

rogensäure und Kaffeesäure waren in den ruhenden Samen nicht vorhanden, traten aber beim Keimen auf und waren schon vor dem Ergrünen der Keimblätter in diesen sowie in der Wurzel und im Hypokotyl nachzuweisen. In älteren Pflanzen treten beide Säuren in den Blättern regelmäßig auf. Wie in einem Vorversuch nach der von *Cartwright* und *Roberts* [1] beschriebenen papierchromatographischen Methode festgestellt werden konnte, scheinen auch Chinasäure und Shikimisäure zu dem Zeitpunkt aufzutreten, in dem Arbutin neubildet wird.

Zusammenfassung

In ruhenden Birnensamen ließ sich Arbutin nachweisen. Es tritt noch vor dem Ergrünen der Keimblätter in diesen sowie in der Wurzel und im Hypo-

kotyl auf und findet sich in einem späteren Stadium besonders im Hypokotyl und in den Keimblättern angereichert. In keimenden Samen ließen sich außerdem Chlorogensäure und Kaffeesäure nachweisen, die in ruhenden Birnensamen nicht enthalten waren.

Literatur

- 1 Cartwright, R. A., und E. A. H. Roberts, Chem. and Ind. 1955, 230.
- 2 Danner, H., Botan. Arch. 41, 168 (1940)
- 3 Friedrich, H., Pharmazie 9, 138, 240 (1954)
- 4 Friedrich, H., Pharmazie 12, 831 (1957)
- 5 Kröger, Charlotte, Pharmazie 6, 211, 355, 603 (1951)
- 6 Wagner, G., und M. Böhm, Pharmazie 12, 363 (1957)

Eingegangen am 18. August 1957

Dr. rer. nat. habil. H. Friedrich
Gatersleben über Aschersleben

Aus dem Hygienischen und Epidemiologischen Institut Universitatis Palackianae Olomucensis
(Direktor: Professor Dr. Sc. J. Kabelík)

Hanf (*Cannabis sativa*) – Antibiotisches Heilmittel

2. Mitteilung: Methodik und Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen und vorläufige klinische Erfahrungen

Von Z. KREJČÍ

Einleitung

Im Rahmen einer systematisch durchgeführten Erforschung der mitteleuropäischen Flora auf antibakteriell wirkende Inhaltsstoffe [17] wurden mehr als 3000 Arten verschiedener Pflanzen studiert. So gelangten wir, wie in der 1. Mitteilung [18] bereits ausgeführt worden ist, unter anderem auch auf indischen Hanf (*Cannabis sativa* var. *indica*), der eingehend untersucht wurde. Die Feststellung der antibakteriellen Wirkung des Hanfextraktes — der Nachweis wurde bereits vor einigen Jahren an unserer Anstalt [21] erbracht — hatte die Veröffentlichung einer ganzen Reihe von Arbeiten aus verschiedenen Instituten und Kliniken [14, 19, 23, 24, 28, 35, 39] zur Folge. Das Interesse der Kliniker an diesen Wirkstoffen wurde durch die sehr guten Erfahrungen, die mit antibakteriell wirkenden, aus verschiedenen Pflanzen isolierten Substanzen gemacht wurden, bestärkt. Diesbezügliche Angaben sind in der Weltliteratur, vor allem in der sowjetischen, zu finden [5—7, 9, 15, 16, 20, 26, 27, 29, 33, 34, 37, 42—44].

Die vorläufigen Ergebnisse unserer Untersuchungen sind bereits im Jahre 1951 in *Lékařské listy* [22] und in einer Zusammenfassung von Arbeiten [1] — vorgetragen aus Anlaß der Wissenschaftlichen Konferenz der Hochschulen in Olomouc im Jahre 1955 — veröffentlicht worden. Die genannte vorläufige Mitteilung geht einerseits auf das Problem der Extraktion der Wirkstoffe ein, um deren Isolierung zu ermöglichen, andererseits auf eine annähernde Bewertung der antibiotischen Wirkung. Die vorliegende Mitteilung soll eine Übersicht der Methodik und der Ergebnisse, vor allem der experimentell bakteriologischen Untersuchungen geben und

gleichzeitig auch über die bisher in der klinischen Praxis mit antibakteriell wirkenden Hanfwirkstoffpräparaten gewonnenen Erfahrungen berichten.

I. Bakteriologische Orientierungsversuche mit aus *Cannabis sativa* var. *indica* (Ci) gewonnenen Extrakten

a) Ausgangsmaterial

In der ersten Etappe unserer Versuche wurden die Wirkstoffe aus frischem bzw. getrocknetem indischen Hanf — *Cannabis sativa* var. *indica* — extrahiert (Abbildung 1). Es muß jedoch der Vollständigkeit halber hinzugefügt werden, daß die untersuchte Pflanze bereits länger als 5 Jahre nicht mehr in der tropischen oder subtropischen Zone, sondern unter den gemäßigten klimatischen Verhältnissen Nordmährens angebaut wurde. Wir sind uns bewußt, daß dieser Faktor zweifellos einen nicht unerheblichen Einfluß auf die quantitative Produktion der Wirkstoffe ausübte, gegebenenfalls sogar die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe beeinflusste. Diese Annahme wird auch von einigen Autoren (*Pulewka* [32]) bestätigt, so daß vorausgesetzt werden kann, daß diese unkonstante „Varietät *indica*“, sofern die Inhaltsstoffe in Betracht gezogen werden, dem für Industriezwecke angebauten *Cannabis sativa* sehr nahe kommt. Auch *Cannabis sativa* L., das allgemein in der Slowakei für die industrielle Aufarbeitung der Faser angebaut wird, wurde mit Erfolg auf wirksame Inhaltsstoffe untersucht. Da wir auch in dieser Droge, allerdings in einer etwas geringeren Menge, dieselben antibiotischen Stoffe feststellten, wurde in der zweiten Etappe unserer Arbeit ausschließlich dieses Rohmaterial verwendet. Leider stand uns zu Vergleichszwecken die Droge aus den wärmeren tropischen oder subtropischen



Abb. 1

Cannabis sativa var. *indica*

Zonen nicht zur Verfügung. In einer der weiteren Mitteilungen wird ausführlich über den Anbau, die Botanik verschiedener Hanfvarietäten und über den Einfluß des Klimas und anderer äußerer Faktoren auf die in der Pflanze enthaltenen antibakteriell wirkenden Substanzen berichtet werden.

b) *Bereitung der Extrakte*

Die fein zerkleinerte Droge wurde nach Carlson [3, 4] extrahiert. Die einzelnen Pflanzenteile (Wurzeln, Stengel, Blätter, Sproßspitzen, Samen) wurden im Gewichtsverhältnis 1:5 mit Äthylalkohol, Äthyläther, physiologischer Lösung, 1,5%iger Schwefelsäure und 1%iger Natriumhydrogencarbonatlösung bei normaler Raumtemperatur, erhöhter Temperatur und bei 0° mazeriert. Bereits bei Beginn der Arbeiten war zu sehen, daß das anti-

biotische Prinzip der Droge in engem Zusammenhang mit den vorhandenen Harzsubstanzen steht. Diese sind vor allem in den Blättern und Spitzen des weiblichen Blütenstandes enthalten (Abbildung 2). Als Extraktionsmittel eigneten sich am besten organische Lösungsmittel, vor allem Äthylalkohol, Petroläther und Benzol.

c) *Bakteriologische Technik*

Die nach verschiedenen Verfahren bereiteten Extrakte wurden unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel auf Vorhandensein antibiotischer Wirkstoffe mit Hilfe der modifizierten Oxfordmethode untersucht, das heißt mit der üblichen in der Praxis angewandten Methode, mit der die Empfindlichkeit gegen Penicillin und andere Antibiotica nachgewiesen wird. Auf dem mit den untersuchten Mikroben infizierten Agar-Boden wird ein mit Antibioticum gesättigtes Filterpapier von 10 mm Durchmesser angelegt. Die Inhibitionszone rund um die kleine Scheibe gibt nach einer

Inkubationszeit von 24 Stunden den Maßstab für das Wirkungsquantum der Substanz an. Um Standardbedingungen, vor allem dieselbe Mikrobenzahl zu gewährleisten, wurden die Tests meist auf bakteriologisch festem mit immer gleicher Mikrobenzahl inokuliertem Nährboden durchgeführt (Abbildung 3).

