

## Haschisch und Marihuana

Was der Arzt über Cannabinoide wissen soll

Michael A. Binder

Aus dem Institut für Physiologische Chemie der  
Ruhr-Universität Bochum

# Zur Fortbildung Aktuelle Medizin

## Haschisch und Marihuana

Was der Arzt über Cannabinoide wissen soll

Michael A. Binder

Aus dem Institut für Physiologische Chemie der  
Ruhr-Universität Bochum



Der psychotrope Wirkstoff der aus dem Indischen Hanf gewonnenen Drogen Haschisch und Marihuana ist  $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol (=  $\Delta^1$ -THC).

Er beeinflusst in vitro und in vivo u. a. die Synthese von Proteinen und Nukleinsäuren, die Fortpflanzungsfunktion und erzeugt in hoher Dosierung ultrastrukturelle Veränderungen im limbischen System von Rhesusaffen.

Ein funktionaler Zusammenhang zwischen diesen Beobachtungen und dem Befinden von Haschisch-Konsumenten ist bisher nicht demonstriert worden. Gelegentlicher mäßiger Konsum der Droge führt nicht zu nachweisbaren Schäden.

### 1. Einleitung

Haschisch gehört zu den ältesten von Menschen benutzten psychotropen Drogen. Schon der altindische Rg-Veda (etwa 2000 v. Chr.) berichtet von der Verwendung des „Vijaya“, des „Siegereichen“, zu religiös-meditativen Zwecken, und bis vor kurzem hatte die Droge ihren festen Platz im hinduistischen und islamischen Medizinsystem als Analgetikum, Spasmolytikum und zur Wiederherstellung von Laune und Appetit bei Rekonvaleszenten.

Von Indien aus gelangte die Droge nach Ostasien und in arabische Länder. Napoleons Ärzte brachten sie vom Ägyptenfeldzug nach Europa, und für eine Weile frönten Schau-

spieler und Literaten in Paris im „Club des Haschischiens“ dem Genuß der neuen Droge.

Von Europa breitete sich die Droge nach Amerika aus: Mexiko und Kolumbien zählen heute neben Nepal, Libanon und Afghanistan zu den größten Anbaugebieten.

Als Haschisch wird das Harz der weiblichen Pflanzen des Indischen Hanfs (*Cannabis sativa* Linné) bezeichnet (siehe Glossar, Seite 123). Marihuana werden heute gewöhnlich die getrockneten Blätter und Blütenteile dieser Pflanzen genannt (Darstellungen 1 und 2).

Aufgrund seines hohen Gehalts an psychotropen Substanzen ist Ha-

## Psychotrope Drogen

schisch etwa fünfmal wirksamer als Marihuana. Die männlichen Pflanzen von Cannabis sativa produzieren ebenfalls das psychotrope Harz, wenn auch nur in geringer Menge, und werden daher für die Herstellung der Droge nicht verwendet.

Im Orient wird Haschisch geraucht oder in verschiedenen Zubereitungen gegessen.

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Droge rein oder mit Tabak vermischt geraucht, in Amerika dominiert das Rauchen von Marihuana in Form von Zigaretten („Joints“).

Im vorliegenden Aufsatz werden die Begriffe „Cannabis“, „Haschisch“ und „Marihuana“ unter Korrelation des Wirkstoffgehalts synonym verwendet.

## 2. Zur Chemie der Cannabinoide (Haschisch-Inhaltsstoffe)

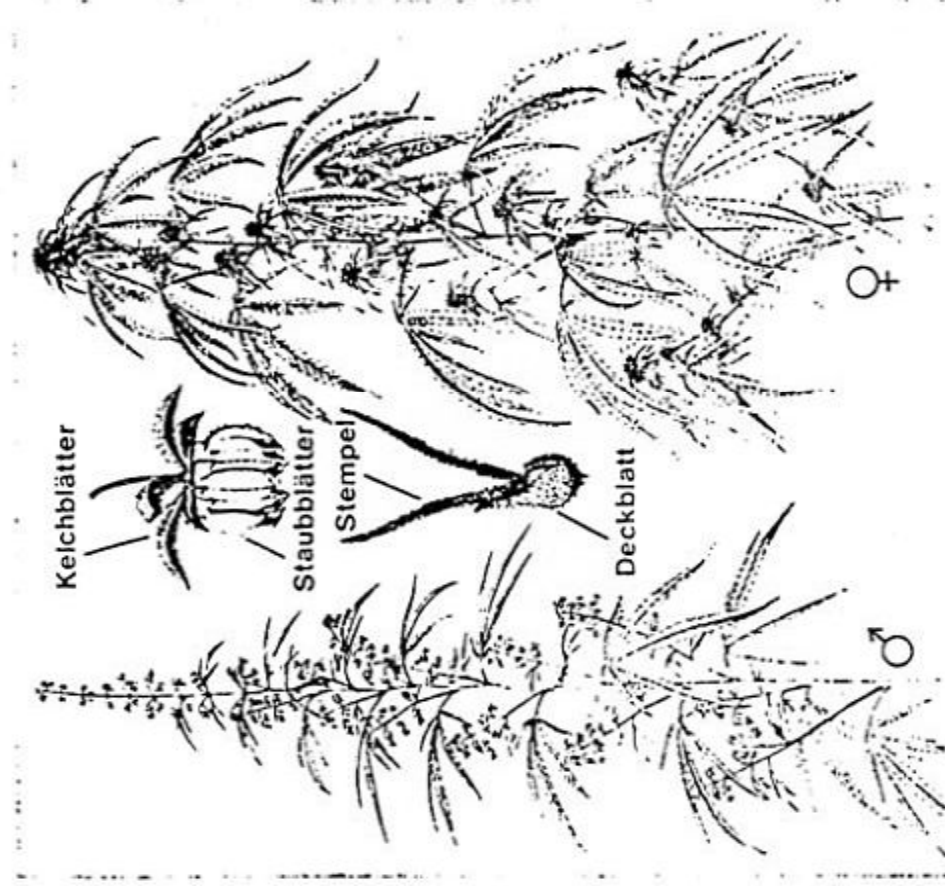
Trotz einer großen Zahl von älteren Arbeiten über Haschisch kann erst seit 1964 von einer eigentlichen Cannabis-Forschung gesprochen werden. Damals gelangen Mechoulam und Gaoni (1)<sup>1)</sup> in Jerusalem die Isolierung und die Strukturauflösung des psychotropen Prinzips der Droge (3 R, 4 R)- $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^1$ -THC) (Darstellung 3). Von Mechoulam stammt auch die erste stereospezifische Totalsynthese von  $\Delta^1$ -THC, die 1969 von Petržilka in Zürich verbessert wurde (2). Damit stand den Pharmakologen und Biochemikern erstmals eine reine Substanz zur Verfügung, die in bekannter Dosierung experimentell eingesetzt werden konnte und die

an die Stelle des früher verwendeten „Roten Öls“ trat, eines Haschisch-Destillats obskurer Zusammensetzung.

