

Originalartikel

# Eine Endocannabinoid-Hypothese der Belohnung durch Drogen

**Emmanuel S. Onaivi**

Institut für Biologie, William-Paterson-Universität, 300 Pompton Road, Wayne, NJ, 07470, USA.

## Zusammenfassung

Die Dopaminhypothese der Belohnung durch Drogen bleibt ein schwieriges Forschungsgebiet und vielleicht ein großes Problem und Hindernis beim Fortschritt zur Entschlüsselung der Biologie der Sucht. Die pharmakologische Behandlung der Drogenabhängigkeit ist enttäuschend, und neue therapeutische Angriffspunkte und Hypothesen werden gebraucht. Da es zunehmende Hinweise auf eine zentrale Rolle des physiologischen Endocannabinoid-Kontrollsystems (PEKS) bei der Regulierung der belohnenden Wirkungen missbrauchter Substanzen gibt, wird eine Endocannabinoidhypothese der Belohnung durch Drogen postuliert. Endocannabinoide vermitteln eine retrograde Signalübertragung im Nervengewebe und unterdrücken die Freisetzungen klassischer Neurotransmitter. Diese starke modulatorische Wirkung der synaptischen Übertragung hat signifikante funktionelle Bedeutungen und Wechselwirkungen mit den Effekten missbrauchter Substanzen. Cannabinoide und Endocannabinoide scheinen an der Verstärkung der belohnenden Wirkungen von Sucht erzeugenden Substanzen, inklusive Nikotin, Opiate, Alkohol, Kokain und Benzodiazepine, beteiligt zu sein. Daher könnte das PEKS ein wichtiger natürlicher regulatorischer Mechanismus für Belohnung und ein Angriffspunkt für die Behandlung von Suchtstörungen sein.

**Stichwörter:** Marihuana, Endocannabinoide, CB1, CB2-Rezeptoren, Dopamin, Drogenabhängigkeit, Belohnung

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

**Adresse des Autors:** Emmanuel S. Onaivi, [Onaivie@wpunj.edu](mailto:Onaivie@wpunj.edu)

## Einleitung

Wenn man die Geschichte der menschlichen Drogensucht betrachtet, so findet man fehlerhafte Konzepte wie die, dass Menschen, die drogensüchtig sind, einen schwachen Willen haben oder moralisch schwach sind. Heute wissen wir, dass Drogensucht eine chronisch rezidivierende Hirnerkrankung ist, die durch einen zwanghaften Drogenkonsum trotz schädlicher Konsequenzen charakterisiert ist. Es wurde gezeigt, dass missbrauchte Drogen Dopamin im Belohnungssystem des Gehirns freisetzen, um Wohlbefinden und Euphorie zu verursachen, die bei anfälligen Personen zur Sucht führen [1,2]. Allerdings aktivieren Schnüffelstoffe, Barbiturate oder Benzodiazepine nicht konsistent Dopamin im Mittelhirn, auch wenn diese Drogen belohnende Eigenschaften besitzen und missbraucht werden

[1]. Daher ist Dopamin nicht ein einfacher Marker für Belohnung und könnte nicht länger geeignet erscheinen, um nahe zu legen, dass Drogen einfach das "natürliche Belohnungssystem" des Gehirns aktivieren [2]. In diesem Artikel schlage ich vor, dass die Dopaminhypothese ein weiteres fehlerhaftes Konzept darstellt. Das Dopamin im Gehirn vermittelt kein "Belohnungssignal", da eine Dopaminfreisetzung nicht nur nach der Einnahme von Drogen, sondern auch bei Stress, elektrischem Schock, unangenehmen und salzigen Reizen erfolgt [3,4]. Mäuse, die kein Dopamin herstellen können, wurden verwendet, um die Dopaminhypothese zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass Dopamin nicht für eine natürliche Belohnung und für eine Belohnung nach Morphinumgabe erforderlich ist [5,6]. Daher sind eine Vielzahl von Problemen mit der Dopaminhypothese der Belohnung assoziiert (Tabelle 1). Beispielsweise tritt eine Selbstverabreichung von Opi-