d) *Spektrum der gegen Ci empfindlichen Bakterien*

Vom bakteriologischen Standpunkt interessierte uns vor allem das Spektrum jener Bakterien, auf welche die aus *Cannabis* gewonnenen Extrakte *in vitro* einwirken. Systematisch untersucht wurde *Staphylococcus pyogenes aureus haemolyticus* als Vertreter grampositiver Mikroben und aus der Reihe der gramnegativen *Escherichia coli*. Die Hanf-

extrakte wiesen eine signifikante bactericide Wirkung auf *Staphylococcus aureus* auf, während sich *E. coli* unempfindlich zeigte. Auf Grund dieser vorläufigen Feststellungen wurde die ganze weitere Arbeit aufgebaut. Es konnte weiter nachgewiesen werden, daß *Cannabis*-(weiter Ci)-Extrakte eine sehr gute antibakterielle Wirkung auf die folgenden Mikroben ausüben: *Staphylococcus pyogenes aureus*, *Streptococcus alfa haemolyticus*, *Streptococcus beta haemolyticus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *B. anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* und *C. cutis*, ferner durchweg auf grampositive Mikroorganismen. Gute Aufnahme fand die festgestellte Wirkung auf penicillinresistente Stämme von *Staphylococcus aureus* (Abbildung 4). Deshalb sehen wir die Möglichkeit einer lokalen Applikation dieses Antibioticums vor allem bei eitrigen Erkrankungen, ohne daß hier die Gefahr droht, daß Stämme gegen andere gleichzeitig und generell verabfolgte Antibiotica resistent werden. Auch die sehr gute Ci-Wirkung besonders auf *Staphylococcus aureus* darf nicht übersehen werden, und zwar vor allem nicht in der heutigen Zeit, wo ein hoher Prozentsatz der *Staphylococcus*-Erkrankungen mit Penicillin erfolglos behandelt wird. Negative Resultate ergaben die Tests auf andere Mikroorganismen, vor allem aus der Reihe der gramnegativen, wodurch die Reichweite der Wirkung der Antibiotica beträchtlich begrenzt wurde (Tabelle 1). Es konnte auch wiederum die gute Wirkung der isolierten Substanz auf *Mycobacterium tuberculosis* nachgewiesen werden.



Abb. 2

Cannabis sativa var. *indica* — Sproßspitzen
 a) weiblicher Blütenstand (reich an Harzen). b) männlicher Blütenstand

Tabelle 1

Wirkung der aus *Cannabis sativa* var. *indica* gewonnenen Extrakte auf einige der üblichen pathogenen Mikroorganismen

Untersuchter Stamm	Wirkung
1. <i>Staphylococcus pyogen. aureus haemolyt.</i> empfindlich gegen Penicillin	positiv

Untersuchter Stamm	Wirkung
2. <i>Staphylococcus pyogen. aureus haemolyt.</i> resistent gegen Penicillin	positiv
3. <i>Streptococcus alfa haemolyt.</i>	positiv
4. <i>Streptococcus beta haemolyt.</i>	positiv
5. <i>Diplococcus pneumoniae</i>	positiv
6. <i>Sarcina lutea</i>	positiv
7. <i>Corynebact. diphtheriae</i>	positiv
8. <i>Corynebact. cutis</i>	positiv
9. <i>Bac. anthracis</i>	positiv
10. <i>Escherichia coli</i>	negativ
11. <i>Salmonella typhi</i>	negativ
12. <i>S. paratyphi B</i>	negativ
13. <i>Shigella Shigae</i>	negativ
14. <i>Sh. kruse sonnei</i>	negativ
15. <i>Sh. flexneri</i>	negativ
16. <i>Sh. schmitzi</i>	negativ
17. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	negativ
18. <i>Proteus vulgaris</i>	negativ
19. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	positiv

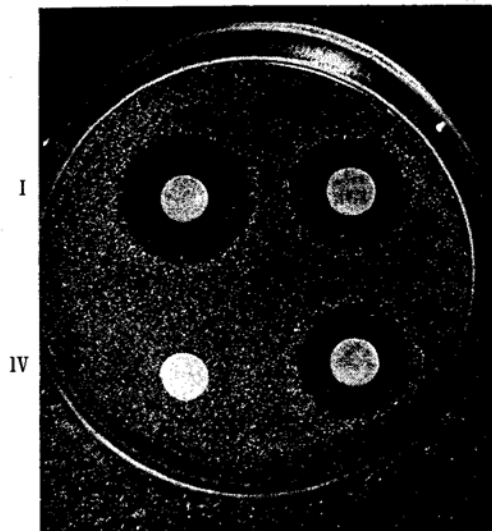


Abb. 3

Hemmeffekt der aus *Cannabis* gewonnenen Rohextrakte auf *Staphylococcus aureus*. Modifizierte Oxfordmethode. Der Test wurde mit einem Extrakt tropfen durchgeführt. I. Extrakt in 70%igem Äthylalkohol. II. Extrakt in 96%igem Äthylalkohol. III. Diäthylätherextrakt. IV. Kontrolltest mit 96%igem Äthylalkohol

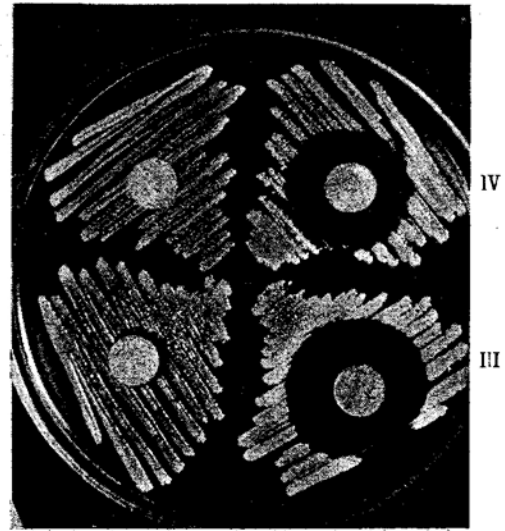


Abb. 4

Vergleich der Hemmwirkung der aus *Cannabis* gewonnenen Extrakte und des Penicillins auf penicillinresistente Stämme von *Staphylococcus aureus*. I. 2%iges Acidum carbolicum. II. 1000 I. E. Penicillin. III. Cl-Extrakt mit 70%igem Äthylalkohol. IV. Ci-Extrakt mit 96%igem Äthylalkohol

II. Chemische Orientierungsversuche

(Auf Einzelheiten wird in der 3. Mitteilung dieser Veröffentlichungsreihe eingegangen werden.)

a) Versuch, um aktive Substanzen mit Hilfe der Papierchromatographie zu isolieren, und Detektion antibakteriell wirkender Zonen auf dem Chromatogramm unter Verwendung biologischer Methoden

Wir versuchten bereits zu Beginn dieser Arbeiten, die Isolierung der wirksamen Substanz aus den an Chlorophyll reichen Extrakten vorzunehmen. Die Orientierungsarbeiten wurden mit der eindimensionalen aufsteigenden Papierchromatographie durchgeführt. Der Träger der antibiotischen Aktivität wurde auf den Papierchromatogrammen mit der analogen Methode wie bei den Extrakten festgestellt. Längs in etwa 1 cm breite Streifen zer-

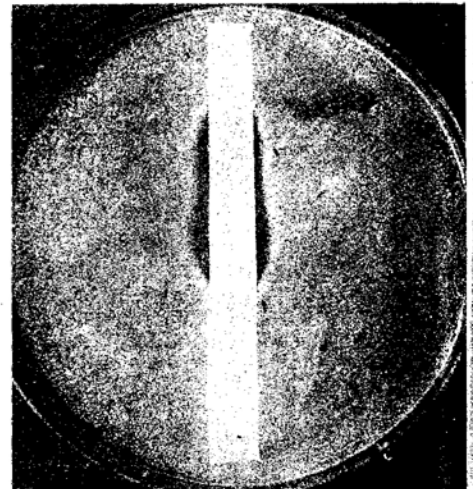
schnittene Chromatogramme wurden auf eine mit Staphylokokken angeimpfte Agar-Platte angelegt. Die Ergebnisse wurden nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden bei 37° abgelesen [8, 10—12]. Die Zone auf dem Chromatogramm, welche in ihrer Umgebung das Wachstum des *Staphylococcus aureus* inhibierte, bezeichneten wir als antibiotisch aktiv. Gleichzeitig wurde festgestellt, daß das im Pflanzenextrakt in erheblicher Menge vorhandene Chlorophyll von niedrigerem R_f keine antibiotische Wirkung aufweist. Einige Autoren wiesen zwar die Wirkung des Chlorophylls auf Bakterien nach, jedoch in höheren Konzentrationen oder in Gemischen mit anderen Substanzen [30, 41].

