

Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden

Cathrin Rohleder, Sydney, und Juliane K. Müller, Frankfurt am Main

Die medizinische Verwendung von Cannabis, Cannabis-Zubereitungen und einzelnen Inhaltsstoffen zur Therapie diverser Erkrankungen polarisiert zurzeit die Fachwelt. Zum einen wird der Cannabispflanze ein breites therapeutisches Wirkspektrum zugesprochen, darunter analgetische, antiemetische, antikonvulsive, antispastische, neuroprotektive, anxiolytische und antipsychotische Wirkungen. Zum anderen ist der medizinische Nutzen für einige der bisher vorgeschlagenen Anwendungsgebiete weiterhin unklar und zusätzliche kontrollierte klinische Studien sind erforderlich, um Wirksamkeit und Nebenwirkungen bei der Behandlung von etwa psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen sowie chronischer Schmerzen zu belegen.



Pharmacology of cannabis and cannabinoids

The medical use of cannabis, cannabis preparations, and single cannabis ingredients for the therapy of various diseases is currently polarising the professional world.

On the one hand, cannabis is believed to have a broad therapeutic spectrum, including analgesic, antiemetic, anticonvulsive, antispastic, neuroprotective, anxiolytic, and antipsychotic effects. On the other hand, the medical benefit for some of the previously proposed areas of application is still unclear, and additional controlled clinical studies are required to prove efficacy and safety in the treatment of psychiatric and neurological diseases as well as chronic pain. At first glance, the broad efficacy spectrum appears impressive but can be attributed to the pharmacological properties of phytocannabinoids, specifically delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and cannabidiol. Cannabigerol and cannabidivarin are two additional phytocannabinoids that have come to the fore due to their possible therapeutic effects.

The diverse effects seem to be mediated primarily by the modulation of the endocannabinoid system, a system that is involved in the regulation of various physiological and cognitive processes. These include pain perception, energy homeostasis, appetite, lipid metabolism, cardiovascular functions, thermoregulation, immune response, sleep-wake rhythm, psychomotor activity, memory, and stress response. In addition, interactions with other molecular targets such as the serotonin receptor 5-HT_{1A}, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), transient receptor potential cation channels (e.g., TRPV1), other ion channels, and the G-protein coupled receptor GPR55, contribute to the different aspects of the therapeutic effects.

Key words: Phytocannabinoids, exogenous cannabinoids, tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabidivarin (CBDV), mechanism of action

Das breite Wirkspektrum erscheint zunächst erstaunlich, lässt sich aber auf die pharmakologischen Eigenschaften der Phytocannabinoide, insbesondere von Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) zurückführen. Cannabigerol und Cannabidivarin sind zwei weitere Phytocannabinoide, die aufgrund möglicher therapeutischer Wirkungen in den wissenschaftlichen Fokus gerückt sind.

Die vielfältigen Wirkungen scheinen im Wesentlichen durch die Modulation des Endocannabinoid-Systems vermittelt zu werden. Dieses System ist in die Regulation diverser physiologischer und kognitiver Prozesse involviert. Dazu gehören unter anderem Schmerz Wahrnehmung, Energiehomöostase, Appetit, Fettstoffwechsel, kardiovaskuläre Funktionen, Thermoregulation, Immunantwort, Schlaf-Wach-Rhythmus, Psychomotorik, Gedächtnisleistung und Stressantwort. Zusätzlich tragen auch die Wechselwirkungen mit anderen molekularen Zielstrukturen wie dem Serotoninrezeptor 5-HT_{1A}, dem Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor gamma (PPAR γ), Transientes-Rezeptor-Potenzial-Kationenkanälen (z. B. TRPV1) und anderen Ionenkanälen und dem G-Protein gekoppelten Rezeptor GPR55 zu verschiedenen Aspekten der therapeutischen Wirkungen bei.

Schlüsselwörter: Phytocannabinoide, exogene Cannabinoide, Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG), Cannabidivarin (CBDV), Wirkungsmechanismus

Psychopharmakotherapie 2020;27:105–13.

Medizinische Verwendung von Cannabis

Cannabis wird seit Jahrtausenden in vielfältiger Weise verwendet – als Lebensmittel, Faserlieferant zur Herstellung von Seilen und Textilien, Rauschmittel sowie für medizinische Zwecke [66]. Bereits im ältesten bekannten Arzneibuch „Sheng-Nung Pen-ts'ao Ching“ (erstellt 100 v. Chr., aber dem

Dr. Cathrin Rohleder, Brain and Mind Centre, The University of Sydney, 94 Mallett Street, Camperdown, NSW, 2006, E-Mail: cathrin.rohleder@sydney.edu.au

Dr. Juliane K Müller, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Frankfurt, Heinrich-Hoffmann-Str. 10, 60528 Frankfurt am Main

Tab. 1. Übersicht der in Deutschland verschreibungsfähigen Cannabis-Zubereitungen

Name	Wirkstoff	Indikation	Zulassungsstatus
Sativex® (auch Mevatyl® [Brasilien])	Cannabisextrakt, THC und CBD im Verhältnis 1:1 (Nabiximols)	Mittelschwere bis schwere Spastik bei Patienten mit multipler Sklerose, die auf eine andere antispastische Therapie nicht angesprochen haben	In Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassen seit Juli 2011
Canemes® (auch Cesamet®)	Nabilon, vollsynthetisches Delta-9-Tetrahydrocannabinol-Derivat	Behandlung von Chemotherapie-bedingter Emesis und Nausea bei jenen Krebspatienten, die auf andere antiemetische Behandlungen nicht adäquat ansprechen	In Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassen seit Januar 2017
Epidyolex®	Cannabidiol	Seltene Epilepsieformen bei Kindern (Lennox-Gastaut-Syndrom, Dravet-Syndrom)	In Europa durch die Europäische Kommission zugelassen seit September 2019
Dronabinol (auch Marinol®)	THC (Reinsubstanz)	Behandlung von Chemotherapie-bedingter Emesis und Nausea sowie gegen Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei HIV/AIDS-Patienten	Nicht arzneimittelrechtlich zugelassen; verschreibungsfähiges Betäubungsmittel
Medizinische Cannabis-Blüten	Variable Zusammensetzung je nach Züchtung	Ausnahmeerlaubnis zum Erwerb von Medizinale Cannabis-Blüten im Rahmen einer ärztlich überwachten Selbsttherapie. Indikation nicht näher vom Gesetzgeber spezifiziert.	Nicht arzneimittelrechtlich zugelassen; verschreibungsfähiges Betäubungsmittel
Ölige Cannabidiol-Lösung	Cannabidiol	Ärztlich überwachte Selbsttherapie. Indikation nicht näher vom Gesetzgeber spezifiziert.	Nicht arzneimittelrechtlich zugelassen; kein Betäubungsmittel, aber verschreibungspflichtig

