



Produkte des Rauschhanfs wirken auf Nervenzellen, weil das Gehirn auch eigene Cannabinoide herstellt und damit die Übertragung von Nervensignalen moduliert. Das körpereigene System bietet interessante Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten.



Das Gehirn und sein Marihuana

Die Erforschung hirneigener Stoffe, die ähnlich wie Cannabis auf das Denkgorgan wirken, verspricht ein besseres Verständnis medizinischer Probleme wie Schmerz, Angst oder Essstörungen – und könnte neue Behandlungsmöglichkeiten erschließen.

Von Roger A. Nicoll und Bradley E. Alger

Marihuana, Haschisch oder allgemein Cannabis – wie immer man die seit Jahrtausenden schon gebrauchten Drogen aus der Hanfpflanze auch nennt, jeder assoziiert anderes damit. Etwa bekiffte Hippies in stumpfer Apathie. Einen Joint zum Entspannen von der Wahnsinnshektik unserer Zeit. Eine Hoffnung für Krebspatienten, ihre Chemotherapie ohne zermürbendes Erbrechen zu überstehen. Die Aussicht auf Linderung chronischer Schmerzen.

Was aber kaum jemand weiß – selbst der schärfste Gegner von Rauschmitteln erlebt alltäglich die Wirkung der Droge. Unser Gehirn produziert nämlich sein eigenes Cannabis: in Form von Endocannabinoiden. Die Bezeichnung leitet sich ab von dem griechischen Wort für innen und dem Gattungsnamen des Indischen Hanfs *Cannabis sativa*.

Die Erforschung dieser körpereigenen Verbindungen und ihrer Effekte för-

derte Überraschendes im Gehirn zu Tage: ein völlig neues Signalsystem, dessen Kommunikationsweise noch vor 15 Jahren niemand erwartet hätte. Von der detaillierten Aufklärung dieses Systems erhofft sich die Fachwelt zugleich einen Schlüssel zur Behandlung unterschiedlicher medizinischer Probleme, darunter Angst, Schmerz, Erbrechen, Übergewicht und Hirnverletzungen. Daraus könnten eines Tages maßgeschneiderte Medikamente hervorgehen, die möglichst keine der unerwünschten Nebenwirkungen von Cannabis hervorrufen.

Gleich unter welchem Namen oder in welcher Form verwendet, Cannabis gehört zu den weltweit verbreitetsten psychoaktiven Drogen. Wozu die Hanfpflanze, die auch Fasern liefert, genutzt wurde und wird, variiert je nach Kulturkreis. Im alten China war die schmerzstillende und bewusstseinsverändernde Wirkung bereits bekannt. Hanf wurde dort aber weniger wegen seiner psychoaktiven Eigenschaften als vielmehr für die Herstellung von Seilen und Tuch ▶

▷ weithin angebaut. Auch die Griechen und Römer der Antike stellten Taus und Segel daraus her. In manchen Teilen der Welt rückte jedoch die Drogenwirkung der Pflanze in den Vordergrund, in Indien beispielsweise wurde sie in religiöse Rituale einbezogen. In arabischen Ländern war während des Mittelalters ihr Gebrauch üblich; im Irak des 15. Jahrhunderts behandelten Ärzte damit Epileptiker. Ägyptern diente Cannabis vorwiegend als Rauschmittel. Nach Napoleons Ägyptenfeldzug begannen auch Europäer, es zu konsumieren. Mit dem Sklavenhandel gelangte die Droge von Afrika nach Mexiko, in die Karibik und nach Südamerika.

Millionen Menschen konsumieren heute Cannabis wegen seiner berauschenden Wirkung, die von vielen mit einem alkoholbedingten Hochgefühl verglichen wird, individuell aber unterschiedlich ist. In hohen Dosen verursacht die Droge bei manchen Menschen Halluzinationen, während sie andere einfach nur schläfrig macht. Beeinträchtigt werden Kurzzeitgedächtnis, Wahrnehmungs- und Denkvermögen sowie die motorische Koordination; allerdings scheint das Ganze reversibel zu sein, wenn der Körper sich der Droge entledigt hat. Marihuana oder Hasch zu rauchen geht außerdem mit ähnlichen Gesundheitsrisiken einher wie Tabakgenuss.

Dem gegenüber stehen medizinisch nützliche Eigenschaften von Cannabis:

- ▶ Es lindert Schmerzen und Angstzustände,
- ▶ kann das Absterben verletzter Hirnneuronen verhindern,
- ▶ unterdrückt Brechreiz und regt den Appetit an, ist damit hilfreich für Patienten, die etwa infolge einer Chemotherapie unter einem starken Gewichtsverlust leiden.

Herauszufinden, wie die Droge derartig viele Effekte hervorrufen kann, dauerte lange. Nachdem Generationen



von Forschern sich fast schon ein Jahrhundert damit befasst hatten, war 1964 eine wichtige Etappe erreicht: Raphael Mechoulam von der Hebräischen Universität in Jerusalem identifizierte den entscheidenden Bestandteil strukturell als Delta-9-Tetrahydrocannabinol. THC, so das geläufige Kürzel, ist unter den zahlreichen Inhaltsstoffen für fast die gesamte pharmakologische Wirkung verantwortlich. Weitere Jahrzehnte dauerte es, unter den vielen molekularen Zellrezeptoren wenigstens einen zu finden, an den THC gezielt andockt.

