deren Gehalt bezüglich des Cannabinoids Cannabidiol (CBD), welches teilweise den Effekten von THC entgegenwirkt (Swift et al. 2013; ElSohly et al. 2016) (für eine detaillierte Beschreibung der Cannabinoide und ihrer Wirkweise s. ► Abschn. 1.3)

Eine Metaanalyse über Veränderungen des THC-Gehalts von 1979–2009 berichtete über einen signifikanten Anstieg der Cannabispotenz für Europa und die USA (Cascini et al. 2012). Dieser globale Trend für eine weitere Zunahme der Cannabispotenz bei einer zusätzlichen Reduktion von Cannabidiol (CBD) und damit der Verschiebung

der CBD:THC-Verhältnis zugunsten von THC, bestätigt sich auch in weiteren aktuellen Studien, beispielsweise für die USA (ElSohly et al. 2016), Australien (Swift et al. 2013), Frankreich (Dujourdy und Besacier 2017) und Italien (Zamengo et al. 2015).

1.2 Wirkweise von Cannabis: Aufbau und Funktion des Endocannabinoidsystems

Miriam Schneider, Beat Lutz

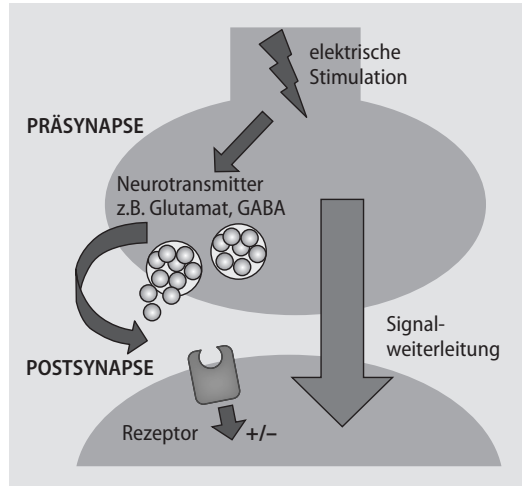
1.2.1 Signalübertragung im Nervensystem

Informationsweiterleitung und Kommunikation zwischen Nervenzellen (Neurone) beinhalten zwei Vorgänge:

- die elektrische Signalübertragung und
- die chemische Signalübertragung.

Die Betrachtung dieser Vorgänge kann im Zellkörper (Soma) des Neurons beginnen, dort, wo die verschiedenen eintreffenden Nervenimpulse zusammengeführt werden. Typischerweise werden von dort dann die „verarbeiteten“ Nervenimpulse über die Nervenfasern (Axone) bis zum Ende des Axons geleitet. Um die weitere Erregungsweiterleitung zu ermöglichen, muss die Erregung nun an die nächste Nervenzelle – genauer gesagt ihre Dendriten – weitergegeben werden. Dies geschieht an den Verbindungsstellen, den Synapsen. Diese bestehen aus dem Endköpfchen des Axons der Senderzelle (Präsynapse) und dem Endköpfchen des Dendriten der Empfängerzelle (Postsynapse). Den Raum zwischen Prä- und Postsynapse nennt man synaptischen Spalt.

Um die Informationsübertragung zwischen den Neuronen regulieren zu können, gibt es zwischen den Nervenzellen chemische Botenstoffe (Neurotransmitter). Erreicht ein Signal das Ende einer Nervenzelle, werden dort Neurotransmitter ausgeschüttet, die daraufhin zur postsynaptischen Seite diffundieren, um an spezifische Bindungsstel-



■ **Abb. 1.1** Vereinfachte Darstellung der Signalübertragung an einer Synapse. Durch elektrische Stimulation (Aktionspotential) kommt es zur Freisetzung von Neurotransmittern. Diese aktivieren an der postsynaptischen Seite spezifische Bindungsstellen (Rezeptoren), welche aktivierende oder hemmende Effekte auslösen können

len, sogenannte Rezeptoren, binden und diese aktivieren zu können. Abhängig vom Neurotransmitter und Rezeptor wird eine Aktivierung oder Hemmung der postsynaptischen Zelle bewirkt. Dieser Übertragungsweg ist zwar etwas langsamer als die elektrische Weiterleitung im Axon, ermöglicht aber durch den Einsatz unterschiedlicher Neurotransmitter die Modulation des Signals und somit des Informationsgehalts (s. ■ Abb. 1.1).

1.2.2 Das Endocannabinoidsystem

Ähnlich wie viele psychoaktive Substanzen und Drogen sind die Inhaltsstoffe der Hanfpflanze *Cannabis sativa* – die Cannabinoide – in der Lage, körpereigene Signalsysteme unseres Nervensystems zu beeinflussen. Das System, um welches es sich hier im Speziellen handelt, ist ein Signalsystem mit bestimmten Funktionen und weitreichender Verbreitung sowohl im Nervensystem wie auch im gesamten Körper: das körpereigene Cannabinoidsystem, genannt Endocannabinoidsystem (eCB-System).

