

BIOLOGIA DE CANNABIS SATIVA
(MARIHUANA); EFECTOS SOBRE
ANIMALES DE LABORATORIO

JOSE R. ALBAINE PONS

La marihuana, una de las drogas de mayor uso actualmente en el mundo, es también la de mayor empleo en nuestro país, dentro del uso de drogas no legales, como lo establecen los trabajos publicados sobre su prevalencia (extensión en la población) y su incidencia o la rapidez con que este hábito crece y se esparce en la población dominicana (De Moya, 1976; Cruz G., 1984). Ahora bien, como también se destaca en los trabajos arriba citados, es la gran desconocida de la literatura científica tanto en nuestro medio como en el extranjero; al no ser una sustancia de uso clínico los investigadores no le han prestado la atención que, por citar un ejemplo, consiguen los derivados del opio.

Por otro lado el uso de la marihuana se ha definido más en términos legales que de salud. Ya en 1968, en un artículo de la *Revista Americana de Siquiatría* (Mcglathlin y West, 1968) se comenta la justificación dada por jueces de la Suprema Corte del Estado de Massachussets al uso del alcohol y a la prohibición de la marihuana: "cuando ésta expresaba que el alcohol era usado como un

relajante y como parte de otras actividades sociales, mientras que la marihuana se usaba únicamente como una forma de intoxicación, esto es, de placer, con el argumento de que el derecho a la felicidad es esencial y está relacionado con obligaciones legales o morales y no hacia una búsqueda hedonística de placer".

En este trabajo presentamos una revisión bibliográfica que pretende aportar ciertos conocimientos científicos sobre este compuesto, conocimientos adquiridos bajo el riguroso método de los laboratorios de investigación, principalmente en animales.

Esta primera parte va dirigida hacia la experimentación animal ya que "cualquier intento de una evaluación general de los efectos de un agente farmacológico sobre la conducta humana sería muy deficiente en sus alcances si no toma en consideración los datos obtenidos de su empleo en organismos subhumanos" (Miller, 1974). Miller continúa diciendo que este concepto es sumamente importante en los cannabinoides y otras "drogas clandestinas", ya que al ser ilegales se encuentran pocos datos confiables sobre sus efectos en humanos.

Generalidades

La planta de la marihuana es *Cannabis sativa* L., llamada comúnmente cáñamo indio y que además recibe varios nombres "populares" en distintos países. Se la supone oriunda de la India, en sus áreas nórdicas. Contiene más de 420 constituyentes distintos, de los cuales 61 son cannabinoides (Turner et al., 1980).

Sus principales compuestos dentro de los cannabinoides son el delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), el canabinol, y el canabidiol, los que pueden ser separados por cromatografía en sus distintas variantes (P. Lerner, 1969; E. Nielsen, 1970).

Se considera el delta-9-tetrahidrocanabinol como la sustancia psicoactiva de la marihuana y su porcentaje en la planta se tiene como un índice de la potencia de esta como narcótico. Cultivos de varios países muestran gran variación en cuanto al % de THC en las plantas, y este porcentaje va desde 7.3% para el material vegetal seco oriundo de Rhodesia en Africa hasta el 1.1% del oriundo de Marruecos, pasando por 3.4% para el de Colombia y 3.7% para el de Jamaica. También examinando resinas y aceites de esta planta

se reportan hasta 40% de THC para ciertos aceites. Estos estudios se realizan para poder determinar, por el contenido de THC, el origen del producto, principalmente para asuntos legales (Baker, Bagon y Gough, 1980).

Aspectos Bioquímicos

Cuarenta y cinco minutos después de inyectar THC en ratones se observa una drástica disminución de norepinefrina cerebral (Mechoulam, 1970) y una elevación en los niveles de serotonina en el cerebro y de su mayor metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, lo que indica la liberación de serotonina (Holtzman, 1969), aunque esta elevación no parece sustancial y ocurre principalmente en las neuronas del raphe (Warburton, 1975).

