

Influence of marijuana on driving

Citation for published version (APA):

Robbe, H. W. J. (1994). *Influence of marijuana on driving*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19940526hr>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19940526hr](https://doi.org/10.26481/dis.19940526hr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

This dissertation concerns the effects of marijuana smoking on actual driving performance. It contains separate reviews pertaining to the general properties of cannabis' main constituent, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), and previous research pertaining to its effects on driving performance and traffic safety. It goes on to describe a research program comprised of one laboratory and three driving studies wherein dose-effect relationships were measured in actual driving situations that progressively approached reality. The major purpose was to determine how much THC affects driving performance as its dose increases and what the implications for traffic safety might be. A secondary purpose was to determine whether it is possible to correlate changes in driving performance with THC plasma concentrations or those of its major (inactive) metabolite, 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxylic acid (THC-COOH). A variety of driving tests were employed, including: maintenance of a constant speed and lateral position during uninterrupted highway travel, following a leading car with varying speed on a highway, and city driving. The purpose of applying different tests was to determine whether similar changes in performance under the influence of THC occur in all, thereby indicating a general drug effect on driving ability.

Chapters 1 and 2 provide the rationale for the dissertation and a general overview of cannabis, respectively. In the latter, the history of cannabis use, its current usage prevalence, chemistry and pharmacology, acute and chronic effects, and current therapeutic applications are discussed.

Chapter 3 concentrates on the literature pertinent to the effects of cannabis on driving. Epidemiology shows that people drive after cannabis use and that drivers involved in accidents often show the drug's presence. The results are, however, inconclusive because of the high proportion of cases who also used alcohol and the lack of proper control groups. The extent cannabis contributes to traffic accident causality remains obscure. Results from driving simulator and closed-course tests show that THC in single inhaled doses up to about 250 $\mu\text{g/kg}$ has relatively minor effects on driving performance, certainly less than blood alcohol concentrations (BACs) in the range of 0.08-0.10 g%. In contrast, laboratory studies have repeatedly shown performance impairment occurring after

inhaled doses as low as 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$. It becomes large and persistent after 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ doses. Tracking, divided attention and vigilance test performances were particularly vulnerable to THC's effects.

Chapter 4 describes a program of one laboratory and three driving studies and certain procedures that were common to all. These were compliance with ethical and legal standards, subject recruiting, marijuana cigarettes and smoking procedures, screening for the presence of other illicit drugs and alcohol, blood sampling procedures and quantitative analyses. Subjects in all studies were recreational users of cannabis, i.e. smoking marijuana or hashish more than once a month but not daily. They were all healthy, between 21 and 40 years of age, had normal weight and binocular acuity, and were licensed to drive an automobile. Subjects were accompanied in every driving test by an licensed driving instructor. Redundant control system in the test vehicle was available for controlling the car if emergency situations should arise. Marijuana and placebo marijuana cigarettes were supplied by the U.S. National Institute on Drug Abuse.

Chapter 5 presents the results of the laboratory study. It was conducted in a hospital under strict medical supervision to identify THC doses that recreational marijuana users were likely to consume before driving. Twenty-four subjects, twelve males and twelve females, participated. They were allowed to smoke part or all of the THC content in three cigarettes until achieving the desired psychological effect. Cigarettes were smoked through a plastic holder in a manner determined by the subjects. The only requirement was to smoke continuously for a period not exceeding 15 minutes. When subjects voluntarily stopped smoking, cigarettes were carefully extinguished and retained for subsequent gravimetric estimation of THC consumed. Six subjects consumed one cigarette, thirteen smoked two and four smoked three. The average amount of THC consumed was 20.8 mg, after adjustment for body weight, 308 $\mu\text{g}/\text{kg}$. There were no significant differences between males and females, and frequent and infrequent users with respect to the weight adjusted preferred dose. It was decided that the maximum dose for subsequent driving studies would be 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$. This is considerably higher than doses that have usually been administered to subjects in experimental studies (typically, 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ THC).

The study provided the opportunity for obtaining valuable information about THC's pharmacokinetics and its pharmacodynamic effects after marijuana smoking. Blood samples were repeatedly taken for measuring plasma concentrations of THC and THC-COOH. The subjects repeatedly performed certain simple laboratory tests, estimated their levels of intoxication and indicated their willingness to drive under several specified conditions of urgency. Heart rate was measured at these times. The secondary purpose of the laboratory study was that of specifying relationships between [THC] and [THC-COOH] with changes in the other physiological, performance or subjective variables. Other results from the laboratory study showed that perceived 'high' and heart rate are very sensitive

measures of marijuana intoxication which confirms prior findings. Impairments in laboratory tests performance were found at the time of peak subjective feelings but generally, objective impairment dissipated more rapidly than the feelings themselves.

The first driving study, described in Chapter 6, was conducted on a highway closed to other traffic. One objective of the study was to determine whether it would be safe to repeat the study on a normal highway in the presence of other traffic. The second objective was to define the dose-effect relationship between inhaled THC dose and driving performance. The same twelve men and twelve women who participated in the laboratory study served again as the subjects. They were treated on separate occasions with THC doses of 0, 100, 200, and 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Treatments were administered double-blind and in a counterbalanced order. On each occasion, subjects performed a road tracking test beginning 40 minutes after initiation of smoking and repeated one hour later. The test, developed and standardized by O'Hanlon *et al.* (1982, 1986), involved maintaining a constant speed at 90 km/h (56 mph) and a steady lateral position between the delineated boundaries of the traffic lane. Subjects drove 22 km (13.6 mi) on a primary highway and were accompanied by a licensed driving instructor. The latter was charged with responsibility for ensuring safety at all times and was able to intervene, if necessary, using redundant vehicular controls. The primary dependent variable was the standard deviation of lateral position (SDLP), which has been shown to be both highly reliable and very sensitive to the influence of sedative drugs and alcohol. Other dependent variables were mean speed, and standard deviation of speed and steering wheel angle. Blood samples were taken prior to each driving test; and, performance in critical tracking and hand steadiness tests, heart rate, and blood pressure were measured after its termination. Questionnaires were repeatedly administered to estimate the 'high' and other subjective feelings.

All subjects were willing and able to finish the driving tests without great difficulty. The study demonstrated that marijuana impairs driving performance as measured by an increase in SDLP; all three THC doses significantly affected SDLP relative to placebo. The driving performance decrement after smoking marijuana persisted almost undiminished for two hours after smoking while drug plasma concentrations, perceived 'high' and heart rate elevation had decreased. Marijuana's effects on SDLP were compared to those of alcohol obtained in a very similar study by Louwerens *et al.* (1985, 1987). It appeared that THC's effects on SDLP were equivalent to those associated with BACs in the range of 0.03-0.07 g%. Other driving performance measures were not significantly affected by THC. Intersubject correlations between plasma concentrations of the drug and driving performance after every dose were essentially nil. Thus, driving impairment cannot be predicted by prevailing plasma concentrations of THC or THC-COOH. Driving impairment was also not related to performance in the laboratory tests.

Both the observed degree of driving impairment, and what subjects said and did, indicated that normal safeguards would be sufficient for ensuring safety in further testing. Hence, the final conclusion was to repeat this study on a normal highway in the presence of other traffic.

The second driving study, described in **Chapter 7**, was conducted to come a step closer to driving reality than its predecessor. Driving tests were now conducted on a highway in the presence of other traffic. The major objective of this study was to confirm the relationship between inhaled THC dose and lateral position variability in the context of a standard road tracking test. A secondary objective was to measure performance in another actual driving test, i.e. car following. The third objective was to continue efforts to correlate plasma concentrations of THC and THC-COOH with driving performance impairment as measured in both tests.

A new group of sixteen subjects, equally comprised of men and women, participated in this study. A conservative approach was chosen in designing the present study in order to satisfy the strictest safety requirements. That is, the study was conducted according to an ascending dose series design where both active drug and placebo conditions were administered, double-blind, at each of three THC dose levels. THC doses were the same as those used in the previous study, namely 100, 200, and 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Cigarettes appeared identical at each level of treatment conditions and were smoked through a plastic holder in a fashion determined by the subject within a time limit of 10 minutes. If any subject would have reacted in an unacceptable manner to a lower dose, he/she would not have been permitted to receive a higher dose.

Two subjects at a time commenced smoking. Thirty minutes after onset of smoking the subjects performed a battery of laboratory tests (tracking, hand steadiness and body sway), yielded a blood sample, and rated their 'high' and other subjective feelings. They were then transported to a primary highway where the driving tests were performed. Two instrumented vehicles were employed. The subjects performed the car following test on a 16 km (9.9 mi) segment of the highway for about twelve minutes. After conclusion of the car following test, both subjects then commenced the road tracking test in separate instrumented vehicles. The highway was the same as for the car following test. Subjects drove 64 km (40 mi) without stopping in about 50 minutes. At the conclusion of this test, both subjects participated again in the car following test. Subjects were then transported back to the laboratory where they rated subjective feelings, yielded a blood sample, and repeated the test battery. The subjects' heart rate was registered continuously during both driving tests.

The road tracking test was the same as in the previous study except for its duration and the presence of other traffic. Subjects were instructed to maintain a constant speed of 95 km/h (59 mph) and a steady lateral position between lane boundaries in the right traffic lane. They were allowed to deviate from this only

if it would become necessary to pass a slower vehicle in the same lane. Data from the standard test were analyzed to yield the same performance measures as in the previous study; i.e. SDLP, mean and standard deviation of speed, and standard deviation of steering wheel angle. The car following test measures drivers' ability to perceive changes in a preceding vehicle's speed and to react in a manner maintaining a constant headway. It began as the preceding and the following vehicle, respectively driven by one of the driving instructors and the subject, operated in tandem on the slower traffic lane while travelling at a speed of 100 km/h (62 mph). The subject was instructed to maintain a 50 m (164 ft) headway however the preceding vehicle's speed might vary. After driving in this manner for about one minute, the operator of the preceding vehicle released the accelerator pedal allowing its speed to fall to 80 km/h (50 mph). Immediately thereafter, the operator of the preceding vehicle accelerated to 100 km/h (62 mph). The duration of one deceleration and acceleration maneuver was approximately 50 seconds and six to eight, depending upon traffic density, were executed during one test. The subject's average reaction time to the movements of the leading vehicle, mean headway and coefficient of variation of headway during maneuvers were taken as the dependent variables from this.

All subjects were able to complete the series without suffering any untoward reaction while driving. Road tracking performance in the standard test was impaired in a dose-related manner by THC and confirmed the results obtained in the previous closed highway study. The 100 $\mu\text{g/kg}$ dose produced a slight elevation in mean SDLP, albeit nearly significant. The 200 $\mu\text{g/kg}$ dose produced a significant elevation, of dubious practical relevance. The 300 $\mu\text{g/kg}$ dose produced a highly significant elevation which may be viewed as practically relevant but unexceptional in comparison with similarly measured effects of many medicinal drugs. Following marijuana smoking subjects drove with an average speed that was only slightly lower than after placebo and very close to the prescribed level.

In the car following test, subjects maintained a headway of 45-50 m (148-164 ft) while driving in the successive placebo conditions. They lengthened mean headway by 8, 6 and 2 m (26.2, 19.7 and 6.6 ft) in the corresponding THC conditions after 100, 200 and 300 $\mu\text{g/kg}$, respectively. The initially large drug-placebo difference and its subsequent decline is a surprising result. Our explanation for this observation is that the subjects' caution was greatest the first time they undertook the test under the influence of THC and progressively less thereafter. Reaction time to changes in the preceding vehicle's speed increased following THC treatment, relative to placebo. The administered THC dose was inversely related to the change in reaction time, as it was to headway. However, increased reaction times were partly due to longer headway. Statistical adjustment for this confounding resulted in smaller and non-significant increases in reaction time following marijuana treatment, the greatest impairment (0.32 s) being

observed in the first test following the lowest THC dose. Headway variability followed a similar pattern as mean headway and reaction time; the greatest impairment was found following the lowest dose.

An important practical objective of this study was to determine whether degrees of driving impairment can be accurately predicted from either measured concentrations of THC in plasma or performance measured in potential roadside 'sobriety' tests of tracking ability or hand and posture stability. The results, like many reported before, indicate that none of these measures accurately predicts changes in actual driving performance under the influence of THC.

The program then proceeded into the third driving study, presented in **Chapter 8**, which involved tests conducted in high-density urban traffic. There were logical and safety reasons for restricting the THC dose to 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. It was given to a group of regular cannabis users, along with placebo. For comparative purposes another group of regular alcohol users were treated with a modest dose of their preferred recreational drug, and again placebo, before undertaking the same city driving test. Two groups of sixteen new subjects apiece, equally comprised of men and women, participated. Subjects in the alcohol group were regular users of alcohol but not marijuana. Both groups were treated on separate occasions with active drug and placebo. Active marijuana was administered to deliver 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ THC. The driving test commenced 30 minutes after smoking. The alcohol dose was chosen to yield a BAC approaching 0.05 g% when the driving test commenced 45 minutes after onset of drinking. Active drug and placebo conditions were administered double-blind and in a counterbalanced order in each group.

Driving tests were conducted in daylight over a constant 17.5 km (10.9 mi) route within the city limits of Maastricht. Subjects drove their placebo and active drug rides through heavy, medium and low density traffic on the same day of the week, and at the same time of day. Two scoring methods were employed in the present study. The first, 'molar' approach, required the driving instructor acting as the safety controller during the tests to retrospectively rate the driver's performance using a standard scale. The second, a more 'molecular' approach, involved the employment of a specially trained observer who applied simple and strict criteria for recording when the driver made or failed to make each in a series of observable responses at predetermined points along a chosen route. Immediately prior to and following the driving tests subjects performed hand steadiness and time perception tests, yielded a blood sample, and were administered the same subjective questionnaires used in the previous studies.