Da dieses wichtige Signalsystem erst im Zusammenhang mit der Forschung über die Wirkweise der Inhaltsstoffe von Cannabispräparaten entdeckt wurde, diente die Hanfpflanze, *Cannabis sativa*, auch als Namensgeber. Das System fungiert als wichtiger Neuromodulator – ist also in der Lage, die Aktivität anderer Neurotransmittersysteme zu beeinflussen, und dient damit der Erhaltung der Homöostase im Nervensystem (Kano et al. 2009; Lutz et al. 2015; Katona und Freund 2012). Es umfasst spezifische Bindungsstellen und endogene Liganden sowie deren auf- und abbauende Enzyme. Interessanterweise ist das eCB-System phylogenetisch schon sehr alt und findet sich auch sehr weit verbreitet im Tierreich (z. B. bei allen Säugern, bei Vögeln, Amphibien, Fischen etc.) (Elphick 2012).

Cannabinoidrezeptoren

Cannabinoide entfalten ihre Wirkung im Zentralnervensystem (ZNS) und im Körper über spezifische Bindungsstellen, die sogenannten Cannabinoidrezeptoren (CB-Rezeptoren). Zwei dieser Bindungsstellen, CB1 und CB2, wurden bisher identifiziert und ausführlich charakterisiert – weitere Rezeptoren werden diskutiert. Der CB1-Rezeptor wurde zuerst bei Nagern entdeckt (Devane et al. 1988) und 1990 sequenziert (Matsuda et al. 1990), der CB2-Rezeptor wurde später in Immunzellen gefunden (Munro et al. 1993).

Beide Rezeptoren sind sogenannte Gi/o-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit 7 Transmembrandomänen.

Ursprünglich nahm man an, dass der CB1-Rezeptor primär auf Nervenzellen im Gehirn und der CB2-Rezeptor ausschließlich in der Peripherie, in Immunzellen, lokalisiert sei. Diese Annahme gilt aber nach dem heutigen Forschungsstand als nicht mehr aktuell, und man geht heute davon aus, dass beide Rezeptoren sowohl im ZNS als auch in der Peripherie zu finden sind (Hu und Mackie 2015; Kano et al. 2009).

CB1-Rezeptoren

Der zunächst bei der Ratte identifizierte CB1-Rezeptor besteht aus 473 Aminosäuren, das menschliche Homolog hierzu aus 472 Aminosäuren. Die Rezeptoren weisen zwischen den Spezies eine Ver-

gleichbarkeit der Aminosäuresequenz von 97–99% auf (Kano et al. 2009).

Der CB1-Rezeptor gehört mit zu den am häufigsten exprimierten Rezeptoren im Säugerhirn.

- Hohe Dichten an CB1-Rezeptorprotein finden sich hier weit verteilt, insbesondere in
 - den Basalganglien,
 - der Substantia nigra,
 - dem Hippocampus,
 - dem Riechkolben (Bulbus olfactorius) und
 - dem Kleinhirn (Cerebellum).
- Moderate Dichten zeigen sich in der Großhirnrinde (Cortex cerebri) und in weiteren Regionen des Vorderhirns, wie beispielsweise im Septum, der Amygdala, dem Hypothalamus, aber auch den parabrachialen Kernen des Hirnstamms, dem Nucleus solitarius und im Hinterhorn des Rückenmarks (Kano et al. 2009; Lu und Mackie 2016).
- Eine vergleichsweise geringe CB1-Rezeptordichte findet sich in Gehirnarealen mit hoher Relevanz für lebenshaltende Prozesse, wie beispielsweise der Medulla oblongata im Hirnstamm.

Daher ergeben sich für den Konsum von Cannabispräparaten im Vergleich zu anderen Drogen auch geringe Mortalitätsraten, da Cannabinoide z. B. keine Hemmung der Atemregulation auslösen können wie Opioide (Hu und Mackie 2015).

Die Hauptzahl der CB1-Rezeptoren findet sich auf Axonendigungen, das Vorkommen auf den Zellkernen von Neuronen wurde aber ebenfalls gezeigt. Interessanterweise variiert die Expressionsstärke der CB1-Rezeptoren stark zwischen verschiedenen Zelltypen und auch Gehirnregionen. Insbesondere die regionsabhängige, abweichende Expression von CB1-Rezeptoren auf Neuronen der bedeutendsten hemmenden (γ -Aminobuttersäure, GABA) und erregenden (Glutamat) Neurotransmitter des ZNS fand bisher viel Beachtung in der Forschung und reflektiert die Komplexität und Variabilität der Funktionen des eCB-Systems (Übersicht in Hu und Mackie 2015; Garcia et al. 2016a; Lutz et al. 2015). Neben der neuronalen Expression, die lange Zeit im Vordergrund stand, gewinnt inzwischen auch die Expression auf Gliazellen immer mehr an Bedeutung, da CB1-Rezep-

toren auf Astrozyten und Mikroglia nachgewiesen werden konnte (Busquets-Garcia et al. 2017; Hu und Mackie 2015).

