

## Kurzübersicht

# Das endogene Cannabinoidsystem: ein neuer Akteur in der Gehirn-Darm-Fett-Achse

**Ester Fride**

Universität von Judäa und Samaria, Institute für Verhaltenswissenschaften und molekulare Biologie, Ariel, Israel

## Zusammenfassung

Das "Endocannabinoid-Rezeptorsystem" (ECBR-System) besteht aus spezifischen Rezeptoren und mehreren endogenen Liganden. Das ECBR-System ist an vielen physiologischen Funktionen, inklusive Immunabwehr, Entzündungen, Neurotoxizität und Verletzungen des Nervensystems, Epilepsie, Depressionen und Stress, Appetit, Nahrungsaufnahme und Energiebalance, Herzkreislauf-Regulation, Fortpflanzung und Knochenumbau beteiligt. Das Gehirn und das Magendarmsystem zeigen bei der Regulierung der Verdauungsprozesse, der Nahrungsaufnahme und der Energiebalance eine beidseitige Wechselwirkung (die "Gehirn-Darm-Achse"). Emotionaler Stress und das Belohnungszentrum im Gehirn beeinflussen die Gehirn-Darm-Achse. Das Vorkommen des ECBR-Systems im Gehirn, Magendarmtrakt sowie im Fettgewebe, als auch seine Beteiligung an Stress und emotionalen Prozessen weisen ihm eine wichtige Rolle bei der Nahrungsaufnahme, Verdauung und bei der Regulierung der Fettgewebsmasse und der hormonellen Funktion der Fettzellen zu. Cannabinoidrezeptoren und Endocannabinoide sind bereits in den frühen embryonalen Stadien und in der Muttermilch vorhanden, und das ECBR-System scheint eine entscheidende Rolle bei der Milchaufnahme von Neugeborenen zu spielen.

Es wird gefolgert, dass (1) das ECBR-System ein wichtiger Vermittler zwischen dem Gehirn und dem Verdauungssystem ist, (2) die Rolle des ECBR-Systems bei der Regulierung von Nahrungsprozessen von Erwachsenen ein Überbleibsel seiner entscheidenden Rolle beim Beginn der Nahrungsaufnahme von Neugeborenen ist, und (3) der überall vorhandene Einfluss des ECBR-Systems auf die Kontrolle der Nahrungsaufnahme machen es zu einem höchst interessanten Ziel für therapeutische Entwicklungen für Erkrankungen wie entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarm, Magengeschwüre, Übelkeit, Fettleibigkeit, Appetitlosigkeit und frühkindliche Entwicklungsstörungen.

**Stichwörter:** CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub>, Entwicklung, Nahrungsaufnahme, Appetit, Magendarmtrakt, Fettgewebe

Dieser Artikel kann unter der Maßgabe, dass die Originalarbeit korrekt zitiert ist (siehe die unten stehenden Copyright-Informationen), für alle nicht-kommerziellen Zwecke frei aus dem Internet herunter geladen, gedruckt und verteilt werden. Verfügbar online unter [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)

**Adresse des Autors:** Ester Fride, [fride@yosh.ac.il](mailto:fride@yosh.ac.il)

## Einleitung: das "alimentäre Kontrollsystem"

Appetit, Hunger und Sättigung werden durch eine Anzahl hormoneller Signale aus dem zentralen Nervensystems (ZNS) und dem Magendarmtrakt (Gastrointestinal-Trakt, GI-Trakt) reguliert [1,2]. Es ist nicht möglich, die Appetit-Hunger-Sättigungssignale, die die Nahrungsaufnahme regulieren, von den Verdauungsprozessen im GI-Trakt und Sekretionen aus dem Fett-

gewebe, wie beispielsweise das Hormon Leptin, zu trennen. Daher wird die Regulierung der Nahrungsaufnahme, des Appetits und des Gehirn-Darm-Fett-Systems als ein System betrachtet, das die Nahrungsaufnahme und die Verdauung reguliert, und als das "alimentäre Kontrollsystem" bezeichnet.

Die zahlreichen Wechselwirkungen zwischen dem Gehirn und dem lokalen neuronalen Netzwerk (das enterale Nervensystem - ENS) im Verdauungssystem

(die "Gehirn-Darm-Achse") sind intensiv untersucht worden. Beispielsweise wurde nachgewiesen, dass psychologischer Stress Darmaktivitäten wie Sekretionen und Bewegungen beeinflusst [3]. Umgekehrt wurde unter Verwendung von bildgebenden Verfahren zur Darstellung des Gehirns wie funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRI) oder Positronenemissionstomografie (PET) gezeigt, dass viszerale Empfindungen, die aus der Stimulation der Speiseröhre, des Magens oder des Rektums herrühren, zu einer Aktivierung höherer Gehirnszentren, inklusive der somatosensorischen Hirnrinde, des Thalamus und der präfrontalen Hirnrinde, führen [3].

