



Konnerth; Thema: Verbindung von Optogenetik und Ca^{2+} -Bildgebung zur Untersuchung cortico-thalamischer Oszillationen. Seit 2012 W1-Professor für Optogenetik und Molekulares Imaging am Forschungsschwerpunkt Translationale Neurowissenschaften (FTN) und Institut für mikroskopische Anatomie und Neurobiologie, Universität Mainz; Thema: Anwendungen der Optogenetik in Verbindung mit 2-Photonenmikroskopie zur Untersuchung von neuronalen Netzwerken *in vivo*.

Ilka Diester: 1998-2003 Studium der Biologie an der Humboldt-Universität zu Berlin. 2003-2008 Doktorarbeit am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen; Thema: Neuronale Grundlagen numerischer Kompetenz in nicht-humanen Primaten. 2008-2011 Postdoktorandin an der Stanford University bei Karl Deisseroth und Krishna Shenoy; Thema: Etablierung der Optogenetik im nicht-humanen Primaten. Seit 2011 Gruppenleiterin am Ernst-Strüngmann-Institut für Neurowissenschaften in Kooperation mit der Max-Planck-Gesellschaft; Thema: Optogenetik in sensorisch-motorischen Kreisläufen.

Korrespondenzadressen

Albrecht Stroh

Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie, Forschungsschwerpunkt translationale Neurowissenschaften (ftn)
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2)
Hanns-Dieter-Hüsch-Weg 19
55128 Mainz
Tel.: +49 6131 3921347
Fax: +49 6131 3921386
E-Mail: albrecht.stroh@unimedizin-mainz.de
www.unimedizin-mainz.de/rgmio/home.html

Ilka Diester

Ernst-Strüngmann-Institut (ESI) für Neurowissenschaften in Kooperation mit der Max-Planck-Gesellschaft
Rhine-Main Neuroscience Network (rmn2)
Deutschordenstr. 46
60528 Frankfurt a.M.
Tel.: +49 69 96769 571
E-Mail: ilka.diester@esi-frankfurt.de
www.esi-frankfurt.de/research/diester-lab/

Die Autoren danken Tobias Jung, Universität Jena, für die Anfertigung der Abbildungen 2 & 3 und Olga Arne, Joint Masterstudentin in Neuroscience Basel-Strasbourg-Freiburg/Ernst-Strüngmann-Institut für Ihre Hilfe bei der englischen Übersetzung für die Online-Version des Artikels.

© Springer-Verlag GmbH 2012

Das endogene Cannabinoidsystem

Eva Drews und Andreas Zimmer

Zusammenfassung

Cannabis sativa, die Hanfpflanze, wird seit vielen tausend Jahren kultiviert und als Heilpflanze und Rauschmittel genutzt. Die wissenschaftliche Erforschung der psychoaktiven Inhaltsstoffe von *Cannabis sativa* und ihrer Wirkungen im Gehirn hat vor ca. 50 Jahren begonnen und zur Entdeckung des endogenen Cannabinoidsystems geführt. Wir wissen heute, dass dieses System bei der Kommunikation zwischen Nervenzellen einen wichtigen Rückkopplungsmechanismus darstellt. Das System ist aber nicht nur im Gehirn aktiv. Besonders bei Erkrankungen findet man eine Aktivierung des endogenen Cannabinoidsystems in vielen Geweben und Organen. Das Interesse an diesem System als möglicher Angriffspunkt für neue Medikamente ist deshalb sehr groß. Die zurzeit im Handel befindlichen Medikamente basieren alle noch auf Cannabisextrakten oder sind synthetische Präparationen der Wirkstoffe. Diese Medikamente werden vor allem zur Therapie chronischer Schmerzen angewendet. In diesem Übersichtsartikel werden wir die Funktionen des endogenen Cannabinoidsystems bei der Schmerzwahrnehmung näher beleuchten und ein neues pflanzliches Cannabinoid vorstellen, das Bestandteil unserer täglichen Nahrung ist.

The endogenous cannabinoid system

The hemp plant *Cannabis sativa* has been cultivated since thousands of years and is used as a medical plant and intoxicant. Scientific research on the psychoactive substances of *Cannabis sativa* and their effects on the brain has started around 50 years ago and led to the discovery of the endogenous cannabinoid system. Today we know that this system represent an important feedback mechanism that modulates the communication between neurons. However, this system is not only active in the brain, but is known to be activated in different tissues and organs during specific disease states. Consequently, there is an increasing interest in this system as a possible target for the development of new drugs. The currently commercially available drugs are based on cannabis extracts or synthetic compounds of the plant's active components and are mainly used to treat chronic pain. In this review we will elucidate the mechanisms of the endogenous cannabinoid system in pain perception and present a new herbal (phyto)cannabinoid which is a constituent of our daily food.

Keyword: endocannabinoids; chronic pain; inflammation; β -caryophyllene

Cannabispräparate: Droge und Medizin?

Präparationen von *Cannabis sativa* in der Form von Marihuana und Haschisch gehören zu den am weitest verbreiteten illegalen Rauschmitteln weltweit. Die Blüten der weiblichen Pflanzen bezeichnet man als Marihuana; Haschisch ist das von den Pflanzen sezernierte Harz, welches typischerweise in Platten gepresst wird. Über die Gefahren, die vom Cannabiskonsum ausgehen, ist viel diskutiert worden, nicht selten in völliger Ignoranz der wissenschaftlichen Befunde. Je nach politischem Standpunkt werden von Anhängern einer liberalen Drogenpolitik die gesundheitsgefährdenden Eigenschaften verharmlost oder gar negiert, während die Befürworter einer strikten Drogenkontrolle

die entgegengesetzte Position beziehen. Wahrscheinlich sind, wie so oft, beide Positionen falsch und die Wahrheit liegt irgendwo in der Mitte. Marihuana und Haschisch sind sicherlich weniger gefährlich als Alkohol und Tabak, die beide ein sehr hohes Suchtpotenzial haben und jedes Jahr viele Tausend Todesfälle verursachen. Wir wissen aber auch von zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen und Langzeitstudien sowie aus Tierexperimenten, dass Cannabispräparate keinesfalls so harmlos sind, wie viele das gerne glauben. Gerade Jugendliche werden durch diese Droge gefährdet (Rubino, Zamberletti und Parolaro 2012). Cannabiskonsum mindert die Intelligenz, reduziert die Leistungsfähigkeit, erhöht das Risiko für psychiatrische Erkrankungen und Cannabis kann süchtig machen! Diese Gefahren dürfen wir nicht ignorieren.

Ärgerlich für viele engagierte Wissenschaftler, die auf diesem Gebiet forschen, ist die Tatsache, dass unter dem Deckmantel der medizinischen Nutzung von Cannabis viel Missbrauch betrieben wird. Dabei ist die medizinische Anwendung ein ernstes Anliegen und für viele Patienten von großem Nutzen. Cannabis wird bereits seit Jahrtausenden kultiviert und für medizinische Zwecke genutzt, was vielleicht auch auf die euphorischen Effekte zurückzuführen ist. Im letzten Jahrzehnt haben medizinische Anwendungen eine Renaissance erlebt. In vielen Ländern gibt es heute trotz eines generellen Verbots von Cannabis besondere Regeln oder gar spezielle Anbauprogramme für medizinische Zwecke. Überwiegend werden diese Präparate noch geraucht. In der EU und in Kanada ist aber auch ein Präparat zugelassen, das aus einem Cannabisextrakt besteht und als Mundspray verabreicht wird (Sativex). In Europa ist dieses Medikament zur Behandlung spastischer Symptome bei Multipler Sklerose zugelassen. In Kanada wird es auch zur Behandlung von neuropathischen und Tumorschmerzen eingesetzt. Weitere Indikationsgebiete für Cannabis sind die Bekämpfung der Übelkeit bei der Strahlen- und Chemotherapie von Tu-

morerkrankungen, sowie die Appetitanregung bei HIV-Patienten (Kogan und Mechoulam 2007).

