Arch. exper. Path. u. Pharmakol., Bd. 211, S. 175—193 (1950).

Departement of Pharmacology,
University of Utah College of Medicine, Salt Lake City, Utah.

Cannabiswirkstoffe und Pharmakologie der Cannabinole.

Von

S. Loewe.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 25. März 1950.)

Gegen die Darstellung, die die Hanfdrogen auch jetzt noch vielfach auf dem Niveau des Wissens aus dem ersten Viertel des Jahrhunderts erfahren, hebt sich der heutige Stand der Cannabis-Pharmakologie, über den hier an Hand von zum Teil noch unveröffentlichten Fortschritten aus den letzten 14 Jahren* berichtet werden soll, nicht unvorteilhaft ab. Das pharmakologische Wirkungsspektrum der Cannabisdroge, zuvor von den teilweise mißdeuteten Wirkungen der Rohzubereitungen aus orientalischem (Haschisch) oder amerikanischem Hanf (Marihuana) abgeleitet, hat sich seit der Entdeckung und Verwendung der reinen Wirkstoffe geklärt und verschoben; die botanischen Beziehungen der verschiedenen Cannabis-„Arten" stellen sich auf Grund von Wirkstoffgehaltsstudien in neuem Lichte dar; in den phytochemischen Mechanismus, durch den eine harmlose Nutzpflanze zum Rauschgiftträger wird, sind Einblicke gewonnen; die Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und Wirksamkeit (SAR)** sind übersichtlich geworden; eine chemisch neue Pharmakonklasse, die sich aus Produkten pflanzlicher Herkunft und solchen der Laboratoriumsynthese rekrutiert, ist aufgetan; und vor allem ist beim Studium der Pharmakologie der reinen Wirkstoffe ein Gegenstand bloßer Rauschgifttoxikologie zur Quelle therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten geworden.

Chemie der natürlichen Cannabiswirkstoffe.

Seit langem war bekannt, daß die Hanfwirkstoffe in dem sogenannten „Roten Öl", dem Hochvakuumdestillat aus Cannabisextrakten, ent-

* Über den Stand der Cannabisfrage unmittelbar vor der Entdeckung der Wirkstoffe (1938) unterrichten aufs beste Waltons[1] Buch und Blatts[2] chemischer Übersichtsartikel. Die Literatur von da bis 1942 findet sich in Roger Adams[3] Vortrag und in des Verf. auf Bitten des La Guardia-Kommittees 1941 verfaßtem Beitrag zu dessen 1944 erschienenem Buch[4].

** „SAR" (structure-activity relationship) hat als Symbol für jene so schwer in einen kurzen Ausdruck zusammendrängbare Wendung in die amerikanische Literatur Eingang gefunden und wird im folgenden der Kürze halber für „Struktur-Aktivitäts-Relation" gebraucht werden.

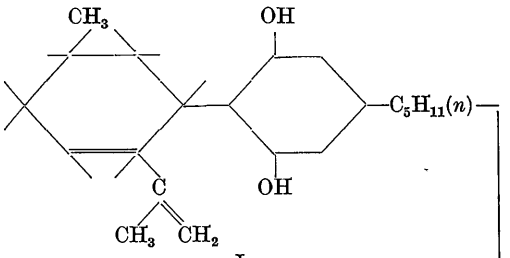
halten sind. Die Zusammenarbeit einer amerikanischen Forschungsgruppe* in den Jahren 1937—1942 ergab, daß dieses Öl im wesentlichen aus den beiden, an der Wirksamkeit unbeteiligten Stoffen Cannabinol, $C_{21}H_{26}O_2$ (III), und Cannabidiol, $C_{21}H_{30}O_2$ (I), und aus einem wechselnden Gemisch von Tetrahydrocannabinolen, $C_{21}H_{30}O_2$ (THC; IIa, b und c), den Trägern der „Cannabiswirkung**", besteht. Diese erste Forschungsperiode fand ihren Abschluß in der ausführlichen Beschreibung des ersten und anscheinend höchst wirksamen natürlichen Wirkstoffs[5], eines Charas-Tetrahydrocannabinol genannten THC aus indischem Cannabisharz; seine Wirkungsstärke (W, vgl. weiter unten) war 14,6.

Die biologische Reaktion, die zur Isolierung der Wirkstoffe führte, war die Ataxiewirkung am Hunde; sie diente der Gehaltsbestimmung der Rohzubereitungen verschiedener Herkunft, der Fraktionierung der Rohöle und der Wirkungsstärkebestimmung der Reinprodukte. Für das Gelingen des ganzen Forschungsplanes waren zwei Umstände entscheidend: 1. daß die, wie sich immer mehr zu erweisen scheint, einzige, der psychischen Cannabiswirkung gleichlaufende Tierwirkung als Testreaktion gewählt worden war; 2. daß diese Testreaktion, obwohl die außerordentlichen interindividuellen Empfindlichkeitsunterschiede des Hundes die geläufigen biostatistischen Auswertungsverfahren praktisch unanwendbar machen, durch die Einführung neuer Grundsätze des „intraindividuellen Wirkungsstärkevergleichs"[6] zu einer biostatistisch befriedigenden quantitativen Auswertungsmethode gestaltet werden konnte