Nahrungsaufnahme und Verdauung werden durch eine große Anzahl von Hormonen kontrolliert, die aus dem Gehirn, dem Magendarmtrakt und dem Fettgewebe stammen, und die als Signalnetzwerk mit gegenseitigen Einflüssen agieren. Die wichtigsten Hormone umfassen Leptin (aus dem Fettgewebe), Cholezystokinin (CCK), Peptid-Tyrosin (PYY) sowie Orexin A und B [2,4-6].

### Emotionaler Stress und Belohnung

Interessanterweise sind die wichtigsten Hormone (wie Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)) und Gehirnstrukturen (wie der Hypothalamus und die Amygdala, die an der Modulierung von emotionalen und Stressreaktionen beteiligt sind, auch wichtige Modulatoren der Aktivität des Magendarmtraktes, wie Darmbewegungen und Magenentleerung [1]. Umgekehrt beeinflussen Hormone, die mit Magendarmfunktionen assoziiert sind, wie Gastrin-Releasing-Peptid (GRP) und Ghrelin, emotionale Prozesse [7,8].

Es zeigt sich auch, dass die gleichen Neuropeptide und Transmitter (inklusive Opioide und Dopamin), die bekanntermaßen Appetit und Sättigung kontrollieren [9], auch Belohnungsprozesse im Gehirn (beispielsweise die Befriedigung nach natürlichen belohnenden Reizen, wie Nahrung, sexuelle Aktivität oder künstliche Belohnungsreize wie Freizeitdrogen) vermitteln. Daher erklären die gemeinsame Basis der Nahrungsaufnahme und des Gefühls von Belohnung/Befriedigung vermutlich die belohnenden Qualitäten der Nahrungsaufnahme.

### Das ECBR-System (Endocannabinoid-CB-Rezeptor-System) und die Nahrungskontrolle

Das ECBR-System, das aus den Cannabinoidrezeptoren und ihren endogenen aktivierenden Liganden, den Endocannabinoiden (vor allem Anandamid und 2-Arachidonoylglycerol, 2-AG) und ihren synthetisierenden und abbauenden Enzymen und möglichen Wiederaufnahme-Transportern besteht [4,10,11], funktioniert im Nervensystem, im Magendarmsystem als auch in den Fettzellen vollständig [12,13].

### Nervensystem

Bestandteile des ECBR-Systems kommen in den meisten Strukturen des Gehirns vor [4,14], inklusive eines

Dopamin-tragenden Signalweges, dem "mesolimbischen System" [10]. Wie oben erwähnt, wird der verlockende, Vergnügen bereitende Wert der Nahrung offensichtlich vom Belohnungssystem kontrolliert. Nicht überraschend verursachte die Gabe des Endocannabinoids 2-AG direkt in dieses System die Aufnahme übertrieben großer Nahrungsmengen (Hyperphagie) [15]. Diese und ähnliche Befunde legen deutlich eine Rolle des ECBR-Systems bei der Regulierung der Nahrungsaufnahme durch den verlockenden Wert der Nahrung nahe [10].

Eine Rolle des ECBR-Systems bei der Fähigkeit, Stress zu bewältigen, wurde unter Verwendung von Verhaltens- und biochemischen Techniken untersucht [16-18]. Wie oben erwähnt, beeinflusst Stress deutlich sowohl die Nahrungsaufnahme als auch die Verdauung. Daher kann erwartet werden, dass das ECBR-System einen Teil seines Einflusses auf das alimentäre Kontrollsystem über seinen Einfluss auf Stress regulierende physiologische Systeme ausübt.

Zusätzlich zum Einfluss des ECBR-Systems auf Nahrungsaufnahme, Appetit und Verdauung durch Belohnung und Stress regulierende Systeme beeinflussen Cannabinoide die Nahrungsaufnahme und die Verdauung durch eine Wechselwirkung mit einer Anzahl weiterer alimentärer Kontrollhormone, inklusive des Appetit fördernden Ghrelin-Hormons [19] und des Appetit reduzierenden Hormons Leptin [20].

In den niedrigeren Regionen des Gehirns (dem Hinterhirn) bilden eine Anzahl kleiner Strukturen (die Area postrema, der Kern des Tractus solitarius und der dorsale motorische Kern des Vagus) den dorsalen Vaguskomplex, von dem aus Übelkeit und Erbrechen sowie die muskuläre Funktion der Speiseröhre kontrolliert werden. CB<sub>1</sub>- und jüngst CB<sub>2</sub>-Rezeptoren wurden im dorsalen vagalen Komplex nachgewiesen. Funktionell regulieren sie Übelkeit und Erbrechen [21-23], die Hemmung der Magenbewegungen [24] und die Magensäuresekretion [21]. Daher ist nun klar, wie Cannabinoide inklusive dem aus der Pflanze stammenden THC (Dronabinol) oder synthetisches Nabilon ihre Brechreiz hemmenden Wirkungen ausüben, wenn sie Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, verabreicht werden.