The study showed that a modest dose of alcohol (BAC=0.04 g%) produced a significant impairment in city driving as measured by the molar approach, relative to placebo. More specifically, alcohol impaired vehicle handling and traffic maneuvers. Marijuana, administered in a dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ THC, on the other hand, did not significantly change mean driving performance as measured

by this approach. Neither alcohol nor marijuana significantly affected driving performance measures obtained by the molecular approach indicating that it may be relatively insensitive to drug-induced changes.

Driving quality as rated by the subjects contrasted with observer ratings. Alcohol impaired driving performance according to the driving instructor but subjects did not perceive it; marijuana did not impair driving performance but the subjects themselves perceived their driving performance as such. Both groups reported about the same amount of effort in accomplishing the driving test following placebo. Yet only subjects in the marijuana group reported significantly higher levels of invested effort following the active drug. Thus, there was evidence that subjects in the marijuana group were not only aware of their intoxicated condition but were also attempting to compensate for it. These seem to be important findings. They support both the common belief that drivers become overconfident after drinking alcohol and investigators' suspicions that they become more cautious and self-critical after consuming low THC doses by smoking marijuana.

The laboratory performance tests also discriminated between the drugs' effects. Hand steadiness was impaired following THC and improved following alcohol, relative to placebo. The difference between the drugs' effects was significant, both before and after the driving test. Impairment after THC was about as much as that produced by the same dose in the previous study, indicating equivalent sensitivities of the present and previous groups. Production of time intervals was not affected by alcohol, but THC significantly shortened interval production, relative to placebo.

Drug plasma concentrations were neither related to absolute driving performance scores nor to the changes that occurred from placebo to drug conditions. With respect to THC, these results confirm the findings in previous studies. They are somewhat surprising for alcohol but may be due to the restricted range of ethanol concentrations in the plasma of different subjects.

Chapter 9 concludes the dissertation with a general discussion of the results of the program and ends with a list of conclusions and recommendations. It starts with a discussion of the THC dose which marijuana users actually prefer for achieving their desired 'high'. Several questions are raised and discussed, such as: how do people regulate their THC consumption, what role plays familiarization with the drug, and what would the preferred dose have been if marijuana of much higher potency were smoked. The discussion then continues with a description of the differences between the driving tests in terms of the type of information processing each requires, automatic *vs* controlled, and the relevance of each to traffic safety.

Attention is further focussed on the effects of THC on driving performance. The results of the studies corroborate those of previous driving simulator and closed-course tests by indicating that THC in single inhaled doses up to 300 $\mu\text{g/kg}$

has significant, yet not dramatic, dose-related impairing effects on driving performance. Standard deviation of lateral position in the road tracking test was the most sensitive measure for revealing THC's adverse effects. This is because road tracking is primarily controlled by an automatic information processing system which operates outside of conscious control. The process is relatively impervious to environmental changes but highly vulnerable to internal factors that retard the flow of information through the system. THC and many other drugs are among these factors. When they interfere with the process that restricts SDLP, there is little the afflicted individual can do by way of compensation to restore the situation. Car following and, to a greater extent, city driving performance depend more on controlled information processing and are therefore more accessible for compensatory mechanisms that reduce the decrements or abolish them entirely. Another important conclusion of the present studies is that it is impossible to say anything about a driver's impairment on the basis of his/her plasma concentrations of THC and THC-COOH determined in a single sample.

Marijuana's effects on driving performance were compared to those of many other drugs. It was concluded that THC's effects after doses up to 300 $\mu\text{g/kg}$ never exceed alcohol's at BACs of 0.08 g%; and, were in no way unusual compared to many medicinal drugs'. Yet THC's effects differ qualitatively from many other drugs, especially alcohol. Evidence from the present and previous studies strongly suggests that alcohol encourages risky driving whereas THC encourages greater caution, at least in experiments. Another way THC seems to differ qualitatively from many other drugs is that the former's users seem better able to compensate for its adverse effects while driving under the influence.

It appears that performance is more affected by THC in laboratory than actual driving tests. Several reasons that may account for the apparent discrepancy are discussed. First, laboratory tests are experimentally controlled by drastic simplification which may affect a subject's motivation to perform the test by making it appear 'unreal'. Secondly, the restriction of response options in laboratory performance tests leave fewer possibilities for compensation. Finally, after learning to drive, subjects possess such skills in abundance and one can only demonstrate how they vary with drug effects in the real task or a very close approximation thereof.

Still one can easily imagine situations where the influence of marijuana smoking might have an exceedingly dangerous effect; i.e., emergency situations which put high demands on the driver's information processing capacity, prolonged monotonous driving, and after THC has been taken with other drugs, especially alcohol. Because these possibilities are real, this dissertation should not be considered as the final word. It should, however, remain for a while as the point of departure for subsequent studies that will ultimately complete the picture of THC's effects on driving performance.

SAMENVATTING

Dit proefschrift handelt over de effecten van marihuana op rijgedrag. Het begint met een algemene verhandeling over cannabis en haar belangrijkste bestanddeel, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC). Vervolgens wordt een overzicht gegeven van eerder onderzoek naar de effecten van deze drug op rijgedrag en verkeersveiligheid. Daarna wordt het onderzoekprogramma besproken, waarin dosis-effect relaties werden gemeten in verkeerssituaties die steeds beter de werkelijkheid benaderden. De voornaamste doelstelling van het onderzoek was om te bepalen in welke mate verschillende doses THC het rijgedrag beïnvloeden, en wat de gevolgen voor de verkeersveiligheid zouden kunnen zijn. Een andere doelstelling was om na te gaan of het mogelijk is om veranderingen in rijgedrag te relateren aan bloedplasma concentraties van THC of de belangrijkste (inactieve) metabooliet, 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxyl zuur (THC-COOH). In de onderzoeken zijn verschillende soorten rijtaken gebruikt: één waarbij de bestuurder met een zo constant mogelijke snelheid en laterale positie op een snelweg rijdt; één waarbij de bestuurder een voorligger, wiens snelheid varieert, op een constante afstand dient te volgen; en tenslotte één waarbij de bestuurder in stadsverkeer rijdt. De reden om verschillende soorten rijtaken te gebruiken was om na te gaan of THC een algemeen dan wel specifiek effect op rijgedrag heeft.

In **Hoofdstuk 1** wordt in het kort de 'raison d'être' van het proefschrift beschreven. **Hoofdstuk 2** bevat een algemene verhandeling over cannabis waarin een overzicht gegeven wordt van achtereenvolgens de geschiedenis van cannabis, de cijfers omtrent het gebruik, de chemie en farmacologie, de acute en chronische effecten en tenslotte de medicinale toepassingen.

In **Hoofdstuk 3** wordt een overzicht gegeven van eerder onderzoek naar de effecten van cannabis op rijgedrag. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat de drug vaak gevonden wordt in het lichaam van bestuurders die betrokken zijn bij ongelukken. Maar omdat bij velen van hen ook alcohol werd gevonden en goede controle-groepen in deze onderzoeken meestal ontbraken, kunnen er (voorlopig) nog geen definitieve conclusies getrokken worden omtrent het oorzakelijke karakter van cannabis bij verkeersongelukken. Resultaten van experimentele studies, die zijn uitgevoerd in simulatoren en op afgesloten wegen, laten zien dat

THC in doses tot ca. 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ relatief weinig effect heeft op de rijprestatie, in ieder geval minder dan bloedalcoholconcentraties (BAC's) van 0,8 tot 1,0‰. In schril contrast hiermee staan de resultaten van laboratorium studies waaruit blijkt dat THC al tot een achteruitgang van de taakverrichting kan leiden bij doses van 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$. De effecten worden groter en langduriger bij doses van 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Met name oog-hand coördinatie, verdeelde aandacht en vigilantie bleken gevoelig voor de effecten van THC.

In **Hoofdstuk 4** wordt een beschrijving gegeven van het onderzoekprogramma dat bestond uit één laboratorium en drie rijstudies. Vervolgens worden bepaalde procedures beschreven die in alle studies gevolgd zijn. Deze hebben betrekking op de naleving van ethische en wettelijke regels, de proefpersonen-werving, de marihuana sigaretten en het rook-protocol, de controle op de aanwezigheid van andere psychofarmaca en alcohol, en tenslotte de afname en analyse van het bloed. De proefpersonen in de studies waren 'recreatieve' gebruikers van cannabis, oftewel personen die vaker dan eens per maand maar niet dagelijks marihuana of hashish roken. Zij waren allen gezond, tussen de 21 en 40 jaar oud, in het bezit van een geldig rijbewijs, en hadden een normaal gewicht en binoculair gezichtsvermogen. De proefpersonen werden tijdens elke rijtest begeleid door een rijinstructeur, die de beschikking had over dubbele bediening om in geval van nood te kunnen ingrijpen. De marihuana en placebo sigaretten werden geleverd door het Amerikaanse National Institute on Drug Abuse.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van de laboratorium studie beschreven. Het voornaamste doel van deze studie was om de dosis THC te bepalen die recreatieve gebruikers van cannabis gebruiken om het gewenste psychologische effect (de 'high') te bereiken. Vierentwintig proefpersonen, twaalf mannen en twaalf vrouwen, namen deel aan het onderzoek. Zij mochten in maximaal 15 minuten net zoveel marihuana roken als nodig was om het gewenste psychologische effect te bereiken. De proefpersonen rookten de sigaretten, die 2,57% THC bevatten en waren voorzien van een plastic mondstukje, op hun eigen manier. Na het roken werden de sigaretten voorzichtig gedoofd en bewaard voor de latere gravimetrische bepaling van de geconsumeerde dosis THC. Zes proefpersonen rookten één sigaret, dertien rookten er twee en vier rookten er drie (één proefpersoon bleek niet te hebben geïnhaald; zijn gegevens werden niet gebruikt bij de gegevensanalyse). De gemiddelde THC consumptie was 20,8 mg, of, rekening houdend met het individuele lichaamsgewicht, 308 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen mannen en vrouwen of tussen frequente en infrequente rokers. Op basis van deze resultaten werd besloten dat de maximale THC dosis in de rijstudies 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ zou zijn, wat aanzienlijk meer is dan wat tot nu toe in de meeste experimentele studies werd gebruikt (gewoonlijk 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

De studie deed tevens de mogelijkheid om waardevolle informatie omtrent de farmacokinetiek en -dynamiek van THC na het roken van marihuana te

verkrijgen. Daarom werden herhaalde malen na het roken bloedmonsters afgenomen om later bloedplasma concentraties van THC en THC-COOH te bepalen. Verder verrichtten de proefpersonen telkens enkele simpele laboratoriumtaakjes, schatten de grootte van het psychologische effect (de 'high') en gaven aan of ze bereid zouden zijn een auto te besturen onder verschillende, nader gespecificeerde, omstandigheden waarbij de mate van urgentie varieerde. Ook de hartslagfrequentie werd gemeten. Het doel van deze metingen was om de relatie te bepalen tussen [THC] en [THC-COOH] enerzijds, en de veranderingen in de andere variabelen anderzijds. De grootste effecten van marihuana werden gevonden op de subjectieve 'high' en de hartslagfrequentie, wat een bevestiging is van eerdere bevindingen. Er werd een achteruitgang in de taakverrichting gevonden ten tijde van de maximale subjectieve 'high', maar deze verslechtering verdween sneller dan de subjectieve gevoelens zelf.

De eerste rijstudie, beschreven in **Hoofdstuk 6**, werd uitgevoerd op een afgesloten deel van een snelweg. Eén van de doelen van deze studie was om te bepalen of het veilig zou zijn om de studie te herhalen op een 'normale' snelweg, in de aanwezigheid van ander verkeer. Een tweede doel was om de dosis-effect relatie te bepalen tussen de gerookte THC doses en de rijprestatie. Aan deze studie namen dezelfde mannen en vrouwen deel als aan de laboratoriumstudie. Zij rookten in verschillende sessies marihuana sigaretten met THC doses van 0 (placebo), 100, 200 en 300 µg/kg. Deze doses werden 'dubbel-blind' en in een gerandomiseerde volgorde gegeven. In elke sessie werd twee maal dezelfde rijtest uitgevoerd, resp. 30 en 90 minuten na het roken. In de rijtest, ontwikkeld en gestandaardiseerd door O'Hanlon *et al.* (1982, 1986), diende de proefpersoon met een snelheid van 90 km/u zo recht mogelijk tussen de witte strepen op de rechter rijbaan te blijven rijden. De proefpersonen reden een afstand van 22 km op de afgesloten snelweg. Ze werden begeleid door een rijinstructeur, die verantwoordelijk was voor de veiligheid en indien nodig kon ingrijpen middels dubbele bediening. De belangrijkste afhankelijke variabele was de standaard deviatie van de laterale positie (SDLP), een zeer betrouwbare maat die zeer gevoelig is voor de effecten van sederende geneesmiddelen en alcohol. Andere afhankelijke variabelen waren de gemiddelde snelheid en de variaties in snelheid en stuurbewegingen. Voor aanvang van de rijtesten werden bloedmonsters afgenomen. Na de rijtesten werden een oog-hand coördinatie en een hand-stabiliteit test verricht, en werden de hartslagfrequentie en bloeddruk gemeten. De proefpersonen vulden ook herhaaldelijk vragenlijsten in om de subjectieve 'high' en andere gevoelens te schatten.

