

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/142584>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.



Chemie en farmakokinetiek van hashish en marihuana bestanddelen

De bereidingen van de hennep (*Cannabis sativa* L.), zoals hashish en marihuana, behoren op dit ogenblik tot de meest gebruikte "geestverruimende" middelen ter wereld. Men schat het aantal rokers op 200 tot 300 miljoen, waaraan vooral in de westerse samenleving de laatste 10 jaar vele nieuwkomers zijn toegevoegd. Parallel aan deze inworteling in de westerse wereld loopt de bijna exponentiële groei van het wetenschappelijk onderzoek op het Cannabisgebied. De vraag omtrent schadelijkheid voor individu en samenleving staat daarbij centraal en dient zo snel mogelijk te worden beantwoord, mede vanwege de strafrechtelijke consequentie. De termijn waarin op deze vraag enig inzicht is te verwachten, valt echter moeilijk te schatten, omdat enerzijds nog weinig éénduidige farmacologische resultaten met betrekking tot de mens beschikbaar zijn en anderzijds omdat schadelijkheid op langere termijn een belangrijk facet bij de beantwoording van bovengenoemde vraag vormt. Bovendien is pas sinds 1964 de structuur van het belangrijkste actieve bestanddeel, Δ^1 -2-tetrahydrocannabinol, bekend en is het als synthetische en zuivere verbinding beschikbaar gekomen voor biologische research. Het is nu eveneens, door de ontwikkeling van een aantal goede analysemethoden, mogelijk de samenstelling van de verschillende monsters nauwkeurig vast te stellen. In dit artikel worden een aantal chemische en biologische aspecten van hashish en marihuana belicht. Speciale aandacht wordt besteed aan de analyse en identificatie van een aantal nieuwe verbindingen, die zeer onlangs in hennep zijn gevonden. Een algemeen toepasbare massaspectrometrische analysemethode verdient daarbij de speciale aandacht.

botanie

De latijnse naam van hennep is *Cannabis sativa* L. (fam. Cannabinaceae), waarbij *Cannabis* de geslachtsnaam is, *sativa* (gezaaid) de soortnaam en L. de naamgever aanduidt, namelijk Linnaeus. Soms wordt nog de variëteit of ras aan de naam

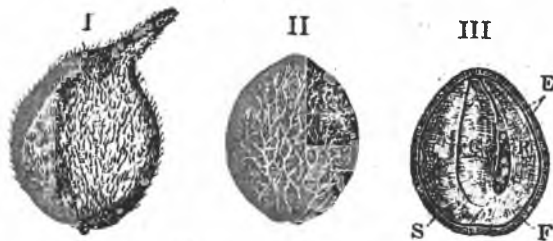


Fig. 30. Hanf (A. L. WINTON):
I Frucht und Hülle, II nackte Frucht, III Frucht im Längsschnitt:
S Samenschale, B Wurzeln,
E Nährgewebe, F Frucht- und
Keimblätter, C Keimblätter.

Zaad van de Cannabis.

Aan dit nummer van het Chemisch Weekblad werkten mee:
Farmacologisch laboratorium, Universiteit Nijmegen
T. B. Vree, D. D. Breimer, C. A. M. van Ginneken,
J. M. van Rossum.

Laboratorium voor Farmaceutische en Analytische Chemie
Universiteit Groningen

R. A. de Zeeuw

R.K. Ziekenhuis De goddelijke voorzienigheid te Sittard

F. W. H. M. Merkus

Gerechtelijk Laboratorium, Ministerie van Justitie, Den Haag

A. H. Witte, A. M. A. Verwey

Laboratorium voor Organische Chemie, Universiteit Utrecht

A. Baerheim-Svendsen, C. A. L. Bercht, F. J. F. M. Küppers,

R. J. J. Ch. Lousberg, C. A. Salemink, H. Samrah.

Inhoud

Botanie (Breimer, van Rossum) H1

Nomenclatuur (van Ginneken) H2

Isolatie van Natuurlijke cannabinoiden (van Ginneken) H2

Synthese van cannabinoiden (van Ginneken) H3

Recente cannabinoiden (van Ginneken) H3

Alkaloidachtige bestanddelen (Lousberg) H4

Stereochemie (van Ginneken) H5

Analytische aspecten (Merkus en de Zeeuw) H6

Dunnelaag chromatografie (Merkus en de Zeeuw) H6

Neutrale en Zure cannabinoiden (Merkus en de Zeeuw) H7

Gaschromatografie (Vree) H7

Massaspectrometrie (Vree) H8

Metabolisme (Vree) H9

Farmakokinetiek (Breimer, van Ginneken) H10

Structuur en Werking (Vree, van Ginneken) H11

Biogenese (de Zeeuw) H11

Stabiliteit (Vree) H12

Roken (Vree, van Ginneken) H12

Kwaliteitsverschillen (Vree, Lousberg, Witte) H12

Juridische aspecten (Witte, Verwey) H13

Kruidrij (Vree) H14

Auteurs H15

Coordinator van het gezamenlijke werk: Vree, Breimer en van Ginneken.

toegevoegd, die aangeeft waar de hennep of het zaad vandaan komt (bijvoorbeeld Mexicana, ad libitum). Het verschil in rassen berust voornamelijk op het harsgehalte en cannabinoid samenstelling, wat weer samenhangt met de geografische herkomst van het hennepzaad en naar het schijnt in mindere mate met de klimatologische omstandigheden waaronder de plant groeit. De Cannabis is een éénjarig kruid, dat wil zeggen dat de plant na één seizoen afsterft en het volgende jaar weer uit het gevormde zaad ontspruit. De volgroeide plant is meestal tussen de een en vijf meter hoog, de bladeren hebben een karakteristieke vorm. De hennep is meestal tweehuizig, dat wil zeggen de mannelijke en vrouwelijke vruchtbeginselen zitten niet op één plant: voor de voortplanting (via bestuiving) zijn vrouwelijke en mannelijke planten nodig. Beide geslachten zijn bedekt met haren, waarbij de vrouwelijke bloeiwijzen klierharen hebben welke de hars met de biologisch actieve verbindingen afscheiden. De stammen (stengels) van de plant leveren een vezel waarvan touw kan worden gemaakt. Het zaad dat oliën, suikers, eiwitten en stikstofhoudende verbindingen bevat, wordt gebruikt als voer voor zangvogels en varkens (Polen). De harshoudende bestanddelen van voornamelijk de vrouwelijke planten worden verwerkt tot hashish.



De mannelijke en vrouwelijke planten van *Cannabis Sativa L.*

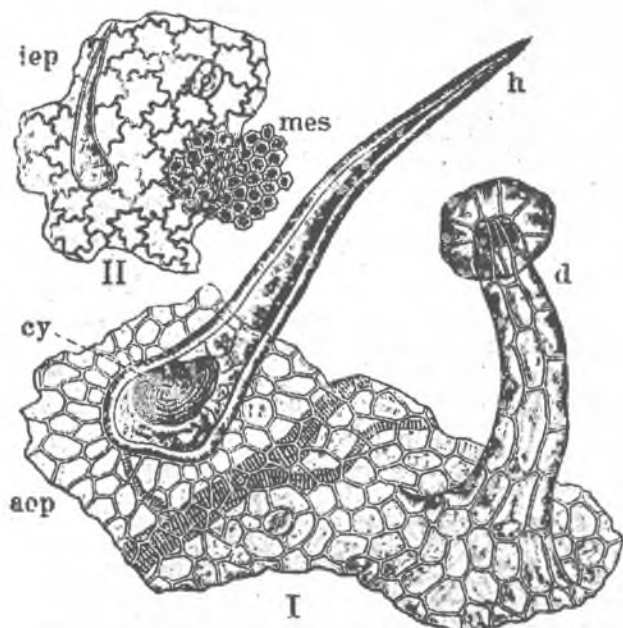


Fig. 341. Hüllblattgewebe des Hanfes (A. L. WINTON):

- I Oberseite mit der Epidermis *aep*, einer Drüsenzotte *d* und einem Zystolithenhaar *h*;
 II Unterseite mit der Epidermis *iep* und dem Chlorophyllgewebe *mes*.

Systolietharen en *bolvormige klierharen* van de *Cannabis*. Beide soorten haren bevatten de hars en de cannabinoiden (Moeller 1905, 91 en Fairbairn 92).

De hars kan worden verkregen door de bloemtoppen na het droogproces, waarbij ze poederachtig wordt, af te schudden boven doeken. Als men dit poeder weer samenperst, ontstaan de bekende hashish-plakken, soms zelfs voorzien van een stempelafdruk van de verbouwer. Hashish wordt meestal gemengd met tabak gerookt. De bereiding geschiedt vooral in het Nabije en Verre Oosten, in landen als Libanon, Turkije, Afghanistan, India, Pakistan en Nepal. Marihuana wordt bereid uit de toppen van zowel mannelijke als vrouwelijke planten. Na drogen worden de bovenste blaadjes en bloempjes van de plant geplukt en na het verwijderen van de zaadjes vormt dit geheel de pure marihuana, hetgeen als zodanig kan worden gerookt.

Nomenclatuur

Cannabinoiden is de algemene term voor de C_{21} verbindingen die voorkomen in *Cannabis sativa* (Mechoulam, 1967, 1). Voor de nummering van de koolstofatomen in de cannabinoiden zijn tot op de dag van vandaag twee systemen in gebruik:

- De dibenzopyraan nummering van Korte (2): Deze nummering is niet toepasbaar voor cannabinoiden waarbij de pyraanring niet gesloten is. Deze laatste moeten dan worden opgevat als gesubstitueerde bifenyleen.
- De monoterpeen nummering: De cannabinoiden worden hier opgevat als gesubstitueerde monoterpenoïden. Het voordeel van deze nomenclatuur is dat een bepaalde C-atom, gedurende de meeste transformaties in de cannabinoid serie hetzelfde nummer behoudt, hetgeen bij de dibenzopyraan nummering zeker niet het geval is. Van de beide systemen van nummering wordt in de literatuur evenveel gebruik gemaakt. Op het congres over *Cannabis* te Stockholm (3) werd een request naar de IUPAC gezonden om een bindende, eenduidige en logische nomenclatuur vast te stellen. In dit overzicht zal de monoterpeen-nummering worden toegepast.

Isolatie van natuurlijke cannabinoiden

De kookpunten van de natuurlijke cannabinoiden blijken zeer dicht bij elkaar te liggen. Gefractioneerde destillatie van een complex mengsel, zoals een extract, is daarom zeer moeilijk. Adams maakte de eerste scheiding tussen de natuurlijke cannabinoiden door middel van gefractioneerde destillatie (4).

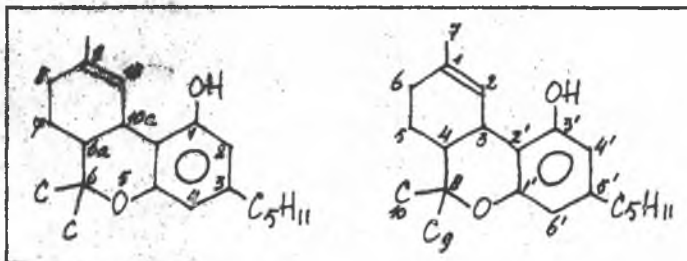
Een volledige isolatie van verschillende cannabinoiden werd beschreven door Mechoulam (1). Deze was echter gebaseerd op kolom chromatografie. Een hexaan extract van hashish werd gescheiden in een zure en een neutrale fractie. Uit de neutrale fractie werden door herhaald chromatograferen de neutrale cannabinoiden geïsoleerd. De zure fractie bevat de cannabinoidzuren, deze werden veresterd en daarna op de kolom gescheiden. Korte voerde eerst kolom chromatografie uit op aluminiumoxyde om de niet-cannabinoiden te verwijderen, en daarna tegenstroomverdeling om de cannabinoiden te scheiden (5). Twee zeer bruikbare methodes voor de isolatie van Δ^1 - Δ^2 THC zijn beschreven door Turk (1971, 6). Deze zijn gebaseerd op adsorptie kolom chromatografie en preparatieve gaschromatografie.

Natuurlijke cannabinoiden

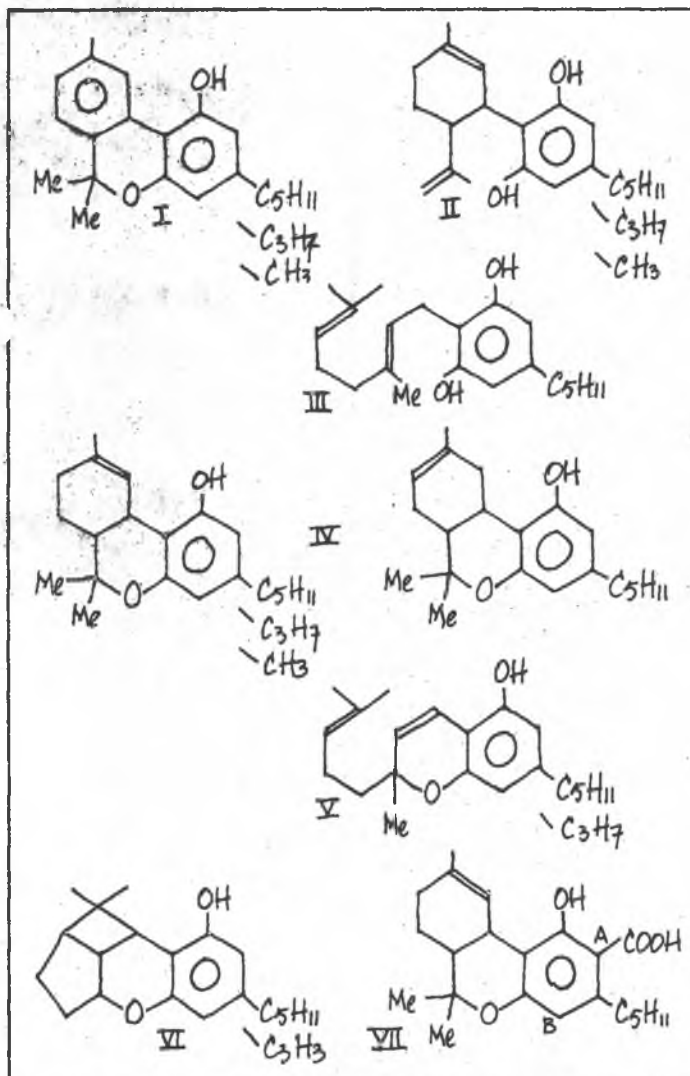
Cannabinol was het eerste cannabinoid waarvan de structuur volledig werd opgehelderd. Het structuurbewijs werd geleverd op grond van degradatie (Cahn, 1932, 7) en synthese (Adams, 4, Ghosh, 8).

Cannabidiol. Met behulp van NMR werd de plaats van de dubbele band in de alicyclische ring bepaald, alsmede de relatieve stereochemie op C3 en C4. Deze bleek de transconfiguratie te hebben (Mechoulam, 1963, 9).

Cannabigerol. De structuur werd voorgesteld op grond van de



Figuur 1 — Twee systemen voor de nummering van de C-atomen in de cannabinoïden: de di-benzopyraan nummering (links) en de monoterpene nummering (rechts); in dit overzicht zal deze laatste worden toegepast.



