

Inhalt

Inhalt	1
1. Einleitung	4
2. Das Endocannabinoidsystem	7
2.1. Bestandteile des ECS	8
2.1.1. Der CB1-Rezeptor	8
2.1.2. Der CB2-Rezeptor	9
2.1.3. Arachidonoyläthanolamid (Anandamid, AEA)	9
2.1.4. 2-Arachinoylglycerol (2-AG)	10
2.1.5. Weitere Bestandteile	10
2.1.6. Polymorphismen	11
2.2. Hauptvorkommen des ECS	12
2.2.1. Zentrales und peripheres Nervensystem	12
2.2.2. Metabolische Organe	14
2.2.3. Kardiovaskuläres System	15
2.2.4. Reproduktionsorgane	16
2.2.5. Immunsystem	17

2.2.6. Knochen	17
2.2.7. Krebszellen	17
2.3. Mit dem ECS assoziierte psychische Erkrankungen	18
2.3.1. Angst(störungen)	18
2.3.2. Anorexia nervosa	19
2.3.3. Depression	20
2.3.4. Posttraumatische Belastungsstörung	20
2.3.5. Schizophrenie	21
2.3.6. Sucht	21
2.4. Mit dem ECS assoziierte somatische Erkrankungen	25
2.4.1. Adipositas	25
2.4.2. Chorea Huntington	25
2.4.3. Diabetes	26
2.4.4. Krebs	26
2.4.5. Neuropathischer Schmerz	27
2.4.5. Osteoporose	27
2.4.6. Parkinson	27
3. Prävention	29

3.1. Präventionsmodelle	29
3.2. Cannabis - Präventionsprogramme	35
3.2.1. CANDIS	35
3.2.2. www.drugcom.de/ „Quit the shit“	37
3.2.3. FreD – Frühintervention bei erstauffälligen Drogenkonsumenten	39
3.2.4. supra-f	41
3.2.5. www.i-cut.ch	42
4. Diskussion	44
5. Literatur	50

1. Einleitung

Cannabis ist eine der ältesten Kulturpflanzen der Menschheit. Sie wird seit ca. 12.000 Jahren verwendet. Aus ihren Fasern werden Textilien hergestellt, die Nüsse dienen als Nahrung, aus ihnen wird ein hochwertiges Öl gewonnen. Die Schäben können zur Papierherstellung oder als Tierstreu verwendet werden. Die psychoaktive Wirkung wurde über Jahrtausende hinweg zunächst im religiösen Kontext genutzt. Auch als Heilmittel wurde die Pflanze seit mindestens 5.000 Jahren bis ins 20. Jh. hinein verwendet. Aus wirtschaftlichen Gründen wurde Cannabis unter der Bezeichnung Marihuana in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts in den USA geächtet (vgl. Abel, 1980). Heute ist Cannabiskonsum weltweit pönalisiert und wird als problematisch gesehen.

Zwischen 123 und 203 Millionen Menschen im Alter von 15 bis 64 Jahren verwenden Cannabis zumindest ein Mal pro Jahr, das sind 2,8% - 4,5% der Weltbevölkerung (vgl. UNDOC, 2011). Cannabis ist somit die weltweit am häufigsten verwendete illegale Substanz. Dem deutschen Drogen- und Suchtbericht 2011 zu Folge konsumierten 2010 7,4% der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zumindest einmal im Leben Cannabis, bei jungen Erwachsenen, 18 – 25 Jahre, sind es 35%. Die 12-Monats-Prävalenz für 18 – 59-jährige Erwachsene betrug 5,2% in 2009 (vgl. Kraus et al., 2010), die Lebenszeitprävalenz 52,7% (vgl. Kraus et al. 2003). In der Schweiz liegt die Lebenszeitprävalenz 2007 bei 43,5% (vgl. BAG, 2008a). „Gut jede zehnte Person (11.2 %) im Alter zwischen 13 und 29 Jahren hat in den sechs Monaten vor der Befragung 2007 Cannabis genommen und gilt somit als aktuell konsumierend.“ (BAG 2008a: 8). Die Lebenszeitprävalenz für über 15-jährige betrug 2007 19,4%, wobei bei den 15 – 19-jährigen 30,1% der Männer und 16,7% der Frauen zumindest einmal Cannabis konsumiert haben (vgl. Chabloz et al., 2010). In Österreich liegt die Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen für alle Altersgruppen zwischen 21 und 25%, lediglich für über 60-jährige bei 14%. Für Jugendliche beträgt die Lebenszeitprävalenz 18% und die 12-Monats-Prävalenz 8% (vgl. ÖBIG, 2011).

Somit ist es nicht verwunderlich, wenn sich die wissenschaftliche Forschung lange Zeit überwiegend mit den Auswirkungen des Cannabiskonsums beschäftigt hat. Die Ergebnisse dieser Forschung werden jedoch in dieser Arbeit nur insofern berücksichtigt, als dass sie kontextuell relevant sind. Auch Konsummuster und ähnliche Gebrauchsinformationen werden nicht dargestellt. Die (Wieder-)Verwendung von Cannabinoiden in der Medizin ob ihrer palliativen, appetitsteigernden oder antiemetischen Wirkung (vgl. Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012) findet ebenso keinen Eingang. Der Focus liegt vielmehr auf dem Endocannabinoidsystem (ECS).

Damit eine körperfremde (exogene) Substanz im Körper wirken kann, muss sie in ihrer chemischen Struktur einer körpereigenen (endogenen) Substanz sehr ähnlich sein. Das bekannteste Cannabinoid, Δ 9-Tetrahydrocannabinol (THC), wurde 1964 (Gaoni & Mechoulam) aus der Cannabispflanze isoliert und identifiziert, die dann auch als Namensgeber für diese Substanzgruppe fungierte. Inzwischen sind ca. 60 Cannabinoide bekannt, natürliche und synthetische (vgl. Mechoulam, 2005; Corrigan 2008). Bekannt bedeutet, dass die chemische Struktur identifiziert wurde. Die Wirkung der meisten Cannabinoide ist jedoch nach wie vor ungeklärt. Dies trifft auch auf synthetische Cannabinoide zu. Die endogenen Rezeptoren und Liganden wurden ab 1990 gefunden (vgl. Pertwee et al., 2010).

Erst in den letzten Jahren hat das Wissen über das ECS immens zugenommen. Dieser Wissenszuwachs ist nicht nur von akademischer Bedeutung, wie für das Verständnis der Arbeitsweise des Gehirns oder die Generierung neuer Forschungsfragen, indem gelöste Fragen wieder andere aufwerfen, sondern auch für die praktische Präventionsarbeit bedeutsam. Diese Bedeutung soll im Folgenden dargelegt und für die PraktikerInnen zugänglich gemacht werden.

Grundlage dieser Arbeit bildet eine systematische Recherche in den wissenschaftlichen Datenbanken „PubMed“ und „Medline“. Die Auswahl der wissenschaftlichen Fachartikel hingegen ist selektiv und manchmal arbiträr. Sie

ist selektiv, da die Zielsetzung eine verständliche Darstellung des Endocannabinoidsystems und seiner Bedeutung für in der Präventionsarbeit tätige KollegInnen ist und nicht ein streng wissenschaftliches review zu einem Detailthema. Für die Präventionsarbeit ist beispielsweise die Existenz des CBR1 oder FAAH Polymorphismus (vgl. López-Moreno et al., 2012; Hillard et al., 2012; Marcos et al., 2012) und seine Involvierung in psychische Erkrankungen wesentlich, methodologische Untersuchungsprobleme dazu sind jedoch kontextuell nicht relevant. Die Auswahl ist auch insofern arbiträr als die Verfügbarkeit und Zugänglichkeit eine Rolle spielte. Leicht zugängliche Arbeiten (open source) wurden bevorzugt berücksichtigt.

Jedes Präventionsprogramm enthält auch einen Informationsteil über die Substanz, auf die es gerichtet ist, und manchmal auch eine psychoedukative Komponente, wie an Hand exemplarischer Beispiele gezeigt werden soll. Als Auswahlkriterien wurden Qualität und Reichweite herangezogen. Es werden nur Programme angeführt, die evaluiert und publiziert sind oder beim European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) gelistet sind, da sie den geforderten Qualitätsstandards entsprechen. Weiters fanden nur Programme auf nationaler Ebene Eingang, Programme auf regionaler und kommunaler Ebene wurden nicht berücksichtigt, da dies den Umfang der Arbeit sprengen würde. Die Art der Präventionsstrategie, universell, selektiv oder indiziert, floss nicht in die Auswahl ein. Präventionsprogramme, die sich an Jugendliche oder junge Erwachsene richten, haben meist auch eine web-basierte Komponente oder sind vollständig web-basiert, was jedoch für die Auswahl keine Rolle spielte.

2. Das Endocannabinoidsystem

Die wesentlichsten Bestandteile des Endocannabinoidsystems (ECS) sind die bei beiden Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 sowie die endogenen Liganden Arachidonylethanolamid (Anandamid, AEA) und 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) (vgl. Battista et al., 2012; De Petrocellis et al. 2004; Mouslech & Valla, 2009; Pertwee et al, 2010). Dazu kommen weitere G-Protein gekoppelte Endocannabinoid-Rezeptoren wie GPR55, GP119, non-CB1, non CB2 Rezeptoren (vgl. Pertwee et al, 2010), transiente Rezeptorpotentialkanäle wie TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) (vgl. De Petrocellis et al., 2004), endocannabinoidabbauende Enzyme wie FAAH (Fettsäureamidhydrolase), NAAA (N-acylethanolamin hydrolysierende Säureamidase) und MGLL (Monoglyceridlipase) (vgl. Müller et al., 2008) sowie weitere Endocannabinoiden (vgl. Battista et al., 2012).

Der CB1-Rezeptor ist nahezu ubiquitär (vgl. Onaivi, 2010), er findet sich im zentralen und peripheren Nervensystem, in den metabolischen Organen, im kardiovaskulären System, in den Reproduktionsorganen, aber auch in Krebszellen (vgl. Mouslech & Valla, 2009; Pertwee et al. 2010; siehe unten). Der CB2- Rezeptor findet sich überwiegend im Immunsystem und in den Knochen (vgl. Battista et al., 2012), aber auch im Hirnstamm (vgl. van Sickle et al., 2005; Atwood & Mackie, 2010; siehe unten). Abbauende Enzyme sind naturgemäß bei allen Rezeptoren zu finden (vgl. Pertwee et al., 2010).

Das ECS ist wesentlich in die Entwicklung des menschlichen Körpers involviert, pränatal wie postnatal. Es trägt zur Steuerung der Reifung und Entwicklung bei, vor allem im zentralen Nervensystem (vgl. Ramos et al, 2006). Eine besonders kritische Phase stellt die Adoleszenz dar. Hier ist das ECS für Störungen besonders anfällig (vgl. Viveros et al., 2012). Der Grund dafür ist, dass in dieser Phase besonders viele CB1-Rezeptoren exprimiert werden, was mit einer verstärkten Wirkung von Exocannabinoiden einhergeht (vgl. Verdurand et al., 2011).

2.1. Bestandteile des ECS

2.1.1. Der CB1-Rezeptor

Der CB1-Rezeptor ist auch Rezeptor für Exocannabinoide wie Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) (vgl. Pertwee et al. 2010), was die vielfältige Wirkung von Cannabis begründet. Ebenso ist er Ansatzpunkt für pharmakologische Wirkstoffe wie Rimonabant (vgl. Sam et al., 2011; Crippa et al., 2012).

Im Nervensystem wirkt er als retrograder Rezeptor im gabaergen und glutamatergen System sowie als Modulator postsynaptischer Übertragung (vgl. Mouslech & Valla, 2010; Katona & Freund, 2008). Hohe Konzentrationen von CB1-Rezeptoren finden sich im Neocortex (vgl. Marsicano & Lutz, 1999), Hippocampus (vgl. Hájos et al., 2000), Amygdala (vgl. Katona et al, 2001), den Basalganglien (vgl. Hohmann & Herkenham, 2000), im Thalamus und Hypothalamus (vgl. Matsuda et al., 1993), im periaquäduktalen Grau (vgl. Walker et al., 1999) sowie im Kleinhirn (vgl. Mailleux & Vanderhaeghen, 1992) und im Rückenmark (vgl. Hama & Sagen, 2011).

CB1-Rezeptoren finden sich in der Leber (vgl. Tam et al., 2011), im Darm (vgl. Kunos & Pacher, 2004), in der Lunge (vgl. Thomas et al., 2007) und in der Niere (vgl. Larrinaga et al., 2010a). Sie sind auch im kardiovaskulären System und in den Reproduktionsorganen anzutreffen. Sie tragen zur Schmerzwahrnehmung bei und in Krebszellen zur Zellvermehrung (vgl. Alpini & DeMorrow, 2009).

2.1.2. Der CB2-Rezeptor

CB2-Rezeptoren finden sich hauptsächlich im Immunsystem (vgl. Galiegue et al., 1995) und im Knochen (vgl. Elefteriou, 2008). Rezent konnten sie auch im zentralen (vgl. Onaivi, 2011) und im peripheren Nervensystem nachgewiesen werden (vgl. Atwood & Mackie, 2010). Im Immunsystem modulieren sie die Immunzellenmigration und sind an der Zytokinfreisetzung beteiligt (vgl. Pertwee et al., 2010). CB2-Rezeptoren finden sich bei Osteoblasten und Osteoklasten, sie stimulieren die Knochenbildung und hemmen den Knochenabbau (vgl. Bab et al., 2009). Im Nervensystem spielen sie eine wichtige Rolle in der Schmerzwahrnehmung (vgl. Atwood & Mackie, 2010), zudem kommt ihnen eine neuroprotektive Wirkung zu (vgl. Pacher & Mechoulam, 2011).

2.1.3. Arachidonyläthanolamid (Anandamid, AEA)

AEA wird bei Bedarf in der Zelle synthetisiert und schnell durch Hydrolasen und Lipasen abgebaut (vgl. Di Marzo, 1999; Dinh et al. 2002). „*N*-acylphosphatidylethanolamine-specific phospholipaseD (NAPE-PLD)“ ist die Lipase, die die AEA Produktion initiiert (vgl. Okamoto et al. 2009). Beendet wird die Aktivität durch FAAH (vgl. Cravatt et al., 1996, 2001). AEA bindet vor allem am CB1-Rezeptor sowie an TRPV1 (vgl. Di Marzo & De Petrocellis, 2010). AEA wird vom postsynaptischen Neuron freigesetzt und diffundiert zur Präsynapse, wo es an CB1 bindet, wodurch die Membranpermeabilität für Ca²⁺ und K⁺ sowie die Aktivität von Adenylylcyclase verändert wird. Als Ergebnis steht eine veränderte Neurotransmitteraktivität (vgl. Di Marzo & De Petrocellis, 2010).

2.1.4. 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

Wie AEA wird 2-AG bei Bedarf in der Zelle synthetisiert und gleichfalls schnell durch Hydrolasen und Lipasen abgebaut (vgl. Di Marzo, 1999; Dinh et al. 2002). Seine Produktion wird jedoch durch eine spezifische Phospholipase C initiiert, gefolgt vom einer *sn*-1-Diacylglycerol Lipase (DAGL) Aktivität (vgl. Ueda et al., 2011). Beendet wird die biologische Wirkung durch MGLL (vgl. Dinh et al. 2002). 2-AG wirkt ebenfalls über eine retrograde Hemmung von Neurotransmittern (vgl. Hashimoto et al., 2011).

2.1.5. Weitere Bestandteile

GPR55 wurde schon als möglicher Typ 3 Endocannabinoidrezeptor (CB3) betrachtet (vgl. Moriconi et al., 2010). Obwohl er auch Bindungsstelle für Endocannabinoide ist, unterscheidet er sich in seiner Struktur deutlich von CB1 und CB2 (vgl. Petit et al., 2006; Kotsikorou et al., 2011). GPR55 ist ein Aminosäureprotein auf Chromosom 2q37 (vgl. Sawzdargo et al., 1999) und findet sich sowohl in neuronalen als auch Gliazellen (vgl. Pietr et al., 2009). Im Gegensatz zu CB1 erhöht GPR55 die präsynaptische Transmitterfreisetzung (vgl. Henstridge, 2012). So kommt Henstridge (2012) zum dem Schluss, das GPR55 ein eigenständiger Rezeptortyp ist.

TRPV1 findet sich vor allem in dorsalen Ganglien und in sensorischen afferenten Nerven, vor allem Schmerzbahnen (vgl. Caterina et al., 1997). Neuere Daten zeigen ein Vorkommen im gesamten Gehirn (vgl. Cristino et al., 2006), mit einer Konzentration im Hirnstamm, genauer im periaquäduktalen Grau (vgl. Maione et al., 2007). Der Rezeptor spielt eine wichtige Rolle in der Schmerzkontrolle (vgl. Starowicz et al., 2007). Zusammen mit FAAH bildet er einen Ansatzpunkt für die Behandlung neuropathischen Schmerzes (vgl. De Novellis et al., 2011). Er kommt häufig zusammen mit dem CB1-Rezeptor (vgl. Price et al., 2004) und dem CB2-Rezeptor (vgl. Anand et al., 2008) vor.

FAAH ist ein membrangebundenes 60-65 kDA Protein, das im zentralen und peripheren Nervensystem weit verbreitet ist. Sie hemmt AEA, indem sie es zu Ethanolamin und Arachidonsäure abbaut (vgl. Cravatt et al., 1996, 2001). FAAH-Inhibitoren sind ein vielversprechendes Ziel zur Behandlung von Schmerz und Entzündungen (vgl. Schlosburg et al., 2009). FAAH metabolisiert neben AEA auch 2-AG (vgl. Basavarajappa, 2007).

NAAA ist ein Enzym mit einer ähnlichen Funktion wie FAAH, nur dass sein pH-Optimum bei 4,5-5 liegt. Es wird vor allem von Makrophagen bereitgestellt. (vgl. Tsuboi et al. 2005, 2007). MGLL wiederum ist eine serine Hydrolase, die 2-AG in Glycerol und Arachidonsäure hydrolinisiert. (vgl. Dinh et al. 2002).

2.1.6. Polymorphismen

Polymorphismen sind unterschiedliche Ausprägungen eines Allels, zumindest zwei, wobei ein Allel länger und eines kürzer ist. Polymorphismen sind häufig und können unterschiedliche Auswirkungen auf den Träger haben, von nicht feststellbaren bis hin zu stark pathogenen.

CNR1 ist das Gen, das für den CB1-Rezeptor codiert, CNR2 das für den CB2-Rezeptor. Manche CNR1-Polymorphismen bieten einen gewissen Schutz gegen Heroinabhängigkeit bei Kaukasiern (vgl. Zhang et al., 2004; Benyamina et al., 2010; Proudnikov et al., 2009), andere wiederum sind mit Störungen wie Hyperaktivität (ADHS) und posttraumatischer Belastungsstörung (vgl. Lu et al., 2008), Depression bei Parkinson (vgl. Barrero et al., 2005), Anorexia nervosa (vgl. Siegfried et al., 2004) Alkoholismus (vgl. Marcos et al., 2012) oder Schizophrenie (vgl. Chavarria-Silles et al., 2008) assoziiert.