THC inyectado diariamente en dosis cada vez mayores en ratas, produce a los cinco días cambios estructurales en el hígado, ocasionando aumento de tamaño en las mitocondrias con la desaparición en sus crestas y matrices (Kaymakcalan et al., 1978). A altas dosis produce la disminución del glucógeno intracelular mientras que los niveles de glucosa en plasma e hígado no varían. Hay una pequeña inhibición de ATP-asa total en extractos hepáticos y una disminución considerable de G-6-Pasa de las fracciones de membranas de hepatocitos, por lo que se sugiere una interferencia directa entre cannabis y el mecanismo de transporte de la glucosa a través de la membrana celular (Repetto et al., 1981).

También en el hígado los mono- y dihidroxi metabolitos de THC, canabinol, 11-hidroxicanabinol y canabidiol se conjugan con ácidos grasos en un sistema microsomal de coenzima A del hígado de rata *in vitro*, lo que se presenta como prueba de que en el organismo estos metabolitos pueden ser retenidos en tejidos que contienen lípidos, conjugándose con los ácidos grasos (Leighty, 1980). Aunque estudios comparando la absorción de estos metabolitos por las grasas, utilizando THC, con carbono radioactivo en dosis única intraperitoneal en solución acuosa, en pulmón, hígado y gónadas, informan de una preferencia por las grasas gonádicas para su acumulación en mayor cantidad y por mayor tiempo (Rawitch et al., 1979).

En las gónadas y especialmente en el vaso deferente, el cannabis altera la sensibilidad de este tejido a las encefalinas y a la

norepinefrina en ratones, pero sólo si es usada en ratones perinatalmente (dándolo a las madres parturientas y en período de lactancia), pero no si es dado a ratones peripúberes (de 30 días de nacidos) (Dalterio et al., 1980). También estudiando su efecto en ratas prepúberes y adultas, por medio de inyecciones repetidas subcutáneas de extracto de cannabis y THC, sobre el contenido de ácido cítrico y fructosa de los órganos reproductores de machos se encuentra una reducción significativa de estos compuestos, dependiente de la dosis, tanto en los adultos como en los juveniles; lo que confirma reportes de la acción antitestosterónica de la droga (Chakravarty y Ghosh, 1981), aunque esta acción no se reporta que ocurra sobre el nivel del receptor de esteroides (Chakravarty, 1983).

Aspectos Fisiológicos

La marihuana y sus principales componentes actúan sobre diversos sistemas del organismo produciendo los más variados efectos.

En sistemas experimentales los cannabinoides deprimen las respuestas linfocíticas *in vitro* a dosis tóxicas, sin presentar selectividad para células del sistema inmunológico. Este fenómeno también se da en roedores, pero de nuevo a dosis tóxicas o letales. Las dosis más bajas sólo retardan la respuesta inmunológica, aunque no hay evidencia directa de que estas alteraciones produzcan una eliminación de las defensas del animal contra las enfermedades (Levy y Heppner, 1980).

Se ha estudiado en conejos, perros, ratas hipertensas y monos rhesus, sin ayuda de anestesia, los efectos de los cannabinoides sobre el sistema cardiovascular. En conejos, 0.05 mg/kg de THC produce una modesta caída de presión sanguínea y bradicardia; en perros, no aparece ningún cambio cardiovascular hasta 0.25 mg/kg; y en monos, 0.1 mg/kg produce caída de presión sin cambios en el ritmo cardíaco. Se considera en general que los efectos cardiovasculares dependen de efectos conductuales sobre distintas circunstancias ambientales (Stark y Dews, 1980). Inyectando a ratas diariamente 6 mg/kg, con THC, se produjo el primer día una disminución significativa en el ritmo cardíaco y elevación de la presión arterial, al quinto día la bradicardia disminuyó y al décimo día se obtuvo taquicardia (Kawasaki et al., 1980).