Figuur 2 — Natuurlijke cannabinoïden: I cannabiniol ($-C_5H_{11}$), cannabivarol ($-C_3H_7$), cannabiorcol ($-CH_3$); II cannabidiol ($-C_5H_{11}$), cannabidivarol ($-C_3H_7$), cannabidiorcol (CH_3); III cannabigerol; IV Δ^1 -2 tetrahydrocannabinol ($-C_5H_{11}$), Δ^1 -2 tetrahydrocannabivarol ($-C_3H_7$), Δ^1 -2 tetrahydrocannabiorcol (CH_3) en Δ^1 -6 tetrahydrocannabinol; V cannabichromeen ($-C_5H_{11}$); VI cannabicyclol ($-C_5H_{11}$); VII THC zuur A, 4', THC zuur B, 6'.

volgende feiten (Mechoulam, 1964, 10): de verbinding heeft twee waterstofatomen meer dan cannabidiol, maar evenveel dubbele bindingen. Zij is optisch inactief en uit het NMR spectrum blijkt dat de aromatische protonen identiek zijn. Verder is de structuur door synthese bevestigd. In de natuur komt ook de methylether van cannabigerol voor (Yamauchi, 1968, 11).

Tetrahydrocannabinol. In de natuur komen twee isomeren

voor, het Δ^1 -2 THC en Δ^1 -6 THC. Δ^1 -2 THC komt het meest voor en wordt in de natuur vergezeld door variërende maar in de regel zeer kleine hoeveelheden Δ^1 -6 THC (1-3 procent ten opzichte van 1-2 THC). Δ^1 -6 THC was reeds gesynthetiseerd door Adams in 1941 (12) maar werd pas in 1966 uit marihuana geïsoleerd door Hively (13). Door Gaoni en Mechoulam werd in 1964 de structuur van het Δ^1 -2 bepaald (14).

Het Δ^1 -6 THC is thermodynamisch stabiel dan het Δ^1 -2 THC, dat in zuur milieu weer kan isomeriseren tot Δ^1 -6 THC. Aan de lucht kan Δ^1 -2 THC langzaam overgaan in polymeren en in CBN.

Cannabichromeen. De structuur van cannabichromeen werd bepaald door Claussen (15) en Mechoulam (16) in 1966. Cannabichromeen kan in zuur milieu (p-tolueensulfonzuur in benzeen) op verschillende wijzen cycliseren (Mechoulam, 17). Het volgt de algemene regels van cyclisering van terpenen (Roest, 1968, 18).

Cannabicyclol. De structuur van cannabicyclol is nog niet helemaal definitief vastgesteld (Mechoulam, 1967, 1) (Claussen, 1968, 19). Mechoulam neemt een vier- en vijfkring aan, Claussen een vier- en zesring en spreekt van Cannabipinol. Het kan zijn dat beide verbindingen voorkomen.

Van alle genoemde cannabinoïden zijn ook een of meer zuren bekend, uitgezonderd echter van het Δ^1 -6 THC (Mechoulam, 1970, 20). De plaats van de carboxylgroep in deze verbindingen is vastgesteld met behulp van NMR. Verdere structuurbevestiging is vrij eenvoudig door de zeer gemakkelijke decarboxylatie (bijvoorbeeld thermisch) van de zuren tot hun neutrale analoga.

Interessant is in dit verband de decarboxylatie van de beide Δ^1 -2 THC zuren, die zo, na het rookproces, bijdragen tot de totale activiteit van de hashish. Deze zuren kunnen in zeer grote hoeveelheden ten opzichte van hun neutrale analoga in Cannabis voorkomen, vooral in marihuana.

Synthese van cannabinoïden

Een algemeen overzicht over de synthese van diverse cannabinoïden werd gegeven door Mechoulam in 1967 (1) en Petrzilka in 1969 (21). De eerste totale synthese van dl cannabidiol en dl Δ^1 -2 THC werd beschreven door Mechoulam in 1965 (22). De route van de synthese staat vermeld in figuur 3. Een nadeel was dat de synthese niet stereospecifiek was en een zeer lage totaalopbrengst had, namelijk 2%. Deze opbrengst werd via een andere weg verhoogd tot 20% (Mechoulam, 1967, 1). Deze weg, zoals hij staat afgebeeld in figuur 4, is ook geldig voor Δ^1 -6 THC, namelijk bij gebruik van 10% BF_3 in benzeen. Ook voor het optisch actieve Δ^1 -2 THC zijn verschillende syntheses ontwikkeld. Zeer doorwrocht en met goede opbrengst is het werk van Petrzilka (21). Hij koppelde (+) trans-p-menthadienol met olivetol en verkreeg ($-$) Δ^1 -6 THC in 53% totaal opbrengst (zie figuur 5).

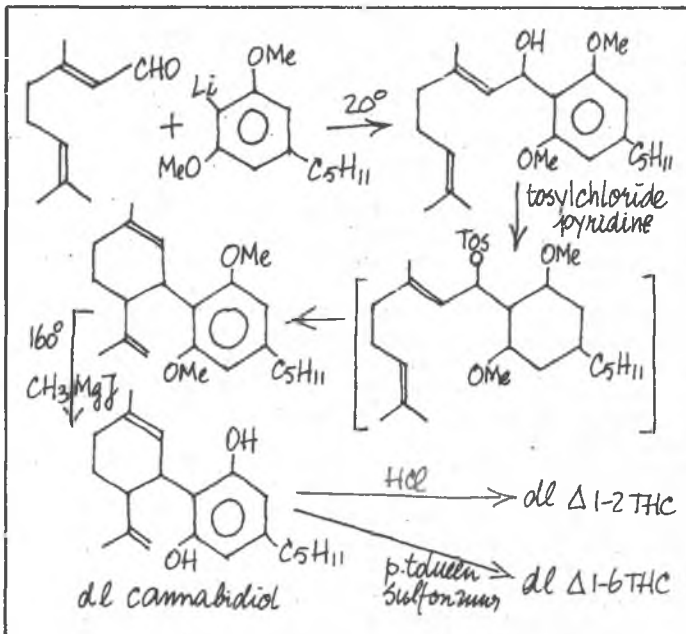
De drie verkregen reactieproducten waren gemakkelijk te scheiden op silicagel. Op grond van de reactie-omstandigheden en de gevormde producten stelde Petrzilka het reactiemechanisme voor zoals het is weergegeven in figuur 6.

Het gevormde carboniumion C condenseert met olivetol tot ($-$)cannabidiol. Onder invloed van sterk zuur-milieu treedt ringsluiting op tot ($-$) Δ^1 -2 THC en daarna verschuiving van de dubbele binding naar de stabiele Δ^1 -6 positie.

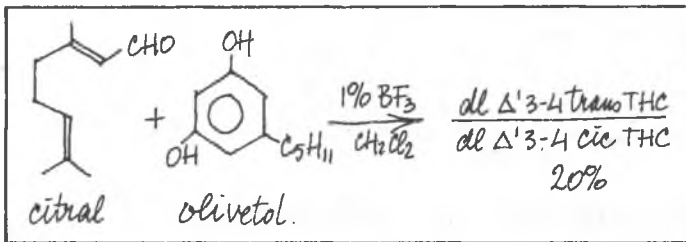
Alle pogingen echter om de reactie te laten stoppen bij het ($-$) Δ^1 -2 THC mislukten. Om nu toch ($-$) Δ^1 -2 THC te verkrijgen, werd de volgende reactie uitgevoerd die praktisch kwantitatief verliep (zie figuur 7). Dit mechanisme werd ondersteund door de waarneming van de isomere chloorverbinding A, die onder invloed van K-t-amylaat niet verandert. Blijkbaar is hier de fenolische OH groep te ver van het te elimineren proton verwijderd.

Natuurlijke cannabinoïden (recent gevonden)

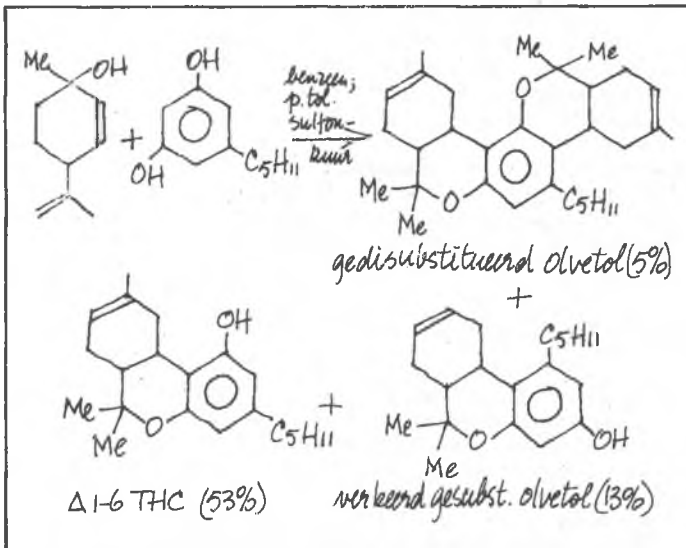
In 1969 isoleerde Vollner (23) via tegenstroomverdeling een



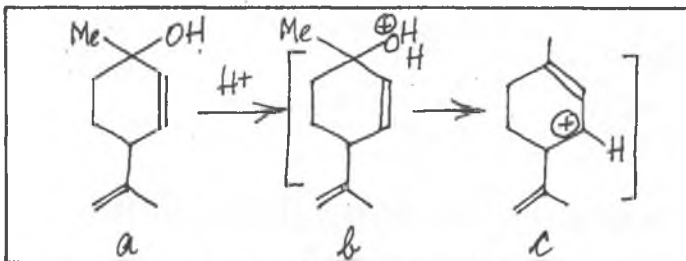
Figuur 3 — Synthese van *dl* cannabidiol en *dl* 1-2 THC volgens Mechoulam, in 1965.



Figuur 4 — Dezelfde synthese volgens Mechoulam, in 1967.



Figuur 5 — Dezelfde synthese volgens Petrzilka.



Figuur 6 — Het door Petrzilka veronderstelde reactiemechanisme bij deze synthese.

homoloog van CBD met een propyl zijketen in plaats van met een pentylketen, het Cannabivarol, CBD-C3. Kort daarop in 1970 isoleerde Gill (24) het tetrahydrocannabivarol, THC-C3, uit Nepalese hashish en in 1971 vond Merkus het cannabivarol (25), CBN-C3.

Hiermee waren de propyl homologen bekend van de drie voornaamste hashish-componenten.

De methyl homologen werden deze zomer geïdentificeerd te Nijmegen en Bremen (26, 27) (28).

Van cannabichromeen kon in de Nepalese hashish het propyl homoloog geïdentificeerd worden, evenals een verbinding die waarschijnlijk de gearomatiseerde versie van het CBD is (3, 29, 30). Naast de cannabinoïden zijn er in Cannabis Sativa nog talrijke andere verbindingen gevonden (Salemink en anderen, 1965, 31).

Alkaloïdachtige bestanddelen

In tegenstelling tot de uitgebreide onderzoeken op het gebied van de cannabinoïden werden tot voor kort de alkaloïde bestanddelen van hennep slechts incidenteel onderzocht.

De eerste aankondiging van een alkaloïde in hennep werd gedaan door Preobraschensky (32) die een met nicotine identieke vluchtige verbinding isoleerde. Het lijkt echter waarschijnlijk dat de onderzochte hashish een zekere hoeveelheid tabak bevatte. Later gaven Siebold en Bradbury (33) de naam cannabinine aan een coniïne-achtig, vluchtig alkaloïde, dat zij uit "zuivere" Indische hennep isoleerden. In 1883 concludeerde Hay (34) dat hennep meer alkaloïden moest bevatten en één daarvan noemde hij tetanocannabine, doordat het in zijn activiteit op strychnine leek. Alhoewel Denzel (35) eveneens de aanwezigheid van een tetaniserend alkaloïde vermeldde, waren Warden en Weddell (36) niet in staat een dergelijke verbinding te isoleren.

Wel vonden zij indicaties voor een nicotine-achtige verbinding die verkregen werd door destructieve destillatie van een vers bereid alcoholisch extract van Indische hennep (figuur 8).

De verbinding was echter niet identiek met nicotine en deze bevinding werd later bevestigd door Kennedy (37).

Jahns (38) kon tenslotte de aanwezigheid van choline in Indische hennep aantonen en verklaarde dat deze base of een ontledingsproduct daarvan, waarschijnlijk de verbinding was, die de voorgaande onderzoekers hadden gevonden. Een volgende bijdrage werd geleverd door Schulze en Frankfurt (39) door de aanwezigheid van trigonelline in hennep aan te tonen.

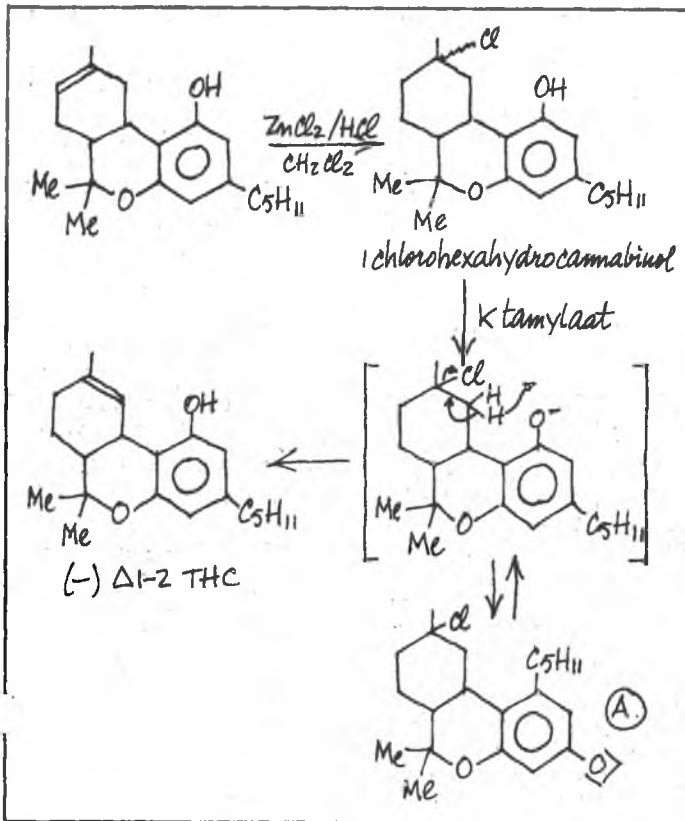
Marino-Zuco en Vignolo (40) bevestigden de aanwezigheid van trigonelline en kondigden tevens de aanwezigheid van muscarine in hennep aan, hetgeen later echter werd tegengesproken door Merz en Bergner (41).

De aantrekkelijkheid van hennep als isolatiebron voor het, uit de vliegenschwam geïsoleerde en in 1957 geïdentificeerde, muscarine (42) was er de aanleiding toe, dat Salemink et al (31) een hernieuwde poging ondernamen deze verbinding in de hennep aan te tonen. Het onderzoek, dat eerst aan in beslag genomen, buitenlandse hashish-monsters en later aan verschillende in Nederland gecultiveerde hennepsoorten verricht werd, leverde echter niet de geringste aanwijzing voor de aanwezigheid van muscarine. Het eerder door Obata (43) vermelde piperidine kon in de onderzochte monsters al evenmin aangetoond worden.

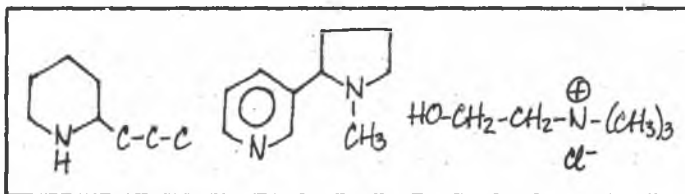
Wel werden tenminste zes andere quaternaire stikstofbasen aangetoond, waaronder cholinechloride, en waarschijnlijk trigonelline. Ethanol extractie van hennep leverde een oplossing, waaruit de quaternaire basen geprecipiteerd werden door middel van Krauts reagens. Ontleding van deze precipitaten en veelvuldig herchromatograferen der verkregen preparaten resulteerde tenslotte in de isolatie van zuivere producten.

Verder onderzoek aan deze verbindingen (44) bevestigde definitief de aanwezigheid van trigonelline en duidelijke indicaties werden reeds verkregen voor een betaine structuur van een der andere componenten.