CNR2-Polymorphismen spielen bei Osteoporose (vgl. Karsak et al., 2005), Schizophrenie (vgl. Ishiguro et al., 2010), Alkoholismus (vgl. Ishiguro et al., 2004) oder Depression (vgl. Ishiguro et al., 2007) sowie bei

Autoimmunerkrankungen (vgl. Sipe et al., 2005) eine Rolle, GPR55-Polymorphismen bei Anorexia nervosa (vgl. Ishiguro et al., 2001).

2.2. Hauptvorkommen des ECS

2.2.1. Zentrales und peripheres Nervensystem

CB1-Rezeptoren finden sich im zentralen wie peripheren Nervensystem. Sie regulieren präsynaptisch die Freisetzung von Neurotransmittern an der Axonendung (vgl. Freund et al., 2003). Am häufigsten sind sie im gabaergen und glutamatergen System, vor allem in gabaergen Interneuronen (vgl. Meng et al., 1998). Sie hemmen die Freisetzung von GABA (vgl. Katona et al., 1999) und Glutamat (vgl. Hájos et al., 2001). In geringerem Ausmaß wurden sie auch in cholinergen, noradrenergen und serotonergen Neuronen festgestellt, wo sie ebenfalls hemmend regulatorisch wirken (vgl. Kathmann et al., 2001; Katsuki et al., 1997; Nakazi et al., 2000).

Das ECS trägt bereits zur Entwicklung der neuronalen Struktur des Neokortex bei (vgl. Zurolo et al., 2010). Es steuert die Entwicklung neokortikaler Pyramidenzellen und deren Aktivität (vgl. Marinelli et al., 2009) sowie neuronale Plastizität (vgl. Li et al., 2010). Auch in die Myelinisierung des präfrontalen Kortex ist es involviert (vgl. Malone et al., 2010), in Folge trägt es zur Neuroprotektion bei (vgl. Shouman et al., 2006). Eine weitere Hauptfunktion ist die Regulation der Neurotransmission (vgl. Kovacs et al., 2012), womit es auch in Störungen wie Schizophrenie involviert ist (vgl. Lafourcade et al., 2007).

Im Hippocampus reguliert das ECS die neuronale Plastizität, gabaerg wie glutamaterg (vgl. Nissen et al., 2010). Damit eng verbunden ist seine Involvierung in das Furchtgedächtnis (vgl. Lin et al., 2011) und Emotionsregulierung (vgl. Viveros et al., 2007). CB-1 Aktivierung hat zudem

auch einen neuroprotektiven Effekt auf gabaerge hippocampale Neurone (vgl. Albayram et al., 2011).

Auch in der Amygdala ist das ECS an der Emotionsregulierung beteiligt (vgl. Tan et al. 2011), aber ebenso an der Stressverarbeitung (vgl. Ramikie & Patel, 2012). Über das ECS gesteuerte neuronale Plastizität in der Amygdala spielt auch bei Alkoholabhängigkeit und Angststörungen eine Rolle (vgl. Gilpin & Roberto, 2012). Salamon et al. (2005) postulieren zudem noch eine Involvierung in das Sexualverhalten über Beeinflussung des Neurotransmitters Stickstoffmonoxyd.

Wie schon bei den vorhergehenden Strukturen reguliert das ECS auch in den Basalganglien die neuronale Plastizität (vgl. Wickens, 2009). Hier ist es in Parkinson (vgl. García-Arencibia et al., 2009) und Chorea Huntington (vgl. Pazos et al., 2008) involviert, über gabaerge und glutamaterge Modulation dopaminergener Neurone (vgl. Fernández-Ruiz et al., 2010). Es ist auch an der Bewegungskontrolle beteiligt (vgl. Fernández-Ruiz & Gonzáles, 2005).

In seiner hemmenden Funktion steuert das ECS die Informationsübertragung vom Thalamus zum Neokortex und reguliert die sensorische Informationsverarbeitung im Thalamus (vgl. Sun et al., 2011). Im Hypothalamus reguliert das ECS die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse (vgl. Hill & Tasker, 2012) und die Gonadenhormone (vgl. Gorzalka & Dang, 2012). Damit ist es an der Hirnentwicklung maßgeblich beteiligt, ebenso an der Emotionsverarbeitung und Angstreaktion (vgl. Lee & Gorzalka, 2012). Auch die hypothalamische Komponente der Stressreaktion wird über das ECS moduliert (vgl. Crosby & Bains, 2012).

Im Cerebellum reguliert das ECS ebenfalls die neuronale Plastizität (vgl. Carey et al., 2011). Über CB2-Rezeptoren entfaltet es zudem noch eine neuroprotektive Wirkung (vgl. Viscomi et al., 2009). Auch hier ist es in die Bewegungskontrolle involviert (vgl. Fernández-Ruiz & Gonzáles, 2005). Zur Bewegungskontrolle trägt es auch im Rückenmark bei (vgl. Song et al., 2012),

ebenso zur Neuroprotektion und –regeneration (vgl. Kallendrusch et al., 2012). Hauptsächlich ist es aber hier in Entzündungsprozesse und Schmerzleitung, vor allem im dorsalen Hinterhorn, involviert (vgl. Gatta et al., 2012). Es trägt einerseits zur Schmerzhemmung bei (vgl. Clapper et al., 2012), andererseits jedoch auch zur Chronifizierung von Schmerz (vgl. Voscopoulos & Lema, 2010).

Modulation der Schmerzwahrnehmung ist eine wesentliche Aufgabe des ECS im peripheren Nervensystem (vgl. Clapper et al., 2012). Dabei kann es sowohl hemmend, also schmerzlindernd (vgl. Anand et al., 2009), als auch verstärkend (vgl. Agrawal et al., 2007) wirken.

2.2.2. Metabolische Organe

In der Leber ist das ECS in die Entwicklung von Zirrhosen und Fibrosen involviert und trägt zum metabolischen Syndrom bei (vgl. Tam et al., 2011). Es induziert Glukoseintoleranz und spielt bei der Fettleber eine Rolle (vgl. Ruby et al., 2011). Huang et al. (2011) kommen in ihrem review zu dem Schluss, dass die verfügbare Menge an AEA und 2-AG bei Lebererkrankungen essentiell ist. Nach Purohit et al. (2010) führt ein durch Alkohol und fettreiche Ernährung verursachter Anstieg an 2-AG und AEA zu einer Up-Regulation von CB1-Rezeptoren und in weiterer Folge zur Fettleber. Rezent konnten Giannone et al. (2012) zeigen, dass eine Blockade von CB1-Rezeptoren zu einer Besserung bei Fettleber führt.

Im Darm trägt das ECS zu Morbus Crohn und Ulcertis bei (vgl. Kunos & Pacher, 2004). D'Argenio et al. (2006) konnten zeigen, dass Darmentzündungen mit erhöhten AEA-Spiegeln einhergehen. Eine Ursache dafür könnte eine genetisch bedingte eingeschränkte Produktion an FAAH sein (vgl. Camilleri et al., 2008). Nach Di Marzo & Izzo (2006) führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zur Entspannung des unteren ösophagealen Sphinkters, zu reduzierter Magensäureproduktion und hat eine hemmende Wirkung auf die intestinale Motilität. Erhöhte intestinale Aktivität wiederum führt zu vermehrter

Nahrungszufuhr (vgl. Izzo et al., 2009). Eine Blockade der CB1-Rezeptoren resultiert in einer reduzierten Fettzufuhr, wie DiPatrizio et al. (2011) zeigen konnten.

Via TRPV1-Aktivierung trägt das ECS zum Zelltod in Lungenzellen bei (vgl. Thomas et al., 2007), aber auch zur Stimulation des Vagusnervs, was nach Lin et al. (2009) bei Lungenüberreaktionen eine Rolle spielt. Aktivierung von CB2-Rezeptoren in sensorischen Nerven wiederum kann Hustenreiz unterdrücken (vgl. Maher et al., 2011). In der Niere haben CB2-Rezeptoren einen protektiven Effekt bei diabetischer Nephropathie (vgl. Barrutta et al., 2011), während die Aktivierung von CB1-Rezeptoren zu Entzündungsprozessen und Zelltod führt (vgl. Mukhopadhyay et al., 2010).

2.2.3. Kardiovaskuläres System

Im kardiovaskulären System ist das ECS in Bluthochdruck, Atherosklerose, zerebrale und myokardiale Ischemie sowie Vasodilatation und Entzündungsprozesse involviert (vgl. Cunha et al., 2011). Seine Hauptwirkung entfaltet es über CB1-Rezeptoren (vgl. Bátkai & Pacher, 2009). Eine essentielle Bedeutung kommt hier auch FAAH zu. Godlweski et al. (2010) konnten zeigen, dass eine FAAH-Blockade Bluthochdruck normalisiert. Mukhopadhyay et al. (2011) stellen fest, dass FAAH myokardiale Gewebeschäden und Stressfolgen vermindert. Eine hohe Serumkonzentration an AEA und 2-AG bringt auch einen erhöhten Blutdruck mit sich, zumindest in depressiven Frauen (vgl. Ho et al., 2012).

2.2.4. Reproduktionsorgane

Für die Reproduktion(sfähigkeit) ist das ECS essentiell. Es reguliert Sexualhormone, Spermienproduktion sowie Empfängnisfähigkeit und spielt für die Schwangerschaft bei der Implantation und Entwicklung des Embryos eine wichtige Rolle (vgl. Wang et al., 2006). Farkas et al. (2010) beschreiben wie das ECS über Hemmung gabaerger Neurone im Hypothalamus die Aktivität gonadotroper Neurone und die Freisetzung von GnRH (gonadotrop release hormone) steuert. Dabei sind hauptsächlich CB1-Rezeptoren involviert. CB2-Rezeptoren spielen bei Frauen in der Immunantwort und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft eine Rolle (vgl. Maccarone, 2008). El-Talatini et al. (2009) konnten zeigen, dass AEA auch von den Eierstöcken produziert wird und in die Follikelgenese, Follikelreifung, Oozytenreifung und Ovaluation involviert ist. Taylor et al. (2011) stellten fest, dass hohe AEA-Spiegel im ersten Trimester zu einem Schwangerschaftsabbruch führen. Zudem beeinflusst AEA die Beweglichkeit und Befruchtungsfähigkeit von Spermien negativ (vgl. Schuel & Burkman, 2005).

Eine Dysregulation dieses Systems durch Exocannabinoide ist mit weitreichenden Folgen verbunden. Karazu et al. (2010) kommen in ihrem review zu dem Ergebnis, dass Exocannabinoide bereits die Einnistung des Eis verhindern können, die Entwicklung des Fötus beeinträchtigen und sogar einen Abort verursachen können. Campolongo et al. (2010) zeigen die neuroteratogene Wirkung und deren Folgen auf, wie gesteigerte motorische Aktivität, reduzierte kognitive Funktionen, beeinträchtigte Emotionalität und Veränderungen im Hormonsystem. Trabert et al. (2010) fanden heraus, dass intensiver Cannabiskonsum das Risiko für Hodenkrebs, dem häufigsten Neoplasma bei jungen Männern, verdoppelt.

2.2.5. Immunsystem

Im Immunsystem haben CB2-Rezeptoren eine wichtige Rolle. Nach Rieder et al. (2010) leiten sie Apoptose ein, hemmen das Zellwachstum sowie die Zytokinproduktion und induzieren regulatorische T-Zellen. Bei Entzündungen induzieren sie eine Up-Regulierung von My-Opioidrezeptoren (vgl. Su et al., 2011). Sie finden sich bei Lymphozyten, natürlichen Killerzellen, Eosinophilen und Makrophagen (vgl. Tanikawa et al., 2011). Auch in die Haematopoiesis sind sie involviert (vgl. Jiang et al., 2011).

2.2.6. Knochen

Nach Bab et al. (2009) finden sich CB2-Rezeptoren bei Osteoblasten und Osteoklasten, sind in Knochenbildung und Knochenabbau involviert. Sie tragen so zur Osteoporose bei (vgl. Idris, 2010). [siehe unten, 2.3.8.]

2.2.7. Krebszellen

Das ECS spielt bei Krebszellen eine vielfältige Rolle. Es ist an Zellwachstum, Proliferation, Migration, Invasion und Angiogenese beteiligt (vgl. Alpini & DeMorrow, 2009). Nach Bifulco et al. (2008) ist es in Brustkrebs, Prostatakrebs und Schilddrüsenkrebs involviert. Sarfaraz et al. (2008) führen zudem noch Lungenkrebs, Hautkrebs, Pankreaskrebs und Lymphome an. Larrinaga et al. (2010b) konnten zeigen, dass beim Nierenzellenkarzinom der CB1-Rezeptor down-reguliert ist. Preet et al. (2011) fanden, dass im non-small cell Lungenkarzinom CB1- wie CB2-Rezeptoren überexprimiert sind. Alpini und DeMorrow (2009) zu Folge ist AEA bei Karzinomen bedeutsam. Es hat einen antiproliferativen Effekt, sowohl über CB1-Rezeptoren bei Brustkrebs als auch über CB2-Rezeptoren und TRPV1 bei Gliomen. Exogene Liganden wie THC haben mitunter eine diametrale Wirkung. Bei Brustkrebs hemmen sie das

Wachstum und in Lymphomen steigern sie die Apoptose, während sie bei Lungenkrebs die Proliferation fördern (vgl. Sarfaraz et al., 2008). Freimuth et al. (2010) kommen zu dem Schluss, dass exogene Liganden hemmend auf Vaskularisierung, Migration und Metastasierung wirken.

2.3. Mit dem ECS assoziierte psychische Erkrankungen

2.3.1. Angst(störungen)

Das ECS wirkt mannigfach auf Angst ein, über Regulation gabaerger und glutamaterger Neurone ebenso wie über neuronale Plastizität (CB1-Rezeptoren). Es hat dabei diametrale Funktionen, es wirkt angstfördernd wie angstlösend und trägt damit zur Aufrechterhaltung des emotionalen Gleichgewichts bei (vgl. Ruehle et al., 2012). Zudem wirkt es direkt auf das Serotoninsystem ein und auch CB2-Rezeptoren spielen bei Angst eine – auch noch ungeklärte – Rolle (vgl. Marco et al., 2011). Modulationen des ECS haben dadurch vielfältige kognitive und emotionale Auswirkungen (vgl. Zanettini et al., 2011).

Kamprath et al. (2011) fanden heraus, dass CB1-Rezeptor bedingte Modulationen in der Amygdala Angst verfestigen. Nach Viveros et al. (2007) wirken CB1-Antagonisten anxiolytisch, während Agonisten wie THC angstfördernd sind.

Häring et al. (2011) konnten am Mausmodell zeigen, dass eine systemische Aktivierung des ECS Ängstlichkeit erhöht und soziales Verhalten reduziert, während eine reguläre Aktivierung einen prosozialen Effekt hat. Kathuria et al. (2003) erzielten über FAAH-Blockade eine Reduktion der Ängstlichkeit. Kunos et al. (2009) sprechen sich daher für selektive CB1-Antagonisten zur

Behandlung von Angststörungen aus, wobei diesbezüglich noch Forschungsbedarf besteht.

2.3.2. Anorexia nervosa

Siegfried et al. (2004) untersuchten 52 Familien mit einem oder zwei betroffenen Kindern auf einen Polymorphismus des CNR1-Gens, das den CB1-Rezeptor codiert. Sie fanden, dass das Allel mit 14 Wiederholungen in der Binge-Typ Gruppe übertragen wird, das Allel mit 13 Wiederholungen in der Anorexia-Gruppe.

Gérad et al. (2011) verglichen mittels Positronenemissionstopographie (PET) die CB1-Rezeptor Aktivität von 16 Frauen mit Bulimie und 14 Frauen mit Anorexia nervosa mit 19 gesunden Frauen. Dabei stellen sie eine erhöhte Rezeptoraktivität bei Bulimie und Anorexia nervosa in kortikalen und subkortikalen Regionen, insbesondere der Insula fest.

Monteleone et al. (2005) maßen die Blutplasmaspiegel für AEA, 2-AG und Leptin bei 15 Frauen mit Anorexia nervosa, 12 Frauen mit Bulimie, 11 Frauen mit Binge-eating und 15 gesunden Frauen. AEA-Spiegel waren bei Anorexia nervosa und Binge-eating erhöht, bezüglich 2-AG gab es keinen Unterschied. Der Leptin-Spiegel war gegenüber den gesunden Vergleichspersonen bei Anorexia nervosa reduziert, bei Binge-eating erhöht und bei Bulimie unverändert.

Hingegen fanden Müller et al. (2008) keinen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und Anorexia nervosa. Sie untersuchten CNR1, FAAH, NAAA und MGLL bei 91 Patienten und deren biologischen Eltern. Nachdem die genetische Varianz nicht mit Anorexia nervosa assoziiert war, kommen sie zum dem Schluss, dass die untersuchten Varianten nicht zur Pathogenese der Erkrankung beitragen.

Ishiguro et al. (2001) zu Folge spielt jedoch ein GPR55-Polymorphismus bei Anorexia nervosa eine Rolle. Sie verglichen 235 Patientinnen mit 1244 gesunden Frauen. Sie konnten das Val195 Allel als einen Risikofaktor für Anorexia nervosa identifizieren, das bei Patientinnen statistisch signifikant häufiger auftrat.

2.3.3. Depression

Das ECS ist bereits über Polymorphismen des CNR1 (vgl. Juhasz et al. 2009) und CB2 (vgl. Ishiguro et al., 2007) in die Genese der Depression involviert. Nach Connelly & Baggott (2009) werden bei der Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren auch Endocannabinoide freigesetzt, die auf glutamaterge Neurone wirken. Auch Haj-Dahmane & Shen (2009) beschreiben diese Wirkung für die dorsalen Raphe-Kerne. Mangieri & Piomelli (2007) berichten über einen Anstieg der CB1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex und reduzierte 2-AG Serumspiegel bei Depression. Auch Serra & Fratta (2007) sprechen von CB1-Überaktivität im präfrontalen Kortex und schlagen CB1-Blocker zu Therapie vor. Hill et al. (2008) konstatieren zudem noch eine Abnahme der CB1-Rezeptordichte im Hippocampus. Im Mausmodell konnte durch eine Überexpression an CB2-Rezeptoren gegengesteuert werden (vgl. Marco et al., 2011).

2.3.4. Posttraumatische Belastungsstörung

Von der neuronalen Ebene aus gesehen kommen bei der posttraumatischen Belastungsstörung dieselben Mechanismen zum tragen wie bei der Angst(störung) [siehe 2.3.2.]. Lin et al. (2009) postulieren zudem noch eine Beteiligung von CB1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex. Nach Lu et al. (2008) trägt auch ein CNR1-Polymorphismus dazu bei. Frazer (2009) unternahm einen der ersten Behandlungsversuche mit einem synthetischen Cannabinoid. Er

verabreichte 47 Patienten Nabilon und erreichte bei 72% ein Verschwinden oder einen signifikanten Rückgang der Alpträume.

2.3.5. Schizophrenie

Bei der Schizophrenie kommt das ECS bereits über Polymorphismen zum Tragen. Nach Ishiguro et al. (2010) erhöht ein CNR2-Polymorphismus durch die reduzierte Anzahl an CB2-Rezeptoren das Risiko für Schizophrenie. Ujike & Morita (2004) fanden, dass ein CNR1-Allel mit 9 AAT Wiederholungen ein 2,3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko mit sich bringt. Ho et al. (2011) konnten zeigen, dass bestimmte CNR1-Polymorphismen bei Schizophrenen gehäuft vorkommen und zudem in Verbindung mit starkem Cannabiskonsum zu einem noch größeren Verlust an weißer Masse im Gehirn führen.