Reichlich Rezeptoren für Cannabis

Kleine Proteine, die als Rezeptoren fungieren, kommen in der Außenmembran aller Zellen vor, inklusive Nervenzellen. Ihr Bindungspartner muss wie ein Schlüssel ins Schloss passen, wenn er in der Zelle spezifisch etwas auslösen soll. Manche Rezeptoren etwa verfügen über wassergefüllte Kanäle, die sich öffnen und dann geladene Ionen ein- oder ausströmen lassen. Dadurch verändert sich auch das elektrische Spannungsgefälle, das zwischen Innen- und Außenseite einer Zelle besteht. Eine andere große Familie von Rezeptoren umfasst keine Kanäle, dafür sind ihre Mitglieder mit so genannten G-Proteinen gekoppelt. Über diese Vermittler in der Zelle setzen die

Rezeptoren unterschiedliche biochemische Signalkaskaden in Gang, die nicht selten wieder verändernd auf Ionenkanäle einwirken.

Im Jahr 1988 erzeugten Allyn C. Howlett und ihre Kollegen an der Universität St. Louis (Missouri) einen radioaktiv markierten synthetischen Abkömmling von THC und durchmuster-ten mit ihm als Sonde Zellfragmente aus Hirngewebe von Ratten. Die Moleküle hefteten sich an etwas in Membranen, das sich dann als erster Cannabinoid-Rezeptor erwies. Dank dieser sowie anderer Arbeiten von Miles Herkenham an den Nationalen Gesundheitsinstituten in Bethesda (Maryland) erkannte dessen Institutskollegin Lisa Matsuda 1990, dass ein von ihr kloniertes Gen für den Rezeptor codieren musste.

Wie wichtig das inzwischen als CB1 bezeichnete Molekül für die Wirkung von THC ist, belegten später zwei Forscher unabhängig voneinander: Catherine Ledent von der Freien Universität Brüssel sowie Andreas Zimmer von der Universität Bonn. Beide erzeugten Mäuse ohne diesen Rezeptor, und dort blieb THC praktisch wirkungslos. (Anders als CB1, der vorwiegend auf Nervenzellen sitzt, kommt der drei Jahre später entdeckte CB2 nur außerhalb von Gehirn und Rückenmark vor und hat mit dem Immunsystem zu tun.)

CB1 erwies sich als einer der häufigsten mit G-Proteinen gekoppelten Rezeptoren im Zentralnervensystem. Seine Dichte ist dort in bestimmten Regionen besonders hoch, und aus deren Bedeutung erklären sich die vielfältigen Effekte von Cannabis (siehe Kasten rechte Seite). Ihre psychoaktive Macht beispielsweise entfaltet die Droge über die Großhirnrinde. Gedächtnisstörungen verursacht sie über den Hippocampus; diese Struktur ist für das Einspeichern von Informa-

IN KÜRZE

- ▶ Cannabis-Drogen wie **Marihuana und Haschisch** beeinflussen das Verhalten, indem sie auf Rezeptoren für hirneigene Verbindungen wirken.
- ▶ Diese so genannten Endocannabinoide sind unter anderem an der **Regulation** von **Schmerz, Angst, Hunger und Brechreiz** beteiligt.
- ▶ Versucht wird daher, Medikamente zu entwickeln, die bestimmte therapeutisch **nützliche Aktivitäten von Endocannabinoiden** nachahmen, ohne manche der Nebenwirkungen von Cannabis hervorzurufen. Forscher erhoffen sich davon neue Behandlungswege für verschiedene medizinische Probleme.

Wo Cannabis wirkt

Die Substanz THC aus dem Rauschhanf kann wie die körpereigenen Stoffe Anandamid und 2-AG denselben Rezeptor im Gehirn aktivieren, obwohl ihre chemische Struktur (rechts) deutlich anders ist. Dieser Rezeptortyp kommt in vielen Hirnregionen vor (einige erläutert die Grafik unten), was die diversen Effekte von Cannabis erklärt. Forscher sehen aber durchaus Möglichkeiten, Medikamente zu entwickeln, die gezielter an einer gewünschten Stelle wirken, um beispielsweise Schmerz oder Hungergefühl zu beeinflussen.

