

Kurzübersicht

Die Vermischung von Cannabis mit Tabak, Kalmus und anderen cholinergen Substanzen

John M. McPartland

Klinik für Familienmedizin, Medizinische Fakultät, Universität von Vermont, Burlington, USA

Zusammenfassung

Eine sich verändernde Zahl von Menschen mischt Cannabis mit cholinergen Substanzen, mit der Absicht, cannabimimetische Wirkungen zu verstärken oder unerwünschte Wirkungen abzuschwächen. Die Verstärkung cannabimimetischer Wirkungen durch Tabak (oder Nikotin) wurde durch mechanistische *in vitro*-Studien, tierexperimentelle Verhaltensstudien, anekdotische Berichte von Patienten und eine klinische Studie erhärtet. Die Mechanismen könnten pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Natur sein. Dieser Trend zur Vermischung von Cannabis mit Tabak stellt wegen der Nebenwirkungen des Tabakkonsums ein Problem dar; es werden Lösungen vorgeschlagen. Die graue Literatur berichtet zudem von Mischungen von Cannabis mit Kalmus, mit der Absicht, die Nebenwirkungen von Cannabis zu reduzieren. Zumindest ein Bestandteil von Kalmus (Beta-Asaron) blockiert die Acetylcholinesterase (AChE). Entgegen der Erwartungen verringert eine AChE-Blockade cannabimimetische Wirkungen. Offensichtlich bedarf es weiterer Forschung.

Stichwörter: Cannabis, Endocannabinoid, *Nicotiana tabacum*, *Acorus calamus*, nikotinerger Acetylcholinrezeptor, muscarinerges Acetylcholinrezeptor, Acetylcholinesterase

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

Adresse der Autorin: John M. McPartland, mcpruitt@verizon.net

Einleitung

Cannabis vom Schwarzmarkt (Marihuana, Haschisch) hat eine lange Geschichte der Kontamination und Verfälschung. Die Kontamination besteht vor allem aus Pilzen, Bakterien und Pestizidrückständen. Kontamination und Verfälschung unterscheiden sich durch ihre *Absicht*. Die Verfälschung ist gewollt. Cannabis kann mit anderen psychoaktiven Stoffen vor allem aus zwei Gründen verfälscht werden: die Verfälschung kann die Wirksamkeit von Cannabis geringer Qualität verstärken, oder das Verfälschungsmittel kann Nebenwirkungen von Cannabis abschwächen.

Dieser Artikel basiert auf einer Fallserie von McPartland et al. [1], die mit einer Vielzahl von Substanzen verfälschten Cannabis beschreiben, die einen gemeinsamen Zug aufweisen - cholinerge Modulation. Dieser Trend ist nicht neu. In Indien wird Cannabis seit langer Zeit mit cholinergem Datura (*Datura metal*), mit Bil-

senkraut (*Hyoscyamus niger*), mit Betelnuss (*Areca catechu*) sowie, kurz nachdem die Portugiesen Tabak aus Brasilien nach Indien importiert hatten, mit Tabak (*Nicotiana tabacum*) vermischt [2]. Cholinerge Substanzen können endogenes Acetylcholin (ACh) am nikotinergeren Acetylcholinrezeptor (nAChR) oder am muscarinergem Acetylcholinrezeptor (mAChR) ersetzen oder die Acetylcholinesterase (AChE), das Enzym, das ACh abbaut, blockieren. Dieser Artikel konzentriert sich auf zwei cholinerge Substanzen: weit verbreiteten Tabak und selten auftretenden Kalmus (*Acorus calamus*).

Tabak und Nikotin

Die Fallserie von McPartland et al. [1] war nicht die erste, die davon berichtete, dass Tabak die "cannabimimetischen" Wirkungen von Cannabis verstärkt. Der englische Prohibitionist Whitelaw Ainslie [3] stellte

fest, dass Tabak die Berausung durch Cannabis verstärkte. Aus einer anderen Perspektive stellte O'Shaughnessy fest, dass Dhatura, eine andere cholinerge Pflanze, die Cannabiswirkungen verstärkte [4]. Fishbein beschrieb Patienten, die Tabakzigaretten in flüssige Extrakte von Anfang 1900 erhältlichem, pharmazeutischem Cannabis "eintauchten" [5]. Ein kürzlicher Vergleich von Cannabis-konsumierenden chronischen Schmerzpatienten und Freizeitkonsumenten von Cannabis zeigte eine höhere Rate der Mischung von Cannabis mit Tabak bei chronischen Schmerzpatienten [6]. Eine unabhängige Chi-Quadratsanalyse dieser Daten zeigt, dass die höhere Rate bei den chronischen Patienten sich der statistischen Signifikanz annäherte ($p = 0,14$).