Alle proefpersonen waren bereid en in staat om de rijtesten zonder al te grote problemen uit te voeren. De resultaten van deze studie toonden aan dat marihuana de rijprestatie negatief beïnvloedt: alle drie THC doses leidden tot een significante verhoging van de SDLP t.o.v. placebo. Deze achteruitgang in de rijprestatie bleef vrijwel onveranderd bestaan in de tweede test, terwijl op dat moment de

drug plasma concentraties alweer waren gedaald en de subjectieve 'high' en de hartslag verhoging waren afgenomen. De effecten van marihuana op SDLP werden vergeleken met die van alcohol zoals die gevonden waren in een vergelijkbare studie van Louwerens *et al.* (1985, 1987). Het bleek dat de effecten van THC vergelijkbaar waren met die van BAC's tussen 0,3 en 0,7‰. Andere variabelen van de rijtest werden niet significant beïnvloed door THC. Voor alle THC doses gold dat de intersubject correlaties tussen plasma concentraties van de drug en de variabelen van de rijtest nihil waren. De achteruitgang in de rijprestatie kan dus niet worden voorspeld aan de hand van de plasma concentraties van THC of THC-COOH. De achteruitgang in de rijprestatie was ook niet gerelateerd aan de verrichtingen in de laboratorium testen. Zowel de grootte van de gevonden effecten als de uitingen en gedragingen van de proefpersonen gaven aan dat de normale veiligheidsmaatregelen voldoende zouden zijn om de veiligheid in verder onderzoek te garanderen. Daarom luidde de laatste conclusie van dit onderzoek dat de studie herhaald kon worden op een normale snelweg, in de aanwezigheid van ander verkeer.

De tweede rijstudie, beschreven in **Hoofdstuk 7**, werd uitgevoerd om de werkelijkheid nog beter te benaderen dan in het voorgaande onderzoek. De rijtesten werden wederom uitgevoerd op een snelweg, maar nu in de aanwezigheid van het overige verkeer. De eerste doelstelling van deze studie was om de gevonden dosis-effect relatie tussen de geconsumeerde THC dosis en de SDLP te bevestigen in dezelfde gestandaardiseerde rijtest. De tweede doelstelling was om de effecten van THC op de rijprestatie te bepalen middels een tweede rijtest, waarin de proefpersonen een voorgaande auto dienden te volgen (de zgn. 'car following' test). De derde doelstelling was om weer te kijken of er een relatie gevonden kan worden tussen plasma concentraties van THC en THC-COOH en de rijprestatie in beide rijtesten.

Een nieuwe groep van zestien proefpersonen, gelijkelijk verdeeld over beide geslachten, nam deel aan deze studie. Er werd voor een conservatieve benadering gekozen bij het ontwerpen van deze studie om aan de stringente eisen ten aanzien van de (verkeers)veiligheid te voldoen. Dit betekende dat de studie werd uitgevoerd volgens een placebo-gecontroleerde 'ascending dose series design' met dezelfde drie THC doses als in de vorige studie, nl. 100, 200 en 300 µg/kg. Dit design hield in dat de proefpersonen in de eerste twee weken van de studie, het eerste 'niveau', 0 en 100 µg/kg THC kregen; daarna, op het tweede niveau, 0 en 200 µg/kg; en op het derde niveau 0 en 300 µg/kg. De placebo en 'echte' marihuana sigaretten werden, op elk niveau 'dubbel-blind' en in een gerandomiseerde volgorde gegeven. De identiek ogende sigaretten waren voorzien van een plastic mondstuk en dienden op een voor de proefpersoon normale manier binnen 10 minuten te worden opgerookt. Als een proefpersoon op een bepaald niveau op een onacceptabele manier zou reageren, dan zou hij/zij niet worden toegelaten tot het volgende niveau.

Twee proefpersonen begonnen op hetzelfde tijdstip te roken. Dertig minuten later doorliepen zij een test-batterij (ter bepaling van de oog-hand coördinatie en de instabiliteit van hand en lichaam), vulden zij enkele vragenlijsten in met betrekking tot hun gemoedstoestand, en werd een bloedmonster afgenomen. Daarna werden ze naar de snelweg gebracht, alwaar de rijtesten werden uitgevoerd in twee identieke, geïnstrumenteerde auto's. De proefpersonen begonnen met de 'car following' test. Deze test werd uitgevoerd op een stuk snelweg ter lengte van 16 km en duurde ongeveer twaalf minuten. Nadat beide proefpersonen deze test hadden uitgevoerd, begonnen zij vrijwel tegelijk aan de standaard rijtest. Hiervoor werd dezelfde snelweg gebruikt. De proefpersonen legden nu, zonder te stoppen, een afstand af van 64 km, wat ongeveer 50 minuten in beslag nam. Na afloop van deze test werd wederom de 'car following' test uitgevoerd. Tijdens beide rijtesten werd continu de hartslag van de proefpersoon geregistreerd. Na afloop van de rijtesten werden de proefpersonen weer naar het laboratorium vervoerd, alwaar dezelfde handelingen (vragenlijsten, testjes en bloedmonster) werden uitgevoerd als voor aanvang van de rijtesten.

De standaard rijtest was dezelfde als in de voorgaande studie, met uitzondering van de duur van de test en de aanwezigheid van ander verkeer. De proefpersonen werden geïnstrueerd om met een snelheid van 95 km/u zo recht mogelijk tussen de witte lijnen op de rechter rijbaan te blijven rijden. Ze mochten alleen van deze instructie afwijken als het noodzakelijk was om een langzamer rijdende voorligger te passeren. De gemeten variabelen waren dezelfde als in de vorige studie: de standaard deviatie van de laterale positie, de gemiddelde snelheid en de variaties in snelheid en sturbewegingen. De 'car following' test meet het vermogen van de bestuurder om veranderingen in de snelheid van de voorligger waar te nemen en daarop zodanig te reageren dat de afstand tussen beide auto's constant blijft. De test begon op het moment dat beide auto's met een snelheid van 100 km/u op de rechter rijbaan als een 'tandem' achter elkaar reden. De voorste auto werd bestuurd door één van de rijinstructeurs, de achterste door de proefpersoon. De proefpersoon kreeg de opdracht om de voorligger op een afstand van 50 meter te blijven volgen, ongeacht diens snelheidsveranderingen. Na ongeveer een minuut met een snelheid van 100 km/u gereden te hebben liet de bestuurder van de voorgaande auto het gaspedaal los om de snelheid tot 80 km/u te laten zakken, mits de verkeerssituatie dit toeliet. Direct daarna accelereerde de bestuurder weer naar een snelheid van 100 km/u. Deze manoeuvre van de- en accelere- ren duurde ongeveer 50 seconden en werd, afhankelijk van de verkeersdruk, zes tot acht maal herhaald. De afhankelijke variabelen van deze test waren: de gemiddelde reactietijd op de snelheidsveranderingen van de voorligger, de gemiddelde afstand en de variatie-coëfficiënt van de afstand.

Alle proefpersonen waren in staat om alle sessies, op elk niveau, te doorlopen zonder dat er zich verkeersonveilige situaties voordeden. THC verslechterde het koershouden op de weg tijdens de standaard test op een dosis-afhankelijke

manier, hetgeen een bevestiging was van de resultaten in de vorige studie. De 100 $\mu\text{g/kg}$ dosis leidde tot een lichte, zij het niet-significante, verhoging van de SDLP. De 200 $\mu\text{g/kg}$ dosis leidde wel tot een significante verhoging van de SDLP, maar de praktische relevantie van dat effect is niet erg groot. De 300 $\mu\text{g/kg}$ dosis leidde tot een significante verhoging die ook praktisch relevant genoemd kan worden. De effecten zijn echter niet uitzonderlijk als men ze vergelijkt met die van vele psychotrope geneesmiddelen. Hoewel de proefpersonen na het roken van marihuana ietwat langzamer reden dan na placebo, lag de gemiddelde snelheid altijd dicht in de buurt van de voorgeschreven snelheid.

In de 'car following' test bedroeg de gemiddelde afstand tot de voorligger 45-50 meter tijdens de achtereenvolgende placebo condities. De gemiddelde afstand nam toe met 8, 6 en 2 meter in de corresponderende THC condities, respectievelijk na 100, 200 en 300 $\mu\text{g/kg}$ THC. Het aanvankelijk grote en daarna afnemende verschil tussen de THC en placebo condities is een verrassende bevinding. De meest waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat de voorzichtigheid van de proefpersonen het grootst was toen zij deze test voor het eerst onder invloed van marihuana (de 100 $\mu\text{g/kg}$ dosis) uitvoerden, en steeds minder in de daaropvolgende THC condities. De gemiddelde reactietijden op de veranderingen in de snelheid van de voorligger waren groter na het roken van 'echte' marihuana dan na placebo. Evenals met de gemiddelde afstand het geval was, was de verhoging van de reactietijd het grootst na de laagste, en het kleinst na de hoogste THC dosis. De langere reactietijden waren echter gedeeltelijk het gevolg van grotere afstanden (een vertraging van een voorligger is moeilijker waar te nemen bij een grotere afstand). Covariantie-analyse van de reactietijden met afstand als covariaat leidde tot kleinere en niet-significante verhogingen in de reactietijd na marihuana, waarbij de grootste vertraging in reactietijd (0,32 s) gevonden werd in de eerste rit na de laagste THC dosis. De variatie-coëfficiënt van de afstand vertoonde hetzelfde patroon als de andere variabelen: de grootste toename werd gevonden na de laagste THC dosis.

Een belangrijke praktische doelstelling van deze studie was om te bepalen of het mogelijk is de mate van achteruitgang van de rijprestatie nauwkeurig te voorspellen aan de hand van de bloedplasma concentratie van THC of aan de hand van de effecten op de laboratorium testen. Dit bleek echter niet het geval te zijn, hetgeen een bevestiging is van wat eerdere onderzoeken reeds aangaven.

In de derde rijstudie, beschreven in **Hoofdstuk 8**, werden de rijtesten uitgevoerd in stadsverkeer. Op basis van de resultaten van de voorafgaande studies en uit veiligheidsoverwegingen werd de THC dosis in deze studie beperkt tot 100 $\mu\text{g/kg}$. Deze dosis en een placebo werden gegeven aan een groep regelmatige gebruikers van cannabis. Ter vergelijking werd aan een andere groep proefpersonen een kleine dosis alcohol, en placebo alcohol, verstrekt voordat zij dezelfde rijtest in de stad uitvoerden. Twee groepen van elk zestien personen, gelijkelijk verdeeld over beide geslachten, namen deel aan deze studie. De proefpersonen in

de alcohol groep waren regelmatige gebruikers van alcohol, en hadden nog nooit cannabis gebruikt. Beide groepen ontvingen eenmaal een placebo en eenmaal de actieve drug. De actieve marihuana bevatte 100 µg/kg THC, en de rijtest begon 30 minuten na aanvang van het roken. De alcohol dosis werd zodanig gekozen dat een BAC van maximaal 0,5‰ zou zijn bereikt bij aanvang van de rijtest, 45 minuten na aanvang van het drinken. De actieve drug en placebo werden in beide groepen 'dubbel-blind' en in een gerandomiseerde volgorde aan de proefpersonen gegeven.

De rijtesten werden 's middags uitgevoerd volgens een vaste route van 17,5 km door Maastricht (totale duur ca. 45 minuten). De proefpersonen reden zowel door rustige buitenwijken als door de drukke binnenstad, en beide malen op dezelfde dag van de week en op hetzelfde tijdstip van de dag. Er werden twee verschillende beoordelingsprocedures gebruikt. De eerste was een 'molaire' methode waarbij de rijinstructeur, die naast de proefpersoon zat en de route aangaf, na afloop van de rit de rijprestatie retrospectief beoordeelde middels een standaard 'checklist' (de Praktische Rijvaardigheidstest van de ANWB). De tweede was een 'moleculaire' methode waarbij een getrainde beoordelaar, die achterin de auto zat, op vantevoren vastgestelde punten van de route bepaalde aspecten van het rijgedrag diende te beoordelen aan de hand van nauwkeurig omschreven criteria. Zowel voor als na de rit gaven de proefpersonen een bloedmonster en vulden zij dezelfde vragenlijsten in als in de vorige studies. Tevens werden hun hand-stabiliteit en tijd-perceptie gemeten.

Uit de resultaten van de 'molaire' benadering bleek dat een lage dosis alcohol (BAC=0,3‰) de rijvaardigheid in stadsverkeer, in vergelijking met placebo, significant vermindert. Alcohol leidde met name tot meer fouten in de categorieën 'voertuigbehandeling' en 'verkeershandelingen'. In tegenstelling tot alcohol leidde een kleine hoeveelheid marihuana, met een THC dosis van 100 µg/kg, niet tot een significante verandering in de rijprestatie, zoals gemeten met de 'molaire' benadering. Noch alcohol noch marihuana had een effect op de rijprestatie-maten zoals die gemeten zijn met de 'moleculaire' benadering. Dit kan betekenen dat deze beoordelingsmethode relatief ongevoelig is voor veranderingen in rijgedrag ten gevolge van de inname van psychofarmaca.

Er bestond een opvallend verschil tussen de proefpersonen en de rijinstructeur ten aanzien van de retrospectieve beoordeling van de rijprestatie. Volgens de rijinstructeur verminderde de lage dosis alcohol de rijkwaliteit van de proefpersonen maar namen ze dit zelf niet waar; een kleine hoeveelheid marihuana leidde volgens de rijinstructeur niet tot een achteruitgang in de rijprestatie maar de proefpersonen dachten zelf van wel. Op de vraag hoeveel inspanning de uitvoering van de rijtest gekost had, antwoordden beide groepen op vrijwel gelijke wijze in de placebo conditie. Echter, alleen de proefpersonen in de marihuana groep rapporteerden meer inspanning in de actieve drug conditie. Dit is een aanwijzing dat de proefpersonen in de marihuana groep zich niet alleen bewust

waren van het feit dat ze 'onder invloed' van THC verkeerden, maar hiervoor ook actief probeerden te compenseren. Deze bevindingen zijn niet onbelangrijk. Ze ondersteunen de algemene opvatting dat automobilisten overmoedig worden na het drinken van alcohol, en het vermoeden van onderzoekers dat automobilisten voorzichtiger en zelf-kritischer worden na het consumeren een kleine hoeveelheid marihuana.