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen auch im peripheren Vagusnerv vor, auf den afferenten Nervenenden im Darm. Wenn sie dort aktiviert werden, beeinflussen sie die Gehirn Wahrnehmung der Darmaktivität [21,22] und nehmen so an der Rückkopplungsschleife vom Darm zum Gehirn teil.

Interessanterweise reduziert die Aktivierung von CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren, die im Speichel von Ratten zu finden sind, die Speichelsekretion [25]. Es scheint daher so zu sein, dass CB-Rezeptoren von den ersten Stadien der Verdauungsprozesse an eine Rolle bei der Nahrungskontrolle spielen.

### Magendarmtrakt

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren befinden sich im unteren Ringmuskel der Speiseröhre [21]. Cannabinoidrezeptor-aktivieren-

de Liganden ( $\Delta^9$ -THC, WIN 55,212-2) hemmen die Entspannung dieses Muskels bei Frettchen und Hunden und wirken dadurch einem Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre entgegen [22,26], was nahe legt, dass Medikamente auf Cannabinoid-Basis nützliche Therapeutika beim Säurerückfluss in die Speiseröhre (Reflux-Krankheit) sein könnten.

CB<sub>1</sub>-Rezeptoren kommen im gesamten Magendarmtrakt vor [27,28]. Allerdings ist ihre Dichte im Dickdarm (oberer Dickdarm) und im Magen am größten [29,30]. Einige CB<sub>1</sub>-Rezeptoren wurden in den gleichen Nervenzellen wie denen, die den Appetit und die Verdauung regelnden Hormone Vasointestinales Peptid und Neuropeptid Y (VIP und NPY) enthalten, gefunden [31], was nahelegt, dass Endocannabinoide mit diesen Hormonen bei der Kontrolle des Magendarmtraktes kooperieren.

Daher unterstützt die Allgegenwart des ECBR-Systems im Magendarmtrakt die Annahme, dass die Endocannabinoide und ihre Rezeptoren eine wichtige Rolle bei einer Anzahl von Schlüsselaspekten der Verdauung spielen. Tatsächlich haben Experimente eine Wirkung des ECBR-Systems auf die sekretorische Aktivität und Bewegungen des Darms nachgewiesen [27]. Es fördert die Hemmung der Magenentleerung [32], der Darmbewegungen und der Nahrungspassage durch den Darm [33-35]. Weitere Experimente haben eine schützende Rolle des ECBR-Systems gegen Entzündungen im Magendarmtrakt, beispielsweise in einem Mausmodell für Colitis, nachgewiesen [36].

Eine Rolle für CB<sub>2</sub>-Rezeptoren bei der gastrointestinalen Aktivität wurde erst jüngst vollständig akzeptiert. Auf einen früheren Bericht über CB<sub>2</sub>-vermittelte Wirkungen (durch den CB<sub>2</sub>-selektiven Agonisten HU-308) auf die Darmentleerung bei Mäusen [37] folgten viele negative Berichte über eine Rolle von CB<sub>2</sub>-Rezeptoren bei Magendarmfunktionen [27,28,38]. Allerdings wurden CB<sub>2</sub>-Rezeptoren nun im Magen [30] und im Dünndarm [39] nachgewiesen. Auch wenn das Thema weiterer Klärung bedarf, wurde der begleitende Kommentar zum Bericht von Mathison und Kollegen treffend mit "Cannabinoiden und Darmbewegungen: Willkommenstrauß an den CB<sub>2</sub>-Rezeptor" betitelt [38].

Experimente haben gezeigt, dass sowohl Endocannabinoide als auch aufbauende Enzyme und Wiederaufnahmetransporter im Magendarmtrakt vorkommen [33, 40,41], die Endocannabinoide in mehrfach höheren Konzentrationen als im Gehirn [33,42], und dass diese Substanzen physiologisch aktiv sind [40]. Die Anandamid-induzierte Hemmung der Darmentleerung bei Mäusen war der erste Bericht, dass Endocannabinoide die Darmfunktion beeinflussen [43]. Daher scheint das ECBR-System im Magendarmtrakt sehr wichtig zu sein und spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Verdauung.

### Fettgewebe

Di Marzo, Kunos und Kollegen haben erstmals eine Verbindung zwischen Leptin, das Hormon aus dem