Demographische Trends hinsichtlich der Vermischung von Cannabis und Tabak scheinen sich zu verändern. Möglicherweise fügen in einigen europäischen Ländern, inklusive Deutschland, weniger Menschen Tabak dem Cannabis hinzu, weil der Haschischkonsum durch den Marihuanakonsum ersetzt wurde (F. Grotenhermen, persönliche Mitteilung, 2008). Gegenwärtig wird bis zu 80 % des Cannabis in England mit Tabak vermischt [7]. Innerhalb der vergangenen fünfzehn Jahre hat Tabak in den USA unter städtischen Jugendlichen den Ruf gewonnen, das Cannabis-"High" zu verstärken [8]. Diese Überzeugung und die Praxis der Mischung von Tabak und Cannabis hat sich zu einem kreuzkulturellen Phänomen entwickelt. In einer kürzlichen Befragung von Universitätsstudenten in den USA gaben 40,5 % der Teilnehmer an, Cannabis mit Tabak zu mischen, und 18,9 % gaben an, Tabak zu rauchen, um die Wirkungen von Cannabis zu verlängern und zu verstärken [9]. Dieses Phänomen wurde in tierexperimentellen Studien verifiziert, die zeigen, dass Nikotin die Tetrahydrocannabinol-Diskrimination verstärkt [10] und einige der Wirkungen von THC oder synthetischer Cannabinoide vergrößert [11-17]. Andererseits gibt es einige Studien, in denen von keiner Wechselwirkung oder von negativen Wechselwirkungen berichtet wurde (z. B. [18]). Eine klinische Studie mit Menschen berichtete, dass Nikotin das Cannabis-"High" bei allen Teilnehmern verstärkte, jedoch eine größere Stimulation bei männlichen Probanden und eine größere Sedierung bei weiblichen Teilnehmern verursachte [19].

Tabak-Pharmakokinetik

Die Mechanismen, die diesem Phänomen unterliegen, sind unbekannt. Die Literatur ist voller mechanistischer Studien hinsichtlich der Wirkungen von Cannabis auf Tabak, es findet sich jedoch selten das umgekehrte. Einige Autoren haben einen pharmakokinetischen Mechanismus vorgeschlagen. Die vier Facetten pharmakokinetischer Mechanismen sind Aufnahme, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung [20].

1. Die Aufnahme von THC könnte durch das Vermischen von Haschisch mit Tabak verbessert werden. Der Tabak erlaubt dem Haschisch, angezündet zu bleiben, dient als Filter und erleichtert die Inhalation von Ha-

schisch schlechter Qualität [21]. Eine Verbesserung der Verbrennungseffektivität (Menge von freigesetztem THC pro Gramm Cannabis in einer Raumaschine) wurde von van der Kooy et al. [22] dokumentiert. Sie folgerten, dass das Vermischen von Cannabis mit 50 % Tabak zur Inhalation einer ähnlichen THC-Menge wie eine 100%-Cannabiszigarette führen könnte.

2. Die Verteilung von THC im Blut und Gehirn könnte durch Tabakbestandteile (Nikotin und polyaromatische Kohlenwasserstoffe) verändert werden, indem sie um die verfügbaren Lipoproteine und Albumin konkurrieren. Zudem könnten Tabak Bestandteile die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke verändern [1].