## 3. Pharmakologie von $\Delta^1$ -THC und Haschisch

### 3.1. Wirkstoffgehalt und Toxizität

Haschisch enthält je nach Qualität und Herkunft fünf bis zehn Prozent des psychotropen  $\Delta^1$ -THC, Marihuana zwischen ein und zwei Prozent. Der THC-Gehalt eines Joints aus einem Gramm Marihuana beträgt demnach zehn bis zwanzig Milligramm. Im Rauch werden davon etwa 50 Prozent in die Lunge des Konsumenten gebracht, also fünf bis zehn mg  $\Delta^1$ -THC. Ein geübter Haschisch-Raucher (tiefere Inhalationstechnik) kann davon etwa 80 Prozent (vier bis acht mg  $\Delta^1$ -THC) resorbieren. Bei einem Molekulargewicht von 314 für  $\Delta^1$ -THC entspricht das einer Gesamtmenge von 13 bis 26 Mikromol des Wirkstoffs. Im Plasma werden auf diesem Weg Spitzenkonzentrationen von 200 ng/ml (= 0,6 Mikromol/Liter) erreicht (3). Im Tierexperiment (Rhesus-Affe) wurden im Gehirn Konzentrationen von  $\Delta^1$ -THC im nano- bis mikromolaren Bereich nachgewiesen. Die winzigen für die psychotrope Wirkung benötigten Mengen von  $\Delta^1$ -THC zeigen, daß  $\Delta^1$ -THC eine sehr potente Droge ist. Die im Gehirn gefundenen Konzentrationen liegen in der gleichen Größenordnung wie die der natürlichen Neurotransmitter. Auf die psychotrope Dosis bezogen, ist die Toxizität von  $\Delta^1$ -THC sehr gering. Die akute Letaldosis bei oraler Verabreichung liegt bei der Maus bei 0,5 g/Kg, bei der Ratte bei 0,67 g/Kg. Der Abstand zwischen der rauscherzeugenden und der toxischen Dosis ist bei  $\Delta^1$ -THC wesentlich größer als bei Alkohol, und eine akute Vergiftung ist so gut wie ausgeschlossen. Diese Überlegungen beziehen sich auf die pflanzlichen (natürlichen) Formen der Droge. Gefährlicher dürfte der Konsum einer neuen Han-

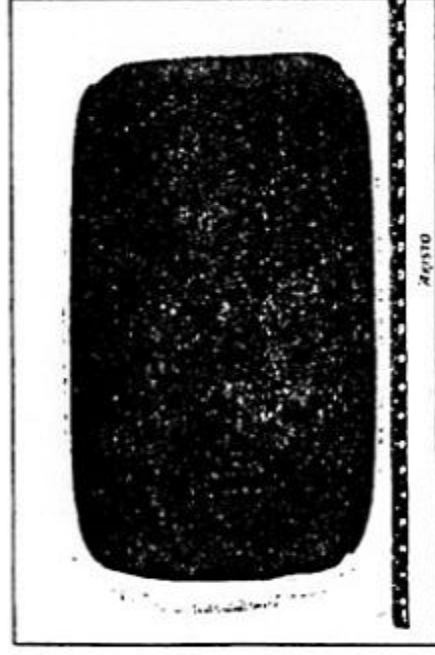


Darstellung 1: Schemazeichnung der männlichen (links) und der weiblichen (rechts) Pflanze des Indischen Hanfs

<sup>1)</sup> Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.



Darstellung 2: Links oben: Männliche Pflanze des Indischen Hanfs – Rechts oben: Weibliche Pflanze des Indischen Hanfs – Links unten: Haschisch-Platte (250 g) – Rechts unten: Marihuana



deform sein, des „Haschisch-Öls“, eines mit Alkohol oder Benzin hergestellten Haschisch-Extrakts, der bis zu 50 Prozent  $\Delta^1$ -THC enthält und wesentlich höhere Dosierungen ermöglicht.

### 3.2. Somatische Wirkungen

Entsprechend der niedrigen psychotrop wirksamen Dosis sind auch die autonomen Wirkungen und die Beeinflussung des Stoffwechsels

durch  $\Delta^1$ -THC gering, wie in der Doppelblindstudie von Weil, Zinberg und Nelson 1969 (4) gezeigt werden konnte. Beobachtet werden eine etwa 30 min dauernde Tachykardie, Trockenheit der Mundschleimhäute

## Psychotrope Drogen

und Rötung der Konjunktiven sowie ein Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks um zehn bis zwanzig mmHg und eine Senkung der Körpertemperatur um 0,2 bis 0,4 Grad, beides zurückzuführen auf eine leichte Vasodilatation. Die für Halluzinogene typische Pupillendilatation war nicht feststellbar.

### 3.3. Psychische Wirkungen

Nach dem Rauchen von einem Gramm Marihuana (resorbierte Menge  $\Delta^1$ -THC vier bis acht Milligramm) entsteht ein etwa drei Stunden dauernder Rauschzustand, der durch ein Gefühl von Losgelöstheit charakterisiert ist, das eine meditative Versenkung oder eine Hingabe an sensorische Stimuli erlaubt. Der Zustand ist im allgemeinen frei von optischen und akustischen Halluzinationen, die beim vier- bis fünflachen dieser Dosis auftreten können. Subjektiv gesteigert wird die Gefühlsin-

tensität beim Hören von Musik, beim Betrachten von Bildern, bei Essen und Trinken und bei sexueller Aktivität. Der Rausch ist zweiphasig und geht nach der Anregungsphase in eine milde Sedierung über. Bei der genannten Dosierung dominiert eine passive euphorische Bewußtseinslage, bei höherer Dosierung kann es zu paranoiden Vorstellungen und Dysphorie kommen. Die Droge soll gelegentlich zu heftigen aggressiven Ausbrüchen führen<sup>1)</sup>. Naturgemäß sind die gegebenen Dosierungen nur Richtwerte: Die individuelle Toleranz kann sehr unterschiedlich sein, und der stimmungs-mäßige Charakter des Rauschs hängt stark von der inneren und der äußeren Situation des Konsumenten ab.

Die Droge führt kaum zu Toleranzbildung und die Konsumenten kommen über Jahre ohne Dosissteigerung aus. Bei Experimenten mit Freiwilligen zeigten sich nach wochen-

langem hochdosiertem Konsum (fünf Gramm Marihuana = 40 mg resorbiertes  $\Delta^1$ -THC pro Tag über 94 Tage) beim Absetzen der Droge milde Entzugssymptome wie Schwinden, Dysphorie und Unruhe, die rasch abklangen (5).

### 3.4. Überlegungen zum Mechanismus der psychotropen Wirkung von $\Delta^1$ -THC

Trotz intensiver Forschung ist die Frage nach dem Mechanismus der psychotropen Wirkung von  $\Delta^1$ -THC noch offen. Ein Grund dafür ist die Lipophilie des Moleküls, die Arbeitspiel Bindungsstudien, ohne organische Solventien oder Detergentien erschwert.

