

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:818–824  
<https://doi.org/10.1007/s00103-019-02964-4>  
 Online publiziert: 3. Juni 2019  
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil  
 von Springer Nature 2019



Christa E. Müller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutische Chemie I, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>2</sup> Pharma-Zentrum Bonn (PZB), Universität Bonn, Bonn, Deutschland

# Fortschritte in der Cannabis-Forschung aus pharmazeutisch-chemischer Sicht

## Einleitung

Zubereitungen aus der Hanfpflanze *Cannabis sativa* werden in Form von Marihuana oder Haschisch seit Jahrtausenden als Genussdrogen und Arzneimittel eingesetzt [1, 2]. Sie gehören zu den weltweit am häufigsten missbräuchlich verwendeten Drogen. Als psychoaktiver Hauptinhaltsstoff wurde (–)-trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol, internationaler Freiname: Dronabinol, **1**) identifiziert, allerdings enthält die Droge weitere Wirkstoffe, wie das nicht psychoaktive Cannabidiol (CBD, **2**; **Abb. 1**).

Die Wirkungen und Wirkungsmechanismen dieser lipophilen Substanzen werden seit Jahrzehnten intensiv untersucht. THC ist ein Partialagonist an den Cannabinoid (CB)-Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub>. Seit der Entdeckung dieser Rezeptoren, die zur Klasse der G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören und physiologisch durch sogenannte Endocannabinoide (**Abb. 2**) aktiviert werden, wurden zunehmend synthetische Cannabinoide als potenzielle Arzneistoffe entwickelt (**Abb. 3 und 4**). Viele hochpotente synthetische CB-Rezeptor-Agonisten haben als „Spice“ Eingang in den illegalen Markt gefunden, mit z. T. dramatischen Nebenwirkungen.

In den letzten Jahren gelang die Aufklärung der Röntgenstrukturen beider CB-Rezeptor-Subtypen; diese stellen eine wichtige Grundlage für das Verständnis der Rezeptor-Wirkstoff-Interaktionen und damit für die weitere Wirkstoff-Optimierung dar. Neben den klassischen

CB-Rezeptoren wurden weitere Cannabinoid-Zielstrukturen identifiziert, z. B. die Waisen- oder Orphan-G-Proteingekoppelten Rezeptoren GPR18 und GPR55.

Aufgrund einer zumindest partiellen Entkriminalisierung des Cannabis-Konsums sowie der Verordnungsfähigkeit von Cannabis-Zubereitungen in Deutschland, wie auch in vielen anderen Ländern, hat das Interesse an therapeutischen Anwendungen in den letzten Jahren stark zugenommen. Parallel dazu sind auch gesteigerte Forschungsaktivitäten zu beobachten, zumal viele postulierte Indikationen (noch) nicht wissenschaftlich abgesichert sind.

Dieser Artikel gibt eine aktuelle Übersicht über ausgewählte natürliche und synthetische Cannabinoide aus pharmazeutisch-chemischer Sicht.

## Die klassischen Cannabinoid-Rezeptoren: CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub>

Die psychoaktiven Wirkungen von THC werden über eine Aktivierung des CB<sub>1</sub>-Rezeptors im Gehirn vermittelt [3]. Ein weiterer CB-Rezeptor-Subtyp, der ebenfalls durch THC aktiviert wird, ist der CB<sub>2</sub>-Rezeptor. Dieser weist große Ähnlichkeit zum CB<sub>1</sub>-Rezeptor auf (70 % Homologie, 44 % Identität der Aminosäuresequenz), wird aber hauptsächlich auf Immunzellen exprimiert. Beide CB-Rezeptor-Subtypen sind hauptsächlich an inhibitorische G-Proteine (G<sub>i/o</sub>-Proteine) gekoppelt und führen zu einer Hemmung der Adenylatcyclase und somit zu einer reduzierten Bildung der intrazellulären Second-Messenger-Sub-