Eine analoge, auf der Kapillaranalyse basierende Methode ist aus Abbildung 6 zu ersehen. Die auf dem ringförmigen Papierchromatogramm terminal gelegene Zone wirkt, nach Eingießen von mit



Abb. 5a und 5b

Chromatographische Darstellung der Unterdrückung des *Staphylococcus*-Wachstums um die antibiotisch aktive Zone; eindimensionale aufsteigende Papierchromatographie. Im Falle b) können zwei ineinander verfließende Zonen unterschieden werden (vgl. Text)



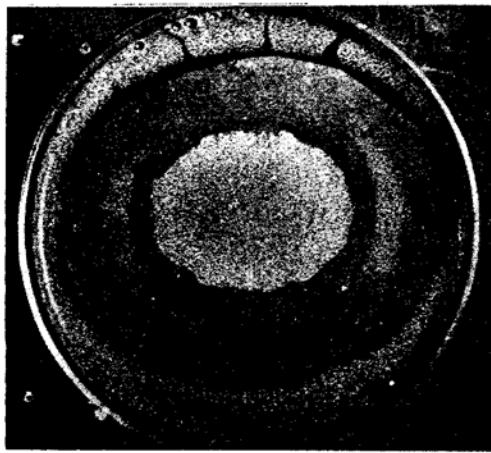


Abb. 6

Darstellung der Hemmwirkung auf *Staphylococcus* nach Ein gießen des ringförmigen Kapillaranalyse-Papierchromatogramms mit inokuliertem Agar. Das helle Zentrum und die Stellen und die Ränder der Agarplatte geben die Grenze der durch die aktive Substanz hervorgebrachten Inhibitionszone an. Das Bild deutet auf das Vorhandensein zweier biologisch aktiver Substanzen mit unterschiedlichem Teilungsfaktor

Staphylococcus inokuliertem Agar, auf das Wachstum des genannten Mikroorganismus stark hemmend.

b) Auf chemischem Wege durchgeführte Isolierung der Wirkstoffe

Ein bedeutender Fortschritt unserer Arbeiten in der Mikrobiologie konnte verzeichnet werden, nachdem *Santavý* [24] den chemischen Charakter der Wirkstoffe bestimmt hatte. Diese chemischen Arbeiten lösten, wie in einer weiteren Mitteilung ausgeführt werden wird, sowohl das Problem der quantitativen Extraktion des Wirkstoffes als auch die Isolierung der von den Ballastsubstanzen befreiten wirksamen Harze. Einige der isolierten Substanzen konnten sogar in kristalliner Form gewonnen werden. Bei diesen wurden auch die Schmelzpunkte, die optische Drehung, die wahrscheinliche Bruttoformel und Strukturformel und die zugehörigen Spektren und ähnliches bestimmt.

Die Extraktion der Droge nach *Santavý* wurde vorerst so durchgeführt, daß die zerkleinerte Droge (weibliche Sproßspitzen und Blätter) unter normalem Druck und bei Raumtemperatur mit reinem Alkohol extrahiert wurde. Der Äthanolextrakt wurde bei vermindertem Druck auf dem Wasserbad bei 35° eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit einem Petroläther-Wasser-Gemisch verdünnt. Die biologisch aktiven Harzsubstanzen gehen fast quantitativ in den Petroläther über. Das Verfahren wurde später so modifiziert, daß die Extraktion der frischen bzw. getrockneten Droge direkt mit Petroläther, Leichtbenzin oder Benzol durchgeführt wurde. Die antibakteriell wirkenden Substanzen von harzigem Charakter gehen direkt in das Lösungsmittel über, aus welchem sie nach Versetzen mit normaler Natronlauge und Ausschütteln im Scheidetrichter in Form eines wasserlöslichen Salzes in die alkalische Fraktion gelangen. Dadurch werden sie von den anderen wirkungslosen Sub-

stanzen befreit. Nach Hinzufügen einer entsprechenden HCl-Menge wird das Harz ausgefällt und kann in dieser gereinigten Form mit Äther extrahiert werden. Nach dem Abdestillieren des Äthers ergab der Rückstand eine reine, antibakteriell wirkende, amorphe Substanz, die durch Acetylierung zum Auskristallisieren gebracht wurde. Dieses Herstellungsverfahren besitzt Patentrecht [25].

c) Einige chemische und physikalische Eigenschaften der isolierten Wirkstoffe

Die antibiotisch aktiven Substanzen sind von saurem Charakter, der durch die Gegenwart von Phenol- und Carboxylgruppen bedingt ist. Dieser saure Extrakt behält seine antibakteriellen Eigenschaften auch nach Acetylierung und nachfolgender Trennung in einen neutralen Anteil (acetylierte Phenole) und einen sauren Anteil (acetylierte Phenolsäuren). Es zeigt sich dabei, daß die Acetylierung die antibakterielle Wirkung etwas herabsetzt. Diese Arbeiten werden noch weitergeführt.

Die biologische Wirkung aktiver amorpher Harze bleibt an der Luft unter normalen Bedingungen sowohl bei hohen als auch niedrigen Temperaturen unverändert. Der isolierte, 1½ Stunden lang auf 160° erwärmte Ci-Extrakt wies keinen wesentlichen Unterschied der Wirksamkeit auf. Der pH-Einfluß auf die Wirksamkeit der erwähnten Substanzen wird noch später behandelt werden.

Die Ci-Wirkstoffe sind demnach in den üblichen organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol, Petroläther) sehr gut löslich, bei pH 7 jedoch nur wenig wasserlöslich. Infolge ihres sauren Charakters sind sie gut löslich in wäßrigen Alkalilösungen, zum Beispiel Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat. Sie sind auch emulgierbar und sind dann als Emulsion in einem verhältnismäßig breiten pH-Bereich stabil. Diese Beobachtungen und Eigenschaften sind für die Praxis von Bedeutung.

III. Mit gereinigtem Extrakt (IECi) durchgeführte bakteriologische Versuche

Alle im weiteren Teil dieser Arbeit gemachten Angaben sind auf eine Gruppe isolierter, amorpher, gereinigter Substanzen von harzigem Charakter bezogen, die weiterhin als IECi (isolierter Extrakt *Cannabis indicae*) bezeichnet werden; es handelt sich also nicht um die kristallinen Substanzen. Diese dienen vor allem zur Festsetzung der chemischen Struktur, Bestimmung der physikalischen und chemischen Eigenschaften und Konstanten der Wirkstoffe.

a) Bestimmung der bactericiden Wirkungsgröße

1. IECi-Wirkung

auf *Staphylococcus pyogenes aureus* als Vertreter der grampositiven Mikroben

IECi wirkt *in vitro* ausgesprochen bactericid und erst in den Grenzonen bei größerer Verdünnung hemmt dieser die Vermehrung der Bakterien. *In vitro* wurde der Wirkungsgrad auf *Staphylococcus aureus* sowohl mit der Oxfordmethode auf festem

Nährboden als auch in flüssigem Medium untersucht. Als Standardboden wurde Pepton-Wasser verwendet. Dabei wurde ein wesentlicher Unterschied in der Empfindlichkeit der beiden Methoden beobachtet. Die modifizierte Oxfordmethode (Abbildung 3) ist weitaus weniger empfindlich. Hier macht sich eine Reihe von Faktoren geltend, die mit der Antibiose in keinem Zusammenhang stehen, vor allem Diffusion, Anzahl der inokulierten Mikroben u. a. Diese Methode ist nur für Orientierungszwecke vorteilhaft. Während sich die maximale wirksame IECi-Verdünnung bei der Oxfordmethode in unserem Versuch im Bereich von 1:20 bis 1:10 000 bewegte, wies IECi in flüssigem Medium des Pepton-Bodens 24 Stunden nach Animpfen eine bactericide Wirkung noch in einer Verdünnung von 1:100 000 und eine signifikante Verlangsamung des Wachstums in einer Verdünnung von 1:1 000 000 auf (Tabelle 2).