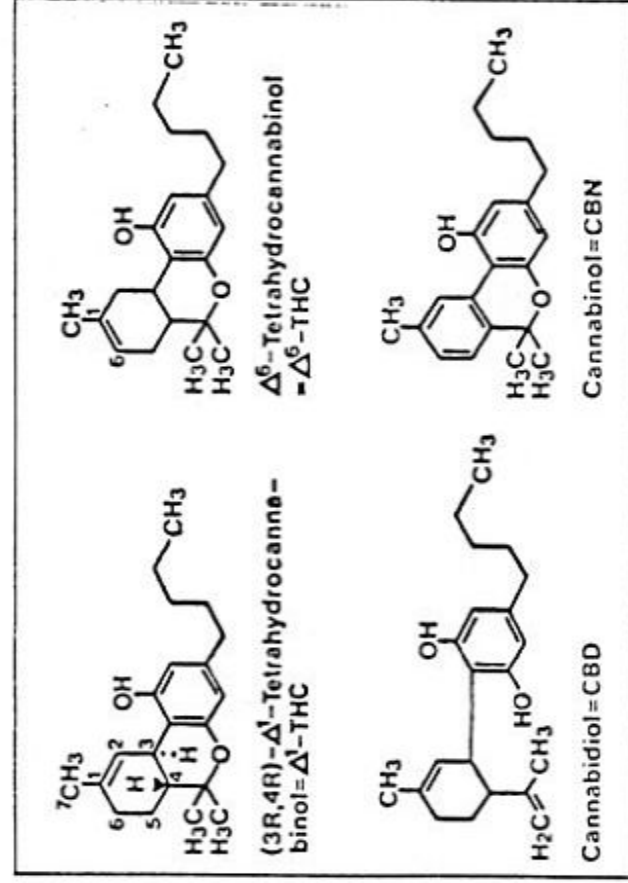
Ein Vergleich mit den Strukturen etablierter Neurotransmitter zeigt, daß keine Ähnlichkeiten mit  $\Delta^1$ -THC existieren (Darstellung 4).

Das Molekül trägt keine Ladungen, die es für eine Wechselwirkung mit den Rezeptoren der bekannten Transmitter geeignet scheinen ließe.

Gegenwärtig werden zwei Hypothesen diskutiert, um die Wirkung von  $\Delta^1$ -THC zu erklären:

► **Die Membranhypothese:** Nach ihr geht das lipophile  $\Delta^1$ -THC in der Lipidphase des Neuroleims in Lösung und verändert deren Fluidität und Permeabilität, ein Effekt, der der allgemeinen Theorie der Narkose entspricht und zum Beispiel mit Steroidanästhetika wie Alfaxaton (6) erreicht wird.

<sup>1)</sup> Das wurde neuerlich für Negerstämme Südafrikas beschrieben; die aggressionssteigernde Wirkung taucht aber auch in der Historie gelegentlich auf. So wird behauptet, daß die „Maschichinen“ oder „Assasinen“ – eine im 11. Jahrhundert im Vorderen Orient verbreitete militante Sekte des Islam – ihre Mitglieder durch Haschisch so gefügig machten, daß diese selbst zu politischem und religiösem Mord eingesetzt werden konnten. Die Nachprüfung derartiger Berichte ist schwer, indes ist die Herkunft des Wortes „assasin“, „Meuchelmörder“ im Englischen und Französischen außerordentlich interessant. Wie Geipke (28) gezeigt hat, wurde Haschisch jedoch eher benutzt, um die „Assasinen“, die Gefolgsleute Hassans, nach ihren Gewalttaten zu be-  
lohn.



Darstellung 3. Strukturen wichtiger Cannabinoide – (3R, 4R)- $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^1$ -THC) ist der Hauptträger der psychotropen Wirkung.  $\Delta^6$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^6$ -THC) ist ebenfalls psychotrop, entsteht aber erst bei der Lagerung von Haschisch als Artefakt. Cannabidiol (CBD) kann als Vorstufe von  $\Delta^1$ -THC betrachtet werden, und Cannabinol (CBN) ist das endgültige Oxidationsprodukt von  $\Delta^1$ - und  $\Delta^6$ -THC. Sein Gehalt nimmt bei der Alterung der Droge zu, der THC-Gehalt sinkt. CBD und CBN sind psychisch inaktiv. Neben diesen vier Hauptkomponenten enthält Haschisch etwa 30 weitere, chemisch ähnlich gebaute Cannabinoide, eine Reihe von Zuckern, Flavonoiden und Alkaloiden, die nur in geringen Mengen vorkommen und für die psychotrope Wirkung der Droge bedeutungslos sind.

► **Die Rezeptorhypothese:** Gegen eine derart unspezifische Wirkung von  $\Delta^1$ -THC sprechen eine Reihe von Beobachtungen.  $\Delta^1$ -THC übt seine psychotrope Wirkung in nanobis mikromolarer Konzentration aus. Von den vier möglichen Stereoisomeren, die C-Atome 3 und 4 sind chiral, ist nur das natürlich vorkommende (3R, 4R)- $\Delta^1$ -THC aktiv. Untersuchungen in unseren und anderen Laboratorien deuten darauf hin, daß ein hochspezifischer „psychotroper“ THC-Rezeptor existiert, ähnlich dem Opiat-Rezeptor, eine Art Schloß also, in das der Schlüssel THC paßt. Analog den Opiaten, deren natürliche Agonisten die Enkephaline sind, müßte damit die Existenz eines endogenen THC-Agonisten postuliert werden.

Darstellung 5 zeigt spekulativ, wie der hypothetische THC-Rezeptor aussehen könnte. Durch die Untersuchung psychotrop inaktiver THC-Analoga in unserem Labor versuchen wir der Klärung dieser Fragen näherzukommen (7).

### 3.5. Zum Metabolismus von $\Delta^1$ -THC

Die synthetische Reindarstellung von  $\Delta^1$ -THC führte zur Untersuchung des Metabolismus, also des Schicksals dieser Substanz im tierischen und menschlichen Organismus. 1970 beschrieben Agurell und Mitarbeiter (8) die Isolierung und Strukturaufklärung des wichtigsten Metaboliten von  $\Delta^1$ -THC, 7-Hydroxy- $\Delta^1$ -THC, der aus Inkubationen von  $\Delta^1$ -THC mit der mikrosomalen Fraktion eines Rattenleberhomogenats gewonnen wurde. Inzwischen sind über 60 derartige Metabolite, erhalten in verschiedenen Systemen, bekannt. Darstellung 6 faßt einige wichtige Strukturen zusammen.

Heute ist die analytische Identifizierung dieser Metabolite im Mikrogramm-Maßstab möglich (9). THC ist nahezu wasserunlöslich und kann nicht in unveränderter Form ausgeschieden werden. Die Substanz wird in der Leber (und anderen Geweben) mono- oder dihydroxyliert, zu THCSäuren oxidiert und mit Glucuron-

## Freigabe von Marihuana für den allgemeinen Gebrauch?

Marihuana macht von sich reden. Es heißt, bei Marihuana handele es sich um eine sogenannte „weiche Droge“, und man müsse die Frage stellen, mit welchem Recht man hierzulande einen Unterschied zwischen dem Genuß von Alkohol und dem von Marihuana macht. Vielfach wird auch darauf hingewiesen, der chronische Alkoholkonsum verursache mehr Schaden als der von Marihuana. Das ist aber nur dann richtig, wenn man die Folge des Genusses eines gelegentlichen „Joint“ mit der Intoxikation vergleicht, die auf der chronischen Zufuhr hoher Alkoholmengen folgt. Auf dieser Argumentationsbasis ist dem Problem also nicht beizukommen. Die Überlegung muß vielmehr lauten: Brauchen wir zu dem bereits vorhandenen Übel Alkohol eigentlich noch ein weiteres, vor allem wenn dessen Entwicklung noch gar nicht abzusehen ist?