legendären Kaiser Shen-Nung (27. Jh. v. Chr.) zugeschrieben) sind Eintragungen über die medizinischen Eigenschaften der Pflanze und ihre psychotropen Nebenwirkungen bei exzessivem Gebrauch zu finden [66] und auch in grundlegenden Texten der ayurvedischen Medizin (z.B. „Susrita Samhita“, 800 v. Chr.) sowie alten ägyptischen Schriften (z.B. „Papyrus Ramesseum III“, 1700 v. Chr.) wurde bereits der medizinische Gebrauch von Cannabis beschrieben [56, 66]. Auslöser für die Einführung von Cannabis in die westliche Schulmedizin scheint schließlich 1842 der Bericht des in Kalkutta stationierten Arztes O'Shoughnessy gewesen zu sein, der verschiedene Cannabis-Präparate gegen Rheumatismus, Tollwut, Cholera, Tetanus und Delirium tremens bei Menschen einsetzte [56]. Bis Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Cannabis-Produkte vielfältig als Arzneimittel verwendet (z.B. als Schlafmittel, Sedativum, Analgetikum oder zur Behandlung von Cholera, Tetanus und Gonorrhö), bis schließlich eine Vielfalt anderer Wirkstoffe mit besserer Wirkung und/oder pharmazeutischer Stabilität entwickelt wurde [56]. Außerdem wurden auf Basis der von 60 Nationen unterschriebenen „Single Convention of Narcotic Drugs“ (1961) rechtliche Einschränkungen bezüglich Besitzes, Verwendung, Handel, Import/Export und Produktion von Cannabis eingeführt. Mittlerweile wurde der medizinische Gebrauch von Cannabis und Cannabinoiden in einigen Ländern wieder legalisiert und Cannabis-Zubereitungen zur Behandlung verschiedener Erkrankungen (multiple Sklerose, Epilepsie, Chemotherapie-bedingte Emesis und Nausea, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust bei HIV/AIDS-Patienten) zugelassen (Tab. 1) [66]. Das erste in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassene Cannabi-

bis-basierte Arzneimittel ist Sativex®, welches in bestimmten Fällen der Erkrankung an multipler Sklerose Anwendung findet. Im Januar 2017 wurde schließlich auch Canemes® für die Behandlung von Chemotherapie-bedingter Emesis und Nausea bei Krebs-Patienten zugelassen. In Europa wurde zudem Epidyolex® (Wirkstoff Cannabidiol) von der Europäischen Kommission für zwei seltene Epilepsieformen bei Kindern zugelassen (Tab. 1).

Bestandteile der Cannabis-Pflanze

Bei der Cannabis-Pflanze *Cannabis sativa L.* handelt es sich um eine hoch diverse Spezies zu der drei Varietäten gezählt werden: var. *sativa*, *indica* und *ruderalis* [22]. Obwohl Cannabis Mitte des 19. Jahrhunderts Einzug in die westliche Medizin erhielt, wurden die beiden relevantesten Bestandteile, die Phytocannabinoide Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, im Weiteren kurz „THC“) und Cannabidiol (CBD), erst 1940 aus der Pflanze isoliert [2] und ihre exakte Molekülstruktur 1963 mittels Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) aufgeklärt [58]. Mittlerweile wurden mehr als 560 Verbindungen verschiedenster chemischer Klassen (darunter Terpene, Flavonoide, Steroide, Phenole, Aminosäuren usw.) identifiziert [22], wobei die charakteristischste und für die medizinische Wirkung vermutlich relevanteste chemische Klasse die der Cannabinoide ist. Bis heute wurden insgesamt 120 verschiedene Phytocannabinoide isoliert, wobei elf verschiedene Typen unterschieden werden (Tab. 2) [22]. Der Gehalt der einzelnen Cannabis-Bestandteile ist höchst variabel. In Abhängigkeit vom Gehalt der beiden wichtigsten

Tab. 2. Übersicht der verschiedenen Cannabinoid-Typen in *Cannabis sativa* L. [22, 82]

Cannabinoid-Typ (Leitsubstanz)	Anzahl der verschiedenen Verbindungen
(-)-Delta-9- <i>trans</i> -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)	23
(-)-Delta-8- <i>trans</i> -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC)	5
Cannabigerol (CBG)	16
Cannabichromen (CBC)	9
Cannabidiol (CBD)	7
Cannabinodiol (CBND)	2
Cannabielsoin (CBE)	5
Cannabicyclol (CBL)	3
Cannabinol (CBN)	11
Cannabitriol (CBT)	9
Sonstige	30

Cannabinoiden (THC und CBD) werden drei verschiedene *Cannabis-sativa*-L.-Phänotypen unterschieden (Tab. 3) [15]: Drogen-, intermediärer und Faser-Hanf.

Nach einer weiteren Definition basierend auf dem Verhältnis von THC- und CBD-Gehalt wird hingegen nur zwischen Drogen- (THC/CBD > 1) und Faserhanf (THC/CBD < 1) unterschieden [15].

Obwohl Umweltfaktoren den Gehalt der Cannabinoide in den unterschiedlichen Teilen der Pflanze (Harz > Blüten > Blätter > Stiel > Wurzeln) während der verschiedenen Wachstumsphasen beeinflussen [7, 87], ist das Verhältnis der beiden Cannabinoide THC und CBD genetisch festgelegt [14].

Pharmakologie von Cannabis und Cannabinoiden

Aufgrund der äußerst lipophilen Eigenschaften der Phytocannabinoide ging man lange davon aus, dass sie ihre Wirkung unspezifisch ohne Rezeptorbeteiligung durch eine Veränderung der Zellmembranfluidität ausüben [36]. Studien zur biologischen Aktivität, die eine strikte Struktur- und Stereoselektivität von THC und synthetischen Analogons nachweisen konnten, lieferten schließlich erste klare Hinweise für das Vorhandensein von Ligand-Rezeptor-Interaktionen [38]. 1988 wurde erstmalig nachgewiesen, dass THC reversibel an einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor bindet [19]. Wenig später wurde sowohl die Ratten- als auch die humane cDNA dieses ersten Cannabinoid-Rezeptors (CB₁R) kloniert und exprimiert [27, 53]. Es dauerte allerdings vier weitere Jahre, bis der erste endogene CB₁R-Ligand – Anandamid (Arachidonyl ethanolamid) – isoliert wurde [20]. Innerhalb der folgenden drei Jahre gelang zudem die Identifizierung eines zweiten Cannabinoid-Rezeptors (CB₂R) [61] sowie eines weiteren endogenen Cannabinoide: 2-Arachidonyl-*sn*-glycerol (2-AG) [57, 80]. Die beiden Endocannabinoide (Anandamid, 2-AG), ihre synthetisierenden und abbauenden Enzyme sowie die Cannabinoid-Rezeptoren

Tab. 3. *Cannabis-sativa*-L.-Phänotypen in Abhängigkeit vom THC- und CBD-Gehalt [15]

Phänotyp	THC [%]	CBD [%]
Drogen-Hanf	> 0,3	< 0,5
Intermediärer Hanf	> 0,3	> 0,5
Faser-Hanf	< 0,3	> 0,5

(CB₁R, CB₂R) bilden das Endocannabinoid-System (Abb. 1), welches in die Regulation diverser physiologischer und kognitiver Prozesse involviert ist [51, 71]. Dazu gehören unter anderem Schmerzwahrnehmung, Energiehomöostase, Appetit, Nahrungsaufnahme, Fettstoffwechsel, gastrointestinale und kardiovaskuläre Funktionen, Reproduktionsprozesse, Thermoregulation, Immunantwort, Schlaf-Wach-Rhythmus, Psychomotorik, Gedächtnisleistung, Emotionen und Stressantwort [51, 71]. Die Regulation solch vielfältiger Funktionen durch das Endocannabinoid-System erklärt auch das breite therapeutische Wirkspektrum, das Cannabis-Zubereitungen zugesprochen wird, darunter analgetische, antiemetische, antikonvulsive, antiinflammatorische, antispastische, neuroprotektive, antiproliferative, anxiolytische und antipsychotische Wirkungen [10, 41, 72].