Neben dem weitläufigen zentralnervösen Vorkommen finden sich CB1-Rezeptoren zudem auch weit verbreitet in der Peripherie (Maccarrone et al. 2015). Nachgewiesen wurden die Rezeptoren u. a. in folgenden Organ(system)en (Galiegue et al. 1995; Kendall und Yudowski 2016; Garcia et al. 2016a): der Nebenniere, Fettzellen, dem Herz, der Lunge, der Leber, der Milz, dem Pankreas, dem Gastrointestinaltrakt, im Mund, im Auge, in der Haut, in der Prostata, dem Uterus, den Ovarien, den Hoden, im Knochen, dem Gefäßendothel und weiteren Geweben.

Bei CB1-Rezeptoren findet, ähnlich wie bei anderen G-Protein gekoppelten Rezeptoren, oftmals eine Paarbildung – eine sogenannte Rezeptordimerisierung oder -oligomerisierung – statt. Es konnte gezeigt werden, dass CB1-Rezeptoren im Gehirn meist homodimere Komplexe bilden (Mackie 2005; Smith et al. 2010). Darüber hinaus können CB1-Rezeptoren aber auch heterodimere Komplexe mit anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren formen, wie z. B. dopaminerge D2-, μ , κ und δ -Opioid-, Adenosin-A2A- und Serotonin-5-HT_{2A} Rezeptoren (Smith et al. 2010; Vinals et al. 2015).

CB2-Rezeptoren

Es handelt sich hier ebenfalls um einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, dessen 360-Aminosäuren-Sequenz beim Menschen allerdings nur zu 44% mit der des CB1-Rezeptors übereinstimmt. Der CB2-Rezeptor der Ratte gibt es 2 Varianten, und kodiert für ein Protein mit 360 oder 410 Aminosäuren (Kano et al. 2009).

CB2-Rezeptoren finden sich hauptsächlich in Zellen des Immunsystems, hier insbesondere in hoher Dichte in Makrophagen, CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten. Daneben wurden CB2-Rezeptoren auch in Mikroglia nachgewiesen, welche gewissermaßen als Immunzellen des Gehirns fungieren, und hier in der Lage sind, die Migration und Infiltration dieser Art von Gliazellen in Areale mit akut ablaufenden Entzündungs- und Degenerations-

prozessen zu modulieren (Atwood und Mackie 2010).

Daneben finden sich Hinweise auf die Expression von CB2 in vielen weiteren Geweben, wie z. B.

Endothelzellen der Lunge, vaskulären Strukturen, Milz, Haut, Knochen (Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten), Gastrointestinaltrakt, in Organen und Gewebe mit reproduktiver Funktion (z. B. Spermatogonien, Plazenta, Ovarien, Oozyten), im enterischen (Darm-) Nervensystem (Übersicht in Atwood und Mackie 2010; Lu und Mackie 2016; Fügedi et al. 2014), und nach neueren Erkenntnissen auch in Nervenzellen – bisher u. a. detektiert in: Zerebellum, Hippokampus, Hirnstamm, ventralem tegmentalem Areal (VTA), Thalamus und Hypothalamus (Atwood und Mackie 2010; Zhang et al. 2014; Stempel et al. 2016).

Komplikationen und Unklarheiten über den Nachweis des CB2-Rezeptors in Nervenzellen ergaben sich lange Zeit u. a. durch die geringe Expressionsdichte im Vergleich zu CB1-Rezeptoren sowie der Verwendung unspezifischer Antikörper. Zudem erhöht sich offenbar das Vorkommen an CB2-Rezeptoren in Neuronen kurzfristig durch pathologische Bedingungen (z. B. Verletzung des Nervs, neurodegenerative Prozesse) (Atwood und Mackie 2010; Hu und Mackie 2015; Malfitano et al. 2014).

Praktischer Hinweis

- Die Aussagekraft einer Studie zur Expression von CB2 hängt oftmals von den verwendeten Methoden ab – idealerweise sollten hierbei sowohl anatomische als auch genetische, pharmakologische und biochemische Techniken kombiniert werden (Atwood und Mackie 2010; Zhang et al. 2014; Stempel et al. 2016).

Weitere Rezeptoren

Neben den klassischen CB-Rezeptoren – CB1 und CB2 – gibt es weitere Rezeptoren, welche an den Effekten von endogenen und exogenen Cannabinoiden beteiligt zu sein scheinen. Erwähnenswert sind hier unter anderem der Vanilloid-VR1-Rezep-

tor („transient receptor potential vanilloid receptor type 1“; TRPV1), der „Orphan“-G-Protein gekoppelte Rezeptor GPR55, sowie die Peroxisomen-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) (Lu und Mackie 2016; Brown 2007; Zygmunt et al. 1999).