Hier muß eindringlich darauf hingewiesen werden, daß wir möglicherweise mit toxikologisch noch gar nicht übersehbaren Auswirkungen konfrontiert werden, wenn sich etwa der Gebrauch von Haschisch-Öl durchsetzen sollte, das bisher bei uns nicht zu haben war, inzwischen aber da und dort schon auf dem Markt aufgetaucht ist. Haschisch-Öl enthält eine Konzentration von Cannabis-Inhaltsstoffen und macht die Zufuhr der Droge in einer Dosis möglich, welche weit über dem liegt, was man beim

Genuß eines gelegentlichen Joints erreicht. Niemand, der die Schäden kennt, wird mit der Intoxikation des Alkohols in die Gesellschaft zufrieden sein; indes, der Stellenwert des Alkohols ist festgelegt, seine Gefahren sind bekannt. Können wir uns aber den Luxus leisten, noch eine Rausch verursachende Droge in unser Repertoire aufzunehmen? Wir meinen, nein. Die Beanspruchungen am Arbeitsplatz, die Verantwortlichkeit für uns direkt anvertraute oder für indirekt von uns abhängige Mitmenschen – von der Verantwortung, die wir für unser eigenes Leben tragen, gar nicht zu reden – erlaubt es uns eigentlich nicht, uns ständig im Alkoholrausch zu bewegen, genauso wenig, wie es zu reifen ist, sich mit einem anderen Stoff, beispielsweise Marihuana, zu berauschen.

Von diesem Standpunkt aus erübrigen sich die Diskussionen darüber, ob Haschisch den Einstieg in die Drogenszene abgibt oder nicht. Beide, Alkohol und Haschisch, sind vor allem für Jugendliche, nicht etwa als „erlaubte“ Rauschmittel zu betrachten. Übrigens: Wir haben noch nie gehört, daß es gelungen wäre, Alkohol in die vom Islam beherrschten Kulturen mit dem Argument einzuführen, neben dem Haschisch gäbe doch eigentlich Alkohol auch eine deutliche Bereicherung des Lebensgenusses ab. – Die Welt ist eben voller Vorurteile  
W. Forth

Diese letzte Phase hat eine Halbwertszeit von etwa 7 Tagen. Beim Hund wurden in fünf Tagen 55 bis 72 Prozent einer einmaligen Dosis von  $\Delta^1$ -THC in Urin und Fäzes wiedergefunden. Tägliche Verabfolgung über 27 Tage führte im Vergleich zur einmaligen Applikation zu einer Kumulation um den Faktor zehn (10). ►

## Psychotrope Drogen

### 4. Nachweismethoden

Ein Schwerpunkt der Cannabis-Forschung liegt auf dem analytischen Nachweis von Cannabinoiden im Organismus von Konsumenten zu pharmakokinetischen und forensischen Zwecken. Dazu wurden folgende Techniken entwickelt:

- ▶ Extraktion von  $\Delta^1$ -THC,  $\Delta^8$ -THC, CBD und CBN aus Speichel und Plasma von Haschisch-Rauchern, Derivatisierung mit Dansylchlorid und dünnsschichtchromatographischer Nachweis der fluoreszierenden Dansylate (11).
- ▶ Extraktion von  $\Delta^1$ -THC aus dem Plasma, chromatographische Reini-

gung und massenfragmentographische Quantifizierung nach Zusatz deuterierter Standards. Dieses Verfahren ist absolut spezifisch und erlaubt bei einer Sensitivität bis zu 200 pg/ml Plasma ( $\approx 0,6$  Nanomol/Liter) einen Nachweis von  $\Delta^1$ -THC bis zu 48 Stunden nach dem Genuß der Droge (12). Leider ist dieses Verfahren so aufwendig, daß es kaum routinemäßig durchführbar ist.

- ▶ Ähnlich empfindlich ist der Radioimmuno-Assay, für den in Schälchen induzierte THC-Antikörper benutzt werden. Die Methode erlaubt den Nachweis von THC im Plasma und im Urin, ist aber wenig spezifisch, da Kreuzreaktionen mit anderen Cannabinoiden auftreten (13).

### 5. Neue Aspekte der Cannabls-Forschung

#### 5.1. Die Beeinflussung der Synthese von Makromolekülen und der Zellproliferation

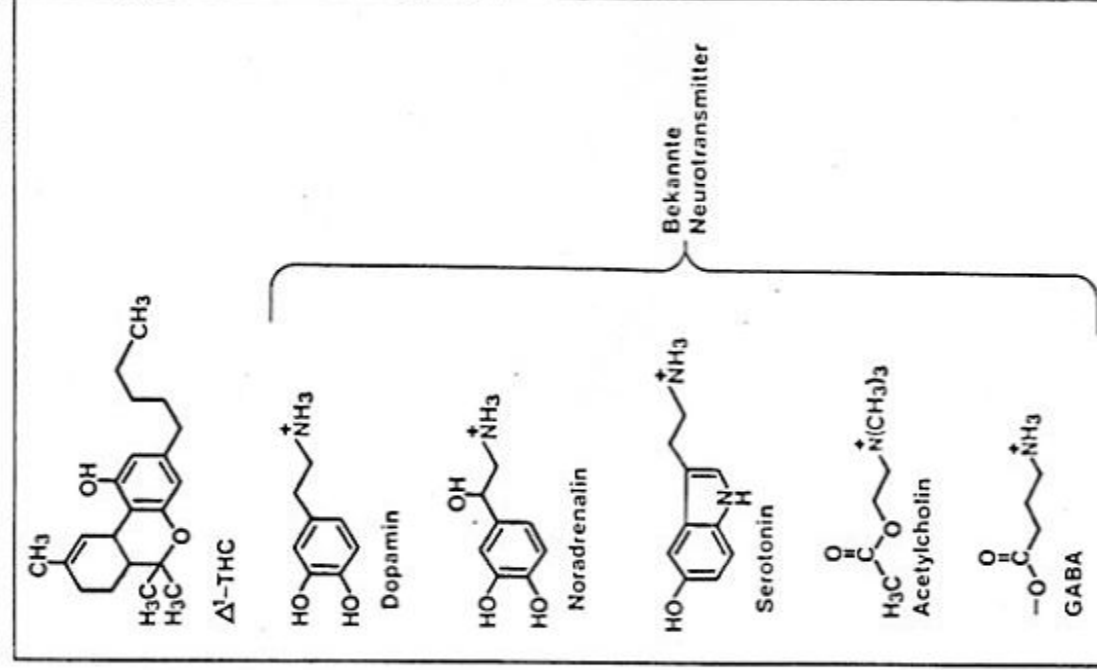
Untersuchungen an HeLa-Zellen zeigten eine 55prozentige Reduktion der exponentiellen Vermehrung bei 40 Mikromol/Liter  $\Delta^1$ -THC, 0,5 Mikromol/Liter  $\Delta^1$ -THC – sie entsprechen der physiologischen Spitzenkonzentration – bewirkten keine Veränderung gegenüber dem THC-freien Kontrollexperiment. Dieselben Resultate wurden für  $\Delta^8$ -THC, 7-Hydroxy- $\Delta^1$ -THC und CBN gefunden. Bei der höheren Konzentration verlangsamen alle vier Cannabinoide die Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese (14).

An Lymphozytenkulturen wurde in Gegenwart von 20 Prozent Serum im Medium bei einer Konzentration von 160 Mikromol/Liter  $\Delta^1$ -THC eine 50-proz. Reduktion der Phytohemagglutinin-induzierten Transformation beobachtet (15). Alveolare Makrophagen werden durch  $\Delta^1$ -THC (30 Mikromol/Liter) in ihrer Motilität beeinträchtigt (16).