Zudem wurde eine Reihe weiterer molekularer Zielstrukturen außerhalb des Endocannabinoid-Systems identifiziert. Dazu gehören andere Rezeptoren, Ionenkanäle, Enzyme und Transporter, die die verschiedenen Cannabis-Wirkungen vermitteln [5, 82].

Das heißt, die Komplexität der Pharmakologie von Cannabis wird zum einen durch die Variabilität der Konzentration der einzelnen Cannabis-Bestandteile in Pflanzenteilen bzw. Cannabis-Vollextrakten bestimmt und zum anderen durch die polypharmakologischen Effekte der verschiedenen Phytocannabinoide bedingt, die möglicherweise zusätzlich durch Nicht-Cannabinoid-Bestandteile moduliert werden können [76].

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC)

THC ist für die psychotomimetischen Wirkungen der Cannabis-Pflanze verantwortlich und hat analgetische, antispastische, sedierende, appetitsteigernde, antiemetische, antikonvulsive und möglicherweise neuroprotektive Eigenschaften. In-vitro-Verdrängungsstudien mit radioaktiv markierten synthetischen Agonisten zeigen, dass THC ein moderater partieller CB₁R- und CB₂R-Agonist mit niedriger mikromolarer Affinität ist [19, 82] (Abb. 1). Der In-vivo-Nachweis der CB₁R-Aktivierung durch THC erfolgte im Tiermodell unter Verwendung einer Verhaltenstestbatterie, die auch als Tetraden-Testbatterie oder „Billy Martin Tetrad“ bekannt ist [52]. THC führte in diesen Tests bei Mäusen ebenso wie spezifische synthetische CB₁R-Agonisten zu (1) einer Inhibition der lokomotorischen Aktivität (Hypomobilität, Sedierung), (2) einer reduzierten Schmerzempfindlichkeit (Analgesie), (3) einer reduzierten Körper-

temperatur (Hypothermie) und (4) Immobilität (Katalepsie) [52, 83]. Diese Effekte ließen sich mit dem CB₁R-Antagonisten (bzw. inversen Agonisten) Rimonabant blockieren [83].

Obwohl bisher nur wenig untersucht, geht man zurzeit davon aus, dass die antispastische Wirkung von THC ebenfalls CB₁R-vermittelt ist. In einem tierexperimentellen Multiple-Sklerose-Modell wurde in Wildtyp-Mäusen, aber nicht in CB₁R-defizienten Mäusen nach Gabe von synthetischen Cannabinoiden (non-selektive CB₁R- und CB₂R-Agonisten) ein antispastischer Effekt beobachtet [68].

Auch die appetitsteigernden Effekte von THC scheinen CB₁R-vermittelt zu sein. In Ratten führt die Gabe von THC zur Hyperphagie [42, 85] und dieser Effekt lässt sich durch die Gabe von Rimonabant blockieren [42].

Die THC-induzierten psychotomimetischen, Psychose-artigen Symptome bei Menschen [3] werden ebenfalls durch die Aktivierung der CB₁R ausgelöst [11, 13]. Eine höhere CB₁R-Bindungsaffinität, wie sie einige synthetische Cannabinoide aufweisen, die immer wieder als legaler Ersatz für Cannabis („Legal High“) auf den Markt kommen (z. B. JWH-018 [„Spice“], CP 47,497-C8 [„K2“], AB-FUBINACA oder AMB-FUBINACA), geht demgemäß mit einer verstärkten psychotropen Wirkung sowie stärkeren unerwünschten Wirkungen einher [1, 4].

Zahlreiche In-vitro-Studien zeigen, dass THC auch über CB₁R-unabhängige Mechanismen seine Wirkung entfalten kann [82], wobei die physiologische Relevanz der Aktivierung durch THC noch nicht für alle Zielstrukturen gut untersucht ist (z. B. G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPR) 55, GPR18, Transientes-Rezeptor-Potential[TRP]-Kationenkanal). Dass allerdings die Aktivierung der CB₁R nicht der einzige Wirkungsmechanismus von THC ist, belegt auch eine Studie an CB₁R-Knockout-Mäusen, in der die Tiere trotz CB₁R-Knockout weiterhin THC-induzierte Analgesie im sogenannten „Tail-flick-Test“ zeigten, aber die THC-Gabe keine Katalepsie, Hypomobilität oder Hypothermie auslösen konnte [88]. Auch wenn die primäre analgetische Wirkung von THC vermutlich über CB₁R vermittelt wird, scheint auch eine agonistische Stimulation von Glycin-Rezeptoren eine Rolle zu spielen [50]. THC potenziert die Amplitude von Ionenströmen durch aktivierte Glycin-Rezeptoren [33, 86], vermutlich über die Bindung an Alpha-1- und Alpha-3-Untereinheiten des Glycin-Rezeptors [86].

Eine weitere möglicherweise relevante CB₁R-unabhängige Zielstruktur von THC scheint der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR γ) zu sein. So konnte gezeigt werden, dass THC einen dosis- und zeitabhängigen Effekt auf die PPAR γ -vermittelte Vasorelaxation der Aorta und der Arteria mesenterica superior hat [63, 64]. Die signifikant verstärkte Vasorelaxation durch THC konnte durch PPAR γ -Antagonisten inhibiert werden [64] und war vergleichbar mit der erhöhten Vasorelaxation nach Gabe des PPAR γ -Agonisten Rosiglitazon [62]. Die agonistische Aktivierung von PPAR γ durch THC

vermittelt möglicherweise auch die antiinflammatorische Wirkungen des Phytocannabinoids. In einem Zellkulturmodell für Parkinson wies THC neuroprotektive Effekte auf, die durch einen PPAR γ -Antagonisten blockiert wurden [8]. Des Weiteren milderte THC in sehr geringen Dosierungen durch Entzündungen ausgelöste kognitive Schäden in Mäusen – ein Effekt, der sowohl durch CB₁R- als auch PPAR γ -Antagonisten inhibiert werden konnte, jedoch interessanterweise nicht durch CB₂R-Antagonisten blockiert wurde [24].

Cannabidiol (CBD)

CBD ist aufgrund seiner vielversprechenden therapeutischen Effekte eines der am besten untersuchten Phytocannabinoide. Der Substanz werden unter anderem antipsychotische, anti-epileptische, anxiolytische, antiemetische, antiinflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben.