De laboratorium testen discrimineerden ook tussen de effecten van beide drugs. De hand-stabiliteit nam, ten opzichte van placebo, af na THC en toe na alcohol. Het verschil tussen de effecten van beide drugs was zowel voor als na afloop van de rijtest significant. De afname in hand-stabiliteit na THC was vergelijkbaar met de afname na dezelfde dosis in de vorige studie, wat aangeeft dat de huidige groep proefpersonen vrijwel even gevoelig voor de effecten van THC was als de groep in de vorige studie. De tijd-perceptie van de proefpersonen, gemeten door het produceren van tijdsintervallen, werd niet beïnvloed door alcohol, maar THC leidde tot kortere intervallen t.o.v. placebo.

De drug plasma concentraties waren noch aan de absolute rijprestatie-scores noch aan de veranderingen die optraden van de placebo naar de drug conditie gerelateerd. Met betrekking tot THC bevestigen deze resultaten de bevindingen in de vorige studies. Met betrekking tot alcohol zijn deze resultaten enigszins verrassend, maar dit is waarschijnlijk toe te schrijven aan het beperkte bereik van de ethanol concentraties in het plasma van de verschillende proefpersonen.

In **Hoofdstuk 9** wordt het proefschrift afgesloten met een algemene discussie van de resultaten van het onderzoekprogramma, met op het eind een overzicht van de belangrijkste conclusies en aanbevelingen. De discussie begint met een bespreking van de THC dosis die marihuana gebruikers kiezen om de gewenste 'high' te bereiken. Verschillende vragen worden opgeworpen en besproken, zoals: hoe reguleren gebruikers hun THC consumptie, welke rol speelt daarbij het al dan niet bekend zijn met de sterkte van de drug, en wat zou de geconsumeerde dosis zijn geweest als er marihuana gerookt was met een veel grotere THC concentratie. De discussie wordt daarna vervolgd met een beschrijving van de verschillen tussen de rijtesten in termen van 'automatische' en 'gecontroleerde' informatie-verwerkingsprocessen, en de relevantie van de testen met betrekking tot de verkeersveiligheid.

De rest van de discussie concentreert zich op de effecten van THC op rijgedrag. De resultaten van de in dit proefschrift beschreven studies bevestigen de bevindingen van eerdere studies in simulatoren en op afgesloten wegen, nl. dat THC, in doses tot 300 µg/kg, leiden tot significante, nochtans niet dramatische, dosis-afhankelijke effecten op het rijgedrag. De standaard deviatie van de laterale positie in de standaard test was de gevoeligste maat voor het aantonen van de negatieve effecten van THC. Dit komt doordat het koershouden op de weg voornamelijk een 'automatische' proces is dat zonder bewuste controle verloopt. Dit proces is relatief ongevoelig voor externe maar zeer gevoelig voor interne factoren die de

informatieverwerking vertragen. Hiertoe behoren o.a. THC en vele andere stoffen. Wanneer deze stoffen interfereren met het min of meer 'automatische' proces van koershouden op de weg, gemeten middels de SDLP, dan kan de betreffende persoon weinig of niets via compenserende mechanismen doen om de situatie te herstellen. De volgtak in de 'car following' test en het rijden in stadsverkeer zijn veel meer afhankelijk van gecontroleerde informatieverwerkingsprocessen. Deze zijn veel toegankelijker voor compenserende mechanismen om de achteruitgang in de rijprestatie te verminderen of zelfs geheel teniet te doen. Een zeer belangrijke conclusie van de rijstudies is, dat het niet mogelijk is om op basis van de THC en THC-COOH concentraties in één enkel bloedmonster iets te zeggen over de rijprestatie van de betreffende automobilist.

Marihuana's effecten op rijgedrag werden vergeleken met die van vele andere genees- en genotmiddelen. Er werd geconcludeerd dat THC's effecten, bij doses tot 300 µg/kg, nooit groter waren dan die van alcohol bij een BAC van 0,8‰, en zeker niet uitzonderlijk waren in vergelijking met de effecten van vele geneesmiddelen. De verschillen tussen THC en andere stoffen zijn echter vooral kwalitatief van aard, vooral in vergelijking met alcohol. De bevindingen van deze en eerdere studies wekken de stellige indruk dat alcohol risicovoller rijgedrag stimuleert en THC tot meer voorzichtigheid leidt, tenminste in experimenteel onderzoek. Een ander kwalitatief verschil tussen THC en andere stoffen is dat personen onder invloed van THC beter in staat lijken te zijn om voor de nadelige effecten van deze drug op het rijgedrag te compenseren.

De negatieve effecten van THC blijken groter te zijn in het laboratorium, wanneer men zgn. 'driving related skills' test, dan 'op de weg'. Er worden verschillende redenen voor deze ogenschijnlijke discrepantie besproken. Ten eerste worden in het laboratorium vaak zeer eenvoudige vaardigheden getest, wat wellicht de motivatie van de proefpersonen negatief beïnvloed doordat de test niet realistisch overkomt. Ten tweede blijven er door de simplificatie van de test minder mogelijkheden tot compensatie over. En ten derde zijn personen die al enige jaren een rijbewijs hebben dermate geoefend in het autorijden dat eventuele effecten van drugs op deze vaardigheid alleen aangetoond kunnen worden in de 'echte' rijtaak of een goede benadering daarvan.

Toch kan men zich gemakkelijk situaties voorstellen waarin de invloed van marihuana een buitengewoon gevaarlijk effect zou kunnen hebben, zoals: noodsituaties die hoge eisen stellen aan de informatieverwerkingscapaciteit van de automobilist, langdurig rijden op een saaie (snel)weg, en wanneer marihuana gecombineerd wordt met een andere psychotrope stof, met name alcohol. Aangezien deze mogelijkheden niet denkbeeldig zijn, is met dit proefschrift het laatste woord over marihuana nog niet gezegd. Het zou voorlopig echter wel als uitgangspunt kunnen dienen voor toekomstige studies, die uiteindelijk het beeld van de effecten van marihuana op rijgedrag zullen moeten completeren.

RÉSUMÉ

Dans ce mémoire nous traitons des effets de la consommation de marijuana sur les performances de conduite. Nous nous sommes tout d'abord attachés à étudier les différentes caractéristiques du Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), qui est le principal constituant de la marijuana, puis nous rappelons les recherches qui ont déjà été faites concernant les effets de cette drogue sur les performances de conduite et sur la sécurité routière. Nous décrivons ensuite un programme de recherche qui comprend une étude en laboratoire et trois études en condition réelle de conduite. Ce programme de recherche a permis de déterminer les implications de l'effet de dose au cours de véritables essais de conduite se rapprochant progressivement de la réalité. En effet, l'objectif principal de cette recherche était de voir dans quelle mesure le THC affecte les performances de conduite lorsque la dose consommée augmente, et quelles conséquences cela peut avoir sur la sécurité routière. Nous avons un objectif secondaire qui était de savoir s'il existe une corrélation entre la variation des performances de conduite et la concentration plasmatique de THC ou son principal métabolite (inactif), l'acide-9-carboxylique-11-norbornyle- Δ^9 -THC (THC-COOH). Plusieurs types de tests de conduite ont été employés qui consistaient: à rouler sur autoroute sans interruption en maintenant une vitesse constante et une certaine position latérale; à suivre sur autoroute une autre voiture dont la vitesse varie; à rouler en zone urbaine. La variété de ces tests devait permettre de déterminer si le THC entraîne à chaque fois les mêmes variations de performances, ce qui indiquerait que cette drogue agit de façon globale sur la capacité de conduite.

Au **Chapitre 1** nous exposons la raison d'être de ce mémoire, puis au **Chapitre 2** nous donnons une présentation générale de la marijuana. Dans le second chapitre nous traitons de l'histoire de l'utilisation de la marijuana, de l'ampleur de sa consommation à l'heure actuelle, de ses caractéristiques chimiques et pharmacologiques, de ses effets aigus et chroniques, et de ses applications thérapeutiques à l'heure actuelle.

Le **Chapitre 3** est consacré aux études qui ont déjà été publiées concernant les effets de la marijuana sur la conduite automobile. Ainsi, les études épidémiologiques nous apprennent que les gens prennent le volant même après avoir fumé de

la marijuana, et que chez les conducteurs impliqués dans des accidents de la route on trouve souvent la présence de cette drogue. Cependant, les résultats ne sont pas concluants, car dans la plupart des cas les conducteurs ont aussi consommé de l'alcool; de plus les groupes témoin sont insuffisants. Si bien qu'on ne sait pas encore exactement quel rang occupe la marijuana dans les causes d'accident de la route. Les résultats obtenus sur simulateurs de conduite et lors de tests sur circuits fermés montrent que l'inhalation d'une dose de THC ne dépassant pas 250 $\mu\text{g/kg}$ a un effet relativement mineur sur les performances de conduite, et en tout cas inférieur à celui d'un taux d'alcoolémie compris entre 0,8‰ et 1,0‰. En revanche, les études en laboratoire ont montré à maintes reprises que l'inhalation de doses aussi faibles que 40 $\mu\text{g/kg}$ entraînait une diminution des performances, laquelle devient importante et persistante avec l'inhalation de doses allant de 100 à 200 $\mu\text{g/kg}$. L'effet du THC se ressent particulièrement sur les performances dans le cas de tests portant sur le suivi d'une trajectoire, sur l'attention répartie et sur la vigilance.

Au **Chapitre 4** nous décrivons le programme de recherche qui est composé d'une étude en laboratoire et de trois études en conditions réelles de conduite. Nous y exposons certains protocoles communs aux trois études: la conformité à l'éthique et aux normes légales, le recrutement des volontaires, la fabrication des cigarettes de marijuana et leur mode d'inhalation, le dépistage d'autres drogues illégales ou d'alcool, les prélèvements de sang et analyses quantitatives. Dans ces trois études les volontaires étaient des consommateurs occasionnels de marijuana, en ce sens qu'ils fumaient de la marijuana ou du hachich plus d'une fois par mois, mais non quotidiennement. Ils étaient tous en bonne santé, âgés de 21 à 40 ans, de poids moyen, possédaient une acuité visuelle normale des deux yeux, et ils étaient titulaires d'un permis de conduire. Lors des tests de conduite, les volontaires étaient accompagnés d'un moniteur de conduite agréé. La voiture était équipée d'un système de commandes redondant qui permettait d'éviter la perte de contrôle du véhicule en cas d'urgence. Les cigarettes de marijuana et les cigarettes placebo étaient fournies par l'U.S. National Institute on Drug Abuse.

Au **Chapitre 5** nous présentons les conclusions de l'étude en laboratoire. Menée en milieu hospitalier sous surveillance médicale stricte, cette étude visait à déterminer les doses de THC que les fumeurs occasionnels de marijuana sont susceptibles d'avoir absorbé lorsqu'ils prennent le volant. Vingt-quatre volontaires, douze hommes et douze femmes, ont participé à cette étude. Ils avaient le droit de fumer au maximum trois cigarettes de THC, et devaient s'arrêter lorsqu'ils avaient atteint l'état psychologique désiré. Ils pouvaient fumer de la manière qu'ils souhaitaient, mais devaient utiliser un fume-cigarette. La seule contrainte était de fumer sans interruption pendant une durée n'excédant pas 15 minutes. Lorsque les volontaires décidaient d'arrêter de fumer, leurs cigarettes étaient soigneusement éteintes et conservées en vue d'une estimation ultérieure de la masse de THC consommé. Six des volontaires ont fumé une cigarette, treize

autres en ont fumé deux, et quatre en ont fumé trois. La quantité moyenne de THC consommé a été de 20,8 mg, soit, rapportée au poids des volontaires, 308 $\mu\text{g/kg}$. Il n'y a pas eu de différence significative entre hommes et femmes, et les doses choisies par les fumeurs réguliers et occasionnels, une fois rapportées à leur poids, ont été à peu près équivalentes. Il a donc été décidé que pour les études en situation de conduite la dose maximale serait de 300 $\mu\text{g/kg}$. Cette dose est bien supérieure à celles habituellement administrées lors d'études expérimentales (soit en général 100 à 200 $\mu\text{g/kg}$).

Cette étude a permis d'obtenir des informations importantes sur la pharmacocynétique du THC et les effets pharmacodynamiques de la consommation de marijuana. Des prélèvements sanguins ont régulièrement été effectués afin de mesurer la concentration de THC et de THC-COOH dans le plasma. Les volontaires ont à maintes reprises procédé à certains tests de laboratoire simples, estimé leur niveau d'intoxication, et indiqué s'ils seraient prêts à prendre le volant en fonction de l'urgence de la situation. A chaque fois le rythme cardiaque a été mesuré. L'étude en laboratoire avait également pour but de préciser les relations entre [THC] et [THC-COOH] d'une part et la modification des autres variables physiologiques, subjectives et de performance d'autre part. Il résulte également de cette étude que la sensation de bien-être et le rythme cardiaque sont des indicateurs très sensibles de l'intoxication par la marijuana, ce qui vient confirmer les résultats déjà obtenus par le passé. On a constaté lors des tests en laboratoire que la diminution des performances coïncidait avec des sensations subjectives accrues. Cependant les diminutions objectives de performances s'effacent en général plus vite que les sensations elles-mêmes.