Allerdings wird die Aufnahme dieser Rezeptoren in die CB-Rezeptorfamilie im Feld der Cannabinoidforschung immer noch kontrovers diskutiert. Es ist jedoch klar gezeigt worden, dass z. B. das Endocannabinoid Anandamid an diese Rezeptoren bindet und in der Lage ist, sie zu regulieren.

Liganden

Zu den körpereigenen Liganden – den Endocannabinoiden – zählen unter anderem die Arachidonsäurederivate

- Anandamid (AEA) und
- 2-Arachidonylglycerol (2-AG).

AEA ist ein Partialagonist an beiden CB-Rezeptoren (partielle Agonisten binden die Rezeptoren, aktivieren aber nur unvollständig die nachgeschaltete Signaltransduktionskaskade) und ein voller Agonist für TRPV1, wohingegen 2-AG ein voller Agonist für CB1 und CB2 ist (Kano et al. 2009; Castillo et al. 2012).

Endocannabinoide können aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften nicht wie andere Botenstoffe in Vesikeln gespeichert werden, sondern werden typischerweise bei Bedarf aktivitätsabhängig durch den Anstieg intrazellulärer Kalziumspiegel synthetisiert. Beide Endocannabinoide werden sehr schnell abgebaut, was maßgeblich auf die hydrolytische Wirkung zweier Enzyme – der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH) und der Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) – zurückzuführen ist. FAAH ist hauptsächlich für den Abbau von AEA zuständig, kann aber auch 2-AG abbauen, wohingegen MAGL den Hauptanteil von 2-AG metabolisiert.

Beide Endocannabinoide können aber auch von weiteren Enzymen verstoffwechselt werden, beispielsweise: AEA: NAAA; 2-AG: MAG Kinase, α , β -Hydrolase (ABHD)6 und ABHD12; AEA und 2-AG: Cytochrome P450, Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen (COX)-2 (Blankman und Cravatt 2013; Kano et al. 2009; Pertwee 2014). Eine Besonderheit von 2-AG ist neben seiner Rolle als endogener Ligand im eCB-System seine zusätzliche Beteili-

gung an der Eicosanoidsynthese als hauptsächlicher Arachidonsäurelieferant (Lu und Mackie 2016).

Weitere Stoffe, die als mögliche endogene Liganden im eCB-System diskutiert werden, sind

- Noladin-Äther (2-Arachidonylglyzein-Äther),
- Virodhamin (O-Arachidonylethanolamid),
- der endogene Vanilloidrezeptoragonist *N*-Arachidonoyl-Dopamin (NADA), der in vitro eine Affinität für die CB-Rezeptoren zeigt, sowie
- *N*-Homo- γ -Linolenylethanolamin und
- *N*-Docosatetraenylethanolamin (Buczynski und Parsons 2010; Piomelli 2003).