Im Gegensatz zu THC wirkt CBD nicht psychotomimetisch und hat dementsprechend nur eine geringe CB₁R-Affinität [6, 19]. CBD scheint allerdings die Internalisierung von CB₁R zu inhibieren [46] und es wird vermutet, dass CBD über eine negative allosterische Modulation der CB₁R [45] die Wirkung von CB₁R-Agonisten (WIN-55 212, CP-55 940, THC, 2-AG) antagonisieren kann [45]. Das heißt, CBD aktiviert nicht den CB₁R, aber verändert vermutlich die Potenz und Wirksamkeit der orthosterischen Liganden (Abb. 1). Die Affinität von CBD zum CB₂R ist ebenfalls nur gering [6].

Interessanterweise ist die in klinischen Studien beobachtete antipsychotische Wirkung von CBD [47, 54] signifikant mit einer Erhöhung von Anandamid-Spiegeln im Serum assoziiert [47]. In vitro inhibiert CBD das Anandamid-abbauende Enzym FAAH (Fatty acid amide hydrolase) [6, 17, 47] sowie die zelluläre Aufnahme von Anandamid [6, 17]. Allerdings wurde kürzlich berichtet, dass CBD zwar die FAAH-Variante von Nagern inhibiert, nicht aber das humane FAAH-Enzym [21]. Die gleiche Studie zeigte auch, dass CBD humane Transportproteine – sogenannte „fatty acid-binding proteins“ (FABPs) – blockiert [21], die vermutlich Anandamid und verwandte Fettsäureethanolamide zum FAAH-Enzym transportieren [43]. Elmes et al. [21] schließen aus diesen Befunden, dass CBD bei Menschen den Abbau von Anandamid verhindert, indem es mit Anandamid um die Bindung an die Transportproteine (FABPs) konkurriert. Dementsprechend kann Anandamid nicht zum FAAH-Enzym transportiert werden, solange CBD die FABP-Bindungsstellen blockiert, was schließlich zum Anstieg des Anandamid-Spiegels führt (Abb. 1).

CBD scheint zudem sowohl in vitro als auch in vivo antagonistisch an einem potenziellen weiteren Cannabinoid-Rezeptor, dem G-Protein-gekoppelten Rezeptor GPR55, zu wirken [44, 81]. Es wurde postuliert, dass die antiepileptische Wirkung von CBD möglicherweise über diesen Mechanismus vermittelt wird, da in einem genetischen Mausmodell des Dravet-Syndroms die Steigerung der inhibitorischen Neurotransmission

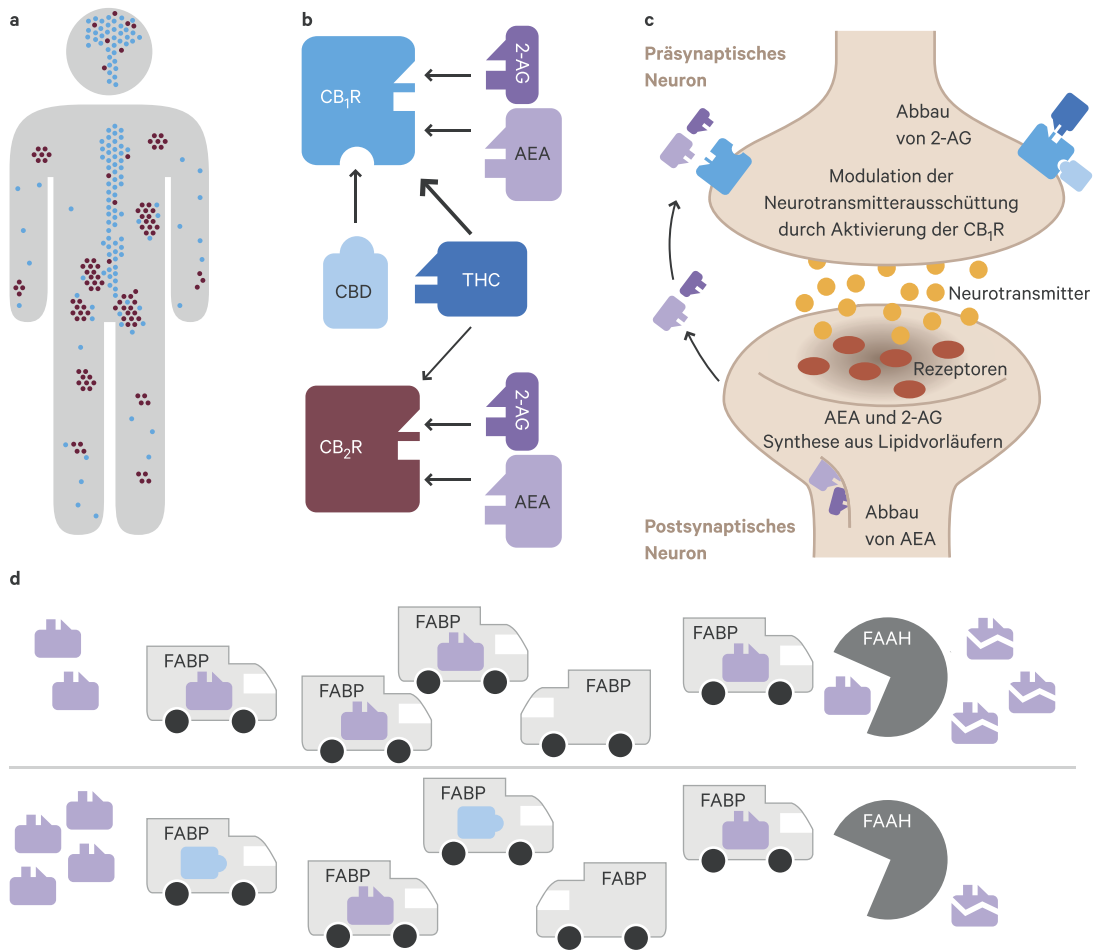


Abb. 1. Das Endocannabinoid-System.

Die beiden Endocannabinoide Anandamid (AEA, Arachidonylethanolamid) und 2-AG (2-Arachidonylglycerol), ihre synthetisierenden und abbauenden Enzyme sowie die beiden Cannabinoidrezeptoren CB₁R und CB₂R bilden das Endocannabinoid-System.