Die Entdeckungsgeschichte der Hanfwirkstoffe stand im Zeichen eines Paradoxons: Die analytische Forschergruppe gelangte zwar dank Tonnen von Ausgangsmaterial, Molekulardestillation größten Maßstabes und sinnreicher Kolonnenadsorption und Eluierung rasch zu zahlreichen verschiedenen, offensichtlich chemisch reinen Wirkstoffen, vermochte sie aber, zumal sich alle THCe auch heute noch jedem Kristallisationsversuch verschließen, nicht strukturell zu identifizieren; hinwiederum wurde die Konstitution der pflanzlichen Wirkstoffe von dem Entdecker der Konstitution der beiden unwirksamen Begleitstoffe vorausgesagt, ohne daß er seinerseits einen der natürlichen Wirkstoffe in Händen hatte. Cannabinol, bereits 1930—33 von Cahn in England als Bestandteil des an der Pflanzenoberfläche abgeschiedenen Haschischharzes des orientalischen Hanfs bis auf kleine Unklarheiten der Stellung von Hydroxyl- und Amylgruppe korrekt identifiziert, wurde von Adams 1939 als 1-Hydroxy-3-*n*-amyl-6,6,9-trimethyldibenzopyran erwiesen und synthetisiert. Cannabidiol, das im Haschischharz höchstens in kleiner Menge vorkommt, wurde von Adams 1940 in Extrakten aus frischen Ernten nordamerikanischen Hanfs als ähnlich bedeutender Anteil (33%) des Rohöls entdeckt, als Menthadienylolivetol identifiziert und synthetisiert. Aus der chemischen Verwandtschaft der beiden Stoffe, ihrer Unwirksamkeit und den Altersunterschieden der Ausgangsmaterialien entsprang die geistreiche

* H. J. Wollner, J. R. Matchett u. J. Levine: Narcotics Laboratory, U.S. Treasury Department, Washington, D. C.; Roger Adams c. s. (cum sociis, und Mitarbeiter). Department oft Chemistry, University of Illinois; und der Verf.

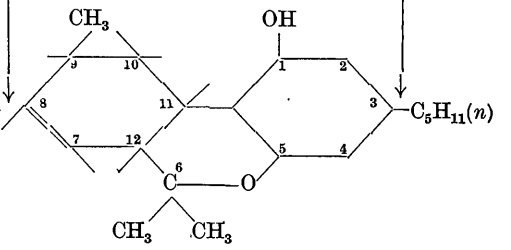
** Die charakteristische psychische Wirkung, in verschiedenen Ländern als „Haschischwirkung" oder „Marihuanawirkung" bezeichnet, und ihr Ausdruck im Tierversuch, die Ataxiewirkung, werden hier als „Cannabiswirkung" bezeichnet werden.



I
Cannabidiol

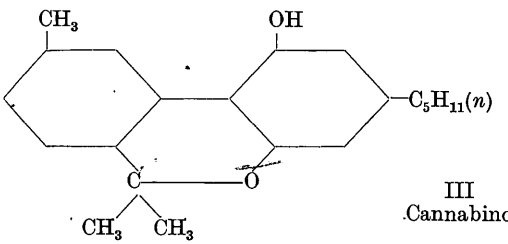
Kondensation

Innere

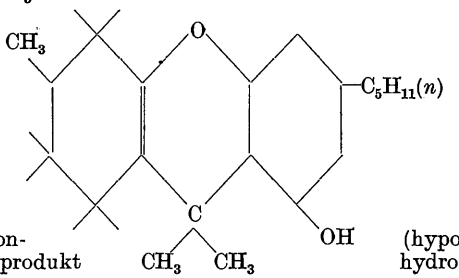


II
Tetrahydrocannabinol (THC)

Identifizierte Isomere:
a. mit Doppelbindung in 7, 8, wie abgebildet
b. mit Doppelbindung in 8, 9
c. mit Doppelbindung in 11, 12 (synthet. THC)



III
Cannabinol



IV Pulegon-Kondensationsprodukt

(hypothetische Tetrahydroxanthanstruktur)

Hypothese, daß Cannabidiol den Ausgangs- und Cannabinol den Endstoff einer phytochemischen Umsetzung bedeuten und daß deren Zwischenglieder, nämlich hydroaromatische cannabidiol-isomere Cannabinolvorstufen, die gesuchten Wirkstoffe sein könnten.

Das bestätigte sich von mehreren Seiten her: 1. Adams gewann durch innere Kondensation von Cannabidiol je nach dem benutzten Isomerisierungsverfahren zwei solche halbsynthetischen Tetrahydrocannabinole (IIb und c), die Loewe beide sehr beträchtlich cannabiswirksam fand; die beiden Isomeren sind nach Drehungsvermögen, Lage der Doppelbindung und Wirkungsstärke (7,3 und 8,2) verschieden. 2. Sogleich konnten die von Wollner und Loewe c.s. aus Haschisch und amerikanischem Hanf isolierten und hochwirksam gefundenen Öle als THCe identifiziert werden. 3. Bald gelang Adams die schwierige Synthese eines weiteren THC (IIa) aus 5-Methylcyclohexanon-2-carboxylat und Olivetol, dessen viel geringere Wirkungsstärke von da an als Bezugswert (W = 1) benutzt wurde. 4. Ein Teil der mutmaßlichen Naturvorgänge, die zu den wirksamen Pflanzenstoffen führen, konnte im Laboratorium nachgeahmt werden; in einem von Adams synthetisierten, unwirksamen Cannabidiol wurde nach Ultraviolettbestrahlung ein Wirkstoffgehalt nachgewiesen[4], der auf Umwandlung von etwa 2% in THC hindeutet*.

Die vollsynthetischen THCe sind, wie die synthetischen Cannabidiole, Racemate, die natürlichen und die halbsynthetischen THCe sind linksdrehend. 1942 zerlegte Adams c. s. das synthetische rac. THC in die beiden optischen Isomeren vom Drehungsvermögen + 152 und — 114, und es bestätigte sich auch hier die Wirkungsüberlegenheit des l-Isomeren (W 1,66, gegenüber 0,38 des d-Isomeren)[8].

Wirkstoffgehalt der Hanfpflanze.