Die molekularen Komponenten des endogenen Cannabinoidsystems

Vor ca. 50 Jahren wurde der psychoaktive Inhaltsstoff in Marihuana und Haschisch von einem israelischen Wissenschaftler, Raphael Mechoulam, isoliert und charakterisiert (Mechoulam und Gaoni 1967). Es handelt sich dabei um das lipophile, also fettlösliche Molekül Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC). Die Funktionsweise von THC ist mittlerweile sehr gut untersucht (Marsicano et al. 2002). Es aktiviert Rezeptoren, die man auf der Oberfläche von Nervenzellen, aber auch vielen anderen Körperzellen – darunter Immunzellen – findet. Praktisch alle psychoaktiven Effekte von THC werden durch die Aktivierung des CB1-Cannabinoidrezeptors vermittelt. CB1 findet man auf fast allen Nervenzellen. Der Rezeptor gehört zu der Familie der G-protein-gekoppelten Rezeptoren, die sich durch sieben Transmembranodomänen auszeichnen, mit denen sie in Zellmembranen verankert sind. Einen weiteren sehr ähnlichen

Cannabinoidrezeptor, CB2, findet man vor allem auf Immunzellen.

Diese Rezeptoren werden natürlich nicht nur von THC aktiviert, sondern von endogenen Signalmolekülen. Die zwei wichtigsten, Arachidonylethanolamid (AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG), sind Abbauprodukte der Zellmembran. Ähnlich wie THC sind auch diese Moleküle lipophil und eng mit Proteinen oder zellulären Lipidstrukturen assoziiert. Man ist lange Zeit davon ausgegangen, dass die Endocannabinoide in den Zellen nicht gespeichert, sondern vielmehr nur bei Bedarf synthetisiert werden. Die Aktivität des endogenen Cannabinoidsystems wird deshalb im Wesentlichen durch die Regulation der Endocannabinoidsynthese und durch die Menge der abbauenden Enzyme reguliert. Dabei sind die Synthese- und Abbauwege der beiden Endocannabinoide recht unterschiedlich und involvieren unterschiedliche Enzyme. Es gibt aber Hinweise darauf, dass Endocannabinoide auch in Zellen gespeichert werden können, z.B. in spezialisierten Fettspeichern (lipid droplets). Obwohl sowohl AEA als auch 2-AG beide Cannabinoidrezeptoren aktivieren können, haben sie doch unterschiedliche Funktionen. Bevor wir diese

Leadership

International research and engineering teams guarantee creativity and precision for HEKA instruments and software.

HEKA Elektronik
Dr. Schulze GmbH
Wiesenstraße 71
D-67466 Lambrecht/Pfalz
Germany
phone +49 (0) 63 25 / 95 53-0
fax +49 (0) 63 25 / 95 53-50
eMail sales@heka.com

HEKA Electronics Inc.
47 Keddy Bridge Road
R.R. #2
Mahone Bay, NS B0J 2E0
Canada
phone +1 902 624 0606
fax +1 902 624 0310
eMail nasales@heka.com

HEKA Instruments Inc.
2128 Bellmore Avenue
Bellmore, New York 11710-5606
USA
phone +1 516 882 1155
fax +1 516 467 3125
eMail ussales@heka.com

Electrophysiology Electrochemistry

HEKA provides the finest instruments today to achieve the needed progress of tomorrow...

- patch clamp amplifiers
- multi-channel stimulation/acquisition patch clamp systems
- potentiostats/galvanostats
- acquisition interfaces
- software for acquisition and analysis
- pipette pullers
- micromanipulators
- complete patch clamp set-ups
- scanning electrochemical microscopes

HEKA

www.heka.com



Unterschiede beleuchten können, müssen wir aber erst einmal genauer betrachten, wie das Endocannabinoidsystem die Kommunikation zwischen Nervenzellen moduliert.

Endocannabinoide als Rückkopplungssignal in der Zell-Zell-Kommunikation

Endocannabinoide modulieren die Signalübertragung von einer Nervenzelle zur nächsten, die an spezialisierten Kontaktstellen, den Synapsen, stattfindet. Nervenzellen leiten Signale in Form von Spannungsänderungen an der Zellmembran weiter. An Synapsen erfolgt die Signalübertragung gerichtet von der sendenden (präsynaptischen) Zelle zur empfangenden (postsynaptischen) Zelle durch chemische Botenstoffe, die Neurotransmitter. Das elektrische Signal wird also in ein chemisches umgewandelt. Durch den elektrischen Impuls werden vom präsynaptischen Neuron Neurotransmitter freigesetzt, die durch den synaptischen Spalt wandern und Ionenkanäle auf der postsynaptischen Membran aktivieren. Dieses führt wiederum zu einer Spannungsänderung in der postsynaptischen Nervenzelle. Normalerweise wird der Neurotransmitter rasch abgebaut und die Synapse ist wieder bereit für das nächste Signal. Es gibt verschiedene unterschiedliche Neurotransmitter und entsprechend vielfältige Synapsen. Am besten kann man die Funktion des Endocannabinoidsystems mit glutamatergen Synapsen demonstrieren, das sind solche, die Glutamat als Neurotransmitter nutzen (Abbildung 1). Auf diese Synapsen wollen wir uns deshalb fokussieren. Endocannabinoide modulieren die Aktivität der glutamatergen Synapsen, wenn ihre Signalfolge eine hohe Frequenz erreicht. Durch eine starke Aktivität des präsynaptischen Neurons können so große Mengen an Glutamat freigesetzt werden, dass hohe Glutamatkonzentrationen im synaptischen Spalt erreicht werden. Unter diesen Umständen kann Glutamat in die Peripherie der Synapsen gelangen und dort sogenannte metabotrope Rezeptoren aktivieren. Diese Rezeptoren gehören auch zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Ihre Aktivierung führt nicht direkt zu Änderungen im Membranpotenzial, vielmehr werden intrazelluläre Signalwege angestoßen, die länger anhaltende Veränderungen in der Zellfunktion auslösen. Diese Rezeptoren stimulieren unter anderem Endocannabinoid-synthetisierende Enzyme, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den metabotropen Rezeptoren an der postsynaptischen Zellmembran lokalisiert sind. Die dadurch gebildeten Endocannabinoide gelangen

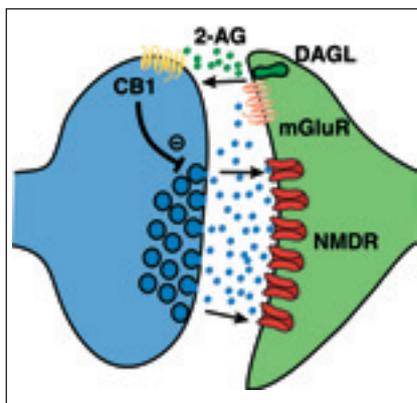


Abb. 1: Retrograde Modulation der Zell-Zell-Kommunikation durch Endocannabinoide. Eine starke Aktivierung des präsynaptischen Neurons (blau) führt zur Freisetzung erheblicher Mengen Glutamat (blaue Kreise) in den synaptischen Spalt. Neben ionotropen NMDA Glutamat-Rezeptoren (NMDAR) werden in der Peripherie der Synapse auch metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR) aktiviert. Die dadurch aktivierten intrazellulären Signalwege stimulieren Endocannabinoid-synthetisierende Enzyme (Diacylglycerol Lipasen, DAGL) an der postsynaptischen Zellmembran (grün). Die durch DAGL gebildeten Endocannabinoide (2-AG) werden aus der postsynaptischen Nervenzelle transportiert und aktivieren wiederum CB1-Rezeptoren auf der präsynaptischen Membran (retrograde Signalübertragung). Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren hemmt nun die weitere Freisetzung von Glutamat, sodass die synaptische Aktivität inhibiert wird.

durch einen bislang unbekanntem Transportmechanismus aus der postsynaptischen Nervenzelle und aktivieren CB1-Rezeptoren auf der gegenüberliegenden präsynaptischen Membran. Endocannabinoide wandern also entgegen (retrograd) dem normalen Neurotransmitter-basierten Informationsfluss. Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren inhibiert wiederum die weitere Freisetzung von Glutamat. Endocannabinoide sind also die Signalmoleküle in einem retrograden negativen Rückkopplungsmechanismus, der die synaptische Aktivität inhibiert.

