

Zur Frage der erbgutschädigenden Nebenwirkungen von psychotropen Substanzen

Teil 2: Rausch- und Suchtdrogen

Von E. Gebhart

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg

Halluzinogene werden zwar auch in der psychiatrischen Chemotherapie als Adjuvantien zur Unterstützung psychotherapeutischer Bemühungen verwendet, ihren außerordentlichen Bekanntheitsgrad verdanken sie aber ihrer mißbräuchlichen Verwendung als Rauschdrogen und ihrer abhängigkeiterzeugenden Wirkung. Wegen ihres sich ständig ausweitenden Konsums wurden diese Substanzen in den letzten Jahren auch zahlreichen Untersuchungen auf mutagene Nebenwirkungen unterzogen (Tab. 3). Das Lysergsäurediäthylamid (LSD) wurde so zu der am häufigsten auf Chromosomen-schädigende Aktivität beim Menschen in vivo untersuchten Verbindung (vgl. Übersicht bei Dishotsky et al. 1971; Eberle 1973; Matsuyama und Jarvik 1975).

LSD

Die im Rahmen solcher Untersuchungen erfaßten Personengruppen lassen sich unterteilen in

1. Drogensüchtige, die in unkontrollierter Weise LSD konsumierten,
2. Patienten, die Rein-LSD aus therapeutischen Gründen erhielten und
3. Kinder, die durch LSD-Konsum ihrer Mütter in utero belastet waren.

Nur in etwa der Hälfte der Studien an über 160 Personen der Gruppe 1, die an ausreichend erscheinenden Probandenzahlen (8 oder mehr) durchgeführt wurden, konnten erhöhte Raten struktureller Chromosomen-Aberrationen beobachtet werden. Aber auch in diesen Studien war es nicht möglich, eine Korrelation zwischen Ausmaß und Spektrum der Chromosomen-Schädigung einerseits und der Dosierung, der Zahl der Verabreichungen, der Dauer des Konsums oder auch der konsumierten Gesamtmenge andererseits herzustellen (Matsuyama und Jarvik 1975).

Bei den übrigen Untersuchungen konnte von vornherein keine erhöhte Aberrationshäufigkeit nachgewiesen werden. Die Heterogenität dieser Ergebnisse findet ihre Erklärung wahrscheinlich in unterschiedlicher Verabreichung und Dosierung sowie der Unkontrollierbarkeit des Konsums ebenso wie in möglichen Verunreinigungen des konsumierten Rauschgiftes, der gleichzeitigen Einnahme anderer Drogen oder aber auch in Virusinfektionen der Süchtigen.

Folgerung. So kann lediglich die Tatsache festgestellt werden, daß Drogenabhängige, die (auch) LSD einnah-

Tab. 3: Mutagenitätsbefunde mit Rausch- und Suchtdrogen.

Substanz	Chromosomen-schädigende Wirkung bei			mutagene Wirkung bei sonstigen Testsystemen
	Mensch in vivo	menschlicher Zellkultur	Säuger in vivo	
LSD	±	±	(±)	±
Cannabis	(±)	—	—	—
Opiate	±	—	n.u.	±
Alkohol	+	—	±	±

men, in vielen Fällen erhöhte Raten von Chromosomen-Defekten aufwiesen, wobei die kausale Beteiligung des LSD nicht gesichert ist. Diese Auffassung wird bestätigt durch die Untersuchungsergebnisse in der Konsumenten-Gruppe 2, also bei Patienten, denen reines LSD therapeutisch und damit kontrolliert verabreicht wurde. Vor allem in Studien, in denen solche Patienten vor Beginn, im Verlauf und nach Abschluß der LSD-Verabreichung zytogenetisch untersucht wurden, konnte kein überzeugender Hinweis auf eine Chromosomen-schädigende Wirkung des LSD in menschlichen Lymphozyten in vivo (Literatur bei Matsuyama und Jarvik 1975) gewonnen werden. Lediglich in einer Studie wurde während der Therapie eine vorübergehende Zunahme der Aberrationsraten beobachtet (Hungerford et al. 1968).

