

# Das Endocannabinoide System im klinischen Alltag

Dr. Astrid Pinsger-Plank



# Cannabinoide = Cannabis?

## *Cannabinoide*

- ✧ heterogene Gruppe chemischer Verbindungen
- ✧ wirken an „Cannabinoid-Rezeptoren“



# Das ECS

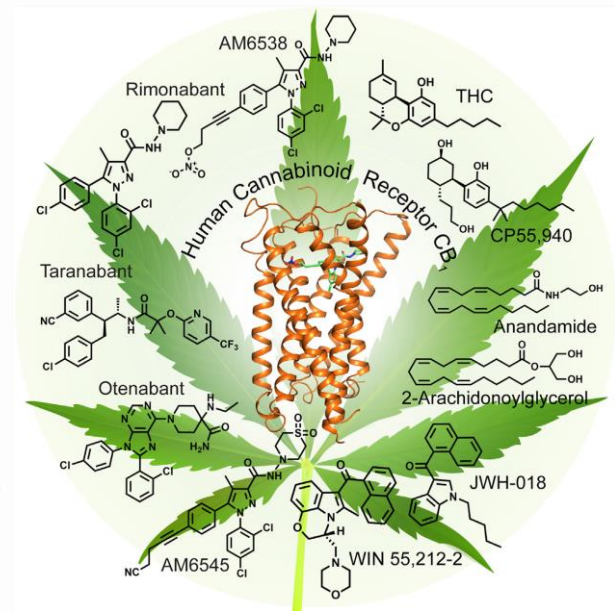
1964: Isolierung von  $\Delta^9$ -THC (Gaoni, Mechoulam)

1990: Identifizierung CB1-Rezeptor (Matsuda et al.)

1993: Identifizierung CB2-Rezeptor (Munro et al.)

...

2016: Entschlüsselung der  
Struktur des CB1R  
(Cell, Hua et al.)



# Ein alter Hut...



Hydra vulgaris

*Vor 750 Millionen Jahren...*

- ✧ Entwicklung von GPCRs
- ✧ erstes neuronales Netzwerk
- ✧ essentiell für die Steuerung der Nahrungsaufnahme

Silver RJ. The Endocannabinoid System of Animals. *Animals* **2019**, 9, 686;

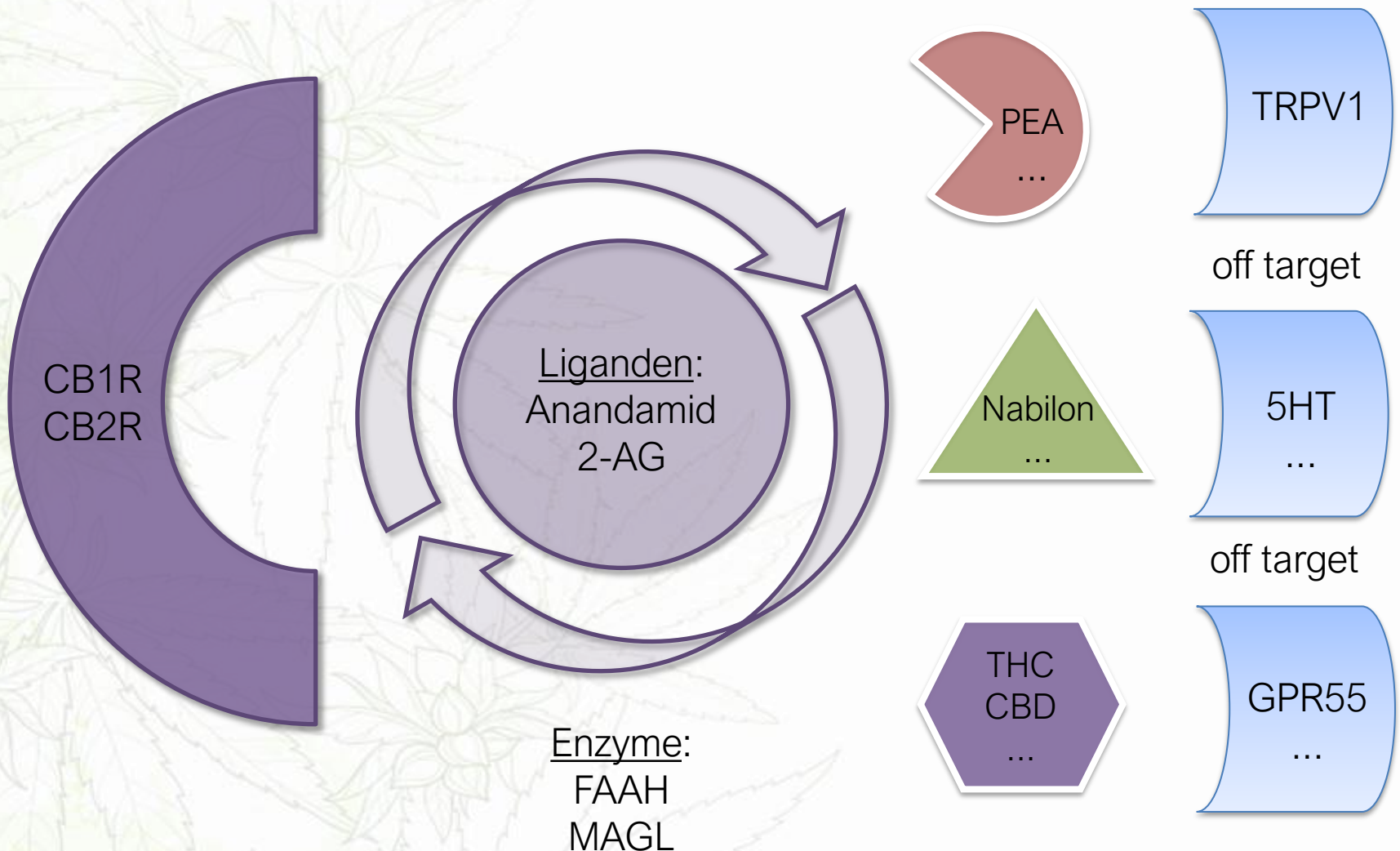
# Aufgaben des ECS



37 Billionen Körperzellen ( $3.72 \times 10^{13}$ )  
15 000 biochemische Prozesse je Zelle pro Sekunde



# Wer spielt mit?



# Die Boten

## LIGANDEN

- AEA Arachidonoylethanolamid (Anandamid)
- 2-AG 2-Arachidonoylglycerol
- NADA N-Arachidonoyldopamin
- PEA Palmitoylethanolamid
- OEA Oleoylethanolamid
- ...