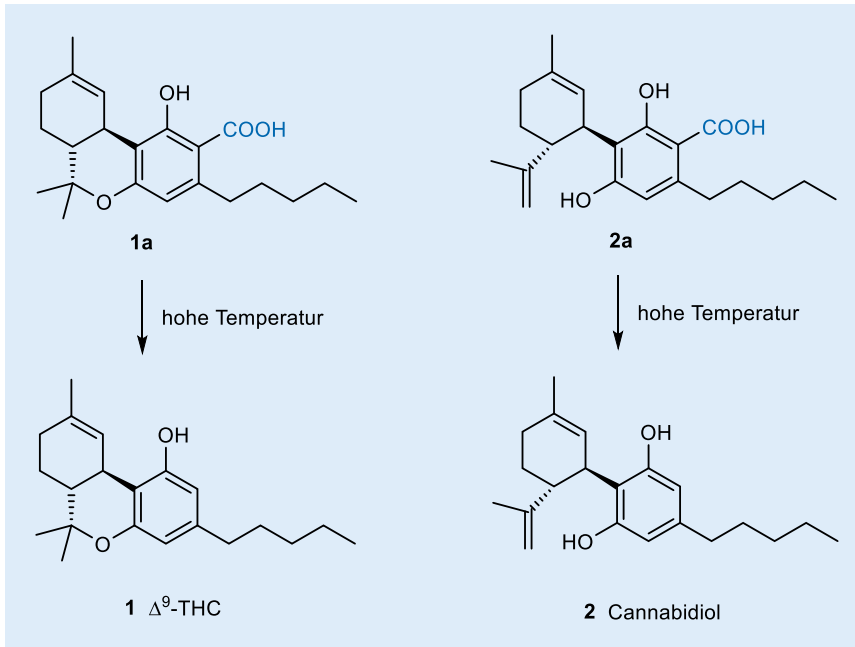
stanz cAMP (cyklisches Adenosinmonophosphat). Die Aktivierung der CB-Rezeptoren führt zur Desensibilisierung und Internalisierung der Rezeptoren durch intrazelluläre Phosphorylierung und  $\beta$ -Arrestin-Rekrutierung. Die CB-Rezeptoren gehören zum  $\alpha$ -Zweig der Klasse-A-/Rhodopsin-artigen G-Proteingekoppelten Rezeptoren.

## Cannabinoid-CB<sub>1</sub>-Rezeptor

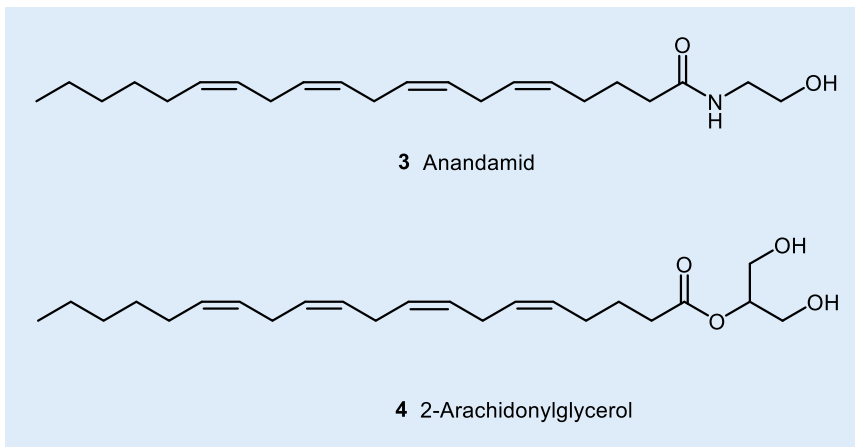
Der CB<sub>1</sub>-Rezeptor ist der am höchsten exprimierte G-Protein-gekoppelte Rezeptor im zentralen Nervensystem, wodurch seine große Bedeutung für verschiedene Prozesse unterstrichen wird. Die höchste Dichte findet sich im Cortex und im Hippocampus, den Hirnarealen, die wichtig für kognitive Prozesse sind, sowie in den Basalganglien und dem Cerebellum. Darüber hinaus ist der CB<sub>1</sub>-Rezeptor auch in der Peripherie in verschiedenen Organen, Geweben und Zellen, allerdings in geringerer Dichte zu finden.

Viele der THC-Wirkungen sind auf eine Aktivierung des CB<sub>1</sub>-Rezeptors zurückzuführen. Dies konnte experimentell nachgewiesen werden durch deren Blockade mit CB<sub>1</sub>-selektiven Antagonisten (wie dem Arzneistoff Rimonabant), durch das Fehlen der Effekte in CB<sub>1</sub>-Knock-out-Mäusen und durch die Effekte CB<sub>1</sub>-Rezeptor-selektiver Agonisten.

Der synthetische CB<sub>1</sub>-selektive Antagonist Rimonabant wurde zur Therapie von krankhaftem Übergewicht entwickelt und im Jahre 2006 zugelassen. Allerdings musste er bereits 2009 wieder vom Markt genommen werden, weil die



**Abb. 1 ▲** Die wichtigsten Inhaltsstoffe von Cannabis:  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC, 1) und Cannabidiol (CBD, 2). Bei hohen Temperaturen werden diese durch Decarboxylierung von Tetrahydrocannabinolsäure (1a) bzw. Cannabidiolcarbonsäure (2a) gebildet



**Abb. 2 ▲** Endocannabinoide: Anandamid (Arachidonoyl ethanolamid, 3) und Arachidonoylglycerol (4)

hirngängige Substanz zu Depressionen und Selbstmorden führte [1].

In den letzten Jahren wurden Röntgenstrukturen und kryoelektronenmikroskopische Aufnahmen des  $CB_1$ -Rezeptors im Komplex mit Agonisten (und Antagonisten) erhalten [4, 5]. Es konnte gezeigt werden, dass Agonisten in jenem Drittel des Rezeptors binden, das der extrazellulären Seite zugewandt ist. Im Gegensatz zu Antagonisten, die den Rezeptor blockieren, führen Agonisten zu einer Kontraktion und einem redu-

zierten Volumen der Bindungstasche. Dadurch kommt es zu einer veränderten Konformation des Rezeptors im intrazellulären Bereich, wodurch eine Kopplung mit dem  $G_i$ -Protein ermöglicht wird [4].

