

Abbildung 2: CB-Rezeptor-Signalkaskade. Endocannabinoide (z. B. Anandamid oder 2-AG) werden vom postsynaptischen Neuron bei Bedarf aus Präkursoren gebildet und in den synaptischen Spalt freigesetzt. Dort aktivieren sie die in der präsynaptischen Zellmembran verankerten Cannabinoid-Rezeptoren. Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung aus dem präsynaptischen Neuron in den synaptischen Spalt (Abbildung: I. Zündorf).

3.2 Retrograde Transmission

Endocannabinoide werden vom postsynaptischen Neuron gebildet, wenn Glutamat-Rezeptoren, wie zum Beispiel NMDA-, AMPA- oder Kainat-Rezeptoren, aktiviert wurden. Nach Freisetzung der Endocannabinoide in den synaptischen Spalt erfolgt eine Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren am präsynaptischen Neuron. Dieser dem klassischen Weg der Neurotransmission entgegengesetzt laufende Aktivierungsweg wird als retrograde Transmission bezeichnet. Der Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren folgt eine Vielzahl von Effekten. Im Vordergrund steht die Hemmung der Adenylcyclase-Aktivität. Dadurch werden Kalium-Kanäle geöffnet und spannungsabhängige Calcium-Kanäle inaktiviert. Die dadurch ausgelöste Beeinflussung des Membranpotentials führt zur Hemmung der Neurotransmitter-Freisetzung in den synaptischen Spalt. Besonders betroffen davon ist der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat und γ -Aminobuttersäure (GABA), aber auch andere Neurotransmitter können betroffen sein. Es kommt also zu einer verminderten Informationsweiterleitung innerhalb der jeweiligen Gehirnregion (Maejima *et al.*, 2001)(Wilson and Nicoll, 2001)(Höllein, 2016).

3.3 Cannabinoid-Rezeptor-vermittelte physiologische und pathophysiologische Effekte

Eine Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren bewirkt eine verminderte exzitatorische Neurotransmission, die im Grunde, entsprechend der Verteilung der CB₁-Rezeptoren im ZNS, als angenehm empfunden wird und zu einer Entspannungssituation mit reduzierter Bewegungsaktivität, gesteigertem Appetit und einer Verstärkung des Belohnungssystems führt. Darüber hinaus wird über die reduzierte neuronale Aktivität nicht zuletzt das Schmerzempfinden vermindert. Die hohe Dichte an CB₁-Rezeptoren im Brechzentrum könnte die antiemetische Wirkung, eventuelle über eine verminderte dopaminerge Neurotransmission, erklären. Eine verminderte GABA-Freisetzung könnte mit der Modulation emotionaler Prozesse in Verbindung stehen (Wilson and Nicoll, 2001).

Periphere Effekte sind in erster Linie auf die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren zurückzuführen. Die funktionelle Aktivität von Immunzellen wird dabei maßgeblich über CB₂-Rezeptoren reguliert. Im Zentrum steht dabei eine Hemmung der Migration verschiedener Immunzellen. Im Gastrointestinaltrakt finden sich neben CB₂-Rezeptoren auch eine nicht unerhebliche Zahl an CB₁-Rezeptoren. Gemeinsam sind sie an der Regulation der Motilität, der Barriere- und Immunfunktion und der Nahrungsaufnahme beteiligt. Im Herzkreislaufsystem zeigt die Aktivierung der unterschiedlichen Cannabinoid-Rezeptoren entgegengesetzte pharmakologische Effekte. Während eine Aktivierung von CB₁-Rezeptoren proinflammatorisch wirkt und zur Fibrosierung führt, zeigt die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren protektive Effekte. Eine ähnliche Situation besteht auch im Lebergewebe, in dem die Dichte an Cannabinoid-Rezeptoren jedoch gering ist (Maccarrone *et al.*, 2015).

3.4 Pharmakodynamik der Cannabinoide

Zu beachten ist, dass in der Pflanze kaum THC vorliegt, sondern überwiegend THC-Säure. Eine Decarboxylierung und Umwandlung zu THC erfolgt z. B. durch Erhitzen oder Bestrahlung mit UV-Licht. Eine Transformation im Organismus gilt als unwahrscheinlich, wie in einem Rattenmodell gezeigt werden konnte (Jung *et al.*, 2009).