Diese Beobachtungen weisen auf eine mögliche Beeinträchtigung des Immunsystems hin. Die verwendeten Konzentrationen an  $\Delta^1$ -THC liegen um einen Faktor von etwa 100 über den beim einmaligen Rauchen der Droge erreichbaren Werten und um einen Faktor von zehn über den bei chronischem Konsum durch die Akkumulation von  $\Delta^1$ -THC möglichen Werten.

#### 5.2. Der Einfluß von $\Delta^1$ -THC und Haschisch auf die Fortpflanzungsfunktion

Akute Verabreichung von zehn Milligramm/Kg  $\Delta^1$ -THC bei männlichen Ratten oder chronische Gabe von zwei Milligramm/Kg über zehn Tage reduzierten die Testosteronbildung auf etwa 60 Prozent des Kontrollwerts (17). – Bei menschlichen Versuchspersonen zeigte sich bei extremem Marihuana-Konsum von acht



Darstellung 4:  
Vergleich von  
 $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol  
mit den  
Strukturen  
bekannter  
Neurotransmitter

Wissenschaftliche Bezeichnungen, Begriffe aus dem Szenenjargon und deren Bedeutung GLOSSAR

| Bezeichnung           | Erklärung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Bezeichnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Erklärung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cannabis sativa Linné | Indischer Hanf – Hinsichtlich der Quelle von Haschisch herrschen selbst bei den Händlern ziemliche Verwirrung. Zunächst wurde nur die weibliche Form der zweihäusigen Hanfpflanze als ergiebig betrachtet, heute ist bekannt, daß es chemische Rassen bei den Hanfpflanzen gibt, bei denen auch die männliche Pflanze, wenn auch in geringerem Umfang, Cannabis-Wirkstoffe produziert. Die Händler bezeichneten die weiblichen Pflanzen als „Mäskel“ (von maskulin) und die ihrer Meinung nach unwirksamen männlichen als „Fimmel“ (von feminin). Diese hübsche Verwechslung persistierte bis in unsere Tage, in denen nachgewiesen wurde, daß die Frage des Drogengehaltes in verschiedenen Hanfsorten und Typen nur aufgrund des chemischen Nachweises im Einzelfall sicher zu beantworten ist. In Marihuana ist die ursprüngliche Herkunft der Droge aus der weiblichen Pflanze noch zu erkennen. | Haschisch<br><br>Jargon (USA):<br>dope, piece,<br>pot, shit, tea<br><br>Bezeichnungen in anderen Ländern:<br>Bale<br><br>Beng<br>Bang, Ganja<br><br>Brown<br>Dagga, Djamba<br>Hemp<br>Khiff, Khif<br>Maconha<br>Maslac, Malach<br><br>Haschisch-Öl<br><br>high<br><br>Joint<br><br>Kiffen<br>Kiffer<br><br>Marihuana<br><br>Jargon (USA):<br>dope, grass<br><br>„Rotes Öl“<br><br>stoned<br>turnen (törnen) | Harz der Drüsenhaare der weiblichen Pflanzen des Indischen Hanfs<br><br>Gewichtsbezeichnung:<br>etwa 500 g Haschisch<br><br>Iran<br>Indien; Ganja hat einen hohen Haschisch-Gehalt<br><br>Haschisch mittlerer Qualität<br>Südafrika<br>England<br>Vorderer Orient, Marokko<br>Südamerika<br>Ägypten<br><br>stark angereicherter Extrakt (Alkohol, Benzin) von Haschisch, der bis zu 50 Prozent psychotroper Cannabinoide enthält<br><br>Hoch, Rauschzustand<br><br>Marihuana-Zigarette oder Zigarette aus Tabak mit Haschisch versetzt<br><br>Haschisch rauchen<br>Haschischraucher<br><br>Zunächst im Amerikanischen übliche Deckbezeichnung für Haschisch in der Drogenszene („Maria Johanna“ in Mexiko: „Doña Juanita“ oder „Rosa Maria“). Heute werden Drogenzubereitungen aus Blättern und Blütenstauden der weiblichen Pflanzen des Indischen Hanfs mit diesem Begriff bezeichnet.<br><br>Destillat von Haschisch von inkonstanter Zusammensetzung; nicht zu verwechseln mit Haschisch-Öl<br><br>berauscht<br>berauschen |
| Cannabinoide          | Haschisch-Inhaltsstoffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| $\Delta^1$ -THC       | $\Delta^1$ -Tetrahydrocannabinol, psychotroper Wirkstoff des Indischen Hanfs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CBD                   | Cannabidiol (psychisch inaktiv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| CBN                   | Cannabinol (psychisch inaktiv)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Dealer                | Drogenhändler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| fixen                 | injizieren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Fixer                 | Jemand, der Drogen injiziert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## Psychotrope Drogen

bis zwanzig Joints pro Tag eine Reduktion der Spermatogenese und eine Einschränkung der Motilität der Spermien. Vier Wochen nach Beendigung des Experiments waren wieder annähernd normale Werte erreicht (18). – Eine Rhesus-Affen-Kolonie erhielt fünf Jahre lang täglich oral 2,4 Milligramm/Kg  $\Delta^1$ -THC.

Bei den behandelten Weibchen zeigte sich eine gesteigerte Embryotoxizität (hohe Aborthäufigkeit und frühe Resorptionen), die auf eine verringerte Versorgung der Föten zurückzuführen war.

Die Nachkommenschaft von unbehandelten Weibchen und behandelten Männchen zeigte keine Veränderungen (19).

Diese Befunde bedürfen weiterer gründlicher Untersuchung. Die verwendete Dosis von  $\Delta^1$ -THC liegt mit 2,4 Milligramm/Kg/Tag wiederum sehr hoch im Vergleich zu der beim Menschen erreichbaren Dosis und entspricht dem Konsum von 20 Joints Marihuana pro Tag über Jahre. Die beobachtete Embryotoxizität könnte ein Hinweis dafür sein, warum in arabischen Ländern das Rauchen von Haschisch auf die männliche Bevölkerung beschränkt ist. – Entgegen früheren Berichten (20) ist  $\Delta^1$ -THC nicht mutagen (21, 22).

### 5.3. Ultrastrukturelle Veränderungen im Gehirn

Rhesus-Affen, die über sechs Monate  $\Delta^1$ -THC erhalten hatten (0,7 Milligramm/Kg/Tag), zeigten unter dem Elektronenmikroskop ultrastrukturelle Veränderungen im limbischen System (23), zum Beispiel eine Erweiterung des synaptischen Spalts und eine Desorganisation des rauen endoplasmatischen Retikulums.

Eine Interpretation dieser Resultate ist schwierig: die Aufnahmen zeigen eher einen veränderten funktionellen Zustand als eine eigentliche Schädigung.

Die Irreversibilität dieser Effekte ist noch nicht demonstriert worden.

## 6. Das therapeutische Potential der Cannabinoide

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde Haschisch in östlichen Medizinsystemen als Analgetikum, Spasmolytikum und Thymoleptikum verwendet. Eine Reihe von Untersuchungen zielt darauf hin, natürliche oder synthetische Cannabinoide therapeutisch zu nutzen (24).

$\Delta^1$ -THC senkt den Augeninnendruck bei Glaukompatienten (25) und wirkt antiemetisch bei Antitumor-Chemotherapie (26). Cannabidiol wird zur Zeit klinisch als potentes Antiepileptikum erprobt (24) und eine Reihe von synthetischen Cannabinoiden zeigen ausgeprägte analgetische und sedierende Wirkungen (27).