Tabelle 2

Vergleich der Inhibitionswirkung des IECi auf *Staphylococcus aureus* im flüssigen Pepton-Wasser-Medium unter Anwendung der Oxfordmethode

IECi-Verdünnung	Oxfordmethode mm	Pepton-Wasser infiziert mit <i>Staph. aureus</i>	
		nach 24 Stdn.	nach 48 Stdn.
1. 1 : 20	9	negativ	negativ
2. 1 : 40	8-9	negativ	negativ
3. 1 : 100	7-8	negativ	negativ
4. 1 : 200	5	negativ	negativ
5. 1 : 250	5	negativ	negativ
6. 1 : 1000	5	negativ	negativ
7. 1 : 2000	4	negativ	negativ
8. 1 : 10 000	1	negativ	negativ
9. 1 : 100 000	0	negativ	negativ
10. 1 : 1 000 000	0	verlangsamtes Wachstum	verlangsamtes Wachstum
11. Kontrolle	massives Wachstum	massive Trübung	massive Trübung

2. IECi-Effekt auf *Mycobacterium tuberculosis*

Die Tests wurden im flüssigen Medium eines Sauton-Bodens durchgeführt. Als Testorganismus

Tabelle 3

IECi-Wirkung auf *Mycobacterium tuberculosis* im Sauton-Boden

Nährboden	BK-Susp.	IECi	Wachstum nach 4 Wochen
1. Sauton 5 ccm	2 Tropfen	1 : 100	—
2. dito	dito	1 : 1000	—
3. dito	dito	1 : 10 000	—
4. dito	dito	1 : 100 000	—
5. dito	dito	1 : 1 000 000	+++
6. dito Kontrolle	dito	0	+++
7. dito Kontrolle	0	0	—

wurde der BK-Stamm H 37 RV verwendet. IECi in Äthylenglykol bzw. in alkalischer Bicarbonat-

lösung wurde in Reagensgläsern, die 5ml eines mit 2 Tropfen Bakterien-Suspension infizierten Sauton-Bodens enthielten, auf eine Konzentration von 1:100 bis 1:1 000 000 verdünnt. Die Ergebnisse wurden nach 4 bis 5 Wochen abgelesen (Tabelle 3).

Die von uns gewonnenen Ergebnisse wurden mit den gleichen Extrakten in den Laboratorien der Lungenheilstalt Vyšné Háyü überprüft. Als Testorganismus diente der virulente BK-Stamm H 37 RV. Kontrolliert wurde auf Šulas Boden, wobei 5 ml Nährboden mit 2 Tropfen Bakterien-Suspension (1 mg/1 ml) infiziert wurden. Die nach Ablauf von 4 Wochen abgelesenen Werte sind aus Tabelle 4 zu ersehen.

Tabelle 4

IECi-Wirkung von *Mycobacterium tuberculosis* auf Šulas-Nährboden
Ergebnisse der Laboratoriumsuntersuchungen der Lungenheilstalt Vyšné Háyü

Nährboden	BK Susp.	IECi	Wachstum nach 4 Wochen
1. Šulas-Boden 5 ml	2 Tropfen	1 : 10 000	—
2. dito	dito	1 : 25 000	—
3. dito	dito	1 : 50 000	—
4. dito	dito	1 : 75 000	—
5. dito	dito	1 : 100 000	—
6. dito	dito	1 : 125 000	—
7. dito	dito	1 : 150 000	+
8. dito	dito	1 : 200 000	+++
9. dito Kontrolle	dito	0	+++
10. dito Kontrolle	0	0	—

Das bakteriologische Laboratorium in Vyšné Háyü wies nicht nur den von uns festgestellten antibiotischen IECi-Effekt auf BK noch in der Verdünnung von 100 000 nach, sondern stellte auf Grund eingehenderer Aufarbeitung fest, daß in vitro die Wirkungsgrenze bis zu einer Verdünnung von 1:150 000 reicht. Die Untersuchungen werden in dieser Richtung fortgesetzt, wobei der Erforschung der IECi-Wirkung in vivo bei lokaler Applikation bei Tbc-Fisteln besondere Aufmerksamkeit gewidmet wird.

b) Bestimmung der Wirkungsgeschwindigkeit von IECi auf den untersuchten Stamm *Staphylococcus aureus*

Die IECi-Wirkung wurde in einer Verdünnung von 1:100 bis 1:1 000 000 in flüssigem Nährboden nach verschiedenen Zeitintervallen von 5 bis 24 Stunden beobachtet.

Im ersten Fall führten wir die Feststellung der bactericiden Wirkung durch Animpfen einer bakteriologischen Schlinge aus infiziertem flüssigem Boden mit einer entsprechenden IECi-Verdünnung durch. 5 ml Pepton-Boden wurden bei diesem Versuch mit etwa 100 Mill. *Staphylococcus aureus*-Keimen infiziert. Es wurde die Zeit festgestellt, nach deren Ablauf das infizierte Pepton-Wasser durch

das Einwirken einer entsprechenden IECi-Konzentration wieder steril wurde. Die Ergebnisse waren eindeutig (Tabelle 5 und Diagramm in Abbildung 7).

Tabelle 5

Geschwindigkeit der bactericiden Wirkung verschiedener IECi-Konzentrationen auf den untersuchten Bakterienstamm

IECi Konzentration	Wirkungsgeschwindigkeit nach Zugabe des Antibioticums
1 : 100	sofort steril
1 : 1000	steril nach 15 bis 30 Min.
1 : 10 000	steril nach 3 Stunden
1 : 100 000	steril nach 8 Stunden
1 : 1 000 000	nach 24 Stunden sichtlich gehemmtes Wachstum
Kontrolle ohne IECi	massives Wachstum und Trübung

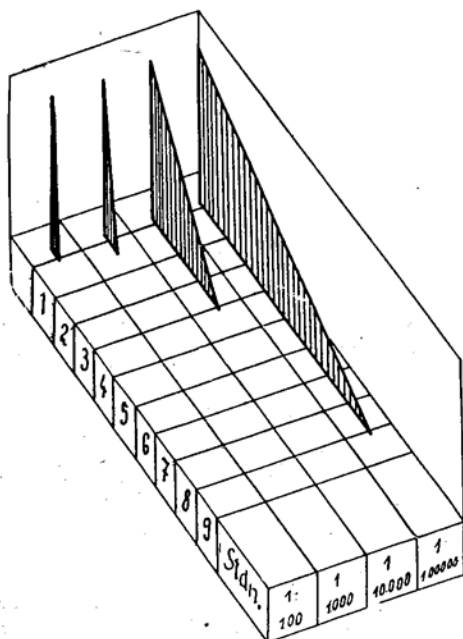


Abb. 7

Dreidimensionale graphische Darstellung des Eintritts der bactericiden Wirkung in verschiedenen IECi-Konzentrationen auf *Staphylococcus aureus* in flüssigem Medium in vitro

Analog wurde im zweiten Fall direkt die Abnahme der Anzahl der Keime festgestellt. 50 ml steriles Pepton-Wasser wurden mit einer 18stündigen *Staphylococcus aureus*-Kultur infiziert; 1 ml enthielt, wie die Kontrolle ergab, etwa 30 000 Keime. In die einzelnen Kolben wurde IECi in ansteigender Verdünnung von 1:100 bis 1:100 000 hinzugefügt und mit der üblichen Kulturmethode nach bestimmten Zeitintervallen die Abnahme der Keime in 1 ml abgelesen (Tabelle 6 und Diagramm in Abbildung 8).