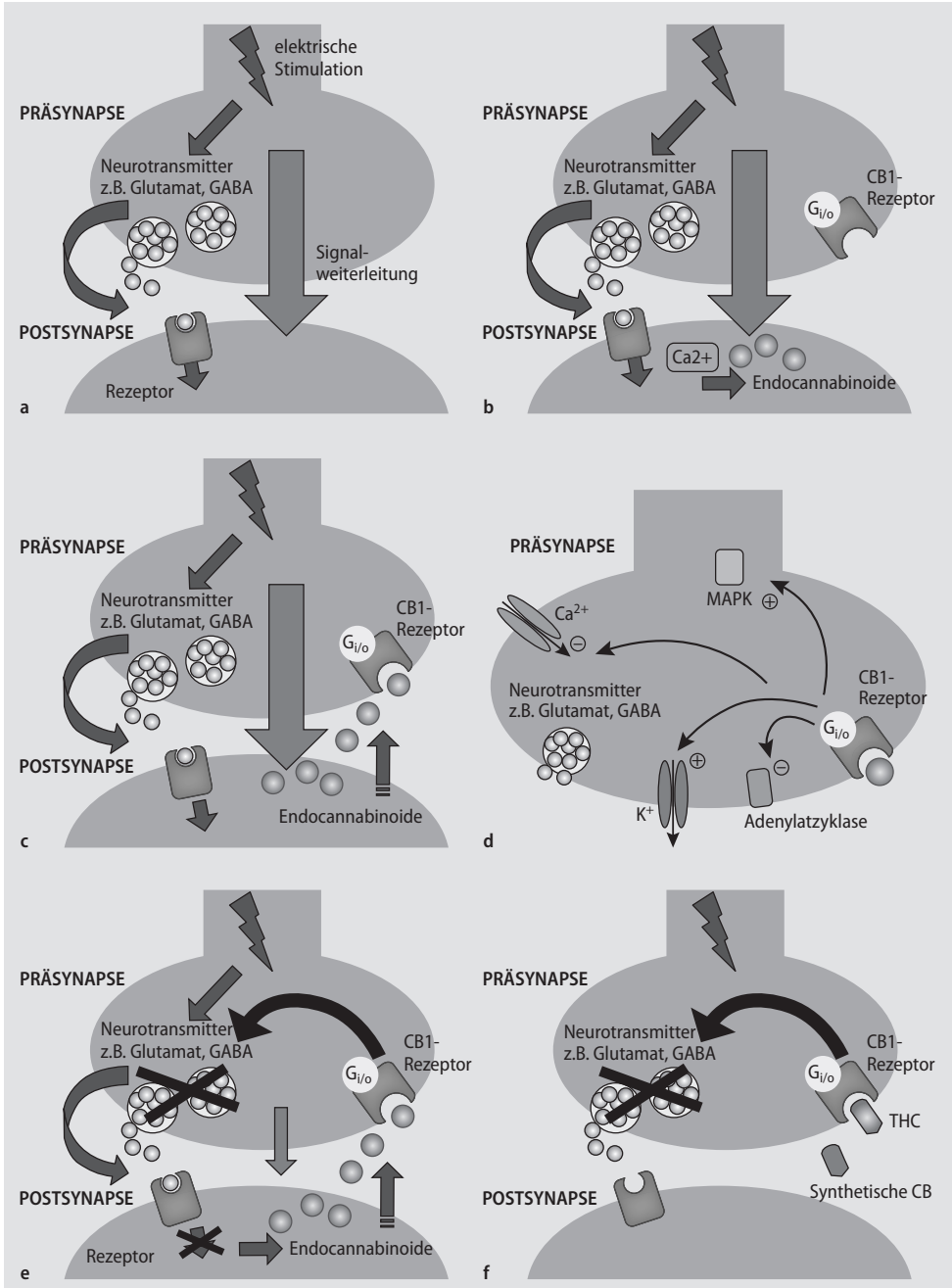
Erwähnenswert sind zudem *N*-Palmitoylethanolamid (PEA) und Oleoylethanolamid (OEA), obwohl diese nicht mit den klassischen CB-Rezeptoren zu interagieren scheinen (Übersicht in Buczynski und Parsons 2010). Solange die Anwesenheit und pharmakologische Aktivität dieser Stoffe in vivo noch nicht abschließend geklärt ist, bleiben AEA und 2-AG die primären Mediatoren für die eCB-Signaltransduktion (Buczynski und Parsons 2010).

Signaltransduktion im eCB-System

Signaltransduktion am CB1-Rezeptor im ZNS

Es ist inzwischen weitestgehend akzeptiert, dass CB1-Rezeptoren im ZNS auf der präsynaptischen Seite von Neurotransmittersynapsen exprimiert sind. Bei Aktivierung der postsynaptischen Seite (durch Depolarisierung und/oder Rezeptoraktivierung) kommt es zur Synthese und Freisetzung der Endocannabinoide, welche über einen retrograden Signalweg die CB1-Rezeptoren auf der präsynaptischen Seite aktivieren. Dies bewirkt eine transiente oder längerfristige Hemmung (Endocannabinoid-vermittelte „short-“ oder „long-term depression“) der Freisetzung der jeweiligen Botenstoffe der Synapse und demnach eine Modulation der chemischen Kommunikation zwischen Nervenzellen.

Da das eCB-System seine modulatorische Wirkung sowohl auf hemmenden (GABA) als auch erregenden (Glutamat) Neurotransmitter des ZNS ausübt sowie direkt oder indirekt auf fast alle weiteren Neurotransmitter (z. B. Serotonin, Acetylcho-



■ **Abb. 1.2a-f** Vereinfachte Darstellung der Signalübertragung an eCB Synapsen. Durch postsynaptische Aktivierungsprozess (a) kommt es zur Produktion von Endocannabinoiden (b), welche retrograd (rückwirkend) die präsynaptischen CB1-Rezeptoren aktivieren (c). Daraufhin werden unterschiedliche Signalkaskaden ausgelöst (d), welche letztendlich zur Reduktion der Transmitterfreisetzung an der Präsynapse führen (e). Dieser neuronale Rückkopplungsmechanismus bedingt die neuromodulatorische Funktion des eCB-Systems und damit die Aufrechterhaltung der Homöostase im Nervensystem. Exogene Cannabinoide, wie pflanzliche oder synthetische Cannabinoide, aktivieren ebenfalls den CB1-Rezeptor und lösen dieselben Signalketten aus – allerdings unabhängig vom aktuellen Erregungszustand der Synapse (f)

lin, Dopamin, endogene Opioide), kann das System demnach sowohl auf hemmende als auch erregende neuronale Prozesse regulierend einwirken (Übersicht in Alger 2012; Kano et al. 2009; Lu und Mackie 2016; Lutz et al. 2015). Durch diese regulierende Wirkung stellt das eCB-System einen eleganten Rückkopplungsmechanismus im ZNS dar und ist daher ein wichtiger Faktor für Neuroplastizität und die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts, d. h. der Homöostase des Nervensystems.