Stereo- und optischer Isomerismus machen eine große Zahl isomerer THCe möglich, die sich durch die räumliche Anordnung der 9-Methylgruppe und der Ebenen des hydroaromatischen Ringes und durch die Lage der Doppelbindung in diesem Ring voneinander unterscheiden. Sie sind wohl alle, wenn auch in sehr verschiedenem Grade, cannabiswirksam, und eine ganze Anzahl von ihnen ist aus Hanf verschiedener Herkunft gewonnen worden[4]. Auch das W der Fluidextrakte aus Hanf verschiedener Herkunft ist sehr verschieden; doch ist es botanisch bemerkenswert, daß einerseits Fluidextrakte aus zu Nutzzwecken in Rumänien, der Mandschurei, Italien, Tunis und klimatisch sehr verschiedenen Teilen von USA gezogenem Hanf cannabiswirksam waren (W: Max. 0,52 in tunesischem, Min. 0,003 in amerikanischem Hanf)[4], andererseits aber auf dem gleichen Versuchsfeld bei Washington über

* Für die Schlußphase der Vorgänge konnte später[7] gezeigt werden, daß der hundertpfündige Klumpen Charasharz, dem das 1942[5] beschriebene Charas-THC entstammte und der eine mehrere cm dicke Außenkruste gebildet hatte, im Innern den gleichen hohen Wirkungswert beibehalten, in der harten Kruste aber 95% an W verloren hatte; weder innen noch außen hatte sich der Cannabidiolgehalt geändert, aber der Cannabinolgehalt der Kruste war bedeutend höher als der unveränderte des Kernmaterials geworden.

drei Jahressaaten weitergezüchteter Hanf aus orientalischem Hanfsamen seinen hohen Wirkungswert beibehielt[4]. Es ist daher denkbar, daß die Zusammensetzung der Wirkstofffraktion den einzigen Unterschied verschiedener Varietäten von Cannabis sativa ausmacht. Den amerikanischen Hanf scheinen THCe von W 6,0—7,3 und 8,0—9,5 zu kennzeichnen, die mit ADAMS' halbsynthetischen aus Cannabidiol identisch sein mögen. Im orientalischen Hanf kommen THCe von W 12,0—14,6 vor, in denen die Stellung der Doppelbindung im hydroaromatischen Ring noch nicht definiert ist und die bisher nicht aus anderem Hanf erhalten wurden. Auch der Cannabinolanteil der Hanfpflanze erwies sich übrigens bei genauerer Analyse cannabiswirksam; vollsynthetisches und natürliches, vielfach umkristallisiertes Cannabinol besaßen das gleiche W 0,04[9], das offensichtlich nur theoretisches Interesse besitzt. Hexahydrocannabinole, die ebenfalls wirksam sind[4], sind im Hanf ebensowenig nachgewiesen wie die als Zwischenstufen zwischen THC und Cannabinol anzunehmenden, mußmaßlich ebenfalls cannabiswirksamen Dihydrocannabinole*.

Im Hanf scheinen die Cannabinole teilweise mit aromatischen Säuren verestert vorzukommen[17c].

Der Wirkstoffgehalt ist nicht auf die „blütentragenden Köpfe der männlichen Pflanze" beschränkt, sondern findet sich in vielen Teilen der Pflanze; z. B. lieferten schon wenige cm hohe Stecklinge[4] und Samen[6b] wirksame Auszüge.

Synthetische Cannabinole und Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung (SAR).

Nach dem Vorausgehenden können Cannabinol und alle Reduktionsprodukte seines Toluolringes als Träger der Cannabiswirkung angesehen werden, und es erscheint in Ansehung der, wenn auch geringen Wirksamkeit der Muttersubstanz chemisch und pharmakologisch berechtigt, die neue Stoffklasse als Klasse der Cannabinole zu bezeichnen. Zu den bereits erwähnten Vertretern der Klasse gesellten sich, nachdem durch die Aufdeckung der natürlichen Wirkstoffe und die Ausarbeitung von Syntheseverfahren die Tür aufgetan war, viele weitere Verbindungen, hauptsächlich aus ADAMS' Laboratorium, die unserem Studium der SAR dienten. Die gleiche Tür öffnete auch einer britischen Forschergruppe (vgl. [3, 4]), die sich bereits längere Zeit mit dem Problem der Hanfwirkstoffe beschäftigt hatte, ein Feld erfolgreicher und zum Teil unabhängiger chemischer Forschung, deren Ergebnisse leider dem vergleichenden Studium der eigentlichen Cannabiswirksamkeit aus unten zu erörternden Gründen nicht dienstbar wurden.

* Über die Herstellung eines Dihydrocannabinols, das von WIELAND am Hunde wirksam gefunden wurde, durch Reduktion von Cannabinol hat bereits 1930 BERGEL[17b] berichtet; er hat somit wohl als erster einen halbsynthetischen Körper der Cannabinolklasse in Händen gehabt.

Die mit der Bestimmung der Ataxiewirkungsstärke gewonnenen Einblicke in die SAR der Klasse zeigten für den Phenolring die Bedeutung der 1-Hydroxylgruppe, deren Blockierung die Wirksamkeit bedeutend beeinträchtigt[4], und diejenige der Stellung der Substituenten: z. B. hat das 2-*n*-Hexyl-3-hydroxyl-isomere von Parahexyl*, dem 3-*n*-Hexylhomologen des vollsynthetischen THC, nur ein W von 0,05**, d. h. $^1/_{20}$ der Vergleichssubstanz. Die Rolle des hydroaromatischen Ringes wurde an vielen Analogen des vollsynthetischen THC (W = 1) studiert. Fehlen der 9-Methylgruppe vermindert W auf 0,13, ihr Ersatz durch Äthyl auf 0,22, Verlegung in die 10-Stellung auf 0,25, in die 8-Stellung auf 0,14, eine zusätzliche Methylgruppe in Stellung 7 auf 0,75, in 8 hingegen auf 0,11; Ersatz der 6,6-Methylsubstituenten durch zwei Äthyle bringt W auf 0,12, durch Propyle auf 0,04 herunter. Alle solche Veränderungen am Zyklohexenring, wie auch Öffnung des Ringes zu einer 12-*n*-Butyl- und einer 11-Methylgruppe (W: 0,04), seine Reduzierung zu einer 11-Methylgruppe (0,033) oder sein Ersatz durch Zykloheptan (0,21) verringern zwar die Wirksamkeit, aber vernichten sie nicht vollständig.