Es gibt Hinweise darauf, dass Endocannabinoide auch bei anderen Zell-Zell-Kontakten einen solchen negativen Rückkopplungsmechanismus darstellen. Ein gutes Beispiel dafür ist die neuronale Regulation des Knochenumbaus, der seit vielen Jahren von Prof. Itai Bab gemeinsam mit uns untersucht wird (Bab und Zimmer 2008). Obwohl schon lange aus dem klinischen Alltag bekannt ist, dass der Knochenumbau

durch das zentrale Nervensystem moduliert wird, ist diese Erkenntnis nicht allgemein verbreitet und hat sich auch bei vielen Wissenschaftlern noch nicht durchgesetzt. Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen zeigen beispielsweise in der Regel eine deutlich verbesserte Heilung von Knochenfrakturen und häufig sogar ein abnormales Knochenwachstum, z.B. an Weichteilen und Gelenken. Bei depressiven Patienten findet man hingegen häufig eine geringe Knochendichte und Osteoporose. Verantwortlich für die Kommunikation zwischen dem Gehirn und dem Skelett ist das vegetative Nervensystem, bestehend aus Parasympathikus und Sympathikus. Knochen sind sehr reich an sympathischen Nervenfasern, die in engem Kontakt mit Osteoblasten stehen, den knochenbildenden Zellen. Die sympathischen Nervenzellen setzen Noradrenalin frei, das β_2 -adrenerge Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Osteoblasten aktiviert und so die Aktivität der Osteoblasten hemmt. Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems inhibiert also den Knochenaufbau. Gleichzeitig stimuliert es die Bildung von Endocannabinoiden durch Osteoblasten, indem es die entsprechenden Enzyme in diesen Zellen aktiviert. Die Endocannabinoide wiederum aktivieren CB1-Rezeptoren auf den sympathischen Nervenendigungen und inhibieren so die weitere Freisetzung von Noradrenalin. Die Situation gleicht damit derjenigen im zentralen Nervensystem.

Aufgrund der lipophilen Eigenschaften der Endocannabinoide muss man davon ausgehen, dass diese Signalmoleküle nur eine kurze Reichweite haben. Für die Rückkopplungsmechanismen via CB1-Rezeptoren ist deshalb eine präzise Anordnung der einzelnen Systemkomponenten auf beiden beteiligten Zellen von entscheidender Bedeutung. Ob dies gleichermaßen für CB2-Rezeptoren auf Immunzellen gilt, ist bislang völlig unbekannt. Insgesamt ist die Funktion von CB2-Rezeptoren weniger gut untersucht und verstanden. Die meisten tierexperimentellen Studien zeigen allerdings, dass Cannabinoide durch die Aktivierung von CB2-Rezeptoren Immunreaktionen und Entzündungen vermindern.

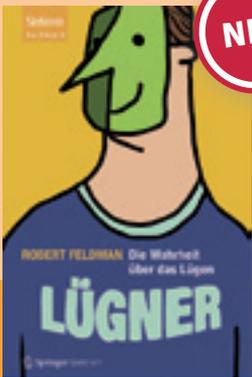
CB2-Rezeptoren sind nicht nur wegen ihrer potenziellen entzündungshemmenden Eigenschaften eine interessante therapeutische Zielstruktur. Substanzen, die spezifisch auf CB2-Rezeptoren wirken, sollten nur geringe Nebenwirkungen besitzen. Dies zeigen die Erfahrungen mit Cannabispräparaten, die gleichermaßen auf CB1- und CB2-Rezeptoren wirken. Da praktisch alle psychoaktiven Effekte von Cannabinoiden durch CB1-Rezeptoren vermittelt werden,

Spektrum Sachbücher

Bildungsfutter und Lesespaß in einem!

► Neuerscheinungen ► Bestseller und preiswerte Taschenbücher

► Die Wahrheit über das Lügen



2012, 372 S., geb.
ISBN 978-3-8274-2925-4
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Robert S. Feldman
Lügner

Täuschung und Unehrlichkeit spielen in unserem Zusammenleben eine erstaunlich große Rolle. Die Bandbreite reicht von den kleinen Notlügen und sozialen Nettigkeiten bis zu den Lügen, die Menschen erzählen, um andere absichtlich zu täuschen. Robert S. Feldman, einer der international bekanntesten Lügenforscher, enthüllt in diesem Buch die Wahrheit über das Lügen: warum wir es tun, wie wir es als Kinder lernen und welcher gesellschaftliche Sinn dahinter steckt. Darüber hinaus zeigt Ihnen das Buch, wie Sie die Lügen erkennen, die Sie anderen erzählen (und diejenigen, die Sie sich selbst erzählen), und wie Sie zu einem ehrlicheren Lebensansatz finden können.

Gespeist aus jahrelanger Forschungsarbeit und mit zahlreichen Beispielen aus dem Alltag Leben bietet dieses Buch einen faszinierenden Einblick in eine große Macht in unserem Leben – die alltäglichen Täuschungen, an denen wir alle teilhaben. **Denn jeder, der sagt, er erzähle immer die Wahrheit, ist ein Lügner.**

► Über die Psychologie des Bösen



Taschenbuch 2012, 2008,
504 S. 26 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-8274-3027-4
► € (D) 16,95 | € (A) 17,43 |
*sFr 21,50

Philip G. Zimbardo
Der Luzifer-Effekt

Was bringt gute Menschen dazu, Böses zu tun? Wie können normale Bürger dazu verleitet werden, unmoralisch zu handeln? Wo liegt die Grenze zwischen Gut und Böse, und wer läuft Gefahr, sie zu überschreiten? Mit *Der Luzifer-Effekt* hat der renommierte amerikanische Sozialpsychologe Philip Zimbardo ein bedeutendes und brisantes Buch vorgelegt, das jetzt endlich als preisgünstige Paperbackausgabe erhältlich ist. „Eine Reise in Herz und Gehirn der Finsternis.“

Focus online

► Im Fokus: Neurowissen



2012, 243 S. 20 Abb. in
Farbe. Brosch.
ISBN 978-3-642-24332-5
► € (D) 19,95 | € (A) 20,51 |
*sFr 25,00

Dieter Lohmann | Nadja Podbregar
Im Fokus: Neurowissen

Können wir im Schlaf lernen? Wie weit reicht der Einfluss der Hormone? Und was bestimmt, ob wir hochbegabt oder nur Durchschnitt sind? Im Zentrum all dieser Fragen steht unser Gehirn, die Schaltzentrale unserer Persönlichkeit und unseres Menschseins. In den letzten Jahren sind Neurowissenschaftler immer tiefer in die Struktur und Physiologie des Gehirns vorgegangen. Dieses Buch nimmt Sie mit auf Erkundungsreise zu faszinierenden, rätselhaften und beeindruckenden Phänomenen unseres Denkens, Fühlens und Bewusstseins.

► Wie Kommunikation „funktioniert“



2013, 210 S. 37 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-3013-7
► € (D) 19,95 | € (A) 20,51 |
*sFr 25,00

Ipke Wachsmuth
Menschen, Tiere und Max

Wie gelingt Kommunikation? Unter welchen Voraussetzungen verstehen wir einander? Wie lernen Kleinkinder, sich zu verständigen? Wie kommunizieren Tiere untereinander und mit uns? Und schließlich: Können Roboter und virtuelle Agenten zu vertrauenswürdigen und einfühlsamen Dialogpartnern und Helfern werden?