Fettgewebe, das ins Gehirn gelangt, um die Nahrungsaufnahme abzuschwächen, und dem ECBR-System nachgewiesen [44]. Eine Injektion von Leptin bei Ratten reduzierte die Konzentrationen der Endocannabinoide Anandamid und 2-AG [20]. Anandamid und 2-AG stimulieren ihrerseits den Appetit und die Nahrungsaufnahme. Umgekehrt sind spezifische Mutationen bei Mäusen und Ratten, die aufgrund von genetischen Defekten des Leptin-Systems übergewichtig sind, mit erhöhten Endocannabinoid-Konzentrationen assoziiert [20], was ihre verstärkte Nahrungsaufnahme erklärt. Es ist zudem von Bedeutung, dass Leptin die Aktivität des Endocannabinoid abbauenden Enzyms FAAH (Fettsäureamidhydrolase) verstärkt, indem es die Expression des FAAH-Gens verstärkt [45], was den zu Grunde liegenden Mechanismus der zuvor berichteten negativen Leptin-Endocannabinoid-Balance erklärt [20]. CB<sub>1</sub>-Rezeptoren wurden auch im Fettgewebe von Tieren nachgewiesen [46-48], während die vollständigen Komponenten des ECBR-Systems (CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren, Anandamid und 2-AG, synthetisierende und abbauende Enzyme) jüngst in menschlichen Zellen beschrieben wurden [13,49]. Bemerkenswerterweise weisen CB<sub>1</sub>-Rezeptoren bei abdominaler Fettleibigkeit beim Menschen eine Fehlregulation auf [47].

Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass jede Ebene des alimentären Systems durch das ECBR-System beeinflusst wird. Zudem können über die hier diskutierten Organsysteme hinaus und jenseits des möglichen Umfangs dieser Übersicht weitere Organe wie die Leber [50] und die Bauchspeicheldrüse [51] an diesem Netzwerk beteiligt sein. Es ist bemerkenswert, dass der Einfluss des ECBR-Systems auf die Nahrungsaufnahme, Verdauung und Erbrechen auf der Organismusebene immer in Harmonie ist (siehe auch Tabelle 1). So reduzieren (Endo-)Cannabinoiden die Bewegungen von Darm und Magen, die Magensäuresekretion, Erbrechen und Übelkeit, wirken gegen Durchfall und steigern den Appetit. Umgekehrt verursachen den CB<sub>1</sub>-Rezeptor blockierende Substanzen (Antagonisten) Erbrechen, Appetitlosigkeit und eine verstärkte Bewegungsaktivität. Diese vereinigte Aktivität macht das ECBR-System wunderbar passend für eine vielebige Behandlung von Syndromen mit Beziehung zu Verdauung und Appetit, wie Reizdarm und Kachexie/Anorexie, unter Verwendung von ECBR-aktivierenden Substanzen [21] oder des metabolischen und Fettleibigkeitssyndroms unter Verwendung von ECBR-Hemmern [52].

### Das ECBR-System in pathophysiologischen und psychosomatischen Zuständen der Nahrungsaufnahme und Verdauung

Das oben beschriebene ECBR-System ist stark im Gehirn, Magendarmtrakt und Fettgewebe vertreten. Besonders seine Beteiligung an emotionalen Prozessen macht aus dem ECBR-System einen ausgezeichneten Kandidaten für einen zu Grunde liegenden Faktor in

**Tabelle 1:** Ebenen der alimentären Kontrolle durch das ECBR-System

Ort	Wirkung	Ausgewählte Literatur
ZNS-Vorderhirn inklusive Hypothalamus	Belohnung-/Stresswirkung auf Nahrungsaufnahme und Verdauung, Stimulierung der Nahrungsaufnahme	[10, 15, 19]
ZNS-Hinterhirn	Magensäuresekretion und Darmbewegungen/-sekretion reduziert; antiemetische Wirkung	[21, 23, 24, 34, 65, 66, 80]
Mund	Speichelsekretion reduziert	[25]
Unterer Speiseröhrenringmuskel	Entspannung	[21, 22, 26]
Magen	Reduzierte Magensäuresekretion und -bewegungen	[21, 24]
Magendarmtrakt	Reduzierte Darmbewegungen und Sekretion	[33-35, 53]
Fettgewebe (Fettzellen)	Verstärkter Fettbildung	[51]

der Pathologie von psychosomatischen Problemen des Verdauungssystems als auch ein Ziel für neue therapeutische Herangehensweisen.

**Reizdarm:** Es gibt solide Beweise für eine Endocannabinoid-regulierte Reduzierung der Darmbewegungen [40,43,53,54] durch CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren [33,39,43,55]. Es wurde vorgeschlagen, dass diese Eigenschaft des ECBR-Systems nützlich beim Reizdarm sein könnte, der oft durch eine verstärkte Darmbeweglichkeit und -zusammenziehung charakterisiert ist [40,41].

**Entzündliche Darmerkrankungen:** Entzündliche Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, entstehen durch Entzündungsprozesse im Darm und sind durch Geschwüre, rektale blutende Durchfälle, Übelkeit und Appetitlosigkeit gekennzeichnet [41]. Wie oben festgestellt, wurde die Bedeutung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren beim Schutz des Organismus vor Entzündungen des Magendarmtraktes in einer tierexperimentellen Studie für experimentell induzierte Colitis nachgewiesen [36]. In einem Tiermodell für Morbus Crohn konnte ein nützlicher, verlangsamender Effekt von Endocannabinoiden auf die Darmbewegungen gezeigt werden [33,34]. Diese Wirkung war offensichtlich durch CB-Rezeptoren im Darm (und nicht im Gehirn) vermittelt. Daher sind Behandlungen auf einer Cannabinoid-Basis vielversprechend, wenn psychologische Herangehensweisen wahrscheinlich nicht hilfreich sind.