Erhöhung der Wirksamkeit wurde erst bei der Untersuchung der Bedeutung der 3-Alkylseitenkette gefunden. Die Änderung von W mit Änderung der Länge und Anordnung der Seitenkette ist in gedrängter Form in der Abb. dargestellt. Wesentlichste Aufschlüsse über SAR sind die folgenden: 1. Verkürzung der 3-*n*-Amylkette verringert die Wirkung[4]. 2. Gipfelwirksam ist aber in der Reihe der Homologen des synth. THC (Reihe A der Abbildung) nicht dieses selbst, sondern 3-*n*-Hexyl-R (Parahexyl) mit dem ungefähr doppelten, doch hinter den Naturstoffen immer noch weit zurückstehenden W 1,82[4], Dieselbe Beziehung wiederholt sich in der Reihe B der Hexahydrocannabinolhomologen und in den anderen Reihen (C, D; vgl. unten) mit unverzweigter Seitenkette[4]. 3. Verzweigung der Seitenkette kann zu Stoffen von weit höherem W führen, doch findet sich in diesen Reihen E, F und G[12–15] der Gipfelwert nicht mit der sechs, sondern mit der neun C-Atome zählenden Seitenkette verknüpft. 4. Das Wirkungsoptimum wurde stets bei „wurzelnaher" Verzweigung gefunden; z. B. nimmt W bei den Methylamylisomeren vom Wert 3,65 des 1′-Methylamyl-R (Reihe E) mit dem Hinausrücken der Methylgruppe in Stellung 2′ (H; 1,58), in 3′ (K; 1,25) und 4′ (L; 1,14) ständig ab. 5. Methylabzweigung scheint ceteris paribus die höchste Wirksamkeit zu gewähren [vgl. in

* Fabriknamen: „Pyrahexyl", Abbott Laboratories; „Synhexyl", Roche Ltd.

** Loewe, unveröffentlicht; die im Laboratorium von Roche Products, Ltd. in England hergestellten[11] Substanzen dieser Reihe S verdanken wir der Freundlichkeit von Dr, F. Bergel, Roche Products Ltd., Welwyn Garden City, England und Dr. J. A. Aeschlimann, Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, N. J.

Reihe E l'-Methylamyl-R (3,65) mit l'Äthylbutyl-R (M; 1,68) und l'-Isopropylpropyl-R (N; 3,18), und in Reihe G l',2'-Dimethylbutyl-R (3,84) mit l'Äthyl-2'methylpropyl-R (P; 3,40)]. 6. Doppelabzweigung am gleichen C-Atom scheint keinen Vorteil vor einfacher Abzweigung zu bieten (vgl. die beiden Reihen E und F). Dagegen führen zwei Methylabzweigungen in nebeneinanderliegenden Stellungen 1' und 2' (Reihe G) zu Vertretern von außerordentlich hohem W, das bei Verlängerung eines Zweiges (P) oder Zusatz eines dritten Zweiges (Q) nur verringert wird.

