

Kurzübersicht

Cannabinoide und das Endocannabinoidsystem

Franjo Grotenhermen

nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Deutschland

Zusammenfassung

Der menschliche Körper verfügt über spezifische Cannabinoid-Bindungsstellen an der Oberfläche vieler Zelltypen, und unser Körper produziert verschiedene Endocannabinoide, Fettsäureabkömmlinge, die an diese Cannabinoid-Rezeptoren (CB) binden und sie aktivieren. CB-Rezeptoren und Endocannabinoide bilden zusammen das Endocannabinoidsystem. Einige Phytocannabinoide, Cannabinoide der Cannabispflanze, und eine Vielzahl synthetischer, im Labor hergestellter Cannabinoide ahmen die Wirkungen der Endocannabinoide nach. Δ^9 -THC (Dronabinol), das pharmakologisch aktivste Cannabinoid der Cannabispflanze, bindet an beide bisher identifizierte Cannabinoid-Rezeptoren, den CB₁- und den CB₂-Rezeptor. Diese Rezeptoren wurden im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) und in vielen peripheren Geweben und Organen nachgewiesen. Je nach Zellart, Dosis und körperlicher Verfassung kann die Aktivierung der CB-Rezeptoren viele unterschiedliche Effekte auslösen, wie beispielsweise Euphorie, Angstzustände, trockene Schleimhäute, Muskelentspannung, Hunger und Schmerzhemmung. Neben Studien zur Aktivierung der CB-Rezeptoren gibt es verschiedene Versuche, das Cannabinoidsystem mit therapeutischer Absicht zu beeinflussen, einschließlich Untersuchungen zur Blockierung der CB-Rezeptoren (Antagonismus) und zur Regulierung der Konzentrationen von Endocannabinoiden durch Hemmung ihres Abbaus. Medizinisch genutzt werden momentan mehrere Präparate zur Stimulierung der CB-Rezeptoren (Dronabinol, Nabilon und Cannabis) und ein Medikament, das den CB₁-Rezeptor blockiert (Rimonabant).

Stichwörter: Cannabis, THC, Cannabinoid, Cannabinoidrezeptor, Endocannabinoid, therapeutische Zwecke.

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

Adresse des Autors: Franjo Grotenhermen, franjo-grotenhermen@nova-institut.de

Einleitung

Man nimmt an, dass Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) das pharmakologisch aktivste Cannabinoid der Cannabispflanze und ihrer Produkte Marihuana (Cannabiskraut) und Haschisch (Cannabisharz) ist. Die meisten THC-Wirkungen werden durch agonistische Wirkungen an den CB-Rezeptoren von Mensch und Tier vermittelt. Agonistische Wirkung bedeutet, dass Rezeptoren aktiviert werden, im Gegensatz zur antagonistischen Wirkung, die Blockierung der Rezeptoren. CB-Rezeptoren und Endocannabinoide, vom Körper produzierte Stoffe, die an diese Rezeptoren binden, bilden zusammen das Endocannabinoidsystem. Dieses

System ist äußerst wichtig für ein normales Funktionieren des Körpers und ist Millionen Jahre alt. Es wurde bei Säugetieren, Vögeln, Amphibien, Fischen, Seeigeln, Weichtieren und Blutegeln gefunden.

Das Wirkprinzip von Cannabinoiden ist bestens erforscht für THC und andere Cannabinoide, die an die bekannten CB-Rezeptoren binden, während die Art der Wirkung anderer therapeutisch interessanter Cannabinoide, unter ihnen Cannabidiol (CBD), weniger gut untersucht ist.

Ausführlichere Darstellungen zu den Themen dieses kurzen Artikels sind erhältlich bei [2,4,5,7,9]. Zusätzliche und neueste Informationen können den IACM-Informationen [8] entnommen werden.