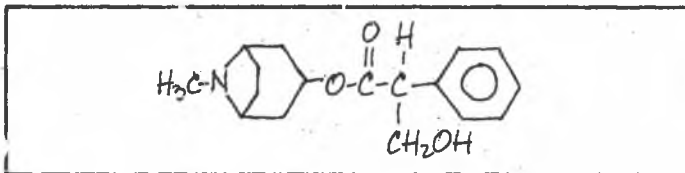
De interesse voor de stikstof houdende basen in vooral



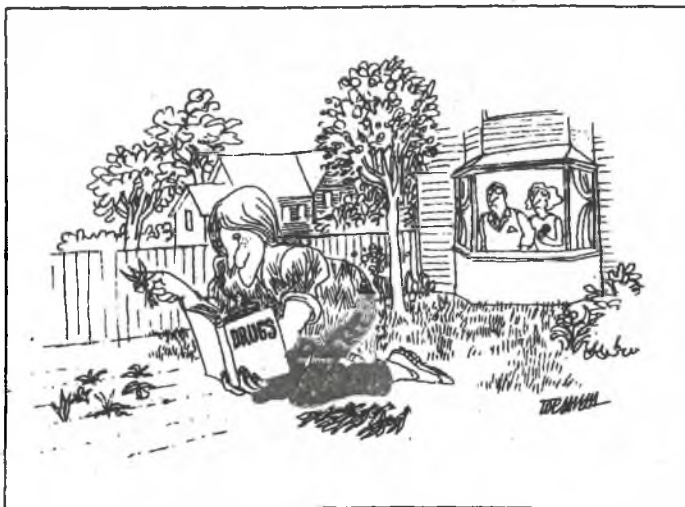
Figuur 7 — Synthese van het (-)Δ1-2 THC, een bijna kwantitatief verlopende reactie.



Figuur 8 — Van links naar rechts coniine, nicotine en choline chloride.



Figuur 9 — Atropine.



gebaseerd op de farmacologische activiteit, die deze verbindingen veelvuldig vertonen. Dit werd duidelijk geïllustreerd door Gill (45), die hoogvoltage elektroforese uitvoerde aan het water oplosbare gedeelte van een ingedampt ethanologisch extract van Pakistaanse hennep. Een vlek werd aangetoond met dezelfde mobiliteit en kleurreacties als trigonelline. Alhoewel trigonelline slechts geringe farmacologische activiteit bezit, bleek echter in het eluaat van die omgeving van de strip een acetylchlonine-antagonerende stof aanwezig te zijn, die in zijn langzaam verloop van werking vergelijkbaar was met atropine en onwerkzaam bleek tegen histamine in een equivalent van 1 mcg per gram ingedampt extract; dit laatste echter zonder rekening te houden met de instabiliteit van de atropine-achtige verbinding ten aanzien van zuren en basen.

Gill (45) stelt dat niet THC maar de door hem gevonden verbinding hoofdzakelijk verantwoordelijk zal zijn voor de effecten op speekselafscheiding en de hartslag bij het gebruik van cannabis (figuur 9).

Klein (46) publiceerde de aanwezigheid van tenminste vier Cannabis alkaloiden, Cannabamines, A, B, C en D, die volgens massaspectrometrische gegevens respectievelijk aan de volgende brutoformules zouden moeten voldoen: $C_{21}H_{37}N_3O_2$ of $C_{26}H_{37}N$, $C_{18}H_{21}NO_3$, $C_{14}H_{21}N_3O_3$ en $C_{17}H_{33}N_3O_2$.

Subcutane, intraveneuze en intraperitoneale toediening van 0.1-0.5 ml oplossing van bovenstaande verbindingen veroorzaakte bij muizen geen belangrijke toxische verschijnselen. Proeven met een activiteitskooi met subcutaan geïnjecteerde muizen lieten echter wel een duidelijke activiteitsafname zien. De auteurs besluiten met de mededeling door te stellen dat cumulatieve effecten bij chronisch gebruik van cannabis zeker niet veronachtzaamd mogen worden. Een verdere aanwijzing voor de aanwezigheid van alkaloid-achtige verbindingen in hennep werd gegeven door Samrah (47). Door toepassing van verschillende spuitreagentia konden in het onderzochte hennep extract tenminste zes alkaloid-achtige verbindingen worden aangetoond. Verder onderzoek toonde echter aan dat het voorkomen van genoemde verbindingen sterk afhankelijk is van de plaats van herkomst van het onderzochte hennepmateriaal. Zo bevatte Nederlandse en Turkse hennep nauwelijks aantoonbare hoeveelheden, terwijl Zuidafrikaanse hennep zeer rijk aan alkaloid-achtige verbindingen bleek te zijn.

Tenslotte dient nog vermeld te worden het alkaloid-achtige hennep bestanddeel gevonden door Aguar (48).

Na extractie en chromatografie van een Spaans hennep preparaat kon een Ehrlich-positieve verbinding aangetoond worden.

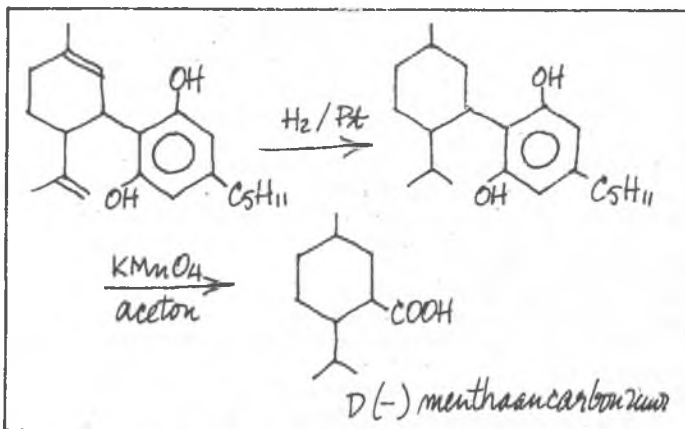
Verder onderzoek aan Nederlandse, Spaanse en Turkse en Zuidafrikaanse hennep bevestigde dit resultaat. Het Ehrlich-reagens is een geschikt detectiemiddel voor verbindingen van het indool type. Wanneer men daarbij weet dat vele van de tot op heden bekende verbindingen met farmacologische of, meer in het bijzonder hallucinogene activiteit, zoals bijvoorbeeld psylocine, psylocibine, lysergzuurderivaten, tryptamine derivaten, harmine en ibogaine, een indoolkern bezitten, dan bestaat een zeer goede kans dat het onderzoek in dit gebied van de cannabis, tot op heden onverwachte, aspecten zal kunnen bieden.

Men kan daarbij bovendien denken aan de relatie van deze verbindingen met biogene amines (casu quo serotonine) die vooral nauw bij de farmacologie van Cannabis betrokken zijn. In het kader van de biogene amines vindt momenteel tevens een analyse plaats (44) van de in de hennep voorkomende amines en aminozuren, welke laatste tijdens het roken door decarboxylatie kunnen ontleden in de overeenkomstige amines.

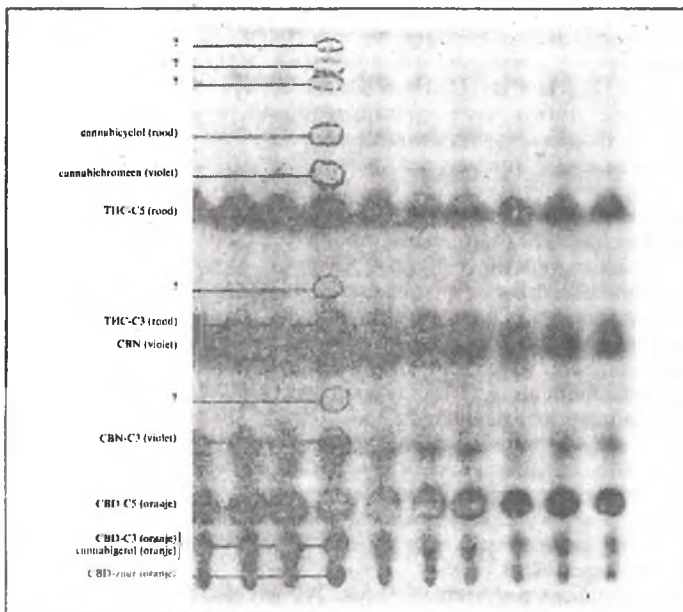
Stereochemie

Bij natuurlijke cannabinoïden is de configuratie aan de C-atomen C3 en C4 "trans". De absolute configuratie is D (afgeleid van D (+) glycerinaldehyde).

De sleutel hiertoe is de correlatie van natuurlijk CBD met (-)D-menthaancarbonsuur (Mechoulam, 1967, 33) en wel als weergegeven in figuur 10. Natuurlijk cannabichromeen(zuur)



Figuur 10 — De correlatie van natuurlijk CBD met (-)-D-menthaancarbonsuur (Mechoulam 1967).



Dunnelaag chromatogram van een hashish monster. Het hashish monster werd geëxtraheerd met petroleum ether. Na droogdampen werd het residu opgenomen in chloroform. De scheiding werd uitgevoerd op een silicagel plaat, die vooraf geïmpregneerd werd met dimethylformamide en CCl_4 (6+4). Daarna werd de plaat 30 minuten aan de lucht gedroogd. De plaat werd drie keer ontwikkeld met cyclohexaan en daarna besproeid met een 0.5% oplossing van Echt Blauw zout B in water (ref. 60).



Een simulatie van het rookproces van hashish. In een glazen buis bevindt zich tussen twee stukjes gesilaniseerde watten een hoeveelheid Turkse hashish. Door de buis wordt zeer langzaam lucht gezogen. Met de vlam wordt aan uiteinde 1 de hashish tot gloeien gebracht en de luchtstroom zorgt er verder voor dat het gloeifront zich langzaam verplaatst over de totale hoeveelheid hashish. Op de foto zijn 5 gebieden te onderscheiden. Gebied 1 is as, gebied 2 hashish met gloeifront en condensaat van een bruin gekleurde vloeistof, gebied drie is de oorspronkelijke Turkse hashish, gebied 4 is het watten en in gebied 5 bevindt zich gecondenseerde vloeistof, verdreven uit de hashish door droge destillatie. Het gaschromatogram van deze kleurloze vloeistof is identiek aan het gaschromatogram van een ether extract van hashish.

en cannabicyclol zijn optisch inactief. Dit zou kunnen betekenen dat de vorming van deze producten geen enzymatisch proces is (Mechoulam, 1970, 20).

Analytische aspecten

De behoefte aan eenvoudige en snelle tests voor het aantonen van marihuana en hashish heeft reeds in het begin van deze eeuw geleid tot de ontwikkeling van chemische kleurreacties. De meest bekende zijn die volgens Beam (1911, 50), Ghamrawy (1937, 51) en Duquenois (1938, 52). Bij de reactie van Beam met een 5%-ige alcoholische KOH-oplossing treedt een violette kleur op, die vooral wordt gegeven door dihydroxyfenolen, in dit geval cannabigerol, cannabidiol en hun zuren.

Ghamrawy gebruikte p-dimethylaminobenzaldehyde in zwavelzuur, waarbij de cannabinoïden een bruin-rode kleur ontwikkelen. Bij de reactie volgens Duquenois met vaniline-acetaldehyde-ethanol-zoutzuur ontstaat een blauw-violette kleur, gegeven door cannabidiol en cannabidiolzuur.

Al deze reacties hebben echter het nadeel dat ze niet specifiek zijn voor Cannabis en door diverse bestanddelen in talrijke andere planten eveneens kunnen worden gegeven. Bovendien geven ze geen informatie omtrent de "activiteit" van de onderzochte Cannabis. Het US Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs gebruikt voor de identificatie van Cannabis een modificatie van de Duquenois test (Anoniem, 1970, 53), gecombineerd met een botanische identificatie van de karakteristieke cystolietharen. Hoewel cystolietharen veel voorkomen bij dicotyle planten, vertoonde geen van de 82 onderzochte plantensoorten met deze haren een positieve Duquenois reactie (Nakamura, 1969, 54).

Voor specifiek onderzoek van Cannabis, alsmede voor scheiding, identificatie en kwantificering van de individuele cannabinoïden is men aangewezen op meer ingewikkelde procedures en technieken, zoals kolom-, dunnelaag- en gaschromatografie, nmr- en massaspectrometrie. Kolomchromatografie is vooral van belang bij de preparatieve isolatie der cannabinoïden (Gaoni en Mechoulam, 1971, 55) en kan tevens worden gebruikt als voorzuiveringstechniek. Men dient dan echter wel te bedenken dat de zuren veel later van de kolom komen dan de neutrale cannabinoïden.

Dunnelaag chromatografie

Dunnelaag chromatografie kan een redelijke hoeveelheid informatie verschaffen over de kwalitatieve samenstelling van cannabine producten. Combinatie met GLC en vice versa blijft echter aan te bevelen. Korte en Sieper (1964, 56) ontwikkelden een systeem van met dimethylformamide geïmpregneerde silicagel platen, die met cyclohexaan worden ontwikkeld. De hoofdbestanddelen, THC, CBD en CBN worden goed gescheiden terwijl ook de propyl homologen gescheiden worden (De Zeeuw et al 61-62; Merkus 57, 58, 59, 60). Voor DLC op normale platen zijn diverse loopvloeistoffen beschreven (zie voor overzicht Mechoulam, 1970, 20), die echter in twee groepen uiteenvallen: neutraal of zwak zuur en alkalisch. Beide hebben voor- en nadelen. Met alkalische loopvloeistoffen blijven de zuren op het startpunt achter, zodat men niet geïnformeerd wordt over de aanwezigheid van deze verbindingen. De scheiding van de neutrale cannabinoïden is niet fraai, met diverse overlappings tussen pentyl- en propylverbindingen. De propylverbindingen lopen iets langzamer dan hun overeenkomstige pentylhomologen, zodanig dat de zes hoofdcomponenten slechts als vier vlekken te zien zijn. Daarentegen wordt een redelijke scheiding verkregen van de wat langzamer lopende stoffen in het chromatogram, zoals propylpentylcannabichromeen.

Er is nog geen systeem geproduceerd om de neutrale cannabinoïden en hun zuren in één keer goed te scheiden. Shoyama, Yamauchi en Nishioka (1970, 63) hebben wel een systeem voor de pentyl-zuren alleen gegeven, namelijk hexaan-ethylacetaat (50+50) op silicagel. Dit is moeilijk reproduceerbaar.

Voor de detectie van de cannabinoïden bij DLC wordt

tegenwoordig bijna uitsluitend een waterige oplossing van Echtblauwzout B (di-o-anisidine-tetrazoliumchloride) gebruikt. De zuren geven dezelfde kleuren als hun overeenkomstige neutrale verbindingen.

De waarde van DLC voor cannabisonderzoek ligt vooral op het gebied van de screening van grotere aantallen monsters, fracties van voorscheidingen en dergelijke. Het scheidend vermogen is te gering om alle thans bekende cannabinoïden goed te scheiden, ook niet met tweedimensionale systemen. Een extra moeilijkheid wordt nog gevormd door het feit dat de (grote) vlekken der hoofdcomponenten die van de andere vaak overlappen. Als additionele techniek naast de gaschromatografie kan DLC echter niet gemist worden.

Neutrale en zure cannabinoïden

Voor de kwalitatieve en kwantitatieve analyse van Cannabis zijn dunnelaag-chromatografie (DLC) en gaschromatografie (GLC) de aangewezen technieken.