ten und Alkohol auch dann auf, wenn das mesolimbische Dopaminsystem verletzt ist [7]. Daher kann die Aktivierung des "natürlichen Belohnungssystems", das durch das Dopamin des Accumbens vermittelt wird, vernünftigerweise nicht als eine allgemeine Erklärung der Drogensucht verwendet werden [2]. Auch wenn wir die Rolle des Dopamins im zentralen Nervensystemen nicht unterschätzen können, so zeigen jüngere Studien bei der Schizophrenie, wo die Dopaminhypothese die Behandlungsansätze dominiert hat, dass der Glutamatrezeptor einen viel versprechenden Angriffspunkt für eine neue Klasse von antipsychotischen Substanzen darstellt (siehe neuer Bericht in Nature Medicine, 2007, <http://ealerts.nature.com/cgi-bin24/DM/y/ef6D0SoYzX0HjT0Bbiv0EH>).

In der Forschung zu Drogensucht und Belohnung passt es zeitlich gut, dass es zunehmende Hinweise gibt, die eine zentrale Rolle des physiologischen Endocannabinoid-Kontrollsystems (PEKS) bei der Regulierung belohnender Wirkungen missbrauchter Substanzen nahe legen. Die Studien zeigen, dass das Endocannabinoidsystem an dem üblichen neurobiologischen Mechanismus, der der Drogensucht zu Grunde liegt, beteiligt ist [9-12] (Tabellen 2 und 3). Daher wird aus Daten unserer Studien und denen anderer eine Endocannabinoidhypothese der Belohnung durch Drogen postuliert. Es ist ein vorsichtiges Herangehen wichtig, da jene, die diese Hypothese ablehnen, dargelegt haben, dass die Endocannabinoidhypothese in die gleiche "Falle" gehen könnte wie die Dopaminhypothese. Es ist nun akzeptiert, dass Drogensucht von einer Konvergenz genetischer und umweltbezogener Parameter abhängt, die zweifellos viele Neurotransmitter in vielen Regelkreisen des Gehirns einbezieht. Allerdings, wenn ein System Sucht erklären kann, dann könnte es das Endocannabinoidsystem sein. Es ist ein komplexes System, das wir gerade erst zu verstehen beginnen. Cannabinoidrezeptoren sind die am weitesten verbreiteten Bindungsstellen im menschlichen Gehirn.

Das Cannabinoidsystem scheint eine starke modulatorische Wirkung auf die retrograde Signalübermittlung auszuüben, verbunden mit einer Hemmung der synaptischen Übertragung durch Cannabinoide, zur Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung durch präsynaptische Cannabinoidrezeptoren. Diese starke modulatorische Wirkung auf die synaptische Übertragung hat signifikante funktionale Implikationen und Wechselwirkungen mit den Wirkungen von missbrauchten Substanzen. Cannabinoidrezeptoren befinden sich in den meisten biologischen Systemen, was dem Cannabinoidsystem unbegrenzte Signalmöglichkeiten von Rückmeldungen innerhalb und möglicherweise zwischen Rezeptorfamilien erlaubt, was die Vielzahl der verhaltensbezogenen Wirkungen im Zusammenhang mit dem Rauchen von Marihuana erklären kann. In der Tat wurde vorgeschlagen, dass der Vanilloidrezeptor-1 ein Teil des Cannabinoidsystems ist. Zusätzliche Unterstützung für die Endocannabinoidhypothese der Belohnung durch Drogen ergibt sich durch die Wirkung von Cannabi-