**Refluxkrankheit:** Diese Störung resultiert aus einem schwachen unteren Ringmuskel der Speiseröhre, was zu einem Rückfluss von Mageninhalt nach oben führt,

mit Syndromen wie Brennen im Bereich der Herzgegend und saures Aufstoßen [41, 56]. Es wurde ein Einfluss von psychologischem Stress, Angst und Depressionen auf diese Erkrankung nachgewiesen [56-58]. Therapien auf Cannabinoid-Basis könnten entwickelt werden, die durch Cannabinoidrezeptoren im Gehirn oder durch eine periphere Nervenkontrolle wirken. In der Tat wurde gezeigt, dass CB<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten den Speiseröhrenringmuskel bei Hunden und Frettchen entspannen. Diese Wirkungen wurden durch Cannabinoidrezeptoren auf dem Vagus-Nerv in peripheren und zentralen Bereichen vermittelt [22,26, 27].

**Sekretorischer Durchfall:** Eine flüssigkeitsinduzierte Zunahme des Stuhl volumens, ein sekretorischer Durchfall, wird durch eine Störung der Absorption von Wasser und Elektrolyten sowie durch eine gestörte Darmbeweglichkeit verursacht [59,60]. Psychologischer Stress kann eine sekretorische Diarrhoe beschleunigen. Dies geschieht vermutlich, wenn Stress die Aktivierung von Rezeptoren für das Corticotropin-Releasing-Hormon auslöst [60]. Mehrere Studien haben die Rolle des ECBR-Systems bei diesem Prozess nachgewiesen. So reduzierte die Stimulierung des ECBR-Systems die Flüssigkeitsmenge im Darm, während umgekehrt die Blockierung von CB<sub>1</sub>-Rezeptoren mit dem Antagonisten Rimonabant die Flüssigkeitsmenge erhöhte [27]. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Endocannabinoide eine tonische Regulierung der sekretorischen Darmaktivität ausüben, die entsprechend der (psycho-)physiologischen Umgebung herauf- oder herunterreguliert werden kann. Da die Aktivierung des CB<sub>1</sub>-Rezeptors zu einer Abnahme der Flüssigkeitsmenge im Dünndarm von Ratten führte, kann eine auf Cannabinoiden basierende Therapie darüber hinaus nützlich bei Durchfall sein [61].

**Magengeschwür:** Es ist bekannt, dass die Entstehung von Magengeschwüren durch psychologischen Stress gefördert wird. Die Fähigkeit von Cannabinoiden, die Magensäuresekretion und die Entstehung von Geschwüren zu reduzieren, wurde bereits vor vielen Jahren beobachtet. Interessanterweise reduzierten Cannabinoide Geschwüre, die durch Stress verursacht waren [62]. Diese Wirkung könnte durch eine direkte Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren im Magen oder durch eine Reduzierung der Stressreaktion [30] im zentralen Nervensystem [63] oder durch beide Mechanismen verursacht gewesen sein.

**Erbrechen:** Brechreizhemmende Wirkungen von (Endo-)Cannabinoiden wurden wie oben beschrieben umfassend nachgewiesen und mehrere Cannabinoidmedikamente mit  $\Delta^9$ -THC (Dronabinol) oder THC-ähnlichen Substanzen (das synthetische Nabilon) sind selektiv für die klinische Verwendung verfügbar [27,41,64,65]. Die brechreizhemmenden Wirkungen werden durch CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren auf den Vagusnerven im Magen oder durch niedrigere Hirnstrukturen des dorsalen vagalen Komplexes vermittelt [27,66]. Zusammengefasst ist es breit akzeptiert, dass Medikamente auf Cannabinoidbasis, besonders solche,

die keine zentralen Nebenwirkungen haben, als antiemetische Medikamente für Krebs- und Aidspatienten, die eine chemotherapeutische Behandlung erhalten, entwickelt werden sollten. Cannabinoide könnten besonders wirksam bei der Bekämpfung von antizipatorischer Übelkeit sein [67]. Da auf der Area postrema Rezeptoren außerhalb des Gehirns lokalisiert sind, sollten CB<sub>1</sub>-rezeptorspezifische Cannabinoide, die nicht im zentralen Nervensystem aktiv sind, besonders passend sein [68,69].