La première étude en conduite réelle, que nous décrivons dans le **Chapitre 6**, s'est déroulée sur une autoroute fermée à toute circulation. Un des objectifs de cette étude était de déterminer si cette étude pourrait être reproduite en toute sécurité sur une autoroute normale ouverte à la circulation. Le deuxième objectif était de déterminer la relation entre la dose de THC inhalée et les performances de conduite. Ce sont les douze hommes et douze femmes ayant participé à l'étude en laboratoire qui ont là aussi servi de volontaires. Ceux-ci ont reçu successivement des doses de THC de 0, 100, 200, et 300 $\mu\text{g/kg}$. Les traitements ont été administrés en double aveugle et de façon alternée. Pour chaque dose, les volontaires ont subi un test de conduite, consistant à suivre une file de circulation 40 minutes après avoir commencé à fumer, et ils ont subi un second test une heure plus tard. Ce test, mis au point et normalisé par O'Hanlon *et al.* (1982, 1986), consiste à garder une vitesse constante de 90 km/h en maintenant sa position latérale entre les limites de la voie tracées au sol. Les volontaires ont parcouru 22 km sur une autoroute principale, accompagnés par un moniteur de conduite agréé. Ce dernier était responsable à tout moment de la sécurité du véhicule et pouvait pour cela intervenir, si nécessaire, grâce aux doubles commandes. La principale variable dépendante était la déviation standard de la position

latérale qui, l'expérience l'a montré, est à la fois extrêmement fiable et très sensible à l'influence des sédatifs et de l'alcool. Les autres variables observées comprenaient la vitesse moyenne, l'écart standard de vitesse et l'écart angulaire standard du volant. Avant chaque test on a effectué des prélèvements sanguins; après chaque test, on a mesuré les performances sur les parties difficiles du circuit, procédé à des tests de stabilité des mains, et mesuré le rythme cardiaque et la pression artérielle. A chaque fois des questionnaires ont été soumis aux volontaires afin d'apprécier le bien-être et autres sensations subjectives.

Tous les volontaires ont voulu et pu terminer les tests de conduite sans grande difficulté. L'étude a démontré que la marijuana réduit les performances de conduite si l'on en juge par l'augmentation de la déviation de la position latérale; les trois doses de THC ont affecté cette déviation de manière significative en comparaison avec les placebo. La diminution des performances de conduite est restée pratiquement stable au cours des deux heures suivant la consommation de la marijuana, alors que les concentrations plasmatiques, la sensation de bien-être et l'accélération du rythme cardiaque avaient diminué. Les effets de la marijuana sur la déviation de la position latérale ont été comparés aux résultats obtenus concernant les effets de l'alcool dans une étude similaire menée par Louwerens *et al.* (1985, 1987). Il s'est avéré que les effets du THC sur la déviation latérale étaient équivalents aux effets provoqués par des taux d'alcoolémie compris entre 0,3‰ et 0,7‰. Les autres indicateurs des performances de conduite n'ont pas été affectés de façon significative par la consommation de THC. Pour chaque dose les corrélations interpersonnelles entre les concentrations de drogue dans le plasma et les performances de conduite n'ont pratiquement pas été significatives. On ne peut donc pas prévoir quelle sera la diminution des performances de conduite à partir des concentrations plasmatiques en THC ou THC-COOH mesurées avant de prendre le volant. La diminution des performances ne correspondait pas non plus aux résultats obtenus au cours des tests en laboratoire. Aussi bien le degré de la diminution des performances de conduite que les actes et déclarations des volontaires semblent indiquer que les mesures de sécurité habituelles devraient suffir pour les expérimentations futures. On peut donc conclure qu'il est possible de reproduire cette étude sur une autoroute normale ouverte à la circulation.

La seconde étude en conduite réelle, décrite dans le **Chapitre 7**, avait pour but de se rapprocher encore davantage des conditions réelles. Les tests de conduite ont donc été effectués sur une autoroute ouverte à la circulation. Le principal objectif de cette étude était de confirmer la relation existant entre la dose de THC inhalé et la variabilité de la position latérale dans le cas d'un test standard de suivi de trajectoire. Le deuxième objectif était de mesurer la performance de conduite à l'aide d'un autre test de conduite réelle, qui consiste pour le volontaire à suivre le véhicule qui le précède. Enfin, le troisième objectif était de poursuivre la tentative de corrélation entre les concentrations en THC et THC-COOH et la

diminution des performances de conduite, qui avait été amorcée dans les deux études précédentes.

Un nouveau groupe de seize volontaires, comportant autant d'hommes que de femmes, a participé à cette étude. Afin de satisfaire aux règles de sécurité les plus strictes, on a adopté pour cette étude un protocole traditionnel. Autrement dit, les doses ont été administrées par ordre croissant. Pour chaque dose, des cigarettes normales et des cigarettes placebo ont été distribuées en double aveugle. Les valeurs des doses de THC étaient identiques à celles de l'étude précédente, soit 100, 200 et 300 $\mu\text{g/kg}$. A chaque fois les cigarettes avaient le même aspect, et elles étaient consommées à l'aide d'un fume-cigarette, chaque volontaire ayant pu choisir en l'espace de 10 minutes la façon dont il souhaitait fumer. Si un volontaire avait réagi de façon anormale à une dose inférieure, on ne l'aurait pas autorisé à prendre une dose plus forte.

Les volontaires ont commencé à fumer, à raison de deux à chaque fois. Trente minutes après avoir commencé à fumer, les deux premiers volontaires ont subi une batterie de tests en laboratoire (suivi de trajectoire, stabilité des mains et oscillations du corps), ont subi une prise de sang, puis ont évalué leur sensation de bien-être et autres sensations subjectives. Ensuite ils ont été transportés vers l'autoroute principale sur laquelle devaient se dérouler les tests de conduite. Nous disposions de deux véhicules équipés d'instruments. Pendant 12 minutes environ, les volontaires ont effectué sur une portion d'autoroute longue de 16 km le test qui consiste à suivre un véhicule. Ensuite ils ont tous les deux commencé le test de suivi de trajectoire, chacun conduisant un des véhicules équipés. L'autoroute était la même que pour le test précédent. Les volontaires ont parcouru 64 km sans s'arrêter pendant environ 50 minutes. Puis ils ont effectué une seconde fois le test de suivi de véhicule. Les volontaires ont ensuite été ramenés au laboratoire où ils ont évalué leurs sensations subjectives, subi un prélèvement sanguin, et se sont pliés à nouveau à la batterie de tests. Tout au long des deux types de tests, le rythme cardiaque des volontaires a été enregistré.

Le test de suivi de trajectoire était le même que celui de l'étude précédente, excepté sa durée et la présence de circulation sur l'autoroute. Les volontaires avaient pour consigne de rouler à une vitesse constante de 95 km/h et de maintenir en permanence leur position latérale entre les deux bandes de la file de circulation située à droite. Ils avaient le droit de quitter leur position latérale uniquement s'ils étaient obligés de dépasser un véhicule plus lent roulant sur leur file. Les données du test standard ont été exploitées afin d'obtenir les mêmes critères de performance que dans l'étude précédente, c'est-à-dire la déviation standard de la position latérale, les écarts moyen et standard de vitesse, et l'écart angulaire standard du volant. Quant au test de suivi de véhicule, il sert à évaluer la capacité du conducteur à percevoir les changements de vitesse du véhicule qui le précède, ainsi que sa capacité de réaction afin de pouvoir conserver en permanence une distance de sécurité entre les deux véhicules. Au début du test, les

deux véhicules roulaient en tandem sur la file de droite à une vitesse de 100 km/h, la voiture suivie étant conduite par un moniteur de conduite et la voiture suiveuse par le volontaire. Ce dernier avait pour instruction de garder une distance de sécurité de 50 m, même si le premier véhicule modifiait sa vitesse. Après avoir roulé ainsi pendant une minute environ, le conducteur du premier véhicule a relâché la pédale d'accélérateur, réduisant sa vitesse à 80 km/h. Puis il a aussitôt accéléré, jusqu'à atteindre 100 km/h. Le temps nécessaire à une manoeuvre composée d'une décélération et d'une accélération était approximativement de 50 secondes. Au cours d'un test, six à huit manoeuvres ont pu être exécutées, selon l'intensité du trafic. Les variables dépendantes étaient le temps moyen de réaction du volontaire aux changements d'allure du véhicule suivi, la distance de sécurité moyenne et le coefficient de variation de la distance de sécurité au cours des manoeuvres.

Tous les volontaires ont pu effectuer cette série de tests sans problème particulier. Au cours du test standard de suivi de trajectoire les performances ont diminué avec l'augmentation de la dose de THC, ce qui est venu confirmer les résultats de l'étude précédente sur autoroute fermée à la circulation. La dose de 100 µg/kg a provoqué une augmentation légère, quoique presque significative, de la déviation standard moyenne de la position latérale. La dose de 200 µg/kg a provoqué une augmentation significative, dont la pertinence pratique est discutable. Quant à la dose de 300 µg/kg, elle a provoqué une augmentation importante qui pourrait être considérée comme pertinente pratiquement. Cependant cette augmentation n'est pas exceptionnelle si on la compare aux effets qui sont provoqués par de nombreux médicaments. Après avoir fumé, les volontaires ont roulé à une vitesse moyenne qui n'était que légèrement inférieure à celle atteinte avec un placebo, et très proche de la vitesse moyenne imposée.

Toujours dans le cas du test de suivi de véhicule, pour toutes les doses les volontaires ayant consommé le placebo ont gardé une distance de sécurité de 45 à 50 m. Les volontaires ont augmenté leur distance de sécurité de 8m, 6m et 3m respectivement pour les doses de TCH de 100, 200 et 300 µg/kg. Le fait que la différence entre drogue et placebo soit importante au départ et diminue avec l'augmentation de la dose est surprenant. Notre explication est que l'attention des volontaires était plus grande lors de la prise de la première dose, et qu'elle s'est atténuée au fur et à mesure de l'augmentation de la dose. Après consommation de marijuana, le temps de réaction aux variations de vitesse du véhicule suivi était plus important qu'avec un placebo. Mais plus la dose de THC administrée était importante, moins le temps de réaction a augmenté, comme pour la distance de sécurité. Cependant, l'augmentation du temps de réaction est en partie due à l'augmentation de la distance de sécurité. Un ajustement statistique a fait apparaître de plus faibles augmentations, non significatives, du temps de réaction après l'administration de marijuana, la plus forte augmentation ayant été observée après administration de la dose la plus faible de THC (0,32 s). La variabilité de la

distance de sécurité a donné des résultats similaires à ceux obtenus pour la distance de sécurité moyenne et le temps de réaction; la plus grande variabilité a été observée après consommation de la dose la plus faible.

Un objectif pratique important de cette étude était de savoir s'il serait possible de prévoir l'importance de la diminution des performances de conduite, que ce soit à partir de la mesure des concentrations plasmatiques de THC ou à partir des performances de conduite évaluées lors de contrôles. Ceux-ci pourraient être mis en place au bord de la route et testeraient les capacités de suivi de trajectoire ou la stabilité des mains et du positionnement des conducteurs. Ces résultats, comme de nombreux autres auparavant, montrent qu'aucune de ces mesures ne permet de prévoir avec précision quelles seront les performances réelles du conducteur sous l'effet du THC.

Le **Chapitre 8** est consacré à la troisième étude en conduite réelle prévue dans le programme de recherche. Cette étude est constituée de tests en zone urbaine à grande circulation. Seule la dose de 100 $\mu\text{g/kg}$ a été administrée, pour des raisons de logique et de sécurité. Cette dose a été administrée, de même qu'un placebo, à un groupe de fumeurs réguliers de marijuana. A titre comparatif on a administré une petite dose de marijuana, avec des placebo également, à un autre groupe composé de consommateurs d'alcool réguliers aimant consommer cette drogue occasionnellement. Ils ont ensuite tous été soumis au même test de conduite en ville. Chaque groupe était composé de seize volontaires chacun, comportant autant d'hommes que de femmes. Les volontaires du second groupe consommaient régulièrement de l'alcool, mais seulement occasionnellement de la marijuana. Les deux groupes se sont vus administrer de la vraie drogue et des placebo. La drogue a été administrée par dose de THC de 100 $\mu\text{g/kg}$. Le test de conduite a commencé 30 minutes après l'administration de la drogue. Quant à la dose d'alcool, elle a été calculée pour que les volontaires aient un taux d'alcoolémie de 0,5‰ au début du test, c'est-à-dire 45 minutes après avoir commencé à boire. La vraie drogue et les placebo ont été administrés en double aveugle et de façon alternée pour chacun des deux groupes.

Les tests de conduite ont tous eu lieu de jour, sur un trajet long de 17,5 km, à l'intérieur de la ville de Maastricht. Les volontaires ont tous conduit un même jour de la semaine, à la même heure, avec des circulations de densité forte, moyenne et faible. Pour cette étude deux méthodes d'analyse ont été employées. La première, dite 'molaire', consiste pour le moniteur de conduite faisant office de contrôleur de sécurité lors des tests à évaluer rétrospectivement les performances du conducteur à l'aide d'une échelle standard. La seconde méthode, dite 'moléculaire', nécessite la présence d'un observateur formé à cet effet. En appliquant des critères simples et précis, celui-ci note les réactions du conducteur à certains points prédéterminés du parcours. Immédiatement avant et après les tests de conduite, les volontaires ont subi des tests de stabilité des mains et de

perception temporelle, ainsi qu'un prélèvement sanguin, et ils ont dû répondre aux mêmes questionnaires subjectifs proposés dans les études précédentes.

L'étude a montré que par la méthode molaire une dose d'alcool modérée (un taux d'alcoolémie de 0,3‰) réduisait de façon significative, comparée au placebo, les performances de conduite en zone urbaine. L'alcool affecte plus particulièrement le maniement de la voiture et la réalisation des manoeuvres. En revanche la marijuana, administrée en doses de 100 µg/kg, n'a pas modifié de façon significative les performances moyennes mesurées suivant la méthode molaire. Cependant, suivant la méthode moléculaire les performances de conduite n'ont pas été affectées de façon significative, que ce soit par l'alcool ou par la marijuana, ce qui donne à penser que cette méthode est très peu sensible aux modifications provoquées par la drogue.