**Tabelle 1:** Probleme im Zusammenhang mit der Dopamin-Hypothese der Belohnung

- Nicht alle Studien weisen eine einzigartige Rolle für Dopamin als relevantestes System beim Drogenmissbrauch hin.
- Dopamin könnte nicht an Hirnbelohnungsmechanismen beteiligt sein, wie bisher gedacht.
- Dopamin-unabhängige Mechanismen, die andere Neurotransmitter wie Glutamat, GABA, Serotonin, Endocannabinoide, Stresshormone und Dynorphin einbeziehen, sind mögliche Substrate für belohnende Wirkungen von missbrauchten Substanzen.
- Belohnungszentren im Gehirn bestehen aus verschiedenen anderen Systemen und neuroanatomischen Regionen als dem mesoaccumbischen Dopaminregelkreis.
- Bei der Schizophrenie verursacht ein Übermaß an Dopamin einen verstärkten Zustand von Wachheit und kein Vergnügen.
- Raucher und Kokainabhängige nehmen weiterhin Züge, lange nachdem die Zigaretten nicht mehr schmecken oder nachdem die Wirkungen verschwunden sind.  
<http://dericbownds.net/bom99/Ch10/Ch10.html>
- Abhängigkeit entsteht aus einem komplexen Muster aus pathogenetischen und umweltbezogenen Situationen.
- Die Beeinflussung des Dopaminregelkreises als ein pharmakologisches Ziel liefert kein Medikament für Drogenabhängigkeit.
- Es gibt keine kausale Beziehung in einem Sinn, dass Dopamin einen Transmitter für Vergnügen oder Belohnung darstellt, der durch missbrauchte Substanzen getriggert wird.
- Unterschiedliche Wirkungen von missbrauchten Substanzen auf das komplexe Netzwerk von Genen, Hormonen, Neurotransmittern und -modulatoren unterstützen nicht das Konzept eines einzigen Belohnungstransmitters.
- Die Aktivierung von Dopaminleitungswegen ist nicht an der mit der Belohnung verbundenen Gehirnstimulierung aller für Abhängigkeit relevanten Hirnregionen beteiligt.
- Studien zur elektrolytischen Schädigung oder 6-OH-Dopamin-induzierten Schädigung von Dopamin-Zellkörpern in der ventralen Region des Tegmentums und anderen Hirnregionen verringerte nicht die mit einer Belohnung verbundene Gehirnstimulierung.

noiden oder Marihuana auf die Signalwege des Belohnungssystems, die der anderer missbrauchter Substanzen ähnelt. Zudem übt die Gabe von Cannabinoiden oder die Verwendung von Marihuana eine Vielzahl pharmakologischer Wirkungen durch Wechselwirkungen mit verschiedenen Neurotransmittern und Neuromodulatoren aus (Tabellen 2 und 3). In Studien zur Testung der Endocannabinoidhypothese haben wir die Wechselwirkung zwischen Vanilloid- und Cannabinoidagonisten und -antagonisten in einem Mausmodell für Aversion untersucht. Wir haben auch die Wirkung von

**Tabelle 2:** Rahmen für eine Endocannabinoidhypothese der Belohnung durch Drogen (I)

- Die Existenz eines physiologischen Endocannabinoid-Kontrollsystems (PEKS) mit einer zentralen Rolle bei der Regulierung belohnender Wirkungen missbrauchter Substanzen
- Das PEKS ist in nahezu alle biologischen Prozesse des menschlichen Körpers und Gehirns verwickelt.
- Das PEKS scheint eine starke modulatorische Wirkung auf die retrograde Signalübermittlung, assoziiert mit einer Hemmung der synaptischen Übertragung durch Cannabinoide, auszuüben.
- Die retrograde Signalübermittlung scheint in die Modulation der Neurotransmitterfreisetzung durch Cannabinoide und Endocannabinoide involviert zu sein.
- Die reichliche Verteilung von Cannabinoidrezeptoren ermöglicht dem PEKS grenzenlose Signalübermittlungsmöglichkeiten von Wechselwirkungen in und möglicherweise zwischen Rezeptorfamilien.
- Eine Missense-Mutation der menschlichen Fettsäureamidhydrolase kann mit problematischem Drogenkonsum bei empfänglichen Personen assoziiert sein.
- Cannabinoide verursachen Veränderungen der Gehirnverfügbarkeit und pharmakologischen Wirkungen missbrauchter Drogen.
- Veränderungen der Endocannabinoidkonzentrationen im Gehirn von Ratten, die chronisch mit Nikotin, Äthanol oder Kokain behandelt wurden.
- Das "Läufer-High", ein Gefühl euphorischen Wohlbefindens, das bei anspruchsvollen Trainingsläufen auftritt, stimuliert die Freisetzung von und führt zu erhöhten Konzentrationen von Endocannabinoiden.