## 7. Ist Haschisch-Rauchen gefährlich?

Der vorliegende Artikel wendet sich an Ärzte, die in ihrer Praxis mit dem Problem des Haschisch-Rauchens befragt etwa durch Eltern und Jugendlichen – konfrontiert werden können.

Die nachfolgenden Überlegungen sind als eine Art Hilfestellung zur Beantwortung der Frage nach der Gefährlichkeit des Haschisch-Rauchens gedacht.

Die im Absatz „Neue Aspekte der Cannabis-Forschung“ dargestellten Resultate wirken auf den ersten Blick beängstigend, müssen aber mit der notwendigen Vorsicht beurteilt werden. Die beobachteten Effekte sind nur in In-vitro-Systemen oder in Experimenten mit extremen THC-Dosierungen demonstriert worden. Sicherlich ist es verdienstvoll, nach allen möglichen, durch die Droge verursachbaren Schädigungen zu suchen. Im Hinblick auf die verwendeten Dosierungen muß jedoch die Frage nach der Relevanz dieser Resultate gestellt werden. Beim Menschen können die genannten Dosierungen beim Konsum der pflanzlichen Formen der Droge nicht oder erst nach monatelangem oder jahrelangem exzessiven Kon-

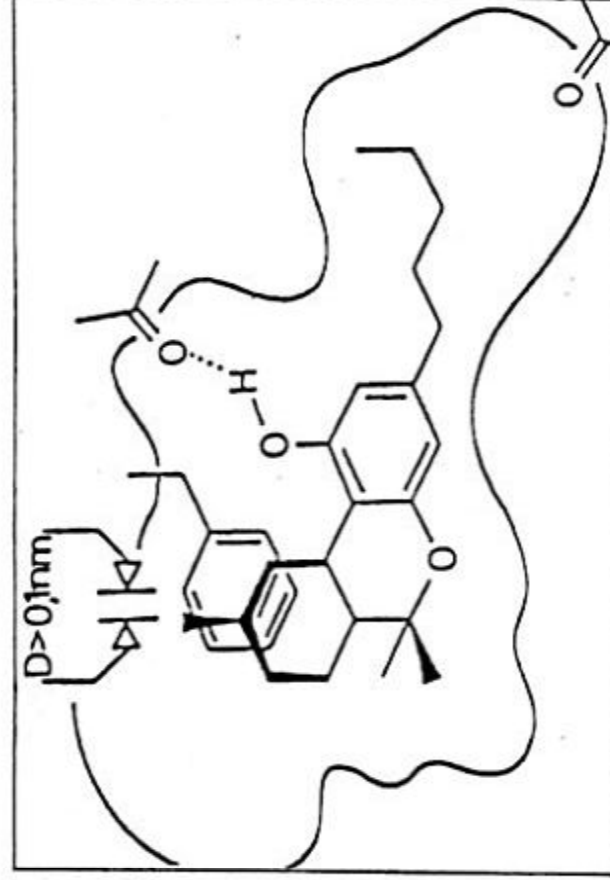
sum von 20 Joints oder mehr pro Tag erreicht werden. Kleine Dosen, die einem oder zwei Joints pro Tag entsprachen, riefen keinen der beschriebenen Effekte hervor. Das Konsum-Muster („pattern of consumption“) könnte sich freilich drastisch ändern durch die Verfügbarkeit des „Haschisch-Öls“, das bisher nahezu unmögliche Dosierungen von  $\Delta^1$ -THC erlaubt – eine mögliche Entwicklung, die außerordentlich gefährlich sein kann. Ferner ist bei Haschisch-Rauchern bisher kein funktionaler Zusammenhang zwischen den beschriebenen biochemischen und zellulären Effekten der Droge und der Gesundheit (Infektionsanfälligkeit, Reproduktion) der betroffenen Personen demonstriert worden, das im Gegensatz zu den kausalen Verknüpfungen verschiedener Krankheiten mit dem Konsum von Alkohol oder Nikotin.

Medizinisch gesehen, dürfte der Genuß von ein bis zwei Joints Marihuana (ein bis zwei Gramm Marihuana, resorbierte THC-Menge acht bis sechzehn Milligramm) pro Tag unbedeutend sein, zumindest aber weniger schädlich als der tägliche Konsum von Alkohol oder von 20 Zigaretten. Für alle drei Drogen gilt das Prinzip „sola dosis facit venenum“ und somit wäre gegen den gelegentlichen Konsum von Marihuana im Grunde genauso wenig einzuwenden wie gegen das gelegentliche Glas Wein oder die gelegentliche Zigarette. Jede Droge, im Übermaß genossen, ist schädlich. Der Gebrauch von Marihuana ist während der Schwangerschaft genauso wie der Gebrauch von Alkohol, Nikotin und einer Reihe von Medikamenten in dieser Zeit besonders gefährlich. Entscheidend für die Gefährlichkeit einer Droge sind ihre Zubereitungsform und der soziale Rahmen, in dem die Droge genommen wird. Je potenter die Präparation, desto größer die Gefahren, wie der Vergleich Marihuana/Haschisch-Öl, Wein/Destillate, Coca-Blätter/Cocain und Opium/Heroin zeigt. Die potenteren, chemisch reinen oder hochkonzentrierten Formen verändern das Konsum-Muster und verleiten zu Überdosierungen und gefährlichen

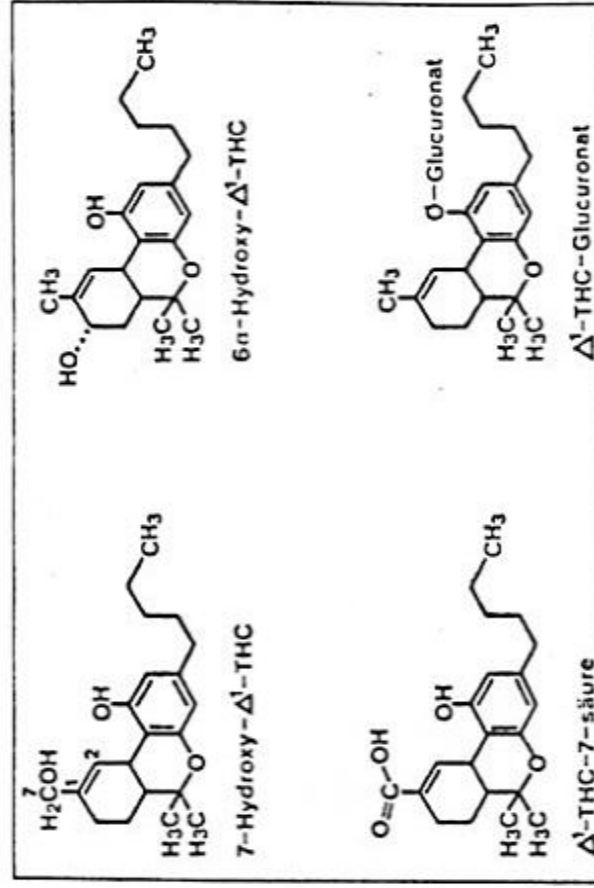
Applikationsweisen (zum Beispiel vom Opium-Rauchen zur Heroïn-Injektion). Grundsätzlich gilt, daß der Genuß von Drogen, solange er sich in soziokulturellem, rituellem oder religiösem Rahmen abspielt, harmloser ist als der unkontrollierte, unkontrollierbare Konsum im Untergrund und bei Unterprivilegierten, bei denen der Drogengebrauch zur Realitätsflucht wird. Beispiele sind die schamanistische Verwendung von Halluzinogenen bei südamerikanischen Völkern und Haschisch im Rahmen östlicher Meditationstechniken im Vergleich etwa zum Großstadt-Alkoholismus.