### Neonatale Milchaufnahme

Auch wenn es vielleicht eines der wichtigsten physiologischen Systeme darstellt (siehe auch Tabelle 1), scheint das ECBR-System für das Überleben nicht entscheidend zu sein. So überleben beispielsweise die meisten Mäuse mit einem genetischen Fehlen der CB<sub>1</sub>- und/oder der CB<sub>2</sub>-Rezeptoren bis in das Erwachsenenalter, wenn auch mit reduziertem Körpergewicht [70-72]. Ähnlich verursachte eine sehr lange Behandlung (vier Monate) mit dem CB<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Rimonabant keine erhöhte Sterblichkeit oder (übermäßige) beeinträchtigende Wirkungen, mit Ausnahme einer deutlichen Reduzierung des Körpergewichts [73]. Im Gegensatz dazu haben wir gezeigt, dass eine einzelne Injektion mit Rimonabant, die einer neugeborenen Maus innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt verabreicht wurde, die Milchaufnahme beeinträchtigt, was in vielen Fällen zu mangelndem Wachstum und Tod führte. Eine weitere Untersuchung der Gefahren einer neonatalen Rimonabant-Behandlung legt nahe, dass bei Neugeborenen eine CB<sub>1</sub>-Rezeptorenaktivierung für die orale motorische Entwicklung erforderlich ist, die für das Saugen gebraucht wird [74]. Da die verhaltensbezogenen und physiologischen Defizite bei jungen Mäusen, deren CB<sub>1</sub>-Rezeptor blockiert wurde, denen von Kleinkindern ähnelt, die an einer nicht-organischen Entwicklungsstörung leiden, haben wir vorgeschlagen, dass CB<sub>1</sub>-Rezeptor-blockierte Jungtiere als ein Model für eine solche Entwicklungsstörung verwendet werden und die Basis für die Entwicklung von auf Cannabinoiden basierenden Behandlungen darstellen könnte.

### Schlussfolgerungen und zukünftige Perspektiven

Aus dem hier dargestellten Material ergeben sich drei wichtige Schlussfolgerungen: (1) das ECBR-System ist ein wichtiges, zwischen dem Gehirn, dem alimentären System und dem Fettgewebe vermittelndes System, (2) es wird spekuliert, dass die Rolle des ECBR-Systems bei der Regulation der Nahrungsaufnahme und der Verdauung bei Erwachsenen ein Überbleibsel seiner kritischen Rolle für den Beginn der Ernährung und des Überlebens bei Neugeborenen darstellt, und (3) der umfassende Einfluss des ECBR-Systems bei der alimentären Kontrolle machen es zu einem sehr nützlichen Ziel für therapeutische Entwicklungen, die auf die Linderung pathophysiologischer Zustände wie entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarm, Magenge-

schwüre, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Übergewicht abzielt.

Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor, und nicht der CB<sub>2</sub>-Rezeptor, scheint der wichtigste Vermittler der ECBR-Kontrolle des Magendarmtraktes und der Nahrungsaufnahme zu sein und sollte daher das wichtigste Ziel von Medikamenten auf Cannabinoidbasis sein. CB<sub>1</sub>-Rezeptoragonisten haben allerdings häufig unerwünschte psychoaktive Wirkungen wie Verwirrung und Angst. Wir haben jüngst gezeigt, dass verschiedene (+)Cannabidiol-Abkömmlinge [wie etwa (+)Cannabidiol-Demethyl-Heptyl und (+)Carboxy-Cannabidiol-Demethyl-Heptyl] eine CB<sub>1</sub>-rezeptorvermittelte Hemmung der Darmbewegungen aufwies, ohne psychoaktive Wirkungen zu verursachen [68,69]. Zudem wird erwartet, dass eine Heraufregulierung des ECBR-Systems durch die Hemmung des enzymatischen Abbaus oder der Wiederaufnahme selektivere therapeutische Wirkungen haben wird, da die Manipulation der ECBR-Funktion auf die anatomischen Strukturen beschränkt sein würde, die zu diesem Zeitpunkt aktiviert sind. Die Verhinderung des Endocannabinoidabbaus durch Oleamid, ein Fettsäureamid, das im Wesentlichen nicht an CB<sub>1</sub>-Rezeptoren bindet [75-78], resultierte in psychoaktiven Wirkungen, die denen von Anandamid selbst ähnelten [75]. Auf der anderen Seite wird davon ausgegangen, dass URB597, ein hoch selektiver Hemmer des FAAH-Enzyms, das für den Abbau von Endocannabinoiden verantwortlich ist, ein angstlösendes und ein antidepressives Potenzial ohne sedierende und Sucht auslösende Eigenschaften besitzt [79]. Daher könnten dieser oder ähnliche FAAH-Hemmer auch für die Behandlung von Störungen der Nahrungsaufnahme und Verdauung von Nutzen sein, ohne unerwünschte psychoaktive Nebenwirkungen.

### Danksagung

Diese Arbeit wurde zum Teil finanziell durch Sanofi-Aventis (Frankreich) und zum Teil durch die Universität von Judäa und Samaria unterstützt.

### Literaturliste

1. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:91-103.
2. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55:137-54.
3. Ringel Y. New directions in brain imaging research in functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* 2006;24:278-85.
4. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system: from neuronal networks to behavior. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:633-42.
5. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology.* 2005;128:175-91.