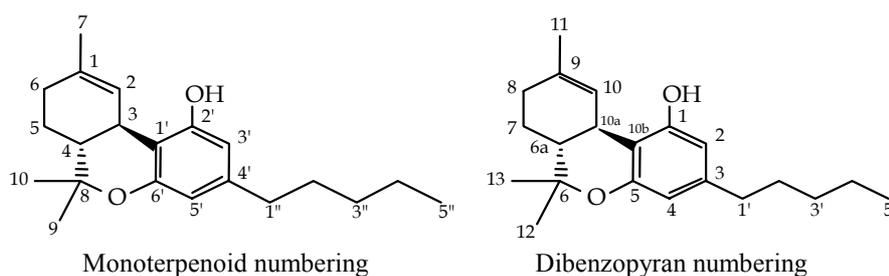


Abbildung 1: Chemische Struktur von THC (Dronabinol), das wichtigste Cannabinoid in der Cannabispflanze nach dem Monoterpenoid-System (Δ^1 -THC) und dem Dibenzopyran-Systemen (Δ^9 -THC).

Cannabinoide

Ursprünglich wurden als Cannabinoide alle Stoffgruppen der typischen C₂₁-Verbindungen der Wirkstoffe aus der Cannabispflanze *Cannabis sativa* L. betrachtet. Die heutige Definition legt mehr Gewicht auf die synthetische Chemie und die Pharmakologie und umfasst gleichartige Strukturen oder sämtliche andere Wirkstoffe, die an CB-Rezeptoren wirken. Daraus ergeben sich mehrere Subklassen zur Einteilung der verschiedenen Arten natürlicher und synthetischer Wirkstoffe.

Es wurde vorgeschlagen, mit dem Begriff Phytocannabinoide die natürlichen Pflanzenwirkstoffe und mit dem Begriff Endocannabinoide natürliche körpereigene Wirkstoffe, die endogenen Liganden der Cannabinoidrezeptoren zu bezeichnen. Synthetische Agonisten dieser Rezeptoren werden je nach dem Grad ihrer Verwandtschaft (z. B. "klassisch" im Gegensatz zu "nicht-klassisch") mit Phytocannabinoiden eingeteilt.

Cannabinoide der Cannabispflanze sind Sauerstoff enthaltende, aromatische Kohlenwasserstoffe. Im Gegensatz zu den meisten anderen Drogen, wie beispielsweise Opiaten, Kokain, Nikotin und Koffein, enthalten sie keinen Stickstoff und sind deshalb keine Alkaloide. Ursprünglich dachte man, dass Phytocannabinoide nur in der Cannabispflanze (*Cannabis sativa* L.) vorkommen, aber unlängst wurden einige Cannabinoid-artige Bibenzyle auch in Leberblümchen (*Radula perrottetii* and *Radula marginata*) gefunden.

In Cannabis wurden mehr als 60 Cannabinoide identifiziert, die überwiegend zu einer der zehn Subklassen oder Typen [3] gehören. Am reichlichsten vorhanden sind Cannabigerol (CBG), Cannabichromen (CBC), Cannabidiol (CBD), Δ^9 -THC und Cannabinol (CBN). Die Cannabinoidverteilung schwankt zwischen verschiedenen Cannabissorten, und normalerweise findet man in einer Pflanze nur drei oder vier Cannabinoide in Konzentrationen über 0,1 %. Δ^9 -THC ist weitgehend verantwortlich für die pharmakologischen Wirkungen von Cannabis, einschließlich seiner psychoaktiven Eigenschaften, obwohl auch andere Inhaltsstoffe der Cannabispflanze zu diesen Wirkungen beitragen. Besonders CBD, ein nicht-psychoaktives Phytocannabinoid, das in einigen Cannabissorten vorkommt, hat entzündungshemmende, schmerzlindernde, angstlösende und antipsychotische Eigenschaften.

11-OH- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (11-OH-THC) ist der wichtigste psychotrope Metabolit von Δ^9 -THC und

ähnelt in seinem Wirkungsspektrum und in seinem kinetischen Profil dem Muttermolekül. 11-nor-9-Carboxy-THC (THC-COOH) ist der wichtigste nicht-psychootrope Metabolit von Δ^9 -THC.