Basalganglien

beteiligt an Planung, Kontrolle und sowie Einleiten und Beenden von Bewegungen

Hypothalamus

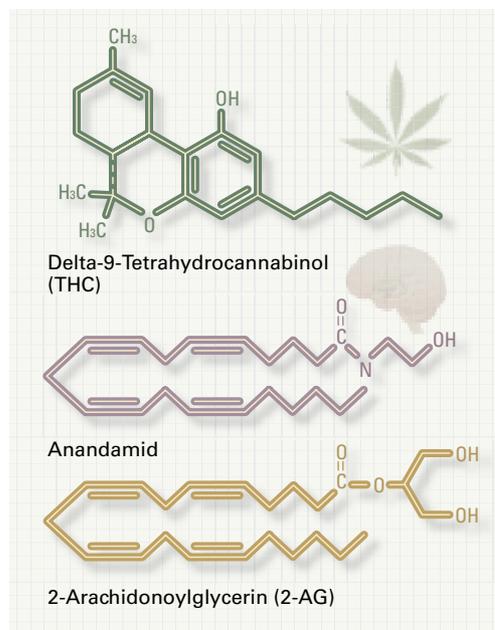
steuert Appetit, Hormonspiegel und Sexualverhalten

Amygdala

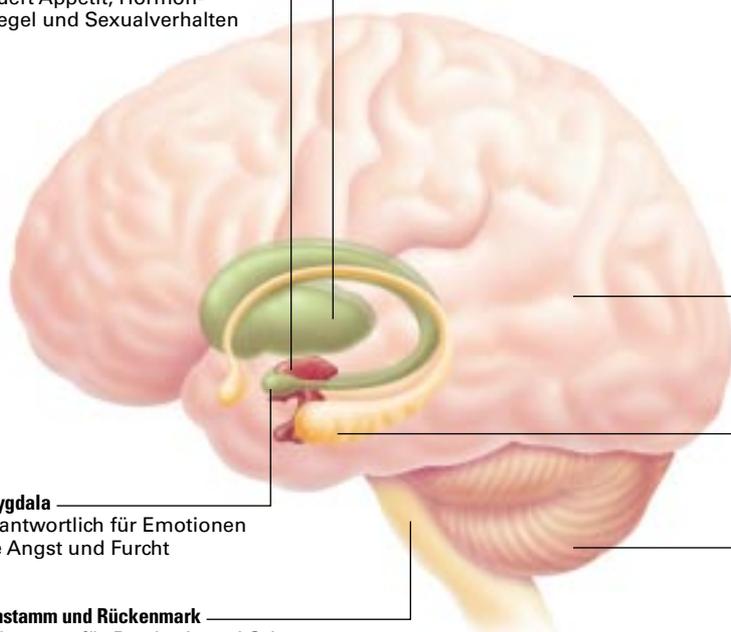
verantwortlich für Emotionen wie Angst und Furcht

Hirnstamm und Rückenmark

bedeutsam für Brechreiz und Schmerzempfinden



TOMMY MOORMAN



Großhirnrinde

verantwortlich für höhere kognitive Funktionen und die Integration sensorischer Informationen

Hippocampus

wichtig für das Erlernen von Fakten, Abfolgen und Orten sowie das Gedächtnis

Kleinhirn

Zentrum motorischer Kontrolle und Koordination

tionen wesentlich. Motorische Fehlfunktionen erklären sich aus dem Einfluss auf entsprechende Kontrollzentren. Schmerzempfinden dämpft die Droge über ihre Angriffspunkte in Rückenmark und Hirnstamm; Letzterer steuert darüber hinaus den Brechreflex. Den Appetit beeinflusst sie über den Hypothalamus, Emotionen dagegen über den Mandelkern.

Glückseligkeitsstoff im Gehirn

Nicht nur die Grob-, auch die Feinlokalisierung des Rezeptors erwies sich als aufschlussreich. Mit eleganten Studien zeigten Tamás F. Freund vom Institut für Experimentelle Medizin in Budapest und Kenneth P. Mackie von der Universität von Washington in St. Louis, dass der

Cannabinoid-Rezeptor nur auf bestimmten Nervenzellen auftrat und dort an sehr spezifischer Stelle. So saß er dicht gedrängt auf Neuronen, die – wenn sie »feuern« – am Ende ihrer Nervenfasern einen inhibitorischen Signalstoff namens Gamma-Aminobuttersäure ausschütten. GABA, so das englische Kürzel, ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter im Gehirn. Er drosselt ein nachgeschaltetes Empfängerneuron, das von anderswo aktivierende Signale erhalten kann. Da der Cannabinoid-Rezeptor überdies unweit der Schaltstelle, der Synapse, residierte, lag der Schluss nahe, dass er irgendetwas mit der GABA-Signgebung zu tun hatte. Doch warum sollte ein Übertragungssystem des Gehirns einen

Rezeptor für eine pflanzliche Substanz beinhalten?

Die gleiche Frage hatte sich bereits vor mehr als drei Jahrzehnten gestellt, diesmal hinsichtlich Morphium. Diese Substanz ist in dem aus Schlafmohn gewonnenen Opium enthalten und heftet sich an so genannte Opiat-Rezeptoren im Gehirn. Mitte der 1970er Jahre entdeckten Forscher schließlich, dass der Körper selbst so etwas wie Opiate bildet – die Enkephaline und Endorphine. Morphium besetzt ganz einfach nur die Rezeptoren, die das Gehirn für die eigenen, chemisch aber ganz anderen Opiode bereitstellt.