### Cannabinoid- $CB_2$ -Rezeptor

Der  $CB_2$ -Rezeptor ist im Gegensatz zum  $CB_1$ -Rezeptor vorwiegend im Immunsystem exprimiert, z. B. in den Mandeln und in der Milz sowie auf Immunzellen. Im Gehirn findet man den Rezeptor auf

Mikrogliazellen. Der Rezeptor ist v. a. an inflammatorischen Prozessen beteiligt.

$CB_2$ -Rezeptoragonisten wurden u. a. für die Therapie von Entzündungen, Schmerz, Atherosklerose und Osteoporose vorgeschlagen.

Vor Kurzem (2019) konnte die erste Röntgenstruktur des  $CB_2$ -Rezeptors im Komplex mit einem Antagonisten erhalten werden, die Einblicke in die Unterschiede zwischen beiden  $CB$ -Rezeptor-Subtypen bietet [6].

### Weitere Targets für Cannabis

Auch wenn die Hauptwirkung von THC auf eine Aktivierung von  $CB$ -Rezeptoren zurückzuführen ist, interagiert der Naturstoff darüber hinaus mit weiteren Zielstrukturen, u. a. den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren GPR18 und GPR55, dem nukleären Rezeptor PPAR $\gamma$  („Glitzon-Rezeptor“) sowie einer Reihe von Ionenkanalrezeptoren, wie den Serotonin-5-HT $_3$ -Rezeptoren, den Glycin- und den Vanilloid-Rezeptoren (TRP-V-Kanälen) und weiteren TRP-Kanälen.

Cannabis-Inhaltsstoffe, wie CBD, die kaum eine Wirkung auf  $CB$ -Rezeptoren ausüben, adressieren verschiedene Membranrezeptoren und können als Multi-Target-Wirkstoffe bezeichnet werden. Zahlreiche Proteine werden durch Lipide moduliert, weshalb lipophile Substanzen wie THC und CBD in höherer Konzentration mit einer Vielzahl an Rezeptoren, Kanälen, Enzymen und Transportproteinen interagieren können [7].

### GPR18

Der GPR18 ist ein sogenannter Waisen- oder Orphan-Rezeptor, dessen natürlicher Ligand bisher unbekannt ist. Er gehört wie die  $CB$ -Rezeptoren zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Allerdings ist er nur entfernt verwandt mit den  $CB$ -Rezeptoren. Während die  $CB$ -Rezeptoren zum  $\alpha$ -Zweig der Klasse A- oder Rhodopsin-artigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zählen, gehört GPR18 zum  $\delta$ -Zweig. Bisher ist unklar, an welche G-Proteine der GPR18 gekoppelt ist und welche Signalwege an-

gestoßen werden; in der Literatur wird dies kontrovers diskutiert.

GPR18 ist – ähnlich wie CB<sub>2</sub> – im Immunsystem exprimiert und scheint eine wichtige Rolle u. a. bei der Zellmigration und der Makrophagen-Aktivierung zu spielen. Zusätzlich findet man den Rezeptor in Hoden [8].

Der Rezeptor wird durch THC in niedrigen mikromolaren Konzentrationen aktiviert, während die CB-Rezeptoren bereits auf nanomolare THC-Konzentrationen ansprechen. Damit ist THC der einzige bisher bestätigte GPR18-Agonist. Die als physiologische GPR18-Agonisten postulierten Lipide, *N*-Arachidonoylglycin (NAGly) und Resolvin D2 [9, 10], konnten bisher nicht bestätigt werden.

## GPR55

Ein mit dem GPR18 verwandter Waisenrezeptor ist der GPR55, der ebenfalls zum  $\delta$ -Zweig der Klasse-A- oder Rhodopsinartigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren zählt. GPR55 ist wie der CB<sub>1</sub>-Rezeptor im Gehirn sehr hoch exprimiert. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass er an inflammatorischen Prozessen beteiligt ist und eine Rolle bei der Migration von Krebszellen spielt. Der GPR55 ist z. T. mit CB<sub>1</sub>- oder CB<sub>2</sub>-Rezeptoren co-exprimiert und bildet CB/GPR55-Heteromere aus, die eine modulierte Signaltransduktion im Vergleich zu den mono- oder homomeren Rezeptoren aufweisen. GPR55 ist an G<sub>12/13</sub>-Proteine gekoppelt und aktiviert kleine GTPasen wie RhoA und ROCK, ein Signalweg, der mit Migrationsprozessen in Verbindung gebracht wird.