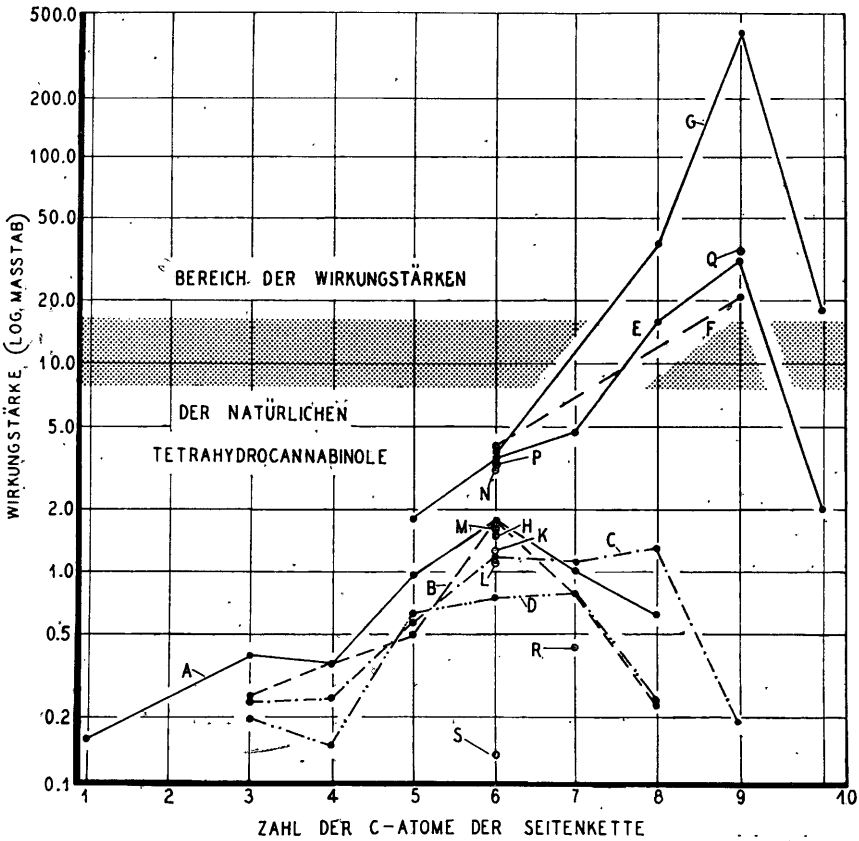


Abb. 1. Zusammenhang zwischen Struktur der Alkyl-Seitenkette und der Ataxiewirkungsstärke der Cannabinole. — Die in der Abbildung berücksichtigten 47 synthetischen Cannabinole sind der Mehrzahl nach 1-Hydroxy-3-alkyl-isomere oder -homologe des synthetischen Tetrahydrocannabinols, und diese sind im folgenden nur nach der Struktur ihrer 3-Alkyl-Seitenkette benannt. — *A;* •————•, 3-*n*-alkyl. — *B;* •– – –•, 3-*n*-alkyl (Homologe des synth. Hexahydrocannabinols). — *C;* •—·—·—·—•, 3-*n*-alkyl (tetrahydrierte Pulegon-Kondensationsprodukte.) — *D;* •—··—··—•, 3-*n*-alkyl (hexahydrierte Pulegon-Kondensationsprodukte). — *E;* •————•, 3-(1'methylalkyl). — *F;* •————•, 3-(1',1'-dimethylalkyl). — *G;* •————•, 3-(1',2'-dimethylalkyl). — *H;* 3-(2'-methylamyl). — *K;* 3-(3'-methylamyl). — *L;* 3-(4'-methylamyl). — *M;* 3-(1'-äthylbutyl). —*N;* 3-(1'isopropylpropyl). — *P;* 3-(1'-äthyl-2'-methylpropyl). — *Q;* 3-(1',2',4'-trimethylhexyl). — R; 3-(1'-methylhexyl) tetrahydriertes Pulegon-Kondensationsprodukt. — *S;* (2-zyklohexyl-3-hydroxyl). — Weitere Einzelangaben im Text.

Den Sätzen 3 und 6 entsprechend besitzt 1-Hydroxy-3-(1′, 2′-dimethylheptyl)-6, 6, 9-trimethyl-7, 8, 9, 10-tetrahydro-dibenzopyran (aus Reihe G) die höchste Wirkungsstärke unter allen bisher untersuchten Cannabinolen. In dieser Reihe scheint ein weiterer Isomerismus, wohl im Zusammenhang mit der Besetzung der zwei ringnahen C-Atome der Seitenkette, vorzukommen. Auf Grund dieser noch ungeklärten Erscheinung lagen 3 Isomere der genannten Verbindung, „RA 122' mit einem W von 512, „RA 125" (W:75) und „RA 126" (W:3,6) vor. Später kam „RA 125A" (Abbott Laboratories, North Chikago; W:60; wohl dentisch mit „RA 125") zur Verwendung.

Die Rolle des dritten (Pyran-) Ringes wird beleuchtet durch die Beobachtung, daß aus Pulegon und den passenden Resorzinderivaten hergestellte Analoge vom hypothetischen Typus IV (vgl. S. 177), die möglicherweise in der gegenseitigen Stellung der beiden Kohlenstoffringe und im Bau des heterozyklischen Ringes von den Cannabinolen abweichen, in Tetra-(Reihe C) und in Hexahydro-Form (Reihe D) annähernd ebenso wirksam sind wie die entsprechenden Cannabinole. 1′-Methylierung scheint hier allerdings nicht wirkungsteigernd zu sein (vgl. R).

Mit der vergleichenden W-Bestimmung dieses knappen Hunderts von bisher studierten Verbindungen sind natürlich die SAR-Probleme keineswegs erschöpfend gelöst. Viele Fragen, u. a. die der Übertragbarkeit von Erfahrungen in einer Reihe auf andere Reihen, z. B. auf die der Homologen natürlicher THCe, sind offen. Auch zu der Klärung der Rolle der Konfiguration der 3-Seitenkette könnte das Studium eines weiteren Hunderts von Vertretern beitragen; z. B. sind Verbindungen hergestellt worden, in denen die 3-Seitenkette durch Ätherbindung an den Phenolring angeheftet ist[16, 17a]; wenn man aus dem Gayer-Test (siehe später) Schlüsse ziehen dürfte, würden einzelne dieser Äther als schwach cannabiswirksam zu betrachten sein[17a].

Zyklische Anordnung der Seitenkette zeigte sich uns erst kürzlich in einem Beispiel, dem 2-Zyklohexyl-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-7,8,9,10-tetrahydro-dibenzopyran[11], der geraden, unverzweigten Seitenkette überlegen (vgl. *S* in der Abb., das W der entsprechenden *n*-Alkyle der Reihe liegt unterhalb des Rahmens der Abbildung) — ein Befund, der neue Möglichkeiten andeutet.

Wirkungsbedingungen der Cannabinole.

Die Körper der Cannabinolklasse sind zähe Öle, manche bei Zimmertemperatur starr, und äußerst schwer wasserlöslich. Gewisse Vertreter mit langer Seitenkette sind auch in den besten Lösungsmitteln für Cannabinole (Azeton, Äthanol, Glykole) nur langsam und kolloidal löslich. Dementsprechend sind alle Cannabinole schwer resorbierbar; selbst nach intravenöser Einspritzung dauert es 30—60 min und oft noch länger bis zur Gipfelwirkung, und diese hält Stunden, ja unter Umständen — z. B. nach einer einzigen mittleren intravenösen Dosis

des 1'-Methylnonylvertreters der Reihe E — 5 Tage an. Orale Darreichung verlangt das 20—30fache der intravenösen Einspritzung, und subkutane Zufuhr führt kaum je zu nachweisbarer Wirkung. Im Harn konnten wir bisher selbst nach hohen Dosen keine wirksamen Stoffe nachweisen. Im Blute wurden dagegen nach 2—3 Std noch 1,6—10,5% intravenös gegebenen Parahexyls, selbst nach 11 Std noch 2,4% in Umlauf gefunden, und die Lungen eines Hundes enthielten nach 20 Std noch 0,9%[18]. Die Wirkungsbreite ist, wohl im Zusammenhang mit solchen physiko-chemischen Eigenschaften der Stoffe, ungeheuer; die orale LD_{50} von Charas-THC für die Maus ist über 200000mal größer als die intravenöse Schwellendosis für Ataxie am Hund und über 40000mal größer als die orale Schwellendosis für psychische Wirkung am Menschen[19].