## ENZYME

- FAAH Fatty Acid Amid Hydrolase
- MAGL Monoacylglycerollipase



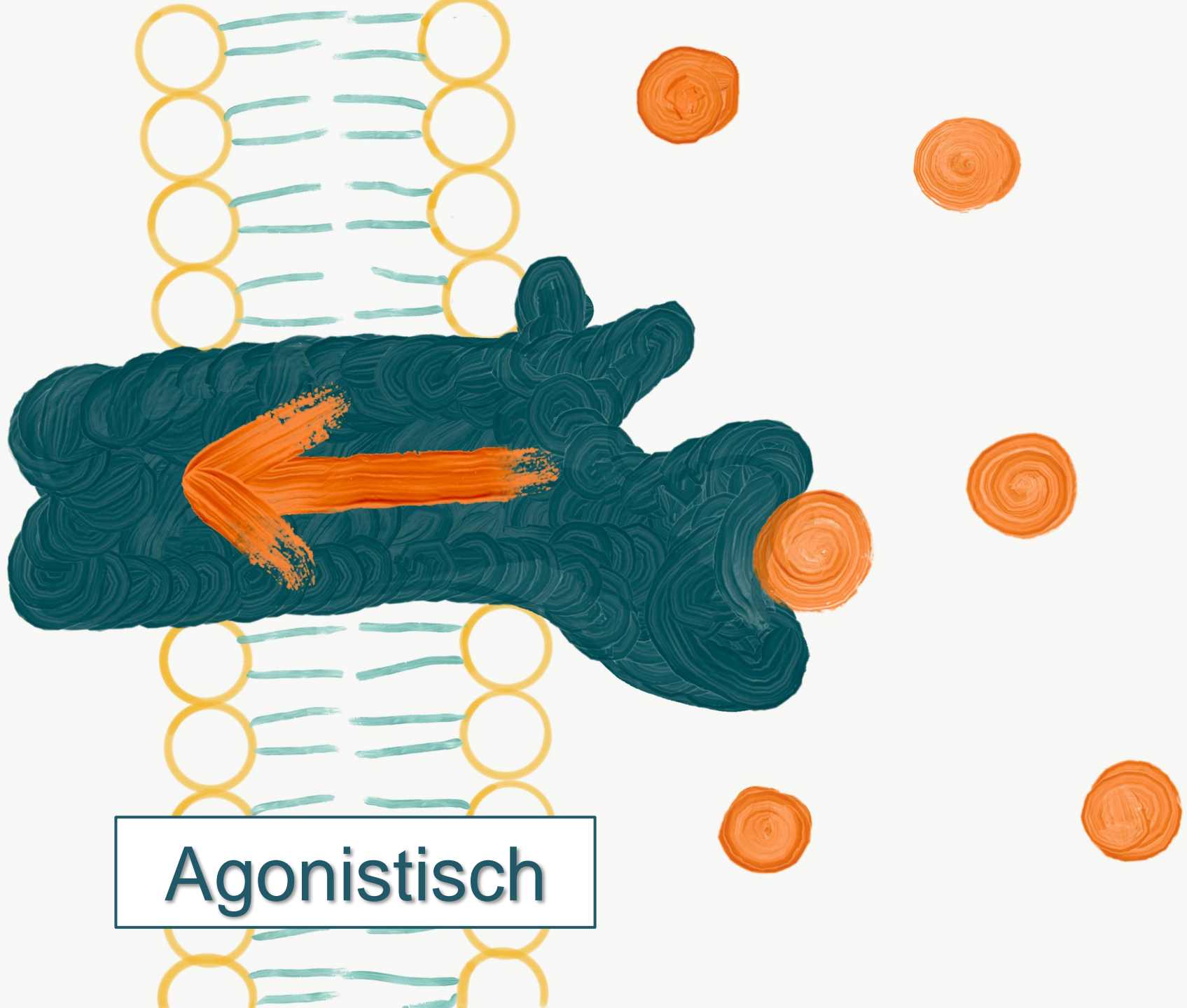
# Phytocannabinoide

- Cannabis sativa

- Enthält **144 Phytocannabinoide**, darunter:
  - **THC** ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol)
  - **CBD** (Cannabidiol)
  - **CBG** (Cannabigerol)
  - **CBN** (Cannabinol)
  - **THCV** ( $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabivarin)
- Enthält eine Vielzahl verschiedener weiterer Wirkstoffe
  - Terpene
  - Flavonoide
  - über 1000 aktive Substanzen – „*Entourage*“



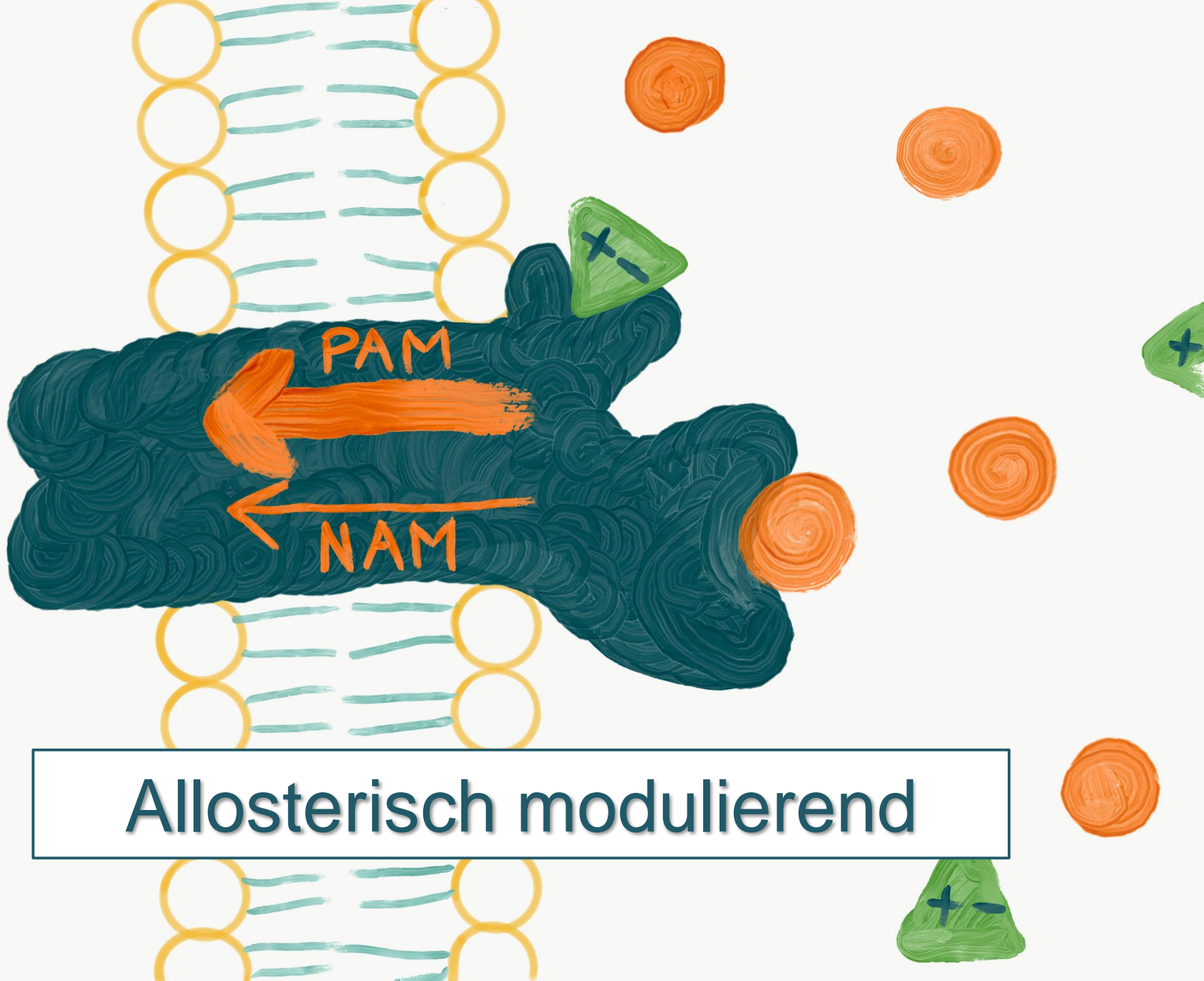




Agonistisch



Antagonistisch



Allosterisch modulierend



# Die Schaltstellen – CB1

## *Der PSYCHOAKTIVE*

**(Teil)Aktivierung:** AEA, 2-AG, NADA, THC

**Gegenspieler:** Rimonabant, CBD (NAM)

**Bedeutung:** Appetit, Lernen und Gedächtnis, Metabolismus, Schmerz, Angst, Depression, Schizophrenie, Sucht, Glaukom, Neurodegeneration, Epilepsie, Tumorerkrankungen, uvm.



# RIMONABANT VOM MARKT GENOMMEN

Das Unternehmen Sanofi-Aventis nimmt das Antiadiposikum Acomplia® (Wirkstoff: Rimonabant) europaweit vom Markt. Der Konzern reagiert damit auf eine Entscheidung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, die sich wegen eines negativen Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Mittel dafür ausgesprochen hatte, die Zulassung ruhen zu lassen. Hintergrund ist ein im Vergleich mit Placebo doppelt so hohes Risiko für psychiatrische Nebenwirkungen, wie Depression, Schlafstörungen, Angst und Aggression. Außerdem ist die Zahl an Kasuistiken gestiegen, die den Zusammenhang zwischen psychiatrischen Störungen bis hin zum Suizid bestätigen.