Los cannabinoides afectan el eje pituitario-gonadal y la regu-

lación de la temperatura. En ratas inmaduras (30-35 días de nacidas) una única dosis de THC disminuye la testosterona en plasma y los niveles de LH y FSH, pero una dosis igual de canabinol (componente no psicoactivo) no produce ninguna variación de estos parámetros. La exposición crónica a THC, canabinol o canabinodiol, en ratones de treinta días de nacidos, reduce el peso de los testículos y vesículas seminales. Estos efectos pueden ocurrir por alteraciones de la producción de prostaglandinas (Dalterio et al., 1981), también se presenta una disminución de la fase folicular en mono rhesus hembra (Asch et al., 1981).

En perros, administración diaria de extracto de *Cannabis* (12.5 mg/kg) por 30 días causó degeneración de túbulos seminíferos y una disminución y degeneración de espermatogonia, espermátocitos, espermátidas y espermatozoos (Dixit et al., 1977).

La inyección de THC produce en ratones una disminución significativa del consumo de oxígeno total y también en el hígado aislado de ratas in situ. La disminución se inicia a los cinco minutos de la administración de la droga y vuelve a niveles normales antes de la producción en estos animales de hipotermia, que aparece por su aparente incapacidad de elevar la producción de calor (Haavik Hardman et al., 1980).

La marihuana ha demostrado además fetotoxicidad en conejos, ratas, ratones, hamsters y mono rhesus (Gerber, 1969; Abel et al., 1980; Cozens et al., 1980; Abel, 1981), efectos interactivos con la nutrición en el desarrollo de ratas (Charlebois, 1980) y en el sistema nervioso central.

Es precisamente el efecto sobre la actividad del sistema nervioso central y sobre la conducta en general lo que más se ha estudiado de la marihuana y sus derivados en animales de experimentación.

Aspectos Conductuales y de Fisiología Sicológica

THC (0.5 - 4.0 mg/kg) produce un retardo, dependiendo de la dosis, de respuestas corticales a estimulación del nervio radial en gatos. Este potencial evocado se caracteriza por una disminución en la pendiente y un aumento en la lactancia del primer potencial positivo. También potenciales evocados desde el tálamo y registrados en la corteza fueron retrasados. Las respuestas eran de mayor

intensidad más cercanas al umbral que cercanas a la estimulación máxima. Estos datos sugieren que el THC altera los procesos talámico-corticales de origen somatosensorial primario, sin variar significativamente la respuesta registrada en el tálamo a una estimulación del nervio radial (Wilkinson y Hosko, 1980).

Además el THC inhibe la respuesta de la presión sanguínea y cambios conductuales a estimulación eléctrica del hipotálamo posterior y la formación reticular del cerebro medio. A estos efectos no se desarrolló tolerancia (Kawasaki et al., 1980). Estudiando el efecto hipotérmico de THC con agentes farmacológicamente bloqueadores (Haavik y Hardman 1980) se mostró que este compuesto altera varios tipos de neuronas químicamente distintas, como son las células colinérgicas, las adrenergicas, las dopaminérgicas y las histamérgicas, proponiendo que el efecto de THC ocurre sobre algún proceso neuronal básico común a todas ellas.

Uno de los síntomas más estudiados ocasionados por la marihuana es su efecto sobre la memoria. Presentamos a continuación, por considerarlo de sumo interés, el experimento realizado por Miller en 1973 (Miller, 1974). Se entrenaron ratas para recorrer una distancia dada por comida en un modelo de reforzamiento alternado. Luego de un largo período de entrenamiento, el animal aprende a correr rápido en la prueba con recompensa y avanza lentamente cuando no la hay. Este paradigma se denomina alternancia simple no espacial y está diseñado para no presentar indicios o claves externas que permitan predecir la aparición o no de la recompensa, y se supone que la alternancia de situaciones de recompensa y de no-recompensa ocasionen estímulos internos, E^r y E^n . Luego de producirse la no-recompensa, E^n está condicionado a correr porque la presentación de la no-recompensa siempre ira seguida de recompensa. Por otro lado en la presencia de E^r , un animal avanzará lentamente ya que espera no-recompensa. THC disminuyó la velocidad de avance en las veces con recompensa y la aumentó cuando no la había, concluyéndose que la droga ocasionaba problemas con el recuerdo o registro de claves internas que predecían lo que ocurriría luego. Miller también sugiere que THC puede ocasionar una distorsión de la percepción del tiempo, acelerando el "reloj interno".