(a) Die Cannabinoidrezeptoren werden im ganzen Körper exprimiert, wobei CB₁R (symbolisiert durch blaue Punkte) vorwiegend im Zentralnervensystem in Nervenzellen zu finden ist, aber auch in geringerer Dichte in der Peripherie, zum Beispiel in vaskulären Endothelzellen, dem Darm, der Leber oder dem Reproduktionsgewebe. CB₂R (rostrote Punkte) werden hingegen vorwiegend auf peripheren und zerebralen Zellen des Immunsystems exprimiert (z.B. Makrophagen [inklusive Mikrogliazellen], Lymphozyten, Osteoklasten und Osteoblasten), aber auch in Keratinozyten der Haut. (b) Aktiviert werden die Cannabinoidrezeptoren nicht nur durch die endogenen Liganden AEA und 2-AG, sondern auch durch das exogene Cannabinoid Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), den psychotomimetisch wirksamen Hauptbestandteil der Cannabispflanze. Cannabidiol (CBD), das neben THC am besten untersuchte exogene Cannabinoid, hat hingegen nur eine geringe Affinität zu den beiden Cannabinoidrezeptoren. Allerdings wird vermutet, dass CBD über eine negative allosterische Modulation der CB₁R die Wirkung von CB₁R-Agonisten (orthosterische Liganden wie THC oder 2-AG) antagonisieren kann. (c) Die Aktivierung der postsynaptischen Cannabinoidrezeptoren durch endogene (AEA, 2-AG) oder exogene Liganden (THC) führt zu einer Reduktion der Neurotransmitterausschüttung. Dieser Effekt kann durch negative allosterische Modulatoren wie CBD abgeschwächt werden. Eine Besonderheit der Endocannabinoide ist, dass sie als retrograde Neurotransmitter agieren. Das heißt, sie werden bei Bedarf von der präsynaptischen Zelle aus Lipidvorläufern in der Zellmembran synthetisiert und ausgeschüttet, wandern über den synaptischen Spalt zur Postsynapse und aktivieren die dortigen Cannabinoidrezeptoren. Der Abbau von 2-AG erfolgt in der präsynaptischen Zelle, während AEA in der Postsynapse verstoffwechselt wird. (d) Zudem wird vermutet, dass CBD mit dem Endocannabinoid-System über einen Cannabinoidrezeptor-unabhängigen Weg interagiert. Dabei scheint CBD über die Blockade von Transportproteinen (FABP, fatty acid binding proteins) den Transport von AEA zu seinem abbauenden Enzym (FAAH, fatty acid amide hydrolase) zu inhibieren, sodass es zu einem Anstieg der AEA-Konzentration nach CBD-Gabe kommt.

durch CBD auch durch einen GPR55-Antagonisten ausgelöst wird und die gemeinsame Gabe von CBD und dem GPR55-Antagonisten, im Vergleich zur einzelnen Gabe beider Substanzen, keine zusätzlichen Wirkungen hervorruft [44]. Neben diesen Endocannabinoid-System-abhängigen molekularen Zielstrukturen wurden zudem zahlreiche unabhängige

Zielstrukturen postuliert, wobei die pharmakologische Relevanz noch nicht vollständig geklärt ist. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass CBD die 5-HT_{1A}-Rezeptor-vermittelte serotonerge Neurotransmission fördern kann. Beispielsweise verdrängt CBD in der Zellkultur den 5-HT_{1A}-Rezeptoragonisten [³H]8-OH-DPAT und steigert die

Aktivität des humanen 5-HT_{1A}-Rezeptors [75]. In Membranpräparationen vom Hirnstamm der Ratte konnte dieser Effekt zwar nicht beobachtet werden; allerdings steigerte CBD die maximale Effektivität des Agonisten 8-OH-DPAT [69]. Dies deutet darauf hin, dass CBD vermutlich nicht wie zunächst postuliert agonistisch am 5-HT_{1A}-Rezeptor wirkt [75], sondern die Rezeptoraktivität allosterisch moduliert [69, 78]. Auch wenn der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist, zeigen In-vivo-Studien, dass einige der therapeutischen Effekte von CBD über den 5-HT_{1A}-Rezeptor und die Förderung der serotonergen Neurotransmission vermittelt wurde. Dazu gehören unter anderem antiemetische [75], antikataleptische [29, 78], anxiolytische [30] und neuroprotektive [37, 60] Wirkungen von CBD.

CBD bindet in vitro wie THC an PPAR γ [31, 63] und wirkt ebenso dosis- und zeitabhängig auf die PPAR γ -vermittelte Vasorelaxation der Aorta der Ratte [63]. Des Weiteren scheinen neuroprotektive/antiinflammatorische Effekte von CBD im Ratten- und Zellkulturmodell für Alzheimer [23, 77], im Mausmodell für tardive Dyskinesie [79] und im Zellkulturmodell für Ischämie [37] über einen PPAR γ -abhängigen Mechanismus vermittelt zu werden.

In vitro stimuliert CBD zudem den humanen TRPV1 (TRP-Kationenkanal der Subfamilie V) [6, 17]. Die physiologische Relevanz ist jedoch noch nicht gut untersucht. Im Tiermodell schwächt CBD eine experimentell induzierte Verschlechterung der Präpulsinhibition (ein Maß für die sensomotorische Reizfilterung) ab, ein Effekt der durch die Vorbehandlung mit einem TRPV1-Agonisten (Capsaicin) blockiert wird [49]. Kürzlich wurde beschrieben, dass die antinozizeptiven Effekte von CBD vermutlich nicht durch eine direkte Aktivierung der TRPV1 vermittelt werden.

So konnte gezeigt werden, dass CBD die Schmerz Wahrnehmung im Tiermodell durch eine Inhibition des Anandamid-Abbaus vermindert, was zu einem Anstieg von Anandamid führt, welches wiederum TRPV1 aktiviert [12]. Auf der an-

Tab. 4. Relevante pharmakologische Effekte der einzelnen Cannabis-Bestandteile. Inwieweit die postulierten Wirkungsmechanismen für die beschriebenen Wirkungen relevant sind, ist noch nicht in allen Fällen abschließend geklärt. Des Weiteren existieren vermutlich weitere Zielstrukturen, die bisher noch nicht in Betracht gezogen wurden.

Cannabinoid	Pharmakologische Effekte	Postulierte Wirkungsmechanismen/Zielstrukturen
THC	Psychotomimetische Wirkung	■ CB ₁ R-Aktivierung
	Analgetisch	■ CB ₁ R-Aktivierung ■ Agonistische Stimulation von Glycinrezeptoren
	Appetitsteigernd	■ CB ₁ R-Aktivierung
	Antiemetisch	■ CB ₁ R-Aktivierung
	Antispastisch	■ CB ₁ R-Aktivierung
	Sedierend	■ CB ₁ R-Aktivierung
	Antikonvulsiv/ Vasorelaxation	■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ
	Antiinflammatorisch	■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ ■ CB ₁ R-Aktivierung
	Neuroprotektiv	■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ
		Weitere Zielstrukturen deren pharmakologische Relevanz noch nicht gut untersucht ist: ■ GPR55 ■ GPR18 ■ TRP
CBD	Antipsychotisch	■ FABP-Blockade
	Anxiolytisch	■ Allosterische Modulation des 5-HT _{1A} -Rezeptors
	Antiemetisch	■ Allosterische Modulation des 5-HT _{1A} -Rezeptors
	Antikonvulsiv/ Vasorelaxation	■ Aktivierung des GPR55 ■ Möglicherweise Aktivierung des TRPV1 (direkt oder indirekt über eine Erhöhung der Anandamid-Spiegel) ■ Inhibition spannungsgesteuerter Calcium- und Natriumkanäle ■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ
	Neuroprotektiv	■ Allosterische Modulation des 5-HT _{1A} -Rezeptors ■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ
	Antikataleptisch	■ Allosterische Modulation des 5-HT _{1A} -Rezeptors
	Antiinflammatorisch	■ Agonistische Aktivierung von PPAR γ
	Antinozizeptiv	■ FABP-Blockade und indirekte Aktivierung der TRPV1 durch Anandamid
		Weitere Zielstrukturen deren pharmakologische Relevanz noch nicht gut untersucht ist: ■ TRPV2, TRPM8, TRPA1 ■ Glycin-Rezeptoren ■ Adenosin-Rezeptoren ■ μ - und δ -Opioid-Rezeptoren ■ Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren ■ Enzyme der Arachidonsäurekaskade ■ Enzyme, die in den xenobiotischen Metabolismus involviert sind ■ Proinflammatorische Zytokine