Das Antiadiposikum war in Kombination mit nicht medikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsreduktion zugelassen bei Patienten mit Übergewicht, also ab einem Body-Mass-Index

(BMI) von 27 kg/m<sup>2</sup> oder bei Adipositas (ab einem BMI von 30 kg/m<sup>2</sup>), wenn zusätzliche Risiken wie Diabetes oder erhöhte Blutfettwerte vorhanden waren. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfiehlt Ärzten nun, Rimonabant nicht weiter zu verordnen, sondern Alternativen anzubieten. Das Mittel müsse aber nicht sofort abgesetzt werden.

## Depressivität bei zuvor Gesunden

Die unerwünschten Wirkungen des seit 2006 in Europa zugelassenen Arzneimittels traten häufiger bei Patienten mit früheren oder bestehenden psychischen Erkrankungen auf. Deshalb erklärte die EMA im Juli 2007 Depressionen als Kontraindikation. Neue Erkenntnisse, wonach Acomplia depressive Reaktionen auch bei Patienten hervorrufen kann, die bisher

keine psychischen Erkrankungen hatten, führten zur Neubewertung von Rimonabant. Die Substanz blockiert den Cannaboid-Rezeptor CB1 im Gehirn und vermindert so den Appetit.

Fast zeitgleich mit dem Votum der EMA, die Zulassung von Rimonabant ruhen zu lassen, hat die Behörde empfohlen, Xenical® (Wirkstoff: Orlistat, 60 mg) von der Verschreibungspflicht zu entheben. Orlistat hemmt im Darm das Verdauungsenzym Lipase und verhindert dadurch die Resorption von Fetten und Cholesterin. Orlistat wirkt lokal im Darm, systemische Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Es kann jedoch zu übelriechendem Stuhl und gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Durchfall kommen. Orlistat sollte erst ab einem BMI von 28 kg/m<sup>2</sup> angewandt werden, so die EMA. In Fachkreisen wird aber darauf hingewiesen, dass dies nicht kontrollierbar sei. **zyl**



# Die Schaltstellen – CB2

*Der ENTZÜNDUNGSHEMMER*

**Aktivierung:** 2-AG

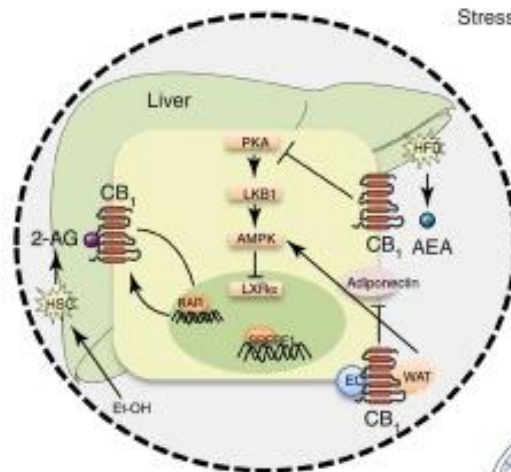
**(Teilaktivierung):** Anandamid, THC

**invers aktivierend:** CBD

**Bedeutung:** Inflammation, Arthrose, Tumorerkrankungen  
(IL-6, IL-1b, PPAR $\gamma$  moduliert)

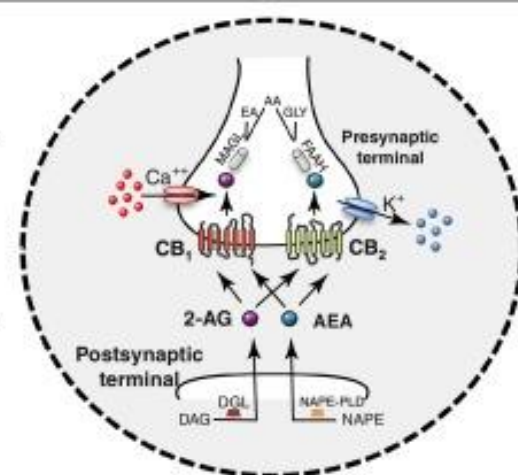


● CB <sub>1</sub>	Brain; Lungs; Gastrointestinal tract; Reproductive system; Muscle; cardiovascular system
● CB <sub>2</sub>	Bones; spleen; skin
● CB <sub>1</sub> + CB <sub>2</sub>	Immune system; Liver Pancreas; Bone marrow



Memory and learning  
Brain plasticity  
Neuronal development  
Stress and emotions

Thermogenesis  
Addiction  
Nociception  
Energy balance  
Appetite regulation  
Digestion  
Metabolism  
Motility  
Fertility



### Receptors

- CBRs: CB<sub>1</sub>; CB<sub>2</sub>
- TRPs: TRPV<sub>1</sub>; TRPV<sub>2</sub>; TRPV<sub>3</sub>; TRPV<sub>4</sub>; TRPA<sub>1</sub>; TRPM<sub>8</sub>
- Orphan: GPR55; GPR119; GPR18; GPR30
- EMT

### Endocannabinoids

THC; 2-AG; AEA; OEA; PEA

### Channels

- Ca<sup>2+</sup> channels: L-type; N-type; P/Q-type; T-type
- Na<sup>+</sup> channels: Nav1.1; NAV1.2; Nav1.5
- K<sup>+</sup> channels: K-ATP; TASK-1; TASK3; TREK-1; kv1.2; kv1.5; kv3.1; kv4.3

### Enzymes

- Biosynthetic enzymes of AEA:
  - INAT; NAPE-PLD; ABHD4; PTPN22; GDE1
- Degrading enzymes of AEA:
  - FAAH; NAAA
- Biosynthetic enzymes of 2-AG:
  - DAGLα; DAGLβ
- Degrading enzymes of 2-AG:
  - MAGL; ABHD6; ABD12
- Oxidative enzymes of 2-AG and 2-AG
  - COX-2; LOXs; CYPs

# Endocannabinoides System

- ✧ übergeordnete Rolle über andere Botenstoffsysteme
- ✧ Verhindert überschießende Reaktionen
- ✧ Steuert die Wahrnehmung innerer und äußerer Reize
- ✧ Vielseitige Effekte u.a. Emotion, Stress, Schmerz
- ✧ „rough & tumble play“, „runner's high“



# Kein Alleingang



TOP ONLINE

ellschaft Wirtschaft Kultur Wissen Digital Campus Karriere Entdecken Sport Spiele mehr