Typisch für Haschisch ist das Problem der Sozialisierung dieser Drogen, die aus einem fremden Kulturkreis stammt, bei uns also weder integriert ist, noch den religiös-kulturellen Rahmen vorfindet, der ihren Gebrauch sinnvoll macht. Der Haschisch-Rausch führt zu einer passiven introspektiven Bewußtseinslage, einem „In-sich-selbst-Suchen“, einem Zweifel an Etabliertem, zu Dingen also, die den Idealen unserer extravertierten, am Leistungsprinzip orientierten Gesellschaft diametral entgegengesetzt sind, an sich aber nicht negativ sein müssen. Starker Konsum der Droge hat negative Auswirkungen. Zehn Joints oder mehr pro Tag führen zu Apathie und Motivationsverlust. Verwahrlosung und Persönlichkeitsabbau können die Folge sein. Genau wie bei Alkohol sollte streng unterschieden werden zwischen dem harmlosen gelegentlichen rekreativen Genuß der Droge und dem schädlichen unkontrollierten Dauerkonsum. Beide Drogen gehören nicht in die Hände von Jugendlichen und psychisch Labilen: die Frage des Drogenmißbrauchs läßt sich so gesehen eher als eine Frage der Psyche des Konsumenten begreifen. Ein verständnisvolles Gespräch und sachliche Aufklärung vermögen sicher mehr als jede Strafandrohung.

Ein Tatbestand noch unterscheidet Alkohol und Haschisch: Alkohol ist das einzige legale Berausungsmittel in unserem Lande. Haschisch fällt unter das Betäubungsmittelge-



Darstellung 5: Topographie des hypothetischen THC-Rezeptors. Die Darstellung zeigt mögliche Bindungsstellen für THC auf der Oberfläche des hypothetischen Rezeptors. Eine Wasserstoffbrücke stabilisiert die Bindung von THC an das Rezeptorprotein, die Carbonylgruppen gehören zu Peptidbindungen des Rezeptors. Die Distanz D symbolisiert den Minimalabstand der Methylgruppe C (7) über der Ebene eines aromatischen Rests des Rezeptors



Darstellung 6: Strukturen wichtiger Metabolite von  $\Delta^1$ -THC

setz; Einfuhr, Erwerb und damit auch der Konsum sind verboten. Die Konsumenten, vor allem Jugendliche, werden zu Kriminellen. Leider differenziert das Gesetz, auch wenn es heute flexibel gehandhabt wird, nicht zwischen harten und weichen Drogen. Eine Folge davon ist, daß die Konsumenten auf den Schwarzmarkt zu den Dealern getrieben werden, die skrupellos das „relativ harmlose“ Naturprodukt mit Zusätzen von Sägemehl über Schuhcreme bis Opium strecken. Gleichzeitig wird der Konsument dazu verführt, harte Drogen (Opiate, Amphetamine, Barbiturate) zu versuchen, die er beim selben Dealer erhält. Da Fixer

## Psychotrope Drogen

eine wesentlich treuere Kundschaft bilden als Kiffer, werden die ersten Dosen Heroin an die Jugendlichen meistens verschenkt, anschließend geraten diese dann rasch und unwillkürlich in den Teufelskreis der Drogenabhängigkeit, aus der es kaum ein Entrinnen gibt.

Dem Haschisch wurde lange die Funktion einer Einstiegsdroge zugeschrieben, was für psychisch labile Jugendliche sicher zutrifft, nicht aber für die Mehrheit der Haschisch-Konsumenten auf der ganzen Welt. Das Umsteigen auf Opiate erfolgt genauso von Alkohol oder Amphetaminen wie von Haschisch.

In der Bundesrepublik Deutschland sind, abgesehen von vereinzelten Initiativen, keine Tendenzen zur Legalisierung von Haschisch vorhanden, anders als in Amerika, wo aufgrund ziemlich schlechter Erfahrungen mit der Alkoholprohibition und angesichts beachtlich vieler Marihuana-raucher unter der jüngeren Bevölkerung die Legalisierung der Droge diskutiert wird. Die Fürsprecher der Legalisierung erwarten, daß sich die Zahl der Umsteiger auf harte Drogen verringern würde und daß die Konsumenten des „relativ harmlosen“ Haschisch entkriminalisiert würden. Voraussetzung dafür ist jedoch, es finden sich Wege, die Droge zu sozialisieren, das heißt, ihren Konsum in unsere Gesellschaft zu integrieren und in vernünftige Bahnen zu lenken.

### Literatur

- (I) Mechoulam, R. (Ed.): „Marijuana“, Academic Press, New York (1973) – (II) Braude, M.; u. Szara, S. (Ed.): „Pharmacology of Marijuana“, Raven Press, New York (1976) – (III) Nahas, G. (Ed.): „Marijuana, Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects“, Springer-Verlag, New York (1976) – (IV) Nahas, G.; u. Paton, W. L. M. (Ed.): „Marijuana: Biological Effects“, Pergamon Press, Oxford (1979)

Das gesamte Literaturverzeichnis ist den Sonderdrucken beigelegt.

### Anschrift des Verfassers:

Privatdozent Dr. phil. nat.  
Michael A. Binder  
Institut für Physiologische Chemie  
der Ruhr-Universität Bochum  
Postfach 10 21 48  
4630 Bochum

## ÜBERSICHTSAUFSATZ

# Das Haschischproblem aus klinischer Sicht

Karl-Ludwig Täschner\*)

Aus der Abteilung für klinische Psychiatrie II  
(Kommissarischer Leiter: Dr. med. Karl-Ludwig Täschner)  
des Zentrums der Psychiatrie der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Haschisch ist eine halluzinogene Substanz, sein regelmäßiger Konsum führt über eine Dosissteigerung zur psychischen Abhängigkeit. Die lange Halbwertszeit seiner Inhaltsstoffe bewirkt Speicherung im Organismus und unerwünschte Additionseffekte. Haschisch gehört zu den psychosefördernden Substanzen; sein Konsum führt auch zur Verfestigung von Halluzinationen, die Drogenkonsum allgemein begünstigen. Cannabis ist insofern psychologischer Schrittmacher (Einstiegsdroge) für Drogenkarrieren. Haschischkonsum führt zu sozialer Beeinträchtigung, zur Ausrichtung des Handelns am Lust/Unlustprinzip und damit meist zu vielfältigen sozialen Verwicklungen.