Rimonabant auf Entzugsaversionen durch eine chronische Behandlung mit Drogen bestimmt. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Endocannabinoidsystem ein wichtiger natürlicher regulatorischer Mechanismus für die Belohnung durch Drogen sein könnte.

### Das physiologische Endocannabinoid-Kontrollsystem und Belohnung, Drogenmissbrauch und Sucht

Das Endocannabinoidsystem [13,14] ist als ein wichtiger Spieler und wahrscheinlich als ein allgemeiner neurobiologischer Mechanismus an der Belohnung durch Drogen beteiligt. Es gibt starke Hinweise, die eine Rolle für das Endocannabinoidsystem bei der Modulation der dopaminergen Aktivität in den Basalganglien unterstützen [15]. Das Endocannabinoidsystem ist daher an den primären belohnenden Wirkungen von Alkohol, Opioiden, Nikotin, Kokain, Amphetaminen, Cannabinoiden und Benzodiazepinen beteiligt, indem es Endocannabinoide freisetzt, die als retrograde Botenstoffe klassische Transmitter wie Dopamin, Serotonin, GABA, Glutamat, Acetylcholin und Noradrenalin hemmen [13]. Zudem ist das Endocannabinoidsystem an allgemeinen Mechanismen beteiligt, die einem Rückfall zu drogensuchendem Verhalten zu

**Tabelle 3:** Rahmen für eine Endocannabinoidhypothese der Belohnung durch Drogen (II)

- Die Mechanismen der Abhängigkeit von verschiedenen Substanzen scheinen hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das PEKS unterschiedlich zu sein.
- Die Endocannabinoidübertragung ist eine Komponente des Gehirnbelohnungssystems und scheint eine Rolle bei Abhängigkeit und Entzug von missbrauchten Substanzen zu spielen.
- Die reduzierte Empfänglichkeit für Belohnung bei CB1-Knockout-Mäusen. Mäuse, die kein Dopamin produzieren können (Mäuse ohne Tyrosinhydrolase), reagieren jedoch auf belohnende Reize und zeigen Belohnung ohne Dopamin an.
- Übermäßige Nahrungsaufnahme, Alkohol und Zuckerkonsum ist bei Mäusen ohne CB1-Rezeptoren verringert.
- Die Beteiligung des Endocannabinoidsystems im neuronalen Regelkreis, der Alkoholkonsum und die Motivation zum Alkoholkonsum reguliert.
- Hinweise für die Existenz einer funktionalen Beziehung zwischen dem Cannabinoid und dem Opioidrezeptorsystem bei der Kontrolle der Alkoholaufnahme und der Motivation zum Alkoholkonsum.
- Eine reduzierte Selbstverabreichung von Alkohol und eine verstärkte Alkoholempfindlichkeit und – Entzugssymptomatik bei CB1-Rezeptor-Knockout-Mäusen.
- Das Endocannabinoidsystem moduliert die Belohnung durch Opioide und suchterzeugende Wirkungen durch eine Wechselwirkung zwischen dem endogenen Opioid und Endocannabinoidsystem bei der Belohnung durch Drogen.
- Die Beteiligung der Endocannabinoid und Glutamatnervenübertragung in Gehirnregelkreisen, die eine Beziehung zur Belohnung und zu Erinnerungsprozessen besitzen. Die Ausschaltung von LTP bei Mäusen, denen mGluR5-Rezeptoren fehlen, und verstärkte LTP und verbessertes Gedächtnis bei Mäusen ohne CB1-Rezeptoren.
- Die Beteiligung des Endocannabinoidsystems bei der Gedächtnis-bezogenen Plastizität könnte ein allgemeiner Mechanismus bei der Kontrolle konditionierten Drogensuchens durch Cannabinoide sein.