Als physiologischer GPR55-Agonist wurde das Lipid Lysophosphatidylinositol beschrieben, ein Hydrolyseprodukt von Phosphatidylinositol. Der CB<sub>1</sub>-Antagonist Rimonabant aktiviert den GPR55 in hohen, mikromolaren Konzentrationen, während CB-Rezeptor-Agonisten wie CP55,940 (9) den GPR55 in hohen Konzentrationen hemmen. Aus diesem Grund wurde der GPR55 auch als „inverser CB-Rezeptor“ bezeichnet.

Bundesgesundheitsbl 2019 · 62:818–824 <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02964-4>  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019

C. E. Müller

## Fortschritte in der Cannabis-Forschung aus pharmazeutisch-chemischer Sicht

### Zusammenfassung

Zubereitungen aus der Hanfpflanze *Cannabis sativa* werden seit Jahrtausenden als Genussdrogen und Arzneimittel eingesetzt. Die wichtigsten Inhaltsstoffe sind das psychoaktive (–)-trans- $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC), das als Partialagonist an den Cannabinoid (CB)-Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> fungiert, und das nicht psychoaktive, pleiotrop wirkende Cannabidiol (CBD). Beide Verbindungen sind hoch lipophil wie die endogenen CB-Rezeptor-Agonisten, die Arachidonsäure-Derivate Anandamid und Arachidonoylglycerol. Die CB-Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und in den letzten Jahren konnten die ersten Röntgenstrukturen beider

Rezeptor-Subtypen erhalten werden, die das rationale Design neuer synthetischer Liganden erleichtern werden. Neben den bereits weitgehend etablierten Indikationen wie chronischer Schmerz, Chemotherapie-induziertem Erbrechen, Spasmen bei multipler Sklerose und Kachexie gibt es Hinweise auf eine Reihe weiterer Cannabinoid-Wirkungen, die noch durch klinische Studien bestätigt werden müssen.

### Schlüsselwörter

Cannabidiol · Cannabinoide · Cannabinoid-Rezeptoren · Endocannabinoide · Tetrahydrocannabinol

## Progress in cannabis research from a pharmaceutical chemist's point of view

### Abstract

Preparations of hemp, *Cannabis sativa*, have been used for thousands of years as recreational and therapeutic drugs. The most important constituents are the psychoactive (–)-trans- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC), a partial agonist at cannabinoid (CB) receptors CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>, and the non-psychoactive pleiotropic cannabidiol (CBD). Both compounds are highly lipophilic, like the endogenous CB receptor agonists, the arachidonic acid derivatives anandamide and arachidonoyl glycerol. The CB receptors belong to the family of G protein-coupled receptors, and the first X-ray crystal structures of both CB receptors

subtypes have recently been obtained, which will facilitate the rational design of novel synthetic ligands. Besides the already largely established indications such as chronic pain, chemotherapy-induced vomiting, multiple sclerosis-associated spasms, and cachexia, there is preliminary evidence for several further cannabinoid effects, which will have to be confirmed by clinical studies.

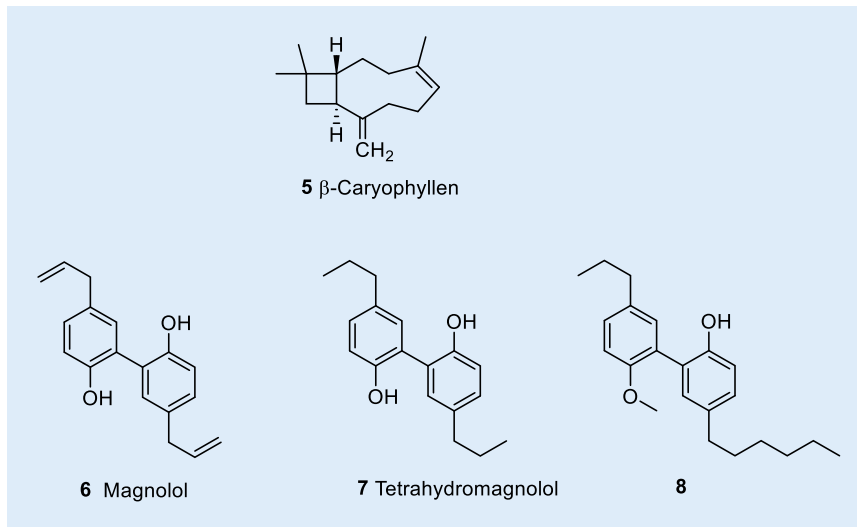
### Keywords

Cannabidiol · Cannabinoids · Cannabinoid receptors · Endocannabinoids · Tetrahydrocannabinol

## Potenzielle Indikationen für Cannabinoide und deren Nebenwirkungen

Für Cannabis und Cannabinoide gibt es zahlreiche mehr oder weniger gut belegte (potenzielle) Indikationen [1, 2, 11, 12]. Verschiedene zugelassene Präparate sowie Zubereitungen aus der Pflanze werden bereits eingesetzt gegen chronische Schmerzen (u. a. neuropathische und inflammatorische Schmerzen, Rückenschmerzen, Arthritis und Migräne) sowie gegen Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen,