Wissenschaft

## Das Glück des Läufers und die Endocannabinoide

5. Oktober 2015, 21:14 Uhr / Aktualisiert am 5. Oktober 2015, 21:15 Uhr

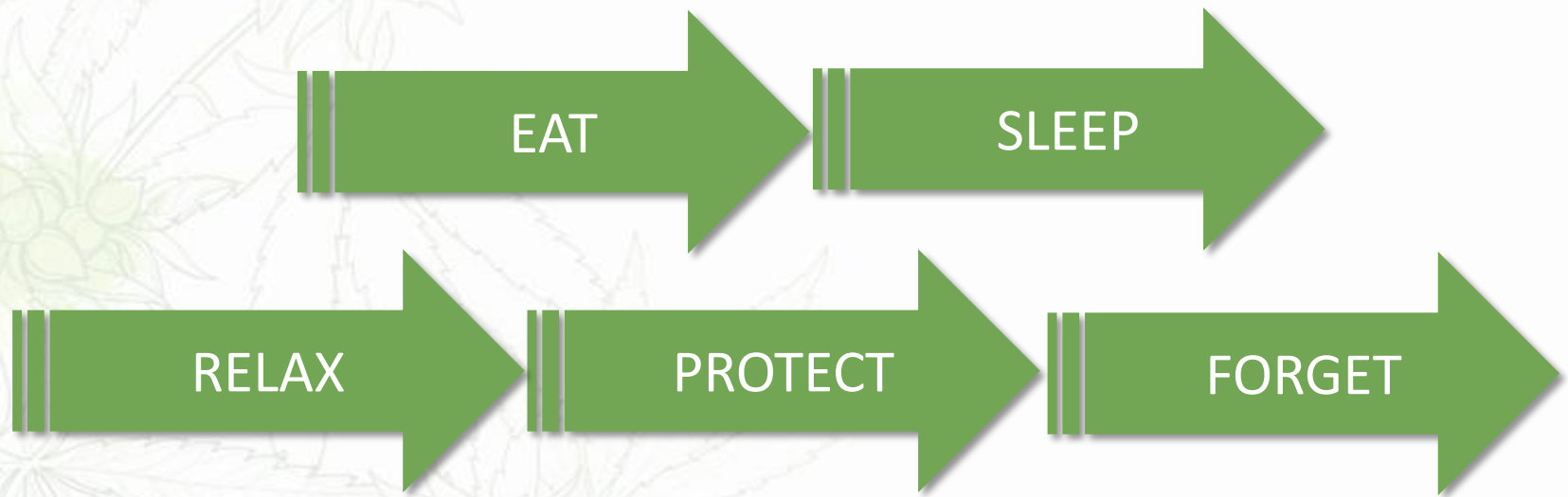
Hamburg (dpa) - Langläufer kennen es - dieses Glücksgefühl, das den Schmerz und die Anstrengung vergessen lässt. Ein Glücksgefühl, das auch manche Sportler förmlich süchtig macht, wie Sportpsychologen warnen.

Oft wird die Ausschüttung körpereigener Endorphine als Ursache für das Runner's High (Läuferhoch) genannt. Mannheimer und Hamburger

Zusammenspiel mit  
Dopamin, Opioiden,  
Oxytocin, uvm.



# ECS für...

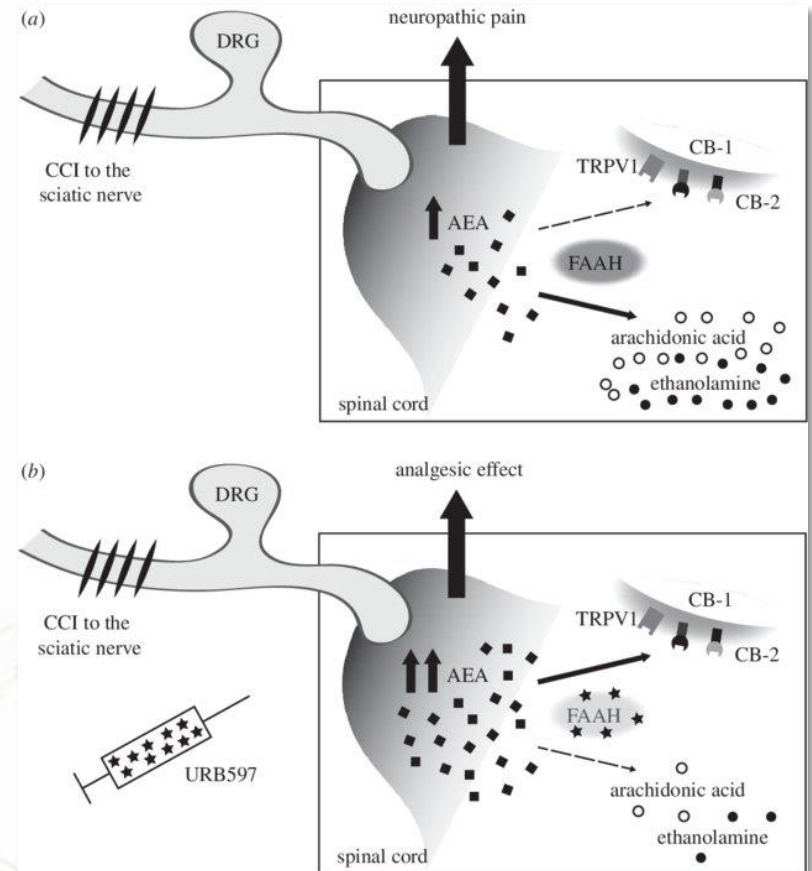


(di Marzo, 1998)



# ECS & Schmerz

1. Verarbeitung supraspinal, spinal und peripher
2. Verschiedene Rezeptoren beteiligt (TRPV1, 5-HTsub, CB1, CB2, GPR55 +118, uvm.)
3. Schmerzreduktion im Vergleich zu Opiaten v.a. akut gering; chronisch: 30%

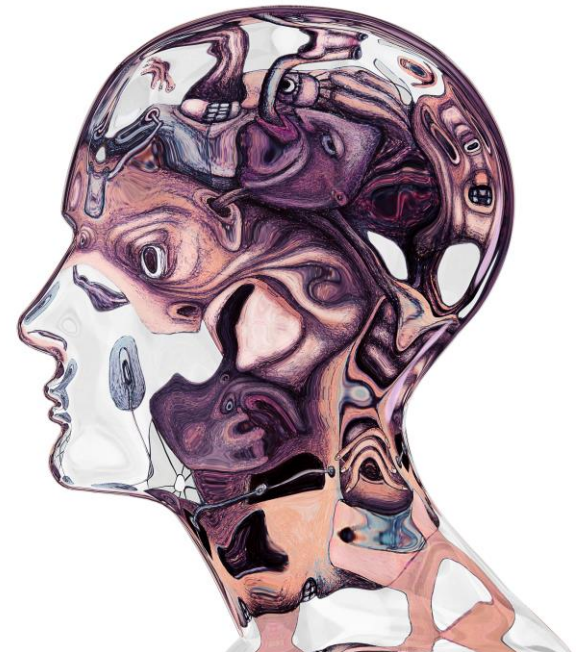


Starowicz et Przewlocka, Modulation of the neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system. Phil. Trans. R. Soc. B 2012 367,3286-3299.



# ECS & Schmerz

1. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
  - unterliegt einer Tagesrhythmik
  - Hemmung von CB1 führt zu erhöhtem Cortisolspiegel
2. Angst und Depression
3. Schlafstörungen
4. subj. Wohlbefinden (Aktivität, Teilhabe)
5. Dissoziation („vom Schmerz distanzieren“)



# „Therapeutika“

## ✧ Canemes<sup>®</sup>:

- ✧ Wirkstoff: *Nabilon* (THC-Derivat)
- ✧ Kapseln in 0,25mg, 0,5mg, 1mg

## ✧ CBD:

- ✧ Wirkstoff: *Cannabidiol*
- ✧ Öl in diversen Konzentrationen, Kapseln

## ✧ Dronabinol:

- ✧ Wirkstoff: *Dronabinol* (THC)
- ✧ Ölige Lösung in diversen Konzentrationen, Kapseln

## ✧ Sativex<sup>®</sup>:

- ✧ Wirkstoff: *Nabiximol* (THC 2,7mg + CBD 2,5mg/100yl)
- ✧ Oromucosaler Spray





# Phyto-Liganden

## CB1:

### - Inverse Agonisten:

Trans-Resveratrol (Weintrauben)  
Curcumin (Curcuma longa)



### - Agonisten:

Yangonin (Kavapflanze)  
Catechine (Teepflanze)

## CB2:

### - Agonisten:

Beta-Caryophyllen (div. Gewürze)  
N-Isobutylamide (Echinacea)