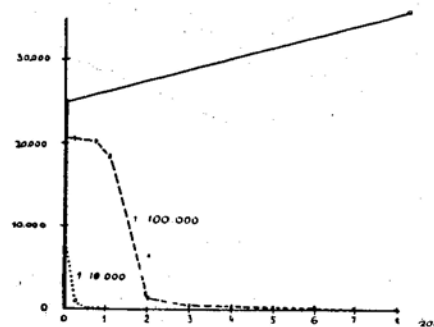


Abb. 8

Graphische Darstellung der Abnahme der Keimanzahl nach verschiedenen Zeitintervallen in unterschiedlichen IECi-Konzentrationen

c) Substanzen, welche die antibakterielle Wirkung der IECi inaktivieren

Bei der Durchführung des bereits beschriebenen Versuchsteiles in vitro sind wir zu der Erkenntnis gelangt, daß auch die Inhibitionszone derselben IECi-Verdünnung auf verschiedenen Nährböden unter sonst gleichen Bedingungen Unterschiede aufweist. Das veranlaßte uns, die Untersuchung jener Substanzen vorzunehmen (Blut, Plasma, Serum, Cystein), die entweder die bactericide IECi-Wirkung herabsetzen oder diese gegebenenfalls völlig inaktivieren. An erster Stelle wurde der Einfluß des Blutes, des Blutserums, des Plasmas, der normalen Fleisch-Pepton-Bouillon und des Sauton-Bodens beobachtet. Alle diese Substanzen setzen die Wirkung in einem größeren oder geringeren Ausmaß herab (Abbildungen 9 und 10). Die Teste wurden wiederum

Tabelle 6

Geschwindigkeit der bactericiden IECi-Wirkung auf *Staphylococcus aureus*

Kontrollierte Zeit	IECi 1 : 100	IECi 1 : 1000	IECi 1 : 10 000	IECi 1 : 100 000	Kontrolle
	Anzahl der Kolonien				
Sofort nach Applikation des Antibioticums	—	5	8640	20 600	25 000
nach 15 Min.	—	3	560	20 500	proportional anwachsende Anzahl der Keime
nach 30 Min.	—	—	37	16 000	
nach 45 Min.	—	—	—	20 300	
nach 1 Stunde	—	—	29	18 800	
nach 2 Stunden	—	—	12	1 760	
nach 3 Stunden	—	—	14	278	
nach 4 Stunden	—	—	—	240	
nach 5 Stunden	—	—	—	32	
nach 6 Stunden	—	—	—	21	massives Wachstum
nach 8 Stunden	—	—	—	4	
nach 12 Stunden	—	—	—	—	
nach 24 Stunden	—	—	—	—	

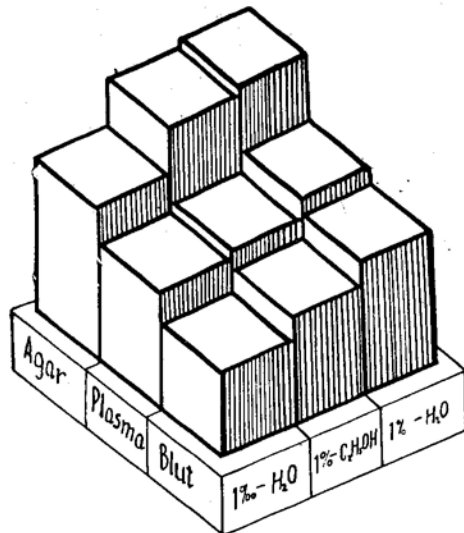


Abb. 9

Graphische Darstellung des Einflusses der inaktivierenden Substanzen in vitro auf die Herabsetzung der IECi-Wirkung auf festem Nährboden

Isolierter Cannabis-indica-Extrakt	Agar	Agar-Plasma	Blut-Agar
1% wäßrige Lösung	20	15	11
1% Alkohollösung	26	16	14
1% wäßrige Lösung	27	19	17

teils mit der modifizierten Oxfordmethode auf festem Nährboden, teils in flüssigem Medium durchgeführt. Daneben hatte die Zugabe von Cystein oder von Natriumthiosulfat keinen wesentlichen Einfluß auf die Veränderung der antibakteriellen Wirkungsgröße.

Im Standard-Pepton-Wasser ist, wie bereits angeführt wurde, die bactericide Wirkung auf den *Staphylococcus* bis zu einer Verdünnung von 1:100 000 beobachtet worden. In demselben Medium mit denselben Mikroben, zu dem jedoch vorerst 10% Blut bzw. 10% Blutplasma hinzugefügt wurde, sank die Grenze der wirksamen Konzentration bis auf eine Verdünnung von 1:1000 herab. Bei einer Ver-

dünnung von 1:10 000 wurde noch eine starke wachstumshemmende Wirkung beobachtet¹⁾. Die Fleisch-Pepton-Bouillon setzt im Vergleich zum Pepton-Wasser-Medium die bactericide Wirkungsgröße um einen Grad herab (Abbildung 11).

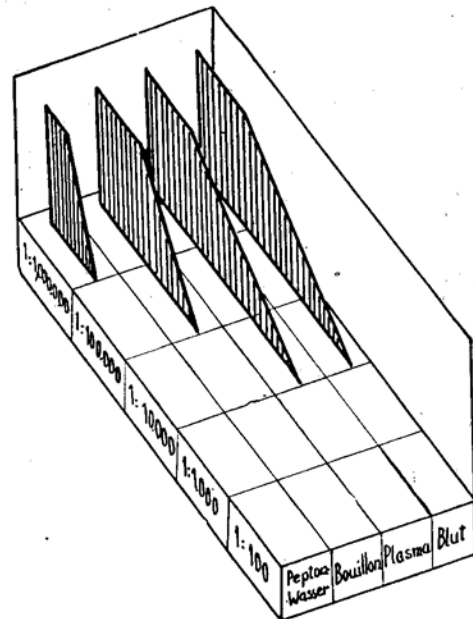


Abb. 11

Graphische Darstellung des Einflusses inaktivierender Substanzen in vitro auf die Herabsetzung der IECi-Wirkung im flüssigen Medium. Wirkung bewertet nach 24 Stunden

d) pH-Einfluß auf antibakterielle IECi-Wirkung

Im Jahre 1952 wurde von Stoll und Mitarbeitern [40] eine Arbeit über die pH-Abhängigkeit des Effektes einiger Antibiotica veröffentlicht; die Tests wurden auf festem Nährboden durchgeführt. Die Autoren schließen ihre Arbeit folgendermaßen ab: „Es wurde festgestellt, daß Antibiotica von saurem Charakter bei niedrigeren pH-Werten einen grö-

¹⁾ Es ist interessant, daß Blut verschiedenen Ursprungs, ja sogar unterschiedlicher Blutgruppen nicht in absolut gleichem Ausmaß inaktivierend wirkt; die Klärung dieses Phänomens bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

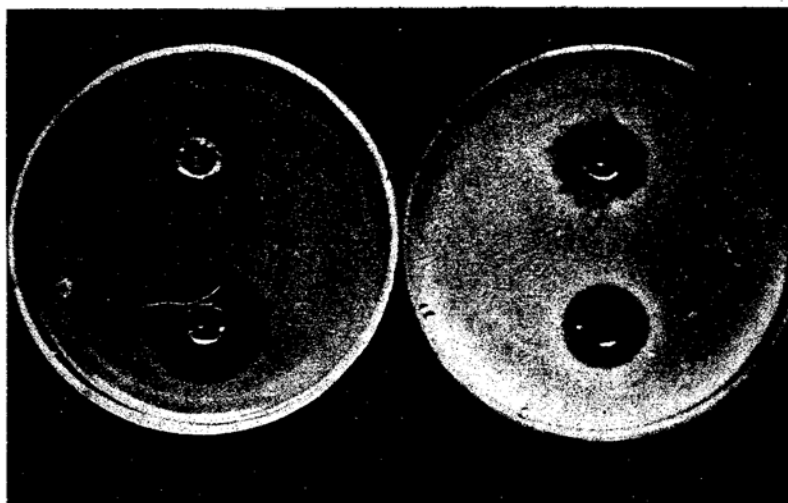


Abb. 10

Einfluß der inaktivierenden Substanzen in vitro auf die Herabsetzung der antibakteriellen IECi-Wirkung auf 1. Fleisch-Pepton-Agar, 2. Agar mit 10% Plasma

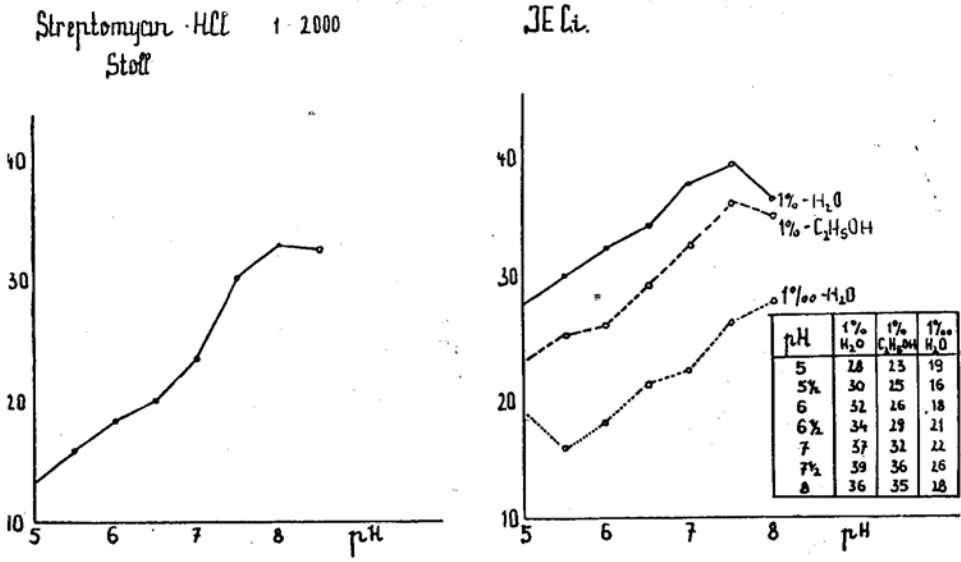


Abb. 12
Graphische Darstellung des pH-Einflusses auf die Wirksamkeit des Streptomycins (Stoll) und des IECI auf den *Staphylococcus*