Auch die **Ergebnisse zytogenetischer Analysen** bei bislang 73 in utero belasteten Kindern (Probandengruppe 3) sind uneinheitlich, was unter Umständen ebenfalls wieder auf die unkontrollierte Drogeneinnahme ihrer Mütter zurückgeführt werden kann. Daß LSD die Plazentaschranke überwindet und dann Gelegenheit zur Einwirkung auf die sich entwickelnde Frucht hat, ist tierexperimentell gesichert. Zudem fällt auf, daß immerhin unter 244 Kindern von LSD-Konsumentinnen 24 (= 9,8%) mit angeborenen Mißbildungen zur Welt kamen, was als Folge der teratogenen Wirkung der konsumierten Suchtgifte gewertet werden kann.

Von 8 bisher durchgeführten Untersuchungen über die Chromosomen-schädigende Wirkung von LSD auf menschliche Lymphozyten in vitro erbrachten 5 eine Zunahme der Bruchraten unter dem Einfluß des Halluzinogens, 3 verliefen negativ (Literatur bei Matsuyama und Jarvik 1975).

Teil 1: Psychopharmaka, Narkotika, Antikonvulsiva, erschien in Fortschr. Med. 97, 2: 45 (1979).

Neben den umfangreichen Studien, die über eine mögliche Chromosomen-schädigende Aktivität des LSD beim Menschen vorliegen, sind mittlerweile auch systematische experimentelle Untersuchungen an Säugetier-Testsystemen durchgeführt worden.

In der Meiose der Maus wurden nach LSD-Verabreichung in mehreren Studien erhöhte Aberrationsraten beobachtet, dagegen erscheint aufgrund der widersprüchlichen Befunde eine entsprechende Wirksamkeit im Knochenmark der Maus nicht gesichert. Im Dominant-Letal-Test der gleichen Spezies fand sich aber eine erhöhte Rate von präimplantativen Eiverlusten (Sram et al. 1974), wogegen Chromosomen-Studien an Ratten-Embryonen nach Behandlung trächtiger Weibchen negativ verliefen (Sato et al. 1971; Emerit et al. 1972).

Alle bisher durchgeführten Chromosomen-Studien bei der Ratte nach LSD-Applikation verliefen negativ (siehe zusammenfassend bei Matsuyama und Jarvik 1975). Auch eine 10 Tage lange fraktionierte Applikation verschiedener LSD-Dosen (bis zu 1000 µg/kg) führte beim Syrischen Hamster zu keiner Erhöhung der Chromosomen-Aberrationsraten in den Leukozyten über die Kontrollwerte hinaus (Nicholson et al. 1973).

In Lymphozyten LSD-behandelter Affen konnte dagegen eine Zunahme der Aberrationsraten gegenüber unbehandelten Kontrollen beobachtet werden (Egozcue und Irwin 1969; Kato et al. 1970), während Meiose-Untersuchungen bei *Macaca mulatta* keine Chromosomen-schädigende Wirkung des LSD erkennen ließen (Egozcue und Irwin 1969).

Bei Bakterien und *Drosophila*, aber auch bei Gramineen konnte mehrfach eine mutagene Aktivität des LSD gezeigt werden (Literatur bei Sram und Goetz 1974).

Folgerung. Insgesamt scheint damit eine potentielle Mutagenität des LSD auch für den Menschen nicht ganz auszuschließen zu sein. Immerhin wird durch die Chromosomen-Untersuchungen beim in vivo exponierten Menschen nur die Wirkung des LSD auf die sog. G₀-Phase nicht replizierender Zellen, nicht aber auf die für die chemische Mutagenese bekanntermaßen bedeutsame Replikationsphase erfaßt. Zudem könnten die erhobenen widersprüchlichen Befunde auch auf inter-individuelle Sensibilitätsunterschiede hinweisen. Freilich wird das LSD, wenn überhaupt, dann allenfalls als schwaches Mutagen beim Menschen zu bezeichnen sein (vgl. auch Sram und Goetz 1974). Eberle (1973) betrachtete das von LSD ausgehende genetische Risiko als etwa jenem vergleichbar, das von einer chronischen Röntgenbelastung von 5–20 rad ausgeht.