6. Zhang DM, Bula W, Stellar E. Brain cholecystokinin as a satiety peptide. *Physiol Behav.* 1986;36:1183-6.
7. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, Battey JF, Dulac C, Kandel ER, Bolshakov VY. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell.* 2002;111:905-18.
8. Lago F, Gonzalez-Juanatey JR, Casanueva FF, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm.* 2005;71:405-32.
9. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Jayne M, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Gatley SJ, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *Int J Eat Disord.* 2003;33:136-42.
10. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005;230:225-34.
11. Mechoulam R, Hanus L, Fride E. Towards cannabinoid drugs--revisited. *Prog Med Chem.* 1998;35:199-243.
12. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, Petrosino S, Hoareau L, Festy F, Pasquali R, Roche R, Maj M, Pagotto U, Monteleone P, Di Marzo V. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3171-80.
13. Spoto B, Fezza F, Parlongo G, Battista N, Sgro E, Gasperi V, Zoccali C, Maccarrone M. Human adipose tissue binds and metabolizes the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Biochimie.* 2006;88:1889-97.
14. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology.* 2004;47 Suppl 1:345-58.
15. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol.* 2002;136:550-7.
16. Fride E, Suris R, Weidenfeld J, Mechoulam R. Differential response to acute and repeated stress in cannabinoid CB1 receptor knockout newborn and adult mice. *Behav Pharmacol.* 2005;16:431-40.
17. Patel S, Cravatt BF, Hillard CJ. Synergistic interactions between cannabinoids and environmental stress in the activation of the central amygdala. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:497-507.
18. Hill MN, Gorzalka BB. Increased sensitivity to restraint stress and novelty-induced emotionality following long-term, high dose cannabinoid exposure. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:526-36.
19. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol.* 2004;143:520-3.
20. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature.* 2001;410:822-5.
21. Hornby PJ, Prouty SM. Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. *Br J Pharmacol.* 2004;141:1335-45.
22. Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbaecher JM, Hornby PJ. Cannabinoid1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower oesophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol.* 2003;550:149-58.
23. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285:G566-76.
24. Krowicki ZK, Moerschbaecher JM, Winsauer PJ, Digavalli SV, Hornby PJ. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *European journal of pharmacology.* 1999;371:187-96.
25. Prestifilippo JP, Fernandez-Solari J, de la Cal C, Iribarne M, Suburo AM, Rettori V, McCann SM, Elverdin JC. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006;231:1421-9.
26. Lehmann A, Blackshaw LA, Branden L, Carlsson A, Jensen J, Nygren E, Smid SD. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology.* 2002;123:1129-34.
27. Coutts AA, Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:572-9.
28. Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut.* 2001;48:859-67.
29. Casu MA, Porcella A, Ruiu S, Saba P, Marchese G, Carai MA, Reali R, Gessa GL, Pani L. Differential distribution of functional cannabinoid CB1 receptors in the mouse gastrointestinal tract. *European journal of pharmacology.* 2003;459:97-105.
30. Adami M, Frati P, Bertini S, Kulkarni-Narla A, Brown DR, de Caro G, Coruzzi G, Soldani G. Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach. *Br J Pharmacol.* 2002;135:1598-606.

31. Coutts AA, Irving AJ, Mackie K, Pertwee RG, Anavi-Goffer S. Localisation of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. *J Comp Neurol.* 2002;448:410-22.
32. Landi M, Croci T, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Manara L. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors. *European journal of pharmacology.* 2002;450:77-83.
33. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, Esposito G, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol.* 2001;134:563-70.
34. Izzo AA, Pinto L, Borrelli F, Capasso R, Mascolo N, Capasso F. Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1627-32.
35. Manara L, Croci T, Guagnini F, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Mukenge S, Ferla G. Functional assessment of neuronal cannabinoid receptors in the muscular layers of human ileum and colon. *Dig Liver Dis.* 2002;34:262-9.
36. Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt BF, Ferri GL, Sibaev A, Storr M, Lutz B. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest.* 2004;113:1202-9.
37. Hanus L, Abu-Lafi S, Frideric E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3662-5.
38. Izzo AA. Cannabinoids and intestinal motility: welcome to CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1201-2.
39. Mathison R, Ho W, Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1247-54.
40. Pinto L, Izzo AA, Cascio MG, Bisogno T, Hospodar-Scott K, Brown DR, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123:227-34.
41. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:39-49.
42. Pinto L, Capasso R, Di Carlo G, Izzo AA. Endocannabinoids and the gut. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66:333-41.
43. Frideric E. Anandamides: tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res.* 1995;697:83-90.
44. Mechoulam R, Frideric E. Physiology. A hunger for cannabinoids. *Nature.* 2001;410:763, 5.
45. Maccarrone M, Di Rienzo M, Finazzi-Agro A, Rossi A. Leptin activates the anandamide hydrolyase promoter in human T lymphocytes through STAT3. *The Journal of biological chemistry.* 2003;278:13318-24.
46. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclançon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63:908-14.
47. Blüher M, Engeli S, Klötting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schön MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes.* 2006;55:3053-60.
48. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortman S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003;112:423-31.
49. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier MP, Laborde C, Baron JF, Haffaf Y, Cesari M, Festy F. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol.* 2006;126:177-87.
50. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:1298-305.
51. Pagotto U, Vicenati V, Pasquali R. The endocannabinoid system in the physiopathology of metabolic disorders. *Horm Res.* 2007;67 Suppl 1:186-90.
52. Wierzbicki AS. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1697-706.
53. Frideric E, Mechoulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *European journal of pharmacology.* 1993;231:313-4.
54. Pertwee RG, Fernando SR, Nash JE, Coutts AA. Further evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in guinea-pig small intestine. *Br J Pharmacol.* 1996;118:2199-205.
55. Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, Goldenberg D, Horowitz M, Pertwee RG, Ross RA, Mechoulam R, Frideric E. HU-308: a specific ago-