Beren Effekt als beim pH auf der alkalischen Seite aufweisen (Penicillin). Anders verhält sich zum Beispiel Streptomycin, bei welchem die Wirkung bei zunehmendem pH steil ansteigt.“ Unsere Versuche führten zu analogen Ergebnissen. Es wurde die Größe der Inhibitionszone bei *Staphylococcus aureus* auf festem Nährboden bei pH 5 bis 8 festgestellt. Untersucht wurden verschiedene Konzentrationen von

1. Natriumsalzen isolierter amorpher Substanzen in alkalischer wässriger Lösung,
2. kristallisiertem Acetylderivat (Säure).

Im ersten Fall stimmt die ansteigende Wirkung der Lösung bei ansteigendem pH mit den bei Streptomycin festgestellten Werten überein (Diagramm in Abbildung 12).

Im zweiten Fall nimmt nach Säuretest die Wirkung auf der sauren Seite zu, was in Analogie mit dem pH-Einfluss auf die antibiotische Wirkungsgröße des Penicillins steht (Abbildung 13).

Wie aus den beiden Diagrammen zu ersehen ist, sind die Unterschiede der Größe der Inhibitionszone unter Standardbedingungen bei verschiedenem pH klar ersichtlich. Die maximale Wirkung der Natriumsalze in Wasser findet sich um pH 7,5, folglich annähernd beim pH des Plasmas. Weniger vorteilhaft ist die beträchtliche Abschwächung der Wirkung im sauren Medium, zum Beispiel einer entzündeten Wunde. Aus Abbildung 14 sind die wesentlichen Unterschiede in der Wirkung der isolierten Substanzen bei verschiedenem pH unter sonst völlig gleichen Bedingungen zu ersehen. Dieselben Konzentrationen der wirksamen Substanzen sind in diesem Versuch auf Agar-Nährböden parallel einmal bei pH 5,5, das andere Mal bei pH 7,5 beobachtet worden. In allen drei Fällen ist bei höherem pH eine bedeutend größere Inhibitionszone festgestellt worden, was kaum nur durch die Diffusion erklärt werden kann.

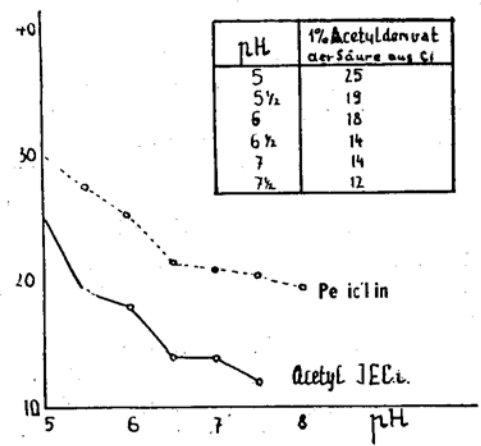


Abb. 13
Graphische Darstellung des pH-Einflusses auf den Penicillin-effekt (Stoll) und auf das aus Cannabis gewonnene Acetyl-derivat der Säure

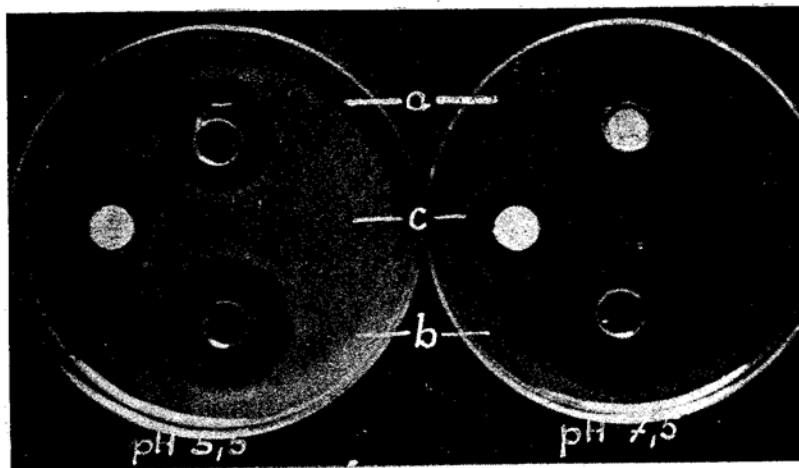
IV. Klinische Erfahrungen

Bevor wir an die eigentlichen klinischen Versuche herantraten, vervollständigten wir die uns bis dahin über die antibakteriell wirkenden Hanfstoffe zur Verfügung stehenden chemischen und physikalischen Angaben noch durch eine pharmakologische Bewertung. Lenfeld [19] wies bei den isolierten amorphen Substanzen eine analgetische, antikonvulsive, örtlich anästhesierende, zum Teil jedoch auch irritierende Wirkung nach. Eine Haschischwirkung — auch im peroralen Selbstversuch — konnte bei der unter unseren klimatischen Bedingungen angebauten Droge nicht nachgewiesen werden. Die bei peroraler Verabreichung an weißen Mäusen festgestellte Toxizität (LD 50) beträgt 1,83 g/kg.

Es wurde eine Reihe pharmazeutischer Präparate zubereitet, die klinisch vor allem auf dem Gebiete der Stomatologie, Otorhinolaryngologie, Gynäkologie, Phthiseologie, Dermatologie u. ä. untersucht wurden. Die Präparate wurden durchweg lokal

Abb. 14

pH-Einfluß auf die IECi-Wirkung auf *Staphylococcus aureus* auf Fleisch-Pepton-Agar. a) 1%iger IECi in Alkohol (5 Tropfen in eine im Agar ausgestanzte Vertiefung. b) 1%iger IECi in Wasser (5 Tropfen in eine im Agar ausgestanzte Vertiefung). c) 1%iger IECi in Wasser (1 Tropfen auf eine an die Agar-Oberfläche angelegte Papierscheibe)



appliziert. Für Zwecke der *Stomatologie* wurde im Verlauf der Untersuchungen eine Lanolinsalbe bereitet, welche antibakteriell wirkende Ci-Substanzen enthielt, und ein mit Gerbstoff, Kamillen- und Salbeintinktur kombinierter Ci-Alkoholextrakt, der für Mundsprays gute Verwendung fand. Die Applikation dieser Präparate [38, 39] wies eine klar ersichtliche therapeutische Wirkung bei der Behandlung von Herpes labialis, paradentalen schmerzhaften Rüsseln, Aphthen, ulcerösen Gingivostomatitiden u. ä. auf. In dieser Richtung hin wurden einige Hundert Patienten behandelt.

Zur Benutzung in der konservierenden Stomatologie wurde ein steriles, mit 2 bis 5% biologisch aktiven Hanfsubstanzen gesättigtes Dentinpulver hergestellt. Dieses cannabisierte Dentinpulver wurde erfolgreich bei indirekter Überdeckung des Zahnmarks (300 Fälle) und zum direkten Überdecken der Pulpa (70 Fälle), bei Pulpitis incipiens und Pulpareizung verwendet. Auch da muß als das Positive des genannten Präparats, außer dem antibakteriellen Effekt, die örtlich anästhesierende Wirkung hervorgehoben werden. Bei Ausschluß der massiv infizierten Pulpa hat *Soldán* keinen Mißerfolg verzeichnet. Etwas weniger eindeutig sind die mit diesem Präparat von *Šimek* [35] und Mitarbeitern erzielten Ergebnisse. Sie applizierten cannabisiertes Dentin in 89 Fällen bei unkomplizierter Caries profunda, Caries profunda mit zufällig offener Pulpa und mit Hyperämie der Pulpa bei Pulpitis partialis serosa u. ä. Bei unkomplizierter Caries profunda wurde ein markanter und schneller Effekt bei 64% der Patienten, bei komplizierter Caries profunda und mit zufällig offener vitaler Pulpa ein Erfolg in 38,4% verzeichnet. Bei Pulpitis partialis war das Ergebnis dieser Therapie in 41% der untersuchten Fälle günstig. Die Autoren bestätigten durchweg die anästhesierende Wirkung dieser Präparate.