3. Ein Biotransformationsmechanismus wurde von Starks vorgeschlagen [24], nach dem Tabak Cannabidiol in THC umwandelt, was jedoch unwahrscheinlich erscheint. Zwei Cytochrom-P450-Enzyme, CYP2C9 und CYP3A4, wandeln THC in den aktiven 11-OH-THC-Metaboliten und den inaktiven THC-COOH-Metaboliten um [20]. Nikotin beeinflusst diese Enzyme wahrscheinlich nicht (CYP2B6 ist das Hauptenzym, das Nikotin verstoffwechselt), andere Tabakbestandteile könnten jedoch CYP2C9 und CYP3A4 verändern. Als Unterstützung dieser Hypothese erzielte eine Cannabiszigarette, die 29 mg THC plus Tabak enthielt, ein maximales Verhältnis zwischen THC-COOH und 11-OH-THC von 3,4 (Daten aus [23]), während das Rauchen einer Cannabiszigarette mit etwa der gleichen THC-Menge, jedoch ohne Tabak, ein maximales THC-COOH-/11-OH-THC-Verhältnis von 6,4 erzielte (Daten aus [25]) - nahezu die doppelte Menge des inaktiven Metaboliten.

4. Die Ausscheidung von THC über den Stuhl und den Urin könnte durch Tabak über einen unbekanntem Mechanismus beeinflusst werden.

Tabak-Pharmakodynamik

Anstatt die Pharmakokinetik zu beeinflussen, schlugen McPartland et al. [1] vor, dass Tabak die Pharmakodynamik von THC (seine Angriffspunkte und Wirkmechanismen) beeinflusst. Valjent et al. [12] argumentieren, dass die Wirkungen von Nikotin plus THC nicht einfach nur additiver Natur seien, sondern sie schlugen eine *synergistische* Wechselwirkung zwischen dem Endocannabinoid- und dem nikotineren System vor. *Synergistische Wirkungen* spielen eine Rolle, wenn Cannabinoide und Nikotin gleichzeitig verabreicht werden, während *sensibilisierende Wirkungen* in Studien eine Bedeutung besitzen, bei denen eine vorausgehende Gabe von Nikotin die Wirkungen von Cannabinoiden verändert. Quellen für eine Synergie zwischen diesen Systemen umfassen die folgenden:

- Heraufregulierung von Rezeptoren und Liganden,
- Wechselwirkung und Dimerisierung auf Rezeptorniveau,
- Freisetzung weiterer Neurotransmitter, wie etwa Stickstoffmonoxid,

- Ineinandergreifen der absteigenden Signalgebung.

Nikotin könnte die Dichte von Cannabinoidrezeptoren im Gehirn erhöhen und dadurch diese Personen für die Wirkungen von Cannabinoiden sensibilisieren [26,27]. Nikotin könnte die Spiegel von Endocannabinoiden (AEA und 2-AG) in einigen Gehirnregionen erhöhen [28,29]. Endocannabinoide ersetzen THC in experimentellen Drogenunterscheidungsstudien [29,30]. Angesichts der Fähigkeit des Cannabinoidrezeptors (CB₁) in Wechselwirkung mit anderen Rezeptoren zu treten [31,32], ist es sich verlockend, darüber zu spekulieren, ob CB₁ und nAChR einen Heterodimer bilden. Es wurde gezeigt, dass die Kombination von Cannabinoiden und nikotinergen Substanzen Neurotransmitter anderer Systeme freisetzt (z. B. Stickstoffmonoxid), und möglicherweise absteigende Second-Messenger-Mechanismen beeinflusst [12,18]. Die Wechselwirkungen von Cannabis, Endocannabinoiden und Nikotin unterscheiden sich ohne Zweifel in Abhängigkeit von der Spezies, von Geschlecht, Alter und Gehirnregion. Die facettenreichen Wirkungen von Nikotin könnten auf der Heterogenität der Zusammensetzungen der nAChR-Untereinheiten und einzelnen Nukleotid-Polymorphismen in der Population beruhen. Diese Heterogenität wird durch eine Herunterregulierung des nAChR, Agonistenbewegungen und exogene cholinerge Substanzen, die die Synthese von endogenem ACh modulieren, erzielt [33].