- nist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:14228-33.
56. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1901-9.
  57. Wright CE, Ebrecht M, Mitchell R, Anggiansah A, Weinman J. The effect of psychological stress on symptom severity and perception in patients with gastro-oesophageal reflux. *J Psychosom Res*. 2005;59:415-24.
  58. Richter JE, Bradley LC. Psychophysiological interactions in esophageal diseases. *Semin Gastrointest Dis*. 1996;7:169-84.
  59. Sanger GJ, Yoshida M, Yahyah M, Kitazumi K. Increased defecation during stress or after 5-hydroxytryptophan: selective inhibition by the 5-HT(4) receptor antagonist, SB-207266. *Br J Pharmacol*. 2000;130:706-12.
  60. Saunders PR, Maillot C, Million M, Tache Y. Peripheral corticotropin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion. *European journal of pharmacology*. 2002;435:231-5.
  61. Tyler K, Hillard CJ, Greenwood-Van Meerveld B. Inhibition of small intestinal secretion by cannabinoids is CB1 receptor-mediated in rats. *European journal of pharmacology*. 2000;409:207-11.
  62. Germano MP, D'Angelo V, Mondello MR, Pergolizzi S, Capasso F, Capasso R, Izzo AA, Mascolo N, De Pasquale R. Cannabinoid CB1-mediated inhibition of stress-induced gastric ulcers in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2001;363:241-4.
  63. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 2004;145:5431-8.
  64. Darmani NA. Methods evaluating cannabinoid and endocannabinoid effects on gastrointestinal functions. *Methods Mol Med*. 2006;123:169-89.
  65. Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;171:156-61.
  66. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouhate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyanis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005;310:329-32.
  67. Parker LA, Kemp SW. Tetrahydrocannabinol (THC) interferes with conditioned retching in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting (ANV). *Neuroreport*. 2001;12:749-51.
  68. Fride E, Feigin C, Ponde DE, Breuer A, Hanus L, Arshavsky N, Mechoulam R. (+)-Cannabidiol analogues which bind cannabinoid receptors but exert peripheral activity only. *European journal of pharmacology*. 2004;506:179-88.
  69. Fride E, Ponde D, Breuer A, Hanus L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB(1) and unidentified receptors. *Neuropharmacology*. 2005;48:1117-29.
  70. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*. 1999;283:401-4.
  71. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:5780-5.
  72. Paria BC, Song H, Wang X, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Bonner TI, Zimmer A, Dey SK. Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276:20523-8.
  73. Gobshtis N, Ben-Shabat S, Fride E. Antidepressant-induced undesirable weight gain: prevention with rimonabant without interference with behavioral effectiveness. *European journal of pharmacology*. 2007;554:155-63.
  74. Fride E, Peretz-Ezra D, Arshavsky N, H D, Weller A. The CB1 receptor and "non-organic failure-to thrive" in infants: the first animal (mouse) model. 33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience Washington DC, USA. 2005.
  75. Mechoulam R, Fride E, Hanus L, Sheskin T, Bisogno T, Di Marzo V, Bayewitch M, Vogel Z. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature*. 1997;389:25-6.
  76. Sheskin T, Hanus L, Slager J, Vogel Z, Mechoulam R. Structural requirements for binding of anandamide-type compounds to the brain cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 1997;40:659-67.
  77. Fowler CJ. Oleamide: a member of the endocannabinoid family? *Br J Pharmacol*. 2004;141:195-6.
  78. Leggett JD, Aspley S, Beckett SR, D'Antona AM, Kendall DA, Kendall DA. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*. 2004;141:253-62.
  79. Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, Dasse O, Monaghan EP, Parrott JA, Putman D. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev*. 2006;12:21-38.
  80. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML, Burton P. Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reacti-



ons in a rat model of nausea. Psychopharmacology (Berl). 2003;166:156-62.