Das Wirkungsspektrum der Cannabinole.

Nicht alle von rohen Hanfzubereitungen oder auch Öl-Redestillaten in der Literatur berichteten Wirkungen sind in Reinsubstanzen wiedergefunden worden. Auch sind viele bei dem augenblicklichen Stand des Cannabisproblems von untergeordneter Bedeutung. Das gilt u. a. von Puls-, Atmungs- und Pupillenwirkungen. Die folgende Erörterung wird sich daher auf diejenigen, zum Teil neu erschlossenen Teile des großen Wirkungsspektrums beschränken, die mit Hilfe der Reinsubstanzen studiert worden sind.

1. *Psychische Wirkungen.* Das Studium der psychischen Wirkungen am Menschen oder gar im Tierversuch ist eine noch ungelöste Aufgabe. Auch mit Reinsubstanzen vermochte weder die Schar experimenteller Psychologen des La-Guardia-Komitees[20] noch die Anwendung einer „Batterie psychologischer Teste" sowohl anderwärts[22a] als auch an Versuchspersonen unseres Instituts[21] mehr als eine große Schwankungsbreite aller untersuchten Erscheinungen aufzudecken. So hat also die Verfügbarkeit zahlreicher Reinsubstanzen der Klasse zwar die Analyse der eigenartigen „Genuß"-Wirkung bisher nicht unmittelbar gefördert, doch sind einige Erfahrungen gesammelt, die teils als bescheidene Anfänge, teils vom therapeutischen Standpunkt aus erwähnenswert sind

Zum Beispiel wurden sowohl Parahexyl[22] wie auch „RA 122" und „RA 125A"[21] in Einzeldosen ohne Einfluß auf das normale menschliche Elektroenzephalogramm (EEG) oder auf Musikbewertung[22b] gefunden. Therapeutische Erfolge mit Parahexyl wurden bei depressiven Zuständen berichtet[23a], bedürfen aber nach den negativen Erfahrungen von POND[23b] und uns vorliegenden, unveröffentlichten Berichten dringend der Nachprüfung. Charas-THC wurde in recht ausgedehntem Maße für Zwecke der „psychischen Aufschließung" verwendet und soll[24] für Narkoanalyse, Narkokatharsis und Narkosuggestion den dafür gebräuchlichen Barbituraten gleichwertig sein. Dagegen hat sich der Gedanke, daß Cannabis und Morphin sich vielleicht in euphorisierender Wirkung ähneln, in seiner Anwendung auf Morphinentziehung nicht bewährt; die Entziehungserscheinungen wurden durch

Parahexylbehandlung weder verringert noch verkürzt[25a]. Bemerkenswert, wenn auch schwer zu bewerten sind die Berichte über psychiatrische Episoden, meist bei Psychopathen, teils unter längerer Behandlung mit cannabiswirksamen Stoffen, teils bei deren Entziehung[25a–g].

2. *Die kataleptische Wirkung*, die im Bilde des Cannabisrausches nicht fehlt und die Ataxiewirkung am Hunde stets begleitet, wurde bei allen ataxiewirksamen Reinsubstanzen gefunden[4, 19]. Sie ist an vielen Tierarten beobachtbar, und ein Katalepsietest an der Maus ist beschrieben[19], der gelegentlich gute Dienste geleistet hat.

3. *Die Ataxiewirkung* hat als experimentelles Werkzeug immer größere Bedeutung unter allen Cannabiswirkungen gewonnen. Sie ist nicht nur höchst cannabisspezifisch*, sondern geht Hand in Hand mit der psychischen Wirkung. Das hat sich für alle von uns ausgewerteten Roh- und Reinpräparate bestätigt, die am Menschen studiert wurden[20, 24]; ganz besonders gute Übereinstimmung fand sich zwischen Ataxie- und psychischem Wirkungswert von 4 Cannabinolen anläßlich deren sorgfältiger und sachverständiger Auswertung. Über Sitz und Mechanismus der Ataxiewirkung bestehen nur vage Vermutungen[4]. Bei ihrer ausgeprägten Parallelität zu der psychischen Wirkung muß an enge Beziehung auch zwischen den Mechanismen der beiden Wirkungen gedacht werden. Selbstverständlich sind Parallelismus und Identität des Wirkungsmechanismus erst dann voll bewiesen, wenn *alle* Substanzen auf ihre psychische Wirkung am Menschen ausgewertet sein werden.

4. *Zentrale Erregungswirkungen* wurden mit allen Wirkstoffen der Klasse beobachtet. Von mittleren Graden der Ataxiewirkung an werden bei Hunden zeitweise krampfartige Bewegungsäußerungen gesehen[4; 19]. Sie stehen vielleicht in Zusammenhang mit den kompensatorischen Gegenreaktionen gegen die Koordinationsstörung; ihre Häufigkeit wechselt mit der Individualität und Rasse des Hundes. Eindeutige, sehr eigenartige Krampfzustände treten regelmäßig von etwa 20facher Ataxieschwellendosis aufwärts nach oraler oder intravenöser Gabe des hochwirksamen „RA 122" auf und beherrschen auch das Wirkungsbild tödlicher Dosen. Mäuse werden unter mittleren Dosen der Cannabinole oft kampfsüchtig[19]. Bei Kaninchen wird die kataleptisch verringerte Motilität anfallsweise durch gesteigerten Bewegungsdrang durch-