Eggan et al (2008) fanden eine Reduktion von CB1-Rezeptoren im präfrontalen Cortex, was sie als Möglichkeit zur vermehrten GABA-Expression deuten. Volk et al. (2010) führen die reduzierte kognitive Leistung auf gabaerge und glutamaterge Defizite im präfrontalen Kortex zurück, basierend auf eingeschränkter Funktionalität des ECS. Giuffrida et al. (2004) stellten erhöhte Mengen an AEA in der Rückenmarksflüssigkeit während einer akuten Psychose fest, wobei die Menge negativ mit den psychotischen Symptomen korrelierte. Für die psychotischen Symptome zeichnet die Interaktion des ECS mit dem dopaminergen System verantwortlich (vgl. D´Souza et al., 2009).

2.3.6. Sucht

Wie schon zuvor spielen Polymorphismen auch bei der Sucht eine Rolle. Marcos et al. (2012) konnten zeigen, dass Alkoholabhängigkeit mit einem, CNR1-Polymorphismus assoziiert ist. López-Moreno et al. (2012) kommen in ihrem review zu dem Schluss, dass CNR1-Polymorphismen und FAAH-

Polymorphismen bei Kokain, Alkohol, Marihuana, Heroin, Nikotin und anderen Drogen eine Rolle spielen. Für Marihuana konnten Haughey et al. (2008) zudem zeigen, dass diese beiden Polymorphismen auch zu Konsummenge und Intensität des Suchtdrucks beitragen. [siehe dazu auch 2.1.6.]

Seine Hauptwirkung in der Sucht entfaltet das ECS jedoch über seine Funktion im körpereigenen Belohnungssystem, dem mesolimbischen dopaminergen System. Die Dopaminhypothese der Sucht besagt nach Diana (2011), dass eine reduzierte Dopaminfunktion bei Süchtigen zu einem verringerten Interesse an nicht-drogenbezogenen Reizen und zu einer erhöhten Sensitivität für die gewählte Droge führt. Auf neuronaler Ebene besteht nach Justinova et al. (2009) der Beitrag des ECS in der neuromodulatorischen Wirkung insbesondere des gabaergen und glutamatergen Systems, die zu einer drogeninduzierten Steigerung der Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens (NAc) führt (vgl. auch Caillé et al., 2007).

Der NAc als Teil des mesolimbischen dopaminergen Systems projiziert in den präfrontalen Kortex und empfängt vom ventralen Tegmentum (VTA). Das VTA interagiert mit der Amygdala, die wiederum mit dem serotonergen System in Verbindung steht (vgl. Justinova et al., 2009). Das zentralnervöse Serotoninsystem hat seinen Ausgangspunkt in den Raphe-Kernen und projiziert in den Neokortex, ins Striatum, in den Hippocampus und den NAc. Es beeinflusst Stimmung, Gedächtnis, Schlaf und Kognition (vgl. NIDA, 2008; Roberts & Koob, 1997). Zudem interagiert das ECS mit dem Opiodsystem (vgl. Lindford-Hughes & Nutt, 2003).

Alle bekannten Drogen haben eine Wirkung auf das ECS, jedoch auf unterschiedliche Komponenten. So stimuliert Nikotin die Aktivität mesolimbischer dopaminergener Neurone. Melis et al. (2008) konnten über Blockade von FAAH im VTA diese stimulierende Wirkung neutralisieren. Cippitelli et al. (2011) fanden, dass Nikotinentzug zu Fluktuationen des AEA-Spiegels in der Amygdala, im Hippocampus, im Hypothalamus und im präfrontalen Cortex führt, 2-AG-Spiegel aber kaum beeinflusst werden.

Hemmung von FAAH führte zu einer Reduktion psychischer Symptome des Nikotinentzugs, somatische wie z.B. Gewichtszunahme wurden jedoch nicht beeinflusst. Le Foll et al. (2008) kommen in ihrem review zu dem Schluss, dass mittels CB1-Rezeptor-Antagonisten eine Reduktion der Nikotinzufuhr erreicht werden kann. Der CB2-Rezeptor jedoch scheint bei Nikotin keine Rolle zu spielen (vgl. Gamaledin et al., 2012).

FAAH spielt auch bei Alkohol eine Rolle. Nach Blednov et al. (2007) kann eine vermehrte Verfügbarkeit von Endocannabinoiden eine erhöhte Alkoholzufuhr und höhere Alkoholtoleranz mit sich bringen, wie sie über Blockade von FAAH am Mausmodell zeigen konnten. Roberto et al. (2010) hingegen konnten nachweisen, dass Endocannabinoide die Wirkung von Alkohol auf die Amygdala reduzieren, über den gabaergen Effekt der CB1-Rezeptoren. Alkoholabhängigkeit geht auch mit einer Reduktion von CB1-Rezeptoren und geringerer FAAH-Aktivität einher (vgl. Vinoda et al., 2010). Rubio et al. (2011) wiederum gelang es, die neuroprotektive Wirkung des CB1-Rezeptors beim Alkoholentzugssyndrom nachzuweisen. CB1-Rezeptor-Agonisten reduzierten das Absterben von Nervenzellen, während CB1-Rezeptor-Antagonisten zu vermehrtem Zelltod führten.

Caillé et al. (2007) untersuchten den Einfluss von Alkohol, Heroin und Kokain auf den 2-AG-Spiegel des Interzellulärraumes im NAc. Sie fanden, dass Alkohol und Heroin dosisabhängig zu höheren Spiegeln führen, während sich Kokain diesbezüglich nicht auswirkte. Nach Pan et al. (2008) reduziert wiederholte Kokainzufuhr die gabaerge Hemmung im VTA. Im Zusammenspiel mit der ECS-Wirkung auf die neuronale Plastizität kommt damit die Auswirkung von Kokain auf diese neuronale Veränderung zu Stande (Pan et al., 2011). Tanda (2007) kommt in seinem review zu dem Schluss, dass CB1-Rezeptor-Antagonisten die Wirkung von Kokain abschwächen können. In der Modulation des ECS durch seine umfassende Involvierung in die neurobiologischen Komponenten der Sucht sieht er einen vielversprechenden Ansatz.

Corbillé et al. (2007) wiederum konnten zeigen, dass der CB1-Rezeptor in die lokomotorische Antwort auf Psychostimulantien, Kokain und Amphetamin, involviert ist. Für Xi und Gardner (2008) haben CB1-Rezeptor-Antagonisten das Potential zur medikamentösen Behandlung der Amphetaminabhängigkeit. Jedoch liegen nur erste Hinweise für die Wirksamkeit vor.

Dass das ECS mit dem Opiodsystem interagiert, gilt als gesichert. Die Art der Interaktion hingegen ist noch nicht ganz geklärt und die Datenlage teilweise inkonsistent. So fanden Cooper und Haney (2010) in einer doppelblind randomisierten Studie heraus, dass die Blockade von Opiod-Rezeptoren mit Naltrexon sowohl die Wirkung von Marihuana verstärkt als auch zu einem vermehrten Konsum führt. Auch Fattore et al. (2011) stellten diese Wirkung bei Ratten für Naloxon fest. Die Gabe von Naloxon führte zu erhöhtem Cannabinoidkonsum. Die Verabreichung eines CB1-Agonisten führte zu einer Steigerung des Heroinkonsums, während ein Antagonist zu einer Reduktion führte. Hingegen postulieren Raby et al. (2009), dass moderater Marihuanakonsum eine bessere Adhärenz bei der Behandlung mit Naltrexon mit sich bringt.

Capasso und Gallo (2009) wiederum konnten zeigen, dass beim Morphinentzug CB1-Rezeptoren eine Rolle spielen. Bei Aktivierung führen sie zu einer geringeren Ausschüttung von Acetylcholin, was die Entzugssymptome mildert. Wiskerke et al. (2012) fanden, dass μ -Opiod-Rezeptoren in die nikotininduzierte motorische Unruhe nicht involviert sind, wohl aber CB1-Rezeptoren. CB1-Rezeptor-Antagonisten verringern diese Unruhe. Nach Skelly et al. (2010) führt jedoch die Stimulation von μ -Opiod-Rezeptoren über Aktivierung von CB1-Rezeptoren zu einer gesteigerten Zufuhr an fettreicher Nahrung. Umgekehrt sind CB1-Rezeptoren in die Steuerung der μ -Opiod-Rezeptoren involviert. Lane et al. (2010) konnten am Mausmodell zeigen, dass der Verlust von CB1-Rezeptoren zu einer reduzierten Anzahl an μ -Opiod-Rezeptoren im NAc führt und damit zu geringerer Freisetzung von Dopamin. Interaktionen mit CB2-Rezeptoren spielen bei Schmerz im peripheren Nervensystem eine Rolle (vgl. Su et al., 2011).

2.4. Mit dem ECS assoziierte somatische Erkrankungen

2.4.1. Adipositas

Die Nahrungsaufnahme wird durch Endocannabinoide wie durch Exocannabinoide stimuliert, die CB1-Rezeptoren aktivieren (vgl. Di Marzo et al., 2004; Reguero et al., 2011). Die Blockade von CB1-Rezeptoren führt zu einer reduzierten Nahrungszufuhr und in weiterer Folge zu Gewichtsverlust (vgl. van Gaal et al., 2005). Die appetitsteigernde Wirkung kommt über mehrere Ebenen zu Stande. Einerseits spielen CB1-Rezeptoren im Darm eine Rolle (vgl. DiPatrizio et al., 2011) und die Regulation der Glukoseproduktion in der Leber (vgl. O'Hare et al., 2011), andererseits zentralnervöse Prozesse. Jo et al. (2005) konnten zeigen, dass Appetit mit der Wirkung des ECS auf Leptin im Hypothalamus zusammenhängt. Soria-Gomez et al. (2007) wiederum fanden heraus, dass hohe FAAH-Spiegel im Nucleus accumbens zu vermehrter Nahrungsaufnahme führen. Der Nucleus accumbens ist Teil des „Belohnungssystems“ im Gehirn und kann über körpereigene Signale wie Endocannabinoide als auch über Außenreize aktiviert werden (vgl. Berridge et al., 2010). Fettzellen selbst verfügen ebenfalls über CB1-Rezeptoren, deren Aktivierung zu vermehrter Fettspeicherung und Fettproduktion führt (vgl. Ginsberg & Woods, 2009). So konnten Cable et al. (2011) zeigen, dass die Menge an FAAH in subkutanen Fettzellen mit dem BMI (Body Mass Index) korreliert.

2.4.2. Chorea Huntigton

Das ECS ist über die gabaerge und glutamaterge Modulation dopaminergener Neurone in Chorea Huntigton involviert (vgl. Fernández-Ruiz et al., 2010). So ist die deutliche Reduktion an CB1-Rezeptoren in den Basalganglien ein Beitrag

zur Hyperkinesie (vgl. Pazos et al., 2008). Durch den Verlust von CB1-Rezeptoren kommt es zu einer Up-Regulation von GABA-Rezeptoren (vgl. Allen et al., 2009), die glutamaterge Wirkung ist eine mögliche Ursache für die Neurodegeneration (vgl. Ribeiro et al., 2011).

2.3.4. Diabetes

Diabetes steht in einem engen Zusammenhang mit Adipositas. Engeli et al. (2005) zu Folge geht Adipositas mit einer Überaktivierung des ECS einher. Diese führt zu einer exzessiven Anreicherung an viszeralem Fettgewebe (vgl. Di Marzo, 2008). Bauchfett wiederum trägt zur Insulinresistenz bei (vgl. Rader, 2007). Insulin reguliert die intrazelluläre Konzentration von AEA und 2-AG; insulinresistente Fettzellen können den Abbau nicht regulieren (vgl. D'Eon et al., 2008), was eine vermehrte Fettspeicherung zu Folge hat (vgl. Ginsberg & Woods, 2009). Die Aktivierung von CB1-Rezeptoren in Fettzellen resultiert in einer vermehrten Sensitivität für Insulin (vgl. Motaghedi & McGraw, 2008).

Auch im Pankreas selbst kommen dem ECS wesentliche Funktionen zu. Pankreatische Betazellen exprimieren CB1- und CB2-Rezeptoren sowie Enzyme zum Auf- und Abbau von AEA und 2-AG (vgl. Matias et al., 2006). Das ECS reguliert die Insulinfreisetzung (vgl. Matias et al., 2006), aber auch das Wachstum pankreatischer Betazellen (Kim et al., 2011). Cannabinoide stellen daher eine vielsprechende Behandlungsoption für Diabetes dar (vgl. Rajesh et al., 2010).

2.4.4. Krebs

Siehe unter 2.2.7.

2.4.5. Neuropathischer Schmerz

Durch seine Involvierung in die Schmerzleitung und –verarbeitung trägt das ECS auch zum neuropathischen Schmerz bei (vgl. Guindon & Hohmann, 2010). Nach Agrawal et al. (2007) kommt die analgetische Wirkung von Cannabinoiden über CB1-Rezeptoren in nozizeptiven Zellen zu Stande. Clapper et al. (2012) konnten zeigen, dass eine FAAH-Blockade zu einer Schmerzlinderung führt. De Novellis et al. (2011) erreichten sowohl über FAAH-Blockade als auch über Blockade von TRPV1 eine reduzierte Schmerzwahrnehmung. Über seinen Einfluss auf die neuronale Plastizität trägt das ECS auch zur Chronifizierung vom Schmerz bei (vgl. Voscopoulos & Lema, 2010). Rahn & Hohmann (2009) schließlich plädieren für die Gabe von ECS-Agonisten zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen.

2.4.6. Osteoporose

CB2-Rezeptoren werden von Osteoblasten, Osteoklasten und deren Vorläuferzellen exprimiert. Sie stimulieren Osteoblasten, hemmen Osteoklasten und regulieren so die Knochenmasse (vgl. Ofek et al., 2006). Zudem regulieren sie auch die Rekrutierung von Stammzellen (vgl. Scutt & Williamson, 2007). Rossi et al. (2009) konnten zeigen, dass auch TRPV1 auch bei Osteoklasten vorkommt, Whyte et al. (2009) erbrachten den Nachweis für GPR55. In geringerem Ausmaß ist auch der CB1-Rezeptor in die Knochenbildung involviert (vgl. Tam et al., 2008).

2.4.7. Parkinson

Wie bei Chorea Huntington ist das ECS auch bei Morbus Parkinson über gabaerge und glutamaterge Modulation dopaminerger Neurone beteiligt (vgl. Fernández-Ruiz et al., 2010). Jedoch besteht hier der Beitrag in einer Up-

Regulation von CB1-Rezeptoren, was zur typischen Bradykinesie führt (vgl. García-Arencibia et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das ECS nahezu ubiquitär ist. Es findet sich im zentralen und peripheren Nervensystem und zahlreichen unterschiedlichen Gewebearten. Zumeist kommt ihm eine modulatorische oder regulatorische Funktion zu. Eine Dysregulation, sei es durch endogene oder exogene Faktoren, kann mit schweren Störungen oder Beeinträchtigungen verbunden sein.

Das ECS trägt wesentlich zu einer intakten Funktion des menschlichen Körpers bei. Von einem vollständigen Verständnis sind wir jedoch noch weit entfernt, wie die unterschiedlichen und teilweise widersprüchlichen Forschungsergebnisse zeigen. Dies basiert zum Teil auf der Forschungsmethodik, zum größeren Teil aber auf der Komplexität des Körpers und der Prozesse. Methodologisch können immer nur einzelne Faktoren untersucht werden, das ECS wirkt jedoch nicht für sich alleine, sondern interagiert mit andern Systemen. Diese Interaktionen sind erst zu einem geringen Anteil bekannt, viele Fragen sind noch offen und ungelöst. Andererseits eröffnen sich mit zunehmendem Kenntnisstand neue therapeutische Möglichkeiten (vgl. Grotenhermen & Müller-Vahl, 2012).

3. Prävention

3.1. Präventionsmodelle

In der Präventionsarbeit werden unterschiedliche Präventionsmodelle verwendet, wobei in der Drogenarbeit derzeit die Unterscheidung in universelle, selektive und indizierte Programme favorisiert wird, wie sie auch von der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EBDD) verwendet wird:

„· universelle Programme, die auf die Allgemeinheit zielen ~ Primärprävention im Sinne von (2)

· selektive Programme, die auf Risikogruppen zielen ~ Sekundärprävention im Sinne von (2)

· indizierte Programme, die auf Personen mit manifesten Problemen zielen ~ Tertiärprävention im Sinne von (2) „ (vgl. Uhl, 2003) [Anm. R.F.: (2) bezieht sich auf den Text der Publikation. Gemeint ist die Definition von Uhl & Springer 2002, s.u.]

Die ÖBIG (2011: 19) führt etwas umfassender aus:

„Universelle Prävention wendet sich an große Gruppen der Bevölkerung (z.B. Schulgemeinschaft, Gemeinde), die unabhängig von der individuellen Situation dieselbe Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Substanzkonsums aufweisen.

Selektive Prävention zielt auf kleiner Gruppen ab, die aufgrund biologischer, psychologischer, sozialer oder umweltbezogener Risikofaktoren – unabhängig von der individuellen Situation – eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Substanzkonsums aufweisen als die allgemeine Bevölkerung (z.B. Kinder suchtkranker Eltern).

Indizierte Prävention soll einzelne Personen erreichen, die bereits frühe Zeichen eines Substanzkonsums bzw. eines mit Drogenkonsum assoziierten problematischen Verhaltens aufweisen und noch nicht die Kriterien für die Diagnose einer Abhängigkeit erfüllen, aber einem besonders hohen Risiko der Entwicklung eines Suchtverhaltens unterliegen. Voraussetzung ist, dass für diese Personen von medizinischem Fachpersonal bereits eine Diagnose für psychiatrische, soziale oder Verhaltensauffälligkeiten – die erwiesenermaßen einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Suchtverhaltens darstellen, z.B. Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADHS) – gestellt wurde.“

Zu den anderen Präventionsmodellen halten Uhl und Springer (2002: 22) fest: „Beim Begriff „Prävention“ ist klar zwischen der umgangssprachlichen Bedeutung und der wissenschaftlichen Bedeutung zu unterscheiden.

- Umgangssprachlich wird der Begriff „Prävention“ (Vorbeugung, Prophylaxe) meist als Summe von Maßnahmen verstanden, die gesetzt werden, um ein Problem zu verhindern, solange das Problem noch nicht da oder noch nicht manifest ist. Umgangssprachlich bedeutet „Prävention“ also meist „Primärprävention“, seltener „Sekundärprävention“ und nie „Tertiärprävention“.
- Im wissenschaftlichen Kontext umfasst der Begriff „Prävention“ hingegen jede denkbare Intervention, von Vorbeugung und früher Intervention bis zu therapeutischen Interventionen (nachdem das Problem bereits eingetreten ist) und Rückfallsverhütung (nachdem es erfolgreich behandelt worden ist). Wissenschaftlich umfasst „Prävention“ also „Primärprävention“, „Sekundärprävention“ und „Tertiärprävention“.