Cannabinoidrezeptoren

Bisher sind zwei Cannabinoidrezeptoren identifiziert worden, der CB₁- und der CB₂-Rezeptor. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Signalmechanismen und ihrer Gewebeverteilung. Die Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren verursacht eine Hemmung der Adenylatzyklase, und hemmt so die Umwandlung von ATP in zyklisches AMP (cAMP). Es wurden zudem andere Mechanismen beobachtet, beispielsweise eine Wechselwirkung mit bestimmten Ionenkanälen.

CB₁- und CB₂-Rezeptoren gehören zur großen Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). GPCRs sind die häufigsten Rezeptoren und umfassen bei den Wirbeltieren 1000 - 2000 Mitglieder. CB₁-Rezeptoren zählen zu den zahlreichsten und weit verbreitetsten GPCRs im Gehirn. Die Aktivierung des CB₁-Rezeptors verursacht Wirkungen auf den Kreislauf und die Psyche, wie sie typisch für die Aufnahme von Cannabis sind, während die Aktivierung des CB₂-Rezeptors dies nicht tut. CB₁-Rezeptoren werden überwiegend auf Nervenzellen im Gehirn, im Rückenmark und im peripheren Nervensystem gefunden, sie kommen jedoch auch in bestimmten peripheren Organen und Geweben vor, darunter Hormondrüsen, Speicheldrüsen, Leukozyten, Milz, Herz und Teilen der Fortpflanzungsorgane, der Harnwege und des Magen-darmtraktes. Viele CB₁-Rezeptoren werden von den Enden zentraler und peripherer Nerven exprimiert und hemmen die Freisetzung anderer Neurotransmitter. Daher schützt die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren das Nervensystem vor einer Überaktivierung oder einer zu starken Hemmung durch Neurotransmitter. CB₁-Rezeptoren werden besonders stark in Regionen des Gehirns exprimiert, die verantwortlich für Bewegung (Basalganglien, Kleinhirn), Gedächtnis (Hippocampus, Großhirnrinde) und Schmerzverarbeitung (bestimmte Teile des Rückenmarks, periaquäduktales Grau) sind, während ihre Expression im Hirnstamm gering ist, was verantwortlich für das Fehlen Cannabis-bezogener akuter Todesfälle sein könnte. Der Hirnstamm kontrolliert unter anderem die Atmung und den Kreislauf. CB₂-Rezeptoren kommen vor allem in Immunzellen

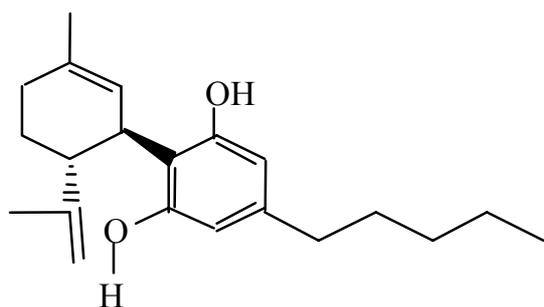


Abbildung 2: Cannabidiol



Abbildung 3: Arachidonylethanolamid (AEA, Anandamid)



Abbildung 4: 2-Arachidonoylglycerol (2-AG)

vor, darunter Leukozyten (weiße Blutkörperchen), Milz und Mandeln. Eine der Funktionen von CB-Rezeptoren im Immunsystem ist die Modulation der Freisetzung von Zytokinen, die verantwortlich für Entzündungen und für die Regulation des Immunsystems sind. Da Substanzen, die selektiv CB₂-Rezeptoren aktivieren (CB₂-Rezeptoragonisten), keine psychologischen Wirkungen verursachen, sind sie ein zunehmend untersuchtes Ziel für die therapeutische Verwendung von Cannabinoiden, darunter analgetische, entzündungshemmende und krebshemmende Wirkungen.