* Es steht nicht in Widerspruch zu dieser Feststellung, daß wir[33] für Diphenylhydantoin in Dosen zwischen 20 und 40 mg/kg am Hunde eine der Cannabinolataxie täuschend ähnliche Ataxiewirkung (W:0,075) fanden. Schon nach der Erscheinungsform wäre es ungerechtfertigt, diese Wirkung als Ausdruck einer (dem Diphenylhydantoin ebenso wie den Cannabinolen fehlenden) Hypnotikumwirksamkeit abzutun. Vielmehr zu bedenken ist, daß nicht nur Ataxiewirksamkeit, sondern auch Wirksamkeit gegen Grand Mal (siehe unten) den Cannabinolen und dem Diphenylhydantoin gemeinsam ist und daß außerdem zuvorige Morphinisten bekannt sind, die große Dosen von Diphenylhydantoin chronisch als „Rauschgift" mit vergleichbarem Genuß gebrauchten.

brochen[19]. Auch das Erbrechen, das beim Hund von einer mittleren intravenösen Dosis an recht regelmäßig und stets spät, gewöhnlich nach 1—5 Std auftritt, und die Übererregbarkeit der Kratzreflexe sind wohl zentraler Erregung zuzuschreiben[4, 19]. Auf erregende Komponenten im Mechanismus der zentralen Wirkungen deuten auch Kombinationsversuche am Hunde hin; die Ataxiewirkung wurde durch mäßige Hypnotikumdosen nicht im geringsten, jedoch durch allein unterschwellige Dosen des zentral-erregenden Amphetamin (Benzedrin) aufs 1,8 bis 2,4fache gesteigert[4].

5. *Hypnotische Wirksamkeit.* Zentrale Erregungseinschläge wie die vorerwähnten sind von Belang im Hinblick auf die Frage der Schlafwirkung des Hanfs. Kataleptische Symptome am Menschen sind wohl oft als Zeichen sedativer Wirkung ausgelegt worden. Am Hunde führt das Zusammentreffen von Katalepsie mit höheren Graden von Ataxie, die den aufrechten Stand unmöglich machen, zu Zustandsbildern, die bei oberflächlicher Betrachtung als Schlaf beeindrucken.

Bürgi[27] glaubte, in Versuchen mit der Kombination von wäßrigen Hanfauszügen und Schlafmitteln die hypnotische Komponente der Hanfwirkung bewiesen zu haben. Wir konnten seine Beobachtung für Hanf-Fluidextrackte bestätigen; sie verlängern die Schlafdauer der Maus nach einer Pernoktondosis, die gerade den Aufrichtungsreflex aufhebt. In unseren Versuchen war die Schlafverlängerung wirklich signifikant, jedoch nur in der Kombination mit diesem einen Schlafmittel; allerdings entspricht die beträchtliche Verlängerung selbst durch eine große Cannabisdosis doch nicht mehr als dem Effekt zusätzlicher 10—20% der verwendeten Pernoktondosis. Vor allem aber zeigte sich mit Reinsubstanzen, daß diese Wirkung keinem der cannabiswirksamen Bestandteile, sondern dem im übrigen so unwirksamen Cannabidiol zuzuschreiben ist[28].

Diese pharmakologische Eigenschaft der rohen Hanfpräparate ist also einer pharmakognostisch recht spezifischen pharmakochemischen Eigenschaft derselben, dem „alkalischen BEAM-Test", vergleichbar. Der BEAM-Test (Purpurfärbung mit alkoholischer Kalilauge) wurde gleichfalls von manchen als Leitreaktion zur Auffindung der Wirkstoffe geeignet angesehen, ist aber eine Reaktion auf aromatische Diole und wurde dementsprechend von Adams bald nach seiner Entdeckung des Cannabidiols auf dieses zurückgeführt[3].

Auch andere Zeichen narkotischer Wirkung fehlen sowohl den natürlichen wie den synthetischen Cannabiswirkstoffen. Selbst in Zuständen schwerster Bewegungsarmut und Störung der spontanen Aufmerksamkeit, bis in die letzten Wirkungsphasen tödlicher Dosen hinein, werden, im Gegensatz zu Schlafmitteln, schon mäßige akustische, taktile oder Schmerzreize mit intendierten Bewegungen beantwortet; wie denn Ablenkbarkeit durch Reize aus der Umgebung ein besonderes Merkmal der Cannabiswirkung am Hunde wie am Menschen ist[4].

6. *Kornealareflexie.* Aufhebung des Kornealreflexes des Kaninchens nach Zufuhr von Hanfextrakten oder -rohölen wurde 1928 von Gayer im Straubschen Institut entdeckt und als getreuer Ausdruck der Cannabiswirksamkeit betrachtet[29]. Diese resorptive Wirkung hat sich bei

genauerem Studium für quantitative Zwecke schon wegen der großen inter- und intraindividuellen Empfindlichkeitsunterschiede als recht ungeeignet erwiesen.

Nur nach mühevollem Aussuchen aus einem großen Tierbestand kann man unter ständigem Re-kalibrieren eine Anzahl geeigneter Tiere finden, an denen man dann mit ausschließlich intra-individuellen Wirksamkeitsvergleichen zu schlüssigen Resultaten gelangen kann[4, 30]. Über die Träger der Areflexiewirkung ist wesentlich weniger bekannt als über die der vorhergenannten Wirkungen. Schon 1942 hatte Alles c.s.[31] gezeigt, daß schonende Oxydation, die die Ataxiewirksamkeit unbeeinflußt läßt, die Areflexiewirksamkeit von Rohzubereitungen bedeutend verringert. Als wir diese Erkenntnis auf eine vergleichende Untersuchung von Extrakten und Reinsubstanzen anwandten, ergab sich, daß es zwei Arten von Trägern der Areflexiewirkung gibt, nämlich ataxiewirksame THCe, bei denen weder Ataxie- noch Areflexiewirksamkeit durch solche Oxydation verringert wird, und andere Extraktbestandteile, die geringe oder keine Ataxiewirkung besitzen, deren beträchtliche Areflexiewirkung aber oxydativ vernichtet werden kann[30]. Für die Suche nach den noch nicht isolierten Stoffen dieses zweiten Typus ist demnach der Gayer-Test in seiner umständlicheren, aber zuverlässigeren Form[30] die gegebene Leitreaktion.