Spasmen bei multipler Sklerose, Krebs- oder Aids-induzierter Kachexie, Anorexia nervosa und Epilepsie. Des Weiteren gilt eine Wirkung bei Schlafstörungen, bei Angst- und posttraumatischen Belastungsstörungen und beim Tourette-Syndrom zur Reduzierung von Tics als nachgewiesen oder wahrscheinlich. Weitere Indikationen werden zurzeit (prä)klinisch untersucht, u. a. Glaukom, Autoimmunerkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen), Reizdarmsyndrom, Krebs, bakterielle und virale Infektionen, Alkoholabhängigkeit, Osteoporose, Schlafapnoe, Morbus Hun-



**Abb. 3** ▲ Naturstoffe und Derivate mit Cannabinoid-Rezeptor-agonistischer Wirkung: β-Caryophyllen (5), Magnolol (6), Tetrahydromagnolol (7) und der davon abgeleitete Vollagonist (8)

tington, Depression, neurodegenerative Erkrankungen (wie Alzheimer und Parkinson), amyotrophe Lateralsklerose, Dystonie, und autistische Störungen.

Die für Cannabis beschriebenen Nebenwirkungen reichen von Abhängigkeit, die aber deutlich weniger stark ausgeprägt ist als bei anderen Drogen, veränderter Wahrnehmung und Veränderung der Gefühle, Beeinträchtigung des Denkvermögens und der Konzentrationsfähigkeit bis hin zu Apathie, Angstattacken, Psychosen, Tachykardie und Hypotonie, Mydriasis, Wirkung auf die Reproduktion (z. B. Hemmung der Spermienmotilität [13]) und Hypothermie (■ **Infobox 1**).

Heranwachsende und junge Erwachsene mit sehr hohem Cannabiskonsum scheinen besonders gefährdet zu sein, da das Endocannabinoidsystem eine wichtige Rolle bei der Hirnentwicklung spielt [14]. Die Risiken, später eine Depression oder Suizidalität zu entwickeln, schwanken interindividuell, sind aber insgesamt als moderat zu betrachten [15]. Kognitive Veränderungen sind nach heutigen Erkenntnissen gering und meist reversibel [16, 17].

## Endocannabinoid

Als physiologische Agonisten der CB-Rezeptoren fungieren verschiedene Arachidonsäureamide und -ester. Die wichtigsten dieser sogenannten Endocanna-

binoide sind Anandamid (Arachidonylethanolamid, 3) und Arachidonoylglycerol (4).

## Pflanzliche Cannabinoide

### Wirkstoffe aus Cannabis

*Cannabis sativa* enthält über 100 Phytocannabinoid. Der psychoaktive Hauptinhaltsstoff ist THC (1, ■ **Abb. 1**). Ein weiterer wichtiger bioaktiver Inhaltsstoff, der jedoch nur eine geringe Psychoaktivität und Toxizität aufweist, ist das CBD (2). Frische Cannabispflanzen weisen nur einen relativ geringen THC- und CBD-Gehalt auf, da die Wirkstoffe erst durch Decarboxylierung von Tetrahydrocannabinolsäure (1a) bzw. von Cannabidiolcarbonsäure (2a), z. B. beim Erhitzen, gebildet werden. Damit eine möglichst quantitative Bildung von THC aus der Säure 1a stattfindet, wird Cannabis geraucht, verdampft oder gebacken konsumiert, wobei das Verdampfen besonders schonend ist.

### THC

Bei THC handelt es sich um ein phenolisches Terpenoid. Die Vorstufe Tetrahydrocannabinolsäure (1a) kommt in der gesamten Pflanze vor, akkumuliert jedoch in den Drüsentrichomen (Pflanzenhaaren) nichtbestäubter weiblicher Hanfblüten, welche bevorzugt Verwendung

finden. Haschisch ist das gepresste Harz aus diesen Trichomen.

THC ist eine neutrale, hoch lipophile Substanz (logP 6.8). Aufgrund der beiden Stereozentren, deren Konfiguration für die Wirkung essenziell ist, gestaltet sich die Synthese von THC aufwendig und erwies sich als ökonomisch nicht sinnvoll im Vergleich zur Extraktion aus der Pflanze.

THC ist ein partieller Agonist an CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren mit nanomolarer Potenz. Der maximale Effekt ist geringer als der der Endocannabinoide.

Im Menschen löst THC eine Reihe von zentralnervösen Effekten aus, wobei Euphorisierung, Appetitsteigerung, Sedierung, eingeschränktes Denkvermögen, Analgesie und Hypothermie im Vordergrund stehen.

THC wird aufgrund seiner hohen Lipophilie schnell und vollständig resorbiert und anschließend durch CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 zu dem aktiven Metaboliten 11-Hydroxy-THC metabolisiert. THC ist ein Hemmstoff weiterer CYP-Enzyme (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1). Aus diesen Gründen muss auf mögliche Arzneistoff-Interaktionen geachtet werden. Weitere oxidative Metabolisierung führt zur THC-11-Carbonsäure, die in den üblichen Cannabistests im Urin nachgewiesen wird. Zahlreiche weitere Metaboliten, einschließlich Konjugate mit Glucuronsäure, sind beschrieben worden.