Bei Aktivierung des neuronalen CB1-Rezeptors durch endogene oder exogene Liganden werden mehrere Signalkaskaden ausgelöst. Die Hemmung der Transmitterfreisetzung erfolgt dabei über verschiedene, unabhängige Mechanismen. Die Aktivierung von Kalium (K^+)-Kanälen, und demnach ein verstärkter Kaliumausstrom aus der Zelle, führt zu einer Verkürzung des präsynaptischen Aktionspotenzials und letztendlich zu einer verminderten Transmitterausschüttung. Dies erfolgt zum einen über eine direkte G-Protein-gekoppelte Aktivierung der K^+ -Kanäle. Zum anderen bewirkt die inhibitorische Kopplung des CB1-Rezeptors an die Adenylatzyklase, und die daraus resultierende Abnahme der präsynaptischen cAMP-Konzentration (zyklisches Adenosinmonophosphat), eine verminderte Proteinkinase-A-vermittelte Phosphorylierung von K^+ -Kanälen des A-Typs und fördert so den Kaliumausstrom.

Ein weiterer Effekt der CB1-Rezeptoraktivierung ist die G-Protein-vermittelte Hemmung von spannungsabhängigen Kalzium (Ca^{2+})-Kanälen des N- und P/Q-Typs. Neben diesen hauptsächlich die neuronale Leitfähigkeit modulierenden Effekten konnte des Weiteren ein stimulierender Einfluss des CB1-Rezeptors auf die MAP-Kinase („mitogen-activated“ Proteinkinase) nachgewiesen werden (Ameri 1999; Kano et al. 2009) (■ Abb. 1.2).

Cannabinoidvermittelte Modulationen des dopaminergen Systems

Dopamin gehört zur Gruppe der Katecholamine und ist ein wichtiger, überwiegend erregend wirkender Neurotransmitter im ZNS, übernimmt aber auch Funktionen im vegetativen Nervensystem. Neurone, die Dopamin als Neurotransmitter benutzen, ziehen in relativ klar abgrenzbaren Projektionsbahnen ausgehend vom Mittelhirn durch

das Gehirn. Dabei lassen sich vornehmlich zwei große Bahnsysteme unterscheiden:

- 1. das **nigrostriatale System**, welches eine wichtige Rolle in der Regulation der extrapyramidalen Motorik und damit für Bewegungssteuerung und Bewegungsinisierung spielt (z. B. relevant bei der Parkinson-Erkrankung), und
- 2. das **mesokortikolimbische System**, welches auch als Belohnungssystem bezeichnet wird und maßgeblich an der Steuerung motivationalen Verhaltens und von Lernprozessen und damit insbesondere an Suchterkrankungen beteiligt ist.

Das mesokortikolimbische dopaminerge System spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie, Konsum schädlicher Substanzen und Abhängigkeitserkrankungen sowie Essstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitäts-Störung, Tourette-Syndrom (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Baik 2013).

Das nigrostriatale System entspringt in der Substantia nigra im Mittelhirn und zieht zum dorsalen Striatum (Nucleus caudatus und Putamen). Das mesokortikolimbische System nimmt seinen Ursprung hauptsächlich im VTA (ventrales tegmentales Areal). Von dort ziehen die Bahnen zu Strukturen des limbischen Systems, wie dem NAc (Nucleus accumbens), der Amygdala und dem Hippocampus, sowie zum frontalen Cortex. Derzeit werden 5 Dopaminrezeptoren (D1–D5) unterschieden, welche alle zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Rezeptoren vom D1-Typ (D1 und D5) sind dabei exzitatorisch, Rezeptoren vom D2-Typ (D2–D4) wirken inhibitorisch. D2-Rezeptoren fungieren dabei häufig als präsynaptische Autorezeptoren (Baik 2013).

Komponenten des eCB-Systems finden sich weitverbreitet in dopaminergen Bahnen. Die Mehrheit der CB1-Rezeptoren wird dabei allerdings in der näheren Umgebung dopaminergener Neurone und nicht auf diesen Neuronen selbst exprimiert. Ein hoher Anteil der CB1-Rezeptoren findet sich v. a. auf GABAergen und opioiden Interneuronen, GABAergen und glutamatergen (die Dopaminfreisetzung regulierenden) Projektionen in nächster

Nähe zu dopaminergen Neuronen und striatalen Projektionsneuronen („medium spiny neurons“, MSN) (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Garcia et al. 2016b).