Gründe liegen, indem es die motivationalen Wirkungen von drogenbezogenen Umweltreizen und der Drogenreexposition vermittelt [11]. Daher existiert eine Rolle des Endocannabinoidsystems bei der Auslösung und/oder der Verhinderung von erneutem drogensuchendem Verhalten [12]. Es scheint, dass die Wirkungen der Störung des Endocannabinoidsystems durch missbrauchte Drogen verbessert werden können, indem das gestörte System durch Cannabinoidliganden wiederhergestellt wird. Es ist nicht überraschend, dass vorläufige Studien mit Cannabinoidantagonisten viel versprechend hinsichtlich der Reduzierung des Drogenkonsums sind, bei der Einstellung des Rauchens und der Reduzierung des Alkoholkonsums, und Rimonabant wurde natürlich in Europa für die Behandlung des Übergewichts zugelassen. Es wird gehofft, dass

diese ermutigenden positiven Ergebnisse zu neuen therapeutischen Substanzen zur Behandlung der Drogenabhängigkeit führen. Das PEKS scheint daher eine zentrale Rolle bei der Regulierung des neuralen Substrats zu spielen, das vielen Aspekten der Drogensucht inklusive dringendem Verlangen und Rückfall zu Grunde liegt [8]. Die Beobachtung, dass das PEKS am Wiederherstellungsmodell beteiligt ist, lieferte Hinweise für die Beteiligung des PEKS bei den neuralen Mechanismen, die einem Rückfall zu Grunde liegen. Rückfall, die Wiederaufnahme des Drogenkonsums nach einer Zeitspanne der Drogenabstinenz, wird als eine der größten Hürden bei der Behandlung der Drogensucht betrachtet, und die pharmakologische Modulation des Endocannabinoidtonus mit Rimonabant hat in Studien mit Menschen positive Ergebnisse gebracht. Da der Nutzen der pharmakologischen Behandlung des Substanzmissbrauchs bisher limitiert ist, gibt es ausreichende vorklinische Hinweise für die Rechtfertigung klinischer Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Medikamenten auf Cannabinoidbasis bei der Behandlung der Drogenabhängigkeit.

### Wechselwirkungen zwischen CB1- und CB2-Rezeptoren bei Drogenmissbrauch und Sucht

Die Expression von CB1-Cannabinoidrezeptoren im Gehirn und in der Peripherie ist gut untersucht, die neuronale Expression von CB2-Rezeptoren war jedoch weniger eindeutig und umstritten, und ihre Rolle beim Substanzmissbrauch ist unbekannt. Es gibt Hinweise für das Vorkommen funktionaler CB2-Rezeptoren in Nervenzellen des Gehirns von Säugetieren [16-18]. Wir untersuchten die Beteiligung von CB2-Rezeptoren bei der Alkohol-Präferenz bei Mäusen und beim Alkoholismus von Menschen [19]. Unsere Daten wiesen nach, dass CB2-Rezeptoren in Nervenzellen des Gehirns funktionell exprimiert werden und eine Rolle beim Substanzmissbrauch und der Abhängigkeit spielen [17-19]. Worin besteht die Natur und der Beitrag von CB2-Rezeptoren zu den Wirkungen von CB1-Rezeptoren bei den belohnenden Wirkungen des Drogenmissbrauchs? Es könnte eine mögliche Erklärung sein, dass CB2- und CB1-Rezeptoren unabhängig und/oder kooperativ in verschiedenen Nervenzellpopulationen arbeiten, um eine Anzahl psychologischer Aktivitäten zu regulieren, die durch missbrauchte Drogen, Cannabinoide oder Marihuanakonsum beeinflusst werden. Cannabinoidrezeptoren im Gehirn könnten neue Ziele für die Wirkungen von Cannabinoiden bei Substanzmissbrauchstörungen sein.