Ein besonders schnelles Anfluten und kurze, sehr hohe Wirkstoffpeaks werden durch die Inhalation erreicht, wobei beim Rauchen aufgrund der hohen Temperaturen ein Teil des THC abgebaut wird. Die perorale Resorption ist deutlich langsamer und es werden konstantere Wirkstoffspiegel erreicht. Blutspiegel von THC korrelieren häufig nicht mit den beobachteten pharmakologischen Effekten, was ein Problem für die Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit darstellt. Das lipophile THC wird im Fettgewebe eingelagert und nach und nach freigesetzt, sodass teilweise selbst nach mehreren Wochen noch THC im Blut nachgewiesen werden kann.

THC zeigt eine geringe akute Toxizität. Die geschätzte letale Dosis beim Menschen liegt bei 4–15 g, wobei typischerweise nur 1–20 mg konsumiert bzw.

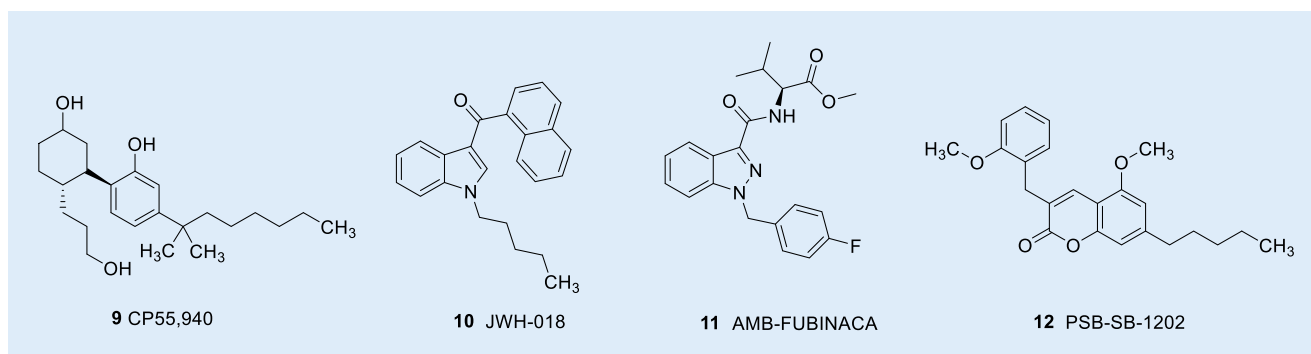


Abb. 4 ▲ Strukturen ausgewählter hochpotenter synthetischer CB-Rezeptor-Agonisten

appliziert werden. Die Beeinträchtigung der Denkfähigkeit stellt allerdings das Hauptproblem für die therapeutische Anwendung von THC (und anderer ZNS-aktiver CB<sub>1</sub>-Agonisten) dar. Interessanterweise konnte in Tierversuchen an Mäusen gezeigt werden, dass extrem niedrige THC-Konzentrationen altersabhängige Denkstörungen sogar verbessern und protektiv wirken können [18].

### Cannabidiol (CBD)

Cannabidiol (2-[(1R,6R)-3-Methyl-6-prop-1-en-2-yl-1-cyclohex-2-enyl]-5-pentylbenzo-1,3-diol, **2**) ist ein weiterer, auch quantitativ bedeutender Wirkstoff aus Cannabis [7]. Es handelt sich ebenfalls um eine stark lipophile Substanz (logP 5,85), die ins Gehirn penetriert. CBD besitzt jedoch keine psychoaktive Wirkung und bindet kaum an CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren, interagiert aber mit zahlreichen Rezeptoren, Ionenkanälen, Transportern und Enzymen und gilt aufgrund seiner pleiotropen Wirkung als Multi-Target Drug. Wie THC wird CBD durch CYP-Enzyme metabolisiert; der Hauptmetabolit ist das 7-Hydroxy-CBD.

CBD ist gut verträglich. Die bedeutendsten Nebenwirkungen sind Diarrhö und Sedierung und es kann – wie bei THC – zu CYP-Enzym-abhängigen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommen.

Seit 2018 ist CBD in den USA zur Behandlung der Epilepsie bei Patienten mit Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Es handelt sich hierbei um seltene, schwere Epilepsien bei

Kindern. CBD erhielt den Orphan-Drug-Status und durchlief ein beschleunigtes Zulassungsverfahren [7].

Neben der antikonvulsiven, anti-epileptischen Wirkung soll CBD u.a. auch antiinflammatorische, antioxidative, muskelrelaxierende, anxiolytische, neuroprotektive und antipsychotische Wirkungen aufweisen [7].

### Ausgewählte weitere Naturstoffe mit Wirkung auf CB-Rezeptoren

Strukturell unterschiedliche Naturstoffe wurden beschrieben, die CB-Rezeptoren aktivieren können.