Ipke Wachsmuth führt den Leser auf einen spannenden Streifzug durch die Vielfalt und Komplexität der kommunikativen Fähigkeiten. Immer wieder begegnet uns dabei Max, ein Kunstmensch aus der virtuellen Realität, an dem sich ganz konkret das Funktionieren von Kommunikation und Fragen über die Möglichkeiten künstlicher Intelligenz erörtern lassen.

„Nur selten fragt die Wissenschaft nach dem roten Faden, der Lebendiges mit Technischem, Mensch mit Tier und beide mit Computern oder Robotern verbindet. Dieses lesenswerte Buch ist ein brillanter Führer durch den Themendschungel – und unerlässlich für jeden, der sich über den Stand der Forschung informieren will.“
Gert Scobel, 3sat

► Was uns Spass macht – was uns anmacht



2012, 330 S. 2 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2872-1
► € (D) 24,95

Paul Bloom
Sex und Kunst und Schokolade

Wir haben Lust auf etwas, Spaß an etwas, finden bestimmte Dinge in höchstem Maße vergnüglich. Aber Vergnügen ist alles andere als ein einfaches Phänomen. In *Sex und Kunst und Schokolade* erklärt der Psychologieprofessor Paul Bloom die Wissenschaft hinter unseren Wünschen und Neigungen – von „niederem“ Instinkten bis zur hohen Kultur, von kindlichen Bedürfnissen bis zu typisch männlichen oder weiblichen Süchten, vom Normalen bis zum Abseitigen

► **Hirnforschung – Toppaktueller Überblick**



NEU

Rita Carter
Gehirn und Geist

Die renommierte britische Wissenschaftsjournalistin Rita Carter vermittelt uns in der Neuauflage ihres vielgelobten Buches nicht nur einen spannenden Überblick über den aktuellen Stand der Hirnforschung, sondern gewährt uns auch außergewöhnliche Einblicke in die Organisation und Arbeitsweise unseres Gehirns – und liefert damit zugleich einen Schlüssel zum Verständnis von Geist und Bewusstsein. „Einer der anschaulichsten und bestillustrierten Versuche, das praktisch Unzugängliche zu erklären – das Gehirn.“ **Sunday Times**

2012, 376 S., 140 Abb. in Farbe. Brosch.
ISBN 978-3-8274-2919-3
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

► **Wie einzigartig ist der Mensch?**



2010, 434 S.,
54 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2147-0
► € (D) 24,95
€ (A) 25,65
*sFr 31,50

Gerhard Roth
Wie einzigartig ist der Mensch?

Wie dieses Buch zeigt, haben sich Wahrnehmungs- und Erkenntnisleistungen, Intelligenz, Geist und Bewusstsein im Laufe der Evolution allmählich entwickelt in deutlicher Parallelität und gegenseitiger Bedingtheit. Gerhard Roth beleuchtet insbesondere die neuen empirischen Einsichten aus dem Bereich der Kognitionsforschung an Tieren und am Menschen sowie der Hirnforschung.

► **Warum wir Gesellschaft so sehr brauchen**



2011, 385 S., 15 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-8274-2864-6
► € (D) 19,95
€ (A) 20,51
*sFr 25,00

John T. Cacioppo | William Patrick
Einsamkeit

Einsamkeit ist erstaunlich weit verbreitet. John T. Cacioppo's bahnbrechende Forschungsarbeiten zu diesem Thema vermitteln eine ganz neue Vorstellung davon, welche körperlichen und seelischen Auswirkungen die Erfahrung von Einsamkeit mit sich bringt und welche Bedeutung soziale Einbindung für uns Menschen hat. Das Buch zeigt aber auch, wie wir dem Teufelskreis der Einsamkeit enttrinnen können, um gesünder und glücklicher zu werden.

► **Was es heißt, verrückt zu sein ...**



2011, 230 S.,
5 Abb. Brosch.
ISBN 978-3-8274-2773-1
► € (D) 16,95
€ (A) 17,43
*sFr 21,50

Neel Burton
Der Sinn des Wahnsinns

In Deutschland leiden immer mehr Menschen an psychischen Erkrankungen, wie Depressionen oder Angststörungen. Psychische Störungen können uns alle betreffen: Sie sind in der Mitte der Gesellschaft angekommen. Das Buch von Neel Burton, das mit vielen literarisch-philosophischen Bezügen durchsetzt ist, beschreibt und erläutert die wichtigsten dieser Störungen und rückt sie zugleich in ein neues Licht: Könnte der „Wahnsinn“ einen tieferen Sinn für uns Menschen haben?

► **Johann Sebastian Bach in seinem letzten Lebensabschnitt**



2013, XII, 1405. 20 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2578-2
► € (D) 19,95 | € (A) 20,51 | *sFr 25,00

NEU

Andreas Kruse
Die Grenzgänge des Johann Sebastian Bach

In Johann Sebastian Bachs Musik werden Grenzgänge hörbar, die unser Leben begleiten: In seiner geistlichen Musik wird die Grenze zwischen Weltlichem und Göttlichem, zwischen Leben und Tod vernehmbar. Werk und Biografie lassen sich nicht voneinander trennen: Dies zeigt sich nach dem Tod seiner ersten Ehefrau, dies zeigt sich vor allem in seinen letzten Lebensjahren. So lässt die Biografie Johann Sebastian Bachs erkennen, wie wichtig die Entwicklung einer inneren Ordnung für die Lebenskunst eines Menschen ist, um neue Erfahrungen – und dabei auch Grenzerfahrungen – besser zu verarbeiten.

► **Mangelernährung – ein verborgenes Massenphänomen**



NEU

2012, 295 S., 35 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2952-0
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65 | *sFr 31,50

Hans Konrad Biesalski
Der verborgene Hunger

Hinter jedem an Hunger sterbenden Kind stehen zehn weitere, die chronisch unterernährt sind. Sie leiden an verborgenem Hunger. Die Schale Reis oder Mais reicht nicht aus, die vielfältigen Bedürfnisse des menschlichen Organismus, vor allem heranwachsender Kinder, zu sichern. Es ist der verborgene Hunger, der die geistigen und körperlichen Entwicklungsmöglichkeiten der Kinder einschränkt oder beschneidet. Bisher wird dieser *hidden hunger* kaum wahrgenommen. Dieses aufrüttelnde Buch diskutiert die Ursachen.

► **Die großen Fragen – Eine viel beachtete Reihe zu den bedeutendsten Fragestellungen und Herausforderungen verschiedener Wissenschaftsdisziplinen**



NEU

2012, 208 S.,
70 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2917-9
► € (D) 19,95
€ (A) 20,50
*sFr 25,00

Tony Crilly
Die großen Fragen – Mathematik

- Wofür ist Mathematik gut?
- Woher kommen die Zahlen?
- Wie groß ist die Unendlichkeit?
- Wo treffen sich zwei parallele Geraden?
- Was ist die Mathematik des Universums?
- Ist die Statistik nur Lüge?
- Gibt es für alles eine Formel?
- Ist die Mathematik wahr?
- u. v. m.



NEU

2012, 210 S.,
15 Abb. geb.
ISBN 978-3-8274-2915-5
► € (D) 19,95
€ (A) 20,50
*sFr 25,00

Stuart Clark
Die großen Fragen – Universum

- Wie ist das Universum entstanden?
- Woraus sind die Sterne gemacht?
- Wie entstand die Erde?
- Was hält die Planeten auf ihren Bahnen?
- Was ist ein Schwarzes Loch?
- Sind wir Staub der Sterne?
- Gibt es Leben auf dem Mars?
- Können wir durch Zeit und Raum reisen?
- Gibt es viele Universen?
- u. v. m.



2011, 208 S.,
17 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2619-2
► € (D) 19,95
€ (A) 20,50
*sFr 25,00

Simon Blackburn
Die großen Fragen - Philosophie

- Was ist das Wesen des Menschen?
- Ist der Mensch frei?
- Bin ich ein vernunftbegabtes Tier?
- Können Maschinen denken?
- Wozu gut sein?
- Ist alles relativ?
- Brauchen wir einen Gott?
- Müssen wir den Tod fürchten?
- u. v. m.