L'évaluation de la qualité de conduite par les volontaires a été différente de celle émise par l'observateur. Selon le moniteur, l'alcool a réduit les performances de conduite; mais les volontaires, eux, n'ont pas eu conscience. D'autres volontaires ont eu l'impression que la marijuana avait affecté leurs performances de conduite, alors que ce n'était pas le cas. Dans les deux groupes les volontaires ayant absorbé le placebo ont déclaré avoir éprouvé des difficultés à effectuer le test de conduite. Cependant, parmi les volontaires qui ont inhalé la vraie drogue seuls les volontaires consommateurs de marijuana ont déclaré avoir fourni des efforts bien plus importants. Ceci prouve que non seulement les consommateurs de marijuana étaient conscients de leur intoxication, mais qu'ils essayaient aussi de compenser cet état. Pour nous, ces conclusions sont importantes. Elles viennent confirmer à la fois la réputation des conducteurs ayant bu de l'alcool d'être beaucoup trop sûrs d'eux, et également l'hypothèse des chercheurs selon laquelle les conducteurs ayant fumé une faible dose de marijuana sont plus prudents et remettent plus facilement leurs capacités en question.

Les résultats des tests de performance réalisés en laboratoire ont eux aussi été différents pour l'alcool et pour la marijuana. Par comparaison avec le placebo, la stabilité des mains s'est détériorée avec le THC et s'est améliorée avec l'alcool. La différence entre les effets des deux types de drogue a été tout à fait significative, tant avant le test de conduite qu'après. La diminution des performances observée après absorption de THC a été à peu près la même que lors de l'étude précédente pour la même dose, montrant ainsi que les membres des nouveaux groupes présentaient une sensibilité équivalente à celle du groupe précédent. La production d'intervalles de temps n'a pas été affectée par l'alcool, en revanche le THC a réduit de façon importante la production d'intervalles, par comparaison avec le placebo.

On n'a pas trouvé de relation entre les concentrations de marijuana dans le plasma et les performances de conduite absolues, ni entre les concentrations plasmatiques et les variations observées selon que la vraie drogue ou le placebo a été administré. En ce qui concerne le THC, ces résultats viennent confirmer les

conclusions des études antérieures. Pour ce qui est de l'alcool les résultats sont assez surprenants, mais ils s'expliquent peut-être par la faible étendue des concentrations plasmatiques en éthanol en fonction des différents volontaires.

Au **Chapitre 9** nous concluons notre recherche en commentant de façon plus générale les résultats de notre programme de recherche. Nous terminons enfin par une liste de conclusions et recommandations. Ce chapitre commence par traiter la question de la dose de THC que les consommateurs de THC choisissent pour parvenir au bien-être. Nous soulevons plusieurs autres interrogations que nous argumentons ensuite, par exemple: comment les utilisateurs de marijuana ajustent-ils leur consommation de THC; quel est le rôle joué par la familiarisation avec cette drogue; quelle dose le fumeur aurait choisi si on lui avait donné de la marijuana bien plus concentrée. Nous prolongeons ensuite la discussion en analysant les différences qui existent entre les divers tests de conduite pour ce qui est de la nature du traitement de l'information requis (automatique ou dirigé), et en étudiant la pertinence de chaque type de traitement pour ce qui est de la sécurité routière.

Nous attirons ensuite à nouveau l'attention sur les effets du THC sur les performances de conduite. Les résultats des études que nous avons réalisées viennent corroborer les conclusions des tests sur simulateurs de conduite et circuit fermé réalisés auparavant. En effet, l'inhalation d'une dose de THC allant jusqu'à 300 µg/kg a sur les performances des effets négatifs importants, bien qu'ils ne soient pas dramatiques, liés à l'importance de la dose. Dans le cas du test de suivi de trajectoire, la déviation standard de la position latérale était la mesure la plus sensible permettant d'identifier les effets néfastes du THC. Ceci s'explique par le fait que le suivi de trajectoire est contrôlé principalement par un système automatique de traitement de l'information, qui ne dépend d'aucun moyen de contrôle conscient. Le processus est relativement peu sensible aux modifications de l'environnement, mais extrêmement sensible aux facteurs internes qui pourraient retarder le passage du flux d'information à travers le système. Le THC, ainsi que de nombreuses autres drogues, est un de ces facteurs. Lorsque ceux-ci interviennent dans le processus de réduction de la distance standard de la position latérale, l'individu ne peut pas faire grand chose pour y remédier. Dans le cas du suivi de véhicule et, dans une plus large mesure, de la conduite en ville, les performances de conduite dépendent plutôt d'un traitement de l'information dirigé, favorisant des mécanismes de compensation qui permettent de réduire ou même de supprimer totalement les diminutions de performances. Une autre conclusion importante découlant des études que nous avons réalisées est la suivante: la concentration plasmatique de THC et de THC-COOH mesurée dans un échantillon unique ne permet absolument pas de prévoir quoi que ce soit quant à la diminution des performances du conducteur.

Les effets de la marijuana sur les performances de conduite ont été comparés à ceux de nombreuses autres drogues. Il en est ressorti que les effets d'une dose

de THC n'excédant pas 300 $\mu\text{g/kg}$ ne dépassaient jamais les effets d'un taux d'alcoolémie de 0,8‰, et que ces effets n'étaient pas inhabituels du tout si l'on considère les effets de bon nombre de médicaments. Cependant, les effets du THC diffèrent qualitativement de beaucoup d'autres drogues, notamment l'alcool. Les présentes études ainsi que des études antérieures suggèrent que l'alcool favorise un comportement dangereux du conducteur alors que le THC entraîne une plus grande précaution, du moins au stade expérimental. Une autre caractéristique qualitative semble différencier le THC de bien d'autres types de drogues: sous son emprise de la drogue le conducteur aurait une plus grande capacité à compenser les effets néfastes du THC.

Il se trouve que la diminution des performances par le THC est plus importante en laboratoire que lors des tests en conduite réelle. Nous examinons donc plusieurs des raisons qui pourraient expliquer cette apparente incohérence. Premièrement, les moyens de commande des expérimentations en laboratoire font l'objet d'une grande simplification, si bien que le test peut sembler artificiel et affecter la motivation du volontaire. Deuxièmement, les tests en laboratoire n'offrent qu'un choix limité de manières de réagir pour le volontaire, ce qui limite les possibilités de compensation. Enfin, le volontaire possède un grand nombre de possibilités de compensation et c'est seulement en conditions réelles, ou avec des conditions très proches de la réalité, que l'on peut démontrer comment varient ces possibilités en fonction des effets de la drogue envisagée.

Cependant on peut facilement concevoir que dans certaines situations l'action de la marijuana puisse avoir des conséquences très dangereuses; par exemple des situations d'extrême urgence qui exigeraient du conducteur une capacité très importante de traitement d'informations, des trajets très longs et monotones, ou l'association au THC d'autres drogues, notamment d'alcool. Ces éventualités étant tout à fait envisageables, il conviendra de ne pas considérer ce mémoire comme une fin en soi. Cette recherche devrait plutôt servir quelques temps de point de départ pour d'autres recherches, permettant ainsi d'enrichir la connaissance que l'on a des effets du THC sur les performances de conduite.

ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Dissertation werden die Wirkungen des Marihuanarauchens auf die tatsächliche Fahrtüchtigkeit beschrieben. Sie enthält Überblicke über die allgemeinen Eigenschaften des Hauptbestandteils von Marihuana, Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC), und vorausgehende Untersuchungen über die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und Verkehrssicherheit. Außerdem wird ein Forschungsprogramm beschrieben, bestehend aus einer Labor- und drei Fahrstudien, in denen das Verhältnis Dosis-Wirkung in tatsächlichen, der Realität stufenweise angeglichenen Fahrsituationen gemessen wurde. Hauptziel war es, zu bestimmen, wieviel THC bei Steigerung der Dosis die Fahrtüchtigkeit beeinflusst und welche Auswirkungen dies auf die Verkehrssicherheit haben könnte. Außerdem sollte ermittelt werden, ob es möglich ist, Veränderungen der Fahrtüchtigkeit mit THC-Plasmakonzentrationen oder Plasmakonzentrationen seines hauptsächlichen (inaktiven) Metaboliten, der THC-Carbonsäure (THC-COOH), in Beziehung zu setzen. Eine Reihe von Fahrtests wurde ausgearbeitet, zu denen unter anderem das Einhalten einer konstanten Geschwindigkeit und einer gleichmäßigen Position zum Mittelstreifen bei ununterbrochenem Autobahnverkehr, dem Folgen eines voranfahrenden Fahrzeugs bei unterschiedlichen Geschwindigkeiten auf der Autobahn, sowie ein Fahren im Stadtverkehr gehörte. Mit diesen Fahrtests sollte bestimmt werden, ob bei allen Versuchspersonen ähnliche Veränderungen der Fahrtüchtigkeit unter Einfluß von THC auftreten, wodurch auf eine allgemeine Wirkung von Drogen auf die Fahrtüchtigkeit geschlossen werden könnte.

Die **Kapitel 1 und 2** enthalten die Begründung für die Dissertation beziehungsweise einen allgemeinen Überblick über Cannabis. Anschließend werden die Geschichte des Cannabiskonsums, die gegenwärtig bevorzugten Anwendungsformen, Chemie und Pharmakologie, akute und chronische Wirkungen sowie therapeutische Anwendungen erörtert.

Kapitel 3 bezieht sich auf fachspezifische Literatur über die Auswirkungen von Cannabis auf das Führen von Fahrzeugen. Epidemische Untersuchungen zeigen, daß Menschen nach dem Genuß von Cannabis Auto fahren und daß an Unfällen beteiligte Fahrer vorher oft die Droge genommen haben. Die Resultate

sind jedoch besonders wegen der großen Zahl der Fälle nicht überzeugend, bei denen auch Alkohol im Spiel war, und auch, weil keine geeigneten Kontrollgruppen vorhanden waren. Das Maß, in dem Cannabis als Ursache von Verkehrsunfällen beiträgt, bleibt unklar. Ergebnisse aus Experimenten mit Fahrsimulatoren sowie aus Versuchen auf abgesperrten Strecken verdeutlichen, daß THC in einmalig inhalierten Dosierungen bis zu ungefähr 250 µg/kg nur geringe Auswirkung auf die Fahrtüchtigkeit hat, sicherlich aber weniger als eine Blutalkoholkonzentration (BAK) von 0,8–1,0‰. Im Gegensatz dazu haben Laborversuche wiederholt ergeben, daß eine Leistungsver schlechterung eintritt, nach dem so geringe Dosierungen wie 40 µg/kg inhaliert wurden. Die Beeinträchtigung wird nach Dosierungen von 100–200 µg/kg größer und hält länger an. Die Wirkungen von THC beeinflussten besonders die Leistungsfähigkeit in Experimenten zum Halten der Spur, zur geteilten Aufmerksamkeit sowie zur Wachsamkeit.

In **Kapitel 4** wird das Programm einer Labor- und dreier Fahrstudien beschrieben sowie bestimmte Voraussetzungen, die bei allen Experimenten gleich waren. Dabei handelte es sich um die Einhaltung von moralischen und gesetzlichen Normen, die Anwerbung von Versuchspersonen, Marihuana-Zigaretten und Rauchverfahren, Überprüfung des Konsums von anderen illegalen Drogen und Alkohol während der Tests, sowie Verfahren für Blutproben und quantitative Analysen. Die an allen Studien beteiligten Versuchspersonen waren Cannabis-Gelegenheitsraucher, d.h. sie rauchen Marihuana oder Haschisch mehr als einmal im Monat, aber nicht täglich. Alle Personen waren gesund, zwischen 21 und 40 Jahre alt, hatten normales Gewicht und verfügten über binokulare Sehkraft; alle besaßen eine gültige Fahrerlaubnis. Die Versuchspersonen wurden auf jeder Versuchsfahrt von einem geprüften Fahrlehrer begleitet. Die Versuchsfahrzeuge waren für eventuell auftretende Notfälle mit zusätzlichen Kontrollsystemen ausgerüstet. Marihuana- sowie Placebo-Marihuana-Zigaretten wurden vom U.S. National Institute on Drug Abuse zur Verfügung gestellt.

Kapitel 5 enthält die Ergebnisse der Laborstudie. Unter strenger medizinischer Überwachung wurde in einem Krankenhaus die Studie zur Ermittlung der THC-Dosierungen durchgeführt, die Gelegenheitsraucher von Marihuana wahrscheinlich vor dem Fahren eines Wagens konsumieren. Es nahmen vierundzwanzig Versuchspersonen teil, zwölf Männer und zwölf Frauen. Sie durften bis zu drei Marihuana-Zigaretten rauchen, um die von ihnen gewünschte psychologische Wirkung zu erzielen. Die Zigaretten wurden auf die von den Versuchspersonen bevorzugte Art durch eine Spitze aus Plastik geraucht. Einzige Bedingung war, daß ununterbrochen für eine Zeitraum von nicht mehr als 15 Minuten geraucht wurde. Nachdem die Personen freiwillig das Rauchen beendeten, wurden die Zigaretten sorgfältig ausgemacht und für eine anschließende gravimetrische Bestimmung des konsumierten THCs aufbewahrt. Sechs Personen rauchten eine Zigarette, dreizehn rauchten zwei und vier Personen rauchten drei Zigaretten. Die durchschnittliche Menge des konsumierten THC betrug 20,8 mg; unter

Berücksichtigung des Körpergewichts lag sie bei 308 $\mu\text{g}/\text{kg}$. In bezug auf die, dem Körpergewicht angegliche Dosis wurden zwischen Frauen und Männern sowie zwischen Personen, die häufig rauchen, und Gelegenheitskonsumenten keine besonderen Unterschiede festgestellt. Es wurde beschlossen, die maximale Dosis für die anschließenden Experimente zur Fahrtüchtigkeit auf 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ festzusetzen, was erheblich über den Dosierungen liegt, die Versuchspersonen normalerweise bei experimentellen Studien erhalten (normal sind 100-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ THC).