Das weitverbreitete Sesquiterpen β-Caryophyllen (**5**) ist ein selektiver CB<sub>2</sub>-Rezeptoragonist (K<sub>i</sub>-Wert 155 nM), der antiinflammatorische Wirkung aufweist [19]. Die Verbindung kommt als Bestandteil ätherischer Öle in Gewürzen vor und ist auch in Cannabis enthalten.

Biphenol-Inhaltsstoffe wie Magnolol (**6**) aus *Magnolia officinalis*, einer Pflanze, die in der traditionellen asiatischen Medizin Anwendung findet, wurden als Agonisten an CB-Rezeptoren identifiziert. Der Hauptmetabolit von Magnolol (**6**), Tetrahydromagnolol (**7**), zeigte besonders hohe CB-Rezeptoraffinität mit Selektivität für den CB<sub>2</sub>-Rezeptor und partialagonistischer Wirkung an diesem Subtyp (EC<sub>50</sub> 170 nM), während der CB<sub>1</sub>-Rezeptor in höherer Konzentration voll aktiviert wird [20]. Magnolol wurde in der Folge als Leitstruktur für die Entwicklung hochpotenter synthetischer CB-Rezeptoragonisten eingesetzt [21]. Ein Beispiel hierfür ist der CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-Rezeptor-Agonist **8**, der ähnlich affin ist

wie THC, aber im Gegensatz zu dem Partialagonisten THC die Rezeptoren voll aktiviert [21].

### Synthetische Cannabinoide

In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche synthetische, z. T. extrem hochpotente CB-Rezeptoragonisten entwickelt worden. Diese leiten sich strukturell von Naturstoffen wie THC oder Magnolol oder verwandten Grundgerüsten (z. B. Coumarin [22]) ab. Beispiele hochpotenter synthetischer Cannabinoide sind in **Abb. 4** dargestellt (Verbindungen **9** und **12**).

Darüber hinaus wurden verschiedene lipophil substituierte stickstoffhaltige Heterocyclen mit hoher Potenz entwickelt, z. B. Indol-, Azaindol-, Benzimidazol- und Carbazolderivate (z. B. **11** und **12**, **Abb. 4**; [23]). Aufgrund der relativ einfachen Synthese wurden einige dieser hoch wirksamen synthetischen Cannabinoide in illegalen Laboratorien synthetisiert und sogar strukturell abgewandelt mit dem Ziel, das Betäubungsmittelgesetz zu umgehen. Viele dieser Verbindungen wurden in den sogenannten Spice-Produkten gefunden.

### Synthetische Cannabinoide in Spice-Zubereitungen

Bei den illegal vermarkteten Spice-Produkten handelt es sich um Kräuterzubereitungen, die mit synthetischen Cannabinoiden besprüht werden, mit dem Ziel, die Wirkung von Cannabis zu imitieren und gleichzeitig das Betäubungsmittelgesetz zu umgehen [23–26]. Spice-Präparate werden als



## Infobox 1 Auswahl therapeutisch unerwünschter Cannabis-Wirkungen [2, 11]

- Psychosoziale Abhängigkeit/ Suchtverhalten (noch nicht genügend Evidenz)
- Funktion als Einstiegsdroge (noch nicht genügend Evidenz)
- Veränderte Wahrnehmung (Musik, Farben, Zeit)
- Veränderte Gefühle
- Beeinträchtigung des Denkvermögens und der Konzentrationsfähigkeit
- Sedierung, Benommenheit, Apathie
- Panik, Angst
- Psychosen, Paranoia (noch nicht genügend Evidenz)
- Ataxie, Katalapsie, Akinesie, Tremor
- Tachykardie, Hypotonie
- Mundtrockenheit
- Rötung der Augen, Mydriasis
- Wirkung auf Reproduktion/ Hormonhaushalt/Spermien
- Hypothermie (Senkung der Körpertemperatur)

Räucherwerk/Räuchermischungen angeboten, um die tatsächlich intendierte missbräuchliche Anwendung (Rauchen, Inhalation) zu verschleiern. Bei den synthetischen Cannabinoiden handelt es sich überwiegend um Vollagonisten mit niedrig nanomolarer bis picomolarer Affinität zu CB<sub>1</sub>- und CB<sub>2</sub>-Rezeptoren [26]. Die meisten der Substanzen sind wesentlich potenter als THC und zeigen eine höhere intrinsische Aktivität. Deren Pharmakokinetik und Toxizität sind weitgehend unbekannt. Aus diesen Gründen ist das Rauchen von Spice unkontrollierbar und gefährlich. Für einen der extrem potenten synthetischen CB-Agonisten, AMB-FUBINACA (**11**), wurden schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet; Verbindung **11** war die Ursache für den sogenannten Zombie-Krankheitsausbruch in New York City, benannt nach dem Zombie-artigen Aussehen der vergifteten Personen [27].