Psilocybin, Meskalin. Für 2 weitere Halluzinogene, die ebenfalls die Indol-Grundstruktur des LSD aufweisen, liegen Einzeluntersuchungen über Chromosomen-schädigende Wirkung beim Menschen in vivo vor. Eberle und Leuner (1970) berichteten über signifikant erhöhte Aberrationsraten bei 4 Patienten, denen Psilocybin therapeutisch verabreicht worden war.

Dorrance et al. (1975) konnten bei 57 Huichol-Indianern, die ihr Leben lang Peyote, einen Meskalin enthaltenden

Kaktus mit halluzinogenen Eigenschaften, zu sich nahmen und deren Vorfahren seit vielen Jahrhunderten Peyote-Konsumenten waren, keine gegenüber vergleichbaren Kontrollpopulationen erhöhten Chromosomen-Aberrationsraten beobachten.

Cannabis. Auch über andere Rauschgifte liegen bereits Mutagenitätsbefunde vor, wenn auch in erheblich geringerem Umfang als für LSD. So erbrachten einige Chromosomen-Studien bei Marihuana-Konsumenten, vor allem nach Konsum hoher Dosen, einen leichten Anstieg der Aberrationsrate (Gilmour et al. 1971; Herha und Obe 1974; Stenchever et al. 1974). Kontrollierte Studien an freiwilligen Testpersonen erbrachten dagegen negative Ergebnisse (Matsuyama et al. 1977).

Bei Untersuchungen mit Cannabis-Extrakten an menschlichen Lymphozyten-Kulturen, aber auch bei der Ratte in vivo und in vitro, wurde zwar bei Applikation hoher Dosen eine zellteilungshemmende, nicht jedoch eine Chromosomen-schädigende Wirkung beobachtet (Literatur bei Matsuyama und Jarvik 1975). In Mäuse-Zell-Linien wirkte eine Reihe von Cannabinoiden hemmend auf die DNS-Synthese (Carchman et al. 1976). Eine fraktionierte Behandlung mit Marihuana-Extrakten verschiedener Konzentration führte nach 10 Tagen noch zu keinen erhöhten Chromosomen-Aberrationsraten in den Leukozyten Syrischer Hamster (Nicholson et al. 1973). Eine sehr umfassende Studie mit Tetrahydrocannabinol an 4 verschiedenen relevanten Säuger-Testsystemen verlief ebenfalls negativ (Legator et al. 1976).

Opiate

Von den Opiaten wurden bislang in mehreren Untersuchungen Chromosomen-schädigende Aktivitäten beim Menschen in vivo nachgewiesen (Lit. bei Matsuyama und Jarvik 1975). Zudem wurden bei Heroin-exponierten Schwangeren und ihren in utero belasteten Neugeborenen erhöhte Aberrationsraten beschrieben (Abrams und Liao 1972; Amarose und Norusis 1976).

Methadon, das als „Ersatzdroge“ bei Entwöhnungskuren eingesetzt wird, ließ weder bei damit behandelten Patienten (Matsuyama et al. 1976) noch bei Experimenten an menschlichen Lymphozyten-Kulturen eine Chromosomen-schädigende Aktivität erkennen (Falek et al. 1972).

Morphin war bei den letztgenannten experimentellen Studien ebenfalls nicht zur Aberrationsinduktion in der Lage, von Untersuchungen an *Drosophila* und Pflanzenzellen liegen dagegen sowohl für Morphinhydrochlorid wie für Kodein positive und negative Ergebnisse vor.

Folgerung. Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die bisher gewonnenen Befunde über Chromosomen-schädigende und/oder mutagene Wirkung von Halluzinogenen den Schluß zulassen, daß diese Stoffe wohl am ehesten dann ein genetisches Risiko darstellen, wenn sie unkontrolliert, in hohen Dosen und als Kombination konsumiert werden. Dabei ist zu beachten, daß die Frage einer komutagenen Aktivität dieser Verbindungen experimentell noch nicht geprüft ist.