### Experimentelle Methoden

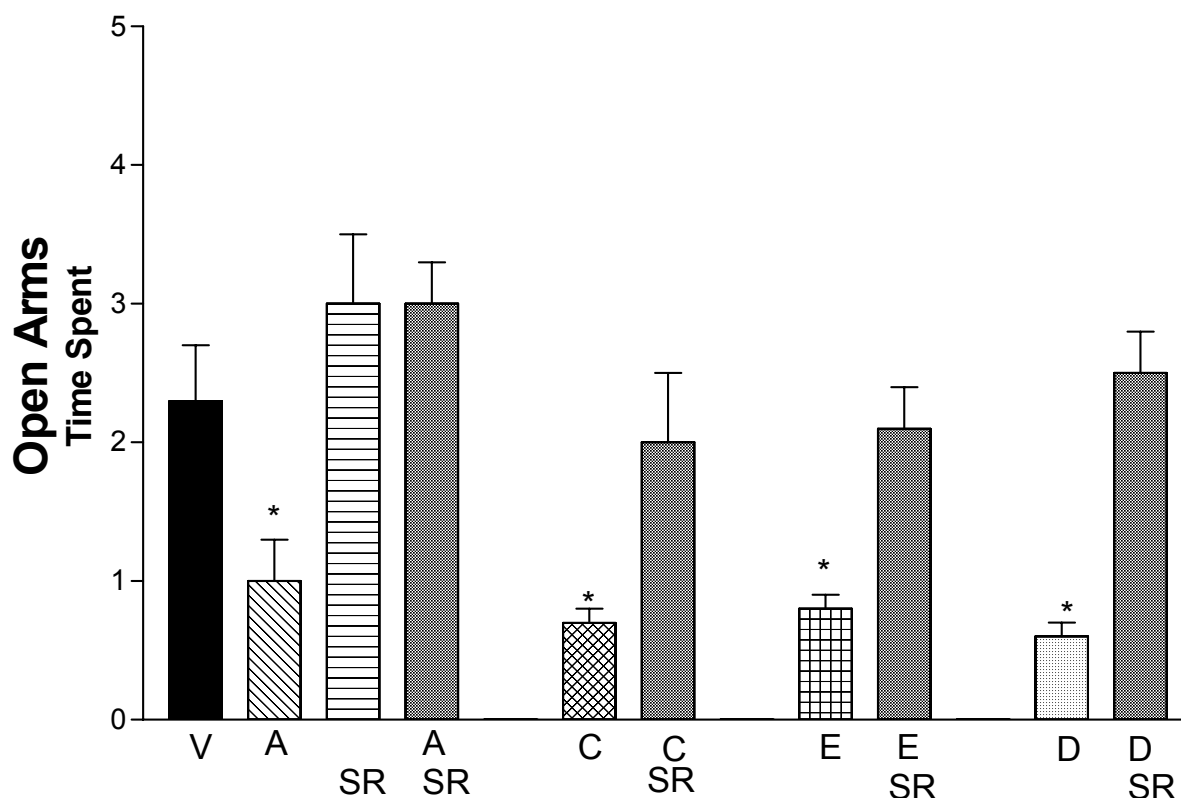
Der Test mit dem erhöhten Plus-Labyrinth (elevated plus maze) wird verwendet, um die Leistung von Nagetieren zur Bestimmung der Angst der Tiere, die dem Labyrinth ausgesetzt sind, zu messen. Das Plus-Labyrinth besteht aus zwei offenen Armen und zwei