Was nun jedoch unter diesen Begriffen zu verstehen ist, wird unterschiedlich und doch ähnlich definiert. So stellt das Schweizerische Bundesamt für Gesundheit fest: „Ziel der Prävention ist, die Entstehung von Risikoverhalten zu verhindern (Primärprävention) oder die negativen Konsequenzen derselben zu vermindern (Sekundärprävention)“ (BAG 2006: 8)

Die (österreichische) Fachstelle für Suchtvorbeugung, Koordination und Beratung, die sich dezitiert auf Suchtprävention bezieht, meint (n. A.: 21f):

„Primärprävention setzt bei den Suchtursachen an und umfasst alle grundlegenden Maßnahmen für eine Bevölkerung, die eine Verbesserung der Lebensbedingungen und des Gesundheitsbewusstseins zum Ziel haben. Einer Suchterkrankung wird bereits im Vorfeld begegnet. Ansatzpunkt ist der (noch) gesunde Mensch und sein Umfeld. Ziel ist also, die Gesundheit zu fördern und die Entstehung einer Suchtkrankheit zu verhindern.

Sekundärprävention setzt bei einzelnen Personen(-gruppen) an, die aufgrund bestimmter Risikofaktoren als besonders suchtgefährdet eingestuft werden bzw. erste Anzeichen eines Missbrauchsverhaltens zeigen. Sekundärprävention versucht, die drohende Suchtgefährdung durch speziell angepasste Programme zu reduzieren und langfristig eine Abhängigkeit mit allen negativen gesundheitlichen, emotionalen und sozialen Folgen zu verhindern.

Tertiärprävention umfasst rückfallsverhütende und rehabilitierende Maßnahmen einerseits für akut Süchtige und andererseits für ehemalige Suchtkranke. Hat sich erst einmal eine Abhängigkeit entwickelt, beginnt für die Suchtkranken eine jahrelange, oftmals lebenslange Ambivalenz zwischen den subjektiv wahrgenommen angenehmen Wirkungen der Substanz und ihren negativen sozialen, emotionalen und gesundheitlichen Folgen. Tertiärprävention zielt also darauf ab, Folgeschäden aufgrund der Suchterkrankung zu verringern und das erneute Auftreten abhängiger Verhaltensweisen zu verhindern.“

Eine weitere Definition ist:

„• Primärprävention wendet sich an Personengruppen, die keine besonderen Risikogruppen darstellen und bei denen das relevante Problem noch nicht aufgetreten ist, sowie an deren Umfeld. Sie zielt darauf ab sicherzustellen, dass eine Störung, ein Prozess oder ein Problem nicht erst auftreten wird. Sie umfasst alle Interventionen, welche sich an Personen und Gruppen wenden und deren Ressourcen unter Berücksichtigung der gesellschaftlichen und kulturellen Rahmenbedingungen fördern, mit dem Ziel, eine spätere mögliche Suchtentwicklung zu verhindern.

- Sekundärprävention wendet sich an Risikogruppen und an Gruppen, bei denen das relevante Problem schon existiert, aber noch nicht voll ausgebildet ist, um die volle Problemmanifestation zu verhindern, sowie an deren Umfeld. Sie zielt auf die Identifikation und Beendigung oder Verbesserung bei Störungen, Prozessen oder Problemen zum frühest möglichen Zeitpunkt. Sie wendet sich an Personen in Lebenssituationen bzw. Lebensverhältnissen mit deutlicher Suchtgefährdung, um die volle Problemmanifestation zu verhindern und die Betroffenen bei der Gestaltung gesunder Lebensentwürfe zu unterstützen.

- Tertiärprävention - Typ A wendet sich an Menschen mit einem relevanten Suchtproblem, um es mit ihnen gemeinsam zu lösen, zu minimieren oder zumindest eine weitere Verschlechterung zu verhindern (Schadensbegrenzung = „Harmreduction“) sowie an deren Umfeld. Sie zielt auf die Beendigung oder Verlangsamung der Entwicklung von Störungen, Prozessen oder Problemen und den daraus resultierenden Folgen, auch wenn die Ursachen dafür weiterexistieren. Der Begriff Tertiärprävention – Typ A umfasst dabei therapeutische Interventionen wie auch andere Interventionen: So ist z.B. die mediengestützte Aufklärung über risikoreiche Verhaltensweisen, das Angebot zum Spritzenaustausch, die sozialarbeiterische Unterstützung von Süchtigen und Vieles mehr als „tertiärpräventiv“ zu klassifizieren, ohne dass man in diesem Zusammenhang von „Therapie“ sprechen würde.

- Tertiärprävention - Typ B (mitunter auch Quartärprävention genannt) wendet sich an Personen, die ihr Suchtproblem erfolgreich bewältigt haben, und bietet Unterstützung, damit dieser Problemlösungsprozess ein dauerhafter und nachhaltiger bleibt, sowie an deren Umfeld. (Uhl & Springer 2002: 22f)

Uhl & Gruber (2004) konkludieren: „Als „*Standardklassifikation*“, die sich vor allem unter PraktikerInnen immer mehr durchzusetzen scheint, kann man derzeit folgende 3-stufige Klassifikation bezeichnen: Allgemeine *Prophylaxe an unselektierten Personengruppen* ist „Primärprävention“, *Prophylaxe an Hochrisikogruppen vor Krankheitsmanifestation* ist „Sekundärprävention“ und *Maßnahmen nach Krankheitsmanifestation* gelten als „Tertiärprävention“.“

Insbesondere Uhl (2003, 2007) setzt sich mehrfach kritisch mit dem Präventionsbegriff auseinander. Er führt weitere Klassifikationen an und unterscheidet zudem zwischen umgebungsorientierter und personenorientierter Prävention. Umgebungsorientierte Prävention, auch strukturelle Prävention genannt, zielt auf Strukturen um die Person herum ab. Personenorientierte Prävention, auch Verhaltens- oder kommunikative Prävention genannt, richtet sich an die Person selbst. Eine andere Klassifikation sind indirekte versus direkte Maßnahmen, Angebots versus Nachfragereduktion sowie Konsum- versus Problemreduktion. Direkte Maßnahmen finden in Interaktion mit der Person statt, indirekte wenden sich an Schlüsselpersonen wie z.B. Lehrer oder Präventionsfachkräfte, die dann mit der Person interagieren. Angebotsreduktion versucht den Zugang zu bestimmten Substanzen zu erschweren, während Nachfragereduktion die Interessen der Menschen an diesen Substanzen zu reduzieren versucht. Konsumreduktion zielt auf Konsumverringerung ab, was dem abstinenzorientierten Ansatz entspricht. Problemreduktion hingegen versucht die mit Konsum zusammenhängenden Probleme zu vermindern, ist also harm reduction oder ein problemorientierter Ansatz.

Letztlich weist Uhl (2007) noch auf das hinter diesen Präventionsansätzen stehende Menschenbild hin und differenziert zwischen einem demokratisch-emanzipatorischen und einem autoritär-kontrollierendem Menschenbild. Auch Beck (2004) beruft sich auf den demokratisch-emanzipatorischen Zugang und lehnte diese Präventionskonzepte ab. Stattdessen plädiert sie für akzeptierende Drogenarbeit, in Verbindung mit dem Konzept der Lebenskompetenzförderung. „Das Ziel dieses Ansatzes ist eine vorbeugende psychosoziale „Immunsierung“ durch die Vermittlung allgemeiner Kompetenzen zur Lebensbewältigung. Insbesondere werden Strategien zur Stressbewältigung, Kommunikations- und Problemlösefertigkeiten sowie soziale Kompetenzen durch praktische Übungen und Rollenspiele vermittelt. Der Ansatz bezieht frühere Interventionskonzepte wie z.B. das „Standfestigkeitstraining“ oder die sogenannte „affektive Erziehung“ mit ein.“ (Beck 2004: 41). In dieselbe Richtung zielt auch das in der Drogenarbeit zunehmend an Bedeutung

gewinnende Resilienzkonzept: „Unter Resilienz wird die Fähigkeit von Menschen verstanden, Krisen unter Rückgriff auf persönliche und sozial vermittelnde Ressourcen zu meistern und als Anlass für Entwicklung zu nutzen, wobei dieser Prozess das ganze Leben hindurch andauert“ (vgl. Hermann 2005).

Hafen (2001: 47) meint dazu: „Wenn präventive Maßnahmen dereinst so weitgehend umgesetzt werden, wie sie heute für notwendig erachtet werden, dann sind enorme Anstrengungen auf allen Ebenen unverzichtbar. Nur so kann aus dem bunten Gemisch von Präventionsaktivitäten ein inhaltlich kohärentes Maßnahmenpaket werden, von dessen Synergien die einzelnen Projekte und das gesellschaftliche Umfeld der Prävention profitieren können. Die Formulierung einer einheitlichen Begrifflichkeit ist dazu nur ein winzig kleiner, wenn auch notwendiger Schritt.“

Dem ist meines Erachtens vollinhaltlich zu zustimmen, wobei es noch einen weiteren Aspekt zu berücksichtigen gilt. Nämlich die Frage, WAS wirklich verhindert werden soll resp. muss. Hinter der Forderung nach Abstinenz von psychoaktiven Substanzen, sei es nun Nikotin, Cannabis, Heroin oder was immer, steht oftmals die Vorstellung einer drogenfreien Gesellschaft, wie sie von in den USA sehr einflussreichen kreationistischen Gruppen angestrebt wird. Die Frage, ob eine solche Gesellschaft wirklich erstrebenswert ist, wird erst gar nicht diskutiert, es werden einfach Gesundheitsaspekte in den Vordergrund gespielt.

Lukas (2012: 9) meint: „Prävention ist in erster Linie Beschäftigung mit den Aspekten des Gelingens, die dem Misslingen überzuordnen sind“. Sie stellt dazu fest: „Will sie effizient sein, darf sie sich nicht darauf konzentrieren, bloß ihr bestes zur Vermeidung derartiger Risikofaktoren zu leisten, sondern muss parallel dazu dem schleichenden Schwund protektiver Faktoren in der Bevölkerung Einhalt zu gebieten versuchen.“ (ibid.). Diesen Ansatz, eine Entwicklung auf eine humane wie humanitäre Gesellschaft hin, erachte ich für sinnvoller als eine drogenfreie Gesellschaft. Völlige Abstinenz von

psychoaktiven Substanzen ist - wenn überhaupt – nur in einem totalitären System, in einem Zwangskontext erreichbar (vgl. Szasz, 2003). Für den Umgang mit Suchtkranken ist der akzeptierende Ansatz mit Beförderung von Lebenskompetenz und Resilienz, wie er von Beck (2004) und anderen vertreten wird, der einzig erfolgversprechende, weil menschenwürdige.

3.2. Cannabis-Präventionsprogramme

Nach Kraus et al. (2010) entwickelten 2009 29,8% der Cannabiskonsumenten eine substanzbezogene Störung. Daher richten sich Präventionsprogramme nicht ausschließlich auf Primärprävention, sondern auch auf Sekundär- und Tertiärprävention. Der Übergang zur Behandlung ist dabei mitunter fließend und nicht strikt trennbar. Wie in der Einleitung angeführt, werden hier nur Programme auf nationaler Ebene berücksichtigt, nicht jedoch Programme auf regionaler und kommunaler Ebene. Von den angeführten Präventionsprogrammen stammen 3 aus Deutschland und 2 aus der Schweiz. Aus Österreich sind beim EMCDDA nur Programme auf kommunaler und regionaler Ebene angeführt.

3.2.1. CANDIS

„Das CANDIS-Programm ist das erste verhaltenstherapeutisch-orientierte Entwöhnungsprogramm, das in Deutschland speziell für Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsenen mit problematischem Cannabiskonsum entwickelt und umfassend wissenschaftlich erprobt wurde“. (CANDIS, 2012).

Das Programm besteht aus drei Modulen, Motivationsförderung, kognitiv-behaviorale Therapie und psychosoziales Problemlösetraining. Zur Motivationsförderung werden Gesprächstechniken aus dem Motivational Interviewing verwendet, aber auch Psychoedukation wird explizit angewandt, da

in den entsprechenden Therapiesitzungen Wissen über Cannabis, Cannabiskonsum und das ECS vermittelt wird. Hauptsächlich geht es darum, den Entschluss zur Konsumreduktion resp. zum Konsumverzicht zu bestärken und aufrecht zu erhalten.

Mittels Elementen aus kognitiv-behavioralen Therapie sollen Coping-Strategien zum Umgang mit Suchtdruck erarbeitet und soziale Kompetenzen erweitert und die Haltung zum Cannabiskonsum modifiziert werden, im Sinne von Umwandlung negativer Kognitionen. Im psychosozialen Problemlösetraining sollen Kompetenzen entwickelt werden um auch andere Probleme außerhalb von Substanzkonsum zu bewältigen, z.B. berufliche oder Schulschwierigkeiten sowie soziale Beziehungen.

„Das Programm beginnt mit einem Erstgespräch, an das sich 10 Therapiesitzungen (à 90 Minuten) anschließen. Es finden Einzelgespräche mit einem Therapeuten statt, die sich über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten erstrecken. Charakteristisch für CANDIS sind zum einen die spezifischen Therapieinhalte, zum anderen die klar strukturierte Anleitung zur Veränderung und Behandlung der Cannabisproblematik.“ (CANDIS, 2012).

Das CANDIS-Programm (vgl. Hoch et al., 2011) enthält auch einen ausführlichen Informationsteil zu Cannabis, in dem explizit auf das ECS rekuriert wird. Allerdings wird ihm wenig Platz eingeräumt, der Schwerpunkt liegt – naturgemäß – auf den schädlichen Wirkungen des Cannabiskonsums. Mit seinem modularen und manualisierten Aufbau ist das Programm für Anwender leicht erlernbar. Zu allen Therapiesitzungen liegen Arbeitsblätter für BehandlerIn und KlientIn auf. Bei Bedarf können einzelne Module in modifizierter Form zusätzlich wiederholt werden. Insgesamt macht CANDIS einen vielversprechenden Eindruck und ist sicherlich für die Sekundär- und Tertiärprävention gut geeignet.

3.2.2. www.drugcom.de/ „Quit the shit“

“Mit drugcom.de betreibt die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) seit dem Sommer 2001 eine Internetplattform, die die Zielgruppe der drogenaffinen Jugendlichen und jungen Erwachsenen fokussiert. [...] Übergeordnetes Ziel von „drugcom.de“ ist es, junge Nutzerinnen und Nutzer über psychoaktive Substanzen, deren Wirkungen und Risiken zu informieren, eine (selbst-)kritische Einstellung zum Substanzkonsum zu fördern und ggf. eine Veränderung von Konsumverhalten zu unterstützen. Neben der Vermittlung einer Vielzahl von Informationen ist die Onlineberatung integraler Bestandteil der Präventionsstrategie der Website.“ (BZgA 2007b: 10)

Zentrales Anliegen von drugcom.de ist die Risikokompetenzentwicklung, was in allen Angeboten berücksichtigt werden soll. Dazu gibt es drei Zielebenen, Wissen, Einstellung und Verhalten. Für die Ebene Wissen bestehen die Ziele aus „Aufklärung über die Wirkungen und Risiken von Drogen und Drogenkonsum“, für die Ebene Einstellung aus „Förderung eines risikoarmen Umgangs mit psychoaktiven Substanzen“ und für die Ebene Verhalten aus „Förderung eines risikoarmen Umgangs mit psychoaktiven Substanzen, Förderung von Punktnüchternheit, mäßiger Konsum in tolerierten Situationen und Vermittlung von Kompetenzen zur Reduzierung oder zum Absetzen von Substanzen“ (BZgA 2007c: 12).

Dazu stellt die Website eine Reihe von Informationsangeboten zur Verfügung, so zu Alkohol, Cannabis, Extasy, Halluzinogene, Kokain, Nikotin, Opiate und Speed. Diese richten sich überwiegend an Konsumenten, aber es gibt auch Information für PräventionspraktikerInnen, wie z.B. die „Arbeitshilfe Cannabis“ (vgl. BZgA 2007a). Dazu kommen Wissens- und Selbsttest, Online- und email-Beratung, chat, sowie die Möglichkeit zur Teilnahme an einem Präventionsprogramm, derzeit für Alkohol und Cannabis. Die Website wird gut angenommen, 2005 hatte sie 678.801 Besucher (vgl. BZgA 2007c: 37)

„Quit the Shit“ ist ein internetbasiertes Beratungsprogramm der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und mit drugcom.de verknüpft. Es stellt sich wie folgt vor: „Ganz aufhören oder reduzieren? Im 50-Tage-Programm Quit the Shit unterstützt dich ein professionelles Beratungsteam individuell dabei, deinen Cannabiskonsum in den Griff zu kriegen. Die Teilnahme ist kostenlos und anonym.“ (vgl. Quit the Shit, 2012). Unter der Rubrik „Wissenswertes“ wird dann darauf hingewiesen, dass die bereitgestellten Informationen den Konsumenten bei der Konsumreduktion resp. - verzicht unterstützen sollen, jedoch eine individuelle Beratung nicht ersetzen. Der nachfolgende Informationsteil ist in drei Punkte gegliedert, „Vorbereitung“, „Der Anfang“ und „Der Weg“.

Zu jedem der angeführten Punkte finden sich dann ausführliche Erläuterungen, die auch als pdf downloadbar sind. Das Programm selbst beginnt mit einer Eingangsbefragung (online), gefolgt von einem chat mit einer/m BeraterIn, in dem die Ziele des Ratsuchenden erörtert werden. Der/die TeilnehmerIn führt nun über 50 Tage ein Konsumtagebuch, es werden Übungen für ihn/sie freigeschaltet und es steht ein Forum zum Austausch mit anderen Teilnehmern zur Verfügung. Den Abschluss bildet wieder ein chat mit einer/m BeraterIn. Zudem erfolgt eine Nachbefragung am Ende des Programms sowie nach 3 und 6 Monaten. Weiters finden sich auch Erfahrungsberichte anderer TeilnehmerInnen.

Drugcom.de ist die wohl umfangreichste wie umfassendste Site zu Drogen im deutschsprachigen Raum. Die bereitgestellten Informationen werden laufend aktualisiert und erweitert, sie sind meist auch einfach downloadbar. Mit der expliziten Ausrichtung auf Risikokompetenz und der recht gelungenen Umsetzung entsprechen drugcom.de und „Quit the Shit“ den Anforderungen an ein zeitgerechtes Präventionsprogramm, das überdies alle Präventionsebenen abdeckt. Dass die Site nicht nur illegale Drogen behandelt, sondern auch legale ist ein weiteres Plus. Ist sie auch vorwiegend an Konsumenten gerichtet, so finden auch PraktikerInnen vielfältige nützliche Informationen.

3.2.3. FreD – Frühintervention bei erstauffälligen Drogenkonsumenten

„Das Modellprojekt »FreD« richtet sich an Jugendliche, Heranwachsende sowie junge Erwachsene, die mit Drogen experimentieren und/oder illegale Drogen konsumieren und dabei strafrechtlich (polizeilich) auffällig geworden sind, **ohne** bereits in ihrem Konsum eine Abhängigkeit entwickelt zu haben. Der Schwerpunkt liegt bei den 14 - 21-Jährigen; aber auch junge Erwachsene bis zum 25. Lebensjahr werden mit einbezogen.“ (vgl. Landesverband Westfalen Lippe (LWL) 2002: 4)

„Wie schon aufgezeigt, werden in dem Bundesmodellprojekt »FreD« erstauffällige Drogenkonsumentinnen und –konsumenten zu einer konstruktiven Auseinandersetzung bezüglich ihres Umgangs mit Drogen und der damit verbundenen Lebensweise angeregt. Es kommt darauf an, ins Gespräch zu kommen, die Betroffenen zu informieren, zur persönlichen Auseinandersetzung zu motivieren und Einstellungs- und Verhaltensänderungen zu initiieren.