En evitación pasiva, test clásico para cuantificar memoria en animales de laboratorio, Miller (1974) reporta que THC en dosis de 5 mg/kg en ratas no tuvo ningún efecto ni en la adquisición ni en la retención del test, sugiriendo que la marihuana podría estar

actuando sobre la actuación del animal y no sobre la materia. El uso de una dosis más alta de 15 mg/kg tampoco afectó la evitación pasiva, encontrándose resultados similares en estudios realizados con ratones.

Una de las áreas más estudiadas de los efectos de cannabinoides en animales de laboratorio es el aprendizaje de evitación activa en caja de lanzadera. Los resultados han sido variados y difíciles de explicar. Este tipo de aprendizaje ocurre en dos procesos o fases. La primera de un acondicionamiento clásico de un estado central, la formación de miedo condicionado, y la segunda relacionada con el aprendizaje de una respuesta motora específica y adaptativa (Thompson et al., 1983).

Dosis elevadas de THC crónico facilitan la adquisición de este aprendizaje y dosis bajas o moderadas lo deprimen. Esta facilitación o depresión se correlaciona respectivamente con una actividad de cruce de un compartimiento a otro en la caja de lanzadera, durante el tiempo que transcurre entre la aparición de las dos señales condicionantes, disminuida y aumentada. También se ha reportado que THC interfiere con la realización de este tipo de reflejo luego de que ya está aprendido. Miller (1974) resume estos datos y expresa que es difícil su explicación aunque lo intenta basado en trabajos que señalan activación en el sistema simpático con altas dosis de THC en ratas sometidas a stress, ocurriendo lo opuesto en ratas normales.

Con ayuda de métodos etológicos se estudió el efecto de altas dosis de THC (20 mg/kg) sobre la conducta de ratones frente a otros ratones controles. La administración de una sola dosis resultó en un efecto sedante en general, suprimiendo todas las actividades individuales y sociales del ratón inyectado, con la excepción de algunos elementos de conducta de sumisión. La actividad general y la locomoción fue drásticamente reducida y la inmovilidad fue frecuente. Después de cuatro aplicaciones, la tolerancia a los efectos sedantes se desarrolló y pudieron reconocerse los efectos conductuales de la droga. Los machos bajo sus efectos mostraron un aumento en actividades no sociales así como también en conducta sumisa y de evasión. Se pierde la inmovilidad inicial, y la conducta agresiva y sexual no pareció afectada significativamente. La conducta de construcción de nido fue alterada tanto luego de la primera dosis como de la cuarta (Sieber et al., 1980).

Estudios posteriores de Sieber y sus colaboradores (1981) usando

extractos de resina de marihuana o hashish sobre los efectos en la conducta social en ratones ofrecen resultados interesantes. Luego de un primer tratamiento (20 mg. THC/kg) en el macho dominante del grupo se debilitó su posición social, pero fue recuperada luego de la segunda o tercera dosis. En contraste el cambio de jerarquía fue consistente cuando únicamente se trató al macho dominante de situaciones alimenticias. El tratamiento simultáneo de todos los miembros del grupo no afectó las relaciones sociales, pero ocasionó cambios reversibles en la jerarquía alimentaria. Luego del primer tratamiento dado a todos los miembros, todas las conductas sufrieron variación y la actividad total fue muy reducida. Luego de la segunda dosis los animales mostraron tolerancia a los efectos sedantes y después de la tercera la conducta sexual se hizo más frecuente en animales drogados que en controles.

En hembras hamster la aplicación de THC facilitó la conducta sexual, produciendo un aumento de lordosis y de producción de ultrasonido, aunque estos efectos fueron considerados no hormonales, sino por influencias sobre mecanismos cerebrales (Turley y Floody, 1981).