Was aber war das hirneigene Cannabinoid? 1992 – 28 Jahre nachdem Me- ▷

▷ choulam in Jerusalem das THC identifiziert hatte – entdeckte er den ersten Kandidaten: eine kleine Fettsäure im Hirn, die sich dort an den neuen Rezeptor heftete und ähnliche Aktivitäten entfaltete wie Cannabis. Er taufte sie Anandamid, nach dem Sanskrit-Wort *ananda* für Glückseligkeit.

Später entdeckten Daniele Piomelli und Nephi Stella von der Universität von Kalifornien in Irvine, dass ein anderer entsprechend wirkender Fettstoff in bestimmten Hirnregionen sogar noch häufiger vorkommt. Es handelt sich um 2-Arachidonoylglycerin, kurz 2-AG. Beide Substanzen stellen vermutlich die wichtigsten endogenen Cannabinoide dar. (Kürzlich entdeckte Verbindungen sind möglicherweise ebenfalls Endocan-

nabinoide, aber ihre Funktion ist noch unbestimmt.) Der Pflanzenstoff imitiert sie quasi.

Herkömmliche Neurotransmitter sind wasserlöslich und werden als Konzentrat in kleinen Vorratsbläschen an der Senderseite der Synapse gespeichert. Ein elektrischer Nervenimpuls von ihrer Zelle setzt die Moleküle frei. Sie diffundieren über den winzigen synaptischen Spalt zur Gegenseite. Dort docken sie an Rezeptoren auf dem Empfängerneuron an. Anders die »fettigen« Endocannabinoide: Sie werden nicht gespeichert, sondern schnell aus Bestandteilen der Zellmembran synthetisiert. Außerdem werden sie nicht nur an einer Stelle, sondern verteilt über die ganze Zelle freigesetzt, wenn deren Calciumspiegel steigt oder bestimmte mit G-Proteinen gekoppelte Rezeptoren ansprechen.

Welche Rolle solch unkonventionelle Neurotransmitter im Gehirn spielen, blieb jahrelang ein Rätsel. Der Schleier löfete sich nur auf etwas verschlungene Weise. Verschiedene Forscher – darunter einer von uns, Alger, und sein Kollege Thomas A. Pitler an der Universität von Maryland in Baltimore – bemerkten in den frühen 1990er Jahren bei ihren Untersuchungen an Pyramidenzellen etwas Ungewöhnliches. Das sind die Hauptzel-

len des Hippocampus. Stieg ihr Calciumspiegel kurzfristig, reduzierte sich das hemmende Signal, das von GABA-Neuronen bei ihnen einlief. Um dieselbe Zeit beobachtete eine Gruppe um Alain Marty, der inzwischen am Laboratorium für Hirnphysiologie der René-Descartes-Universität in Paris arbeitet, so etwas bei Nervenzellen des Kleinhirns. Unerwartet war das Ganze, weil die Empfängerzellen irgendwie auf die Senderzellen rückzuwirken schienen – soweit damals aber bekannt war, wanderten Signale im ausgereifen Gehirn nur in eine Richtung über die Synapsen: vom »feuernden« Sender zum Empfängerneuron.

Freie Bahn durch gehemmte Hemmung

War man hier auf eine neue Form neuronaler Kommunikation gestoßen? Wissenschaftler, die sich in die Sache vertieften, nannten das Phänomen DSI, nach dem Englischen für depolarisationsinduzierte Unterdrückung der Hemmung. Damit es dazu kommt, musste ein noch unbekannter Bote von der Empfängerzelle zurück zum sendenden GABA-Neuron gelangen und dort irgendwie die Abgabe des hemmenden Neurotransmitters unterbinden.

Ein rückwirkendes, retrogrades Signalisieren konnte man bis dahin nur aus dem sich entwickelnden Nervensystem. Sollte so etwas auch bei anderen Prozessen im Gehirn eine Rolle spielen, wenn reife Neuronen interagieren? Rücksignale könnten Formen neuronaler Informationsverarbeitung erleichtern, die mit konventioneller synaptischer Übertragung schwierig oder gar nicht zu bewerkstelligen wären. Daher galt es, die Eigenschaften des retrograden Signals zu ergründen. Doch den Protagonisten überhaupt nur zu finden war alles andere als einfach. Über die Jahre wurden unzählige Moleküle vorgeschlagen. Keines erfüllte die Vorgaben.

Dann wurden zwei Teams unabhängig voneinander fündig: Das eine geleitet von Masanobu Kano von der Universität Kanazawa (Japan), das andere bestand aus einem von uns (Nicoll) und seiner Kollegin Rachel I. Wilson von der Universität von Kalifornien in San Francisco. Beide Gruppen berichteten 2001, dass die Kriterien perfekt von einem Endocannabinoid, vermutlich 2-Arachidonoylglycerin, erfüllt werden. Denn eine Blockade des Cannabinoid-Rezeptors

▼ Indische Fakire bereiten auf diesem Gemälde aus dem 18. Jahrhundert »Bhang« und »Ganja« vor. Den medizinischen Einsatz von Cannabis-Produkten erwähnen bereits alte chinesische und ägyptische Texte. Die Entdeckung der aktiven Hauptsubstanz, des Cannabinols Delta-9-THC, in den 1960er Jahren führte schließlich auf die Spur des hirneigenen »Marihuanas«.