Die Studie bot die Möglichkeit, wertvolle Informationen über die Pharmakokinetik von THC und seine pharmakodynamische Auswirkung nach dem Rauchen von Marihuana zu erhalten. Wiederholt wurden Blutproben genommen, um die Plasmakonzentration von THC und THC-COOH zu messen. Die Versuchspersonen durchliefen wiederholt bestimmte einfache Laborversuche, schätzten ihren Rauschzustand ein und erklärten ihre Bereitschaft, in einigen besonders spezifizierten Stresssituationen zu fahren, wobei die Herzfrequenz gemessen wurde. Zweites Ziel der Laborstudie war es, die genaueren Beziehungen zwischen [THC] bzw. [THC-COOH] und den Veränderungen in den anderen physiologischen, leistungsbezogenen oder subjektiven Variablen zu untersuchen. Andere Ergebnisse aus der Laborstudie zeigten, daß der wahrgenommene Rauschzustand und die Herzfrequenz sehr sensible Parameter für die Messung der Marihuana-Intoxikation sind, was frühere Resultate bestätigt. Eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit in den Laborversuchen wurde zum Zeitpunkt des emotionalen Höhepunkts der Versuchspersonen festgestellt, im allgemeinen aber löst sich eine objektive Beeinträchtigung schneller auf als die von ihr hervorgerufenen Emotionen selbst.

Die erste Fahrstudie, die in **Kapitel 6** beschrieben wird, wurde auf einer für den übrigen Verkehr gesperrten Autobahn durchgeführt. Ein Ziel der Studie war es, festzustellen, ob es ungefährlich wäre, die Studie auf einer normalen Autobahn bei normalem Verkehr zu wiederholen. Das zweite Ziel bestand darin, das Verhältnis von Dosis und Wirkung zwischen der inhalierten THC-Dosis und der Fahrtüchtigkeit zu bestimmen. Die Versuchspersonen waren die gleichen zwölf Frauen und zwölf Männer, die auch schon an der Laborstudie teilgenommen hatten. Ihnen wurden zu verschiedenen Gelegenheiten THC-Dosierungen von 0, 100, 200 und 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ verabreicht. Die Behandlungen erfolgten doppelblind und in ausgleichender Reihenfolge. Die Versuchspersonen legten jedesmal einen Test zum Halten der Spur ab, der 40 Minuten nach der Beendigung des Rauchens begann und eine Stunde später wiederholt wurde. Der Versuch, der von O'Hanlon *u.a.* (1982, 1986) entwickelt und genormt wurde, umfaßt das Einhalten einer konstanten Geschwindigkeit von 90 km/h bei einem gleichmäßigen Abstand zwischen den Markierungen der Fahrspur. Die Versuchspersonen fuhren 22 km auf einer Autobahn und wurden von einem geprüften Fahrlehrer begleitet. Dieser war für die ständige Sicherheit verantwortlich und konnte, wenn nötig, durch zusätzliche Kontrollsysteme im Fahrzeug eingreifen. Die wesentliche Haupt-

variable war die Normabweichung von der parallelen Position zu den Fahrspurbegrenzungen (im folgenden: SDLP, standard deviation of lateral position), die sich als sowohl höchst abhängig von als auch sehr empfindlich für den Einfluß von sedativen Arzneimitteln und Alkohol erwiesen hat. Andere wesentliche Variablen waren die durchschnittliche Geschwindigkeit sowie Normabweichungen von der mittleren Geschwindigkeit und dem Lenkrad-Winkel. Vor jedem Fahrversuch wurden Blutproben entnommen; nach Beendigung des Versuchs wurde die Leistungsfähigkeit beim genauen Spurhalten und in Versuchen zum Ruhighalten der Hand gemessen, sowie Herzfrequenz und Blutdruck. Wiederholt mußten Fragebögen zur Einschätzung des Rauschgefühls und anderen subjektiven Emotionen ausgefüllt werden.

Alle Versuchspersonen wollten und konnten die Versuche ohne große Schwierigkeiten ausführen. Die Studie zeigte, daß Marihuana die Fahrtüchtigkeit beeinträchtigt, was durch ein Ansteigen des Parameters SDLP gemessen wurde. Im Vergleich zum Placebo beeinflussten alle drei Dosierungen des THC die SDLP entscheidend. Die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit nach dem Marihuanakonsum hielt fast unverändert noch zwei Stunden an, während die Drogenkonzentration im Plasma, der wahrgenommene Rauschzustand und der Anstieg der Herzfrequenz abgenommen hatten. Die Wirkung von Marihuana auf die SDLP wurde mit der von Alkohol verglichen, die von Louwerens *u.a.* (1985, 1987) in einer sehr ähnlichen Studie untersucht wurde. Dabei ergab sich, daß die Wirkungen von THC auf die SDLP gleich denen der Blutalkoholkonzentration (BAK) in einem Bereich von 0,3-0,7‰ waren. Andere Parameter zur Feststellung der Fahrtüchtigkeit wurden von THC kaum beeinflusst. Innerhalb der Gruppe waren die Wechselbeziehungen zwischen den Plasmakonzentrationen der Droge und der Fahrtüchtigkeit nach jeder Dosis im wesentlichen gleich null. Also kann von den vorhandenen Plasmakonzentrationen von THC bzw. THC-COOH nicht auf das Maß der Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit geschlossen werden. Die Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit wurde auch nicht zu der Leistungsfähigkeit in den Laborversuchen in Beziehung gesetzt. Die festgestellte Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit und das Verhalten der Versuchspersonen zeigte, daß ein normaler Schutz zur Gewährleistung der Sicherheit bei weiteren Versuchen ausreichen würde. Daraufhin wurde beschlossen, diese Studie auf einer normalen Autobahn bei normalem Verkehr zu wiederholen.

Die in **Kapitel 7** beschriebene zweite Studie wurde durchgeführt, um der Realität näher zu kommen, als dies bei der ersten möglich war. Die Versuche wurden nun auf einer Autobahn mit normalem Verkehr durchgeführt. Hauptziel dieser Studie war es, die Beziehung zwischen der inhalierten THC-Dosis und den Abweichungen von der parallelen Position in einem genormten Versuch zum Spurhalten zu bestätigen. Als zweites Ziel sollte in einem anderen Fahrversuch die Leistungsfähigkeit beim Folgen eines anderen Wagens gemessen werden. Und drittens sollten die Bemühungen fortgesetzt werden, die Plasmakonzentrationen

von THC und THC-COOH mit der Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit, wie sie in beiden Versuchen gemessen wurde, miteinander in Beziehung zu setzen.

Eine neue Gruppe von sechzehn Versuchspersonen (acht Männer und acht Frauen) nahm an dieser Studie teil. Bei der Erstellung der vorliegenden Studie wurde ein vorsichtiger Ansatz gewählt, um die strengsten Erfordernisse an die Sicherheit zu gewährleisten. Das heißt, die Studie wurde auf der Basis einer ansteigenden Serie von Dosierungen durchgeführt, wobei im Doppelblindversuch sowohl die wirksame Droge als auch die Placebos in jeder Größenordnung der drei THC-Dosierungen verabreicht wurden. Die THC-Dosierungen waren die gleichen wie die in der ersten Studie, nämlich 100, 200 und 300 µg/kg. Die Zigaretten konnten von den Versuchspersonen in keinem Versuchsstadium voneinander unterschieden werden und wurden in einer von der Versuchsperson bevorzugten Art durch eine Spitze aus Plastik innerhalb einer Zeit von 10 Minuten geraucht. Wenn eine Versuchsperson auf eine niedrige Dosis unakzeptabel reagiert hätte, wäre es ihr nicht erlaubt worden, eine höhere Dosis einzunehmen.

Immer zwei Versuchspersonen beendeten das Rauchen zu gleicher Zeit. Dreißig Minuten nach Beginn des Rauchens durchliefen die Versuchspersonen eine Reihe von Laborversuchen ('tracking', Versuche zum Ruhighalten der Hand und zur Körperkontrolle), gaben eine Blutprobe ab und schätzten ihren Rauschzustand und andere subjektive Emotionen ein. Sie wurden dann zu einem Autobahnabschnitt gebracht, auf dem die Fahrversuche stattfanden. Zwei mit Instrumenten bestückte Fahrzeuge standen zur Verfügung. Die Versuchspersonen legten den Test zum Folgen eines voranfahrenden Fahrzeugs auf einem 16 km langen Teilstück der Autobahn in ungefähr zwölf Minuten ab. Nach der Beendigung dieses Versuchs begannen beide Versuchspersonen mit dem Test zum Spurhalten in gesonderten, mit Instrumenten versehenen Wagen. Das zu befahrende Teilstück der Autobahn war das gleiche wie bei dem ersten Test. Die Versuchspersonen fuhren ohne Anhalten 64 km in ungefähr 50 Minuten. Nach Beendigung dieses Versuchs nahmen beide Teilnehmer wieder an dem Versuch zum Folgen eines anderen Wagens teil. Anschließend wurden sie wieder zum Labor gebracht, wo sie ihre persönlichen Emotionen einschätzten, eine Blutprobe abgaben und erneut die obige Reihe von Versuchen durchliefen. Bei beiden Fahrversuchen wurde die Herzfrequenz der Versuchspersonen ununterbrochen aufgezeichnet.

Der Versuch zum Spurhalten war mit Ausnahme seiner Dauer und der Anwesenheit von anderem Verkehr der gleiche wie in der vorhergehenden Studie. Die Versuchspersonen wurden instruiert, eine konstante Geschwindigkeit von 95 km/h sowie auf der rechten Fahrbahn eine gleichmäßige parallele Position zum Mittelstreifen zu halten. Eine Abweichung wurde ihnen nur dann gestattet, wenn es nötig sein würde, ein sich auf der gleichen Spur befindendes langsames Fahrzeug zu überholen. Die Daten aus dem Standardversuch wurden

analysiert, um die gleichen Leistungsparameter wie in der vorherigen Studie zu erhalten, d.h. SDLP, durchschnittliche Geschwindigkeit und Normabweichungen von der mittleren Geschwindigkeit sowie Abweichungen vom Lenkrad-Winkel. Der Test zum Folgen eines Fahrzeugs mißt die Fähigkeit des Fahrers, Veränderungen in der Geschwindigkeit eines voranfahrenden Fahrzeugs wahrzunehmen und entsprechend so zu reagieren, daß ein gleichmäßiges Fahren gewährleistet ist. Er begann, als das vorausfahrende und das nachfolgende Fahrzeug, das jeweils von einem der Fahrlehrer und der Testperson gefahren wurde, hintereinander auf der Spur für den langsameren Verkehr mit einer Geschwindigkeit von 100 km/h fuhren. Die Versuchsperson sollte einen Abstand von 50 Metern halten, wie auch immer sich die Geschwindigkeit des vorausfahrenden Fahrzeuges ändern würde. Nach dem auf diese Weise ungefähr eine Minute lang gefahren wurde, nahm der Fahrer des vorausfahrenden Fahrzeugs den Fuß vom Gaspedal, so daß die Geschwindigkeit des Wagens auf 80 km/h sank. Direkt anschließend beschleunigte er auf 100 km/h. Die Geschwindigkeitsreduzierung sowie die folgende Beschleunigung nahmen annähernd 50 Sekunden in Anspruch; sechs bis acht solche Manöver wurden je nach Verkehrslage in einem Versuch durchgeführt. Die durchschnittliche Reaktionszeit der Versuchspersonen auf die Bewegungen des vorausfahrenden Fahrzeug, der durchschnittliche Abstand und der Variationskoeffizient des Abstands während der Manöver wurden als die wesentlichen Variablen gemessen.

Alle Versuchspersonen konnten die Testreihe beenden, ohne irgendeine unglückliche Reaktion beim Fahren zu zeigen. Die Leistungsfähigkeit beim Spurhalten im Standardversuch wurde von der jeweiligen THC-Dosis beeinträchtigt und bestätigte die Ergebnisse der vorherigen, auf einem abgesperrten Teilstück der Autobahn abgehaltenen Untersuchung. Die 100 µg/kg Dosis rief eine leichte Erhöhung der durchschnittlichen SDLP hervor, wenngleich sie auch kaum von Bedeutung war. Die 200 µg/kg Dosis bewirkte eine deutliche Erhöhung von jedoch zweifelhafter praktischer Relevanz. Die 300 µg/kg Dosis produzierte eine bedeutende Erhöhung der SDLP, die als für die Praxis relevant betrachtet werden muß, jedoch nur durchschnittlich im Vergleich zu ähnlichen festgestellten Wirkungen vieler anderer Arzneimittel ist. Die im nachfolgenden Wagen fahrenden Versuchspersonen, die Marihuana geraucht hatten, fuhren mit einer durchschnittlichen Geschwindigkeit, die nur etwas niedriger lag als nach Verabreichung der Placebos und sehr nahe an vorgeschriebenen Grenze lag.