Dies soll durch eine freiwillige Teilnahme an einem gegliederten Kurz-Interventions-Angebot erfolgen, [...] „(LWL 2002: 7).

Die Intervention wird von Präventions- bzw. Drogenhilfefachkräften durchgeführt und findet in den Räumlichkeiten der Jugend- oder Drogenhilfe statt. Einem Intake-Gespräch folgen 4 Abende à 2 Stunden oder 2 Nachmittage à 4 Stunden in Kleingruppen innerhalb von 4 bis 8 Wochen.

Die Interventionsmaßnahme als solche folgt einem bestimmten Ablauf, der wie folgt beschrieben wird (FreD 2012):

? **Anlass**

Ein Jugendlicher ist damit aufgefallen in unangemessener Form, Alkohol oder illegale Drogen konsumiert zu haben. Die Einrichtung, der der Jugendliche aufgefallen ist, stellt den Kontakt zur örtlichen FreD-Organisation her.

? **Kontaktaufnahme**

Der Jugendliche nimmt von sich aus oder auf Weisung Kontakt mit dem FreD-Kursleiter auf.

? **Intake-Gespräch**

In einem Einzelgespräch zwischen Kursleiter und Jugendlichen geht es darum, dessen Situation zu ergründen sowie Hemmungen ab- und Vertrauen in die Maßnahme aufzubauen.

? **FreD-Kurs**

Gemeinsam mit fünf- bis zehn weiteren auffällig Gewordenen nimmt der Jugendliche dann am Konsum-Reflexionskurs teil. Dieser dauert acht Stunden und verteilt sich auf zwei bis vier Abende. Bis zu zwei Kursleiterinnen und -leiter begleiten den Kurs.

? **Bescheinigung**

Nach dem Kurs erhält der Jugendliche eine Teilnahmebescheinigung. Ob diese an die Einrichtung, die den Kontakt zu FreD hergestellt hat, weitergereicht wird, wird fallweise entschieden.

„Vor ihrer polizeilichen Erstauffälligkeit hatten fast alle Teilnehmer Cannabis konsumiert (95,8 %).“ (LWL n. A. a: 1) Auch nachher blieb Cannabis die meistkonsumierte illegale Droge. Daher wird im Modul Stoffkenntnisse insbesondere auf Cannabis eingegangen. Auch: „Insgesamt nahmen substanz- bzw. konsumspezifische Inhalte einen breiten Raum ein. Im Sinne einer „Kommunikation über Drogen“ ... lag der Fokus auf der Vermittlung substanzspezifischer Informationen wie bspw. Wirkungsweise und Risiken sowie auf Einstellungen und Verhalten im Hinblick auf den Konsum illegaler Drogen.“ (LWL n. A. a: 46). In der Nachbefragung (LWL n. A. b: 38) gibt die Hälfte der Befragten (50,0 %) „an, nach der Teilnahme an der Frühintervention keine illegalen Drogen mehr konsumiert zu haben. Knapp jeder Dritte hat weniger als vor der Intervention konsumiert, sodass bei 82,7 % der Befragten ein positiver konsumbezogener Effekt festzustellen ist.“

In der Darstellung von FreD sind die ausführlicheren und umfangreicheren Originalzitate unentbehrlich um den immanenten Zynismus des Programms aufzuzeigen, der sich im Terminus „Freiwilligkeit“ manifestiert. Natürlich haben

die Teilnehmer theoretisch die Möglichkeit die Alternative zur Weisung zu wählen, aber dies als Freiwilligkeit zu bezeichnen, empfinde ich als blanken Hohn. FreD ist eine Zwangsmaßnahme und daher sind die berichteten Erfolgsquoten auch sehr fragwürdig, im Sinne von sozial erwünschten Antworten.

3.2.4. supra-f

„supra-f war ein Interventions- und Forschungsprogramm des BAG zur Suchtprävention bei gefährdeten Jugendlichen in der Schweiz. Es entstand Ende der 90er Jahre im Rahmen des Massnahmenpaketes des Bundes zur Verminderung der Drogenprobleme in der Schweiz und dauerte bis 2008.“ (infodrug 2009)

Das Programm wurde zur Sekundärprävention entwickelt und sollte bestehende Primärpräventionsprogramme ergänzen. Zielgruppe sind gefährdete Jugendliche. Über sozialpädagogische und psychologische Interventionen sollen Jugendliche in ihren Lebenssituationen stabilisiert werden. Neben einer Verbesserung der psychischen Befindlichkeit soll auch eine Verringerung des Substanzkonsums erzielt werden. Das Programm sollte dazu führen, dass die Jugendlichen Schul- oder Berufsausbildung wieder bewältigen.

„Nach einer 4 jährigen, vom Bund unterstützten Aufbau- und Entwicklungsphase (2000 - 2003) gingen die 12 supra-f Jugendprogramme 2004 ganz in kommunale, regionale oder private Trägerschaften über. Seither sind sie Teil der lokalen präventiven Versorgung für solche Jugendliche, die in ihrer gesunden Entwicklung gefährdet sind.“ (infodrug 2009)

Das Programm nimmt die soziale Ausgangslage als Basis für eine Risiko- bzw. Gefährdungsbeurteilung. Dann werden internale (Depression, Ängstlichkeit) und externale (aggressives, antisoziales Verhalten, soziale und Aufmerksamkeitsprobleme, Hyperaktivität) und Substanzkonsum erhoben und

die Jugendlichen ihrem Risikoprofil entsprechend den Interventionsgruppen zugeordnet. Je nach Zentrum erfolgt eine unterschiedlich intensive Betreuung über 6 Monate hinweg, in der Schulleistungen, soziale und kognitive Kompetenzen gefördert werden. In der Evaluierung zeigt sich eine deutliche Reduktion von Alkohol-, Tabak – und Cannabiskonsum. Den Kern bildet das Interventionsprogramm VIVA, verhaltenstherapeutisch orientiert und modular aufgebaut. „VIVA arbeitet in geschlechtsspezifischen Gruppen von 6 bis 8 Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Das Programm umfasst 9 Sitzungen zu 90 Minuten in wöchentlichem Abstand, gefolgt von einer Auffrischungssitzung nach 3 Monaten.“ (BAG 2008b: 47). Die Module sind Selbstregulation Entspannung, Positive Aktivitäten, Umgang mit schwierigen Stimmungen, Umgang mit Gedanken und Risikoverhalten. Das Modul Risikoverhalten kann um problemspezifische Module wie Cannabiskonsum ergänzt werden.

Mit supra-f hat die Schweiz einen Schritt in die (für mich) richtige Richtung gemacht. Wenn im Programm von Konsumreduktion die Rede ist und nicht von Abstinenz, dann kann man durchaus von akzeptierender Drogenarbeit sprechen. Auch Lebenskompetenzförderung und Resilienz finden sich darin. Weniger gut finde ich die beschränkende Zielsetzung auf Schul- und Berufsausbildung. Ein Schritt weiter auf eine umfassende, ganzheitliche Lebenskompetenz wäre kein Fehler gewesen.

3.2.5. www.i-cut.ch

Die Seite informiert eigenen Angaben zu Folge „über einen Rauchstoppkurs, der extra für Personen, die täglich rauchen und ausserdem regelmässig Cannabis konsumieren, entwickelt wurde“. Sie postuliert, dass es sinnvoll ist gleichzeitig mit Rauchen und Cannabiskonsum aufzuhören. Zielgruppe sind Personen zwischen 20 und 65 Jahren, die mindestens 5 Zigaretten täglich rauchen und im Durchschnitt mindestens wöchentlich Cannabis konsumieren. Diese können sich über die Seite zu einem Informationsabend anmelden, bei dem sie sich entscheiden können, ob sie an dem kostenlosen Rauchstoppkurs

teilnehmen möchten. Der Kurs besteht aus 6 Gruppensitzungen zu 1,5 – 2 Stunden, die über 6-8 Wochen hinweg durchgeführt werden. Zudem wird in Ausnahmefällen die Möglichkeit einer einmaligen Einzelberatung und ein unverbindliches Nachtreffen angeboten.

i-cut.ch sehe ich mehr als Negativbeispiel. Die Tatsache allein, dass ein Programm im Internet auffindbar ist, macht es noch nicht attraktiv. Der Informationsgehalt ist sehr spärlich, und der Besucher wird schnell aufgefordert sich unter Angabe seiner email-Adresse zu einem Informationsabend anzumelden. Ob sich damit Sekundär- resp. Tertiärprävention erreichen lässt, ist für mich fragwürdig, da der Ansatz sehr hochschwellig ist und die Homepage als solche sich nicht sehr ansprechend darstellt. Die Evaluation des Programms ist derzeit noch ausständig.

4. Diskussion

Präventionsprogramme beinhalten auch einen Informationsteil zu der Substanz, auf die sie gerichtet sind. So stellt drugcom.de umfangreiches Informationsmaterial zu Cannabis zur Verfügung. Auch Programme wie CANDIS, FreD, supra-f sowie i-cut bieten cannabisbezogene Informationen, in geringerem Ausmaß. Diese Informationen beziehen sich jedoch überwiegend auf die Wirkung von Cannabis und die – möglichen – Auswirkungen von Cannabiskonsum. Für die Risikokompetenzentwicklung sind diese Informationen ebenso hilfreich wie notwendig. Doch sie erklären nur, wie Cannabis wirkt, nicht aber warum.

Das Warum erschließt sich nur aus einem Verständnis des ECS. Doch zum ECS werden – wenn überhaupt – nur spärliche Informationen bereitgestellt. Bei drugcom.de findet sich das ECS erstaunlicherweise nicht explizit. Forschungsergebnisse zum ECS werden vielfach dargestellt, jedoch als Wirkung von Cannabiskonsum kontextualisiert, auf das ECS als solches wird nicht rekurriert. CANDIS hingegen beinhaltet einen sehr kurzen Informationsteil über das ECS (Hoch et al., 2011: 11-13), während FreD, supra-f und i-cut ganz ohne Informationen zum ECS auskommen.

Manchen Menschen mag es genügen zu wissen, wie Cannabis wirkt und welche Folgewirkungen es haben kann. Viele würden aber auch gerne wissen, warum es eben so und nicht anders wirkt. Das Warum ist ebenfalls ein wichtiger Baustein in der Risikokompetenzentwicklung, der bisher zu wenig berücksichtigt wurde. Denn so wichtig das Wie ist, auf sich allein reduziert hat es einen belehrenden Beigeschmack und eine immanente generalpräventive Komponente. In Verbindung mit dem Warum jedoch ist es ein Appell an die Mündigkeit und Eigenverantwortlichkeit, womit Risikokompetenzentwicklung eigentlich erst befördert wird. Wie kann das nun bezogen auf Cannabis und das ECS aussehen? Im Folgenden dazu einige Möglichkeiten:

Dass Cannabis Psychosen auslösen kann, gilt inzwischen als gesichert. Large et al. (2011) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass Cannabiskonsum mit einem früheren Beginn der psychotischen Erkrankung verbunden ist. Auf sich allein gestellt kommt dieser Feststellung eher ein generalpräventiver Charakter dazu. Doch der Abschreckungseffekt hält sich evidentermaßen sehr in Grenzen.

Die psychotische Wirkung von THC kommt dadurch zu Stande, dass es CB1-Rezeptoren besetzt, was zu einer erhöhten Aktivität dopaminergener Neurone führt (vgl. D'Souza et al., 2009), und wird durch eine genetische Vulnerabilität verstärkt (vgl. Ho et al., 2011). Nach Heng et al. (2011) spielt auch das Einstiegsalter eine Rolle, da Cannabiskonsum die Entwicklung limbischer und sensomotorischer Bahnen beeinflusst.

THC induziert sowohl schizophrenieähnliche Positivsymptome als auch Negativsymptome sowie kognitive Beeinträchtigungen. Bei Gesunden sind diese vorübergehend, bei Erkrankten tragen sie zur Verschlechterung bei (vgl. D'Souza et al, 2009).

„Kiffen macht hungrig“ oder „Cannabis wirkt appetitanregend“ ist fast schon Allgemeinwissen. Aber wieso wirkt es so? Aktivierung der CB1-Rezeptoren im Darm führt zu vermehrter Zufuhr fettreicher Nahrung (vgl. Izzo et al., 2009; DiPatrizio et al., 2011). Ebenso führt die Aktivierung von CB1-Rezeptoren im Nucleus accumbens, dem „Belohnungssystem“, durch THC zu vermehrter Nahrungsaufnahme (vgl. Berridge et al., 2010). Somit müsste es eigentlich heißen „Kiffen macht dick“! Insbesondere Diabetiker sollten diesem Umstand Rechnung tragen, da dadurch ein hohes Risiko für Hyperglykämie besteht.

THC führt akut kurzfristig zu einem Anstieg des Blutdrucks, langfristig zu einer Senkung des Blutdrucks und der Herzrate. Eine Selbstbehandlung der Hypertonie ist aber äußerst fragwürdig, da der gleiche Effekt mit Cannabidiol erreicht werden kann, ohne psychotrope Wirkung (vgl. Cunho et al., 2011).

Diesen Aspekt gilt es besonders bei Menschen mit Störungen des kardiovaskulären Systems zu berücksichtigen.

Die manchmal auftretende aphrodisierende Wirkung von Cannabis liegt in der starken Involvierung des ECS in die Reproduktion begründet. Dabei spielt sowohl die gonadotrope Wirkung des ECS im Hypothalamus (vgl. Farkas et al., 2010) als auch seine Interaktion in der Amygdala und Hippocampus (vgl. Salamon et al., 2005) eine Rolle. Wissenschaftlich nachgewiesen ist dieser Effekt allerdings nur bei Frauen, bei Männern reduziert THC die Kopulationshäufigkeit (vgl. Wang et al., 2009). THC reduziert zudem auch die Zeugungsfähigkeit bei Männern und die Empfängnisfähigkeit bei Frauen, jedoch nicht so stark als dass es als Kontrazeptivum eingesetzt werden kann (vgl. Wang et al., 2009).

Im Hippocampus reguliert das ECS die neuronale Plastizität (vgl. Nissen et al., 2010). Hippocampale neuronale Plastizität ist die neuronale Grundlage des Lernens (vgl. Whitlock et al., 2006). Fan et al. (2010) konnten zeigen, dass THC die neuronale Plastizität beeinträchtigt. Damit ist verständlich, wie und wieso Cannabiskonsum zu reduzierten Lernleistungen führt. Nachdem immer Jugendliche und junge Erwachsene ein Clearing oder Beruf coaching benötigen, wäre es sinnvoll auch in diesem Setting nach Cannabiskonsum zu fragen. Gerade in der Adoleszenz ist das ECS durch die hohe CB1-Rezeptordichte besonders für Störungen anfällig (vgl. Verdurand et al., 2011; Viveros et al., 2012). Starker Cannabiskonsum bei Jugendlichen geht mit einer Verminderung des Intelligenzquotienten einher, reduzierten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen (Meier et al., 2012). Zweifellos ein Aspekt, den es in diesem Kontext zu berücksichtigen gilt.

Der von Malone et al. (2010) beschriebene neuronalen Entwicklungshemmung kommt in der Präventionsarbeit eine essentielle Bedeutung zu, wenngleich auch mehr für die PraktikerInnen. Der präfrontale Kortex spielt eine wesentliche Rolle beim vernünftigen Denken (vgl. Barbey & Patterson, 2011), vorausschauendem Planen (vgl. Rosenberg-Katz et al., 2012), moralischen

Überlegungen und sozialem Verhalten (vgl. Raine & Young, 2006) sowie der Selbstkontrolle (vgl. Gansler et al., 2011). Bei Früheinsteigern kann dies nun dazu führen, dass nicht ein junger Erwachsener vor dem/r BeraterIn sitzt, sondern ein pubertierender 14-jähriger im Körper eines jungen Erwachsenen mit einem entsprechend reduzierten Einsichtsvermögen und erhöhtem Risikoverhalten. Was auch das eine oder andere „Therapieversagen“ zu erklären vermag. Den erst im Wissen um die geistige Entwicklung und seelische Reifung kann eine adäquate Hilfestellung angeboten werden.

Dieser Aspekt sollte auch bei der Therapieplanung resp. Zielsetzung berücksichtigt werden. Die Nachreifung, die bei Konsumverzicht oder starker Konsumreduktion biologisch durchaus möglich ist, braucht Zeit, viel Zeit. Wenn zu viel zu früh verlangt oder eingefordert wird, ist das Scheitern der Intervention de facto schon rein physiologisch determiniert. Daher ist es angebracht, das Wissen um das ECS in die Therapiegestaltung mit einfließen zu lassen. Eine erfolgreiche Langzeitbegleitung ist sinnvoller – und letztlich dennoch kostengünstiger – als erzwungene Kurzinterventionen, die am Menschsein selbst scheitern müssen.

Das gabaerge System ist das wichtigste inhibitorische Neurotransmittersystem im menschlichen Körper, das glutamaterge System das wichtigste exzitatorische. Beide werden über das ECS reguliert, quasi aufeinander abgestimmt. Freund (2011) meint: Wenn man die Aktivität des ECS auf einem Radarschirm darstellen könnte, würde bei Endocannabinoiden ab und an ein roter Punkt aufleuchten. Bei Exocannabinoiden [wie THC, R. F.] wäre der ganze Bildschirm durchgehend rot. Exocannabinoide bringen also quasi das ECS außer Takt, was zu einer vermehrten oder reduzierten Freisetzung anderer Neurotransmitter führt. Als Folge können sich dann psychische Erkrankungen wie Angst, Depression oder Psychosen bilden, wenn diese mit der gestörten Neurotransmitterwirkung in Zusammenhang stehen.

Zwei weitere Entwicklungen geben Grund zur Besorgnis, die Verwendung synthetischer Cannabinoide und Neuzüchtungen mit einem besonders hohen

THC-Gehalt. In den letzten Jahren kamen zunehmend mit synthetischen Cannabinoiden versetzte Kräutermischungen, „Spice“, auf den Drogenmarkt (vgl. EMCDDA, 2009). Nach Fattore und Fratta (2011) wurden bisher über 140 verschiedene Spice-Varianten identifiziert, die eine Δ^9 -THC-ähnliche Wirkung entfalten. Über deren Pharmakologie, Toxikologie und Sicherheit ist jedoch so gut wie nichts bekannt. Durch ihre chemische Struktur entfalten sie ihre Wirkung überwiegend über CB1-Rezeptoren, aber auch CB2-Rezeptoren. Diese Substanzen wurden entweder gar nicht oder nur im Tierversuch getestet. Wie sie im Menschen wirken, ist gänzlich unbekannt. Wenn man nun die vielfältigen Funktionen des ECS berücksichtigt, wird deutlich, welches hohe Risiko seine unkontrollierte Manipulation darstellt. Dies ist umso wichtiger, als dass Spice von KonsumentInnen als „sichere Droge“ betrachtet wird (vgl. Fattore und Fratta, 2011).

Die EMCDDA (2004, 2012) berichtet über die zunehmende Potenz von Marihuana, besonders in Neuzüchtungen aus den Niederlanden. Mitte der 80er enthielt Marihuana zwischen 0,9 und 12,2% THC, 2009 zwischen 0,1 und 40%; Neuzüchtungen („Skunk“) kommen durchschnittlich auf 30%, können aber bis zu 41% erreichen (zum Vergleich: medizinisches Cannabis enthält ca. 18%). Ob und inwiefern sich der veränderte THC-Gehalt auf Konsummuster und -folgen auswirkt, ist derzeit noch offen. Ausgehend von den Wirkmechanismen des ECS ist jedoch anzunehmen, dass eine gesteigerte Dosiszufuhr auch mit gesteigerten Wirkungen einhergeht, also eine Risikoerhöhung darstellt.