## Fazit

Die Cannabis-Forschung hat in jüngster Zeit eine Renaissance erfahren. Die ersten Zulassungen von Cannabinoiden als Arzneistoffe sowie gesetzliche Erleichterungen haben maßgeblich dazu beigetragen. Die Opioidkrise in den USA und das

gestiegene Interesse an Naturstoffen hat diese Entwicklung möglicherweise befördert. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse stellen eine Basis dar, um das therapeutische Potenzial von Cannabinoiden weiter zu erforschen und zu nutzen. Obwohl Cannabis schon vor Tausenden von Jahren als Arzneimittel eingesetzt wurde, fehlt für viele der postulierten Indikationen noch immer die klinische Evidenz.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. rer. nat. habil. Christa E. Müller**  
Pharmazeutisches Institut, Pharmazeutische Chemie I, Universität Bonn  
An der Immenburg 4, 53121 Bonn, Deutschland  
christa.mueller@uni-bonn.de

**Danksagung.** Unsere Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der CB-Rezeptoren und Cannabinoid-aktivierten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Graduiertenkollegs GRK1873 gefördert.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C.E. Müller gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Pisanti S, Bifulco M (2019) Medical cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol* 234:8342–8351
2. Banister SD, Arnold JC, Connor M, Glass M, McGregor IS (2019) Dark classics in chemical neuroscience: delta(9)-Tetrahydrocannabinol. *ACS Chem Neurosci* 10:2160–2173
3. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME et al (2010) International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>. *Pharmacol Rev* 62:588–631
4. Hua T, Vemuri K, Nikas SP et al (2017) Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB<sub>1</sub>. *Nature* 547:468–471
5. Kumar KK, Shalev-Benami M, Robertson MJ et al (2019) Structure of a signaling Cannabinoid receptor 1-G protein complex. *Cell* 176:448–458.e412
6. Li X, Hua T, Vemuri K et al (2019) Crystal structure of the human Cannabinoid receptor CB<sub>2</sub>. *Cell* 176:459–467.e413
7. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelot M, Dallas M, Whalley BJ (2015) Molecular targets of Cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics* 12:699–730
8. Flegel C, Vogel F, Hofreuter A et al (2016) Characterization of non-olfactory GPCRs in human sperm with a focus on GPR18. *Sci Rep* 6:32255

9. Finlay DB, Joseph WR, Grimsey NL, Glass M (2016) GPR18 undergoes a high degree of constitutive trafficking but is unresponsive to N-Arachidonoyl Glycine. *PeerJ* 4:e1835
10. Chiang N, Dalli J, Colas RA, Serhan CN (2015) Identification of resolvin D2 receptor mediating resolution of infections and organ protection. *J Exp Med* 212:1203–1217
11. Cohen K, Weizman A, Weinstein A (2019) Positive and negative effects of cannabis and Cannabinoids on health. *Clin Pharmacol Ther* 105:1139–1147
12. Klumpers LE, Thacker DL (2019) A brief background on cannabis: from plant to medical indications. *AOAC* 102:412–420
13. Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE (2006) Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 85:653–660
14. Krebs MO, Kebir O, Jay TM (2019) Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain*. <https://doi.org/10.1002/ejp.1377> (in press)
15. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al (2019) Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4500> (in press)
16. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD et al (2018) Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 75:585–595
17. Gorey C, Kuhns L, Smaragdi E et al (2019) Age-related differences in the impact of cannabis use on the brain and cognition: a systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 269:37–58
18. Bilkei-Gorzo A, Alabayram O, Draffehn A et al (2017) A chronic low dose of Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nat Med* 23:782–787
19. Gertsch J, Leonti M, Raduner S et al (2008) Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:9099–9104
20. Rempel V, Fuchs A, Hinz S et al (2013) Magnolia extract, Magnolol, and metabolites: activation of Cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors and blockade of the related GPR55. *ACS Med Chem Lett* 4:41–45
21. Fuchs A, Rempel V, Müller CE (2013) The natural product magnolol as a lead structure for the development of potent cannabinoid receptor agonists. *PLoS ONE* 8:e77739
22. Rempel V, Volz N, Hinz S (2012) 7-Alkyl-3-benzylcoumarins: a versatile scaffold for the development of potent and selective cannabinoid receptor agonists and antagonists. *J Med Chem* 55:7967–7977
23. Hess C, Schoeder CT, Pillaiyar T, Madea B, Müller CE (2016) Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic Toxicol* 34:329–343
24. Pintori N, Loi B, Mereu M (2017) Synthetic cannabinoids: the hidden side of spice drugs. *Behav Pharmacol* 28:409–419
25. Angerer V, Mogler L, Steitz JP et al (2018) Structural characterization and pharmacological evaluation of the new synthetic cannabinoid CUMYL-PEGACLONE. *Drug Test Anal* 10:597–603
26. Schoeder CT, Hess C, Madea B, Meiler J, Müller CE (2018) Pharmacological evaluation of new constituents of “Spice”: synthetic cannabinoids based on indole, indazole, benzimidazole and carbazole scaffolds. *Forensic Toxicol* 36:385–403

27. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R (2017) "Zombie" outbreak caused by the synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in new York. *N Engl J Med* 376:235–242