Der primäre modulatorische Einfluss des eCB-Systems auf die Dopaminfreisetzung erfolgt daher nicht durch direkte Interaktionen wie bei anderen Transmittersystemen, sondern über eine indirekte Modulation. Dies erklärt auch die aktivierende Wirkung auf das dopaminerge System bei Aktivierung von CB1-Rezeptoren. Trotz des Fehlens oder nur geringen Vorkommens von CB1-Rezeptoren auf dopaminergen Neuronen des Mittelhirns sind diese dennoch in der Lage, die Endocannabinoide AEA und 2-AG zu produzieren und freizusetzen (Garcia et al. 2016b). Der Vanilloidrezeptor TRPV1 findet sich dagegen sowohl auf dopaminergen Neuronen als auch auf glutamatergen Afferenzen (Übersicht in El Khoury et al. 2012).

Vor allem aus präklinischer Forschung ist weitreichend bekannt, dass eine akute Aktivierung des CB1-Rezeptors durch Zufuhr exogener und endogener Cannabinoide zu einer erhöhten Dopaminfreisetzung im NAc und im Cortex führt. Dies entspricht auch der Beteiligung des eCB-Systems an motivationalen und belohnungsrelevanten Prozessen. Diese Aktivierung scheint aber nicht lokal an der dopaminergen Synapse abzulaufen, sondern vielmehr über eine indirekte Steuerung der Feuerrate dopaminergischer Ursprungsneurone im Mittelhirn (Übersicht in El Khoury et al. 2012; Melis und Pistis 2012).

Ein wichtiger Mechanismus ist hierbei u. a. eine Disinhibition der inhibitorischen Projektionen auf dopaminerge Neurone in der VTA. Der CB1-Rezeptor beispielsweise ist auf glutamatergen Synapsen des NAc lokalisiert, welche mit der GABAergen Feedback-Schleife („accumbale“ „medium spiny neurons“, MSN) zur VTA in Verbindung stehen. Die Aktivierung des CB1-Rezeptors führt über die oben beschriebenen zellulären Signalkaskaden zu einer Reduktion der Aktivität exzitatorischer Afferenzen der GABAergen Projektionsneurone im Nucleus accumbens (NAc) und bedingt damit eine Disinhibition dopaminergischer Zellen der A10-Zellgruppe, steigert deren Feuerrate und löst eine vermehrte Dopaminausschüttung aus. Darüber hin-

aus kommt es über die Ko-Lokalisation von CB1-Rezeptoren mit inhibitorischen D2-Rezeptoren (sowie der Heterodimerbildung beider Rezeptoren) zu weiteren Modulationen kortikaler, glutamaterger Efferenzen auf der Ebene der Signaltransduktion in der Regulation der Adenylatzyklase.

Im Gegensatz dazu stimuliert die Aktivierung von TRPV1-Rezeptoren die glutamaterge Transmission im Striatum, was dafür spricht, dass CB1 und TRPV1 glutamaterge Projektionen auf MSN gegensätzlich modulieren können (Übersicht in El Khoury et al. 2012; van der Stelt und Di Marzo 2003).

Auch eine Beteiligung von CB2-Rezeptoren an der Regulation dopaminergischer Aktivität in mesokortikolimbischen Bahnen ist nicht auszuschließen (z. B. Zhang et al. 2014). Die Autoren berichten über eine detektierbare, wenn auch sehr geringe Expression von CB2-Rezeptor-mRNA und auch Immunfärbungen in dopaminergen Neuronen der VTA bei Mäusen. Eine Aktivierung dieser Rezeptoren führt offenbar zu einer direkten Inhibition der dopaminergen Signaltransduktion in der VTA.

Die Modulation dopaminergischer Aktivität in nigrostriatalen Bahnen der Basalganglien zeigt sich ebenfalls sehr komplex, und es existieren unterschiedliche Erklärungsmodelle. Cannabinoide haben biphasische Auswirkungen auf die Motorik: Sehr niedrige Dosen führen zu einer Aktivitätssteigerung, wohingegen höhere Dosen zu einer Unterdrückung motorischer Aktivität bis hin zur Katalepsie führen können (Übersicht in van der Stelt und Di Marzo 2003). Naheliegender wäre daher eine Hemmung der motorischen Aktivität durch eine verringerte Dopaminfreisetzung – verursacht von indirekten Modulationen dopaminergischer Neurone durch CB1-Rezeptoren auf GABAergen Projektionsneuronen und glutamatergen Projektionen.