Die angeführten Beispiele sind mehr als Anregung gedacht und bilden keinesfalls das gesamte Spektrum der Möglichkeiten ab. Es wurden einige in der Präventionsarbeit häufig vorkommende Punkte aufgegriffen, um die Bedeutung des ECS und die Wissensvermittlung darüber für die Präventionsarbeit aufzuzeigen. Allein aus der vorliegenden, stark komprimierten und reduzierten Darstellung lassen sich unschwer weitere Argumente bilden, was jedoch niemand von einer vertiefenden Auseinandersetzung mit dem ECS abhalten soll.

Die naheliegendste Möglichkeit das ECS in die Prävention zu integrieren bilden wohl Programme mit einer Ausrichtung auf Risikokompetenzentwicklung oder „harm reduction“. „safer use“ mag politisch nicht populär sein, ist jedoch der einzig sinnvolle Weg. Verbote und Sanktionen sind erwiesenermaßen nicht zielführend, wie die Prävalenzraten (siehe Einleitung) eindeutig belegen. Für Cannabis wird vernünftiges und verantwortungsvolles Handeln durch die beschriebenen Wirkmechanismen und den sich daraus ergebenden Konsequenzen zwar erschwert, aber nicht verunmöglicht. Exocannabinoide beeinflussen oder beeinträchtigen so manche Körperfunktion und Hirnleistung, aber sie bringen sie nicht zum Erliegen.

Auch in andere Präventionsformen (vgl. Uhl, 2003, 2007; Uhl & Gruber, 2004) lassen sich Informationen über das ECS integrieren. Hier obliegt es den PraktikerInnen eine situativ adäquate Auswahl zu treffen. Denn bei aller Gemeinsamkeit ist doch jede(r) KlientIn oder PatientIn einzigartig mit ganz individuellen Problemstellungen und Bedürfnissen.

5. Literatur

Abel E. (1980). *Marijuana: The First 12,000 Years*. Plenum Press: New York

Agrawal N., Pacher P., Tegeder I., Amaya F., Constantin C. E., Brenner G. J., Rubino T., Michalski C. W., Marsicano G., Monory K., Mackie K., Marian C., Batkai S., Parolaro D., Fischer M. J., Reeh P., Kunos G., Kress M., Lutz B., Woolf C. J. Kuner R. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 10(7), 870-9

Albayram O., Alfernik J., Pitsch J., Pivanova A., Neitzert K., Poppensieker K., Mauer D., Michel K., Legler A., Becker A., Monory K., Lutz B., Zimmer A., Bilkei-Gorza A. (2011). Role of CB1 cannabinoid receptors on GABAergic neurons in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(27), 11256-61

Allen K. L., Waldvogel H. J., Glass M., Faull R. L. (2009). Cannabinoid (CB(1)), GABA(A) and GABA(B) receptor subunit changes in the globus pallidus in Huntington's disease. *J Chem Neuroanat* 37(4), 266-81

Alpini G., DeMorrow S. (2009). Changes in the endocannabinoid system may give insight into new and effective treatments for cancer. *Vitam Horm* 81, 469-85

Anand P., Whiteside G., Fowler C. J., Hohmann A. G. (2009). Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev.* 60 (1), 255–266

Anand U., Otto W. R., Sanchez-Herrera D., Facer P., Yiangou Y., Korchev Y., Birch R., Benham C., Bountra C., Chessell I.P. et al. (2008) Cannabinoid receptor CB2 localisation and agonist-mediated inhibition of capsaicin responses in human sensory neurons. *Pain* 138, 667–680

Atwood B.K., Mackie K. (2010). CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol* 160, 467–479

Bab I., Zimmer A., Melamed E. (2009). Cannabinoids and the skeleton: from marijuana to reversal of bone loss. *Ann Med* 41(8), 560-7

Barbey A. K., Patterson R. (2011). Architecture of Explanatory Inference in the Human Prefrontal Cortex. *Front Psychol* 2, 162

Barrero F. J., Ampuero I., Morales B.; Vives F., de Dios Luna Del Castillo J., Hoenicka J., García Yébenes J. (2005) Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (*CNR1*). *Pharmacogenomics J.* 5, 135–141

- Barutta F., Piscitelli F., Pinach S., Bruno G., Gambino R., Rastaldi M. P., Salvidio G., Di Marzo V., Cavallo Perin P., Gruden G. (2011). Protective role of cannabinoid receptor type 2 in a mouse model of diabetic nephropathy. *Diabetes* 60(9), 2386-96
- Basavarajappa B.S. (2007). Critical enzymes involved in endocannabinoid metabolism. *Protein Pept Lett* 14(3), 237-46
- Bátkai S., Pacher P. (2009). Endocannabinoids and cardiac contractile function: pathophysiological implications. *Pharmacol Res* 60(2), 99-106
- Battista N., Di Tommaso M., Bari M., Maccarone M. (2012). The endocannabinoid system: an overview. *Front Behav Neurosci* 6:9
- Beck A. (2004). Prävention und Akzeptanz – zwei unvereinbare Ansätze der Drogenarbeit. Magisterarbeit an der Erziehungswissenschaftlichen Fakultät der Universität Leipzig
- Benyamina A., Kebir O., Blecha L.; Reynaud M., Krebs M. O. (2010). *CNR1* gene polymorphisms in addictive disorders: a systematic review and a meta-analysis. *Addict. Biol.*16(1), 1-6
- Berridge K. C., Ho C. Y., Richard J. M., DiFeliceantonio A. G. (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res* 1350, 43-64
- Bifulco M-, Malfitano A. M., Pisanti S., Laezza C. (2008). Endocannabinoids in endocrine and related tumours. *Endocr Relat Cancer* 15(2), 391-408
- Blednov Y. A., Cravatt B. F., Boehm S. L., Walker D., Harris R. A. (2007). Role of Endocannabinoids in Alcohol Consumption and Intoxication: Studies of Mice Lacking Fatty Acid Amide Hydrolase. *Neuropsychopharmacology* 32, 1570–1582
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.) (2006). Prävention bei gefährdeten Jugendlichen. *Publikationsreihe Was haben wir gelernt*. Bern: BAG
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.) (2008a). Veränderungen im Cannabiskonsum 2004 bis 2007. Ergebnisse des schweizerischen Cannabismonitorings. Bern: BAG
- Bundesamt für Gesundheit (BAG) (Hrsg.) (2008b). *10 Jahre supra-f. Erkenntnisse und Folgerungen der Frühintervention*. *Publikationsreihe Was haben wir gelernt*. Bern: BAG

- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg.) (2007a). Der Cannabiskonsum von Jugendlichen als Herausforderung für die pädagogische Arbeit
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg.) (2007b). Neue Wege in der Prävention des Drogenkonsums. Onlineberatung am Beispiel von drugcom.de. Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung, Band 31. Köln: BZgA
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg.) (2007c). Drugcom.de – Modellhafte Suchtprävention im Internet. Jahres- und Evaluationsbericht 2005. Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung, Band 32. Köln: BZgA
- Cable J. C., Tan G. D., Alexander S. P., O'Sullivan S. E. (2011). The activity of the endocannabinoid metabolising enzyme fatty acid amide hydrolase in subcutaneous adipocytes correlates with BMI in metabolically healthy humans. *Lipids Health Dis* 10, 129
- Caillé S., Alvarez-Jaimes L., Polis I., Stouffer D. G., Parsons L. H. (2007). Specific Alterations of Extracellular Endocannabinoid Levels in the Nucleus Accumbens by Ethanol, Heroin, and Cocaine Self-Administration. *J. Neurosci.* 27(14), 3695–3702
- Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Grudell A., Busciglio I., Burton D., Baxter K., Ryks M., Zinsmeister A. R. (2008). Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility, and sensation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294(1), G13-9
- Campolongo P., Trezza V., Ratano P., Palmery M., Cuomo V. (2011). Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents. *Psychopharmacology (Berl)* 214(1), 5-15
- CANDIS: <http://www.candis-projekt.de/> am 14.01.2012
- Capasso A., Gallo C. (2009). Molecules Acting on CB1 Receptor and their Effects on Morphine Withdrawal In Vitro. *Open Biochem J.* 3, 78-84
- Carey M. R., Myoga M. H., McDaniels K. R., Marsicano G., Lutz B., Mackie K., Regehr W.G. (2011). Presynaptic CB1 receptors regulate synaptic plasticity at cerebellar parallel fiber synapses. *J Neurophysiol* 105(2), 958-63
- Caterina M. J., Schumacher M. A., Tominaga M., Rosen T. A., Levine J. D., Julius D. (1997) The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816–824

- Chabloz J. M., Gervasoni J.P., Arnaud S., Dubois-Arber F., Vuille J., Killias M. (2010). Monitoring de la problématique du cannabis en Suisse: étude sentinelle 2004-2009 = Monitoring der Cannabisproblematik in der Schweiz: Sentinella-Studie 2004-2009 = Monitoraggio della problematica della canapa in Svizzera: studio Sentinella 2004-2009. Lausanne: Institut universitaire de médecine sociale et préventive; Institut de criminologie et de droit pénal de l'Université de Lausanne. (*Raisons de Santé*, 162b)
- Chavarria-Siles I., Contreras-Rojas J., Hare E.; Walss-Bass C., Quezada P., Dassori A., Contreras S., Medina R., Ramírez M., Salazar R., Raventos H., Escamilla M. A. (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (*CNR1*) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 147, 279–284
- Cippitelli A., Astarita G., Duranti A., Caprioli G., Ubaldi M., Stopponi S., Kallupi M., Sagratini G., de Fonseca F. R., Piomelli D., Ciccocioppo R. (2011). Endocannabinoid Regulation of Acute and Protracted Nicotine Withdrawal: Effect of FAAH Inhibition. *PLoS ONE* 6(11): e28142
- Clapper J. R., Moreno-Sanz G., Russo R., Guijarro A., Vacondio F., Duranti A., Tontini A., Sanchini S., Sciolino N. R. (2010). Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci* 13(19), 1265-70
- Connelly W. M., Baggott M. J. (2009). Role of endocannabinoids in 5-HT₂ receptor-mediated effects. *J Neurophysiol* 101(1), 5-7
- Cooper Z. D., Haney M. (2010). Opioid antagonism enhances marijuana's effects in heavy marijuana smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 211(2), 141-8
- Corbillé A. G., Valjent E., Marsicano G., Ledent C., Lutz B., Hervé D., Girault J. A. (2007). Role of Cannabinoid Type 1 Receptors in Locomotor Activity and Striatal Signaling in Response to Psychostimulants. *J. Neurosci.* 27(26), 6937– 6947
- Corrigan D. (2008). The pharmacology of cannabis: issues for understanding its use. In: EMCDDA (Hrsg.). A cannabis reader: global issues and local experiences. Monograph series 8., volume 1, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lisbon
- Cravatt B.F., Giang D.K., Mayfield S.P., Boger D.L., Lerner R.A., Gilula N. B. (1996). Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 384, 83-87
- Cravatt B.F., Demarest K., Patricelli M.P., Bracey M.H., Giang D.K., Martin B. R., Lichtman A.H. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced

endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 9371-9376

- Crippa J. A., Derenusson G. N. , Chagas M. H., Atakan Z., Martín-Santos R., Zuardi A. W., Hallak J.E. (2012). Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J* 9(1):7
- Cristino L., de Petrocellis L., Pryce G., Baker D., Guglielmotti V., Di Marzo V. (2006). Immunohistochemical localization of cannabinoid type 1 and vanilloid transient receptor potential vanilloid type 1 receptors in the mouse brain. *Neuroscience* 139, 1405–1415
- Crosby K. M., Bains J. S. (2012). The intricate link between glucocorticoids and endocannabinoids at stress-relevant synapses in the hypothalamus. *Neuroscience* 204, 31-7
- Cunha P., Romão A. M., Mascarenhas-Melo F., Teixeira H. M., Reis F. (2011). Endocannabinoid system in cardiovascular disorders - new pharmacotherapeutic opportunities. *J Pharm Bioallied Sci.* 3(3), 350–360
- D'Argenio G., Valenti M., Scaglione G., Cosenza V., Sorrentini I., Di Marzo V. (2006). Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *FASEB J* 20(3), 568-70
- De Novellis V., Vita D., Gatta L., Luongo L., Bellini G., De Chiaro M., Marabese I., Siniscalco D., Boccella S., Piscitelli F., Di Marzo V., Palazzo E., Rossi F., Maione S. (2011) The blockade of the transient receptor potential vanilloid type 1 and fatty acid amide hydrolase decreases symptoms and central sequelae in the medial prefrontal cortex of neuropathic rats. *Mol Pain.* 7:7
- D'Eon T. M., Pierce K. A., Roix J. J., Tyler A., Chen H., Teixeira S. R. (2008). The Role of Adipocyte Insulin Resistance in the Pathogenesis of Obesity-Related Elevations in Endocannabinoids. *Diabetes* 57, 1262–1268
- De Petrocellis L., Cascio M. G., Di Marzo V. (2004). The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol* 141(5), 765–774
- Diana M. (2011). The dopamine hypothesis of drug addiction and its potential therapeutic value. *Front. Psychiatry* 2:64. doi: 10.3389/fpsyt.2011.00064
- Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung (Hrsg.) (2011). Drogen- und Suchtbericht 2011

- Di Marzo V. (1999). Biosynthesis and inactivation of endocannabinoids: relevance to their proposed role as neuromodulators. *Life Sci* 1999, 65, 645-655
- Di Marzo V. (2008). The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 51, 1356–1367
- Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L. (2004). The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 3, 771-784
- Di Marzo V., Izzo A. A. (2006). Endocannabinoid overactivity and intestinal inflammation. *Gut* 55(10), 1373-6
- Di Marzo V., DePetrocellis, L. (2010). Endocannabinoids as regulators of transient receptor potential (TRP) channels: a further opportunity to develop new endocannabinoid-based therapeutic drugs. *Curr.Med.Chem.* 17, 1430–1449
- DiPatrizio N. V., Astarita G., Schwartz G., Li X., Piomelli D. (2011). Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. *Proc Natl Acad Sci U SA* 108(31), 12904-8
- Dinh T.P., Freund T.F., Piomelli D. (2002). A role for monoglyceride lipase in 2-arachidonoylglycerol inactivation. *Chem Phys Lipids* 121, 149-158
- D'Souza D. C., Sewell R. A., Ranganathan M. (2009). Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259(7), 413-31
- Eggen S. M., Hashimoto T., Lewis D. A. (2008). Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 65(7), 772-84
- Elefteriou F. (2008). Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys.* 473(2), 231-236
- El-Talatini M. R., Taylor A. H., Elson J. C., Brown L., Davidson A. C., Konje J. C. (2009). Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary. *PLoS One* 4(2): e4579
- EMCDDA (2004). EMCDDA Insights – An overview of cannabis potency in Europe. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities
- EMCDDA (2009). Thematic paper — Understanding the ‘Spice’ phenomenon. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities

- EMCDDA (2012). Cannabis production and markets in Europe. Insights Series No 12. Luxembourg: Publications Office of the European Union
- Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M., Gorzelniak K., Janke J., Batkai S., Pacher P., Harvey-White J., Luft F. C., Sharma A. M., Jordan J. (2005). Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes* 54, 2838–2843
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): <http://www.emcdda.europa.eu/index.cfm> am 16.01.2012
- Fachstelle für Suchtvorbeugung, Koordination und Beratung (Hrsg.) (n.A.). Basiswissen Sucht und Suchtprävention
- Fan, N., Yang H., Zhang, J., Chen, C. (2010). Reduced expression of glutamate receptors and phosphorylation of CREB are responsible for in vivo Delta9-THC exposure-impaired hippocampal synaptic plasticity. *J Neurochem* 112(3), 691-702
- Farkas I., Kalló I., Deli L., Vida B., Hrabovsky E., Fekete C., Moenter S. M., Watanabe M., Liposits Z. (2010). Retrograde endocannabinoid signaling reduces GABAergic synaptic transmission to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 151(12), 5812-29
- Fattore L., Fratta W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci* 5:60
- Fattore L., Spano M., Melis V., Fadda P., Fratta W. (2011). Differential effect of opioid and cannabinoid receptor blockade on heroin-seeking reinstatement and cannabinoid substitution in heroin-abstinent rats. *Br J Pharmacol.* 163(7), 1550-62
- Fernández-Ruiz J., González S. (2005). Cannabinoid control of motor function at the basal ganglia. *Handb Exp Pharmacol* 168, 479-507
- Fernández-Ruiz J., Hernández M., Ramos J. A. (2010). Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther* 16(3), e72-91
- Frazer G. A. (2009): The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther* (15(1), 84-8
- FreD: http://www.lwl.org/LWL/Jugend/lwl_ks/fred am 14.01.2012
- Freimuth N., Ramer, R., Hinz B. (2010). Antitumorigenic effects of cannabinoids beyond apoptosis. *J Phramcol Exp Ther* 332(2), 336-44

- Freund T. F., Katona, I., Piomelli D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 83(3), 1017-66
- Freund T. F. (2011). Control of cortical inhibition and excitation by endocannabinoids: Novel insights into anxiety and epilepsy. Vortrag, 4th Bridging the Gap Conference Vienna
- Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem* 232, 54–61
- Gamaledin I., Zvonok A., Mkriyannis A., Goldberg S. R., Le Foll B. (2012). Effects of a selective cannabinoid CB2 agonist and antagonist on intravenous nicotine self administration and reinstatement of nicotine seeking. *PLoS One* 7(1), e29900
- Gansler, D. A., Lee A. K., Emerton B. C., D'Amato C., Bhadelia R., Jerram M., Fulwiler C. (2011). Prefrontal regional correlates of self-control in male psychiatric patients: Impulsivity facets and aggression. *Psychiatry Res* 191(1), 16-23
- Gaoni Y., Mechoulam R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646–1647
- Gatta L., Piscitelli F., Giordano C., Boccella S., Lichtman A., Maione S., Di Marzo V. (2012). Discovery of Prostaglandin F_{2α} and Its Role in Inflammatory Pain and Dorsal Horn Nociceptive Neuron Hyperexcitability. *PLoS One* 7(2): e31111
- García-Arencibia M., García C., Fernández-Ruiz J. (2009). Cannabinoids and Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8(6), 432-9
- Gérad N., Pieters G., Brommans G., Van Lare k. (2001). Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 70(8), 777-84
- Giannone F. A., Baldassarre M., Domenicali M., Zaccherini G., Trevisani F., Bernardi M., Caraceni P. (2012). Reversal of liver fibrosis by the antagonism of endocannabinoid CB1 receptor in a rat model of CCl₄-induced advanced cirrhosis. *Lab Invest* 92(3), 385-95
- Gilpin, N. W., Roberto, M. (2012). Neuropeptide modulation of central amygdala neuroplasticity is a key mediator of alcohol dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 36(2), 873-88
- Ginsberg H. N., Woods S. C. (2009). The endocannabinoid system: potential for reducing cardiometabolic risk. *Obesity (Silver Spring)* 17(10), 1821-9