Im Versuch zum Folgen eines Wagens unter Placebo-Bedingungen hielten die Versuchspersonen einen Abstand von 45-50 Metern ein. Unter entsprechenden THC-Bedingungen von 100, 200 beziehungsweise 300 µg/kg verlängerten sie den durchschnittlichen Abstand um 8, 6 und 2 Meter. Der anfängliche große Unterschied zwischen der Leistungsfähigkeit bei der Droge und dem Placebo und der anschließender Rückgang ist ein erstaunliches Ergebnis. Unsere Erklärung für diese Beobachtung ist, daß die Vorsicht der Versuchspersonen am größten war,

als sie den Test unter dem Einfluß von THC zum ersten Mal ablegten, und daß die Vorsicht nachher immer weiter abnahm. Die Reaktionszeiten in bezug auf die Geschwindigkeitsveränderungen des vorausfahrenden Fahrzeugs erhöhten sich im Vergleich zum Placebo nach einer Einnahme von THC. Die verabreichte THC-Dosis war umgekehrt proportional zur Veränderung in der Reaktionszeit, wie sie es beim Abstandhalten war. Die verlängerten Reaktionszeiten waren jedoch teilweise auf einen größeren Abstand zurückzuführen. Die statistische Angleichung dieser verwirrenden Tatsache führte zu kleinerem und unbedeutendem Anstiegen der Reaktionszeit nach Marihuanagenuß; die größte Beeinträchtigung im ersten Test (0,32 s) wurde bei der geringsten THC-Dosis festgestellt. Die Veränderungen beim Abstandhalten folgten einem ähnlichen Muster wie bei dem durchschnittlichen Abstandhalten und der Reaktionszeit; die größte Beeinträchtigung wurde nach der geringsten Dosis festgestellt.

Ein wichtiges praktisches Ziel dieser Studie war es, zu bestimmen, ob gewisse Grade in der Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit genau vorausbestimmt werden können, und zwar entweder durch ein Messen der THC-Konzentration im Plasma oder durch ein Messen der Leistungsfähigkeit in entsprechenden 'Nüchternheitstest' auf der Straße zur Feststellung der Fähigkeit des 'trackings', oder der Hand- und Körperbeherrschung. Wie andere Untersuchungen bereits gezeigt haben, verdeutlichen die Ergebnisse, daß sich durch keine dieser Untersuchungen die Veränderungen der tatsächlichen Fahrleistung unter dem Einfluß von THC genau voraussagen lassen.

Das Programm ging dann zum dritte Fahrversuch über, der in **Kapitel 8** beschrieben wird, und bei dem die betreffenden Tests in dichtem Stadtverkehr durchgeführt wurden. Aus logischen und sicherheitstechnischen Gründen wurde die THC-Dosis auf 100 µg/kg beschränkt. Diese Dosis wurde zusammen mit Placebos einer Gruppe von regelmäßigen Cannabiskonsumenten verabreicht. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde einer anderen Gruppe von regelmäßig Alkohol konsumierenden Personen neben Placebos eine bescheidene Dosis der von ihnen bevorzugten Droge gegeben, bevor mit ihnen der gleiche Test zur Fahrt im Stadtverkehr durchgeführt wurde. Zwei Gruppen von jeweils sechzehn neuen Versuchspersonen, die zu gleichen Teilen aus Männern und Frauen bestanden, nahmen daran teil. Die Personen der Alkohol-Gruppe nahmen regelmäßig Alkohol, aber kein Marihuana. Beide Gruppen erhielten bei verschiedenen Gelegenheiten die aktive Droge bzw. Placebos. Aktives Marihuana wurde verabreicht, um eine Dosis von 100 µg/kg zu erreichen. Der Fahrversuch begann 30 Minuten nach dem Rauchen. Die Alkohol-Dosis wurde so gewählt, daß sie eine BAK Annäherung von 0,5‰ hervorrief, wenn der Fahrversuch 45 Minuten nach Beendigung des Trinkens stattfand. Die wirksame Droge und die Placebos wurden in einem Doppelblindversuch verabreicht und gleichgewichtig in jeder Gruppe verteilt.

Die Fahrversuche wurden bei Tageslicht auf einer ununterbrochenen Strecke von 17,5 km innerhalb der Stadtgrenzen der niederländischen Stadt Maastricht durchgeführt. Die Versuchspersonen machten ihre Fahrten mit der aktiven Droge sowie mit den Placebos bei starkem, mittlerem und wenig Verkehr am gleichen Wochentag zur gleichen Tageszeit. Für die vorliegende Studie wurden zwei Beurteilungsmethoden entwickelt. Bei der ersten, der 'molaren' Methode, mußte der Fahrlehrer während der Tests als Sicherheitskontrollleur fungieren, um die Leistung des Fahrers anschließend mittels einer Standardtabelle einzuschätzen. Die zweite, eher 'molekulare' Methode, beinhaltete den Einsatz eines besonders geschulten Beobachters, der einfache und strenge Kriterien anwandte, um festzuhalten, ob der Fahrer jeweils eine Reihe von erkennbaren Reaktionen an vorbestimmten Stellen der ausgewählten Strecke machte oder auch nicht. Direkt vor und nach den Fahrttests machten die Versuchspersonen Versuche zur Handbeherrschung und Zeitwahrnehmung, gaben eine Blutprobe ab und mußten die gleichen Fragebögen wie in den vorangegangenen Studien ausfüllen.

Die Studie zeigte, daß eine geringe Dosis Alkohol ($BAK=0,3\%$) eine bedeutende Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit im Stadtverkehr hervorrief, wie auch bei der molaren Methode im Vergleich zum Placebo festgestellt wurde. Um genauer zu sein, der Alkohol verschlechterte die Fähigkeit, mit dem Wagen umzugehen und Fahrmanöver auszuführen. Marihuana hingegen, das in einer Dosis von 100 $\mu\text{g/kg}$ verabreicht wurde, beeinflusste die durchschnittliche Fahrtüchtigkeit unerheblich, wie mit dieser Methode bewiesen wurde. Weder Alkohol noch Marihuana beeinflussten die in der molekularen Methode gemessenen Daten zur Fahrleistung maßgeblich, was andeutet, daß sie für von Drogen hervorgerufene Veränderungen relativ unempfindlich ist.

Die Beurteilung der Fahrleistung durch die Versuchspersonen unterschied sich von der des Beobachters. Dem Fahrlehrer zufolge beeinträchtigte Alkohol die Fahrleistung, was die Versuchspersonen aber nicht wahrnahmen; Marihuana hatte keine negativen Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit, die Versuchspersonen selbst aber empfanden sie als beeinträchtigt. Beide Gruppen berichteten über das gleiche Maß an Anstrengung, den an das Placebo anschließenden Fahrversuch zu bewältigen. Jedoch nur Personen aus der Marihuana-Gruppe zeigten bedeutend höhere Anstrengungen nach Verabreichung der aktiven Droge. Es lag also ein Beweis dafür vor, daß sich die Versuchspersonen der Marihuana-Gruppe ihrer Intoxikation nicht bewußt waren, aber gleichzeitig versuchten, sie zu kompensieren. Dies scheinen wichtige Beobachtungen zu sein. Beide unterstützen sie die allgemeine Ansicht, daß Autofahrer nach Alkoholgenuß übertrieben selbstsicher werden, sowie den Verdacht der Forscher, daß Personen nach einer niedrigen Dosis THC durch Marihuanakonsum dagegen vorsichtiger und selbstkritischer werden.

Die Labortests zur Leistungsfähigkeit machen bei den Wirkungen der Droge Unterschiede. Die Handbeherrschung wurde im Vergleich zum Placebo nach

einer THC-Dosis beeinträchtigt und nach Alkohol verbessert. Die Beeinträchtigung nach THC lag in dem gleichen Maß vor wie die, von der gleichen Dosis hervorgerufene Beeinträchtigung in der ersten Studie, was auf ein gleiches Maß an Sensibilität in der jetzigen und der vorherigen Gruppe hindeutet. Eine Produktion von Zeitintervallen wurde von Alkohol nicht beeinflusst, aber THC verkürzte im Vergleich zum Placebo die Intervallproduktion erheblich.

Die Drogenkonzentrationen im Plasma wurden weder in Beziehung zu den Angaben zur absoluten Fahrleistung gesetzt noch zu den Veränderungen, die beim Wechsel vom Placebo zur Droge auftraten. In bezug auf THC bestätigen diese Ergebnisse die Resultate aus vorangehenden Studien. Im Falle von Alkohol sind sie leicht überraschend, könnten aber auf begrenzte, unterschiedliche Ethanolkonzentrationen im Plasma von verschiedenen Versuchspersonen zurückgeführt werden.

Kapitel 9 beschließt den Bericht mit einer allgemeinen Erörterung der Ergebnisse des Programms und endet mit einer Reihe von Schlußfolgerungen und Empfehlungen. Es beginnt mit einer Darlegung über die THC-Dosis, die Marihuanaraucher zur Erzeugung des gewünschten Rauschzustands im allgemeinen bevorzugen. Verschiedene Fragen werden gestellt und erörtert, so z.B. wie regulieren Personen ihren THC-Konsum; welche Rolle spielt eine Gewöhnung an die Droge; wie wäre die bevorzugte Dosis gewesen, wenn Marihuana mit einer viel höheren Wirksamkeit geraucht worden wäre. Die Erörterung fährt dann mit einer Beschreibung der Unterschiede zwischen den Fahrversuchen fort, und zwar in bezug auf die Art der Informationserzeugung, die jeder Tests erfordert, automatisch oder kontrolliert, und die jeweilige Bedeutung für die Verkehrssicherheit.

Weiterhin richtet sich die Aufmerksamkeit auf die Auswirkungen von THC auf die Fahrtüchtigkeit. Die Ergebnisse der Studien bestätigen die Resultate aus den vorangehenden Tests in der Fahrsimulation und auf der abgesperrten Strecke, indem sie aufzeigen, daß THC in einmalig inhalierter Dosis von bis zu 300 µg/kg deutliche, aber nicht dramatische dosisabhängige beeinträchtigende Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit hat. Die Abweichung vom Mittelstreifen (SDLP) beim Test zum Spurhalten war der empfindlichste Parameter für das Erkennen der negativen Wirkungen von THC, und zwar aus dem Grund, daß das Spurhalten in erster Linie von einem automatischen Informationserzeugungssystem kontrolliert wird, daß außerhalb der bewußten Kontrolle arbeitet. Der Prozeß ist relativ unzugänglich für äußere Veränderungen, aber reagiert sehr empfindlich auf innere Faktoren, die den Informationsfluß innerhalb des Systems verzögern. THC und viele andere Drogen gehören zu diesen Faktoren. Wenn sie den Prozeß stören, beeinflusst das die SDLP negativ. Es gibt dann wenig, was die betroffenen Personen durch Kompensation tun können, um die ursprüngliche Situation wiederherzustellen. Die Leistungsfähigkeit beim Folgen eines Wagens und, in größerem Ausmaße, die Leistungsfähigkeit im Stadtverkehr hängt mehr von einem kontrol-

lierten Informationsprozeß ab und ist deshalb eher zugänglich für kompensierende Mechanismen, die die Beeinträchtigungen abmildern oder sie ganz verschwinden lassen. Eine weitere wichtige Schlußfolgerung der vorliegenden Studie ist, daß man aufgrund der Plasmakonzentration von THC und THC-COOH, die aus einer einzigen Probe bestimmt wurde, unmöglich etwas über die Beeinträchtigung des Fahrers sagen kann.

Die Auswirkungen von Marihuana auf die Fahrtüchtigkeit wurden mit denen anderer Arzneimitteln und Alkohol verglichen. Es wurde gefolgert, daß die Wirkungen von THC nach Dosierungen von mehr als 300 µg/kg nie die von Alkohol in einer BAK von 0,8‰ übersteigen, und im Vergleich zu vielen Arzneimitteln keinesfalls unüblich waren. Dennoch unterscheiden sich die Wirkungen von THC qualitativ von vielen anderen Drogen. Erkenntnisse aus der vorliegenden und aus früheren Studien legen den Schluß nahe, daß, zumindest in Experimenten, Alkohol eine riskantere Fahrweise, THC jedoch eine größere Vorsicht zur Folge hat. THC scheint sich auch auf eine andere Art qualitativ von anderen Drogen zu unterscheiden: Die Konsumenten scheinen eher dazu fähig zu sein, die ungünstigen Wirkungen beim Fahren unter Drogeneinfluß zu kompensieren.

Es scheint, daß THC die Fahrtüchtigkeit eher in den Laborversuchen als in den tatsächlichen Fahrexperimenten beeinflusst. Verschiedene, diese offensichtliche Diskrepanz eventuell erklärende Gründe wurden besprochen. Erstens werden die Laborversuche experimentell durch drastische Vereinfachungen kontrolliert, was die Motivation einer Versuchsperson, den Test zu bestehen, beeinflussen könnte, weil ihr der Test 'unrealistisch' erscheint. Zweitens läßt die Beschränkung der Reaktionsmöglichkeiten in den Laborversuchen zur Fahrtüchtigkeit weniger Möglichkeiten zur Kompensation. Und schließlich besitzen die Versuchspersonen, nachdem sie Fahren gelernt haben, solche Fähigkeiten in Hülle und Fülle, und es kann nur aufgezeigt werden, wie sie bei der wirklichen Aufgabe unter Drogeneinfluß variieren, bzw. nur eine sehr nahe Annäherung daran.

Man kann sich jedoch leicht Situationen vorstellen, in denen der Einfluß von gerauchtem Marihuana eine darüber hinausgehende gefährliche Wirkung haben könnte, d.h. Notsituationen, die große Anforderungen an die Fähigkeit des Fahrers stellen, Informationen zu verarbeiten; längeres monotones Fahren; und die Einnahme von THC in Verbindung mit anderen Drogen, besonders Alkohol. Weil diese Möglichkeiten der Wirklichkeit entsprechen, sollte diese Dissertation nicht als Schlußwort betrachtet werden. Sie sollte jedoch als Ausgangspunkt für nachfolgende Studien eingesetzt werden, die das Bild der Wirkung von THC auf die Fahrtüchtigkeit schließlich vervollständigen.