Hemmung der Acetylcholinesterase

Die Acetylcholinesterase (AChE) ist ein Enzym, das ACh abbaut. Substanzen, die AChE blockieren (anti-AChE), werden synaptisches ACh erhöhen und dadurch die nAChR-Signalgebung verstärken. Die AChE-Blockierung verstärkt auch die Signalgebung an muscarinergen ACh-Rezeptoren (mAChR). Acht *in vitro*-Studien haben gezeigt, dass mAChR-Agonisten wie ACh, Pilocarpin, Carbachol und Oxotremorin zuverlässig die Freisetzung von Endocannabinoiden und damit die CB₁-Signalgebung verstärken (siehe Übersicht in [1]). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Pilocarpin und Oxotremorin die Wirkungen von THC verstärken [10,34].

Auf der Grundlage, dass nAChR- und mAChR-Agonisten die Wirkungen von Cannabinoiden verstärken, würden wir voraussagen, dass anti-AChE-Substanzen das gleiche bewirken. Sie tun dies aber anscheinend nicht. In tierexperimentellen Studien reduzierte Physostigmin (anti-AChE sowie ein gemischter nAChR- und mAChR-Agonist und ein allosterischer nAChR-Agonist) rätselhafterweise die THC-Diskrimination [35], die Sedierung durch THC [36] sowie THC-bedingte Gedächtnisdefizite [37,38]. In einem klinischen Bericht verringerte Physostigmin das THC-"High", die Tachykardie, rote Augen und trockenen Mund, obwohl der Patient eine größere Sedierung erlebte [39].

Kalmuswurzel (*Acorus calamus*) enthält Beta-Asaron, eine Anti-AChE-Substanz [40]. Berichte aus der grauen

Literatur geben an, dass Kalmus cannabimimetische Wirkungen abschwächt (z.B. [41]). Das Hinzufügen eines „Quäntchens“ von getrocknetem, pulverisiertem Kalmus zu einer Pfeifenfüllung Cannabis führe zu „geistiger Klarheit und Verbesserung des Gedächtnisses“ [42,43]. Das Hinzufügen von Kalmus zu Cannabis wurde bereits im alten Indien praktiziert; nach einem ayurvedischen medizinischen Text gleicht Kalmus die toxischen Nebenwirkungen von Cannabis aus und neutralisiert sie [44]. Die ayurvedische Verwendung von Kalmus als Sedativum widerspricht der traditionellen Verwendung durch nordamerikanische Cree-Indianer als Stimulans; diese Diskrepanz könnte auf pharmakologischen Unterschieden zwischen asiatischem und amerikanischem *A. calamus* beruhen [45].

Schlussfolgerungen

Tierexperimentelle Studien [17] und anekdotische Berichte [1] legen nahe, dass Tabak medizinisch nützliche Eigenschaften von Cannabis verstärkt. Ärzte sollten von dieser Praxis abraten. Die Verwendung von Cannabis selbst beinhaltet Risiken, das Hinzufügen von Tabak verstärkt diese schädlichen Wirkungen massiv. Durch das Vermischen von Cannabis mit Tabak könnte Cannabis als Einstiegsdroge für eine Tabakabhängigkeit betrachtet werden, eine Umkehrung des typischen Entwicklungsablaufs beim Beginn eines Substanzkonsums [46].

Die Versorgung von Patienten mit qualitativ hochwertigerem Cannabis könnte als eine Alternative zur Streckung mit Tabak dienen; eine legale und regulierte Versorgung könnte dieses Problem lösen. Legale Züchter von Cannabis könnten die cholinergen Wirkungen von Cannabis selbst modulieren; die Pflanze produziert natürlicherweise viele Anti-AChE-Substanzen, wie Limonen, Limonenoxid, α -Terpinen, γ -Terpinen, Terpinen-4-ol, Carvacrol, l-Carvon, d-Carvon, 1,8-Cineol, p-Cymen, Fenchon, Pulegon und Pulegon-1,2-epoxid [47-50].

Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Autor hat früher für GW Pharmaceuticals gearbeitet (www.gwpharm.com/).