Algemeen wordt aangenomen dat Δ^1 -THC de belangrijkste psychotroop-actieve component is. Dit is juist, maar daarnaast kunnen cannabisproducten ook cannabinoïdzuren bevatten, waaronder de Δ^1 -THC zuren A(4¹) en B(6¹). Van deze twee komt het A-zuur in de natuur het meeste voor (De Zeeuw, Malingré en Merkus, 1971, 62; Mechoulam 20). Vooral marihuana kan veel zuren bevatten, waarbij onderzoek aan pas geoogste planten aanleiding geeft tot de veronderstelling dat de levende plant alléén de cannabinoïdzuren bevat en geen neutrale cannabinoïden. In dood materiaal, waaronder hars, treedt dan decarboxylatie op, waardoor de neutrale cannabinoïden gevormd worden. THC-zuur op zich heeft geen

psychotrope eigenschappen. Wordt THC-zuur gerookt of verhit boven 100-150 °C, dan treedt onmiddellijk decarboxylatie op en wordt uit het inactieve THC-zuur het actieve THC gevormd. Dit impliceert dat bij het roken van Cannabis de activiteit zich manifesteert als de som van het aanwezige THC-zuur + THC. Tevens, dat bij een gaschromatografische bepaling de som van deze componenten bepaald wordt als THC. In de praktijk blijkt nu echter dat met de aanwezigheid van het THC-zuur nauwelijks rekening wordt gehouden. Men spuit bijvoorbeeld bij proefdieren een cannabispreparaat in en bepaalt daarnaast het gehalte van actieve stoffen als THC met behulp van gaschromatografie. Bevat zo'n preparaat THC-zuur, dan is dit in het proefdier niet actief, maar het zuur wordt meebepaald als actief THC bij de gaschromatografische analyse.

Hetzelfde probleem treedt op bij vergelijking van de activiteit van een preparaat, indien dit wordt gegeten of ingespoten en wanneer het wordt gerookt. Houdt men geen rekening met het THC-zuur, dan kan bij het roken een onverwacht grote activiteit optreden. Tevens is bekend dat na gebruik van DLC als screening test, vele cannabispreparaten als niet of nauwelijks actief zijn bestempeld, doordat weinig of geen THC kon worden aangetoond. Deze preparaten bevatten dan echter wel THC-zuur en kunnen dus bij roken wel degelijk actief zijn. Het is dus van groot belang duidelijk te differentiëren tussen THC-zuur en neutraal THC. Bij de analyse kan dit door de zuren om te zetten in meer stabiele derivaten en vervolgens GLC toe te passen. Methylesters, alsmede trimethylsilylesters zijn hiervoor de aangewezen verbindingen. Daarnaast kan het voorkomen van THC-zuur en THC aangetoond worden door middel van geschikte DLC systemen, die dan tevens semi-kwantitatieve gegevens verschaffen (De Zeeuw, Malingré en Merkus, 1971, 62).

Tabel 1: Retenties (cm*) van homologen van cannabis (200 °C)

	OV 17	3%	OV 1	3%	OV 98	3.8%	
CBD	- C 1	5.7	1.00	3.9	1.00	14.4	1.00
	- C 3	10.8	1.89	7.5	1.92	27.7	1.92
	- C 5	22.0	3.86	14.6	3.74	58.5	4.06
THC	- C 1	8.6	1.00	5.8	1.00	20.9	1.00
	- C 3	15.3	1.84	10.2	1.75	39.5	1.88
	- C 5	33.7	3.91	20.3	3.50	84.3	4.03
CBN	- C 1	11.6	1.00	9.2	1.00	30.5	1.00
	- C 3	22.0	1.89	12.5	1.35	48.3	1.58
	- C 5	42.6	3.67	25.0	2.71	103.4	3.39

* 1 cm = 1.27 min.

Tabel 2: Retenties (cm*) van cannabis-homologen in Nepalese hashish (LKB 9000; UCW 98 3%; 180 °C)

Chroomen	- C 3	5.2	1.00
	- C 5	12.2	2.35
CBD	- C 3	6.9	1.00
	- C 5	15.6	2.28
HC	- C 3	9.7	1.00
	- C 5	21.2	2.19
CBN	- C 3	12.2	1.00
	- C 5	30.1	2.48
Arom. CBD	- C 3	19.7	1.00
	- C 5	40.7	2.10

* 1 cm = 2 min.

Gaschromatografie van hashish

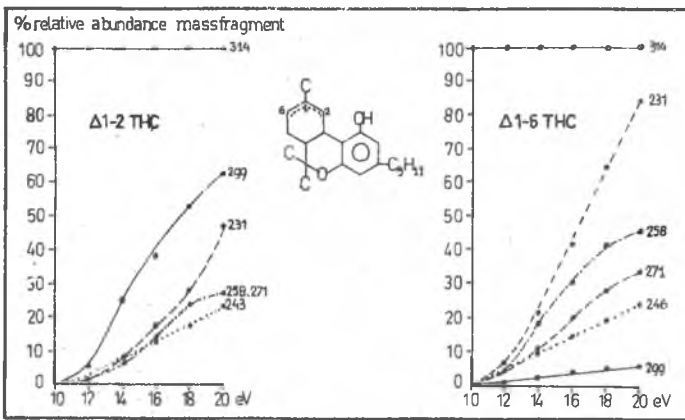
De cannabinoïden laten zich over het algemeen goed scheiden op een kolom van siliconen olie, zoals Se 30, Se 52, OV 17 en OV 1, maar ook op andere fasen zoals Apiezon, Versamid, en Carbowax (Machata 64).

Hoewel het scheidend vermogen voor één of meer zuivere verbindingen afhangt van het schotelgetal enz. zal het voor een mengsel van een onbekend aantal verbindingen ook afhangen van het onderscheidend vermogen van detector en experimentator. In de extracten van hashish komen CBD, THC en CBN in relatief grote hoeveelheden voor. Deze drie verbindingen worden vrij goed van elkaar gescheiden en worden in de literatuur meestal als de herkenbare pieken opgegeven. De gaschromatografie van Cannabis vindt twee toepassingsgebieden.

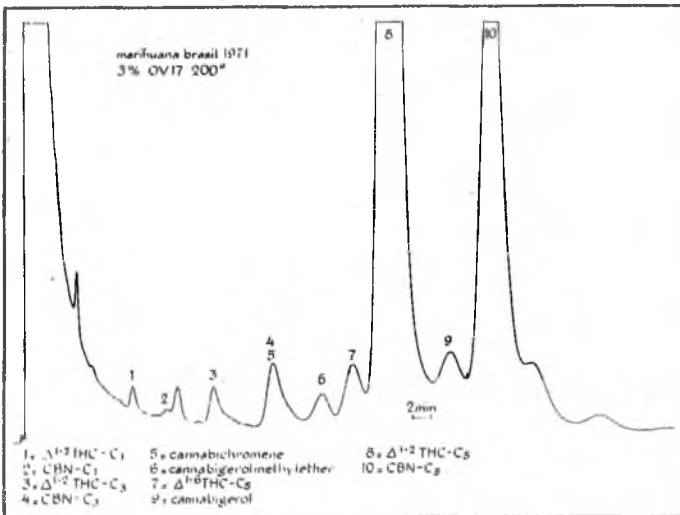
Het ene houdt zich bezig met het identificeren van hashish als verboden middel en maakt gebruik van het aantonen van de drie bekende componenten CBD, THC en CBN. Deze wijze van werken wordt gevolgd bij toxicologische en gerechtelijke onderzoeken. (Machata 64, Kingston, Kirk 65, Steinigen 66, Davis 67, 68, Merkus 59 en Witte 69). De andere toepassing is het zoeken naar een betere scheiding en door gebruik te maken van een beter onderscheidend vermogen het zoeken naar tot nu toe onbekende verbindingen.

Tabel 3: Rangschikking van cannabinoïden volgens retentietijd

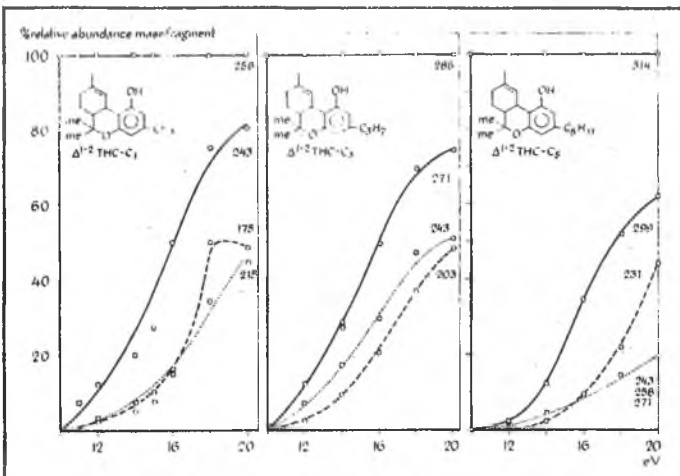
Stof	smeltpunt	kookpunt	$[\alpha]_D^{25}$	relatieve retentietijd op	
				OV 17	Se 30
1. terpenen					
2. CBD-C1				0.61	
3. THC-C1		145° / 0.01 mm	-188.1°	0.75	
4. CBN-C1				1.00	
5. CBC-C3				0.92	1.04
6. CBD-C3				1.00	1.00
7. Cycloel-C5	146-147			1.10	1.49
8. 1-2 THC-C3				1.36	1.31
9. CBN-C3				1.78	1.56
10. CBC-C5	144-146	220° / 0.1 mm		1.78	1.83
11. CBD-C5	66-67		-174°	2.16	1.74
12. Gerol-Me-ether				2.16	1.96
13. 1-6 THC-C5	olie	180° / 0.01 mm	-264°	2.38	2.10
14. 1-2 THC-C5	120-125°	1.75° / 0.02 mm	-120° / 250°	2.64	2.29
15. Gerol-C5	51-53°		0°	3.06	2.46
16. CBN-C5	75-76°	200° / 0.1 mm	0°	3.42	2.76
17. CBND-C5				4.15	



Figuur 11 — Elektronvoltage-massa intensiteit curven van $\Delta 1-2$ THC en $\Delta 1-6$ THC. Het $\Delta 1-6$ THC wordt sneller omgezet in massafragment 231 dan het $\Delta 1-2$ THC.



Figuur 12 — Gaschromatogram van een extract van Braziliaanse marihuana.



Figuur 13 — Elektronvoltage-massa-intensiteit curven van $\Delta 1-2$ tetrahydrocannabinol, $\Delta 1-2$ tetrahydrocannavarol, $\Delta 1-2$ tetrahydrocannabinol.

Clausen en Korte (70) stelden dat gaschromatografie ongeschikt was voor de vrije Cannabinoiden en karakteriseerden de cannabinoiden als methyl of trimethylsilyl ethers. Het identificeren van de cannabinoiden en het optimaliseren van de kolommen moest geschieden met referentie stoffen, verkregen uit de vloeistof chromatografie en tegenstroom verdeling (Mechoulam 1).

Gaschromatografie van een hashish extract bij relatief lage temperatuur, 180 °C in plaats van 240 °C, levert veel meer zichtbare pieken of verbindingen dan de reeds bekende drie.

Met de gecombineerde gaschromatograaf-massaspectrometer kan in principe elke verbinding of groepen van verbindingen geïdentificeerd worden. De eerste groep van verbindingen die na het oplosmiddel van de kolom elueert is de groep der terpenen. Deze terpenen zijn ook te karakteriseren op retentietijden (Zubyk 71).

De homologen kunnen met de combinatie GC-MS gekarakteriseerd worden op regelmatigheid in retentietijden en massaspectra (Vree 72). Met de massaspectrometrie kunnen de C1, C3 en C5 homologen van CBD, THC en CBN, chroomen geïdentificeerd worden. Na opmeten van de retentietijden blijken ook hier regelmatigheid op te treden. In de tabellen 1 en 2 staan de relatieve retentietijden opgegeven van de C3 en C5 homologen ten opzichte van de C1. Het is opmerkelijk dat de substituent in de arylkern, de methyl-, propyl- en pentyl zijketen, voornamelijk het gedrag van de cannabinoiden op de kolom bepaalt.

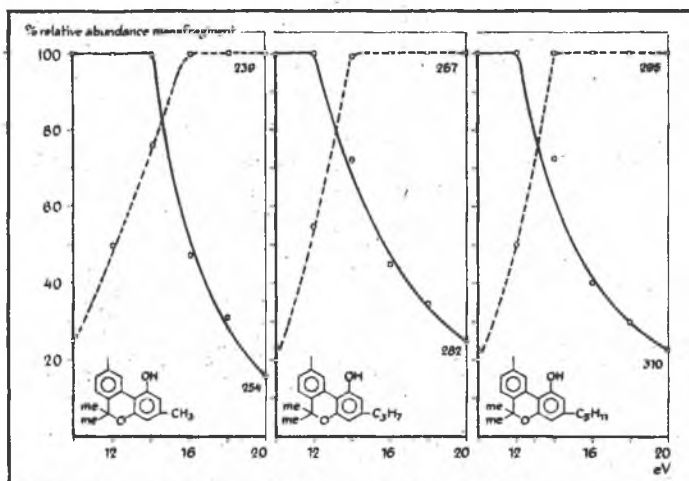
De regelmatigheid bleken onafhankelijk te zijn van kolomvulling, temperatuur en apparaat (tabel 1). Met behulp van dit verband tussen de homologen kan men als men de C5 verbinding gelokaliseerd heeft de plaats van de bijbehorende C3 en C1 homologen lokaliseren. Een samenhang bestaat er misschien tussen kookpunt, starheid van de cannabinoiden en hun retentietijd.

In tabel 3 zijn de cannabinoiden gerangschikt op retentietijd op een OV 17 en Se 30 kolom, met daarbij vermeld hun smelt- of kookpunt, moleculaire rotatie en relatieve retentietijd (Mechoulam 1, 20; Petrzilka 21).

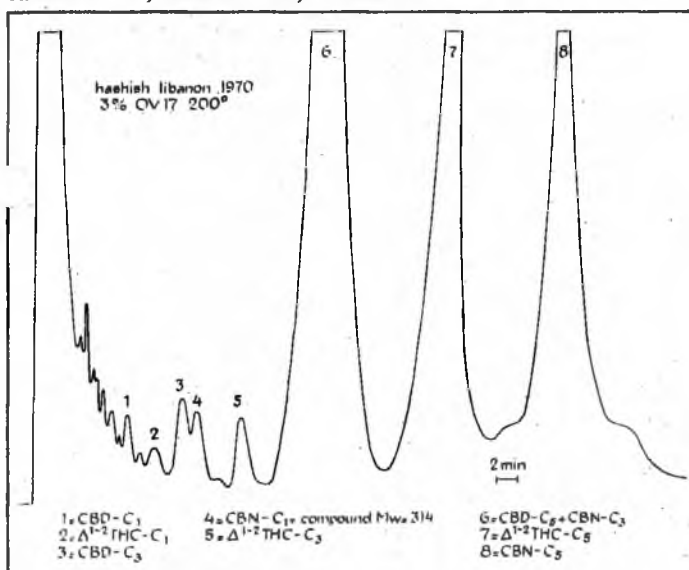
Massaspectrometrie van cannabinoiden

De massaspectrometrie is een der voornaamste hulpmiddelen voor het oplossen van de structuur van de cannabinoiden. De verschillende verbindingen laten in het algemeen een van elkaar verschillend massa spectrum zien, een spectrum waarmee identificatie mogelijk is, mits op de relatieve intensiteiten wordt gelet en niet slechts op de massanummers van de fragmenten. Kenmerkend is voor de cannabinoiden dat in het energie interval 10-20 eV, de veranderingen in de intensiteit van de gevormde g fragmenten veel groter zijn dan in het interval 20-70 eV. Hoewel dit een algemeen verschijnsel is, is dit verschil bij de cannabinoiden zo groot en van verbinding tot verbinding zo verschillend, dat het verloop van de intensiteit van een bepaald massafragment tegen de gebruikte eV gebruikt kan worden voor identificatie van een bepaalde verbinding. Als nu een zeker gedeelte van het molecuul het gedrag in de massaspectrometer dicteert, dan kan men homologe verbindingen in de hashish eenduidig bepalen (Vree 72, 26).