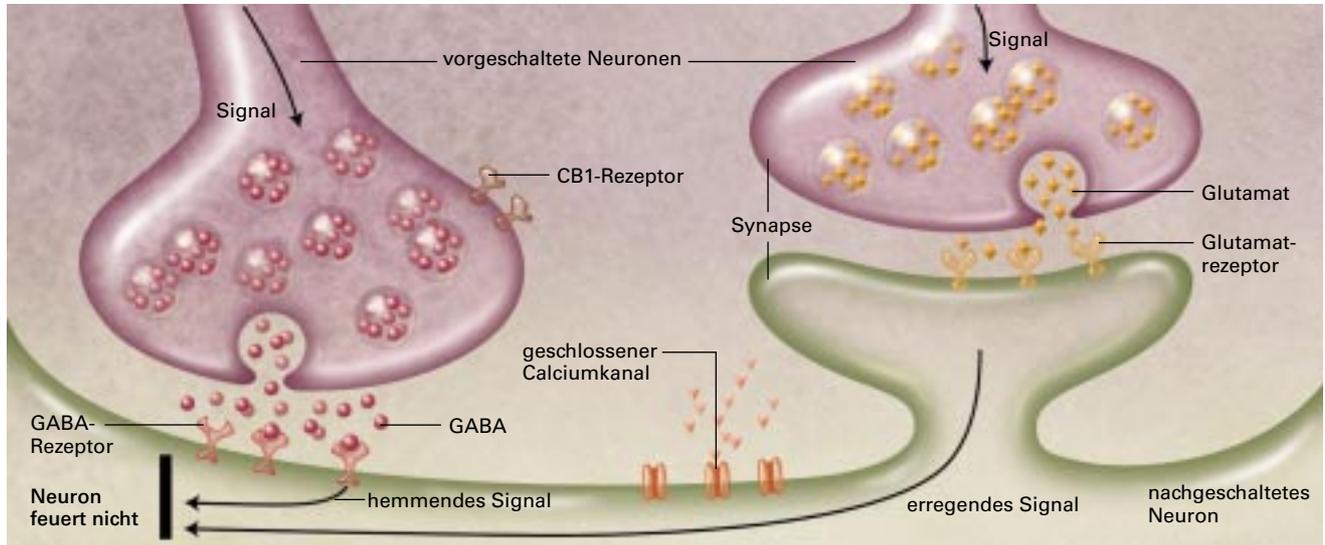


CORBIS / STAPLETON COLLECTION

Kommunikation nach hinten

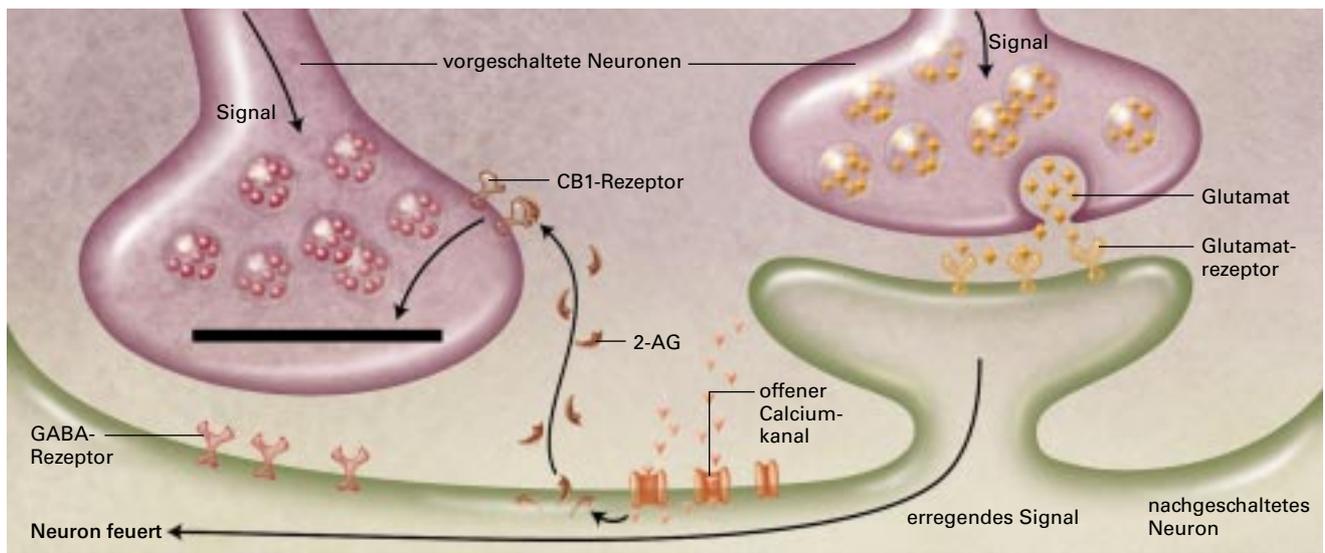
Körpereigene Cannabinoide, die Endocannabinoide, führten zur Entdeckung einer so genannten retrograden Signalgebung im Gehirn. Wenn ein Senderneuron einen Neurotransmitter als Botenstoff abgibt, so wandert dieser über den schmalen Spalt der Kontaktstelle zum nachgeschalteten Empfängerneuron. Endo-

cannabinoide hingegen agieren in entgegengesetzter Richtung: Sie wandern von der nach- zur vorgeschalteten Zelle. Auf diese Weise drosselt zum Beispiel das Endocannabinoid 2-AG den Ausstoß des hemmenden Neurotransmitters GABA an der vorgeschalteten Zelle.