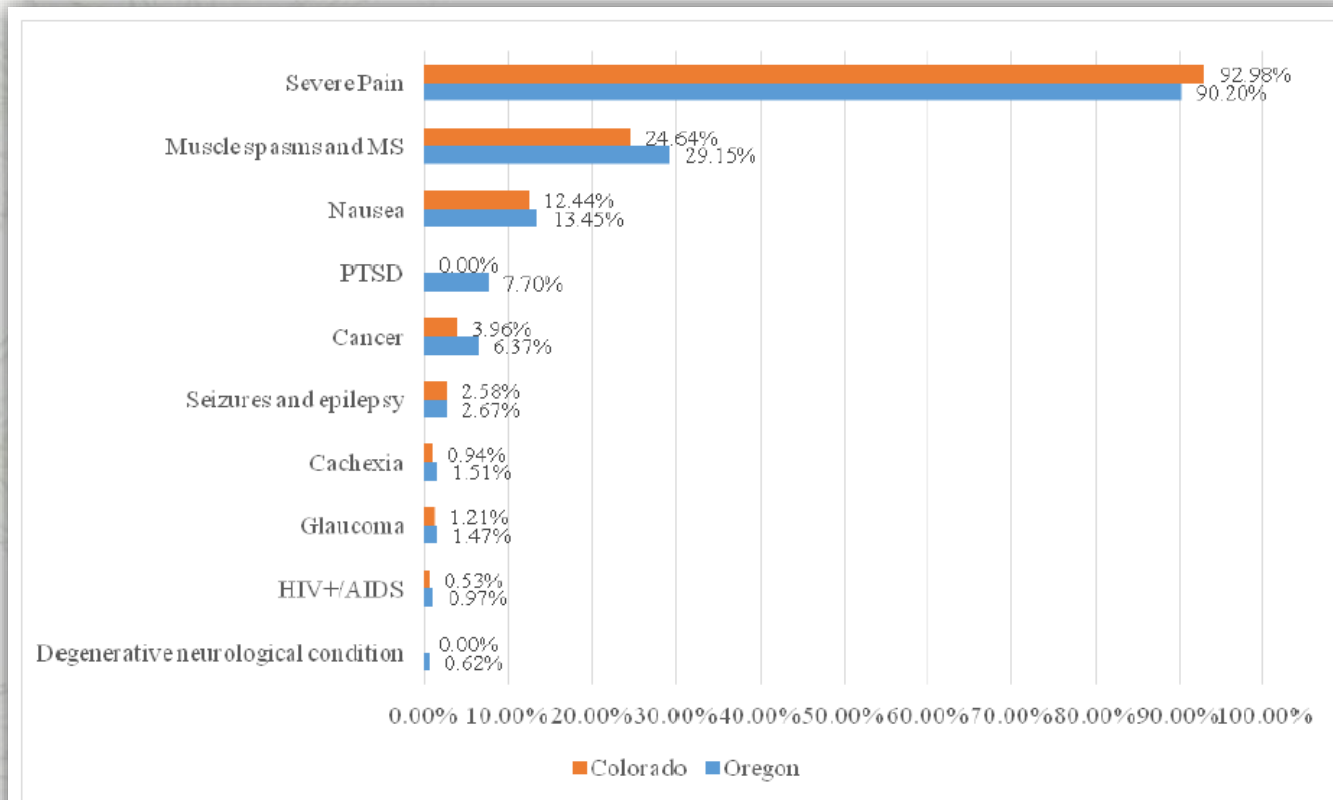
# Mögliche Einsatzgebiete

- ✧ Chronischer Schmerz
- ✧ Spastizität bei multipler Sklerose
- ✧ Diverse neurologische Erkrankungen
- ✧ Palliativmedizin
- ✧ Diverse psychiatrische Erkrankungen
- ✧ Onkologie (begleitend zu Chemotherapien)
- ✧ Perioperativ





# Schmerz



**FIGURE 3-4** Number of medical cannabis patients in Colorado and Oregon in July 2016.

NOTE: Patients may report multiple qualifying ailments

SOURCES: Adapted from CDPHE, 2016; OHA, 2016.



# Therapeutische Überlegungen

## ✧ „Profiling“

- Cannabinoid Deficiency Syndrome
- Individueller ECS-Tonus („tone“)
- Je nach Profil wird ein jeweiliges Präparat eingesetzt
- CAVE: Gegenanzeigen!



# Wirkung vs. Indikation

- ✧ Schlafförderung
- ✧ Muskelrelaxation
- ✧ Schmerzreduktion
- ✧ Distanzierung
- ✧ Zeiterleben
- ✧ Anxiolyse
- ✧ Antidepressive Wirkung
- ✧ Opiat sparender Effekt
- ✧ Vergessen von aversiven Erlebnissen
- ✧ Desynchronisation

- ✧ Chronische starke Schmerzen
- ✧ Schlafmangel („fibre fog“)
- ✧ Muskelhartspann
- ✧ Neuropathische Schmerzen
- ✧ Multiple Operationen
- ✧ Angst
- ✧ Depressivität
- ✧ Vermeidungsverhalten
- ✧ Opiateinnahme
- ✧ Trauma

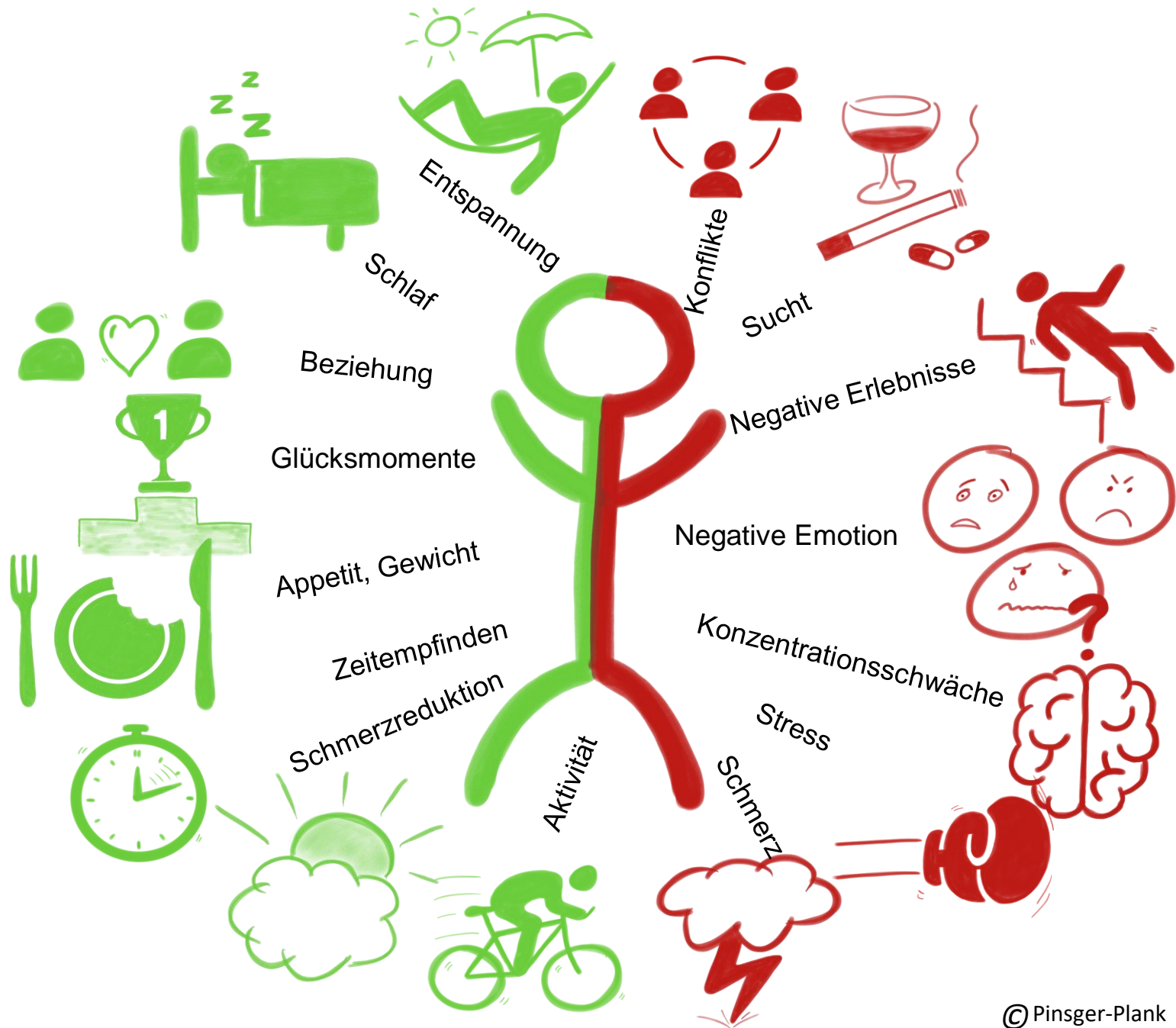


# Erfahrungen aus der Praxis

## ✧ Retrospektive Studie

- ca. 800 Patientinnen behandelt, 207 ausgewertet
- Beobachtungszeitraum 2001-2017
- Auswertung der Patientenakten zu festgelegten Kontrollzeitpunkten sowie qualitativ  
z.B.: U1 = Beginn der Einnahme  
U2 = 2-4 Wochen nach Beginn  
...