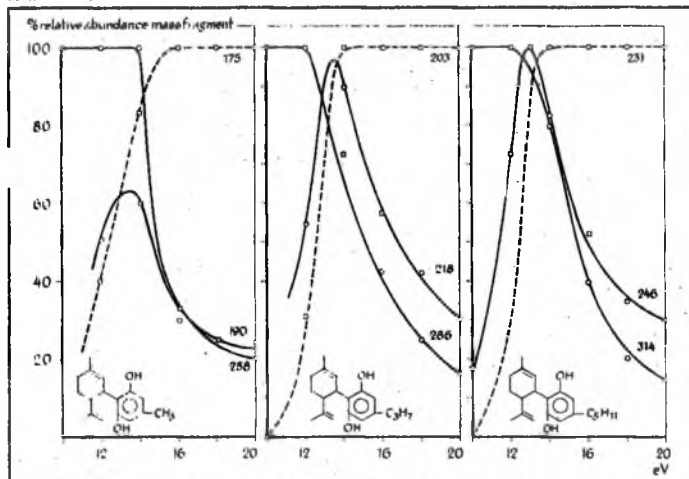
Aan een paar voorbeelden zal dit worden gedemonstreerd. De structuur van $\Delta 1-2$ THC en $\Delta 1-6$ THC is opgelost door groepen in Israël (Mechoulam 1, 20), Duitsland (Korte 2) en Zwitserland (Petrzilka 21). Tegenwoordig zijn de zuivere verbindingen verkrijgbaar. Het zuiver in handen hebben van deze twee stoffen is natuurlijk een eerste vereiste om goede massaspectra te verkrijgen en om eventuele verschillen in intensiteiten van bepaalde massa fragmenten te kunnen zien. Van $\Delta 1-2$ THC en $\Delta 1-6$ THC bleken de massafragmenten 231 en 299 totaal andere intensiteiten te bezitten bij 20 eV. Twee verschillende fragmentatie patronen bepalen de snelheid van omzetting van het molecuul 314 naar fragment 231. De snelheid waarmee fragment 231 wordt bereikt kan een maat zijn voor de relatieve stabiliteit van de twee moleculen. Uit figuur 11 blijkt dat $\Delta 1-2$ THC om deze redenen stabiel is dan $\Delta 1-6$ THC. De figuur laat het verloop zien van de vorming van een bepaald massa fragment bij de gebruikte eV. De spectra zijn opgenomen van gaschromatografisch zuiver $\Delta 1-2$ THC en $\Delta 1-6$ THC (figuur 10) met een beschietingsenergie van achtereenvolgens 10, 12, 14, 16, 18 en 20 eV. De spectra zijn genormaliseerd op de hoogste intensiteit (base peak) en de relatieve percentages van de intensiteit van een massafragment zijn uitgezet tegen de gebruikte eV. Aan de hand van een monster Braziliaanse marihuana zullen met de boven beschreven techniek de verschillende componenten



Figuur 14 — Elektronvoltage-massa-intensiteit curven van cannabiorcol, cannabivarol, cannabinol.



Figuur 15 — Gaschromatogram van een extract van Libanese hashish.



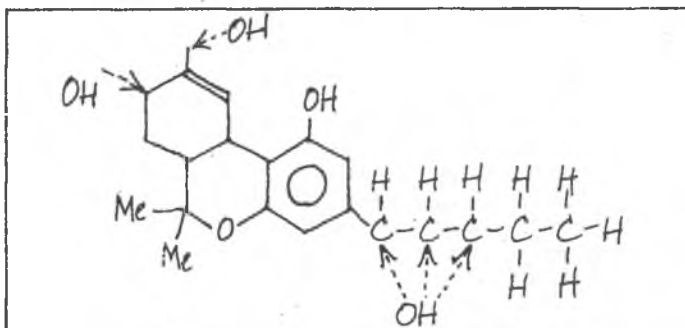
Figuur 16 — Elektron-voltage-massa-intensiteit curven van cannabidiol, cannabidivariol, cannabidiol.

geïdentificeerd worden. Van alle pieken worden tijdens het elueren de massaspectra bij de verschillende eV's opgenomen. Na constructie van de energie-massafragment intensiteiten grafieken blijken de grafieken van de nummers 1, 3 en 8 alsmede 2, 4 en 10 grote overeenkomst te vertonen (figuur 12). Piek 8 bleek het Δ^1 -2 THC te zijn, waarvan het massaspectrum bekend was. Verder is bekend dat de fragmentatie bij de gebruikte ionisatie energie van 10-20 eV voornamelijk in het

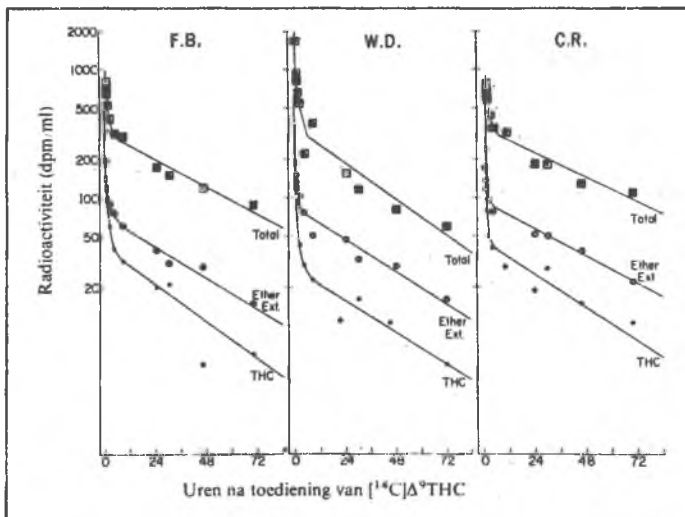
alicyclische gedeelte van het molecuul plaatsvindt. Uit de curven van de energie-massafragmentintensiteiten (EMFI) blijkt dat de pieken, 1, 3 en 8 hetzelfde alicyclische gedeelte moeten bezitten. De constante massa verschillen van 28 en 56 moeten uit verschillen in de gesubstitueerde arylkern verklaard worden, dus piek 8 is THC met een pentyl-zijketen, piek 3 heeft een propyl-groep als zijketen en piek 1 een methylgroep (zie figuur 13 en structuurformules). Uit de EMFI curven van de pieken 2, 4 en 10 blijkt dat dit homologen zijn van CBN1 waarbij de massa's 28, respectievelijk 56 lager zijn dan die van CBN. We hebben hier te maken met cannabiorcol, cannabivarol en cannabinol. Zie figuur 14 (Vree, 26, 27). In een monster Libanese hashish konden op deze wijze de propyl- en methyl-homologen van het CBD opgespoord worden. In de figuur van het gaschromatogram van de Libanese hashish behoren de pieken 1, 3 en 6 bij elkaar, omdat de bijbehorende figuren van de EMFI weer treffende overeenkomsten vertonen (figuur 15 en 16). Met behulp van chromatografische scheidingsprocedures en massaspectrometrie waren de propylhomologen reeds ontdekt, namelijk het cannabivarol door Vollner in 1969 (23), het Δ^1 -2 tetrahydrocannabivarol door Gill in 1970 (24) en het cannabivarol door Merkus in 1971 (25). De methylhomologen werden onafhankelijk van elkaar ontdekt door de groep Nijmegen (LKB 9000) (26) en Hunneman te Bremen (met een Varian Mat CH 7, 28). Naast de genoemde reeksen van elk 3 homologen laat het gaschromatogram nog enkele onbekende pieken zien en verschillende pieken zijn mengsels van twee of meer verbindingen. Met behulp van de figuren der fragmentatiepatronen zijn twee of drie componenten van elkaar te onderscheiden, mits zij niet alleen massafragmenten bevatten die alle gemeenschappelijk hebben. Zo zijn bijvoorbeeld cannabivarol en cannabichromeen (C5) te identificeren ondanks het samenvallen bij de GLC op OV 17. In een Nepalees hashish monster kon naast het cannabichromeen C5 ook de propylhomoloog worden aangetoond, het cannabichromeen-C3 (29, 3). Tevens elueert na het cannabinol een verbinding van de kolom die op het eerste gezicht een massaspectrum laat zien dat identiek is met dat van CBN-C5 (M^+ 310, base peak 295, metastabiel ion 281). Met behulp van de massafragmentometrie, het scannen van de massa's 310 en 295 afzonderlijk, bleek dat de nieuwe verbinding duidelijk gescheiden en te onderscheiden was van CBN-C5. In de EMFI figuur kruisen de lijnen van de massa's 310 en 295 voor CBN elkaar op 14 eV en voor de nieuwe verbinding op 19.5 eV (zie tabel 3). Deze nieuwe verbinding zou dus stabiel moeten zijn dan CBN (30). Als meest waarschijnlijke structuur komt het gearomatiseerde CBD in aanmerking (zie structuur) waarvoor als naam cannabiniol-C5 gebruikt kan worden (Vree 3).

Metabolisme

Studie van het metabolisme van een geneesmiddel of drug is noodzakelijk omdat men er nooit zeker van is dat de stof die men een proefpersoon of patiënt geeft, ook werkelijk als zodanig werkzaam is. In het algemeen kan gesteld worden dat wanneer een stof een zekere werking op een levend organisme uitoefent, dit organisme op zijn beurt zal trachten aan deze werking een einde te maken door de stof te veranderen (metaboliseren) of onveranderd in de gal (faeces) of urine uit te scheiden. Als de stof goed vetoplosbaar is, zal het over alle vet en vetachtige weefsels van het lichaam verdeeld worden en zal de bloedconcentratie dientengevolge laag zijn. De lever is het specifieke orgaan om lichaamsvreemde verbindingen te metaboliseren. Te verwachten is dat de stroomsnelheid van het bloed, dus de aanvoersnelheid van de drug, de oplosbaarheid in de lever en de fysisch-chemische eigenschappen van zowel drug als metaboliserend enzym bepalend zullen zijn voor de omzettingssnelheid of metabole omzettingssnelheid van een drug. De cannabinoïden zijn goed vetoplosbare verbindingen en de doseringen die doorgaans gebruikt worden zijn laag, 1-5 mg THC. Dit betekent dat de bloedconcentratie zeer laag (pg-ng) en zeer moeilijk te meten zal zijn. Tevens valt te verwachten dat de metabole omzettingssnelheid tengevolge van de lage aanvoersnelheid van de cannabinoïden vrij laag



Figuur 17 — Mogelijke plaatsen in het THC molecuul voor de hydroxylering.



Figuur 18 — Het verloop van de plasma concentratie van $\Delta 1-2$ THC- C^{14} bij de mens. Het tweede gedeelte van de curve heeft een halfwaardetijd van 56 uur voor de niet-chronisch gebruiker van THC en een halfwaardetijd van 27 uur voor de chronisch gebruiker.

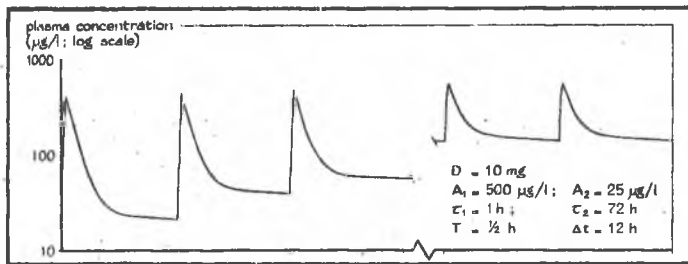
zal zijn. Dit resulteert in een zeer langzame eliminatie van de cannabinoïden uit het lichaam en de gemeten halfwaardetijden met gelabelde cannabinoïden variëren tussen de 24 uur (chronische gebruikers) en de 56 uur (niet-chronische gebruikers) (Lemberger, 73; Klausner, 74). De cannabinoïden worden niet, zoals amfetaminen, onveranderd in de urine of gal uitgescheiden (Agurell, 75), zij worden waarschijnlijk totaal gemetaboliseerd. De gevormde metabolieten worden in de gal uitgescheiden en in de urine. Van alle mogelijke metabole wegen is tot nu toe slechts een deel opgehelderd. In de afgelopen drie jaren is geconstateerd dat de cannabinoïden gehydroxylerd werden en is het koolstofatoom gelocaliseerd waar deze hydroxylering plaatsvindt. Dit blijkt voor THC, CBD en CBN koolstofatoom nummer 7 te zijn. Volgens Wall (3, 76) en medewerkers is de hydroxylering op C-atoom 7 slechts een der drie metabole wegen. Een microsomen preparaat van 10 000 g supernatant van een lever van een mannelijke rat leverde van $\Delta 1-2$ THC drie metabolieten, te weten C7-OH 30%; C7-OH - C6-OH 30% en C7-OAc 15%. Het acetaat bleek een artefact te zijn, ontstaan tijdens het opwerken. Op het onlangs gehouden symposium over Cannabis te Stockholm, bleek dat men nu in staat was om aan te tonen dat zowel de alicyclische ringen alsmede de pentylijketen gehydroxylerd werden. Door nu de metabolieten te synthetiseren en te vergelijken met die verkregen uit de lever homogenaten kon de plaats der OH-groepen in de alicyclische ringen vastgesteld worden. Echter het was nog een open vraag waar de zijketen gehydroxylerd werd (Agurell, Wall, Burnstein (3)).

Nu de metabolieten bekend zijn rijst de vraag of de oorspronkelijk toegediende stof in de hersenen werkzaam is of een der gevormde metabolieten. Het als metaboliet gevormde 7-hydroxy THC is tenminste even werkzaam als het THC zelf, terwijl het 6-7 dihydroxy THC niet werkzaam is (Wall, 3). Er zijn aanwijzingen dat het metabolisme op zich zeer snel gaat (Klausner, 74). 15 Minuten na injectie van THC bleek de metaboliet al aanwezig in het bloed (figuur 17).

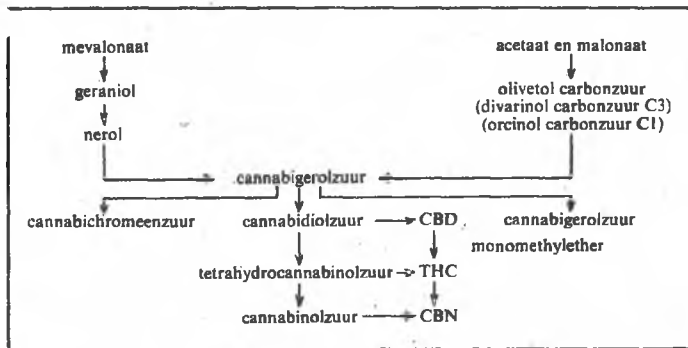
Farmacokinetiek

Het is duidelijk dat THC om zijn psychomimetische werking uit te kunnen oefenen, het centrale zenuwstelsel moet bereiken. Hoewel de grote vetoplosbaarheid van THC passage door membranen en met name de bloed-hersen-barrière gemakkelijk zal toelaten, kan anderzijds de zeer slechte wateroplosbaarheid van THC het transport nadelig beïnvloeden. Het verschil tussen de verschillende wijzen van toediening werd in muizen autoradiografisch geïllustreerd door Ho e.a. (1971, 77). Bij i.p. (intraperitoneale) injectie blijkt vrijwel de totale dosis THC in de buikholte gelokaliseerd te blijven met slechts weinig resorptie en distributie over de andere weefsels, terwijl bij i.v. (intraveneuze) injectie van eenzelfde dosis goede resorptie en distributie over het gehele lichaam, ook het centrale zenuwstelsel, plaatsvindt. Dit laatste is ook het geval bij roken (Ho, 1970, 78). Dit verschil in absorptie en distributie is duidelijk een van de oorzaken van de afhankelijkheid van de effectieve dosis van de wijze van toediening. Evenzeer is de toedieningsvorm (hulpstoffen) belangrijk (3). De meest gebruikelijke wijze van toediening is via inhalatie van de rook van een marihuana sigaret. Ongetwijfeld wordt bij het roken een deel der cannabinoïden verbrand, terwijl een ander deel via droge destillatie in de rook en zo vervolgens in de longen komt, vanwaar resorptie en distributie over het gehele organisme plaatsvindt. De meest betrouwbare gegevens over de stabiliteit van cannabinoïden tijdens het roken zijn die van Agurell en Leander (1971, 79). 14-20% van de hoeveelheid cannabinoïden, aanwezig in de hashish sigaret, komt via de rook in de luchtwegen van de roker (bij pijp 45%). Met diep inhaleren absorbeert de geofende roker meer dan 80% van de cannabinoïden in de rook.