2011, 208 S.,
30 Abb. Geb.
ISBN 978-3-8274-2621-5
► € (D) 19,95
€ (A) 20,50
*sFr 25,00

Michael Brooks
Die großen Fragen – Physik

- Wozu ist Physik da?
- Was ist Zeit?
- Ist letztlich alles Zufall?
- Was ist Gottes Teilchen?
- Ist Chaos gleich Katastrophe?
- Was ist Licht?
- Warum gibt es überhaupt etwas?
- Leben wir in einer Simulation?
- u. v. m.

50 Schlüsselideen



2010, 208 S., 150 Abb., Geb.
ISBN 978-3-8274-2378-8
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65
*sFr 31,50

Adrian Furnham

50 Schlüsselideen – Psychologie

50 Schlüsselideen in der Psychologie ist die ideale Einführung in die Theorie und Denkweise dieser Disziplin. Das Buch präsentiert zahlreiche Fallbeispiele und erläutert die Argumente der wichtigsten Köpfe der Psychologie. Adrian Furnham macht in 50 kompakten und leicht verständlichen Essays die zentralen Konzepte der Psychologie nachvollziehbar und vermittelt dem Leser die Begriffswelt der Psychologen zur Beschreibung und Erklärung menschlichen Verhaltens.



2011, 208 S., Geb.
ISBN 978-3-8274-2638-3
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65
*sFr 31,50

Peter Stanford

50 Schlüsselideen – Religion

Die Glaubensüberzeugungen von etwa 2 Milliarden Christen, 1,2 Milliarden Muslimen, 800 Millionen Hindus und 700 Millionen Anhängern anderer Religionen beeinflussen den Lauf der Weltgeschichte in vielen Bereichen. 50 Schlüsselideen Religion widmet sich den zentralen Fragen der Religion und rückt falsche Vorstellungen über die verschiedenen Glaubenssysteme zurecht.



2010, 208 S., 150 Abb., Geb.
ISBN 978-3-8274-2394-8
► € (D) 24,95 | € (A) 25,65
*sFr 31,50

Ben Dupré

50 Schlüsselideen – Philosophie

In diesem anregenden Buch führt uns Ben Dupré in 50 leicht verständlichen Essays an die großen Probleme von Wissen, Bewusstsein, Identität, Ethik, Glauben, Gerechtigkeit, Sprache, Bedeutung und Ästhetik heran, mit denen sich berühmte Denker von der Zeit der Griechen bis zum heutigen Tag immer wieder auseinandergesetzt haben.

Psychologie für Ihren Alltag

Klischees überprüfen... Neueste Erkenntnisse nutzen...

► Geheimnisse und Hintergründe unseres Verhaltens



2013, 190 S., 87 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-3033-5
► € (D) 14,95
€ (A) 15,37
*sFr 19,00

Sylvain Delouvé

Warum verhalten wir uns manchmal merkwürdig und unlogisch?

Wie wird unser Verhalten durch andere beeinflusst? Warum tun wir manchmal unlogische, merkwürdige oder irrationale Dinge? In amüsanten und unterhaltsamer Weise entschlüsselt dieses Werk, wie sich die Gegenwart anderer in unterschiedlichen Situationen auf unser Verhalten auswirken. Anschauliche Beispiele und passende Cartoons machen dieses äußerst humorvolle Werk zum zugleich spannenden wie auch lehrreichen Lesevergnügen.

► Glückspsychologie für den Alltag



2012, VIII, 200 S., 20 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-2856-1
► € (D) 14,95
€ (A) 15,37
*sFr 19,00

Jordi Quoidbach

Glückliche Menschen leben länger

Leben glückliche Menschen länger? Was macht uns Menschen glücklich und warum? Wenn Menschen am Ende ihres Lebens zufrieden sind, ist das nicht nur eine Konsequenz vieler guter und erfüllter Jahre, sondern Glück und Zufriedenheit sind oft die Ursache eines langen Lebens. Mit 100 psychologischen Aha-Experimenten verdeutlicht Jordi Quoidbach verständlich und unterhaltsam Grundideen der positiven Psychologie, mit denen man glücklich durchs Leben kommt.

► 100 psychologische Aha-Experimente zu „Psyche und Gesundheit“



2013, 290 S., 51 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-3045-8
► € (D) 19,95
€ (A) 20,51
*sFr 25,00

Gustave-Nicolas Fischer | Virginie Dodeler

Wie Gedanken unser Wohlbefinden beeinflussen

Was heißt eigentlich *gesund sein*? Wenn es der Seele gut geht, so hat dies auch positive Auswirkungen auf das körperliche Wohlbefinden. Die Autoren stellen die wichtigsten 100 Aha-Experimente auf diesem Gebiet kurzweilig und anschaulich dar. Durch die daraus resultierenden erstaunlichen Entdeckungen wird jeder Leser den Einfluss der Psyche auf die Gesundheit noch besser verstehen. Dazu gibt es praktische Lösungsansätze zur Begleitung auf dem Weg zum physischen Wohlbefinden.

► Warum sehen die Leute aus wie Ihr Hund?



2011, 305 S., 30 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-2795-3
► € (D) 19,95
€ (A) 20,51
*sFr 25,00

Serge Ciccotti | Nicolas Guéguen

Hunde psychologie

„Warum sehen die Leute aus wie Ihr Hund?“ Auf diese und andere Fragen rund um die Beziehung zwischen Mensch und Tier gibt dieser Band aus der Reihe „100 kleine psychologische Experimente“ amüsante und verblüffende Antworten. Nach der Lektüre dieser Hunde psychologie, werden die Leser sehen, dass ein Hund nicht nur Freund, sondern auch Therapeut oder Lehrer sein kann.

► Passende Strategien für unterschiedliche Gedächtnistypen



2013, 320 S., 57 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-3043-4
► € (D) 19,95
€ (A) 20,51
*sFr 25,00

Alain Lieury

Ein Gedächtnis wie ein Elefant?

Humorvoll geschrieben und bestückt mit zahlreichen Beispielen bietet dieses heitere und zugleich lehrreiche Werk einen Überblick über die unterschiedlichen Bereiche der Gedächtnisforschung und Methoden zur Steigerung der Gedächtnisleistung. Überraschende Resultate aus zahlreichen psychologischen Experimenten räumen auf mit falschen Vorstellungen zum Gedächtnistraining und verbinden somit wissenschaftliche Erkenntnisse mit anschaulichen und unterhaltsamen, für die Alltagspraxis tauglichen Strategien.

► Warum erscheint uns die Barbiepuppe als schön?



2011, 385 S., 10 Abb., Brosch.
ISBN 978-3-8274-2843-1
► € (D) 24,95
€ (A) 25,65
*sFr 31,50

Serge Ciccotti

150 psychologische Aha-Experimente

In 150 Experimenten geht der Autor unterhaltsamen Fragen zum menschlichen Erleben und Verhalten nach, die auf überraschende Weise uns den wissenschaftlichen Spiegel vorhalten: Warum erscheint uns die Barbiepuppe als schön? Was bringt uns zum Lachen? Oder warum können wir im Stimmengewirr einer Party hören, was unser Gesprächspartner sagt? Psychologie mit Aha-Effekt - Wissenswert und spannend!

Marcus Weeks

Wie viele Elefanten wiegt ein Blauwal?

Nützliche Antworten auf Fragen, die niemand stellt

Ein Blauwal ist groß – aber wie groß? Wie viele Eiffeltürme ist der Mount Everest hoch? Wie viele Olympiaschwimmbecken fasst ein Supertanker? Wie viele Posaunen erzeugen denselben Lärm wie ein Donnerschlag? Höher, größer, schneller – und origineller: Humorvoll und kenntnisreich geschrieben, fesselt *Wie viele Elefanten wiegt ein Blauwal?* den Leser mit reich bebilderten Betrachtungen über Flächen, Höhen, Gewichte, Geschwindigkeiten und vieles mehr. Noch nie hat Messen so viel Spaß gemacht!