Alkohol

Als Genuß- und auch als Suchtmittel kommt dem Äthylalkohol wohl seit jeher die höchste Bedeutung zu. Sein äußerst verbreiteter und in vielen Fällen sehr hoher Konsum war naturgemäß auch schon Anlaß für eine gelegentliche Überprüfung seiner evtl. Mutagenität. Dabei zeigte sich bei Pflanzenzellen eine mitosestörende (mehrpole Anaphasefiguren!) und vereinzelt auch Chromosomen-schädigende Aktivität des Äthanol erst in sehr hohen Konzentrationen (ab. ca. 1%; vgl. *Rieger und Michaelis* 1967). In der Meiose einer Heuschreckenart konnten ebenfalls strukturelle Chromosomen-Veränderungen nach Einwirkung von Äthylalkohol festgestellt werden.

Auch für die Induktion dominanter Letalmutationen bei der Maus durch Äthylalkohol liegen bereits Beobachtungen vor (*Badr und Badr* 1975). Neueste Beobachtungen im gleichen Testsystem legen jedoch eher eine komutagene Wirkung des Alkohols nahe (*Chauhan*, pers. Mitteilung). Nach Verabreichung nahezu letaler Dosen von Äthanol ließ sich in Aszitestumor-Zellen in vivo behandelter Mäuse keine erhöhte Chromosomen-Aberrationsrate nachweisen (*Schöneich* 1966). Auch an menschlichen Fibroblasten- und Lymphozyten-Kulturen entfalteten Alkohol-Konzentrationen bis 0,5% keine Chromosomen-schädigende Aktivität (*Meisner und Inhorn* 1972; *Cadotte et al.* 1973). Gaps und Brüche wurden erst nach 48stündiger Einwirkung einer 1,2%igen Lösung beobachtet.

Chronischer Alkoholismus. Bei einer zytogenetischen Studie an 22 chronischen Alkoholikern fand sich eine signifikant höhere Rate von Austausch-Aberrationen vom Chromatid- und Chromosomen-Typ verglichen mit 18 Kontrollpersonen (*Obe und Herha* 1975). Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß alle diese Patienten bereits eine bis mehrere Entziehungskuren hinter sich hatten, bei denen bekanntlich hohe Dosen verschiedener Psychopharmaka verabreicht werden. Zudem waren alle Probanden starke Raucher, $\frac{2}{3}$ hatten außerdem ein Leber- oder Pankreasleiden. Die gefundenen erhöhten Aberrationsraten müssen demnach nicht zwangsläufig auf den Alkohol zurückzuführen sein, wenngleich für die übrigen Einflüsse eine mutagene Aktivität bislang nicht gesichert erscheint. Gerade die Möglichkeit einer komutagenen Wirksamkeit so vieler verschiedener Einflüsse ist in diesem Falle nicht auszuschließen.

In vitro Untersuchungen an Zellkulturen vom Chinesischen Hamster ließen mittlerweile erkennen, daß nicht Alkohol, sondern der Alkohol-Metabolit Azetaldehyd Schwesterchromatid-Austausche induziert und damit also das eigentliche mutagene Prinzip des Äthylalkohols darstellen dürfte (*Obe und Ristow* 1977).

Folgerung. Damit erscheint eine mutagene, insbesondere aber Chromosomen-schädigende Wirksamkeit extremer und chronischer Alkohol-Belastung wahrscheinlich, wobei gewisse Stoffwechsel-Fehlleistungen unter Umständen einen fördernden Einfluß ausüben könnten. Zudem könnten auch in alkoholischen Getränken enthaltene Begleit-

stoffe mutagen oder komutagen wirken. In den Dosen, in denen Alkohol üblicherweise als Genußmittel konsumiert wird, scheint eine Erbgut-schädigende Aktivität dagegen wenig wahrscheinlich.

Schlußbemerkungen

Wenngleich einige psychotrope Substanzen zu den beim Menschen am häufigsten auf Chromosomen-schädigende Wirkung untersuchten Verbindungen gehören, können wir heute über das reale Mutagenitätsrisiko, das von ihnen ausgeht, erst relativ wenig aussagen. Für diese paradox erscheinende Situation gibt es mehrere Gründe: Bei Chromosomen-Untersuchungen an Lymphozyten belasteter Personen wird lediglich die Wirkung einer Substanz auf ein einziges spezifisches Stadium des Zellzyklus erfaßt (G_0 -Phase). Die Zahl der Befunde aus systematischen experimentellen Studien an relevanten Testsystemen ist noch recht gering, die mutagene Wirksamkeit psychotroper Substanzen in Keimzellen ist erst in wenigen Einzelfällen geprüft, Daten über die Induktion des unter genetischen Gesichtspunkten außerordentlich bedeutsamen Mutationstyps der Punkt- oder Genmutation fehlen noch fast völlig.