De gaschromatografische analyse van rook en hashish extract laat zien dat er kwalitatief geen verschillen zijn (Agurell 3, Merkus 3). Wel vindt decarboxylering plaats van alle zuren, iets wat bij orale toediening niet het geval is. De dosis THC



Figuur 19 — Cumulatiemodel van THC bij chronisch gebruik. Uitgezet is de plasmaconcentratie (op log. schaal) tegen de tijd. Voor berekening zijn de volgende aannames gemaakt: 1. Per rookperiode, waarvan de duur gesteld is op 30 minuten (τ_1), die voor eliminatie van de stof (som van metabolisme en eventuele uitscheiding) bedraagt 72 uur (τ_2). Deze en andere farmacokinetische constanten zijn in overeenstemming met gegevens van Lemberger et al. (73); 3. Tijdsinterval tussen twee rookperiodes wordt gesteld op 12 uur (Δt); 4. Er treedt geen enzyminductie op (τ_2 is constant). Uit de figuur blijkt dat na enige tijd (circa een week) een plateau wordt bereikt (zie rechter deel van de figuur), dat wil zeggen dat de hoeveelheid THC die wordt geresorbeerd gelijk is aan de hoeveelheid die wordt geëlimineerd.



Figuur 20 — Biogenetisch systeem voor de vorming van cannabinoïden (pentyilverbindingen).

die geïnhaald moet worden om een effect te ervaren is 3-5 mg (Agurel¹, 79; Manno, 1970, 80). Volgens Lemberger (1970, 1971; 7², 81) verloopt de verdwijning van THC na i.v. toediening bij de mens in minstens 2 fasen (zie figuur 18). Na i.v. toediening van 0.5 mg $\Delta 1$ -2 THC-¹⁴C bleek de plasmaconcentratie snel te dalen, van circa 20 tot 1 $\mu\text{g/ml}$, om vervolgens veel langzamer af te nemen met een halfwaardetijd van 50-60 uur voor niet-rokers en 25-30 uur voor regelmatige marihuana rokers. Dus de regelmatige rokers elimineren de binnengekegen THC tweemaal zo snel als de onregelmatige rokers. Reeds zeer snel na de injectie bleek meer dan de helft van het THC gemetaboliseerd te zijn. In totaal werd 25% van de toegediende dosis teruggevonden als C7-hydroxy THC, dat, naar nu aangenomen wordt, minstens even actief is als het THC zelf. Er werden geen kwalitatieve verschillen gevonden in het metabolisme tussen rokers en niet-rokers. Ook het schijnbare verdelingsvolume van THC was voor beide groepen niet verschillend. Deze kinetische gegevens kunnen mogelijk het verschijnsel van de "reverse tolerance" verklaren, met als mogelijke oorzaken:

- bij chronische gebruikers zijn de metaboliserende enzymen geïnduceerd (kortere halfwaardetijd), zodat THC sneller gemetaboliseerd wordt tot een meer actieve of meer stabiele metaboliet;
- de kinetische gegevens wijzen op een sterke cumulatie, dat wil zeggen dat bij regelmatig gebruik na enige tijd een plasma plateau concentratie aan THC ontstaat die veel hoger kan zijn dan de concentratie na eenmaal roken. Om het effect te verkrijgen, is dan een veel kleinere verhoging van de plasmaconcentratie nodig (zie figuur 18 en 19). Daarnaast bestaat de mogelijkheid van een verhoogde

receptorgevoeligheid voor THC of van aangeleerde verhoogde response op de effecten van THC.

Structuur en werking

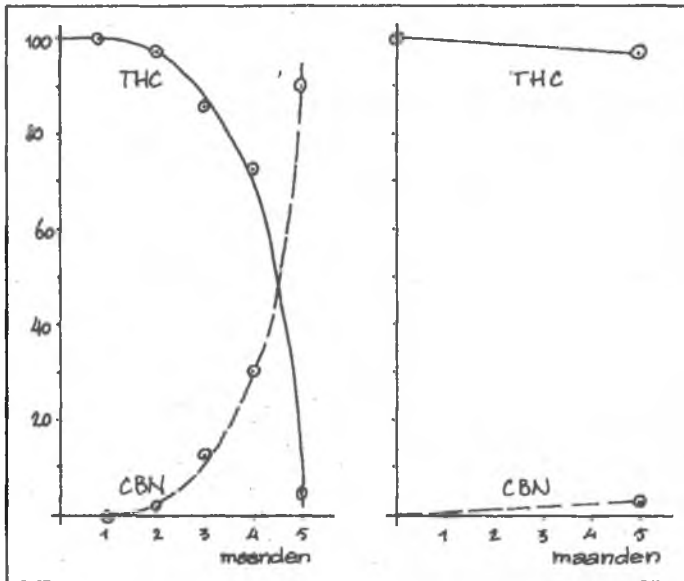
De werking van marihuana is moeilijk te kwantificeren. Duidelijk is dat de effecten dosisafhankelijk zijn (McIsaac, 82). Lage doseringen hebben anxiolytische en euforische werking met verstoring van de tijdswaarneming, middelmatige doseringen geven stimulatie en spraakzaamheid, hoge doseringen geven hallucinaties en zeer hoge doseringen veroorzaken ernstige storingen in waarneming en motoriek. Verder lijkt het dat vrijwel de gehele werking van marihuana toe te schrijven valt aan THC (Mechoulam, 83, 3). Hierbij moeten we natuurlijk uitsluiten de suggestieve werking die er voor de geregelde gebruiker uitgaat van de specifieke geur van marihuana en hashish en die veroorzaakt wordt door de meer vluchtige terpenoïde bestanddelen. Gezien het ontbreken van een goed eenduidig testsysteem, moet men met conclusies over de relatie tussen structuur en werking van cannabinoïden zeer voorzichtig zijn. Vergelijkingen van literatuurgegevens is een hachelijke onderneming, in verband met speciesverschillen en in verband met de in de farmacologie zeer normale waarneming dat kleine modificaties in een molecuul het farmacologisch werkingspatroon ingrijpend kunnen veranderen. Met deze opmerkingen in gedachte zijn de huidige inzichten het best als volgt samen te vatten:

Voor de werking is nodig de THC structuur, waarbij $\Delta 1$ -2 en $\Delta 1$ -6 THC de meest actieve isomeren zijn. Wanneer de dubbele binding buiten de ring ligt, bijvoorbeeld $\Delta 1$ -7 THC of wanneer de ringen "verkeerd" verknoopt zijn (iso THC) gaat alle activiteit verloren.

Bouwt men een model van het $\Delta 1$ -2 THC dan blijkt dat de methylgroep (C7) in het vlak der ringen ligt, evenals de OH-groep van de fenylring. De "THC receptor" moet eveneens een vlakke structuur hebben. Reduceert men het $\Delta 1$ -6 en D1-2 THC tot de overeenkomstige verzadigde hexahydrocannabinol, dan blijkt weer dat wanneer de C7 methylgroep equatoriaal ten opzichte van het vlak der ringen ligt, deze verbinding actiever is dan wanneer de methylgroep axiaal staat (Mechoulam, 3). De C7 hydroxy metaboliet van het THC is eveneens werkzaam. Ook hier een vrij vlakke structuur. Deze vlakke structuren kunnen worden vergeleken met de vlakke structuren van LSD, psilocybine en mescaline (Petrzilka, 3, 84). De gesubstitueerde fenylring geeft eveneens een bijdrage tot de totale activiteit. Verlengt men de n-pentyl keten tot een n-heptyl of 1,2 dimethylpentyl keten, dan worden de THC effecten verlengd, maar ook de minder plezierige bijwerkingen sterker. Door verhoging van de vetoplosbaarheid door verlenging van de zijketen wordt de bijdrage van het lipide deel van de receptor aan de overall binding groter. Omgekeerd werd gevonden dat wanneer de pentylketen vervangen werd door een propylketen (Gill, 24), de laatste verbinding 4.8 keer minder actief was en dat wanneer een methylgroep als zijketen optrad, de THC activiteit volledig verloren ging (Petrzilka, 21, 3). Substitueert men op de fenylring op de A4¹-plaats een methylgroep, dan blijft de activiteit behouden (Mechoulam, 31). Substitutie op de 6¹ plaats van genoemde groep doet de activiteit verloren gaan. De endogene (7, 2, 2'3'4') kant van het THC molecuul schijnt dus verantwoordelijk te zijn voor de aanhechting aan de THC receptor, terwijl substitutie op de exogene (8, 1', 6', 5') kant van het molecuul het molecuul van de THC receptor verschuift naar meer lipide gedeelten van de totale receptor structuur. Deze waarnemingen kunnen duiden op een soort "pocket"-structuur met vlakke wanden, volgens bijvoorbeeld de receptorstructuur voorgesteld voor cortisolanaloga (Goldstein, 85).

Biogenese (hypothese)

Mechoulam (1970, 20), evenals Shoyama, Yamauchi en Nishioka (1970, 63) hebben een biogenetisch systeem voor de vorming van de cannabinoïden opgesteld, waarbij het laatste in figuur 20 gegeven is voor de pentyilverbindingen.



Figuur 21 — Ontledingsnelheid van Δ^1 -2 THC onder verschillende omstandigheden. Geen ontleding treedt op als het THC in het donker wordt bewaard: links is uitgezet de ontledingsnelheid van 1-2 THC in CBN onder lucht en stikstof bij kamertemperatuur en licht, rechts onder lucht en stikstof bij 4° C in het donker (volgens Turk, 6).



De nadruk valt hier dus op de zuren, waarbij wordt aangenomen dat de neutrale cannabinoïden niet in levend plantenmateriaal gevormd worden. Het niet opgenomen cannabicyclolzuur kan als een ontledingsprodukt gezien worden van cannabichromeenzuur. Men moet dit schema echter met de nodige terughoudendheid bezien. Het onderzoek op dit gebied kan zeker niet als afgesloten beschouwd worden, integendeel, het lijkt erop dat het nog maar net begonnen is. Het mogelijke bestaan van het gearomatiseerde CBD, alsmede het voorkomen van diverse nog niet geïdentificeerde cannabinoïden onderstrepen dit.

De ingewikkeldheid van dit onderzoek wordt nog eens versterkt door de vraag of bepaalde overgangen aan enzymen zijn toe te schrijven dan wel als ontledingen te beschouwen zijn en door de moeilijkheid dat radio-actief gemaakte precursors slecht worden opgenomen bij de biosynthese van de cannabinoïden.

Stabiliteit van de cannabinoïden

De cannabinoïden zijn tamelijk gevoelig voor licht. THC wordt dan omgezet in CBN. Zuren ontleden onder invloed van licht, alkali, zuren en hoge temperaturen. Bewaart men zijn monsters niet zorgvuldig, dan vindt men na verloop van tijd een andere samenstelling van het monster. In figuur 21 staan de ontledingsnelheden van THC in CBN onder verschillende omstandigheden. Het blijkt dan wanneer men het monster in de ijskast bij 4° C bewaart, dat dan geen ontleding van het THC optreedt (Turk, 6).

Het roken

Daar het roken van de hashish een der voornaamste toedieningsvormen is, is hier vrij uitvoerig onderzoek aan gedaan. Onderzocht werd hoeveel procent van de in de hashish aanwezige THC in de rook komt en vervolgens in de luchtwegen van de mens en of de cannabinoïden door het roken worden omgezet of gepyroliseerd. Aanvankelijk werd aangenomen dat het lage rendement van het roken veroorzaakt werd door pyrolyse van de cannabinoïden. Echter het gaschromatogram van een hashish extract en van een rook condensaat laat kwalitatief en kwantitatief hetzelfde beeld zien. Er worden door het roken geen nieuwe verbindingen gevormd, althans niet in die mate dat detectie ervan mogelijk is. Zowel in de gaschromatografie als bij het roken in de gloeizone worden de zuren gedecarboxyleerd tot de overeenkomstige neutrale cannabinoïden, dus GLC analyse van de rook is geoorloofd om na te gaan hoeveel actief materiaal bij het roken ter beschikking komt van de gebruiker. De wijze van roken bepaalt het rendement van het overbrengen van de THC uit de sigaret in het lichaam. Dit kan oplopen tot 20% bij de geoefende roker (Agurell, 79) (zie ook Analyse). Tegenstrijdige resultaten met betrekking tot de vorming van pyrolyse producten uit zuivere cannabinoïde rechtvaardigen een voortzetting van het onderzoek in deze richting.

Kwaliteitsverschillen in hashish

Met behulp van de gaschromatografie kan men het gehalte bepalen CBD (+ zuur), THC (+ zuur) en CBN (+ zuur) in hashish. In de tabellen 4 en 5 staan de gehalten van de drie bekende verbindingen in twee monsters Nepal en Afghanistan en een gepubliceerd door Mechoulam (1) en Waller (86).

Is het THC gehalte een maat om met zekerheid vast te kunnen stellen uit welk land de hennep of hashish afkomstig is? Op het gerechtelijk laboratorium in Den Haag moet ongeveer 200 keer per maand op deze vraag een antwoord worden gegeven. Daarom werd gaschromatografisch van 200 hashish monsters het gehalte aan CBD, THC en CBN bepaald. Daar de cannabinoïdzuren in het injectieblok van de GLC gedecarboxyleerd worden (Mechoulam, 20) en dus slechts de totale hoeveelheid van de drie componenten gemeten kon worden, werd eerst een alkalische extractie uitgevoerd en werd het gehalte aan THC, CBD, CBN en de zuren THCA, CBDA en CBNA afzonderlijk bepaald (Witte, 69). Het THC gehalte in deze 200 monsters bleek flink te variëren. De tabel 6 geeft de procentuele verdeling van hashish monsters over THC gehalte-intervallen van 2%.

Het THC gehalte varieerde tussen de 0 en 20% en wellicht valt hieruit te verklaren waarom hashish rokers soms zulke vreemde ervaringen beleven, welke, als THC de enige actieve verbinding is, op een overdosering wijzen. Het percentage van CBD varieerde tussen de 0 en 10%, in mindere mate varieerden de percentages aan THCA en CBDA. De variatie in percentages aan CBN en CBNA is klein, vergeleken met de gevonden waarden voor THC en CBD. Het is mogelijk om na kwantitatieve en kwalitatieve analyse het land van herkomst van het hashish monster globaal vast te stellen. Nauwkeurige terpeenanalyses, gecombineerd met bovenstaande analyses, zullen misschien, evenals dat het geval is geweest bij verschillende andere medicinale planten, materiaal leveren voor een preciese geografische herkomstbepaling. Scheiding

Tabel 4: CBD, THC en CBN gehalten

Land	% CBD	% THC	% CBN
Afghanistan	1.45	2.87	1.45
Nepal	2.09	4.62	3.12
Libanon (Mech.)	2.54	2.10	0.82
Mississippi (Waller)	0.12	1.40	0.08

Tabel 5: THC + THCA, CBD + CBDA en CBN gehalten (In Nederland gekweekt zaad)

Land van herkomst	THC + THCA	CBD + CBDA	CBN
Frankrijk	0.05	0.6	0.01
Rusland	0.20	0.7	0.03
Zuid-Afrika	2.10	0.07	0.03
Thailand	2.30	0.15	0.03
India	0.80	0.30	0.03

Tabel 6: Percentage van hashish monsters in een bepaald THC gehalte-interval

THC gehalte	Percentage
0-2%	18%
2-4	27
4-6	23
6-8	9.5
8-10	9
>10	15.5

der monoterpeenfractie door middel van capillair GLC toonde in preparaten van Nederlandse en Turkse hennep de aanwezigheid van tenminste 23 componenten, welke in beide monsters grote kwaliteitsovereenkomst vertoonden, maar in kwantitatief opzicht significant verschilden (Bercht et al., '970, 44).