Es gibt vermehrt Hinweise auf die Existenz weiterer Cannabinoidrezeptor-Subtypen im Gehirn und in der Peripherie. Einer dieser Rezeptoren könnte der Orphan-G-Protein-gekoppelte Rezeptor GPR55 sein [1]. Andere Rezeptoren könnten nur funktionell mit den bekannten Cannabinoidrezeptoren verbunden sein und keine ähnliche Struktur wie CB₁ und CB₂ aufweisen.

Endocannabinoide

Der Identifizierung von Cannabinoidrezeptoren folgte die Entdeckung endogener Liganden (Bindungsstoffe) für diese Rezeptoren, die Endocannabinoide genannt wurden. Im Gehirn dienen Endocannabinoide als Neuromodulatoren. Alle Endocannabinoide sind Abkömmlinge von ungesättigten Fettsäuren und unterscheiden sich also in der chemischen Struktur von Phytocannabinoiden der Cannabispflanze. Zu den Endocannabinoiden, die bisher identifiziert wurden, zählen Anandamid (N-Arachidonylethanolamid, AEA), 2-Arachi-

donoylglycerol (2-AG), 2-Arachidonoylglyceroläther (Noladinäther), O-Arachidonylethanolamin (Virodhamin) und N-Arachidonoyldopamin (NADA). Anandamid und NADA binden nicht nur an Cannabinoidrezeptoren, sondern teilen auch die Fähigkeit von Capsaizin, ein Bestandteil von scharfen Pfefferschoten, Vanilloidrezeptoren (TRPV1) zu stimulieren.

Die zuerst entdeckten zwei Endocannabinoide, Anandamid und 2-AG, sind am besten untersucht. Im Gegensatz zu anderen chemischen Signalsubstanzen im Gehirn werden sie nicht produziert und in Nervenzellen gelagert, sondern "auf Abruf" (nur wenn sie benötigt werden) aus ihren Vorläufern produziert und dann von den Zellen freigegeben. Nach der Freisetzung werden sie durch die Aufnahme in die Zellen rasch deaktiviert und verstoffwechselt. Die Verstoffwechslung von Anandamid und 2-AG geschieht überwiegend durch enzymatische Hydrolyse durch die Fettsäureamidhydrolase (FAAH) und die Monoacylglycerollipase (nur 2-AG).

Affinität zum Cannabinoidrezeptor

Cannabinoiden weisen eine unterschiedliche Affinität zu CB₁- und CB₂-Rezeptoren auf. Es wurden synthetische Cannabinoide entwickelt, die als hoch selektive Agonisten oder Antagonisten an dem einem oder dem anderen dieser Rezeptortypen wirken. Δ⁹-THC weist eine etwa gleich starke Affinität zum CB₁- und zum CB₂-Rezeptor auf, während Anandamid eine leichte Selektivität für CB₁-Rezeptoren aufweist. Allerdings ist die Wirksamkeit von THC und Anandamid am CB₂-Rezeptor geringer als am CB₁-Rezeptor.

Tonische Aktivität des Endocannabinoidsystems

Wenn sie allein gegeben werden, können sich Antagonisten am Cannabinoidrezeptor in verschiedenen biologischen Testsystemen als inverse Agonisten verhalten. Dies bedeutet, dass sie nicht nur die Wirkungen von Endocannabinoiden blockieren, sondern Wirkungen verursachen, die in die gegenteilige Richtung, von denen durch Cannabinoidrezeptor-Agonisten verursacht, weisen, zum Beispiel eine verstärkte Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen oder Übelkeit, was nahe legt, dass das Endocannabinoidsystem tonisch aktiv ist. Diese tonische Aktivität könnte auf einer konstanten Freisetzung von Endocannabinoiden oder von einem Teil der Cannabinoidrezeptoren, die in einem konstitutiv aktiven Zustand existieren, herrühren. Eine tonische Aktivität des Cannabinoidsystems wurde unter verschiedenen Bedingungen nachgewiesen. So wurden erhöhte Endocannabinoidspiegel in einem Schmerzregelkreis des Gehirns (periaquäduktales Grau) nach Schmerzreizen nachgewiesen. Eine tonische Kontrolle der Spastik durch das Endocannabinoidsystem wurde bei der chronisch-rezidivierenden experimentellen Autoimmunenzephalomyelitis (CREAE) bei Mäusen, ein Tiermodell der multiplen