Sehr erfolgreiche Anwendung finden die Hanfwirkstoffe in der Otorhinolaryngologie. *Hubáček* [14] führt in seiner Zusammenstellung die sehr guten Ergebnisse an, die mit einer 1%igen IECi-Alkohollösung und Streupulver (*Acidum boricum* mit 2 bis 5% IECi) bei akuter und chronischer Otitis, Furunkulose des äußeren Naseneinganges,

des äußeren Gehörganges und sogar in einigen Fällen mit Punktionen und Penicillinausspülungen erfolglos behandelter beiderseitiger Sinusitis erzielt wurden. Es wird ein interessanter Fall einer ungefähr drei Jahre lang bestehenden bilateralen chronischen Sinusitis maxilaris beschrieben, die erfolglos im ganzen mit etwa 30 Punktionen behandelt wurde. Nach Anwendung unserer IECi-Präparate wurde die eine Seite kontrollhalber jedoch erfolglos mit Penicillin behandelt, während die andere Seite mit 3 Punktionen und 3 IECi-Ausspülungen ausgeheilt wurde. Die mit Penicillin erfolglos behandelte Seite konnte dann ohne Schwierigkeiten mit einem Hanfpräparat ausgeheilt werden. Auch *Navrátil* [28] gibt in seiner kleinen Zusammenstellung chronischer Otitiden eine wesentliche Besserung in 13 von 18 Fällen an. Alle beobachteten Krankheitsfälle sind parallel bakteriologisch kontrolliert worden.

Die sehr guten Ergebnisse, die in der klinischen Praxis mit beiden genannten Präparaten, das heißt mit der Alkohollösung und mit Streupulver erzielt wurden, erbrachten den Nachweis für die gute Wirkung in vivo und die Berechtigung, diese beiden Präparate für die Produktion vorzuschlagen. Beide Präparate würden eine geeignete, in der heutigen Zeit wünschenswerte Bereicherung des Heilmittelsortiments für eine zweckmäßige und gezielte Behandlung von Mittelohrentzündungen und Zuständen nach Trommelfellreparation und anderen chirurgischen Eingriffen im Ohr bedeuten. Der Vorteil der beiden vorgeschlagenen Präparate liegt im Gegensatz zu den früher in Anwendung gebrachten vor allem im therapeutischen Effekt, das heißt der antibakteriellen und auch anästhesierenden Wirkung. Das Präparat kann auch noch sehr leicht um ein stärkeres, geeignetes Anästheticum bereichert werden. Vorteilhaft ist auch die Kombination der IECi-Alkohollösung mit Wasserstoffperoxyd, welches in dieser Kombination den antibakteriellen Effekt nicht inaktiviert, sondern, wie in vitro nachgewiesen werden konnte, die Wirkung des Hanfextraktes potenziert.

Sowohl die von *Proček* [31] bei Behandlung spezifischer tuberkulöser Fisteln gewonnenen Ergebnisse als auch die bisher noch nicht publizierten von

Rohan in Vyšné Hágy gemachten Beobachtungen müssen als vorläufige Resultate gewertet werden, trotz der Tatsache, daß die antituberkulöse Wirkung *in vitro* eine sehr gute ist.

Für die vielseitigen und weitgehenden Verwendungsmöglichkeiten dieser Substanzen, vor allem in Form einer Alkohollösung mit Glycerin, zeugen die bisher bei Applikation dieses Präparats im Rahmen der Prävention von Staphylokokkenmastitiden bei der Behandlung von Rhagaden und Fissuren auf Brustwarzen stillender Frauen gewonnenen Ergebnisse. Mit Erfolg macht sich da vor allem die lokal anästhesierende Komponente und der antibakterielle Effekt auf *Staphylococcus aureus*, der als Urheber der nach der Entbindung auftretenden Brustdrüsenentzündung bezeichnet wird, geltend. *Heczko* und *Krejčí* [13] wiesen *Staphylococcus* auf den Brustwarzen von 160 Gebärenden nach, das heißt in 84% der Fälle. Die Arbeit gewinnt dadurch an Bedeutung, weil diese Staphylokokken in 89% der Fälle gegen Penicillin unempfindlich, in 18% gegen Streptomycin und sogar in einigen Fällen resistent gegen Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Terramycin und nur empfindlich gegen Chloromycetin und IECi waren. Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden auf der Gesamtstaatlichen Arbeitstagung der Gynäkologen und auch auf der Sitzung der Českoslov. lékařské společnosti J. E. Purkyně in Olmütz vorgetragen, wo sie lebhaftes Interesse der Geburtshelfer erweckten, die heute einen Ersatz für das nicht entsprechende, jedoch immer noch verwendete Gentanviolett suchen sowie auch für die ungeeignete lokale Anwendung einiger Antibiotica, zum Beispiel des von einigen Autoren empfohlenen Aureomycins.

Für Zwecke der *Dermatologie* wurde eine Salbe, die 2% Wirkstoff enthielt und sehr gute Verwendung vor allem bei Pyodermien staphylokokker Ätiologie, infizierten Verbrennungen, insbesondere bei Decubitus immobilis Patienten in Rehabilitationsanstalten fand, bereitet. Äußerst interessant sind die Beobachtungen eines Prosektors (siehe 1. Mitteilung [18]), welchem IECi-Präparate bei schwerer Infektion des Daumens der rechten Hand nach Verletzung im Sektionssaal gereicht wurden. Der gefährliche Zustand, bei dem eine Amputation drohte, ebenso wie die absolute Unempfindlichkeit der Mikroflora auf verfügbare Antibiotica konnten mit den aus Hanf gewonnenen Substanzen überwunden werden.

In den angeführten Fällen wurde weder eine Allergisierung des Organismus noch eine durch Hanfwirkstoffe hervorgerufene Mikrobenresistenz festgestellt.

Der Vollständigkeit halber führen wir noch die interessanten Arbeitsergebnisse von *Šírek* [36] an, der seine langjährigen mit der Verwendung der Hanfsamen in der Tuberkulosetherapie gemachten Erfahrungen beschreibt. Hanfsamen gemahlen und bei einer Temperatur von 60 bis 80° mit Milch extrahiert, stellt einen wichtigen, an Eiweißstoffen reichen Bestandteil der Heilnahrung tuberkulöser Kinder dar, bei denen der Autor markante diätetische Heilergebnisse verzeichnete. Das in den *Canna-*

bis-Samen angenommene antituberkulöse Prinzip konnte jedoch von *Buryanská* [2] an Meerschweinchen experimentell nicht nachgewiesen werden. Der von *Šírek* angegebene therapeutische Effekt kann infolgedessen in diesen Fällen nur durch eine besondere Heilernährungsweise, bei der der speziell zubereitete Samen eine besondere Rolle spielt, erklärt werden.

V. Diskussion

Eine Zusammenfassung unserer bisherigen mit antibakteriell wirkenden Substanzen aus *Cannabis sativa* var. *indica* gemachten Erfahrungen läßt ersehen, daß sie als Antibiotica eine Reihe von Vorteilen und Vorzügen aufweisen. Sie könnten vor allem einen Beitrag und eine Ausweitung der therapeutischen Möglichkeiten darstellen und eine Vermehrung der Anzahl jener Antibiotica, die lokal appliziert werden können, ohne daß wir Gefahr laufen, die Resistenz der gegebenen Mikroben auf andere generell gereichte Antibiotica hervorzurufen. Die Substanzen weisen eine ziemlich hohe Wirksamkeit auf übliche pathogene grampositive Mikroorganismen noch in der Verdünnung von 1:100 000 auf bzw. von 1:150 000 auf BK. Sie wirken bactericid, in stärkeren Konzentrationen innerhalb einiger Minuten, in den in der Praxis benutzbaren Mengen nach einigen Stunden. Es darf auch nicht eine geringe Toxizität übersehen werden und, wie in der pharmakologischen Bewertung ausgeführt wurde, neben der antibakteriellen Wirkung auch eine mäßig anästhesierende. Ein großer Vorzug dieser Substanzen ist die nachgewiesene Wirkung auf penicillinresistente Mikroorganismen. Ungeklärt bleibt bisher die Frage, welchen Einfluß und welche Wirkung IECi auf Virusarten und anaerobe Mikroorganismen ausübt und dann auch die Entstehung der Resistenz der Mikroben auf diese Substanzen im allgemeinen. Sicherlich nicht zuletzt muß der Vorzug und Vorteil dieser Präparate in ihrer einfachen und billigen Erzeugung gesehen werden. Wenn wir in Betracht ziehen, daß ebensogut wie *Cannabis sativa* var. *indica* auch das Abfallprodukt bei der industriellen Aufbereitung der Hanffaser und besonders bei der Gewinnung der Samen (*Cannabis sativa*) verwendet werden kann, stellt die Gewinnung des Rohstoffs einen unbedeutenden Aufwand dar.