deren Seite scheint eine Desensitivierung des TRPV1 an der Vermittlung der antikonvulsiven Wirkung von CBD beteiligt zu sein, wie eine Studie im Mausmodell für Epilepsie nahelegt [84]. Dass die antikonvulsive Wirkung durch eine direkte ago-

Tab. 4. (Fortsetzung)

Cannabinoid	Pharmakologische Effekte	Postulierte Wirkungsmechanismen/Zielstrukturen
CBDV	Antikonvulsiv	<ul style="list-style-type: none"> ■ Schwacher bis moderater TRPV1-Agonist Die antiepileptiformen Effekte werden aber vermutlich nicht ausschließlich über eine TRPV1-Aktivierung vermittelt.
		Weitere Wirkungsmechanismen deren Funktion und Relevanz noch nicht näher geklärt sind: <ul style="list-style-type: none"> ■ Schwacher bis moderater TRPV2- und TRPV3-Agonist ■ TRPA1-Agonist ■ Erhöhung Glutamat-Konzentrationen in Basalganglien, möglicherweise TRP-vermittelt ■ DAGLα-Inhibition ■ Inhibition der zellulären Aufnahme von Anandamid
CBG	Antikonvulsiv Antiproliferativ Antibakteriell	Folgende pharmakologischen Eigenschaften wurden bisher beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> ■ Inhibition der zellulären Aufnahmen von Anandamid ■ Potenter TRPM8-Antagonist ■ α_2-Adrenorezeptor-Agonist ■ Moderater 5-HT$_{1A}$-Rezeptorantagonist Inwieweit die postulierten Wirkungsmechanismen für die beschriebenen Wirkungen relevant sind, ist noch nicht abschließend geklärt
	Pro-emetisch	<ul style="list-style-type: none"> ■ Agonistische Wirkung am 5-HT$_{1A}$-Rezeptor

CB $_1$ R: Cannabinoid-Rezeptor Typ 1; CBD: Cannabidiol; CBDV: Cannabidivarin; CBG: Cannabigerol; DAGL α : Diacylglycerol-Lipase alpha; THC: Delta-9-Tetrahydrocannabinol; FABP: Fatty acid binding protein; GPR: G-Protein-gekoppelter Rezeptor; PPAR γ : Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma; TRP: Transientes-Rezeptor-Potential-Kationenkanal; TRPA: TRP der Subfamilie A; TRPM: TRP der Subfamilie M; TRPV: TRP der Subfamilie V

nistische Aktivität von CBD am TRPV1 vermittelt wird, konnte bisher jedoch noch nicht belegt werden [26].

Ein weiterer Mechanismus, der zu den antikonvulsiven Effekten von CBD beitragen könnte, ist die Inhibition von humanen spannungsgesteuerten Calcium- und Natrium-Kanälen, aber auch hier fehlen Studien die einen direkten Zusammenhang zeigen [26, 28, 65, 74].

Neben den beschriebenen molekularen Zielstrukturen wurden noch einige weitere vorgeschlagen. Darunter weitere Subtypen des TRP-Kationenkanals (TRPV2, TRPM8, TRPA1), Glycin-Rezeptoren, Adenosin-Rezeptoren, μ - und δ -Opioid-Rezeptoren, nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren, Enzyme der Arachidonsäurekaskade, Enzyme, die in den xenobiotischen Metabolismus involviert sind, sowie proinflammatorische Zytokine [5, 55]. Die pharmakologische Relevanz dieser Zielstrukturen muss allerdings noch eingehender untersucht werden und es ist zu vermuten, dass auch weitere relevante Zielstrukturen existieren, die bisher noch nicht in Betracht gezogen wurden.

Cannabidivarin (CBDV)

CBDV ist ein Propyl-Analogon von CBD und zählt somit zum CBD-Typ (Tab. 2). Es weist ähnliche chemische Eigenschaften auf und wirkt ebenfalls nicht psychotomimetisch. Allerdings

sind die pharmakologischen Eigenschaften bisher nur wenig untersucht, obwohl das Phytocannabinoid bereits 1969 isoliert wurde [41]. CBDV weist wie CBD nur eine geringe Affinität zu CB $_1$ R und CB $_2$ R auf [35] und inhibiert ebenfalls die zelluläre Aufnahme von Anandamid [17]. Zudem blockiert es die Diacylglycerol-Lipase alpha (DAGL α), ein Enzym das maßgeblich an der Biosynthese des Endocannabinoids 2-AG beteiligt ist [17].

Außerhalb des Endocannabinoid-Systems scheint CBDV insbesondere die Aktivität verschiedener TRP-Kationenkanäle zu modulieren. So aktiviert CBDV den humanen TRPA1 und ist ein schwacher bis moderater Agonist der TRPV1, TRPV2 und TRPV3 [16, 17, 40]. Studien an tierexperimentellen Epilepsiemodellen zeigten, dass die antikonvulsive Wirkung des CBDVs über einen CB $_1$ R-unabhängigen Mechanismus vermittelt wird [35] und möglicherweise TRPV-Kanäle involviert, da der antikonvulsive Effekt in TRPV-Knockout-Mäusen nur abgeschwächt zu beobachten ist [39]. Ergebnisse einer

In-vitro-Studie weisen allerdings darauf hin, dass die antiepileptiformen Effekte von CBDV nicht ausschließlich über eine TRPV1-Aktivierung ausgelöst werden [40]. Eine kürzlich veröffentlichte Humanstudie, in welcher der Effekt einer akuten CBDV-Gabe (600 mg) auf die Glutamat- und GABA-Spiegel im Gehirn mittels Magnetresonanztomographie untersucht wurde, beobachtete erhöhte Glutamat-Spiegel in den Basalganglien von Gesunden und Probanden mit einer autistischen Störung. Die Glutamat-Spiegel im dorsomedialen präfrontalen Kortex sowie die GABA-Spiegel blieben unverändert [67]. Aufgrund der Kolo-kalisation mit TRP-Kationenkanälen, spekulieren die Autoren, dass der beobachtete Anstieg der subkortikalen Glutamat-Konzentrationen möglicherweise durch diese vermittelt wird [67].