2011, 130 S., 120 Abb., Geb.
ISBN 978-3-8274-2893-6
► € (D) 12,95 | € (A) 13,31 | *sFr 16,50



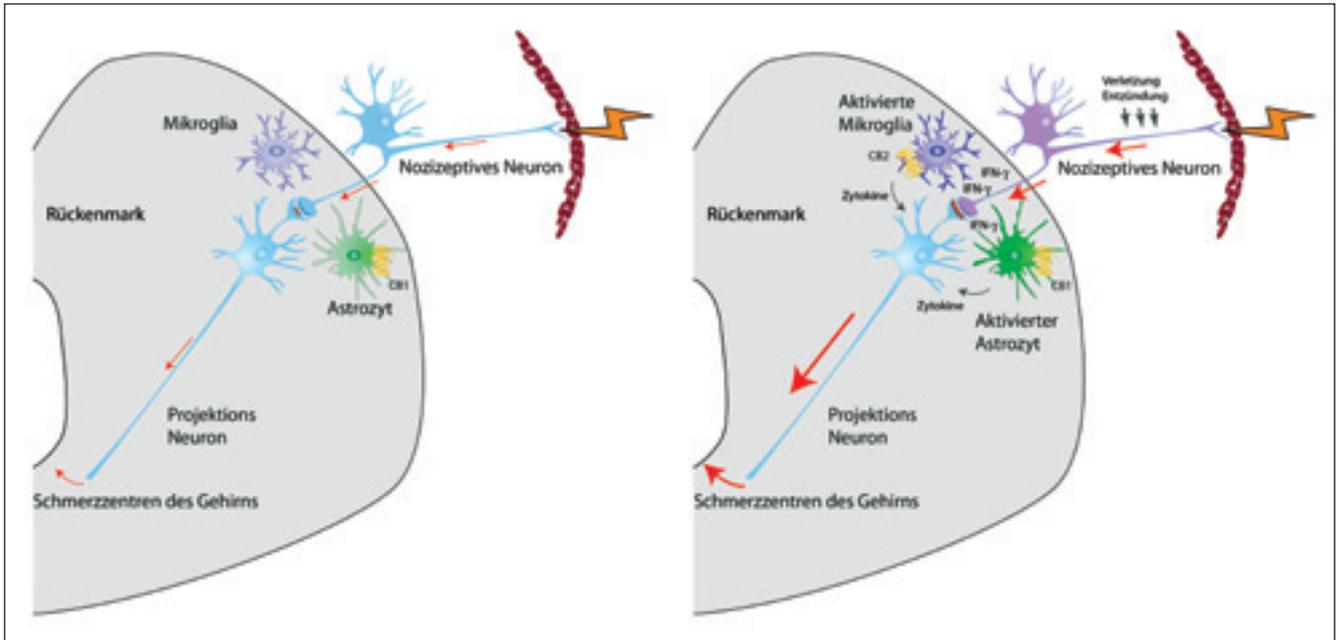


Abb. 2: Modulation der Schmerzverarbeitung. Im gesunden Gewebe befinden sich Mikrogliazellen in einem Zustand, der allgemein als „Ruhezustand“ bezeichnet wird (links). Nach einer peripheren Nervenschädigung werden die Mikrogliazellen durch Freisetzung chemischer Signale und Botenstoffe wie Interferon- γ (IFN- γ) in einen „aktivierten“ Zustand überführt (rechts). In diesem Zustand sezernieren Mikrogliazellen weitere entzündungsfördernde Zytokine, wodurch die synaptische Übertragung der Schmerzreize nachhaltig verstärkt wird (Sensibilisierung). Ein Schmerzreiz wird dadurch stärker als normal wahrgenommen (Hyperalgesie). Die Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren moduliert die Aktivität von Immun- und Mikrogliazellen und wirkt der Entzündungsreaktion und der Sensibilisierung entgegen (für Details s. Text).

sollten CB2-spezifische Substanzen auch nur wenige oder gar keine Nebenwirkungen besitzen. Es gibt allerdings nur wenige klinische Studien mit CB2-Rezeptor-spezifischen Agonisten, die bislang leider nicht die gewünschten Erfolge gezeigt haben.

Die Änderung der Schmerzverarbeitung bei Entzündungen und Nervenschädigungen

Ein besonders interessantes und vielversprechendes Indikationsgebiet für CB2-Rezeptor-Agonisten sind chronische Schmerzen, insbesondere neuropathische Schmerzen. Um dies besser zu verstehen, müssen wir aber kurz erörtern, wie Schmerzen, insbesondere chronische Schmerzen, eigentlich entstehen.

Verantwortlich für die Wahrnehmung von Schmerzreizen sind spezialisierte Nervenzellen, sogenannte Nozizeptoren, die fast alle Körpergewebe durchdringen (Dubin und Patapoutian 2010). Die Zellkörper der Nozizeptoren der Haut und der Skelettmuskulatur befinden sich in einer Kette von Ganglien, die entlang der Wirbelsäule verlaufen. Die Zellen haben ein Axon, das in zwei Richtungen projiziert (Abbildung 2). Ein Ausläufer des Axons zieht in die Peripherie und bildet dort feine Verzweigungen in der Haut und im Muskel. Die

Topographie dieser Projektionen entspricht dabei unserem segmentierten Körperbau, der sich auch in den Wirbelkörpern widerspiegelt. Die Axone aus einem Ganglion innervieren also einen relativ schmalen und klar umrissenen Körperbereich. Der andere Ausläufer endet im hinteren Bereich des Rückenmarks, dem sogenannten dorsalen Horn. Bei einer Gewebeverletzung oder einer starken Gewebebeanspruchung, die zu einer Verletzung führen könnte, werden die Nozizeptoren aktiviert und senden ein Signal zum Rückenmark. Von dort wird es über aufsteigende Nervenbahnen zu den Schmerzzentren des Gehirns weitergeleitet. Ein thermischer Schmerzreiz aktiviert dabei andere Nozizeptoren als mechanische Reize. Die Nozizeptoren sind also auf unterschiedliche Schmerzmodalitäten spezialisiert.

Das ganze System ist dabei keineswegs statisch, sondern vielmehr sehr dynamisch. Verletzungen oder Gewebeentzündungen können sowohl die Sensitivität der Nozizeptoren wie auch die Effizienz der Signalübertragung im Bereich des Rückenmarks beeinflussen. Betrachten wir zunächst die Vorgänge in den peripheren Geweben. Dort werden nach einer Verletzung oder durch einen Entzündungsreiz verschiedene entzündungsfördernde Signalmoleküle wie Prostaglandine, ATP oder Zytokine ausge-

schüttet. Diese Signalmoleküle werden von Immunzellen erkannt, die in das betroffene Gewebe einwandern und die Entzündung durch Freisetzung weiterer Signale zusätzlich fördern. Gleichzeitig aktivieren diese Signalmoleküle Rezeptoren auf der Zellmembran der Nozizeptoren und überführen diese dadurch in einen aktivierten Zustand, sodass sie auf normalerweise unterschwellige Reize reagieren.

Im Rückenmark führt eine anhaltende Aktivierung der Nozizeptoren oder eine Schädigung dieser Nervenzellen ebenfalls zu einer Entzündungsreaktion. Dabei ist vor allem das Zusammenspiel zwischen Nervenzellen und den Mikrogliazellen von Bedeutung. Mikrogliazellen sind Immunzellen des zentralen Nervensystems, die allerdings verschiedene Aufgaben erfüllen (Graeber und Christie 2012). Im gesunden Gewebe befinden sich Mikrogliazellen in einem Zustand, der allgemein als „Ruhezustand“ bezeichnet wird. Diese Bezeichnung ist leider irreführend, da die Zellen durchaus aktiv sind. Sie kontrollieren kontinuierlich die Integrität von Synapsen und resorbieren solche, die nicht mehr funktional sind. Nach einer peripheren Nervenschädigung produzieren die verletzten Nervenzellen im Rückenmark verschiedene chemische Signale, die Mikrogliazellen in einen „aktivierten“ Zustand überführen. In diesem aktivierten

Zustand sezernieren Mikrogliazellen dann weitere entzündungsfördernde Signale, die andere Immunzellen rekrutieren, Astrozyten aktivieren und die synaptischen Eigenschaften benachbarter Neurone verändern. Die Nervenschädigung verursacht so eine Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrogliazellen in ihrem Projektionsgebiet. Dadurch wird die synaptische Übertragung der Schmerzreize nachhaltig verstärkt.