geschlossenen Armen, die durch eine zentrale Plattform verbunden sind und wie ein Plus-Zeichen (+) angeordnet sind. Der Plus-Labyrinth-Test wurde verwendet, um die mit einem Entzug von ausgewählten Drogen mit Missbrauchspotenzial verbundene Angst zu untersuchen. Männliche C57Bl/6-Mäusen wurden nach plötzlichem Absetzen einer chronischen zweimal täglichen intraperitonealen Behandlung mit Kokain (1,0 mg/kg), Diazepam (1,0 mg/kg), Äthanol (8%) und Methanandamid (10 mg/kg) hinsichtlich ihres Verhaltens im Plus-Labyrinth-Test beurteilt. In einer separaten Gruppe von Mäusen wurde die Fähigkeit von Rimonabant (3 mg/kg) 30 Minuten vor der Behandlung, die Entzugsaversionen zu blockieren, bestimmt. Capsaicin, das Cannabinoidrezeptoren und Vanilloidrezeptoren aktiviert, wurde verwendet, um die Beteiligung des Endocannabinoidsystems bei seinen belohnenden Wirkungen bei Mäusen zu untersuchen. Die Wechselwirkung zwischen dem Vanilloid- und dem Cannabinoidsystem wurde durch die Verwendung ihrer selektiven Agonisten und Antagonisten untersucht (Daten nicht gezeigt). Die Daten wurden mittels Varianzanalyse, gefolgt von Dunnetts t-Test für multiple Vergleiche, analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Wirkungen von Rimonabant auf die Entzugsaversionen durch die Beendigung einer chronischen Behandlung von Mäusen mit ausgewählten suchterzeugenden Drogen sind in Abbildung 1 dargestellt. Die reduzierte Zeit, die Tiere in den offenen Armen des Plus-Labyrinths verbrachten, wurde durch eine Vorbehandlung mit Rimonabant wieder verlängert. Es könnte eine Regulierung des PEKS genutzt werden, um die verhaltensbezogenen Konsequenzen des Entzugs von missbrauchten Drogen zu reduzieren. Auch wenn die Wechselwirkungen zwischen dem PEKS und dem Vanilloidsystem bisher nicht gut etabliert sind, so sind die Ergebnisse zur Frage, ob die durch Capsaicin induzierte Wechselwirkung zwischen dem Endocannabinoid- und dem Vanilloidsystem eine Basis für die Beantwortung der Frage, warum einige Chilischoten mögen und andere nicht, darstellt, verblüffend (Daten nicht gezeigt). Es wurde nachgewiesen, dass Rimonabant der konditionierten Platzpräferenz, die durch klassische Verstärker, inklusive Nahrung, Kokain und Morphinium unterstützt wird, entgegenwirkt [20]. Dies steht in Übereinstimmung mit Daten, die die antagonistische Aktivität von Rimonabant gegen die Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit oder die Belohnung verstärkenden Eigenschaften von Morphinium, Amphetamin und Kokain [21], die wir auf Äthanol und Diazepam erweitert haben, nachweisen. Die Blockierung des aversiven Verhaltens durch einen Cannabinoidantagonisten nach der chronischen Verabreichung missbrauchter Drogen steht in Übereinstimmung mit Daten, die während Cannabinoid-induzierter Veränderungen





**Abbildung 1:** Antagonismus der Entzugsaversion von einer Drogenmissbrauchsbehandlung von Rimonabant im Plus-Labyrinth-Test. Veränderung der Entzugsaversionen bei Mäusen nach chronischer Applikation von Kokain (1,0 mg/kg) C, Diazepam (1,0 mg/kg) D, Äthanol (8% w/v) E, Methanandamid (10 mg/kg) A, durch Rimonabant (SR, 3 mg/kg). V ist die Trägersubstanz 1:1:18, Emulphor, Äthanol (75%) und Wasser.

von Gehirnsdispositionen von missbrauchten Drogen erhalten wurden, die gut mit Verhaltensänderungen bei Mäusen korrelierte [22].

### Schlussfolgerungen

Die Beziehung zwischen der Aktivierung von Cannabinoid- und Vanilloidrezeptoren zeigt, dass die Wechselwirkung zwischen missbrauchten Substanzen mit dem Endocannabinoidsystem von elementarer Bedeutung bei der Gewöhnung ist und eine neurale Basis der Belohnung darstellt. Rimonabant blockierte das mit Aversionen verbundene Verhalten in den offenen Armen des Plus-Labyrinths, die durch einen Entzug von missbrauchten Drogen ausgelöst worden waren. Die Ergebnisse legen nahe, dass das PEKS einen wichtigen natürlichen regulatorischen Mechanismus für Belohnung im Gehirn darstellt und auch zur Reduzierung aversiver Konsequenzen missbrauchter Drogen beiträgt. Es ist eine gute Sache, dass Kontroversen ein Antrieb für wissenschaftliche Untersuchungen darstellt. Daher erfordert es noch viel mehr Forschung, um die Natur und Neurobiologie des Endocannabinoidsystems in Gesundheit und bei Krankheit besser zu verstehen. Am Ende könnte das ewige Glück nicht Dopamin,

sondern Endocannabinoide sein - das Marihuana des Gehirns und des Körpers und darüber hinaus [13].