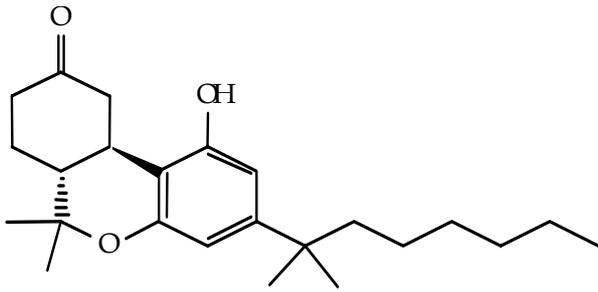


Abbildung 5: Nabilon

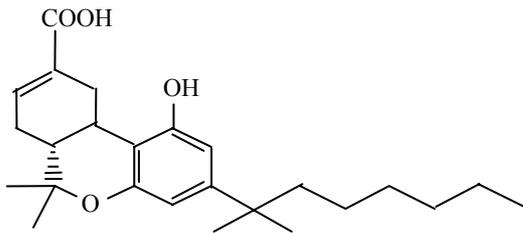


Abbildung 6: CT3 (ajulemische Säure, IP751)

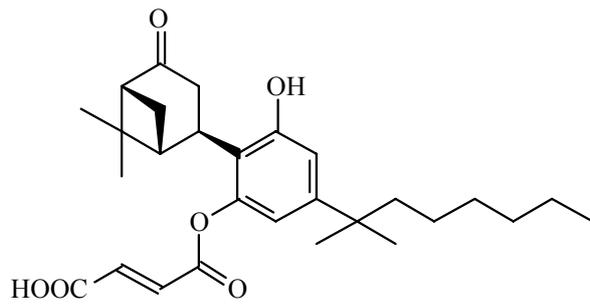


Abbildung 7: Cannabinor

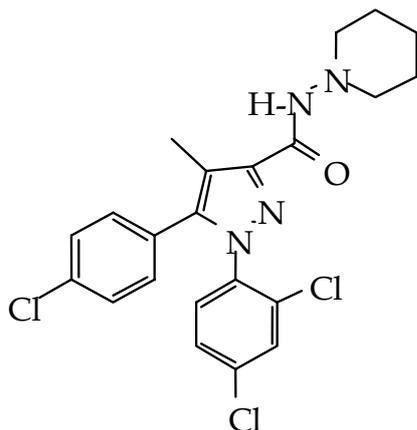


Abbildung 8: Rimonabant (SR 141716A), Aclompia®

Sklerose, beobachtet. Eine Zunahme von Cannabinoidrezeptoren nach Nervenschädigung wurde in einem Rattenmodell für chronische neuropathische Schmerzen sowie einem Mausmodell für entzündliche Schmerzen nachgewiesen. Dies könnte die Potenz von Cannabinoidagonisten, die bei der Behandlung dieser Erkrankungen verwendet werden, erhöhen. Tonische Aktivität wurde zudem für die Kontrolle des Appetits

und hinsichtlich Übelkeit in Regelkreisen des Gehirns, die für das Erbrechen zuständig sind, gezeigt.

Therapeutische Aussichten

Die Wirkmechanismen der Cannabinoide sind komplex. Sie umfassen nicht nur die Aktivierung und Wechselwirkungen mit dem Cannabinoidrezeptor, sondern auch die Aktivierung von Vanilloidrezeptoren, eine Zunahme der Endocannabinoidkonzentration, antioxidative Wirkungen, metabolische Wechselwirkungen mit anderen Substanzen und verschiedene weitere Mechanismen. CB-Rezeptorantagonisten (Blocker) werden zur Therapie des Übergewichts verwendet und werden zur Behandlung der Nikotin- und anderer Abhängigkeiten erforscht.