Trifft das hemmende GABA-Signal gleichzeitig mit einem erregenden Signal, etwa dem Neurotransmitter Glutamat, an einer nachgeschalteten Empfängerzelle ein, kann es diese am »Feuern« hindern (obere Grafik). Wenn aber veränderte Calciumkonzentrationen die Produktion von 2-AG im Empfängerneuron auslösen, wandert diese Substanz als Rücksignal zu ihren entsprechenden

Rezeptoren (CB1) auf der GABA-Nervenzelle (untere Grafik). In einem Prozess, der als depolarisationsinduzierte Unterdrückung der Hemmung (englisch *depolarization-induced suppression of inhibition, DSI*) bezeichnet wird, hemmt das Endocannabinoid die Ausschüttung von GABA. Dadurch können die erregenden Signale nun die nachgeschaltete Zelle aktivieren.



auf Senderzellen verhinderte auch eine DSI – und umgekehrt. Wenig später zeigten sie und andere Forscher, dass in Mäusen ohne Cannabinoid-Rezeptoren keine solche unterdrückte Hemmung auftritt. Die Position dieser Rezeptoren – an der Endigung von GABA-Neuronen

– fügte sich nun genau ins Bild. Sie waren dazu da, auf Endocannabinoide aus der Membran naher Empfängerzellen anzusprechen.

Mit der Zeit entpuppte sich die DSI als ein wichtiger Aspekt der Gehirntätigkeit. Ein vorübergehendes Abschwächen

der GABA-bedingten Hemmung fördert nämlich eine Form des neuronalen Lernens, die fachlich als Langzeitpotenzierung bekannt ist und entsprechende synaptische Verbindungen festigt. Enger verknüpft werden bei dieser Art des Einspeicherns und des verbesserten Infor- ▷

▷ mationstransfers oft nur kleine Gruppen von Neuronen. Endocannabinoide sind geradezu prädestiniert, derart kleine Ensembles zu beeinflussen. Als fettlösliche Moleküle diffundieren sie im wässrigen außenzellulären Milieu des Gehirns nicht sehr weit. Auch dass Zellen sie rasch aufnehmen und abbauen, trägt zu einer räumlich und zeitlich begrenzten Wirkung der DSI-Auslöser bei. Dank ihnen können sich einzelne Neuronen daher kurzfristig von den hemmenden Nachbarn entkoppeln und Informationen kodieren.

Eine Fülle anderer Befunde schloss weitere Verständnislücken, was die Aufgaben der Endocannabinoide anbelangt. So stellte sich heraus, dass die Moleküle in einigen Fällen auch blockierend auf Neuronen wirken können, die statt hemmender Neurotransmitter erregende abgeben. Die betreffenden Zellen tragen ebenfalls CB1-Rezeptoren. Am Kleinhirn festgestellt haben dies Anatol C. Kreitzer, jetzt an der Universität Stanford (Kalifornien), und Wade G. Regehr von der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts). In dieser Hirnstruktur

tragen Endocannabinoide an erregenden Nervenendigungen dazu bei, die Unmenge Synapsen zu regulieren, die an der Bewegungskoordination und der sensorischen Integration beteiligt sind. Das erklärt teilweise die leichten motorischen Fehlfunktionen und veränderten Sinneswahrnehmungen, die oft beim Rauchen von Cannabis auftreten.

Gegen die Angst

Mit neueren Entdeckungen klärt sich allmählich auch genauer, wie die neuronalen mit den verhaltensphysiologischen Effekten der Endocannabinoide zusammenhängen. Beispiel Angst: Ein gängiger Versuch in der Grundlagenforschung besteht darin, Nagetieren beizubringen, dass ein bestimmtes Signal, etwa ein Ton, mit einem leichten elektrischen Schlag an den Pfoten einhergeht. Nach einer Weile erstarrt das Tier schon vor Schreck, sobald es nur den Ton hört. Bleibt der Ton dann jedoch wiederholt ohne Folgen, verliert es seine Furcht davor – die Angstkonditionierung wird gelöscht. Im Jahr 2003 zeigte ein Team um Giovanni Marsicano vom Max-Planck-

Institut für Psychiatrie in München, dass Mäuse ohne intakte CB1-Rezeptoren zwar ohne Weiteres den Ton zu fürchten lernen, anders als normale Artgenossen aber diese Angst nicht mehr ablegen können, wenn die Begleitschocks ausbleiben.