Juridische aspecten en gerechtelijk onderzoek

Er wordt wel eens gezegd dat de enige schadelijke werking van het gebruik van cannabisproducten gelegen is in het feit dat men met de strafrechter in aanraking kan komen. Hoewel dit neveneffect niet tot de farmacologie gerekend kan worden, zijn de gevolgen hiervan voor het individu zo ingrijpend, dat dit aspect in een informatief artikel niet buiten beschouwing gelaten mag worden. Het bezit en gebruik van cannabisproducten kan bestraft worden met een gevangenisstraf van maximaal 4 jaren.

Het gerechtelijk onderzoek heeft in de eerste plaats ten doel vast te stellen of het inbeslaggenomen materiaal inderdaad een verdovend middel in de zin van de opiumwet is. Aangezien geen onderzoekingsvoorschriften worden gegeven is de deskundige vrij in de keuze van zijn identificatiemethoden. Een gehaltebepaling wordt door de wet niet vereist maar wordt bij cannabisproducten om andere reden incidenteel verricht. Zo wordt door de justitie en de politie wel eens de vraag gesteld of hashishmonsters, welke in verschillende plaatsen inbeslaggenomen zijn, van dezelfde bron afkomstig kunnen zijn. Voorts werd enkele malen om een uitgebreide analyse van een hashishmonster verzocht omdat de gebruiker vreemde en sterke effecten na het roken had ondervonden, hetgeen dan aan een vermenging met STP of mescaline werd geweten. In deze laatste gevallen werd nimmer een vreemd bestanddeel in de hashish gevonden. Deze monsters bleken echter wel steeds een hoog gehalte aan THC te bezitten.

Aangezien geen exacte gegevens bekend waren betreffende het gemiddelde THC gehalte of de variatie hiervan in de in Nederland op de illegale markt verhandelde hashish monsters, werd van ruim 200 monsters het THC gehalte gaschromatografisch bepaald. Ter beantwoording van de eerder vermelde vraag omtrent een mogelijke herkomstbepaling werd naast THC ook CBD, CBN en de zuren van deze verbindingen in het onderzoek betrokken. Daar de cannabinoïd zuren in het injectieblok van de gaschromatograaf gedecarboxyleerd worden en dus slechts de totale hoeveelheid van de drie componenten gemeten kan worden, werd vervolgens een alkalische extractie uitgevoerd en werd daarna het gehalte aan CBD, THC, CBN en de zuren van CBD, THC en CBN afzonderlijk bepaald (Witte, 69). Het totale THC gehalte (THC + THC zuur) bleek in deze 200 monsters aanzienlijk te variëren.

Het THC gehalte varieerde tussen de 0 en 20% en wellicht valt hieruit te verklaren waarom hashishrokers soms zulke vreemde ervaringen beleven welke, als THC de enige actieve verbinding is, op een overdosering wijzen. Het percentage van CBD varieerde tussen de 0 en 10%, in mindere mate varieerden de percentages aan THCA en CBDA. De variatie in percentages aan CBN en CBNA is klein, vergeleken met de gevonden waarden voor THC en CBD. Het lijkt mogelijk om na kwantitatieve en kwalitatieve analyse het land van herkomst van het hashishmonster globaal vast te stellen. Nauwkeurige terpeenanalyses, gecombineerd met bovenstaande analyses zullen misschien, evenals dat het geval is geweest bij verschillende andere medicinale planten, materiaal leveren voor een precieze geografische herkomstbepaling. Scheiding van de monoterpeenfractie door middel van capillair GLC toonde in preparaten van Nederlandse en Turkse hennep de aanwezigheid van tenminste 23 componenten, welke in beide monsters grote kwaliteitsovereenkomst vertoonden, maar in kwantitatief opzicht significant verschilden (Bercht et al., 1970, 44).

De identificatie van cannabisproducten op grond van de aanwezigheid van harsbestanddelen en kenmerkende botanische elementen van de hennepplant kan op eenvoudige wijze worden verricht, zodat de interpretatie van deze gegevens eenvoudig lijkt.

De formulering welke in de opiumwet voorkomt maken het de onderzoeker soms onmogelijk om vast te stellen of een verdovend middel in de zin van de opiumwet ook volgens de letter aan de in de wet vermelde criteria voldoet.

In de op dit ogenblik veel besproken "wet tot vaststelling van bepalingen betreffende opium en andere verdovende middelen" (Opiumwet) zijn de volgende cannabisproducten als "verdovend middel" aangewezen: "extract en tinctuur van hennep", "hennep", "de hars die uit hennep wordt getrokken", de gebruikelijke bereidingen, waaraan deze hars ten grondslag ligt (zoals bijvoorbeeld hashish, esrar, chiras en djamba)". Met ingang van 15 augustus 1971 zijn door een ministeriële beschikking alle isomeren van THC als verdovend middel aangewezen.

In een beschikking van 11 januari 1972 werden tenslotte "de hars, afkomstig van een plant van het geslacht cannabis alsmede elk vast of vloeibaar mengsel dat zodanige hars bevat" als verdovend middel aangewezen.

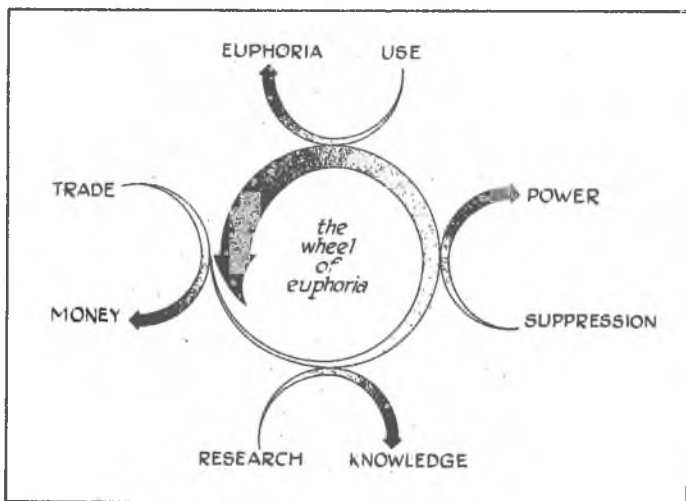
Van de cannabisproducten betreft het in de praktijk vrijwel altijd marihuana of hashish.

Op grond van het bovenstaande lijkt de interpretatie een eenvoudige zaak, ware het niet dat in artikel 1-1-j van de opiumwet "hennep" wordt gedefinieerd als "de gedroogde toppen of delen daarvan, van de bloeiende of vruchtdragende planten van cannabis sativa L., waaraan de hars nog niet is onttrokken".

Hashish bestaat voor een belangrijk gedeelte uit hennephars, terwijl het materiaal altijd fragmenten van de bloeiende en vruchtdragende toppen bevat, waarvan de identificatie en interpretatie geen problemen heeft. (Het is in de produktielanden gebruikelijk om de hars van bloeiende of vruchtdragende planten te verzamelen). Hoewel de in de opiumwet gebruikte formulering van hashish nauwelijks twijfel laat aan de bedoeling van de wetgever, levert de tekst bij een letterlijke interpretatie toch bewijstechnische problemen. De hars moet dan immers zijn verkregen uit "hennep", dat wil zeggen uit de gedroogde toppen. Afgezien van het feit dat in sommige landen van herkomst (Pakistan, Nepal) de hars niet uit gedroogde maar uit min of meer verse toppen (soms zelfs van te velde staand gewas) wordt bereid, is het niet mogelijk om van een bepaald produkt vast te stellen of de grondstof al of niet gedroogd was.

Het is zo langzamerhand algemeen bekend dat juist deze kwestie onlangs heeft geleid tot vrijspraak in een zaak tegen een paar hashishhandelaren. Andere rechtbanken waren echter van mening dat de wet in deze redactie wel in hashishzaken mag worden toegepast.

Aangezien hashish ook beschouwd kan worden als een vast mengsel dat cannabishars (afkomstig van de plant) bevat, zou zonder wetswijziging door de beschikking van 11 januari 1972



Figuur 22 — Het rad van de roes.



„Hashish!“

een uitweg uit deze impasse gevonden zijn. Van juridische zijde is echter reeds twijfel ten aanzien van de rechtsgeldigheid van deze beschikking geuit.

Met enige spanning, ook in de wereld van de gebruikers, wordt nu afgewacht wat hogere rechtscolleges op dit punt zullen gaan beslissen.

Marihuana valt, gezien het eerder vermelde, alleen dan onder de bepalingen van de opiumwet als het "hennep" is en voldoet aan de in de definitie van "hennep" vermelde criteria. Het materiaal moet derhalve: a. gedroogd zijn; b. afkomstig zijn van de hennepplant en wel van de bloeiende of vruchtdragende toppen; c. hars bevatten.

Het vaststellen van deze drie eigenschappen aan het voor onderzoek aangeboden materiaal levert als regel voor de ervaren onderzoeker nauwelijks moeilijkheden op. Er doen zich evenwel af en toe gevallen voor, waar bij de deskundige twijfel kan rijzen en wel in het bijzonder ten aanzien van de gestelde voorwaarden van "gedroogd" en "bloeiend".

Hoewel deze juridische kwestie voor de cannabishandelaar casu quo gebruiker van vitaal belang zijn, hebben deze met het drugbeleid weinig te maken. Van verschillende zijden wordt op een wijziging van dit beleid en met name op een liberalisatie van het gebruik van cannabis aangedrongen. Onlangs verscheen een rapport van een werkgroep van de stichting algemeen centraal bureau voor de volksgezondheid (voorzitter prof. mr. L. H. G. Hulsman). In dit rapport wordt

onder andere voorgesteld om op korte termijn het gebruik van cannabisproducten, inclusief het bezit van kleine hoeveelheden voor eigen gebruik, buiten de strafrechtelijke sfeer te brengen en van de handel in deze producten een overtreding te maken. Door de staatssecretaris van sociale zaken en volksgezondheid en de minister van justitie werd een werkgroep verdovende middelen ingesteld. Het rapport van deze werkgroep (voorzitter prof. dr. P. Baan) is gereed en zal een dezer dagen aan de bewindslieden worden uitgebracht.

Het is derhalve prematuur om over het te verwachten beleid een uitspraak te doen.

Wel kan worden opgemerkt dat bij de discussies over een liberalisatie van het druggebruik vaak gesproken wordt over "hard" en "soft" drugs, waarbij cannabisproducten dan tot de soft drugs gerekend worden. Men moet zich hierbij realiseren dat hier uitgegaan wordt van de gevaarlijkheid van het middel voor de gebruiker zelf.

Voor het vormen van een oordeel of en in hoeverre overheidsmaatregelen ten aanzien van de beschikbaarheid van bepaalde middelen mogen (of moeten) worden genomen, is het gevaar dat een stof voor het individu oplevert, niet alleen de bepalende factor. Een juistere uitgangspunt is het risico dat het gebruik van een stof niet alleen voor het individu maar vooral voor de samenleving kan opleveren. Voor het evalueren van dit risico is het van belang na te gaan of er omstandigheden zijn waaronder het gebruik ontoelaatbaar is in verband met het gevaar voor anderen (verkeer, werksituatie).

Bij de cannabisproducten is dit zeker het geval, terwijl nog geen eenvoudige onderzoekingsmethode bekend is, waarmee een dergelijk gebruik kan worden geconstateerd, met andere woorden een bloedproef als bij alcohol is nog niet mogelijk. De uitwerking van een massaal aanbod van cannabisproducten aan een bevolking die deze middelen nog niet heeft leren hanteren is onvoorspelbaar.

Afgezien nog van het feit dat internationale verplichtingen een liberalisatie op korte termijn onmogelijk maken lijkt het onbeperkt vrijgeven van cannabisproducten op dit moment op grond van bovenvermelde overwegingen een onaanvaardbaar risico met zich mee te brengen.

"Overall wordt de kruiderij der zothed gevonden"

Op het cannabis-symposium te Stockholm (3) werd uiteraard een discussie over de schadelijkheid van cannabis-gebruik gevoerd. Uiteraard omdat van chemici en farmacologen hierover een goed gefundeerde uitspraak verwacht mocht worden. Echter drie dagen lang hebben de chemisch synthetiserende en farmacologisch experimenterende wetenschappers in alle toonaarden bezongen dat het nog volstrekt onmogelijk is om bloedspiegels te meten en bloedspiegels met effecten te vergelijken. Deze effecten zijn op zich al niet eenduidig te verklaren. De identificatie en synthese van nieuwe verbindingen en metabolieten zijn de eigenlijke vorderingen op dit terrein van de laatste jaren. Ondanks alle vernuft, geld en apparatuur die voor het hashish onderzoek wordt gebruikt, laat dit 5000 jaar oude "probleem" zich niet even snel oplossen (88). Als men zich realiseert dat het eigenlijke onderzoek pas in 1965 begonnen is, dan komt men tot de conclusie dat Het Rad Van Roes (figuur 22) nog lang zal draaien. Zolang niet een groot aantal wetenschappelijke vragen en onzekerheden zijn opgelost, zal het cannabis gebruik officieel verboden blijven. In sommige landen is dit verbod zo streng, dat experimenten met mensen streng verboden zijn (Mechoulam 3). Dit strenge verbod kan het gebruik van oude alchemische voorstellingen doen toenemen (89). Tot slot nog de opmerking van de Amerikaanse onderzoekers Wall en Braude (90): Kom ons helpen, we kunnen het niet alleen. Dus When do you enter the field?

1. Mechoulam, R. en Y. Gaoni, Fortschr. Chem. Organ. Naturst., 25, 175 (1967).
2. Korte, F. en U. Claussen, Z. Naturforsch., 21b, 594 (1966).
3. International Symposium on the Chemistry and Biological Activity of Cannabis, Stockholm 26-28 oktober, 1971.

4. Adams, R., M. Hunt en J. H. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 196 (1940).
 5. Korte, F., H. Sieper en S. Tira, *Bull. Narcotics*, **17** (No. 1), 35 (1965).
 6. Turk, R. F., J. F. Mann, N. C. Jain, R. B. Forney, *J. Pharm. Pharmacol.*, **23**, 190 (1971).
 7. Cahn, A., *J. Chem. Soc.*, 1342 (1932).
 8. Ghosh, L., *J. Chem. Soc.*, 1393 (1940).
 9. Mechoulam, R. en Y. Shio, *Tetrahedron*, **19**, 2073 (1963).
 10. Gaoni, Y. en R. Mechoulam, *Proc. Chem. Soc. London*, **82** (1964).
 11. Yamauchi, T., Y. Shoyana, Y. Matsuo en I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1164 (1958).
 12. Adams, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2209 (1941).
 13. Hively, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1832 (1966).
 14. Mechoulam, R. en Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646 (1964).
 15. Claussen, U. en F. Korte, *Tetrahedron*, **22**, 1477 (1966).
 16. Mechoulam, R. en Y. Gaoni, *Chem. Commun.*, 20 (1966).
 17. Gaoni, Y. en R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5673 (1966).
 18. Roest, B. C., *Proefschrift, Universiteit van Amsterdam*, 1968.
 19. Claussen, U. en F. Korte, *Tetrahedron*, **24**, 1021 (1968).
 20. Mechoulam, R., *Science*, **168**, 1159 (1970).
 21. Petrzilka, T., W. Haefliger en C. Sikemeier, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 1102 (1969).
 22. Mechoulam, R. en Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3273 (1965).
 23. Vollner, L., D. Bieniek en F. Korte, *Tetrahedron Lett.*, 145 (1969).
 24. Gill, E. W., *J. Chem. Soc.* **802**, 579 (1971).
 25. Merkus, F. W. H. M., *Pharm. Weekblad*, **106**, 69 (1971).
 26. Vree, T. B., D. D. Breimer, C. A. M. van Ginneken en J. M. van Rossum, *J. Pharm. Pharmacol.*, in druk (1971).
 27. Vree, T. B., D. D. Breimer, C. A. M. van Ginneken en J. M. van Rossum, *L.K.B. publikatie*, 1971.
 28. Hunneman, D., *Varian Mat, Bremen, persoonlijke mededeling*.
 29. Breimer, D. D., T. B. Vree, C. A. M. van Ginneken en J. M. van Rossum, *publ. in voorbereiding*, (1971).
 30. Vree, T. B., D. D. Breimer, C. A. M. van Ginneken en J. M. van Rossum, *publ. in voorbereiding*, (1971).
 31. Salemink, C. A., E. Veen en W. A. de Kloet, *Planta Medica*, **13**, 211 (1965).