Neben Phytocannabinoiden und Cannabiszubereitungen sind Cannabinoidanaloga, die nicht oder nur schwach an den CB₁-Rezeptor binden, attraktive Substanzen für die klinische Forschung. Weitere Ideen zur Trennung der erwünschten therapeutischen Wirkungen vom psychotropen Effekt umfassen die gleichzeitige Gabe von THC und CBD, die Entwicklung von CB₁-Rezeptoragonisten, die nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden, sowie die Entwicklung von Substanzen, die die Endocannabinoidspiegel durch Hemmung ihres Membrantransports (Transporthemmer) oder ihrer Hydrolyse (z. B. FAAH-Hemmer) beeinflussen. Beispielsweise waren Blocker der Anandamidhydrolyse in der Lage, unter anderem Angst, Schmerzen, Krebswachstum und Darmentzündungen in Tierversuchen zu reduzieren. Medikamente, die die Reaktion des CB₁-Rezeptors auf endogen freigesetzte Endocannabinoide verstärken, indem sie an die so genannte allosterische Stelle dieses Rezeptors binden, sind wahrscheinlich ebenfalls selektiver als Substanzen, die diesen Rezeptor direkt aktivieren [10].

Modulatoren des Cannabinoidsystems in klinischer Verwendung oder in der Forschung

Zur Zeit werden zwei Cannabinoidrezeptor-Agonisten, Dronabinol und Nabilon, ein Cannabisextrakt (Sativex®) sowie ein Cannabinoidrezeptor-Antagonist (Rimonabant) medizinisch verwendet. Zudem ist Cannabis, das nach pharmazeutischen Standards hergestellt und vom Büro für medizinischen Cannabis des holländischen Gesundheitsministeriums überwacht wird, im niederländischen Apotheken erhältlich [4]. In einigen Ländern ist der Besitz geringer Mengen Cannabis für den Freizeitkonsum oder für die medizinische Verwendung erlaubt oder toleriert, wie etwa in den Niederlanden, Spanien, Belgien und in einigen Regionen der Schweiz. Elf Staaten der USA (Alaska, Kalifornien, Colorado, Hawaii, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Rhode Island, Vermont, Washington) haben die medizinische Verwendung von Cannabis nach den staatlichen Gesetzen erlaubt, während sie nach den Bundesgesetzen weiterhin illegal bleibt. In Kanada ist

es möglich, eine Ausnahmegenehmigung zu beantragen, um sonst illegalen Cannabis für medizinische Zwecke verwenden zu dürfen, und das Gesundheitsministerium (Health Canada) verkauft Cannabiskraut an diese Patienten, wenn sie es nicht selbst anbauen wollen.

Dronabinol ist der internationale Freiname (INN, international non-proprietary name) für Δ^9 -THC, den wichtigsten psychoaktiven Bestandteil von Cannabis. Im Jahre 1985 ließ die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (Food and Drug Administration) Marinol®-Kapseln, die synthetisches Dronabinol (2,5 mg, 5 mg oder 10 mg) enthalten, arzneimittelrechtlich zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Krebs-Chemotherapie bei Patienten, die nicht angemessen auf eine konventionelle antiemetische Behandlung angesprochen haben, zu. Marinol wird von Unimed Pharmaceuticals, ein Tochterunternehmen von Solvay Pharmaceuticals, hergestellt. Es ist seit 1987 in den USA auf dem Markt. Im Jahre 1992 ließ die FDA Marinol-Kapseln für die Behandlung von Appetitlosigkeit bei Abmagerung von Patienten mit Aids zu. Marinol ist auch in verschiedenen anderen Ländern, darunter Kanada und einige europäische Länder, verschreibungsfähig. In Deutschland und Österreich kann Dronabinol, das von den beiden deutschen Unternehmen THC Pharm und Delta 9 Pharma hergestellt wird, von Apotheken zur Herstellung von Dronabinol-Kapseln und -Lösungen gekauft werden.