Dies lieferte einen Hinweis, wie bedeutsam Endocannabinoide sind, um das Unbehagen und den Schmerz zu lösen, die mit der Erinnerung wieder aufkommen. Vorstellbar wäre daher, dass ein Zuwenig an diesen Neuromodulatoren oder ihren Rezeptoren mitschuldig ist an Phobien, posttraumatischen Belastungsstörungen und bestimmten Formen chronischer Schmerzen. Zu dieser These passt auch, dass manche Menschen Marihuana rauchen, um ihre Ängste zu mindern. Ebenfalls denkbar, wenn auch längst nicht bewiesen, ist, dass Pharmaka, welche die endogenen Cannabinoide imitieren, Patienten helfen könnten, die Vergangenheit hinter sich zu lassen und für die Realität bedeutungslos gewordene Signale nicht mehr mit bestimmten Gefahren zu assoziieren.

Hilfreiche Ansätze am Cannabinoid-System



CORBIS / JEFF ALBERTSON

▲ Diese amerikanische Krebspatientin raucht Marihuana, um die Übelkeit auf Grund ihrer Chemotherapie zu mildern. Ärzte können Mittel, die auf dem Hauptwirkstoff basieren, verschreiben.

Pharmaka, die bestimmte Wirkungen der hirneigenen Cannabinoide verstärken oder verhindern, sollten bei der Behandlung einer ganzen Reihe medizinischer Probleme von Nutzen sein. Noch ist aber viel Forschung nötig.

Angstzustände:

Chronische Ängste und posttraumatische Belastungsstörungen könnten Experimenten zufolge an einer unzureichenden Abgabe von Endocannabinoiden liegen oder an einem Mangel an darauf ansprechenden Rezeptoren. Um die Angstzustände zu mindern, wollen Forscher den Abbau von Anandamid bremsen und damit die Menge erhöhen, die auf die Rezeptoren einwirkt.

Übelkeit und Erbrechen:

Die aktive Substanz in Cannabis ist das THC. Ihr gleiche oder ähnliche Wirkstoffe, darunter Dronabinol und Nabilon, reduzieren die Übelkeitsgefühle im Rahmen einer Chemotherapie.

Appetitmangel und Fettleibigkeit:

Dronabinol hat sich bei Aids-Patienten als Appetitanreger erwiesen. Umgekehrt ist zu schließen, dass Antagonisten – also Stoffe, die Cannabinoid-Rezeptoren blockieren –

vielleicht den Appetit zügeln. Klinische Versuche in den USA mit einem dieser Antagonisten waren viel versprechend, verzeichneten aber eine Menge Nebenwirkungen.

Neurologische Störungen:

Der Neurotransmitter Dopamin, bedeutsam für Glücksgefühle und Motorik, löst auch die Freisetzung von Endocannabinoiden aus. Über eine Regulation der Endocannabinoid-Aktivität erhoffen sich Wissenschaftler einmal Hilfe für Parkinson-Patienten, Suchtkranke und Menschen mit anderen Störungen, an denen das Dopaminsystem beteiligt ist.

Schmerz:

Mehrere Schmerzzentren des Gehirns sind reich an Cannabinoid-Rezeptoren. Wirkstoffe, die an diesen Rezeptoren ansetzen, könnten darum zur Schmerzlinderung beitragen.

Zwischen Heil- und Suchtmittel

Bis in die Anfänge des 20. Jahrhunderts war Cannabis in den USA rezeptfrei gegen eine Fülle von Beschwerden erhältlich, darunter Migräne und Geschwüre. Auch in Deutschland verkauften Apotheken Cannabis-Tinkturen. Mit dem zunehmenden Genuss als Rauschmittel wurde es schließlich als illegale Droge eingestuft.

Schätzungen zufolge haben annähernd 30 Prozent der US-amerikanischen Bürger über zwölf Jahre schon einmal die Droge probiert, fünf Prozent konsumieren sie zum aktuellen Zeitpunkt. In der Bundesrepublik haben über neun Millionen Menschen Erfah-

runge damit, und wie allgemein in der EU steigt der Konsum unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Fast 400 000 Personen weisen nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung einen »missbräuchlichen oder abhängigen Konsum« auf.

Ein Cannabis-Wirkstoff sowie ein Derivat dürfen in Deutschland für medizinische Zwecke auf Betäubungsmittelrezept verschrieben werden. Um das therapeutische Potenzial besser nutzbar zu machen, suchen Forscher nach Wegen, die medizinisch erwünschten Effekte von den anderen trennen.

Noch ist das Repertoire hirneigenen »Marihuanas« nicht völlig ausgelotet, doch die bisherigen Erkenntnisse haben es bereits ermöglicht, Mittel zu entwickeln, welche die medizinischen Eigenschaften von Cannabis nutzen. Synthetisches oder halbsynthetisches THC – Wirkstoffname Dronabinol – ist für therapeutische Zwecke verfügbar und in Deutschland auf Betäubungsmittelrezept verschreibungsfähig, ebenso das THC-Analoga Nabilon. Solche Mittel bekämpfen die Übelkeit im Rahmen einer Chemotherapie. Dronabinol regt darüber hinaus bei Aids-Patienten, die an Auszehrung leiden, den Appetit an. Andere Cannabinoide wirken bei verschiedenen Krankheiten und Störungen schmerzlindernd. Und ein CB1-Antagonist – also eine Verbindung, die den Rezeptor blockiert – hat in einigen klinischen Versuchen gegen Übergewicht geholfen.