Literaturliste

1. McPartland JM, Blanchon D, Musty RE. Cannabis adulterated by cholinergic agents: a systematic review framed by a case series. *Addict Biol* 2008;13(3-4):411-5.
2. Rheede HA. Kalengi-cansjava and Tsjerucansjava. *Hortus Malabaricus* 1690;10:119-20.
3. Ainslie W. *Materia indica, or, some account of those articles which are employed by the Hindoos*. Vol. 2. London: Longman Rees Orme Brown & Green, 1826.
4. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian hemp, or gunjah (*Cannabis indica*); Their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other

- convulsive diseases. Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal 1838-1840:71-102, 421-61.
5. Fishbein M. Effects of cannabis. JAMA 1933; 100:601.
 6. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. Pain 2003; 102:211-6.
 7. Atha MJ. Cannabis use in Britain. Independent Drug Monitoring Unit web site 2004.
 8. Soldz S, Huyser DJ, Dorsey E. The cigar as a drug delivery device: youth use of blunts. Addiction 2003;98:1379-86.
 9. Tullis LH, DuPont R, Frost-Pineda K, Gold MS. Marijuana and tobacco: a major connection? J Addict Dis 2003;22:51-62.
 10. Solinas M, Scherma M, Tanda G, Wertheim CE, Fratta W, Goldberg SR. Nicotinic facilitation of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) discrimination involves endogenous anandamide. J Pharmacol Exp Ther 2007;321:1127-34.
 11. Pryor GT, Larsen FF, Husain S, Braude MC. Interactions of delta9-tetrahydrocannabinol with d-amphetamine, cocaine, and nicotine in rats. Pharmacol Biochem Behav 1978;8:295-318.
 12. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J, Maldonado R. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine. Br J Pharmacol 2002;135:564-78.
 13. Balerio GN, Aso E, Maldonado R. Role of the cannabinoid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. Psychopharmacology (Berl) 2006;184:504-13.
 14. Le Foll B, Wiggins M, Goldberg SR. Nicotine pre-exposure does not potentiate the locomotor or rewarding effects of Delta-9-tetrahydrocannabinol in rats. Behav Pharmacol 2006;17:195-9.
 15. Marco EM, Llorente R, Moreno E, Biscaia JM, Guaza C, Viveros MP. Adolescent exposure to nicotine modifies acute functional responses to cannabinoid agonists in rats. Behav Brain Res 2006;172:46-53.
 16. Jafari MR, Golmohammadi S, Ghiasvand F, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Influence of nicotinic receptor modulators on CB2 cannabinoid receptor agonist (JWH133)-induced antinociception in mice. Behav Pharmacol 2007;18:691-7.
 17. Jafari MR, Ghiasvand F, Golmohammadi S, Zarrindast MR, Djahanguiri B. Influence of central nicotinic receptors on arachidonylcyclopropylamide (ACPA)-induced antinociception in mice. Int J Neurosci 2008;118:531-43.
 18. Smith AD, Dar MS. Behavioral cross-tolerance between repeated intracerebellar nicotine and acute {Delta}9-THC-induced cerebellar ataxia: role of cerebellar nitric oxide. J Pharmacol Exp Ther 2007;322:243-53.
 19. Penetar DM, Kouri EM, Gross MM, McCarthy EM, Rhee CK, Peters EN, Lukas SE. Transdermal nicotine alters some of marijuana's effects in male and female volunteers. Drug Alcohol Depend 2005;79:211-23.
 20. Grotenhermen F. Clinical pharmacokinetics of cannabinoids. J Cannabis Ther 2003;3(1):3-51.
 21. Clarke RC. Hashish! Los Angeles: Red Eye Press 1998.
 22. van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. Inhal Toxicol 2008; [Epub ahead of print].
 23. Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, Leenders ME, Meulenbelt J. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. Psychopharmacology (Berl) 2008;201(2): 171-81.
 24. Starks M. Marijuana Potency. Berkeley, CA: And/Or Press, 1977.
 25. Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. J Anal Toxicol 1992;16:276-82.
 26. Izenwasser S. Differential effects of psychoactive drugs in adolescents and adults. Crit Rev Neurobiol 2005;17:51-67.
 27. Marco EM, Granstrem O, Moreno E, Llorente R, Adriani W, Laviola G, Viveros MP. Subchronic nicotine exposure in adolescence induces long-term effects on hippocampal and striatal cannabinoid-CB1 and mu-opioid receptors in rats. Eur J Pharmacol 2007;557:37-43.
 28. Gonzalez S, Cascio MG, Fernandez-Ruiz J, Fezza F, Di Marzo V, Ramos JA. Changes in endocannabinoid contents in the brain of rats chronically exposed to nicotine, ethanol or cocaine. Brain Res 2002;954:73-81.
 29. Solinas M, Scherma M, Tanda G, Wertheim CE, Fratta W, Goldberg SR. Nicotinic facilitation of delta9-tetrahydrocannabinol discrimination involves endogenous anandamide. J Pharmacol Exp Ther 2007;321:1127-34.
 30. Wiley JL, LaVecchia KL, Karp NE, Kulasegram S, Mahadevan A, Razdan RK, Martin BR. A comparison of the discriminative stimulus effects of delta(9)-tetrahydrocannabinol and O-1812, a potent and metabolically stable anandamide analog, in rats. Exp Clin Psychopharmacol 2004; 12:173-9.
 31. Kearns CS, Blake-Palmer K, Daniel E, Mackie K, Glass M. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors enhances heterodimer formation: a mechanism for receptor cross-talk? Mol Pharmacol 2005;67:1697-704.