Die Folgen dieser peripheren und zentralen Sensibilisierung kennt wahrscheinlich jeder: Ein schmerzhafter Reiz wird im verletzten Gewebe stärker empfunden als im gesunden Gewebe (Hyperalgesie). Reize, die von einem gesunden Gewebe kaum wahrgenommen werden, können im verletzten Gewebe unangenehm sein oder gar einen Schmerz auslösen (Allodynie). Deshalb kann nach einem Sonnenbrand die warme Dusche auf einmal schmerzhaft sein oder das Hemd kann auf der Haut einen Juckreiz verursachen.

Diese veränderte Schmerzwahrnehmung ist zwar immer lästig, aber durchaus sinnvoll. Durch die erhöhte Empfindlichkeit werden die betroffenen Gewebe besser geschont und die Heilung beschleunigt. Problematisch und klinisch bedeutsam sind allerdings Prozesse, bei denen die Sensibilisierung chronifiziert. Dies passiert häufig als Folge dauerhafter Nervenschädigungen durch Unfälle, Diabetes, oder Chemotherapien, sowie chronische Entzündungen, z.B. bei einer Arthritis. Die daraus resultierende anhaltende und schwer therapierbare Schmerzbelastung kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen.

Die Rolle des Endocannabinoid-systems bei der Modulation der Schmerzwahrnehmung

Bei der Aufklärung der Cannabinoid-Rezeptorfunktionen waren genetische Mauslinien, die keine Cannabinoidrezeptoren produzieren können, von großer Bedeutung. Solche Mäuse sind lebensfähig, zeigen aber eine Reihe von Defiziten und haben eine erhöhte Mortalität (Zimmer et al. 1999). Da CB1- und CB2-Rezeptoren auf unterschiedlichen Zellen aktiv sind, kann das endogene Cannabinoidsystem an verschiedenen Stellen in die Schmerzverarbeitung eingreifen. Über CB1-Rezeptoren können Cannabinoide direkt die Aktivität der Nozizeptoren und der Schmerzzentren des Gehirns modulieren. Die Aktivierung der CB1-Rezeptoren sollte deshalb bei akuten Schmerzen auch ohne Gewebeentzündung analgetische Wirkung haben. Tatsächlich waren weder die basalen Schmerzreiz-

schwollen bei Tieren ohne CB1-Rezeptoren verändert, noch zeigten sich Unterschiede in neuropathischen Schmerzmodellen. Das bedeutet, dass die basale Aktivität der CB1-Rezeptoren für die normale Schmerzwahrnehmung keine große Bedeutung hat. Allerdings war die analgetische Wirkung von THC oder synthetischen Cannabinoiden in diesen Tieren deutlich geringer (Zimmer et al. 1999). CB1-Rezeptoren vermitteln also, zumindest teilweise, die analgetischen Effekte von THC.

Die Aktivierung von CB2-Rezeptoren beeinflusst vor allem die Aktivität von Immunzellen und Mikrogliazellen und damit die Sensibilisierung der Schmerzwahrnehmung nach Gewebeschädigung und Entzündung. CB2-selektive Agonisten sind deshalb bei akuten Schmerzen nur wenig wirksam, lindern aber entzündungsbedingte und neuropathische Schmerzzustände (Anand et al. 2009). Diese pharmakologischen Ergebnisse wurden in Untersuchungen mit Mauslinien ohne CB2-Rezeptoren bestätigt. Diese Tiere zeigten auch keine Veränderungen in akuten Schmerztests, dagegen jedoch interessante Veränderungen in neuropathischen Schmerzmodellen.

Eine der gängigsten Methoden zur Modellierung neuropathischer Schmerzzustände bei Mäusen ist die partielle Ligatur des Nervus ischiadicus. Bei diesem Verfahren wird der Nerv in einem kleinen operativen Eingriff zunächst freigelegt. Dann wird ein dünner Faden durch den Nerv geführt und eine Hälfte abgeschnürt, ohne ihn jedoch zu zertrennen. Als Folge dieser Operation entwickelt sich innerhalb weniger Tage eine Entzündung im Nerv und in seinem Projektionsgebiet im Rückenmark. Die daraus resultierende verstärkte Reaktion auf thermische Schmerzreize (thermische Hyperalgesie) und mechanische Stimuli (mechanische Allodynie) in der Hinterpfote des Tieres, dem Innervationsgebiet des Nerves, kann man nach ca. 5-8 Tagen durch entsprechende Verhaltenstests nachweisen. Dazu wird entweder ein gebündelter Infrarotstrahl auf die Pfote des Tieres gerichtet, oder man stimuliert die Pfote mit einem mechanischen Aktuator. Eine thermische Hyperalgesie oder eine mechanische Allodynie erkennt man daran, dass die Pfote auf der Seite der Nervenschädigung rascher auf den Infrarotstrahl, bzw. den Aktuator, reagiert als die gegenüberliegende Kontrollpfote. Tiere ohne den CB2-Rezeptor zeigten praktisch unveränderte Reaktionen auf der Seite der Nervligation (Racz et al. 2003). Für die Entwicklung des neuropathischen Schmerzzustandes sind diese Rezeptoren also nicht essenziell. Erstaunlicherweise

entwickelten diese Tiere aber etwas später auch auf der gegenüberliegenden, Kontrollseite eine thermische Hyperalgesie und mechanische Allodynie. Dieses Phänomen war höchst ungewöhnlich und ein Anzeichen dafür, dass sich die Entzündung im Rückenmark unverhältnismäßig weit bis auf die gegenüberliegende Seite ausgebreitet hatte. Tatsächlich konnten immunohistochemische Untersuchungen zeigen, dass die Aktivierung der Mikrogliazellen und der Astrozyten sich bei diesen Tieren auf das gesamte Rückenmark erstreckte. Eine so großflächige Ausbreitung ist physiologisch natürlich nicht sinnvoll, da eine erhöhte Schmerzsensitivität in Geweben, die von der Nervenschädigung nicht betroffen sind, auch nicht zum Heilungsprozess beitragen kann. Die physiologische Funktion der CB2-vermittelten Prozesse besteht also wahrscheinlich darin, die Ausbreitung der Entzündung im Rückenmark zu begrenzen. Damit liegt der Verdacht nahe, dass auch bei Entzündungen das endogene Cannabinoidsystem einen negativen Rückkopplungsmechanismus darstellt.

Molekulare und genetische Untersuchungen haben weiter gezeigt, dass dieser Mechanismus vor allem den Effekten von Interferon- γ entgegenwirkt (Racz et al. 2008). Dieses entzündungsfördernde Signalmolekül wird von Nervenzellen und Astrozyten produziert und trägt zur Aktivierung der Mikrogliazellen bei. In Tieren ohne CB2-Rezeptoren waren die Effekte von Interferon- γ wesentlich stärker ausgeprägt als in den entsprechenden Kontrolltieren. Umgekehrt war die Aktivierung von Mikrogliazellen in Tieren, die weder CB2-Rezeptoren hatten noch Interferon- γ produzieren konnten, wesentlich abgeschwächt. Die Wirksamkeit der CB2-selektiven Agonisten bei chronischen Schmerzzuständen beruht somit möglicherweise auf einer Verstärkung des Rückkopplungseffektes.