El uso de compuestos de marihuana produce una disminución de peso en ratas debido a la disminución de la ingesta de alimento y agua (Abel, 1975). Este resultado es empleado para inferir, que con variaciones de este tipo subyacente, es difícil establecer si los resultados obtenidos son efectos farmacológicos de la droga o efectos secundarios de la disminución de peso, especialmente en lo concerniente a actividades reproductivas (Abel, 1981).

A altas dosis la marihuana se considera un halucinógeno (Mcglathlin y West, 1968; Taeschner, 1981) y distintos estudios presentan datos de la existencia de dependencia en animales. Cinco inyecciones de THC produjeron dependencia física del tipo opiáceo en el transcurso de tres días en ratas. Naloxone, un antagonista de la morfina, precipitó el síndrome de abstinencia de THC, dependiendo de las dosis usadas (Tulunay et al., 1980). Verberne y col. (1981) también presentan un estudio demostrando que THC produce un estado de dependencia física en donde el síndrome de abstinencia presenta patadas, saltos, sacudidas de cabeza y temblores en patas delanteras. Para comparar, el síndrome de abstinencia en ratas con morfina consiste en sacudidas como un perro mojado, diarrea, masticaciones, chasquido de dientes, saltos, erección del pene, pérdida de peso y temblores en las patas delanteras (Turski et al., 1983). Es

interesante notar que en el caso del síndrome de abstinencia de la morfina en ratas, la aplicación de naloxone en dosis de 10 microgramos en el complejo amigdalóideo de ratas morfínómanas producía inmediatamente severos signos de abstinencia. La inyección en el hipocampo produjo signos menos severos. Hay que destacar que naloxone no produjo ningún efecto en animales normales, por lo que Turski (1982) señala la relación entre los efectos conductuales observados en la abstinencia y estos núcleos límbicos.

En una línea selecta de conejos de la raza de Nueva Zelanda se obtuvieron convulsiones luego de la administración intravenosa de THC, ocurriendo a dosis mínimas de 0.05 mg/kg y haciéndose más severas a medida que aumentaba la dosis (Consroe y Schneiderman, 1980) y los autores proponen que este descubrimiento es un modelo de la actividad psicoactiva de la marihuana en humanos.

Conclusión

Como observamos, los efectos de la marihuana y su principal metabolito psicoactivo, el delta-9-tetrahidrocannabinol, son muchos y muy variados en las distintas especies animales de uso común en laboratorio.

El hecho de que el THC sea soluble en grasas hace fácilmente permeable las membranas biológicas a su paso al interior de las células y hace lógica la proposición de que su actividad ocurra a un nivel básico intracelular. Este aspecto se robustece por no haberse logrado encontrar todavía ninguna molécula en ninguna membrana celular que actúe como receptor tanto específico como inespecífico del THC.

Por otro lado, no se ha determinado con claridad qué núcleos o áreas cerebrales son las más receptivas a su acción. Se proponen núcleos del sistema límbico por una parte porque lesiones y estimulaciones de estas áreas producen muchos de los cambios que produce el THC, y porque de ellos se logra el síndrome de abstinencia de otras drogas. Aunque es de esperar que ningún núcleo específico sea responsable y sí lo sean cambios en el funcionamiento de sistemas funcionales complejos (Anokhine, 1968) que organizan los procesos conductuales de los organismos superiores, ya que los déficits aparentan depender de áreas amplias de integración de distintos mecanismos cerebrales.