# Erfahrungen aus der Praxis

## ✧ CBD

- 75 (w:55, m:20)
- Alter: 68
  - NRS prä: 6
  - NRS 4-8w: 4
- Opiate: 18 (26%)
- Schlaf +: 27 (39%)
- Störende Müdigkeit: 3 (4%)

## ✧ Nabilon

- 132 (w:94, m:38)
- Alter: 63
- NRS prä: 8
- NRS 4-8w: 5
- Opiate: 30 (23%)
- Schlaf +: 98 (74%)
- Schlafmittel -: 13/35 (37%)



# Erfahrungen aus der Praxis

	CBD	Nabilon
Schmerzdauer (y)	16	8
NRS prä	6	8
NRS FU	4	5
Opiate	20 (27%)	30 (23%)
Angst besser	8 (10%/62%)	18 (14%/100%)
Depression besser	5/17 (30%, 65%n)	81 (61%)



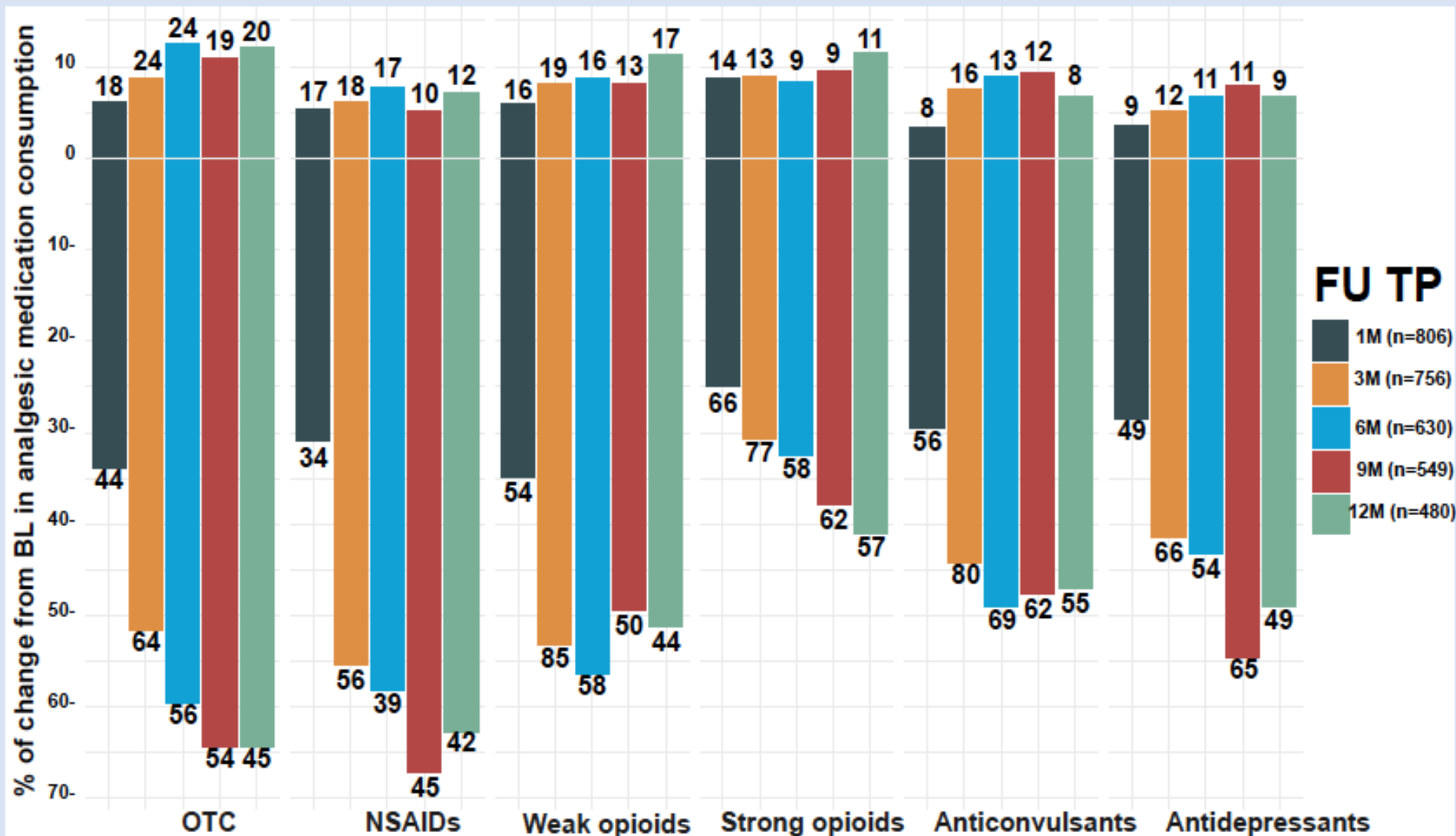
# Gut vorbereitet

## ✧ Pilot-Studie „Cannabinoid-WS-OP“

- 36 Patient\_innen
- Beobachtungszeitraum bis zu 13 Wochen
- Parameter: NRS, SF-36, Pinprick-Test, HADS, Oswestry Score, FABQ, Tagebuch
- 1-2x tgl. 0,25mg Nabilon
- Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied, jedoch Tendenz hinsichtlich perioperativem Schmerzempfinden



**Figure 4: Percentage of analgesics treatment termination and initiation**



M, Month/s; BL, Baseline; OTC, Over the counter; NSAIDs, Non-steroid anti-inflammatory drugs; FU, follow-up; TP, Time point; decreasing percentages from "0" on the Y axis represents the number of specific patients in TP that stopped consuming analgesics from the total TP sample; Increasing percentages from "0" on the Y axis represents the number of specific patients in TP that started consuming analgesics from patients that did not consume analgesics on BL; Numbers on the bars represents the number of patients.



## BIOCHEMISTRY

# Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474

Annelot C. M. van Esbroeck,<sup>1\*</sup> Antonius P. A. Janssen,<sup>1\*</sup> Armand B. Cognetta III,<sup>2\*</sup> Daisuke Ogasawara,<sup>2\*</sup> Guy Shpak,<sup>3</sup> Mark van der Kroeg,<sup>3</sup> Vasudev Kantae,<sup>4</sup> Marc P. Bagelaar,<sup>1</sup> Femke M. S. de Vrij,<sup>3</sup> Hui Deng,<sup>1</sup> Marco Allarà,<sup>5</sup> Filomena Fezza,<sup>6</sup> Zhanmin Lin,<sup>7</sup> Tom van der Wel,<sup>1</sup> Marjolein Soethoudt,<sup>1</sup> Elliot D. Mock,<sup>1</sup> Hans den Dulk,<sup>1</sup> Ilse L. Baak,<sup>1</sup> Bogdan I. Florea,<sup>8</sup> Giel Hendriks,<sup>9</sup> Luciano De Petrocellis,<sup>5</sup> Herman S. Overkleeft,<sup>8</sup> Thomas Hankemeier,<sup>4</sup> Chris I. De Zeeuw,<sup>7,10</sup> Vincenzo Di Marzo,<sup>5</sup> Mauro Maccarrone,<sup>11,12</sup> Benjamin F. Cravatt,<sup>2</sup> Steven A. Kushner,<sup>3†</sup> Mario van der Stelt<sup>1†</sup>

A recent phase 1 trial of the fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor BIA 10-2474 led to the death of one volunteer and produced mild-to-severe neurological symptoms in four others. Although the cause of the clinical neurotoxicity is unknown, it has been postulated, given the clinical safety profile of other tested FAAH inhibitors, that off-target activities of BIA 10-2474 may have played a role. Here we use activity-based proteomic methods to determine the protein interaction landscape of BIA 10-2474 in human cells and tissues. This analysis revealed that the drug inhibits several lipases that are not targeted by PF04457845, a highly selective and clinically tested FAAH inhibitor. BIA 10-2474, but not PF04457845, produced substantial alterations in lipid networks in human cortical neurons, suggesting that promiscuous lipase inhibitors have the potential to cause metabolic dysregulation in the nervous system.