Die Studienergebnisse bezüglich der Freisetzung von Dopamin im Striatum zeigen allerdings eine hohe Inkonsistenz und berichten sowohl von einer erniedrigten als auch erhöhten und gleichbleibenden Dopaminausschüttung durch Cannabinoidagonisten (Esteban und García-Sevilla 2012). Denkbar wäre eine variable Inhibition der Hauptbahnen in den Basalganglien: die direkte (exzitatorische) Verbindung vom MSN des Striatum über GABAerge Projektionen zu den Ausgangsstruktu-

ren (Substantia nigra und Globus pallidus interna), welche inhibitorische Kontrolle über den Thalamus ausüben, und die indirekte (inhibitorischen) Verbindung über den externen Globus pallidus und den Nucleus subthalamicus, welcher dann durch glutamaterge Projektionen die Ausgangskerne aktiviert (van der Stelt und Di Marzo 2003). CB1-Rezeptoren sind in allen Nuclei dieser Bahnen exprimiert (auf GABAergen und glutamatergen Synapsen). Eine Inhibition der indirekten Bahn würde demnach die Substantia nigra hemmen und hierdurch motorische Aktivität steigern, wohingegen eine Inhibition der direkten Bahn die Substantia nigra aktiviert und damit deren inhibitorische Kontrolle über die Bewegung verstärkt.

Weitere Erklärungsmodelle beziehen sich auf eine direkte Modulation der Dopaminausschüttung über den TRPV1-Rezeptor, der auf nigrostriatalen dopaminergen Neuronen exprimiert wird. Weitere Studien berichteten allerdings ebenso von einer erhöhten Dopaminfreisetzung nach Aktivierung von TRPV1 in der Substantia nigra, was vermutlich durch TRPV1-Rezeptoren auf glutamatergen und nicht auf dopaminergen Neuronen vermittelt wird (Garcia et al. 2016b).

In der nigrostriatalen Bahn zeigt sich ebenfalls eine Ko-Lokalisation der CB1-Rezeptoren mit D2- und D1-Rezeptoren in GABAergen Projektionsneuronen (Garcia et al. 2016b), und es konnte gezeigt werden, dass striatale D2-Rezeptoren die Produktion von AEA stimulieren (Giuffrida et al. 1999). Es scheint daher auch zu Regulationsprozessen auf der Ebene der Signaltransduktion zu kommen. Zudem scheinen auch hier Heterodimere aus D2- und CB1-Rezeptoren eine Rolle zu spielen (Übersicht in Garcia et al. 2016b).

Aktuelle Studien zur Expression von CB2-Rezeptoren in den Basalganglien weisen zudem auch auf eine Beteiligung dieses Rezeptors bei der Modulation dopaminergischer Aktivität hin. Eine Expression von CB2-mRNA in Strukturen der Basalganglien wurde zunächst bei Makaken und Ratten berichtet (Übersicht in Sierra et al. 2015). Die Autoren beschrieben auch die Bildung von CB1/CB2 Heterodimeren beim Affen in pallidothalamischen Projektionsneuronen. In einer post-mortem Humanstudie zeigte sich zudem ein Vorkommen von CB2 in nigrostriatalen dopaminergen Neuronen, wel-

ches bei Parkinson Patienten eine deutliche Reduktion aufweist (Garcia et al. 2015).

Signaltransduktion am CB2-Rezeptor

Ein Großteil der bisherigen Forschung zur Funktion der CB-Rezeptoren hat sich auf die zentralnervösen Prozesse im eCB-System und damit weitestgehend auf den CB1-Rezeptor konzentriert. Weniger ist bekannt über die Signaltransduktion an CB2-Rezeptoren, wo die meisten Befunde in vitro vor allem in Immunzellen gewonnen wurden.

Ähnlich wie bei CB1-Rezeptoren bewirkt die Aktivierung des G-Protein-gekoppelten CB2-Rezeptors eine direkte Hemmung der Adenylatzyklase. Durch eine Reduktion von cAMP wird die Aktivierung der Proteinkinase A (PKA) vermindert, welche für die Phosphorylierung des cAMP „response element-binding“ Proteins (CREB) verantwortlich ist. CREB ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, welcher beispielsweise das Überleben und die Differenzierung von Immunzellen moduliert. Des Weiteren werden auch MAP-Kinasen aktiviert, welche eine wichtige Rolle bei Zellmigration, der Produktion von Zytokinen, Zellvermehrung und Zelltod (Apoptose) spielen (Übersicht in Malfitano et al. 2014; Atwood und Mackie 2010). Im Unterschied zu CB1 scheinen allerdings Ca^{2+} - und K^{+} -Kanäle durch den CB2-Rezeptor deutlich weniger, wenn überhaupt, moduliert zu werden (Atwood und Mackie 2010).

1.2.3 Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede in der neurowissenschaftlichen Forschung

Dem Thema Geschlechtsunterschiede wurde abseits der Sexual- und Reproduktionsforschung und dem damit verbundenen Fokus auf den Hypothalamus und die Geschlechtshormone lange Zeit kein großer Stellenwert in den Neurowissenschaften eingeräumt. Das betrifft auch die präklinische Forschung an Labornagern, wo häufig ausschließlich männliche Tieren verwendet werden, da der Aufwand, den kurzen, 3–4-tägigen Zyklus weiblicher Tiere in die Versuchsplanung mit einzubeziehen, oftmals als zu aufwendig erachtet wird.