- Giuffrida A., Leweke F. M., Gerth C. W., Schreiber D., Koethe D., Faulhaber J., Klosterkötter J., Piomelli D. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 29(11), 2108-14
- Godlweski G., Alapafuja S. O., Bátakai S., Nikas S. P., Cinar R., Offertáler L., Osei-Hyiaman D., Liu J., Mukhopadhyay B., Harvey-White J., Tam J., Pacak K., Blankman J. L., Cravatt B. F., Makriyannis A., Kunos G. (2010). Inhibitor of fatty acid amide hydrolase normalizes cardiovascular function in hypertension without adverse metabolic effects. *Chem Biol* 17(11), 1256-66
- Gorzalka B. B., Dang S. S. (2012). Minireview: Endocannabinoids and gonadal hormones: bidirectional interactions in physiology and behavior. *Endocrinology* 153(3), 1016-24
- Grotenhermen F., Müller-Vahl K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Ärztebl Int* 109(29-30), 495-501
- Guindon J., Hohmann A. G. (2009). The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8(6), 403-21
- Hafen M. (2001). Die Begrifflichkeit in der Prävention – Verwirrung auf allen Ebenen. *abhängigkeiten* 1/01, 33-49
- Haj-Dahmane S., Shen R. Y. (2009). Endocannabinoids suppress excitatory synaptic transmission to dorsal raphe serotonin neurons through the activation of presynaptic CB1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 331(1), 186-96
- Hájos N., Katona I., Naiem S. S, Mackie K., Ledent C., Mody I., Freund T.F. (2000). Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci* 12, 3239–3249
- Hájos N., Ledent C., Freund T. F. (2001) Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience* 106, 1–4
- Hama A, Sagen J. (2011). Activation of spinal and supraspinal cannabinoid-1 receptors leads to antinociception in a rat model of neuropathic spinal cord injury pain. *Brain Res* 1412, 44-54
- Häring, M., Kaiser, N., Monory k., Lutz, B. (2011). Circuit specific functions of cannabinoid CB1 receptor in the balance of investigatory drive and exploration. *PLoS One* 6(11): e26617

- Hashimoto Y., Ohno-Shosaku t., Yamazaki M., Sakimura K., Masanobu Kano M. (2001). Neuronal Protease-Activated Receptor 1 Drives Synaptic Retrograde Signaling Mediated by the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *J Neurosci* 31(8), 3104-9
- Haughey H. M., Marshall E., Schacht J. P., Louis A., Hutchison K. E. (2008). Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (*CNR1*) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes. *Addiction*. 103(10), 1678–1686.
- Heng L., Beverley J. A., Steiner H., Tseng K. Y. (2011). Differential developmental trajectories for CB1 cannabinoid receptor expression in limbic/associative and sensorimotor cortical areas. *Synapse* 65(4), 278-86
- Henstridge C.M. (2012). Off-Target Cannabinoid Effects Mediated by GPR55. *Pharmacology*.89(3-4), 179-187
- Hermann C. A. (2005). Veranstaltungsbericht „Resilienz – Gedeihen trotz widriger Umstände“. Internationaler Kongress vom 09.02. bis am 12.02.05 in Zürich, Schweiz (16.4.2005), in „systemmagazin – Online-Journal für systemische Entwicklungen“
- Hill M. N., Carrier E. J., McLaughlin R. J., Morrish A. C., Meier S. E., Hillard C. J., Gorzalka B. B. (2008). Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *J Neurochem* 106(6), 2322-36
- Hill M. N., Tasker J. G. (2012). Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience* 204, 5-16
- Hillard C. J., Weinlander K. M., Stuhr K. L. (2012). Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience* 204, 207-29
- Ho B. C., Wassink T. H., Ziebell S., Andreasen N. C. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 128(1-3), 66-75
- Ho W. V., Hill M. N., Miller G. E., Gorzalka B. B., Hillard C. J. (2012). Serum contents of endocannabinoids are correlated with blood pressure in depressed women. *Lipids Health Dis* 11, 32
- Hoch E., Zimmermann P., Henker J., Rohrbacher H., Noack R., Bühringer G., Witschen H. U. (2011). Modulare Therapie von Cannabisstörungen. Das CANDIS-Programm. Göttingen: Hogrefe

- Hohmann A. G., Herkenham M. (2000). Localization of cannabinoid CB(1) receptor mRNA in neuronal subpopulations of rat striatum: a double-label in situ hybridization study. *Synapse* 37, 71–80
- Huang L., Quinn M. A., Frampton G. A., Golden L. E., DeMorrow S. (2011). Recent advances in the understanding of the role of the endocannabinoid system in liver diseases. *Dig Liver Dis* 43(3), 188-93
- I-cut: <http://www.i-cut.ch> am 15.01.2012
- Idris A. I. (2010). Cannabinoid receptors as target for treatment of osteoporosis: a tale of two therapies. *Curr Neuropharmacol* 8(3), 243-53
- infodrug: http://www.supra-f.infodrog.ch/de/was_ist.htm am 15.01.2012
- Ishiguro H., Onaivi E. S., Horiuchi Y., Imai K., Komaki G., Ishikawa T., Suzuki M., Watanabe Y., Ando T., Higuchi S., Arinami T. (2001). Functional polymorphism in the GPR55 gene is associated with anorexia nervosa. *Synapse* 65(2), 103-8
- Ishiguro H., Iwasaki S., Teasenfitz L.; Higuchi S., Horiuchi Y., Saito T., Arinami T., Onaivi E.S. (2007). Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics J.* 7, 380–385
- Ishiguro H., Horiuchi Y., Ishikawa M.; Koga M., Imai K., Suzuki Y., Morikawa M., Inada T., Watanabe Y., Takahashi M., Someya T., Ujike H., Iwata N., Ozaki N., Onaivi E. S., Kunugi H., Sasaki T., Itokawa M., Arai M., Niizato K., Iritani S., Naka I., Ohashi J., Kakita A., Takahashi H., Nawa H., Arinami T..(2010). Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 67(10), 974-82
- Izzo A. A., Piscitelli F., Capasso R., Aviello G., Romano B., Borelli F., Petrosino S. Di Marzo V. (2009). Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol* 158(29), 451-61
- Jiang S., Fu Y., Avraham H. K. (2011). Regulation of hematopoietic stem cell trafficking and mobilization by the endocannabinoid system. *Transfusion* 51 Suppl 4, 65S-71S
- Jo Y. H., Chen Y. J., Chua S. C. Jr., Talmage D. A., Role L. W. (2005). Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. *Neuron* 48(6), 1055-66
- Juhász G., Chase D., Pegg E., Downey D., Toth Z. G., Stones K., Platt H., Mekli K., Payton A., Elliott R., Anderson I. M., Deakin J. F. (2009). CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and

- interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms. *Neuropsychopharmacology* 34(8), 2019-27
- Justinova Z., Panlilio L. V., Goldberg S. R. (2009). Drug Addiction. *Curr Top Behav Neurosci.* 1: 309–346
- Kallendrusch S., Hobusch C., Ehrlich A., Ziebell S., Ueda N., Geisslinger G., Koch M., Dehghani F. (2012). Site-specific and time-dependent activation of the endocannabinoid system after transection of long-range projections. *PLoS ONE* 7(3): e33537
- Kamprath K., Romo-Parra H., Häring M., Gaburro S., Doengi M., Lutz B., Pape H. C. (2011). Short-term adaptation of conditioned fear responses through endocannabinoid signaling in the central amygdala. *Neuropsychopharmacology* 36(3), 652-63
- Karazu T., Marczylo T. H., Maccarone M., Konje J. C. (2011). The role of sex steroid hormones, cytokines and the endocannabinoid system in female fertility. *Hum Reprod Update* 17(3), 347-61
- Karsak M., Cohen-Solal M., Freudenberg J.; Ostertag A., Morieux C., Kornak U., Essig J., Erxlebe E., Bab I., Kubisch C., de Vernejoul M.C., Zimmer A. (2005). Cannabinoid receptor type 2 gene is associated with human osteoporosis. *Hum. Mol. Genet.* 14, 3389–3396
- Kathmann M., Weber B., Schlicker E. (20019). Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of acetylcholine release in the brain of NMRI, CD-1 and C57BL/6J mice. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 36, 50–56
- Kathuria S., Gaetani S., Fegley D., Valino F., Duranti A., Tonini A., Mor M., Tarzia G., La Rana G., Calignano A., Giustino A., Tattoli M., Palmery M., Cuomo V., Piomelli D. (2003). Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med* 9(1), 76-81
- Katona I., Sperlagh B., Sik A., Kafalvil A., Vizi E. S., Mackie K., Freund T.F. (1999). Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 19, 4544–4558
- Katona I., Rancz E. A., Acsady L., Ledent C., Mackie K., Hájos N., Freund T.F. (2001). Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission. *J Neurosci* 21, 9506–9518
- Katona I., Freund T.F. (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat Med* 14, 923–930

- Katsukil H., Izumi Y., Zorumski C F. (1997). Noradrenergic regulation of synaptic plasticity in the hippocampal CA1 region. *J Neurophysiol* 77, 3013–3020
- Kim W., Doyle M. E., Liu Z., Lao Q., Shin Y. K., Carlson O. D., Kim H. S., Thomas S., Napora J. K., Lee E. K., Moaddel R., Wang Y., Maudsley S., Martin B., Kulkarni R. N., Egan J. M. (2011). Cannabinoids inhibit insulin receptor signaling in pancreatic β -cells. *Diabetes* 60(4), 1198-209
- Kotsikorou E., Lynch D. L., Abood M.E., Reggio P.H. (2011). Lipid bilayer molecular dynamics study of lipid-derived agonists of the putative cannabinoid receptor, GPR55. *Chem Phys Lipids* 164, 131–143
- Kovacs F. E., Knop T., Urbanski M. J., Freiman T. M., Feuerstein T. J., Zentner J., Szabo, B. (2012). Exogenous and endogenous cannabinoids suppress inhibitory neurotransmission in the human neocortex. *Neuropsychopharmacology* 37(5), 1104-14
- Kraus L., Augustin R., Orth B. (2003) Repräsentativerhebung zum Gebrauch und Missbrauch psychoaktiver Substanzen bei Erwachsenen in Hamburg. Epidemiologischer Suchtsurvey 2003. Reihe IFT-Berichte, Band Nr. 146
- Kraus L., Pabst A. (Hrsg.) (2010). Epidemiologischer Suchtsurvey 2009. *Sucht*, 56 (5), 309-384
- Kunos G., Pacher, P. (2004). Cannabinoids cool the intestine. *Nat Med* 10(7), 678-9
- Kunos G., Osei-Hyiaman D., Bátkai S., Sharkey K. A., Makriyannis A. (2009). Should peripheral CB(1) cannabinoid receptors be selectively targeted for therapeutic gain? *Trends Pharmacol Sci* 39(1), 1-7
- Lafourcade M., Elezgarai I., Mato S., Bakiri Y., Grandes P., Manzoni O. J. (2007). Molecular Components and Functions of the Endocannabinoid System of Mouse Prefrontal Cortex. *PLoS ONE* 2(8): e709
- Lane D. A., Chan J., Lupica C. R. , Pickel V. M. (2010). Cannabinoid-1 receptor gene deletion has a compartment specific effect on the dendritic and axonal availability of μ opioid receptors and on dopamine axons in the mouse nucleus accumbens. *Synapse*. 64(12), 886-97
- Landesverband Westfalen-Lippe (LWL) (2002). FreD. Frühintervention bei erstauffälligen Drogenkonsumenten. Beschreibung des Bundesmodellprojekts
- Landesverband Westfalen-Lippe (LWL) (n. A. a). "Frühintervention bei erstauffälligen Drogenkonsumenten - FreD". Ergebnisse der wissenschaftlichen Begleitung

- Landesverband Westfalen-Lippe (LWL) (n. A. b). Nachbefragung des Bundesmodellprojektes „Frühintervention bei erst auffälligen Drogenkonsumenten – FreD“
- Large M., Sharma S., Compton M. T., Slade T., Nielssen O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 68(6), 555-61
- Larrinaga G., Varona A., Pérez I., Sanz B., Ugalde A., Cándenas M. L., Pinto F. M., Gil J., López J. I. (2010a). Expression of cannabinoid receptors in human kidney. *Histol Histopathol* 25(9), 1133-8
- Larrinaga G., Sanz B., Pérez I., Blanco L., Cándenas M. L., Pinto F. M., Gil J., López J. I. (2010b). Cannabinoid CB₁ receptor is downregulated in clear cell renal cell carcinoma. *J Histochem Cytochem* 58(12), 1129-34
- Lee T. T., Gorzalka B. B. (2012). Timing is everything: evidence for a role of corticolimbic endocannabinoids in modulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity across developmental periods. *Neuroscience* 204, 17-30
- Le Foll B., Forget B., Aubin H. J., Goldberg S. R. (2008): Blocking Cannabinoid CB₁ Receptors for the Treatment of Nicotine Dependence: Insights from Preclinical and Clinical Studies. *Addict Biol.* 13(2), 239–252
- Li, Q., Yan H., Wilson W. A., Swartzwelder H. S. (2010). Modulation of NMDA and AMPA-mediated synaptic transmission by CB₁ receptors in frontal cortical pyramidal cells. *Brain Res* 1342, 127-37
- Lin H. C., Mao S. C., Su C. L., Gean P. W. (2009). The role of prefrontal cortex CB₁ receptors in the modulation of fear memory. *Cereb Cortex* 19(1), 165-75
- Lin Q. S., Yang Q., Liu D. d., Sun Z., Dang H., Liang J., Wang Y. X., Chen J., Li S. T. (2011). Hippocampal endocannabinoids play an important role in induction of long-term potentiation and regulation of contextual fear memory formation. *Brain Res Bull* 86(3-4), 139-45
- Lin Y. S., Lin R. L., Bien M. Y., Ho C. Y., Kou Y. R. (2009). Sensitization of capsaicin-sensitive lung vagal afferents by anandamide in rats: role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors. *J Appl Physiol* 106(4), 1142-52
- Lingford-Hughes A., Nutt D. (2003). Neurobiology of addiction and implications for treatment. *BJP* 182, 97-100

- López-Moreno J. A., Echeverry-Alzate V., Bühler K. M. (2012). The genetic basis of the endocannabinoid system and drug addiction in humans. *J Psychopharmacol* 26(1), 133-43
- Lu A. T., Ogdie M. N., Jarvelin M. J.; Moilanen I. K., Loo S. K., McCracken J. T., McGough J. J., Yang M. H., Peltonen L., Nelson S. F., Cantor R. M., Smalley S. L. (2008). Association of the cannabinoid receptor gene (*CNR1*) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B.* 147B, 1488–1494
- Lukas, E. (2012). Freiheit und Geborgenheit. München: Profil Verlag
- Maccarone M. (2008). CB2 receptors in reproduction. *Br J Pharmacol* 153(2), 189-98
- Maher S. A., Dubois E. D., Belovis M. G. (2011). G-protein coupled receptors regulating cough. *Curr Opin Pharmacol* 11(3), 248-53
- Mailleux P., Vanderhaeghen J. J. (1992). Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 48, 655–668
- Maione S., De Petrocellis L., de Novellis V., Moriello A. S., Petrosino S, Palazzo E., Rossi F. S., Woodward D. F., Di Marzo V. (2007). Analgesic actions of *N*-arachidonoyl-serotonin, a fatty acid amide hydrolase inhibitor with antagonistic activity at vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 150, 766 –781
- Malone D. T., Hill N. M., Rubino t. (2010). Adolescent cannabis use and psychosis: epidemiology and neurodevelopmental models. *Br J Pharmacol* 160, 511-522
- Mangieri R. A., Piomelli D. (2007). Enhancement of endocannabinoid signaling and the pharmacotherapy of depression. *Pharmacol Res* 56(5), 360-6
- Marinelli S., Pacioni S., Cannich A., Marsicano, G., Bacci A. (2009). Self-modulation of neocortical pyramidal neurons by endocannabinoids. *Nat Neurosci* 12(12), 1488-90
- Marco E. M., García-Gutiérrez M. S., Bermúdez-Silva vF. J., Moreira F. A., Guimaraes F., Manzanares J., Viveros M. P. (2011). Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front Behav Neurosci* 5, 63

- Marcos M., Pastor I., de la Calle C., Barrio.Real L., González-Sarmiento R. (2012). Cannabinoid receptor 1 gene is associated with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 36(2), 267-71
- Marsicano G., Lutz B. (1999). Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* 11, 4213–4225
- Matias I., Gonthier M. P., 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. (2006). Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and β -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3171–3180
- Matsuda L. A., Bonner T. I., Lolait S. J. (1993). Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 327, 535–550
- Mechoulam R. (2005). Plant cannabinoids: a neglected pharmacological treasure trove. *Br J Pharmacol* 146(7), 913-915
- Medline: <http://www.medline.de> am 08.01.2012 und 08.05.2012
- Meier M. H, Caspi A., Ambler A., Harrington H., Houts R., Keefe R. S., McDonald K., Ward A., Poulton R., Moffitt T. E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [Epub ahead of print]
- Melis M., Pillolla G., Luchicchi A., Muntoni L. A., Yasar S., Goldberg S. R., Pistis M. (2008). Endogenous fatty acid ethanolamides suppress nicotine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons through nuclear receptors. *J Neurosci*. 28(51), 13985–13994
- Meng I.D., Manning B.H., Martin W. J., Fields H. L. (1998). An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 395, 381–383
- Monteleone P., Matias I, Martiadis V., De Petrocellis L., Maj M., Di Marzo V. (2005). Blood Levels of the Endocannabinoid Anandamide are Increased in Anorexia Nervosa and in Binge-Eating Disorder, but not in Bulimia Nervosa. *Neuropsychopharmacology* 30, 1216–1221
- Moriconi A., Cerbara I.,Maccarrone M., Topai,A. (2010). GPR55: current knowledge and future perspectives of a purported “Type-3” cannabinoidreceptor. *Curr.Med. Chem.* 17, 1411–1429
- Motaghedi R., McGraw T. E. (2008). The CB1 Endocannabinoid System Modulates Adipocyte Insulin Sensitivity. *Obesity* 16, 1727–1734

- Mouslech Z., Valla V. (2009). Endocannabinoid system: An overview of its potential in current medical practice. *Neuro Endocrin Lett* 30(2), 153-79
- Mukhopadhyay P., Pan, H., Rajesh M., Bátkai S., Patel V., Harvey-White J., Mukhopadhyay B., Haskó G., Gao B., Mackie K., Pacher P. (2010). CB₁ cannabinoid receptors promote oxidative/nitrosative stress, inflammation and cell death in a murine nephropathy model. *Br J Pharmacol* 160(3), 657-668
- Mukhopadyay P., Horváth B., Rajesh M., Matsumoto S., Saito K., Bátkai S., Patel V., Tanchian G. Gao R. Y., Cravatt B. F., Haskó G., Pacher P. (2011). Fatty acid amide hydrolase is a key regulator of endocannabinoid-induced myocardial tissue injury. *Free Radic Biol Med* 50(1), 179-95
- Müller T. D., Reichwald K., Brönner G., Kirschner J., Nguyen T. T., Scherag A., Herzog W., Herpertz-Dahlmann B., Peter Lichtner P., Meitinger T., Platzer M., Schäfer H., Hebebrand H., Hinney A. (2008). Lack of association of genetic variants in genes of the endocannabinoid system with anorexia nervosa. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2, 33
- Nakazi M., Bauer U., Nickel T., Kathmann M., Schlicker E. (2000). Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 361, 19–24.
- NIDA (Hrsg.) (2008). Addictionscience.
- Nissen W., Szabo A., Somogyi J., Lamsa K. P. (2010). Cell type-specific long-term plasticity at glutamatergic synapses onto hippocampal interneurons expressing either parvalbumin or CB1 cannabinoid receptor. *J Neurosci* 30(4), 1337-47
- Ofek O., Karsak M., Leclerc N., Fogel M., Frenkel B., Wright K., Tam J., Attar-Namdar M., Kram V., Shohami E., Mechoulam R., Zimmer A., Bab I. (2006)- Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(3), 696-701
- O'Hare J. D., Zielinski E., Cheng B., Scherer T., Buettner C. (2011). Central endocannabinoid signaling regulates hepatic glucose production and systemic lipolysis. *Diabetes* 60(4), 1055-62
- Okamoto Y., Tsuboi K., Ueda N. (2009). Enzymatic formation of anandamide. *Vitam.Horm.* 81, 1–24
- Onaivi E. S. (2010). Endocannabinoid system, pharmacogenomics and response to therapy. *Pharmacogenomics* 11(7), 907–910