Dennoch erlauben die dargestellten Befunde aber schon heute einige praktisch wichtige Feststellungen:

1. Nach allen bisherigen Erfahrungen der Mutagenitätsforschung mit Chemikalien darf davon ausgegangen werden, daß die bisher untersuchten Einzelsubstanzen aus der Gruppe der Psychopharmaka im engeren Sinn nicht oder allenfalls sehr schwach mutagen wirken. Die entsprechende Wirksamkeit kombinierter Anwendung bedarf dagegen noch dringend einer gründlichen experimentellen Klärung.
2. Erheblich zuverlässigere Aussagen sind bereits für jene psychotropen Substanzen möglich, für die in den bisher durchgeführten Untersuchungen Chromosomen-schädigende Aktivität gezeigt werden konnte. So muß für Antikonvulsiva-Kombinationen, in geringerem Maße für Diphenylhydantoin und Primidon als Einzelsubstanzen, ebenso für unkontrollierten Suchtdrogen-Konsum aber auch für Alkoholismus eine gewisse mutagene Wirksamkeit angenommen werden.
3. In die Abschätzung der Mutagen-Belastung und die daraus folgende genetische Prognose im Rahmen einer individuellen genetischen Beratung fortpflanzungswilliger Mutagen-Belasteter müssen Dosierung, Applikationsdauer und -zeitpunkt ebenso eingehen wie die Frage der Einwirkung zusätzlicher potentieller mutagener oder komutagener Faktoren.

Angesichts unserer bisher gewonnenen experimentellen Erkenntnisse über die Wirksamkeit selektiver Faktoren in Meiose, Befruchtung und früher Keimesentwicklung und der Möglichkeit der pränatalen Chromosomen-Analyse, wo diese indiziert erscheint, wird den mit mutagenen psychotropen Agentien belasteten Ratsuchenden aus genetischer Sicht in den meisten Fällen nicht von Kindern abgeraten werden müssen.

Summary: Problems of mutagenic side effects of psychotropic substances

Some psychotropic drugs belong to the group of substances most intensively studied, at the present time, for chromosome damaging effects in man. However, since only the action of each particular drug on lymphocytes in the G_0 -phase is considered, and since the amount of experimental data is still fairly low, the mutagenic risk of psychotropic substances cannot yet be finally estimated.