<http://www.tagesspiegel.de/wissen/katastrophales-ende-einer-studie-hirntoter-bei-medikamententest-in-frankreich/12838062.html>

## DER TAGESSPIEGEL



15.01.2016 17:19 Uhr

Katastrophales Ende einer Studie

### Hirntoter bei Medikamententest in Frankreich

Eigentlich sollte der Wirkstoff Schmerzen lindern, doch die Studie in Frankreich endete tragisch: Sechs Teilnehmer wurden in eine Klinik gebracht, einer davon ist hirntot.



In Lebensgefahr: Sechs Probanden wurden in Rennes ins Krankenhaus eingeliefert. Alle sind schwerkrank, einer hirntot. - FOTO: REUTERS, STEPHANE MAHE

Nach einem „schweren Unfall“ bei einem Medikamentenversuch in Frankreich ist ein Teilnehmer hirntot. Fünf weitere Versuchspersonen seien ebenfalls in das Universitätsklinikum von Rennes gebracht worden, teilte das Gesundheitsministerium in Paris am Freitag mit. Vier Männer leiden unter neurologischen Beschwerden, bei drei der Probanden befürchten die Ärzte unumkehrbare Schäden. Es gebe die Hoffnung, dass sich ihre Symptome verbessern, aber auch die Furcht, dass sie sich verschlechtern, sagte Professor Gilles Edan vom Universitätsklinikum Rennes.

Das von einem europäischen Labor entwickelte Medikament befand sich in Phase-1-Studie, die in der zugelassenen privaten Einrichtung Biotrial erfolgte. In klinischen Studien der Phase 1 wird der Wirkstoff an gesunden Freiwilligen getestet. Sie folgt auf erfolgreiche Tierversuche.

#### Das Mittel enthält kein Cannabis

Zunächst wurde berichtet, dass es sich bei dem getesteten Wirkstoff um einen Schmerzstiller handele, das ein Cannabinoid enthalte. Inzwischen stellte die französische Gesundheitsministerin Marisol Touraine richtig, dass das Mittel auf das körpereigene Cannabinoidsystem wirke, also entsprechende Rezeptoren im Nervensystem. Das Labor habe die Nationale Behörde für die Sicherheit von Medikamenten und Medizinprodukten

1 von 2

15.01.2016 18:12



# Patientenreaktionen

„Meine Nerven  
„feuern“ weniger“  
(THC)

„Fingersteifigkeit  
nach 4 Tagen  
deutlich besser“  
(CBD)

„Ich hab jetzt einen  
kleinen Hund.“  
(Nabilon)

„Ich war knapp  
davor,  
aufzugeben.“  
(Nabilon)

„Ein teures  
Schlafmittel“  
(CBD)

„Die ständige  
Müdigkeit war in  
der Arbeit störend“  
(Nabilon)

„Kann  
Kopfschmerzen  
leichter  
wegdenken“  
(CBD)

„Fühle mich  
„fahrig“ als  
sonst“ (CBD)

„Keine NSAR mehr  
nach 10 Tagen“  
(CBD)

„Meine Muskeln  
sind morgens  
tiefenentspannt“

„CBD entspannt  
mich“

„Traumreicher  
Schlaf, der nicht  
belastet“ (Nabilon)



# Allheilmittel oder Hype?

*Es gibt noch einige Fragen zu klären...*

Wer?

Altersbegrenzung, Gegenanzeigen

Wann?

Krankheitsbilder, Dauer

Wie?

Cannabispflanze, Einzelsubstanzen

Woher?

Kostenübernahme, Qualitätskontrollen

Wieso?





*Wenn die Achtsamkeit  
etwas Schönes berührt,  
offenbart sie dessen Schönheit.*

*Wenn sie etwas Schmerzvolles berührt,  
wandelt sie es um und heilt es.*

*- Thích Nhất Hạnh*





# **www.schmerzumfrage. at**

[astrid.pinsger-plank@auva.at](mailto:astrid.pinsger-plank@auva.at)



**DANKE FÜR IHRE  
AUFMERKSAMKEIT**



# Quellen

1. Van Esbroeck, A. C. et al. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science* 356, 1084–1087 (2017).
2. Morales, P., Goya, P., Jagerovic, N. & Hernandez-Folgado, L. Allosteric Modulators of the CB 1 Cannabinoid Receptor: A Structural Update Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 22–30 (2016).
3. Morales, P., Hurst, D. P. & Reggio, P. H. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. in *Phytocannabinoids* (eds. Kinghorn, A. D., Falk, H., Gibbons, S. & Kobayashi, J. 'ichi) 103, 103–131 (Springer International Publishing, 2017).
4. Guindon, J., Lai, Y., Takacs, S. M., Bradshaw, H. B. & Hohmann, A. G. Alterations in endocannabinoid tone following chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Effects of endocannabinoid deactivation inhibitors targeting fatty-acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase in comparison to reference analgesics following cisplatin treatment. *Pharmacol. Res.* 67, 94–109 (2013).
5. Stone, N. L. et al. An Analysis of Endocannabinoid Concentrations and Mood Following Singing and Exercise in Healthy Volunteers. *Front. Behav. Neurosci.* 12, (2018).
6. Arjmand, S. et al. Bipolar disorder and the endocannabinoid system. *Acta Neuropsychiatr.* 31, 193–201 (2019).
7. Kinsey, S. G. et al. Blockade of Endocannabinoid-Degrading Enzymes Attenuates Neuropathic Pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 330, 902–910 (2009).
8. Murkar, A. et al. Cannabidiol and the Remainder of the Plant Extract Modulate the Effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol on Fear Memory Reconsolidation. *Front. Behav. Neurosci.* 13, (2019).
9. Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M. & Denovan-Wright, E. M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB 1 receptor: Negative allosteric modulation of CB 1 by cannabidiol. *Br. J. Pharmacol.* 172, 4790–4805 (2015).