### Das Cannabisproblem – ein alltägliches klinisch-psychiatrisches Problem

Das Cannabisproblem in der Bundesrepublik Deutschland kann nur dann verstanden werden, wenn man es als Teil eines größeren Gesamtscheitens auffaßt, das sich uns seit Ende der 60er Jahre als sogenannte Drogenwelle darstellt. Seit jener Zeit haben wir es in der Klinik mehr und mehr mit rauschdrogenkonsumierenden jungen Menschen zu tun, die vorwiegend der Altersgruppe der unter 30jährigen angehören. Von ihnen konsumiert ein großer Teil auch Cannabis. Viele der Cannabis-konsumenten kommen allerdings mit der Klinik nicht in Berührung, weil sie den Konsum nach einem Probierstadium von selbst wieder aufgeben. Daneben existiert anscheinend eine Gruppe von Gesundheitskonsumenten, die das Stadium der Abhängigkeit nicht erreichen, weil sie die Droge nur sporadisch benutzen. Etwa die Hälfte aller

drogenkonsumierenden Patienten unserer Klinik nahm in den letzten drei Monaten vor der stationären Aufnahme Cannabis zu sich, meist im Rahmen eines Mehrfachkonsums. Damit ist das Cannabisproblem vom Umfang her ein alltägliches klinisch-psychiatrisches Problem geworden.

### Warum stellt Cannabis für uns ein Problem dar?

Dafür gibt es die im folgenden aufgeführten Gründe:

- 1 Cannabis ist eine *rauscherzeugende Droge*, die *halluzinogene Wirkungen* entfaltet, wenn sie in der üblichen, dem konsumierenden Individuum angemessenen Dosis genommen wird. Es wird zur Herbeiführung

\*) In denkbare Gedanken an Herrn Professor Dr. med. Hubert Harbauer (1919–1980), der diese Arbeit angeregt hat.

# Literatur

- Allgemeine Literatur: (1) Mechoulam, R. (Ed.): „Marijuana“. Academic Press, New York (1973) – (II) Braude, M.; u. Szara, S. (Ed.): „Pharmacology of Marijuana“. Raven-Press, New York (1976) – (III) Nahas, G. (Ed.): „Marijuana, Chemistry, Biochemistry and Cellular Effects“. Springer-Verlag, New York (1976) – (IV) Nahas, G.; u. Paton, W. L. M. (Ed.): „Marijuana: Biological Effects“. Pergamon Press, Oxford (1979) – Spezielle Artikel: (1) Geoni, Y.; u. Mechoulam, R.: Isolation, Structure and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish, *J. Amer. chem. Soc.* 86 (1964) 1646–1647 – (2) Petrzilka, T.; Haefliger, W.; u. Sakemier, C.: Synthese von Haschisch-Inhalstoffen, *Helv. chim. acta* 52 (1969) 1102–1134 – (3) Agurell, S.; Levander, S.; Binder, M.; Bader-Barfai, A.; Gustafsson, B.; Leander, K.; Lindgren, J.-E.; Ohlsson, A.; u. Tobison, B.: Pharmacokinetics of  $\Delta^9$ -THC in Man after Smoking, in (II), S. 49 – (4) Weil, A. T.; Zinberg, N. E.; u. Nelson, J. M.: Clinical and Physiological Effects of Marijuana in Man, *Science* 162 (1969) 1234–1242 – (5) Cohen, S.; Lessin, P. J.; Hahn, P. M.; u. Tyrrell, E. D.: A 94-Day Cannabis Study, in (II), S. 621. – (6) Lawrence, D. K.; u. Gill, E. W.: Structurally Specific Effects of Some Steroid Anesthetics on Spin-Labeled Liposomes, *Molecular Pharmacol.* 11 (1975) 260 – (7) Binder, M.; Eder, H.; u. Porath, G.:  $\Delta^9$ -THC, a Non-Psychotropic Cannabinoid: Structure-Activity Considerations in the Cannabinoid Series, in (IV), S. 71 – (8) Nilsson, I. M.; Agurell, S.; Nilsson, J. L. G.; Ohlsson, A.; Sandberg, E.; u. Wahlqvist, M.:  $\Delta^9$ -THC: Structure of a Major Metabolite, *Science* 168 (1970) 1228–1229 – (9) Binder, M.; Agurell, S.; Leander, K.; u. Lindgren, J.-E.: Zur Identifikation potentieller Metabolite von Cannabinoiden: Kernresonanz- und massenspektroskopische Untersuchungen an seitenkettenhydroxylierten Cannabinoiden, *Helv. chim. acta* 57 (1974) 1626–1641 – (10) Garrett, E. R.: Pharmacokinetics and Disposition of  $\Delta^9$ -THC and its Metabolites, in (IV), S. 105 – (11) Just, W. W.; Werner, G.; u. Wiedemann, M.: Bestimmung von  $\Delta^9$ - und  $\Delta^8$ -THC in Blut, Urin und Speichel von Haschisch-Rauchern, *Naturwiss.* 59 (1972) 222 – (12) siehe (3) – (13) Marks, V.; Teale, J. D.; u. King, L. J.: Radioimmunoassay of Cannabis Products in Blood and Urine, in (III), S. 71 – (14) Stein, G. S.; Mon, M. J.; Haas, A. E.; Jansing, R. L.; u. Stein, J. L.: Cannabinoids: The Influence on Cell Proliferation and Macromolecular Biosynthesis, in (IV), S. 171 – (15) Bancheau, J.; Desolze, B.; Leger, C.; u. Nahas, G.: Inhibitory Effects of  $\Delta^9$ -THC and Other Psychotropic Drugs on Cultured Lymphocytes, in (IV), S. 129 – (16) Chari-Bron, A.: Effects of  $\Delta^9$ -THC on Red Blood Cell Membranes and on Alveolar Macrophages, in (III), S. 273 – (17) Harclerode, J.; Nyquist, S. E.; Nazer, B.; u. Lowe, D.: Effects of Cannabis on Sex Hormones and Testicular Enzymes of the Rodent, in (IV), S. 395 – (18) Hembree, W. C.; Nahas, G.; Zeidenberg, P.; u. Huang, H. F. S.: Changes in Human Spermatozoa Associated with High Dose Marijuana Smoking, in (IV), S. 429 – (19) Sassenrath, E. N.; Chapman, L. F.; u. Goo, G. P.: Reproduction in Rhesus Monkeys Chronically Exposed to  $\Delta^9$ -THC, in (IV), S. 501 – (20) Fournier, E.; Rosenberg, E.; Hardy, N.; u. Nahas, G.: Teratologic Effects of Cannabis Extracts in Rabbits, in (III), S. 457 – (21) Zimmermann, A.; Stich, H.; u. San, R.: Non-mutagenic Action of Cannabinoids *in vitro*, *Pharmacology* 16 (1976) 333 – (22) Stoessel, M.; Weber, E.; Connor, T.; u. Legator, M. S.: Failure to Detect Mutagenic Effects of  $\Delta^9$ -THC in *in vitro* and *in vivo* Studies with Mice, *Mutat. Res.* 31 (1975) 313 – (23) Heat, R. G.; Fitzjarrrell, A. T.; Garey, R. E.; u. Myers, W. A.: Chronic Marijuana Smoking: its Effects on Function and Structure of the Primate Brain, in (IV), S. 713 – (24) Mechoulam, R.; u. Carlini, E. A.: Toward Drugs Derived from Cannabis, *Naturwiss.* 65 (1978) 174–179 – (25) Purnell, W. D.; u. Gregg, J. M.:  $\Delta^9$ -THC, Euphoria and Intraocular Pressure, *Anal. Ophthalmol.* 7 (1975) 921 – (26) Salom, S. E.; Zinberg, N. E.; u. Frei, E.; N. Engl. J. Med. 293 (1975) 795 – (27) Lemberger, L.; u. Rowe, H.; *Glin, Pharmacol. Ther.* 18 (1975) 720 – (28) R. Gelpke: Vom Rausch im Orient und Okzident, Klett (1966)