β -Caryophyllen, ein CB2-spezifisches Phytocannabinoid

Es gibt zahlreiche Berichte, nach denen Patienten unterschiedlich auf synthetisches THC und Cannabispräparate reagieren. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass neben THC auch andere der vielen Inhaltsstoffe von *Cannabis sativa* eine bioaktive Wirkung haben. Ein Inhaltsstoff, für den diese Vermutung wohl zutrifft, ist Cannabidiol, dem beruhigende Effekte zugesprochen werden. Der Wirkmechanismus von Cannabidiol ist allerdings unklar. Bislang konnte noch kein Rezeptor für dieses Molekül identifiziert werden.



Jürg Gertsch, ein Schweizer Wissenschaftler, stellte sich vor einiger Zeit die Frage, ob *Cannabis sativa* vielleicht sogar ein CB2-Rezeptor-spezifisches Molekül produziert. Zur Beantwortung dieser Frage etablierte er einen Test, der auf der Verdrängung eines radioaktiv markierten Agonisten von CB2-Rezeptoren beruhte (Gertsch et al. 2008). Dieser Test war relativ leicht mit einer großen Anzahl von Extrakten durchführbar und gleichzeitig sehr sensitiv. Das Ergebnis seiner Tests war ebenso eindeutig wie verblüffend. Ein weiterer Inhaltsstoff von *Cannabis sativa*, β -Caryophyllen, zeigte tatsächlich eine starke Bindung an CB2-Rezeptoren, nicht aber an CB1-Rezeptoren. Besonders interessant an dieser Entdeckung war die Tatsache, dass β -Caryophyllen nicht nur in Cannabis-Extrakten, sondern in vielen Pflanzenölen zum Teil in hoher Konzentration vorkommt. Dazu gehören zahlreiche Gewürz- und Nahrungspflanzen wie Avocados, Basilikum, Rosmarin, Zimt, Oregano, Kümmel und Pfeffer. Den Pflanzen dient β -Caryophyllen wahrscheinlich zur Verteidigung gegen Fressfeinde. Mais beispielsweise sondert verstärkt β -Caryophyllen ab, wenn es vom Maiswurzelbohrer attackiert wird und lockt dadurch Fadenwürmer (Nematoden) an, natürliche Feinde des Maiswurzelbohrers.

Umfangreiche zellbiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass β -Caryophyllen nicht nur mit hoher Affinität an CB2-Rezeptoren bindet, sondern diese auch aktiviert. Tierversuche konnten darüber hinaus zeigen, dass β -Caryophyllen hervorragende entzündungshemmende Eigenschaften besitzt. Diese Effekte wurden von CB2-Rezeptoren vermittelt und waren in Mäusen ohne CB2-Rezeptoren nicht mehr vorhanden. Die Dosierung in diesen Tierexperimenten entsprach dabei der geschätzten Dosis, die viele Menschen über die tägliche Nahrung aufnehmen. Insgesamt ergibt sich aus diesen Befunden, dass β -Caryophyllen aus unserer Nahrung erheblich zu der tonischen Aktivität der CB2-Rezeptoren und deren Effekte auf das Immunsystem beitragen kann.

Ausblick

Wir haben versucht, anhand einiger ausgewählter Beispiele zu demonstrieren, wie das endogene Cannabinoidsystem unter pathologischen Bedingungen aktiviert wird und zur Wiederherstellung des gesunden Zustandes beiträgt. Die Beispiele ließen sich fast beliebig fortsetzen, da dieses System in den unterschiedlichsten Geweben und Organen aktiv ist. Vieles am Cannabinoidsystem ist noch völlig unerforscht. Wir

wissen zum Beispiel nicht genau, wie die Synthese der Endocannabinoide genau erfolgt und reguliert wird, wie die Moleküle aus der Zelle hinaus- und wieder hineingelangen, ob und wo die Endocannabinoide gespeichert werden. Wir wissen auch nicht, wie die genaue subzelluläre Lokalisation der einzelnen Komponenten reguliert wird. Am wichtigsten ist aber vielleicht die Frage, ob wir bis jetzt nur die Spitze des Eisberges gesichtet haben. Wir haben bislang unerwähnt gelassen, dass sowohl AEA als auch 2-AG nicht nur die Aktivität der Cannabinoidrezeptoren modulieren, sondern auch die vieler anderer Rezeptoren. Endocannabinoide greifen also noch in ganz andere zelluläre Netzwerke ein. Schließlich gibt es noch zahlreiche andere hydrophobe Moleküle, die dem Aufbau der Endocannabinoide nicht unähnlich ist. Ob und wie diese Moleküle an der Kommunikation zwischen Zellen beteiligt sind, ist noch gänzlich unbekannt.

Literatur

- Rubino, T., E. Zamberletti und D. Parolaro (2012): Adolescent exposure to cannabis as a risk factor for psychiatric disorders. *J Psychopharmacol*, 2012. 26(1): p. 177-88.
- Kogan, N.M. und R. Mechoulam (2007): Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 9(4): p. 413-30.
- Mechoulam, R. und Y. Gaoni (1967): The absolute configuration of delta-1-tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron Lett*. 12: p. 1109-11.
- Marsicano, G., et al. (2002): The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 418(6897): p. 530-4.
- Bab, I. und A. Zimmer (2008): Cannabinoid receptors and the regulation of bone mass. *Br J Pharmacol*. 153(2): p. 182-8.
- Dubin, A.E. und A. Patapoutian (2010): Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest*. 120(11): p. 3760-72.
- Graeber, M.B. und M.J. Christie (2012): Multiple mechanisms of microglia: a gatekeeper's contribution to pain states. *Exp Neurol*. 234(2): p. 255-61.
- Zimmer, A., et al. (1999): Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 96(10): p. 5780-5.
- Anand, P., et al. (2009): Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev*. 60(1): p. 255-66.
- Racz, I., et al. (2003): A critical role for the cannabinoid CB1 receptors in alcohol dependence and stress-stimulated ethanol drinking. *J Neurosci*. 23(6): p. 2453-8.
- Racz, I., et al. (2008): Interferon-gamma is a critical modulator of CB(2) cannabinoid receptor signaling during neuropathic pain. *J Neurosci*. 28(46): p. 12136-45.

Gertsch, J., et al. (2008): β -caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(26): p. 9099-104.

Kurzbiografien

Andreas Zimmer studierte Biologie an der Universität Gießen. Nach seinem Abschluss im Jahr 1986 arbeitete er als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen und am Zentrum für Molekulare Biologie in Heidelberg, an dem er im Jahr 1989 seine Promotion abschloss. Von 1989 bis 2000 war er zunächst als wissenschaftlicher Mitarbeiter, später als Arbeitsgruppenleiter am National Institutes of Mental Health in den USA tätig. Im Jahr 2000 wurde er von der Universität Bonn zum Professor für Molekulare Neurobiologie berufen. Im Jahr 2006 erhielt er den Lehrstuhl für Zellbiologie an der Universität Bielefeld, kehrte jedoch im Jahr 2008 an die Universität Bonn als Direktor des neu gegründeten Instituts für Molekulare Psychiatrie zurück.

Eva Drews studierte Biologie (Diplom) an der Universität Frankfurt a. M. und der Universität Bremen. Seit 2004 arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Molekulare Psychiatrie der Universität Bonn, an der sie im Jahr 2009 ihre Promotion im Fach Biologie abgeschlossen hat. Von 2009 bis heute arbeitet sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Koordinatorin für Forschung und Lehre am Institut für Molekulare Psychiatrie unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Zimmer.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas Zimmer
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
 Institut für Molekulare Psychiatrie
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53127 Bonn
 Tel.: +49 228 6885 300
 Fax: +49 228 6885 301
 E-Mail: neuro@uni-bonn.de

Dr. Eva Drews
 Institut für Molekulare Psychiatrie
 Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25
 53127 Bonn
 Tel.: +49 228 6885 306
 Fax: +49 228 6885 301
 E-Mail: edrews@uni-bonn.de

© Springer-Verlag GmbH 2012