Cannabigerol (CBG)

CBG kommt in recht hohen Konzentrationen in der Cannabis-Pflanze vor und wirkt wie CBD und CBDV nicht psychotomimetisch [22, 32]. Die Carboxylsäure-Form von CBG ist äußerst relevant für die Synthese anderer Phytocannabinoide. Sie ist unter anderem Vorläufer für die Carboxylsäure-Formen von Δ^9 -THC (Δ^9 -THCA) und CBD (CBDA). Diese werden wiederum enzymatisch zu Δ^9 -THC und CBD umgesetzt [22]. Obwohl CBG schon 1964 isoliert wurde [59], wurden die

pharmakologischen Eigenschaften dieses Phytocannabinoids bisher noch nicht umfassend untersucht.

CBG weist wie die anderen nicht-psychotomimetischen Phytocannabinoide nur eine geringe Affinität am CB₁R auf [41, 73] und löst dementsprechend im Tiermodell im Gegensatz zu THC keine Katalepsie, Sedierung, oder Hypomobilität aus [32]. Auch die CB₂R-Affinität ist gering [73]. Wie CBD und CBDV scheint CBG aber die zelluläre Aufnahme von Anandamid zu inhibieren [17].

Des Weiteren wurden einige vom Endocannabinoid-System unabhängige molekulare Zielstrukturen beschrieben. So konnte gezeigt werden, dass CBG ein potenter TRPM8-Antagonist [17, 18] sowie ein potenter TRPA1-Agonist [17, 18], aber nur ein schwacher TRPV1- [17, 48] und TRPV2-Agonist [17] ist. Zudem wurde gezeigt, dass CBG den Alpha-2-Adrenorezeptor aktiviert, ein Effekt der durch den selektiven Alpha-2-Adrenorezeptorantagonisten Yohimbin blockiert wurde [9]. Wie andere selektive Alpha-2-Adrenorezeptorantagonisten, scheint CBG zudem ein moderater 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonist zu sein [9]. Inwieweit die verschiedenen postulierten Wirkungsmechanismen für die beschriebenen antibakteriellen [41], antiproliferativen [41, 48] und antikonvulsiven [34] Wirkungen relevant sind, ist bisher allerdings noch nicht geklärt. Die antagonistische Wirkung am 5-HT_{1A}-Rezeptor könnte aber dazu beitragen, dass CBG im Tiermodell die antiemetische Wirkung von CBD und 8-OH-DPAT aufhebt [70], also eine pro-emetische Wirkung hat [25].

Schlussfolgerung und Zusammenfassung

Die Cannabis-Pflanze enthält eine Vielzahl von Inhaltsstoffen, die diversen chemischen Klassen angehören. Die für die therapeutischen Effekte wichtigste Substanzklasse stellen jedoch die Phytocannabinoide dar. Da die exakte Zusammensetzung in Abhängigkeit von genetischen und Umweltfaktoren stark variiert, haben verschiedene Cannabis-Extrakte auch unterschiedliche Wirkungen. Die zurzeit am besten untersuchten Phytocannabinoide sind Δ⁹-THC und CBD. Zudem sind CBG und CBDV in den letzten Jahren immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus gerückt, da auch diese beiden Phytocannabinoide vielversprechende therapeutische Wirkungen zu haben scheinen. Auch wenn sicherlich ein Großteil der therapeutischen Effekte über die Modulation des Endocannabinoid-Systems vermittelt wird, sei es über die Aktivierung der Cannabinoid-Rezeptoren oder die Inhibition von Enzymen und Transportern, zeigen die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte, dass die Phytocannabinoide polypharmakologisch ihre Wirkung entfalten und weitere, vom Endocannabinoid-System unabhängige molekulare Zielstrukturen in die Vermittlung der therapeutischen Effekte involviert sind (Tab. 4). Allerdings fehlen zurzeit kontrollierte, klinische Studien, die die pharmakologische Relevanz der postulierten Wirkungsmechanismen für die verschiedenen therapeutischen Effekte belegen.

Interessenkonflikterklärung

Beide Autorinnen erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur

- Adams AJ, et al. "Zombie" outbreak caused by the synthetic cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med* 2017;376:235–42.
- Adams R. Marihuana. *Science* 1940;92:115–9.
- Ashton H, et al. The seed and the soil: effect of dosage, personality and starting state on the response to delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:705–20.
- Auwärter V, et al. 'Spice' and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009;44:832–7.
- Bih CI, et al. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12:699–730.
- Bisogno T, et al. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol* 2001;134:845–52.
- Bócsa I, Mathé P, Hangyel L. Effect of nitrogen on tetrahydrocannabinol (THC) content in hemp (*Cannabis sativa* L.) leaves at different positions. *J Int Hemp Assoc* 1997;4:78–9.
- Carroll CB, et al. Delta(9)-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) exerts a direct neuroprotective effect in a human cell culture model of Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:535–47.
- Cascio MG, et al. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT_{1A} receptor antagonist. *Br J Pharmacol* 2010;159:129–41.
- Cohen K, Weizman A, Weinstein A. Positive and negative effects of cannabis and cannabinoids on health. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1139–47.
- Colizzi M, et al. Descriptive psychopathology of the acute effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol administration in humans. *Brain Sci* 2019;9:93.
- Crivelaro do Nascimento G, et al. Cannabidiol increases the nociceptive threshold in a preclinical model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology* 2019;163:107808.
- D'Souza DC, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558–72.
- de Meijer EP, et al. The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics* 2003;163:335–46.
- de Meijer EPM, van der Kamp HJ, van Eeuwijk FA. Characterisation of cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters. *Euphytica* 1992;62:187–200.
- De Petrocellis L, et al. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 2012;204:255–66.
- De Petrocellis L, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched cannabis extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes. *Br J Pharmacol* 2011;163:1479–94.
- De Petrocellis L, et al. Plant-derived cannabinoids modulate the activity of transient receptor potential channels of ankyrin type-1 and melastatin type-8. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:1007–15.
- Devane WA, et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605–13.
- Devane WA, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946–9.
- Elmes MW, et al. Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J Biol Chem* 2015;290:8711–21.
- ElSohly MA, et al. Phytochemistry of cannabis sativa L. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017;103:1–36.
- Esposito G, et al. Cannabidiol reduces Abeta-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPARgamma involvement. *PLoS One* 2011;6:e28668.
- Fishbein-Kaminietsky M, Gafni M, Sarne Y. Ultralow doses of cannabinoid drugs protect the mouse brain from inflammation-induced cognitive damage. *J Neurosci Res* 2014;92:1669–77.
- Galli JA, Sawaya RA, Friedenberg FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev* 2011;4:241–9.
- Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;70:313–8.
- Gerard CM, et al. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991;279:129–34.
- Ghovanloo MR, et al. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. *J Biol Chem* 2018;293:16546–58.