Kein Mangel an Eingriffsmöglichkeiten

Allerdings rufen all diese Wirkstoffe noch multiple Effekte hervor, da sie nicht nur in der gewünschten Hirnregion eingreifen. Sie verursachen daher Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Konzentrationsstörungen und abnormes Denken. Umgehen ließen sich die Risiken einer weiträumigen wahllosen Aktivierung der Rezeptoren, wenn es beispielsweise gelänge, selektiv die Funktion der körpereigenen Cannabinoide zu stärken. Das Ziel: diese Moleküle nur dann und nur dort zu mobilisieren, wo

sie tatsächlich gebraucht werden. In einem ersten Schritt entwickeln Piomelli und seine Kollegen Wirkstoffe, die den Abbau von Anandamid nach der Abgabe hemmen. Wird es nicht mehr so schnell beseitigt, hält sein angstmildernder Effekt länger an.

In manchen Hirnregionen ist offenbar Anandamid das häufigste Endocannabinoid, in anderen dominiert hingegen 2-AG. Mit einem besseren Verständnis der jeweiligen Biosynthesewege dürften sich Medikamente entwickeln lassen, die nur den einen oder den anderen beeinflussen. Außerdem ist bekannt, dass Endocannabinoid nicht produziert werden, wenn die Nervenzelle nur einmal feuert – es muss schon fünf- oder sogar zehnmal hintereinander sein. Neu zu entwickelnde Wirkstoffe könnten die Feuerrate und damit die Freisetzung von Endocannabinoiden verändern. Eine Art Präzedenzfall stellt die Klasse krampflösender Mittel dar, welche die neuronale Hyperaktivität bei epileptischen Anfällen unterdrückt, ohne die normale Aktivität zu beeinträchtigen.

Indirekt eingreifen ließe sich schließlich über die körpereigenen Regelkreise für Endocannabinoid. Eine Schlüsselfigur im so genannten Belohnungs- oder Befriedigungssystem des Gehirns ist Dopamin, bekannter als der Neurotransmitter, der bei Parkinson-Patienten in bestimmten Hirnregionen schwindet. Viele Suchstoffe, darunter Nikotin und Morphin, bewirken in verschiedenen Hirnzentren unter anderem ein Ausschütten von Dopamin. Wie sich zeigte, kann die-

ses Molekül wiederum die Abgabe von Endocannabinoiden veranlassen. Das tun auch zwei weitere Neurotransmitter, Glutamat und Acetylcholin, welche die Herstellung einleiten.

In der Tat könnten Endocannabinoid-Auslöser einiger Effekte sein, die bislang einzig diesen konventionellen Signalüberträgern zugeschrieben wurden. Über deren Manipulation, mit zu entwickelnden Wirkstoffen, ließe sich indirekt das Endocannabinoidsystem anvisieren. Regionale Unterschiede in den Neurotransmittersystemen des Gehirns könnte man ausnutzen, um sicherzustellen, dass Endocannabinoid nur dort in angemessener Menge freigesetzt werden, wo sie nötig sind.

Wie es aussieht, existieren Signalsysteme, die mit hirneigenem Marihuana arbeiten, wohl schon seit rund 500 Millionen Jahren. Denn der Rezeptor CB1 scheint bei allen Wirbeltieren vorzukommen. Während dieser Zeit wurden Endocannabinoid in den Dienst zahlreicher, oft subtiler Aufgaben gestellt und daran angepasst – etwa an das Angstauslösen. Ihr Vorkommen in Hirnregionen, die mit komplexem motorischem Verhalten, Wahrnehmen und Denken, Lernen und Gedächtnis zu tun haben, legt aber nahe, dass noch vieles in dieser Hinsicht zu entdecken bleibt. ◀



Roger A. Nicoll (oben) und **Bradley E. Alger** arbeiteten erstmals in den späten 1970er Jahren zusammen. Damals war Nicoll gerade an die Universität von Kalifornien in San Francisco gewechselt, wo er jetzt eine Professur für Pharmakologie hat. Nicoll ist Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften der USA und erhielt Ende 2004 den Heinrich-Wieland-Preis. Alger, derzeit Professor für Physiologie und Psychiatrie an der Universität von Maryland in Baltimore, war sein erster Postdoc. Beide verbindet ihr Interesse an der synaptischen Hemmung.

Cannabis und Cannabinoide. Von F. Grothenthal, Verlag Hans Huber, Bern 2005

Endocannabinoid signaling in the brain. Von R. I. Wilson und R. A. Nicoll in: Science, Bd. 296, S. 678, 2002

Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: focus on endocannabinoids. Von B. E. Alger in: Progress in Neurobiology, Bd. 68, Nr. 4, S. 247, 2002

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.