BIBLIOGRAFIA

- Abel, E. L. "Cannabis: Effects on hunger and thirst". **Behav. Biol.**, 15 (2): 255 - 281, 1975.
- , "Marihuana and Sex: A critical survey". **Drug and Alcohol Depend.**, 8 (1): 1 - 22, 1981.
- Abel, E. L.; B. A. Dintcheff y N. Day. 1980. "Effects of marihuana on pregnant rats and their offspring". **Psychopharmacology**, 71 (1): 71 - 74.
- Anokhine, P.K. **Biología y Neurofisiología del Reflejo condicionado**. Moscú: Ed. Medicina, 1981.
- Asch, R.H.; C.G. Smith; T.M. Siler-Khodr et al. "Effects of 9-tetrahydrocannabinol during the follicular phase of the Rhesus monkey (*Macaca mulata*). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 52 (1): 50 - 55, 1981.
- Baker, P.B.; K.R. Bagon y T.A. Gough. "Variation in THC content in illicitly imported Cannabis products". **Bulleting on Narcotics** (U.N. Publication) 32 (4): 47 - 54, 1980.
- Consroe, P. y B. Schneiderman. "Behavioral pharmacology of tetrahydrocannabinol convulsions in rabbits". **Comm. in Psychopharmacol.**, (4): 287 - 291, 1980.
- Cozens, D.; G. Nahas, D. Harvery et al. "Foetotoxicite des extraits de cannabis". **Bull. Acad. Nat. Med.** (París), 164 (3): 276-281, 1980.
- Cruz G., A. **Contra las drogas ahora; después sería muy tarde**. Santo Domingo: Ed. Corripio, 1984.
- Chakravarty, I. y J.J. Ghosh. "Influence of cannabis and delta-9-tetrahydrocannabinol on the biochemistry of the male reproductive organs". **Biochem. Pharmacol.**, 30 (4): 273 - 276, 1981.
- Charlebois, A.T. y P.A. Fried. "Interactive effects of nutrition and cannabis upon rat perinatal development". **Can. Dev. Psychobiol.**, 13 (6): 591 - 605, 1980.

- Dalterio, S.; K. Blum; L. Delallo et al. "Perinatal exposure of 9-THC in mice: Altered enkephalin and norepinephrine sensitivity in vas deferens". **Subst. Alcohol Actions/Misuse**, 1(5/6): 467-471, 1980.
- Dalterio, S.; A. Bartke; M.J.K. Harper et al. "Effects of cannabinoids and female exposure on the pituitary testicular axis in mice: Possible involvement of prostaglandins". **Biol. Reprod.**, 24 (2): 315 - 322, 1981.
- De Moya, A. *La Drogadicción en Santo Domingo*. Santo Domingo: Inst. Dom. Est. Aplicados, 1976.
- Dixit, V.P., C.L. Gupta y M. Agrawal. "Testicular degeneration and necrosis induced by chronic administration of cannabis extract in dogs". **Endokrinologie**, 69 (3): 299 - 305, 1977.
- Geber, W. F. y L. C. Schramm. "Effect of marihuana extract on fetal hamster and rabbits". **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 14 (2): 276 - 282, 1969.
- Haavik, C. O.; H. F. Hardman, F. G. Collins et al. "The effect of 9-tetrahydrocannabinol on oxygen consumption, body temperature, and heat loss". **Res. Common. Subst. Abuse**, 1(4): 381 - 405, 1980.
- Haavik, C. O. y Hardman. "An investigation of the hypothermic action of 9-tetrahydrocannabinol by use of pharmacological blocking agents". **Res. Common. Subst. Abuse**, 1(4): 353-359, 1980.
- Holtzman, D.; R.A. Lovell, J.H. Jaffe et al. " Δ^9 -tetrahydrocannabinol: neurochemical and behavioral effects in the mouse". **Science**, 163: 1464 - 1467, 1969.
- Kawasaki, H.; S. Watanabe y S. Veki. "Effects of chronic administration of 9-tetrahydrocannabinol on the cardiovascular system, and pressor and behavioral responses to brain stimulation in freely moving rats". **Eur. J. Pharmacol.**, 65 (1): 63 - 69, 1980.
- Kaymakçalan S., I. Kerse, V. Ors et al. "Delta-9-THC induced electron microscopic changes in rat liver cells". **Hacettepe Bull. Med. Surg.**, 11(1-2): 38 - 44, 1978.