Im Jahre 1985 ließ die FDA auch Cesamet®-Kapseln für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Krebs-Chemotherapie zu. Cesamet, das von Eli Lilly und Company hergestellt wurde, enthält Nabilon, einen synthetischen Abkömmling von Dronabinol. Allerdings wurde es in den USA nicht vermarktet und Lilly stellte die Herstellung des Medikamentes im Jahre 1989 ein. Cesamet® ist auch in Großbritannien, vermarktet von Cambridge Laboratories, und in einigen anderen europäischen Ländern erhältlich. Im Jahre 2006 erhielt Nabilon (Cesamet®) erneut eine Zulassung durch die FDA als ein verschreibbares Medikament zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie. Es wird durch Valeant Pharmaceuticals International vermarktet, das das Medikament im Jahre 2004 von Eli Lilly kaufte und es auch in Kanada verkauft.

Im Jahre 2005 erhielt Sativex® eine Zulassung in Kanada für die symptomatische Linderung neuropathischer Schmerzen bei multipler Sklerose. Sativex wird durch das britische Unternehmen GW Pharmaceuticals hergestellt und in Kanada durch Bayer vermarktet. Sativex ist ein Cannabisextrakt, der auf die Mundschleimhaut gesprüht wird und etwa die gleichen Mengen an Dronabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) enthält. Es gibt zudem einen begrenzten Zugang zu Sativex in Großbritannien und Spanien. Zur Zeit läuft in Großbritannien, Spanien, Dänemark und den Niederlanden ein Zulassungsverfahren für Sativex als verschreibbares Medikament für die Behandlung der Spastik bei multipler Sklerose.

Der Cannabinoidrezeptor-Antagonist Rimonabant erhielt im Jahre 2006 von der europäischen Arzneimittelbehörde eine positive Empfehlung für die Zulassung. Er ist in Großbritannien unter dem Handelsnamen Acomplia® für die Behandlung von Übergewicht erhältlich. Acomplia®-Tabletten enthalten 20 mg Rimonabant. Das Medikament wird von Sanofi Aventis hergestellt.

Zubereitungen, die sich in klinischen Phase-II- oder III-Studien befinden, umfassen den kapsulierten Cannabisextrakt Cannador®, der Dronabinol und andere Cannabinoide in einem Verhältnis von 2 zu 1 enthält und vom Institut für klinische Forschung in Berlin und dem pharmazeutischen Unternehmen Weleda erforscht wird, ajulemische Säure, ein synthetischer Abkömmling von THC-COOH, der auch CT3 oder IP751 genannt wird und von Indevus Pharmaceuticals erforscht wird, sowie Cannabinor, ein synthetisches Cannabinoid, das selektiv an den CB₂-Rezeptor bindet und von Pharms Corporation erforscht wird.

Literaturliste

1. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27(1):1-4.
2. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med* 2006;57:553-74.
3. ElSohly M. Chemical constituents of cannabis. In: Grotenhermen F, Russo E, editors. *Cannabis and cannabinoids. Pharmacology, toxicology, and therapeutic potential*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2002. p. 27-36.
4. Grotenhermen F. Cannabinoids. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4(5):507-530.
5. Grotenhermen F. Clinical pharmacodynamics of cannabinoids. In: Russo E, Grotenhermen F, editors. *The Handbook of Cannabis Therapeutics: From Bench to Bedside*. Binghamton/New York: Haworth Press, 2006. p. 117-170.
6. Hazekamp A. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
7. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
8. IACM-Bulletin. Bulletin of the International Association for Cannabis as Medicine. Available from: <http://www.cannabis-med.org/english/bulletin/iacm.php>.
9. Pertwee R. Receptors and pharmacodynamics: natural and synthetic cannabinoid and endocannabinoids. In: Guy GW, Whittle B, Robson P, editors. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2004. p. 103-139.

10. Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R, McLean A, McIntosh L, Goodwin G, Walker G, Westwood P, Marris J, Thomson F, Cowley P, Christopoulos A, Pertwee

RG, Ross RA. Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Mol Pharmacol* 2005;68(5):1484-95.