32. Ferre S, Goldberg SR, Lluís C, Franco R. Looking for the role of cannabinoid receptor heteromers in striatal function. *Neuropharmacology*. 2008 Jul 19. [Epub ahead of print]
33. Viveros MP, Marco EM, File SE. Nicotine and cannabinoids: parallels, contrasts and interactions. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1161-81.
34. Pertwee RG, Ross TM. Drugs which stimulate or facilitate central cholinergic transmission interact synergistically with delta-9-tetrahydrocannabinol to produce marked catalepsy in mice. *Neuropharmacology* 1991;30:67-71.
35. Browne RG, Weissman A. Discriminative stimulus properties of delta 9-tetrahydrocannabinol: mechanistic studies. *J Clin Pharmacol* 1981;21:227S-34S.
36. Jones BC, Consroe PF, Laird HE, 2nd. The interaction of delta9-tetrahydrocannabinol with cholinomimetic drugs in an agonist-antagonist paradigm. *Eur J Pharmacol* 1976;38:253-9.
37. Braida D, Sala M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats. *Neuroreport* 2000;11:2025-9.
38. Mishima K, Egashira N, Matsumoto Y, Iwasaki K, Fujiwara M. Involvement of reduced acetylcholine release in Delta9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory in the 8-arm radial maze. *Life Sci* 2002;72:397-407.
39. Freeman FR, Rosenblatt JE, MK EL-Y. Interaction of physostigmine and delta-9-tetrahydrocannabinol in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:121-6.
40. Mukherjee PK, Kumar V, Mal M, Houghton PJ. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity of the essential oil from *Acorus calamus* and its main constituents. *Planta Med* 2007;73:283-5.
41. Batchelder T. Cannabis sativa and the anthropology of pain. *Townsend Letter for Doctors and Patients* 2004;247/248:156-63.
42. Bittersweet. Proper use of *Acorus calamus*. Erowid Experience Vaults (website) 2001: www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=8800.
43. Christie R. Try calamus root powder with cannabis. *The Hawai'i Cannabis Ministry Forum*, 2003.
44. Lad V. *Textbook of Ayurveda*. Albuquerque, NM: Ayurvedic Press, 2000.
45. Ott J. *Pharmactheon: Entheogenic Drugs, Their Plant Sources and History* Kennewick, WA: Natural Products Co, 1993.
46. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Sawyer SM, Lynskey M. Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence. *Addiction* 2005;100:1518-25.
47. Gill EW, Paton WDM, Pertwee RG. Preliminary experiments on the chemistry and pharmacology of Cannabis. *Nature* 1970;228:134-6.
48. Mechoulam R, Burstein SH. *Marijuana; chemistry, pharmacology, metabolism and clinical effects*. New York: Academic Press, 1973.
49. McPartland JM, Pruitt PL. Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: the case of tetrahydrocannabinol and marijuana. *Altern Ther Health Med* 1999;5:57-62.
50. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: Greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther* 2001;1:103-32.