- Leighty, E. G. "In vitro rat liver microsomal conjugation of several cannabinoids to fatty acids". *Res. Common. Subst. Abuse*, (1/2): 169 - 175, 1980.
- Lerner, P. "The precise determination of tetrahydrocannabinol in marihuana and hashish". *Bulletin on Narcotics* (U.N. Publication), 21(3): 39 - 42, 1969.
- Levy, J.A. y G.H. Heppner. "Immunosuppression by marihuana and its cannabinoid constituents". *J. Immunopharmacol.*, 2(2): 159 - 177, 1980.
- McGlothlin, W. C. y L. J. West. "The marihuana problem: An overview. *Amer. Jour. Psych.*, 125(3): 370 - 378, 1968.
- Mechoulan, R. "Marihuana chemistry". *Science*, 168: 1159 - 1166, 1970.
- Miller, L. C. "Marihuana and behavior: Human and Subhuman Comparisons. En: *Marihuana: Effects on Human Behavior*. New York: Acad. Press, 1974. pp. 189-219.
- Nielsen, E. "Thin-layer chromatographic analysis of *Cannabis* from Danish and other sources", *Dansk Tidsskr Farm*, 44 (10): 359 - 364, 1970.
- Rawitch, A. B.; R. Rohrer y R.M. Vardaris. "Delta-9-tetrahydrocannabinol uptake by adipose tissue: Preferential accumulation in gonadal fat organs". *Gen. Pharmacol.*, 10(6): 525 - 529, 1979.
- Repetto M., P. Sanz y C. Rodríguez-Vicente. "Effect of cannabis on transport mechanism through liver cell membranes". *Gen. Pharmacol.*, 12(2): A-26, 1981.
- Sieber, B.; H. R. Frischnecht y P. G. Waser. "Behavioral effects of hashish in mice. I. Social interactions and nest-building behavior of mice". *Psychopharmacology*, 70 (2): 149 - 154, 1980.
- . "Behavioral effects of hashish in mice. IV. Social dominance, food dominance, and sexual behavior within a group of males". *Psychopharmacology*, 73(2): 142 - 146, 1981.
- Stark, P. y P.B. Dews. "Cannabinoids. II. Cardiovascular effect". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 214(1): 131 - 138, 1980.

- Taeschner, K.L. "The hashish problem: clinical aspects". **Dtsch. Arztebl.**, 78(4): 126 - 129, 1981.
- Thompson, R. F. et al. "The Engram found? Initial localization of the memory trace for a basic form of associative learning". **En: Progress in Psychob. and Physiol. Psychol.** J. M. Sprague and A. N. Epstein (ed.). v.X, 1983. pp. 167-196.
- Tulunay, F.C.; B. Uran; I.H. Ayhan. "Development of physical dependence in short-term tetrahydrocannabinol treated rats". **Res. Common. Subst. Abuse**, 1(2): 151 - 157, 1980.
- Turley, W. A. Jr. y O. R. Floody. " -9-tetrahydrocannabinol stimulates receptive and proceptive sexual behaviors in female hamsters". **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 14(5): 745 - 747, 1981.
- Turner, C.E., D. J. Bouwsman, S. Billets et al. "Constituents of *Cannabis sativa* L. XVIII. Electron voltage selected ion monitoring study of cannabinoids". **Biomed. Mass. Spectrom.** 7(6): 247 - 256, 1980.
- Turski, W.A.; S. J. Czuczwar; Z. Kleinrok y L. Turski. "Does morphine withdrawal produce brain damage in rats?". **Life Sciences**, v.33, Sup. 1: 397 - 400, 1983.
- Verbene, A. J. M.; D. A. Taylor y M. R. Fennessy. "Attenuation of 9-tetrahydrocannabinol-induced withdrawal-like behavior by 9- tetrahydrocannabinol". **Psychopharmacology**, 73(1): 97 - 98, 1981.
- Warburton, D. M. **Brain, Behaviour and Drugs**. New York: John Wiley, 1975.
- Wilkison, D. M. y M. J. Hosko. "Delta-9-tetrahydrocannabinol: Effects on primary cortical evoked responses in cats". **Pharmacologist**, 22(3): No. 510, 1980.