THC ist das bekannteste Phytocannabinoid aus *Cannabis sativa*. Seine Bedeutung verdankt es der ausgeprägten psychotropen Wirkung. Diese resultiert aus den orthosterischen Bindungen an den CB-Rezeptoren. THC wirkt dabei als Partialagonist an beiden Rezeptortypen, mit einer leichten Präferenz den für CB₁-Rezeptor. Die K_i-Werte liegen im einstelligen nanomolaren Bereich (Pertwee, 2008).

Zusätzlich zu seinen Wirkungen auf die Endocannabinoid-Rezeptoren bindet oder moduliert THC mehrere andere Rezeptoren oder Ionenkanäle in submikromolaren oder mikromolaren Konzentrationen, einschließlich der transienten Rezeptorpotential- (TRP-) Kationenkanäle TRPA1, TRPV2 und TRPM8, des Orphan-G-Protein-gekoppelten Rezeptors GPR55, des

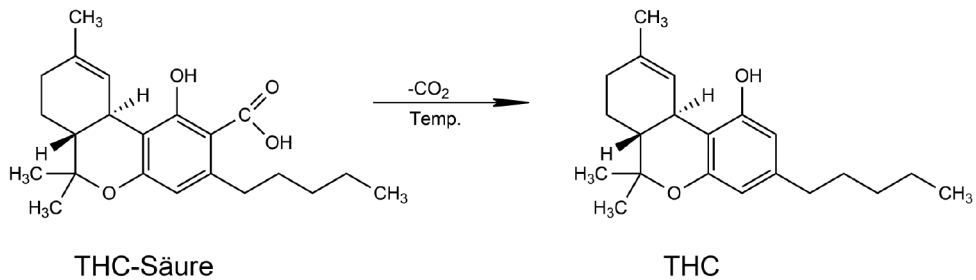


Abbildung 3: Decarboxylierung von Δ^9 -Tetrahydrocannabinolsäure zu THC

Serotonin-Rezeptors 5-HT_{3A}, sowie des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-Gamma PPAR γ und der Opioid-Rezeptoren μ und δ . Die funktionellen Konsequenzen der Aktivierung dieser Targets durch THC *in vivo* sind bisher noch nicht vollständig verstanden (Gaston and Friedman, 2017).

Dronabinol ist der Internationale Freiname (INN) für den Wirkstoff Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. Es kann partialsynthetisch hergestellt oder aus Faserhanf extrahiert werden. Pharmakodynamisch unterscheidet es sich demnach nicht von THC aus Cannabis.

Der Gehalt am schwach psychoaktiven Cannabinol in Cannabis ist sehr gering. Dennoch besitzt CBN eine gewisse Bedeutung, da es als Metabolit im Organismus auftauchen kann. Die Affinität zu den CB-Rezeptoren ist, verglichen mit THC, jedoch deutlich geringer, wobei der CB₂-Rezeptor präferiert wird. K_i -Werte liegen im Bereich von ungefähr 100 nM (Pertwee, 2008).

Die Cannabidiol-Konzentration in Cannabis kann bis zu 20 % erreichen und damit in bestimmten Varietäten den Hauptinhaltsstoff darstellen. Die Pharmakodynamik von Cannabidiol ist komplex.

CBD hat nur eine sehr geringe Affinität zu CB₁- und CB₂-Rezeptoren (K_i jeweils ungefähr 4 μM) und wirkt als indirekter Antagonist zu deren Agonisten (Pertwee, 2008) (Mechoulam *et al.*, 2007). Interessanterweise blockiert CBD die Wirkung des THC's jedoch nicht, sondern potenziert diese sogar noch. Dieser Effekt könnte an einer durch CBD bedingten Erhöhung der CB₁-Rezeptordichte liegen (Hayakawa *et al.*, 2008).

Die analgetische Wirkung von CBD könnte jedoch, unabhängig vom Endocannabinoid-System, an einer Desensitivierung des TRPV1-Kanals (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1; Vanilloid-Rezeptor) liegen (Bisogno *et al.*, 2001). CBD aktiviert TRPV1 mit einem EC₅₀-Wert von 3,2–3,5 μM und ist damit vergleichbar mit Capsaicin (Russo, 2016). Ein weiteres Target für CBD ist der Orphan Receptor GPR55, an dem es als Antagonist wirkt. GPR55 ist möglicherweise ein Target für die Behandlung von Entzündungen und Schmerzen (Staton *et al.*, 2008).