32. Preobraschensky, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **9**, 1024 (1876).
 33. Siebold, L. en T. Bradbury, *Pharm. J. Transact. Ser. III*, **12**, 326 (1881).
 34. Hay, M., *Pharm. J.*, **42**, 998 (1883).
 35. Denzel, J., *Jahresber. Pharmacogn. Pharmac. Tox.*, **20**, 174 (1885).
 36. Warden, A. en J. Weddell, *Pharm. J. Transact.*, **15**, 574 (1885).
 37. Kennedy, J. W., *Pharm. J. Transact.*, **17**, 453 (1886).
 38. Jahns, E., *Arch. Pharm.*, **225**, 479 (1887).
 39. Schulze, F. en S. Frankfurt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **27**, 7691 (1894).
 40. Marino-Zuco, M. en G. Vignolo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **28**, R 558 (1895).
 41. Merz, K. W. en K. G. Bergner, *Arch. Pharm.*, **278**, 49 (1940).
 42. Kögl, F., C. A. Salemink, H. Schouten en F. Jellinek, *Rec. Trav. Chim.*, **76**, 109 (1957).
 43. Obata, Y., Y. Ishikawa en R. Kitazawa, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan*, **24**, 670 (1960).
 44. Bercht, C. A. L. en C. A. Salemink, *United Nations Pub. ST/SOA/SER.S21* (1969).
 45. Gill, E. W., W. D. M. Paton en R. G. Pertwee, *Nature*, **228**, 134 (1970).
 46. Klein, F. K., H. Rapoport en H. W. Elliott, *Nature*, **232**, 258 (1971).
 47. Samrah, H., *United Nations Pub., ST/SOA/SER.S27* (1970).
 48. Aguar, O., *United Nations Pub., ST/SOA/SER.S28* (1971).
 49. Mechoulam, R. en Y. Gaoni, *Tetrahedron Lett.*, 1109 (1967).
 50. Beam, W., *4th Report Wellcome Trop. Res. Lab. Rep. Soudan Gov. 25* (1911).
 51. Ghamrawy, M. N., *J. Egypt. Med. Ass.*, **21**, 193 (1937).
 52. Duquenois, P. en H. J. Negm Moustapha, *J. Egypt. Med. Ass.*, **21**, 224 (1938).
 53. Anoniem, *Official Methods of Analysis, Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 11th ed., 705 (1970).
 54. Nakamura, G. R., *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, **52**, 5 (1969).
 55. Gaoni, Y. en R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 217 (1971).
 56. Korte, F. en H. J. Sieper, *J. Chromatogr.*, **13**, 90 (1964).
 57. Merkus, F. W. H. M. en J. F. C. Roovers-Bollen, *Cannabis Symposium Brussel* (1970).

(Zie vervolg op pagina H 16)



Drs. C. A. L. Bercht (27), studeerde scheikunde in Utrecht, legde in januari 1968 het doctoraal-examen af met als bijvak Toxicologie; is sinds februari 1968 als wetenschappelijk medewerker verbonden aan het Organisch Chemisch Laboratorium van de Universiteit te Utrecht in de werkgroep Chemie der natuurstoffen; zijn werkzaamheden liggen op het gebied van de isolatie, structuuropheldering en synthese van stikstofhoudende inhoudstoffen van hennep.



Drs. Douwe D. Breimer (28) studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit van Groningen; deed in 1970 apothekersexamen; werkt sedertdien op het Farmacologisch Laboratorium der Universiteit van Nijmegen in de werkgroep Farmacokinetiek onder leiding van prof. dr. J. M. van Rossum.

Dr. R. J. J. Ch. Lousberg (30) studeerde scheikunde in Utrecht, legde het doctoraal-examen met bijvak economie af in 1967 en promoveerde in 1969; zijn promotie-onderzoek over de isolatie en structuuropheldering van natuurlijke peryleenchinonpigmenten met behulp van speciale n.m.r. en e.s.r. technieken werd gedurende een jaar verricht aan de National Institutes of Health, Bethesda, Verenigde Staten. Sinds zijn promotie is hij als wetenschappelijk medewerker in de werkgroep Organische chemie der natuurstoffen van het Organisch Chemisch Laboratorium te Utrecht onder andere werkzaam als coördinator van de onderzoekingen, welke in nationaal en internationaal verband in genoemde werkgroep verricht worden.



een proefschrift, getiteld: Over 3-deazaadenine en verwante basen; trad in 1946 als wetenschappelijk medewerker in dienst van het Organisch Chemisch Laboratorium van de Utrechtse Universiteit, waarna in 1958 zijn benoeming tot lector volgde. Sinds 1968 is hij bijzonder hoogleraar in de organische chemie der natuurstoffen bij het Universiteitsfonds.



Drs. Cees A. M. van Ginneken (26) studeerde chemische farmacologie aan de Universiteit van Nijmegen; deed in 1970 doctoraal examen; werkt sedertdien op het Farmacologisch Laboratorium der Universiteit van Nijmegen in de werkgroep Farmacokinetiek onder leiding van prof. dr. J. M. van Rossum.



Dr. F. W. H. M. Merkus (31) studeerde farmacie aan de Universiteit van Amsterdam, behaalde in 1964 het doctoraal-examen farmacie (cum laude) en in 1965 het apothekersexamen; promoveerde in 1966 (cum laude) bij prof. van Arkel op een proefschrift over dunne-laagchromatografie in de anorganische analyse; is sinds 1965 verbonden aan het Ziekenhuis te Sittard.



Dr. A. M. A. Verwey studeerde scheikunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam en promoveerde aldaar in 1970 op een organisch-anorganisch onderwerp; is sindsdien verbonden aan het Gerechtelijk Laboratorium van het Ministerie van Justitie in Den Haag.



Drs. F. J. E. M. Küppers (27), studeerde scheikunde in Utrecht, legde in 1969 het doctoraal-examen af met als hoofdvak organische scheikunde en als bijvak endocrinologie; is sinds mei 1969 wetenschappelijk medewerker in de werkgroep Chemie der natuurstoffen van het Organisch Chemisch Laboratorium aan de Utrechtse Universiteit; zijn activiteiten liggen op het gebied van de isolatie en structuuropheldering van cannabinoiden inhoudstoffen van hennep en door pyrolyse daaruit te vormen produkten.



Prof. dr. J. M. van Rossum (41) is hoogleraar in de farmacologie aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen; is actief werkzaam op het gebied van de psycho-neurofarmacologie en de farmacokinetiek.



Drs. Tom. B. Vree (29) studeerde organische chemie aan de Universiteit van Amsterdam; deed in 1967 doctoraal-examen; werkt sedertdien op het Farmacologisch Laboratorium der Universiteit van Nijmegen in de werkgroep Farmacokinetiek onder leiding van prof. dr. J. M. van Rossum.



Prof. dr. C. A. Salemink studeerde van 1939 tot 1946 chemie aan de Rijksuniversiteit te Utrecht, waar hij in 1949 promoveerde op



Dr. A. H. Witte (55) studeerde farmacie in Leiden en Groningen; promoveerde in 1959 in Utrecht op een onderzoek aan opium; is momenteel adjunct-directeur van het Gerechtelijk Laboratorium van het Ministerie van Justitie.



Dr. Rokus A. de Zeeuw studeerde in 1964 af als apotheker aan de Rijksuniversiteit te Groningen; verbleef na zijn promotie in 1968 aan dezelfde universiteit een jaar in de Verenigde Staten, waar hij zich vooral toelegde op de Analytische Chemie in biologische systemen; werd in 1971 benoemd tot lector in de Toxicologie aan de Rijksuniversiteit te Groningen.

58. Merkus, F. W. H. M., Pharm. Weekblad, 106, 49 (1971).
 59. Merkus, F. W. H. M., Nature, 232, 579 (1971).
 60. Merkus, F. W. H. M., 31st Int. Congr. Pharm. Sci. Washington D.C., september 1971.
 61. De Zeeuw, R. A., J. Wijsbeek, D. D. Breimer, T. B. Vree, C. A. M. van Ginneken en J. M. van Rossum, Science, in druk (1972).
 62. De Zeeuw, R. A., Th. M. Malingré en F. W. H. M. Merkus, J. Pharm. Pharmacol. in druk (1971).
 63. Shoyama, Y., T. Yamaguchi en I. Nishioka, Chem. Pharm. Bull. 18, 1327 (1970).
 64. Machata, G., Arch. Toxicol., 25, 19 (1969).
 65. Kingston, G. R. en P. L. Kirk, Anal. Chem., 33, 1794 (1961).
 66. Steinigen, M., Pharm. Zeit., 115, 1939 (1970).
 67. Familo, C. G. en T. W. McDonnell Davis, J. Pharm. Pharmacol. 13, 767 (1961).
 68. Familo C. G., T. W. McDonnell Davis en M. Osadchuk, Anal. Chem., 35, 751 (1963).
 69. Verwey, A. M. A. en A. H. Witte, Pharm. Weekblad, in druk (1972).
 70. Claussen, U., W. Borger en F. Korte, Liebig's Ann. Chem., 693, 158 (1966).
 71. Zubyk, W. J. en A. Z. Conner, Anal. Chem., 32, 913 (1960).
 72. Vree, T. B., D. D. Breimer, C. A. M. van Ginneken, J. M. van Rossum, R. A. de Zeeuw en A. H. Witte, Clin. Chim. Acta, 34, 365 (1971).
 73. Lemberger, L., S. D. Silberstein, J. Axelrod en I. J. Kopin, Science, 170, 1320 (1970).
 74. Klausner, H. A. en J. V. Dingell, Life Sciences, 10, 49 (1971).
 75. Agurell, S., I. M. Nilsson, A. Ohlsson en F. Sandberg, Biochem. Pharmacol., 19, 1333 (1970).
 76. Wall, M. F., Ann. New York Acad. Sci., in druk (1972).
 77. Ho, B. T., G. F. Fritchie en J. McIsaac, J. Pharm. Pharmacol. 23, 309 (1971).
 78. Ho, B. T. en G. F. Fritchie, J. Pharm. Pharmacol., 22, 538 (1970).
 79. Agurell, S. en K. Leander, Acta Pharm. Suec., 8, 391 (1971).
 80. Manno, J. F., Clin. Pharm. Ther., 11, 808 (1970).
 81. Lemberger, L., N. R. Tamarkin, J. Axelrod en I. J. Kopin, Science, 173, 72 (1971).
 82. McIsaac, W. M. en G. F. Fritchie, Nature, 230, 593 (1971).
 83. Mechoulam, R. en A. Shammi, Science, 169, 611 (1970).
 84. Goldstein, M., L. Aronow en S. M. Kalman, "Principles of Drug Action", Harper & Row, New York (1969).
 85. Petrzilka, T., "Botany and Chemistry of Cannabis", Churchill, London (1969).
 86. Fetterman, P. S., F. S. Keith en C. W. Waller, J. Pharm. Sci. 60, 1246 (1971).
 87. Erasmus, D., "De Lof der Zotheid", hoofdstuk 45.
 88. Schouten, M., "Marihuana en hasjesj", A. W. Bruna & Zn, Utrecht (1969).
 89. Jung, C. G., "Psychologie und Alchemie", Rascher Verlag, Zürich (1952).
 90. Braude, M., hoofd Cannabis research N.I.M.H., U.S.A., persoonlijke mededeling.
 91. Moeller, J., "Mikroskopie der Nahrungs- und Genussmittel", Springer Verlag Berlin (1905).
 92. Fairbairn, J. W., Symposion Stockholm 1971; "Botany and chemistry of Cannabis", Churchill, London (1969).

BOSS LABORATORIUM-KRANEN



Hoogste precisie, coating welhaast onverwoestbaar, in tien kleuren, dubbel instelbaar door ingebouwde Ballofix. Kiwa en Givex garantiemerkt.

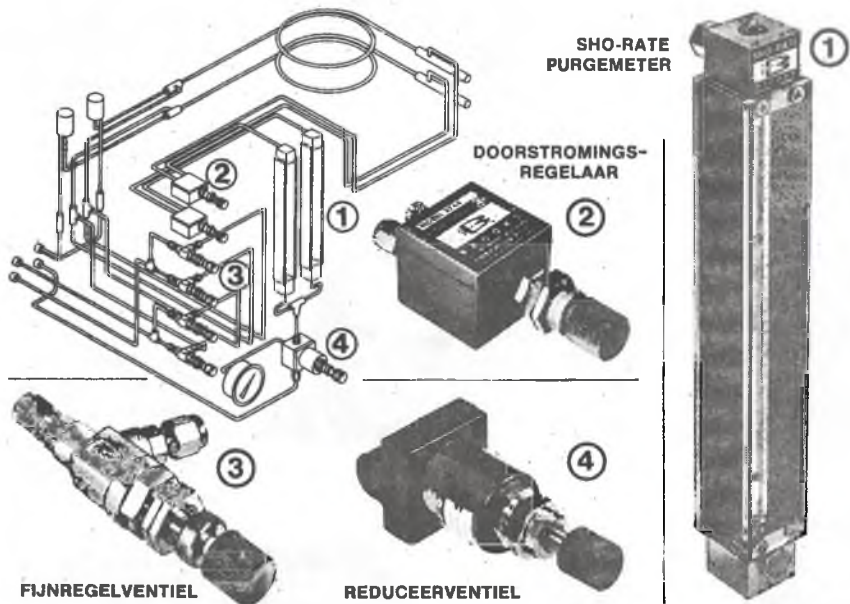
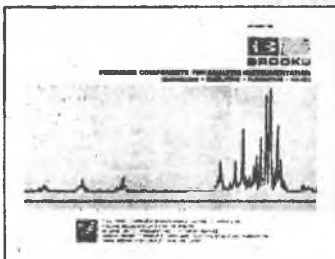
Importeur: C. C. van Rossem

Postbus 250 - LEIDEN - Tel. (01710) 3 01 42.



Brooks precisie komponenten in een typische laboratorium gas- chromatograaf

Als u met analytische instrumenten werkt, vraag dan onze geïllustreerde ELF (extremely low flow) catalogus aan. Hierin vindt U onze speciaal voor dit doel ontwikkelde meet- en regelapparatuur. Uw adres met de vermelding ELF is voldoende.



FIJNREGELVENTIEL

REDUCEERVENTIEL



BROOKS INSTRUMENT N.V. behorende tot EMERSON ELECTRIC CO

Postbus 56 - Veenendaal - tel. (08385)-19013
 Postbus 1 - 2020 Antwerpen 13 - tel. (03)-387125