### Danksagungen

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung des Zentrums für Forschung des Kollegs für Wissenschaft und Gesundheit der William-Paterson-Universität, dem Dr. DeYoung-Studentenstipendiat für die Unterhaltung von Tieren zu Forschungszwecken und dem Provost-Büro für die Überlassung der Zeit. Ich danke meinen Kollegen im Institut für Biologie, besonders dem Leiter, Dr. Gardner, und Norman Schanz im Mäuselabor. Ich möchte mich für die Hilfe und Unterstützung bei Dr. Patricia Tagliaferro und meinem Mitarbeiter Dr. Hiroki Ishiguro bedanken. Ich möchte auch den Drs. John McPartland, Richard Rothman, Mike Baumann und William Freed für konstruktive Kommentare danken. Großer Dank gebührt Dr. George Uhl, dem Leiter des Zweigs für molekulare Neurobiologie beim NIDA-NIH, an dem ich ein Gastwissenschaftler bin.

### Literaturliste

- Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci.* 1999; 22: 521-527.

2. Salamone JD, Correa M, Mingote SM, Weber SM. Beyond the reward hypothesis: alternative functions of nucleus accumbens dopamine. *Curr Opin Pharmacology*. 2005; 5: 34-41.
3. Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*. 2000; 651-656.
4. Roll ET. *Emotion explained*. 1st ed. Oxford. NY. 2005.
5. Cannon MC, Palmiter RD. Reward without dopamine. *J Neuroscience*. 2003; 23: 10827-10831.
6. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Morphine reward in dopamine-deficient mice. *Nature*. 2005; 438: 854-857.
7. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997; 278: 52-58.
8. Yamamoto T, Anggadiredja K, Hiranita T. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: A role for the endocannabinoid-arachidonic acid pathway in drug reward and long-lasting relapse to drug taking. *J Pharmacol Sci*. 2004; 96: 382-388.
9. De Vries TJ, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol Sci*. 2005; 26: 420-426.
10. Parolaro D, Vigano D, Rubino T. Endocannabinoid and drug dependence. *Curr Drug Target – CNS Neurol Disorders*. 2005; 4: 643-655.
11. Maldonado F, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci*. 2006; 29: 225-232.
12. Fattore L, Spano MS, Deiana S, Melis V, Cossu G, Fadda P, Fratta W. An endocannabinoid mechanism in relapse to drug seeking: A review of animal studies and clinical perspectives. *Brain Res Rev*. 2007; 53: 1-16.
13. Onaivi ES, Sugiura T, Di Marzo V, editors. *The brain and body's marijuana and beyond*. 1st ed. Boca Raton. CRC Taylor and Francis; 2006.
14. Di Marzo. *Cannabinoids. Handbook of experimental pharmacology*. Ed. Pertwee. Springer-Verlag, Heidelberg. 2005.
15. Giuffrida A, Piomelli D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem. Phys. Lipids*. 2000; 108: 151-158.
16. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyanis A, Piomelli D, Davidson JS, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*. 2005; 310: 329-332.
17. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, Uhl GR. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain Res*. 2006; 1071: 10-23.
18. Onaivi ES. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain. *Neuropsychobiology*. 2006; 54: 231-246.
19. Ishiguro H, Iwasaki L, Teasent L, Higuchi S, Horiuchi Y, Saito T, Arinami T, Onaivi ES. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *The Pharmacogenomics J*. 2006; Epub ahead of print.
20. Chaperon F, Soubrie P, Puech AJ, Theibot MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology*. 1999; 135: 324-332.
21. Poncelet M, Barnouin MC, Breliere JC, Le Fur G, Soubrie P. Blockade of CB1 receptors by SR141716 selectively antagonizes drug-induced reinstatement of exploratory behavior in gerbils. *Psychopharmacology*. 2003; 144: 144-150.
22. Reid MJ, Bornheim LM. Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem. Pharmacol*. 2001; 61: 1357-1367.