Cannabidiol wirkt zudem auch noch über weitere Ionen-Kanäle und Rezeptoren. So blockiert CBD spannungsgesteuerte Calciumkanäle vom T-Typ (T-type voltage gated calcium channels), die unter anderem auch durch verschiedene Antiepileptika, wie etwa Zonisamid oder Ethosuximid, gehemmt werden (Gaston and Friedman, 2017). Darüber hinaus aktiviert es 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren, während es 5-HT_{3A}-Rezeptoren blockiert.

Nabilon ist ein vollsynthetisches Derivat des THC, das zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie zugelassen ist. Wie THC bindet Nabilon auch an beiden Cannabinoid-Rezeptoren. K_i -Werte für CB_1 - und CB_2 -Rezeptoren liegen bei ca. 1 bis 2 nM (Pertwee, 2008). Die antiemetische Wirkung geht vermutlich einerseits auf eine Aktivierung peripherer CB_1 -Rezeptoren zurück, die eine verminderte intestinale Motilität bedingen, und andererseits auf eine Beeinflussung zentraler CB_1 -Rezeptoren im Brechzentrum (Parker, Rock and Limebeer, 2011).

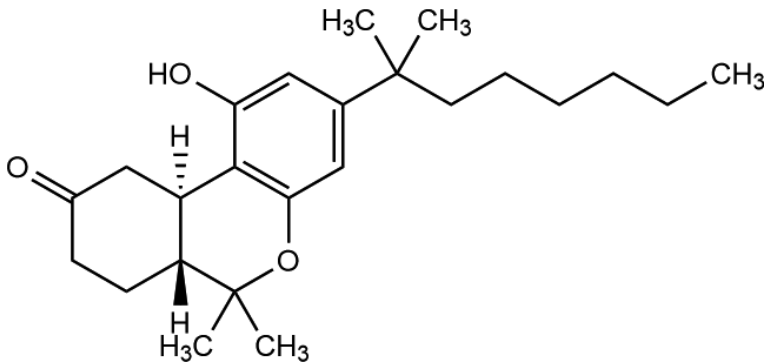


Abbildung 4: Struktur Nabilon

Nabilon scheint jedoch deutlich potenter zu sein, als es die K_i -Werte vermuten lassen. Im Tiermodell war Nabilon nach i. p. Injektion dreimal wirksamer als THC (Järbe *et al.*, 2012).

Die größten Vorteile von Nabilon im Vergleich zu THC/Dronabinol dürften in der besseren Bioverfügbarkeit (> 60 %), der geringeren Metabolisierungsrate und der daraus resultierenden längeren Wirkdauer (> 6 Stunden) liegen. Eine geringere Dosierungshäufigkeit geht klar mit einer besseren Patientencompliance einher. Des Weiteren lässt sich anhand des Metabolitenprofils leicht erkennen, ob der Patient nur Nabilon einnimmt, oder nebenbei auch Cannabis konsumiert.

Tabelle 1 zeigt übersichtsartig die jeweiligen Targets der wesentlichen wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe.

Δ^9-Tetrahydrocannabinol (THC)	CB ₁ , CB ₂
	TRPA1, TRPV2, TRPM8
	GPR55
	5-HT _{3A}
	PPAR
	μ - und δ -Opioidrezeptoren
	α -Adrenorezeptoren
Δ^9-Tetrahydrocannabinolsäure (THCA)	Spannungsabhängige Calcium-, Kalium- und Natrium-Ionenkanäle (VGCC, VGKC, VGSC)
	TRPA1, TRPV4, TRPM8
	Diacylglycerollipase a (DLGa)
9-Tetrahydrocannabivarin (THCV)	COX 1, COX 2
	CB ₁ CB ₂
Cannabidiol (CBD)	GPR55
	TRPA1, TRPV1-4
	TRPV1
	Spannungsabhängige Calcium- und Natrium-Ionenkanäle (VGCC, VGSC)
	5-HT _{1A} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{3A}
	GPR55
	Adenosin-Rezeptoren A ₁ und A ₂
Voltage-dependent anion-selective channel 1 (VDAC1)	
Cannabidivarin	TNF α
	CB ₁ - und CB ₂ -unabhängig; wenige Daten vorhanden

Tabelle 1: Targets der verschiedenen Cannabinoide