Literatur

- Abrams, C. A. L., Liao, P. Y.: Chromosome aberrations in newborns exposed to heroin in utero. *J. Clin. Invest.* 51, 1A (1972).
- Alving, J., Krogh Jensen, M., Meyer, M.: Chromosome studies of bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes from diphenylhydantoin-treated patients. *Mutation Res.* 48, 361–366 (1977).
- Amarose, A. P., Norusis, M. J.: Cytogenetics of methadone-managed and heroin-addicted pregnant women and their newborn infants. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 124, 635–640 (1976).
- Andersen, N.B.: The effect of CNS depressants on mitosis. *Acta anaest. scand., Suppl.* 22, 1–36 (1966).
- Ayraud, N., Kermarec, J., Martinon, J.: Effects cytogénétiques des médicaments anticonvulsifs. *Ann. Génét.* 11, 253–257 (1968).
- Badr, F. M., Badr, R. S.: Induction of dominant lethal mutations in male mice by ethyl alcohol. *Nature* 253, 134–136 (1975).
- Buckel, U.: Sensitivity of different mammalian test systems analysed by aid of genetic effects of misonal. *Mutation Res.* 38, 107–108 (1976).
- Cadotte, M., Allard, S., Verdy, M.: Lack of effect of ethanol in vitro on human chromosomes. *Ann. Génét.* 16, 55–56 (1973).
- Carchman, R. A., Harris, L. S., Munson, A. E.: The inhibition of DNA synthesis by cannabinoids. *Cancer Res.* 36, 95–100 (1976).
- Cohen, M. M., Lieber, E., Schwartz, H. N.: In-vivo cytogenetic effects of perphenazine and chlorpromazine: a negative study. *Brit. Med. J.* 1972/3: 21–23.
- Dishotsky, N. I., Loughman, W. D., Mogar, R. E., Lipscomb, W. R.: LSD and genetic damage. *Science* 172, 431–440 (1971).
- Dorrance, D. L., Janiger, O., Teplitz, R.: Effect of peyote on human chromosomes. Cytogenetic study of the Huichol Indians of Northern Mexico. *J. Amer. med. Ass.* 234, 299–302 (1975).
- Eberle, P.: Verursachen Halluzinogene Chromosomendefekte und Mißbildungen? *Nervenarzt* 44, 281–284 (1973).
- , Leuner, M.: Chromosomendefekte bei Psilocybin-Patienten. *Humangenetik* 9, 281–285 (1970).
- Egozcue, J., Irwin, S.: Effect of LSD-25 on meiotic chromosomes of mice and monkeys. *Humangenetik* 8, 86–93 (1969).
- Emerit, I., Roux, C., Feingold, J.: LSD: No chromosomal breakage in mother and embryos during rat pregnancy. *Teratology* 6, 71–74 (1972).
- Falek, A., Jordan, R. B., King, B. J., Arnold, P. J., Skelton, W. D.: Human chromosomes and opiates. *Arch. Gen. Psychiat.* 27, 511–515 (1972).
- Foerst, D.: Chromosomenuntersuchungen nach der Einwirkung von Primidon (Mylepsinum) und seine Abbauprodukte Phenobarbital und Phenylmethylmalondiamid in vitro. *Acta Genet. med. (Roma)* 21, 305–318 (1972).
- Gebhart, E.: Chemische Mutagenese. Fischer, Stuttgart, 1977a.
- : Erbgutschädigung und maligne Entartung. *Medizin* 5, 1759–1768 (1977b).
- Gilmour, D. G., Bloom, A. D., Lele, K. P., Robbins, E. S., Maximillian, C.: Chromosomal aberrations in users of psychoactive drugs. *Arch. Gen. Psychiat.* 24, 268–272 (1971).
- Grosse, K. P., Schwanitz, G., Rott, H. D., Wissmüller, H. F.: Chromosomenuntersuchungen bei Behandlung mit Anticonvulsiva. *Humangenetik* 16, 209–216 (1972).
- Herha, J., Obe, G.: Chromosomal damage in chronic users of Cannabis: in vivo investigation with two-day leukocyte cultures. *Pharmakopsychiatr. Neuro-Psychopharmakol.* 7, 328–337 (1974).
- , —: Chromosomal damage in epileptics on monotherapy with carbamazepine and diphenylhydantoin. *Hum. Genet.* 34, 255–263 (1976).
- Hungerford, D. A., Taylor, K. M., Shagass, C., La Badie, G. U., Balaban, G. B., Paton, G. R.: Cytogenetic effects of LSD 25 therapy in man. *J. Amer. med. Ass.* 206, 2287–2291 (1968).
- Jagiello, G., Ducayen, M. B., Lin, J. S.: A meiotic cytogenetic study in mice of a commonly used tranquilizer reported to concentrate in mammalian follicular fluid. *Teratology* 7, 17–22 (1973).
- Kato, T., Jarvik, L. F., Roizin, L., Moralisvili, E.: Chromosome studies in pregnant Rhesus macaque given LSD-25. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 245–250 (1970).