- Onaivi E. S. (2011). Commentary: Functional Neuronal CB2 Cannabinoid Receptors in the CNS. *Curr Neuropharmacol* 9(1), 205-8
- Österreiches Bundesinstitut für Gesundheit (ÖBIG) (Hrsg.) (2011). Bericht zur Drogensituation 2011
- Pacher P., Mechoulam R. (2011). Is lipid signaling through cannabinoid 2 receptors part of a protective system? *Prog Lipid Res* 50(2), 193-211
- Pan B., Hillard C. J., Liu Q. S. (2008). Endocannabinoid Signaling Mediates Cocaine-Induced Inhibitory Synaptic Plasticity in Midbrain Dopamine Neurons. *J Neurosci.*, 28(6), 1385–1397
- Pan B., Zhong P., Dalong Sun, and Qing-song Liu Q. S. (2011). Extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling in the ventral tegmental area mediates cocaine-induced synaptic plasticity and rewarding effects. *J Neurosci.* 31(31), 11244–11255
- Pazos M. R., Sagredo O., Fernández-Ruiz J. (2008). The endocannabinoid system in Huntington's disease. *Curr Pharm Des* 14(23), 2317-25
- Pertwee R. G. Howlett A. C., Abood M. E., Alexander S. P. H., Di Marzo V., Elphick M. R., Greasley P. J., Hansen H. S., Kunos G., Mackie K., Mechoulam R., Ross R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev* 62, 588–631,
- Petit F., Donlan M., Michel A. (2006). GPR55 as a new cannabinoid receptor: still a long way to prove it. *Chem Biol Drug Des* 67, 252–253
- Pietr M., Kozela E., Levy R., Rimmerman N., Lin Y. H., Stella N., Vogel Z., Juknat A. (2009). Differential changes in GPR55 during microglial cell activation. *FEBS Lett* 583, 2071–2076
- Preet A., Qami Z., Nasser M. W., Prasad A., Shilo K., Zou X., Groopman J. E., Ganju R. K. (2011). Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis. *Cancer Prev Res (Phila)* 4(1), 65-75
- Price T.J., Patwardhan A., Akopian A. N., Hargreaves K. M., Flores C. M. (2004). Modulation of trigeminal sensory neuron activity by the dual cannabinoid/vanilloid agonists anandamide, N-arachidonoyl-dopamine and arachidonoyl-2-chloroethylamide. *Br J Pharmacol* 141, 1118–1130
- Proudnikov D., Krosiak T., Sipe J. C.; Randesi M., Li D., Hamon S., Ho A., Ott J., Kreek M.J. (2009). Association of polymorphisms of cannabinoid receptor (*CNR1*) and fatty acid amide hydrolase (*FAAH*) genes with

heroin addiction: impact of long repeats of CNR1. *Pharmacogenomics J.* 10(3), 232–242

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> am 07. und 8..01.2012 und am 08.05.2012

Purohit V., Rapaka R., Shurtleff D. (2010). Role of cannabinoids in the development of fatty liver (steatosis). *AAPS J* 12(2), 233-7

Quit the Shit: <https://www.quit-the-shit.net/qts/fwd/public/programm.dot> am 15.01.2012

Raby W. N., Carpenter K. M., Rothenberg J., Brooks A. C., Jiang H., Sullivan M., Bisaga A., Corner S., Nunes E. V. (2009). Intermittent marijuana use is associated with improved retention in naltrexone treatment for opiate-dependence. *Am J Addict* 18(4), 301-8

Rader D. J. (2007). Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 120(3 Suppl 1), S12-8

Rahn E. J., Hohmann A. G. (2009). Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 6(4), 713-37

Raine A., Yang Y. (2006). Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 1(3), 203–213

Ramikie T. S., Patel S. (2012). Endocannabinoid signaling in the amygdala: anatomy, synaptic signaling, behavior, and adaptations to stress. *Neuroscience* 204, 38-52

Ramos J. A., Gómez M., de Miguel R. (2006). Effects on development. *Handb Exp Pharmacol.* (168), 643-56

Reguero L. Puente N., Elezgarai I., Mendizabal-Zubiaga J., Canduela M. J., Buceta I., Ramos A., Suárez J., Rodriguez de Fonseca F., Marsicano G., Grandes P. (2011). GABAergic and cortical and subcortical glutamatergic axon terminals contain CB1 cannabinoid receptors in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *PLoS One* 6(10): e26167

Rieder S. A., Chauhan A., Singh U., Nagarkatti M., Nagarkatti P. (2010). Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression. *Immunobiology* 215(8), 598-605

Ribeiro F. M., Pires R. G., Ferguson S. S. (2011). Huntington's disease and Group I metabotropic glutamate receptors. *Mol Neurobiol* 43(1), 1-11

- Roberto M., Cruz M., Bajo M., Siggins G. R., Parsons L. H., Schweitzer P. (2010). The endocannabinoid system tonically regulates inhibitory transmission and depresses the effect of ethanol in central amygdala. *Neuropsychopharmacology* 35(9), 1962-72
- Roberts A. J., Koob G. F. (1997). The neurobiology of addiction: an overview. *Alcohol Health Res World*. 21(2),101-6
- Rosenberg-Katz K., Jamsky S., Singer N., Podlipsky I., Kipervasser S., Andelman F., Neufeld M. Y., Intrator N., Fried I., Hendler T. (2012). Enhanced functional synchronization of medial and lateral PFC underlies internally-guided action planning. *Front Hum Neurosci*. 6, 79
- Rossi F., Siniscalco D., Luongo L., De Petrocellis L., Bellini G., Petrosino S., Torella M., Santoro C., Nobli B., Perrotta S., Di Marzo V., Maione S. (2009). The endovanilloid/endocannabinoid system in human osteoclasts: possible involvement in bone formation and resorption. *Bone* 44(3), 476-84
- Rossi S., De Chiara V., Musella A., Kusayanagi H., Mataluni G., Bernardi G., Usiello A., Centonze D. (2008). Chronic psychoemotional stress impairs cannabinoid-receptor-mediated control of GABA transmission in the striatum. *J Neurosci* 28(29), 7284-92
- Rubio M., Villain H., Fabian Docagne¹, Roussel B. D., Ramos J. A., Vivien D., Fernandez-Ruiz J., Ali C. (2011). Pharmacological Activation/Inhibition of the Cannabinoid System Affects Alcohol Withdrawal-Induced Neuronal Hypersensitivity to Excitotoxic Insults. *PLoS ONE* 6(8): e23690
- Ruby M. A., Nomura D. K., Huidal C. S. S., Barber A., Casida J. E., Krauss R. M. (2011). Acute Overactive Endocannabinoid Signaling Induces Glucose Intolerance, Hepatic Steatosis, and Novel Cannabinoid Receptor 1 Responsive Genes. *PLoS ONE* 6(11), e26415.
- Ruehle, S., Rey A. A., Remmers F., Lutz B. (2012).The endocannabinoid system in anxiety, fear memory and habituation. *J Psychopharmacol* 26(1), 23-39
- Salamon E., Esch T., Stefano G. B. (2005). Role of amygdala in mediating sexual and emotional behavior via coupled nitric oxide release. *Acta Pharmacol Sin* 26(4), 389-95
- Sarfaraz S., Adhami V. M., Syed D. N., Afag F., Mukthar H. (2010). Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise. *Cancer Res* 68(2), 339-42
- Sam A. H., Salem V., Ghatei M. A. (2011). Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*; 2011, 432607

- Schlosburg J.E., Kinsey S. G., Lichtman A.H. (2009). Targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) to treat pain and inflammation. *AAPS J* 11(1), 39-44
- Schuel H., Burkman L. J. (2005). A tale of two cells: endocannabinoid-signaling regulates functions of neurons and sperm. *Biol Reprod* 73(6), 1078-86
- Serra G., Fratta W. (2007). A possible role for the endocannabinoid system in the neurobiology of depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 19, 3-25
- Shouman B., Fontaine R. H., Baud O., Schwendimann L., Keller M., Spedding M., Lelièvre V., Gressens P. (2006) Endocannabinoids potently protect the newborn brain against AMPA-kainate receptor-mediated excitotoxic damage. *Br J Pharmacol* 148, 442-451
- Siegfried Z., Kanyas K., Latzer Y., Karni O., Bloch M., Lerer B., Berry E. M. (2004). Association study of cannabinoid receptor gene (CNR1) alleles and anorexia nervosa: differences between restricting and binging/purging subtypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 125B(1), 126-30
- Starowicz K, Maione S, Cristino L, Palazzo E, Marabese I, Rossi F, de Novellis V, Di Marzo V. (2007). Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways. *J Neurosci.* 27(50), 13739-49
- Sawzdargo M., Nguyen T., Lee D. K., Lynch K.R., Cheng R., Heng H. H., George S. R., O'Dowd B.F. (1999). Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52, PsiGPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain. *Brain Res Mol Brain Res* 64, 193–198.
- Scutt A., Williamson E. M. (2007). Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly *via* CB2 receptors. *Calcif. Tissue Int.* 80, 50-59
- Sipe J. C., Arbour N., Gerber A.; Beutler E. (2005). Reduced endocannabinoid immune modulation by a common cannabinoid 2 (CB2) receptor gene polymorphism: possible risk for autoimmune disorders. *J. Leukoc. Biol.* 78, 231–238
- Skelly M. J., Guy E. G., Howlett A. C., Pratt W. E. (2010). CB1 receptors modulate the intake of a sweetened-fat diet in response to μ -opioid receptor stimulation of the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav.* 97(1), 144-51

- Song J., Kyriakatos A., El Manira A. (2012). Gating the polarity of endocannabinoid-mediated synaptic plasticity by nitric oxide in the spinal locomotor network. *J Neurosci* 32(15), 5097-105
- Soria-Gómez E., Matias I., Rueda-Orozco P. E., Cisneros M., Petrosino S., Navarro L., Di Marzo V., Prospéro-García O. (2007). Pharmacological enhancement of the endocannabinoid system in the nucleus accumbens shell stimulates food intake and increases c-Fos expression in the hypothalamus. *Br J Pharmacol* 151(7), 1109-16
- Su T. F., Zhang L. H., Peng M., Wu C. H., Pan W., Tian B., Shi J., Pan H. L., Li M. (2011). Cannabinoid CB2 Receptors Contribute to Upregulation of β -endorphin in Inflamed Skin Tissues by Electroacupuncture. *Mol Pain* 7, 98
- Szasz T. (2003). *Ceremonial Chemistry. The Ritual Persecution of Drugs, Addicts, and Pushers.* Syracuse: Syracuse University Press
- Sun Y. G., Wu C. S., Lu H. C., Beierlein M. (2011). Target-dependent control of synaptic inhibition by endocannabinoids in the thalamus. *J Neurosci* 31(51), 9222-30
- Tam J., Trembovler V., Di Marzo, V, Petrosino S., Leo G., Alexandrovich A., Regev E., Casap N., Shteyer A., Ledent C., Karsak M., Zimmer A., Mechoula, R., Yirmiya R., Shohami E., Bab I. (2008). The cannabinoid CB1 receptor regulates bone formation by by modulating adrenergic signaling. *FASEB J.*22, 285-294
- Tam, J., Liu J., Mukhopadhyay B., Cinar R., Godlewski G., Kunos G. (2011). Endocannabinoids in liver disease. *Hepatology* 53(1), 346-55
- Tan, H., Lauzon N. M., Bishop S. F., Chi N., Bechard M., Laviolette S. R. (2011). Cannabinoid transmission in the basolateral amygdala modulates fear memory formation via functional inputs to the prelimbic cortex. *J Neurosci* 31(14), 5300-12
- Tanda G. (2007). Modulation Of The Endo-Cannabinoid System: Therapeutic Potential Against Cocaine Dependence. *Pharmacol Res.* 56(5), 406–417
- Tanikawa T., Kurohane K., Imai Y. (2011). Regulatory effect of cannabinoid receptor agonist on chemokine-induced lymphocyte chemotaxis. *Biol Pharm Bull* 34(7), 1090-3
- Taylor A. H., Finney M., Lam P. M., Konje J. C. (2011). Modulation of the endocannabinoid system in viable and non-viable first trimester pregnancies by pregnancy-related hormones. *Reprod Biol Endocrinol* 9, 152

- Thomas K., C., Sabnis A. S., Johansen M. E., Lanza D. L., Moos P. J., Yost G. S., Reilly C. A. (2007). Transient receptor potential vanilloid 1 agonists cause endoplasmic reticulum stress and cell death in human lung cells. *J Pharmacol Exp Ther* 321(3), 830-8
- Trabert B., Sigurdson A. J., Sweeney A. M., Strom S. S., McGlynn K. A. (2011). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer* 117(4), 848-53
- Tsuboi K., Sun Y.X., Okamoto Y., Araki N., Tonai T., Ueda N.(2005). Molecular characterization of N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase, a novel member of the choloylglycine hydrolase family with structural and functional similarity to acid ceramidase. *J Biol Chem* 280,11082-11092
- Tsuboi K., Takezaki N., Ueda N. (2007). The N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Chem Biodivers* 4,1914-1925.
- Ueda N., Tsuboi K., Uyama T., Ohnishi, T. (2011). Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Biofactors* 37, 1–7
- Uhl A. (2003). Wie viel Freiheit braucht Suchtprävention – wie viel Zwang verträgt sie? In: Tagungsband zur Tagung "Frühintervention – am Beispiel des Bundesmodellprojektes FreD" vom 23.-25. Juni 2003 in Potsdam. Koordinationsstelle Sucht, Landschaftsverband Westfalen-Lippe
- Uhl A. (2007). Begriffe, Konzepte und Menschenbilder in der Suchtprävention. *Suchtmagazin* 4/07, 3-11
- Uhl A., Gruber Ch. (2004). Suchtprävention. In: Brosch, R. und Mader, R. (Hrsg.). Sucht – Problematik und Behandlung in Österreich. Wien: LexisNexis, 1 - 31
- Uhl A., Springer A. (2002). Professionelle Suchtprävention in Österreich: Leitbildentwicklung der österreichischen Fachstellen für Suchtprävention. Wien: Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen
- Ujike H., Morita Y. (2004). New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: cannabinoid receptors and schizophrenia. *J Pharmacol Sci* 96(4), 376-81
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC) (2011). World Drug Report 2011, New York
- van Gaal L. F., Rissanen A. M. , Scheen A. J., Ziegler O., Rössner S. (2005). RIO Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365, 1389-1397

- Van Sickle M. D., Duncan M., Kingsley P. J., Mouihate A., Urbani P., Macki K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J. S., Marnett L. J., Di Marzo V., Pittman Q. J., Patel K. D., Sharkey K.A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310, 329–332
- Verdurand M., Nguyen V., Stark D., Zahra D., Gregoire M. C., Greguric I., Zavitsanou K. (2011). Comparison of Cannabinoid CB(1) Receptor Binding in Adolescent and Adult Rats: A Positron Emission Tomography Study Using [F]MK-9470. *Int J Mol Imaging* 2011:548123
- Vinoda K. Y., Kassird S. A., Hungunda B. L., Coopera T. B., Mann J. J., Arangod V. (2010) Selective alterations of the CB1 receptors and the fatty acid amide hydrolase in the ventral striatum of alcoholics and suicides. *J Psychiatr Res.* 44(9), 591–597
- Viscomi M. T., Oddi S., Latini L., Pasquariello N., Florenzano F., Bernardi G., Molinari M., Maccarrone M. (2009). Selective CB2 receptor agonism protects central neurons from remote axotomy-induced apoptosis through the PI3K/Akt pathway. *J Neurosci.* 29(14), 4564-70
- Viveros M. P., Marco E. M., Llorente R., López-Gallardo M. (2007). Endocannabinoid system and synaptic plasticity: implications for emotional responses. *Neural Plast* 2007, 52908
- Viveros M. P., Llorente R., Suarez J., Llorente-Berzal A., López-Gallardo M., de Fonseca F. R. (2012). Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *J Psychopharmacol.* 26(1), 164-76
- Volk D. W., Eggen S. M., Lewis D. A. (2010). Alterations in metabotropic glutamate receptor 1 α and regulator of G protein signaling 4 in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 167(12), 1489-98
- Voscopoulos C., Lema M. (2010). When does acute pain become chronic? *Br J Anaest* 105 Suppl 1, i69-85
- Walker J. M., Huang S. M., Strangman N. M., Tsou K., Sanudo-Penac C. (1999). Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 12198–12203
- Wang H., Dey S. K., Maccarone M. (2006). Jekyll and hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. *Endocr Rev* 27(5), 427-48

- Wickens J. R. (2009). Synaptic plasticity in the basal ganglia. *Behav Brain Res* 199(1), 119-28
- Wiserke J., van Mourik Y., Schetters D., Schoffelmeer A. N. M., Pattij t. (2012). On the Role of Cannabinoid CB1- and μ -Opioid Receptors in Motor Impulsivity. *Front Pharmacol.* 3,108
- Whitlock, J. R., Heyen, A. J., Shuler M. G., Bear M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313(5790), 1093-7
- Whyte L. S., Ryberg E., Sims N. A., Ridge S. A., Macki, K., Greasley P. J., Ross R. A., Rogers M. J. (2009). The putative cannabinoid receptor GPR55 affects osteoclast function *in vitro* and bone mass *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 16511-16516
- Xi Z. X., Gardner E. L. (2008). Hypothesis-Driven Medication Discovery for the Treatment of Psychostimulant Addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 1(3), 303–327
- Zanettini C., Panlilio L. V., Alicki M., Goldberg S. R., Haller J., Yasar S. (2011). Effects of endocannabinoid system modulation on cognitive and emotional behavior. *Front Behav Neurosci* 5, 57
- Zhang P. W., Ishiguro H., Ohtsuki T., Hess J., Carillo F., Walther D., Onaivi E. S., Arinami T., Uhl G.R. (2004). Human cannabinoid receptor 1:5' exons, candidate regulatory regions, polymorphisms, haplotypes and association with polysubstance abuse. *Mol. Psychiatry* 9, 916–931
- Zurolo, E., Iyer A. M., Spliet W. G., Van Rijen P. C., Troost D., Gorter J. A., Aronica E. (2010). CB1 and CB2 cannabinoid receptor expression during development and in epileptogenic developmental pathologies. *Neuroscience* 170(1), 28-41