# Quellen

10. Ibsen, M. S. et al. Cannabinoid CB1 and CB2 Receptor-Mediated Arrestin Translocation: Species, Subtype, and Agonist-Dependence. *Front. Pharmacol.* 10, (2019).
11. Hourani, W. & Alexander, S. P. Cannabinoid ligands, receptors and enzymes: Pharmacological tools and therapeutic potential. *Brain Neurosci. Adv.* 2, 2398212818783908 (2018).
12. Cassano, T. et al. Cannabinoid Receptor 2 Signaling in Neurodegenerative Disorders: From Pathogenesis to a Promising Therapeutic Target. *Front. Neurosci.* 11, (2017).
13. Shenglong Zou & Ujendra Kumar. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 833 (2018).
14. Sheng-yun, L. et al. Comparison of modic changes in the lumbar and cervical spine, in 3167 patients with and without spinal pain. *PloS One* 9, e114993 (2014).
15. Kong, J. et al. S1 is associated with chronic low back pain: a functional and structural MRI study. *Mol. Pain* 9, 1 (2013).
16. Galve-Roperh, I. et al. Cannabinoid receptor signaling in progenitor/stem cell proliferation and differentiation. *Prog. Lipid Res.* 52, 633–650 (2013).
17. Acuna-Goycolea, C., Obrietan, K. & van den Pol, A. N. Cannabinoids Excite Circadian Clock Neurons. *J. Neurosci.* 30, 10061–10066 (2010).
18. Mücke, M., Phillips, T., Radbruch, L., Petzke, F. & Häuser, W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2018). doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
19. Dhopeswarkar, A., Murataeva, N., Makriyannis, A., Straiker, A. & Mackie, K. Two Janus Cannabinoids That Are Both CB 2 Agonists and CB 1 Antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 360, 300–311 (2017).
20. Howlett, A. C. & Abood, M. E. CB 1 and CB 2 Receptor Pharmacology. in *Advances in Pharmacology* 80, 169–206 (Elsevier, 2017).





# Quellen

21. Russo, E. B. Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res.* 1, 154–165 (2016).
22. Crespi, B. J. Comparative psychopharmacology of autism and psychotic-affective disorders suggests new targets for treatment. *Evol. Med. Public Health* 2019, 149–168 (2019).
23. Nair, A., Chauhan, P., Saha, B. & Kubatzky, K. F. Conceptual Evolution of Cell Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 3292 (2019).
24. Sugimoto, N. et al. Corticosterone inhibits the expression of cannabinoid receptor-1 and cannabinoid receptor agonist-induced decrease in cell viability in glioblastoma cells. *Oncol. Lett.* (2019). doi:10.3892/ol.2019.10456
25. Ammar, R. M. & Ulrich-Merzenich, G. Curcumin synergizes with the endocannabinoid reuptake inhibitor OMDM-2 in human MCF-7 breast cancer and U-87 glioblastoma cells. *Synergy* 5, 7–14 (2017).
26. Giacobazzo et al. Different Routes to Inhibit Fatty Acid Amide Hydrolase: Do All Roads Lead to the Same Place? *Int. J. Mol. Sci.* 20, 4503 (2019).
27. Leimuranta, P., Khiroug, L. & Giniatullin, R. Emerging Role of (Endo)Cannabinoids in Migraine. *Front. Pharmacol.* 9, (2018).
28. Tsuboi, K., Uyama, T., Okamoto, Y. & Ueda, N. Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflamm. Regen.* 38, (2018).
29. Prospéro-García, O., Amancio-Belmont, O., Becerril Meléndez, A. L., Ruiz-Contreras, A. E. & Méndez-Díaz, M. Endocannabinoids and sleep. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 71, 671–679 (2016).
30. Vaughn, L. K. et al. Endocannabinoid signalling: has it got rhythm?: Endocannabinoid signalling and biological rhythms. *Br. J. Pharmacol.* 160, 530–543 (2010)



# Quellen

31. Canseco-Alba, A. & Rodríguez-Manzo, G. Endocannabinoids Interact With the Dopaminergic System to Increase Sexual Motivation: Lessons From the Sexual Satiety Phenomenon. *Front. Behav. Neurosci.* 13, (2019).
32. Stornaiuolo, M. et al. Endogenous vs Exogenous Allosteric Modulators in GPCRs: A dispute for shuttling CB1 among different membrane microenvironments. *Sci. Rep.* 5, (2015).
33. Onaivi, E. S. Marijuana and cannabinoid research methods and protocols. (Humana Press, 2006).
34. Sartori, S. B. & Singewald, N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Ther.* 107402 (2019). doi:10.1016/j.pharmthera.2019.107402
35. Beggiato, S., Tomasini, M. C. & Ferraro, L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease. *Front. Pharmacol.* 10, (2019).
36. Gertsch, J., Pertwee, R. G. & Di Marzo, V. Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant - do they exist?: Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant. *Br. J. Pharmacol.* 160, 523–529 (2010).
37. Cai, L. & He, L. Placebo effects and the molecular biological components involved. *Gen. Psychiatry* 32, e100089 (2019).
38. Pini, L. A. et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J. Headache Pain* 13, 677–684 (2012).
39. Galaj, E. & Xi, Z.-X. Potential of Cannabinoid Receptor Ligands as Treatment for Substance Use Disorders. *CNS Drugs* (2019). doi:10.1007/s40263-019-00664-w
40. Vallée, M. et al. Pregnenolone Can Protect the Brain from Cannabis Intoxication. *Science* 343, 94–98 (2014).



# Quellen

41. Koch, M., Ferreirós, N., Geisslinger, G., Dehghani, F. & Korf, H.-W. Rhythmic control of endocannabinoids in the rat pineal gland. *Chronobiol. Int.* 32, 869–874 (2015).
42. Hoheisel U, Koch K & Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain* 1994 Oct591111-8
43. Onifer, S. M., Sozio, R. S. & Long, C. R. Role for Endocannabinoids in Spinal Manipulative Therapy Analgesia? *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019, 1–5 (2019).
44. Hillen, J. B., Soulsby, N., Alderman, C. & Caughey, G. E. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther. Adv. Drug Saf.* 10, 2042098619846993 (2019).
45. Cedernaes, J. et al. Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology* 74, 258–268 (2016).
46. Cho, K. S. et al. Terpenes from Forests and Human Health. *Toxicol. Res.* 33, 97–106 (2017).
47. Micale, V., Drago, F., Noerregaard, P. K., Elling, C. E. & Wotjak, C. T. The Cannabinoid CB1 Antagonist TM38837 With Limited Penetrance to the Brain Shows Reduced Fear-Promoting Effects in Mice. *Front. Pharmacol.* 10, (2019).
48. Araujo, D. J., Tjoa, K. & Saijo, K. The Endocannabinoid System as a Window Into Microglial Biology and Its Relationship to Autism. *Front. Cell. Neurosci.* 13, (2019).
49. Silver, R. J. The Endocannabinoid System of Animals. *Animals* 9, 686 (2019).
50. Bedse, G. et al. Therapeutic endocannabinoid augmentation for mood and anxiety disorders: comparative profiling of FAAH, MAGL and dual inhibitors. *Transl. Psychiatry* 8, (2018).



# Quellen

51. Atkinson, H. C. et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Circadian Rhythm by Endocannabinoids Is Sexually Diergic. *Endocrinology* 151, 3720–3727 (2010).
52. Walker, O. S., Holloway, A. C. & Raha, S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *J. Ovarian Res.* 12, (2019).
53. Valentino, R. J. & Volkow, N. D. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology* 43, 2514–2520 (2018).
54. Orsolini et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina (Mex.)* 55, 525 (2019).
55. Pichersky, E. & Raguso, R. A. Why do plants produce so many terpenoid compounds? *New Phytol.* 220, 692–702 (2018).
56. Eva Bianconi, Allison Piovesan, Federica Facchin, Alina Beraudi, Raffaella Casadei, Flavia Frabetti, Lorenza Vitale, Maria Chiara Pelleri, Simone Tassani, Francesco Piva, Soledad Perez-Amodio, Pierluigi Strippoli & Silvia Canaider (2013) An estimation of the number of cells in the human body, *Annals of Human Biology*, 40:6, 463-471, DOI: [10.3109/03014460.2013.807878](https://doi.org/10.3109/03014460.2013.807878)
57. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24625>.
58. David Kendall and Stephen P.H. Alexander. 2017. *Advances in Pharmacology*, Volume 80, Pages 1-475. ISBN: 978-0-12-811232-8
59. Oier Aizpurua-Olaizola, Izaskun Elezgarai, Irantzu Rico-Barrio, Iratxe Zarandona, Nestor Etxebarria, Aresatz Usobiaga, Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies, *Drug Discovery Today*, Volume 22, Issue 1, 2017, Pages 105-110, ISSN 1359-6446, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.08.005>.

Bilderquellen: Shutterstock