29. Gomes FV, Del Bel EA, Guimaraes FS. Cannabidiol attenuates catalepsy induced by distinct pharmacological mechanisms via 5-HT_{1A} receptor activation in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:43–7.
30. Gomes FV, Resstel LBM, Guimarães FS. The anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the bed nucleus of the stria terminalis are mediated by 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology* 2011;213:465–73.
31. Granja AG, et al. A cannabigerol quinone alleviates neuroinflammation in a chronic model of multiple sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012;7:1002–16.
32. Grunfeld Y, Edery H. Psychopharmacological activity of the active constituents of hashish and some related cannabinoids. *Psychopharmacologia* 1969;14:200–10.
33. Hejazi N, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol and endogenous cannabinoid anandamide directly potentiate the function of glycine receptors. *Mol Pharmacol* 2006;69:991–7.
34. Hill AJ, et al. Voltage-gated sodium (NaV) channel blockade by plant cannabinoids does not confer anticonvulsant effects per se. *Neurosci Lett* 2014;566:269–74.
35. Hill TD, et al. Cannabidivarin-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2013;170:679–92.
36. Hillard CJ, Harris RA, Bloom AS. Effects of the cannabinoids on physical properties of brain membranes and phospholipid vesicles: fluorescence studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;232:579–88.
37. Hind WH, England TJ, O'Sullivan SE. Cannabidiol protects an in vitro model of the blood-brain barrier from oxygen-glucose deprivation via PPARgamma and 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* 2016;173:815–25.
38. Hollister LE. Structure-activity relationships in man of cannabis constituents, and homologs and metabolites of Δ⁹-tetrahydrocannabinol. *Pharmacology* 1974;11:3–11.
39. Huizenga MN, Sepulveda-Rodriguez A, Forcelli PA. Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures. *Neuropharmacology* 2019;148:189–98.
40. Iannotti FA, et al. Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in vitro: potential for the treatment of neuronal hyperexcitability. *ACS Chem Neurosci* 2014;5:1131–41.
41. Izzo AA, et al. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:515–27.
42. Jarbe TU, DiPatrizio NV. Delta-9-THC induced hyperphagia and tolerance assessment: interactions between the CB1 receptor agonist delta-9-THC and the CB1 receptor antagonist SR-141716 (rimonabant) in rats. *Behav Pharmacol* 2005;16:373–80.
43. Kaczocha M, et al. Fatty acid-binding proteins transport N-acyl ethanolamines to nuclear receptors and are targets of endocannabinoid transport inhibitors. *J Biol Chem* 2012;287:3415–24.
44. Kaplan JS, et al. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:11229–34.
45. Laprairie RB, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015;172:4790–805.
46. Laprairie RB, et al. Type 1 cannabinoid receptor ligands display functional selectivity in a cell culture model of striatal medium spiny projection neurons. *J Biol Chem* 2014;289:24845–62.
47. Lewke FM, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
48. Ligresti A, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:1375–87.
49. Long LE, Malone DT, Taylor DA. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:795–803.
50. Lotsch J, Weyer-Menkoff I, Tegeder I. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *Eur J Pain* 2018;22:471–84.
51. Maccarrone M, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:277–96.
52. Martin BR, et al. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:471–8.
53. Matsuda LA, et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561–4.
54. McGuire P, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:225–31.
55. McPartland JM, et al. Are cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review. *Br J Pharmacol* 2015;172:737–53.
56. Mechoulam R, Carlini EA. Toward drugs derived from cannabis. *Die Naturwissenschaften* 1978;65:174–9.
57. Mechoulam R, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83–90.
58. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish-I: The structure of Cannabidiol. *Tetrahedron* 1963;19:2073–8.
59. Mechoulam R. Marijuana chemistry. *Science* 1970;168:1159–66.
60. Mishima K, et al. Cannabidiol prevents cerebral infarction via a serotonergic 5-hydroxytryptamine 1A receptor-dependent mechanism. *Stroke* 2019;36:1077.
61. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61–5.
62. O'Sullivan SE, et al. Novel time-dependent vascular actions of delta-9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337:824–31.
63. O'Sullivan SE, et al. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol* 2009;612:61–8.
64. O'Sullivan SE, Kendall DA, Randall MD. Further characterization of the time-dependent vascular effects of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:428–38.
65. Patel RR, et al. Aberrant epilepsy-associated mutant Nav1.6 sodium channel activity can be targeted with cannabidiol. *Brain* 2016;139:2164–81.
66. Pisanti S, Bifulco M. Medical cannabis: A plurimillennial history of an ever-green. *J Cell Physiol* 2019;234:8342–51.
67. Pretzsch CM, et al. Effects of cannabidivarin (CBDV) on brain excitation and inhibition systems in adults with and without autism spectrum disorder (ASD): a single dose trial during magnetic resonance spectroscopy. *Transl Psychiatry* 2019;9:313.
68. Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 2007;150:519–25.
69. Rock EM, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT_{1A} somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Br J Pharmacol* 2012;165:2620–34.
70. Rock EM, et al. Interaction between non-psychoactive cannabinoids in marijuana: effect of cannabigerol (CBG) on the anti-nausea or anti-emetic effects of cannabidiol (CBD) in rats and shrews. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;215:505–12.
71. Rodriguez de Fonseca F, et al. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol* 2005;40:2–14.
72. Rohleder C, et al. Cannabidiol as a potential new type of an antipsychotic. A critical review of the evidence. *Front Pharmacol* 2016;7:422.
73. Rosenthaler S, et al. Differences in receptor binding affinity of several phyto-cannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. *Neurotoxicol Teratol* 2014;46:49–56.
74. Ross HR, Napier I, Connor M. Inhibition of recombinant human T-type calcium channels by Δ⁹-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *J Biol Chem* 2008;283:16124–34.
75. Russo EB, et al. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1A} receptors. *Neurochem Res* 2005;30:1037–43.
76. Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol* 2017;80:67–134.
77. Scuderi C, Steardo L, Esposito G. Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP⁺ cells through PPARgamma involvement. *Phytother Res* 2014;28:1007–13.
78. Sonogo AB, et al. Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT_{1A} receptors in mice. *Behav Brain Res* 2016;309:22–8.
79. Sonogo AB, et al. Cannabidiol prevents haloperidol-induced vacuous chewing movements and inflammatory changes in mice via PPARgamma receptors. *Brain Behav Immun* 2018;74:241–51.
80. Sugiura T, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89–97.
81. Sylantsev S, et al. Cannabinoid- and lysophosphatidylinositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5193–8.
82. Turner SE, et al. Molecular pharmacology of phytocannabinoids. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017;103:61–101.
83. Varvel SA, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol accounts for the antinociceptive, hypothermic, and cataleptic effects of marijuana in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:329–37.
84. Vilela LR, et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels. *Epilepsy Behav* 2017;75:29–35.
85. Williams CM, Rogers PJ, Kirkham TC. Hyperphagia in pre-fed rats following oral delta-9-THC. *Physiol Behav* 1998;65:343–6.
86. Xiong W, et al. A common molecular basis for exogenous and endogenous cannabinoid potentiation of glycine receptors. *J Neurosci* 2012;32:5200–8.
87. Yamauchi T, et al. Tetrahydrocannabinolic acid, a genuine substance of tetrahydrocannabinol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1967;15:1075–6.
88. Zimmer A, et al. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5780–5.