- Legator, M. S., Weber, E., Connor, T., Stoekel, M.: Failure to detect mutagenic effects of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in the dominant lethal test, host-mediated assay, blood-urine studies, and cytogenetic evaluation with mice. In: Baude, M. C., Szara S. (Eds.): *Pharmacology of Marihuana*. Raven Press, New York, 1976, Vol. 2, pp. 699–709.
- Leiber, B.: Das embryopathische Hydantoin-Syndrom. *Neurol. Psychiat.* 2, 38f. (1976).
- Manna, G. K., Das, R. K.: Induction of chromosome aberrations by a sedative barbitol in the bone marrow cells of mice. *Ind. J. Med. Res.* 61, 1568–1573 (1973).
- Matsuyama, S. S., Charuvastra, V., Jarvik, L. F., Fu, T. K., Sanders, K., Yen, F. S.: Cytogenetic effects of in vivo administration of methadone and 1-alpha-acetyl methadol (LAAM). *Mutation Res.* 38, 385 (1976).
- , Jarvik, L. F.: Cytogenetic effects of psychoactive drugs. In: Mendlewicz J. (Ed.): *Genetics and Psychopharmacology*. Karger, Basel, 1975.
- , Yen, F. S., Jarvik, L. F., Sparkes, R. S., Fu, T. K., Fisher, H., Reccius, N., Frank, I. M.: Marihuana exposure in vivo and human lymphocyte chromosomes. *Mutation Res.* 48, 255–266 (1977).
- Meisner, L. F., Inhorn, S. L.: Chemically induced chromosome changes in human cells in vitro. *Acta Cytol.* 16, 41–47 (1972).
- Nicholson, M. T., Pace, H. B., Davis, W. M.: Effects of marihuana and lysergic acid diethylamide on leukocyte chromosomes of the golden hamster. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 6, 427–434 (1973).
- Nielsen, J., Friedrich, U., Tsuboi, T.: Chromosome anomalies in patients treated with chlorpromazine, perphenazine, and lysergide. *Brit. med. J.* 1969/3: 634–636.
- Obe, G., Herha, J.: Chromosomal damage in chronic alcohol users. *Humangenetik* 29, 191–200 (1975).
- , Ristow H.: Acetaldehyde, but not ethanol, induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutation Res.* 56, 211–213 (1977).
- Petersen, K. W., Legator, M. S.: Dominant lethal effects of trifluoromazine in hybrid C3D2F1/J mice. *Mutation Res.* 17, 87–92 (1973).
- Ray, V. A., Holden, H. E., Ellis, J. H., Hynes, M. L.: A study of trifluoromazine in dominant-lethal, cytogenetic and host-mediated assays. *Mutation Res.* 18, 301–309 (1973).
- Revazova, A., Sudorov, B. P., Radchenko, L. U.: The study of mutagenic activity of luminal and pyrazidol. *Zh. Nevropatol. Psikhiatrii* 77, 266–269 (1977).
- Rieger, R., Michaelis, A.: Chromosomenmutationen. Fischer, Jena, 1967.
- Roman, I. C., Caratzali, A.: Effects of anticonvulsant drugs on chromosomes. *Brit. med. J.* 1971/4: 234.
- Sato, H., Pergament, E., Nair, V.: LSD in pregnancy: chromosomal effects. *Life Sci.* 10, 773–779 (1971).
- Schöneich, J.: Zur Frage der mutagenen Wirkung von Äthylalkohol. *Humangenetik* 3, 84–85 (1966).
- Shaver, E. L.: Pentobarbital sodium and chromosome abnormalities in rabbit blastocytes. *Experientia* 31, 1212–1213 (1975).
- Sram, R. J., Goetz, P.: The mutagenic effect of lysergic acid diethylamide. III. Evaluation of the genetic risk of LSD in man. *Mutation Res.* 26, 523–528 (1974).
- , Zudova, Z., Goetz, P.: The mutagenic effect of lysergic acid diethylamide. II. Dominant lethal test in mice. *Mutation Res.* 26, 517–522 (1974).
- Stenchever, M. A., Frankel, R. B.: Some effects of diazepam in human cells in vitro. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 103, 836–842 (1969).
- , Kunysz, T. J., Allen, M. A.: Chromosome breakage in users of marihuana. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 118, 106–113 (1974).
- Uehleke, H., Werner, T., Greim, H., Kramer, M.: Metabolic activation of haloalkanes and tests in vitro for mutagenicity. *Xenobiot.* 393–400 (1977).
- Wagner, M.: Die Wirkung einiger gebräuchlicher Piperidinderivate auf menschliche Chromosomen in vitro. *Arzneim.-Forsch.* 21, 1017–1024 (1971).
- Waskell, L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutation Res.* 57, 141–153 (1978).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. rer. nat. E. Gebhart, Institut für Humangenetik und Anthropologie der Univ., Bismarckstraße 10, 8520 Erlangen.