Als nachteilig erweist sich die geringe Wasserlöslichkeit dieser Substanzen; sie sind nur in alkalischen Lösungen und in organischen Lösungsmitteln löslich. Auch die Tatsache, daß keine Wirkung auf gramnegative Mikroorganismen, vor allem *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus vulgaris*, stattfindet, setzt eine engere Grenze für ihre Anwendung. Sie werden teilweise durch Blut und Serum inaktiviert, weshalb vorläufig die parenterale Anwendung unberücksichtigt gelassen wurde.

Positiv müssen auch sicherlich die meisten in der klinischen Praxis gewonnenen Ergebnisse gewertet werden. In vielen Fällen wurden gute, manchmal sogar überraschende Ergebnisse erzielt, vor allem dort, wo die Mikroflora bereits klinisch auf eine Reihe anderer Antibiotica resistent war. Begreif-

licherweise wurden auch Mißerfolge verzeichnet. Das letzte und entscheidende Wort muß deshalb den weiteren klinischen Erfahrungen und der Praxis überlassen werden.

VI. Zusammenfassung

Die systematisch durchgeführte Erforschung der mitteleuropäischen Flora auf antibakteriell wirkende Inhaltsstoffe führte zu der Feststellung der hohen antibiotischen Aktivität der im Hanf enthaltenen Substanzen. Der Hanf wurde sowohl vom bakteriologischen und chemischen als auch vom Standpunkt der Ausnutzung der Wirkstoffe für die klinische Praxis in allen Einzelheiten untersucht.

Es wurden die vorteilhaftesten Extraktionsmethoden bestimmt und eine vorläufige papierchromatographische Isolierungsmethode ausgearbeitet. Es wurde auch der Versuch unternommen, einige Wirkstoffe auf chemischem Wege zu isolieren; einige chemische und physikalische Eigenschaften würden angeführt.

Experimentell wurde der Nachweis der bactericiden Wirkung der Hanfsubstanzen *in vitro* auf grampositive Mikroorganismen erbracht. Eine bedeutende antibakterielle Wirkung auf das *Mycobacterium tuberculosis* konnte *in vitro* noch in einer Verdünnung von 1:150 000 festgestellt werden. Widerstandsfähig bleiben gramnegative Mikroorganismen der *Coli*-Typhus-Gruppe ebenso wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus vulgaris*.

Es wurde die bactericide Wirkung der isolierten amorphen und kristallinen Substanzen verglichen und zugleich die Empfindlichkeit der verwendeten bakteriologischen Methoden genau untersucht.

Es wurde die Wirkungsgrenze der maximalen Verdünnung biologisch aktiver Substanzen 1:100 000 und die Schnelligkeit ihrer Wirkung in verschiedenen Verdünnungen festgestellt.

Der Einfluß der inaktivierenden Faktoren wurde in allen Einzelheiten studiert. Blut, Plasma und Serum wirken teilweise inaktivierend und setzen den antibakteriellen Effekt herab.

Verglichen wurde die Wirksamkeit der aktiven Hanfstoffe mit Penicillin und Streptomycin bei verschiedenem pH.

Abschließend wurden die vorläufigen Erfahrungen zusammengefaßt, die mit einigen mit Hanfstoffen bereiteten pharmazeutischen Präparaten in der klinischen Praxis, und vor allem auf dem Gebiet der Stomatologie, Otorhinolaryngologie, Dermatologie und Phthiseologie gemacht wurden.

Literatur

- 1 Acta Univ. Olomuc. 6, 29 (1955)
- 2 Buryanská, M., im Manuskript
- 3 Carlson, H. J., und H. G. Douglas, J. Bacteriol. 55, 235 (1948)
- 4 Carlson, H. J., H. G. Douglas und J. Robertson, J. Bacteriol. 55, 241 (1948)
- 5 Charčenko, I. G., Sowjet-Med. Nr. 6 (1949)
- 6 Erdmann, W. F., Pharmazie 6, 442 (1951)
- 7 Erdmann, W. F., Pharmazie 7, 75 (1952)
- 8 Florey, H. W., und Mitarb., Antibiotics I, Oxford 1949, S. 107
- 9 Glitscher, E. A., H. Rische, K. Rohne und G. Keiger, Pharmazie 8, 950 (1953)
- 10 Goodall, R. R., und A. A. Levi, Nature [London] 158, 675 (1946)
- 11 Goodall, R. R., und A. A. Levi, Analyst 72, 277 (1947)
- 12 Hais, I., J. Košťir und Mitarb., Časopis českého Lékárnictva 58, 29 (1945)
- 13 Heczko, P., und Z. Krejčí, im Manuskript
- 14 Hubáček, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 83 (1955)
- 15 Jakovlev, A. J., und S. G. Zbjagin, Bull. exp. Biol. Med. 5, 5 (1950)
- 16 Janovitch, T. D., C. R. (Doklady) Acad. Sci. URSS 48, 513 (1945)
- 17 Kabelík, J., Lékař. Listy 5, 717 (1950)
- 18 Kabelík, J., Pharmazie 12, 439 (1957)
- 19 Klabusay, L., und J. Lenfeld, Acta Univ. Olomuc. 6, 67 (1955)
- 20 Korabelnikova, I., Chirurgie (Moskau) Nr. 10 (1938)
- 21 Krejčí, Z., Dissertation, Brünn 1950
- 22 Krejčí, Z., Lékař. Listy 7, 500 (1952)
- 23 Krejčí, Z., Acta Univ. Olomuc. 6, 43 (1955)
- 24 Krejčí, Z., und F. Šantavý, Acta Univ. Olomuc. 6, 59 (1955)
- 25 Krejčí, Z., und F. Šantavý, Čs. Patentschrift Nr. MZd 250-55; 19. XII. 1955/3. IV. 1957
- 26 Luzanova und Bachtina, Vop. Pediat. Nr. 4 (1943)
- 27 Marshak, A., und M. Kuschner, Publ. Health Rep. 65, 131 (1950)
- 28 Navrátil, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 87 (1955)
- 29 Okuněv, E. M., Vrač. gaz. Nr. 6 (1931)
- 30 Peck, S. M., E. F. Traub und H. J. Spoor, A. M. A. Arch. Dermatol Syphilol. 67, 263 (1953)
- 31 Proček, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 91 (1955)
- 32 Pulewka, P., Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 209, 278 (1950)
- 33 Rossijskij, D. M., Klin. Med. (Mosk.) Nr. 5-6 (1933)
- 34 Rudat, K. D., und J. M. Loepelmann, Pharmazie 10, 729 (1955)
- 35 Šimek, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 79 (1955)
- 36 Šírek, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 93 (1955)
- 37 Sokolov, N. N., Chirurgie (Moskau) Nr. 10 (1938)
- 38 Soldán, J., Českoslov. Stomatol. 53, 23 (1953)
- 39 Soldán, J., Acta Univ. Olomuc. 6, 73 (1955)
- 40 Stoll, A., A. Brack und J. Renz, Schweiz. Z. allg. Pathol. Bacteriol. 15, 591 (1952)
- 41 Strutz, J., Pharmazie 10, 746 (1955)
- 42 Tokin, B. P., Fitoncidy, Moskau 1951
- 43 Tydelskaja, I. L., Sowjet-Med. Nr. 11 (1949)
- 44 Zagorodnyj, P. E., Vojenno-sanit. dělo Nr. 5-6 (1943)

Eingegangen am 1. September 1957

MUDr. RNDr. PhMr. Z. Krejčí
Hygienische u. Epidemiologische Anstalt
der Medizinischen Fakultät
Palacký Universität
Olomouc, Lidická 8