7. *Krampfstillende Wirkung.* Die Aufdeckung und Klassifizierung der antiepileptischen Wirkung der Cannabinole war erst mit Hilfe der stark wirksamen Synthetika und nur dank der im hiesigen Insitut von Goodman und Toman c. s.[32] ausgearbeiteten Methoden möglich. Alle untersuchten Cannabinole waren wirksam. Ihre Wirksamkeit ist vom Diphenylhydantoin-Typus. Wie dieses löschen die Cannabinole die „tonische Hinterbein-Extensoren-Komponente" im Bilde des übermaximalen Elektroschocks der Ratte und Katze[33] (und mutmaßlich auch des Menschen[34]) aus, während sie die Dauer von Cardiazolkrämpfen verlängern, deren Typus verändern und einen starken tödlichen Synergismus mit Cardiazol entfalten[33]. Die Cannabinole unterschieden sich vom Diphenylhydantoin und dessen Verwandten durch bedeutend höhere Wirksamkeit in ihren Spitzenvertretern und unvergleichlich größere Wirkungsbreite (gemessen am tödlichen Effekt). An der psychischen Nebenwirkung gemessen, ist die Wirkungsbreite verschiedener Substanzen sehr verschieden. In einem vorläufigen Versuch[35] fehlte „RA 122" die von Toman c. s. entdeckte Fähigkeit des Diphenylhydantoins, die Reizschwelle des isolierten Nervenpräparats für elektrische Reize zu erniedrigen und die durch Eintauchen des Nerven in neutrale isotonische Phosphatlösung hervorrufbare „repetitive Entladung" zu verhindern; der Versuchsausfall ist freilich angesichts der minimalen Wasserlöslichkeit der Cannabinole nicht beweisend.

Die Beeinflussung des Elektroschocks weist auf therapeutische Wirksamkeit gegen Grand Mal, die Verhütung der Cardiazolkrämpfe auf solche gegen Petit Mal hin[32]. Dementsprechend wurden mit einigen der Stoffe klinische Versuche bei Epileptikern aufgenommen. Eine erste Versuchsgruppe[37] an diphenylhydantoinrefraktären Grand-Mal-Epileptikern erwies beachtliche Wirksamkeit und Fehlen

von psychischen Nebenwirkungen bei mehrmonatiger Verwendung von „RA 122" in Tagesdosen von 1 mg oder weniger und des schwächeren Isomeren, „RA 125A", in etwas höherer Dosis. Eine zweite Gruppe[38] bestand aus 5 Anstaltskindern mit schwerer Grand-Mal-Epilepsie und geistiger Unterentwicklung, bei denen kombinierte Tagesdosen von 0,13 mg Luminal mit 0,3 mg Diphenylhydantoin oder 0,2 mg Mesantoin unzureichend waren. „RA 122" wirkte in Tagesdosen von 1,2—1,8 mg an dreien der Kinder „mindestens ebenso gut", das vierte wurde fast, das fünfte vollkommen anfallsfrei. Nach Übergang auf 4 mg „RA 125A" blieben bei einem Patienten die Anfälle selten, bei einem zweiten traten Exazerbationen auf. Beim ersten dieser beiden Pat. war eine kurze paranoide Episode aufgetreten, wie er deren mehrere schon vor der Cannabinolbehandlung erlitten hatte. Im Gegensatz zu ihrer Einflußlosigkeit auf das normale EEG wirkten die Cannabinole normalisierend auf das EEG der Grand-Mal-Kranken.

Die Schutzwirkung der Cannabinole gegen Elektroschock und Grand-Mal-Anfälle ist von theoretischem Interesse angesichts des Umstandes, daß die Konstitution der Cannabinole zu dem Bau der bekannten Antiepileptika der Hydantoin-, Barbiturat- und Oxazolidinklasse zunächst keine Beziehung zu haben scheint. Die praktische Bedeutung der Cannabinole als Epilepsiemittel hängt trotz ihrer überlegenen Wirkungsstärke und -dauer von den unten zu behandelnden Fragen der Nebenwirkungsgefahr ab.

8. *Analgetische Wirkung.* Der begreifliche Wunsch, jegliches euphorieerzeugende Genußmittel mit Morphin auch hinsichtlich schmerzstillender Eigenschaften zu vergleichen, gab wohl den Anlaß, daß britische Forscher Analgesieprüfungen aufnahmen und bei intravenöser Zufuhr in Haschischextrakten eine gewisse[39], in einigen Cannabinolen der 1-Hydroxy-3-alkyl-R- und in einem der 2-Alkyl-3-hydroxy-R-Gruppe die nicht unbeachtliche, in der Tab. (S. 188) verrechnete Wirksamkeit fanden. Mit der von NICKERSON im hiesigen Institut eingeführten Modifikation der üblichen, auch in den vorerwähnten Untersuchungen benutzten Verfahren des Hitzereizes am Rattenschwanz fanden wir an zwei Cannabinolen sogar noch größere Wirksamkeit.

9. *Die tödliche Wirkung* erfordert, wie bereits erwähnt, große Dosen, die aufzubringen nicht immer möglich und beizubringen bei der Schwerlöslichkeit der Stoffe nicht leicht ist. Zahlen für eine ganze Reihe der älteren Präparate (vor 1947) haben wir verschiedentlich zusammengestellt[4, 19]. Hier seien nur einige besonders aufschlußreiche Beobachtungen angeführt. Die Werte der intravenösen LD_{50} an der Maus[4] deuten darauf hin, daß die tödliche Giftigkeit der Reinsubstanzen noch wesentlich geringer ist als die der Rohzubereitungen. Die Notwendigkeit, keineswegs indifferente Lösungsmittel, wie z. B. Propylenglykol, zu benutzen, trägt wohl zusammen mit der geringen Wasserlöslichkeit der Stoffe zur Erklärung der schlechten Reproduzierbarkeit der letalen Wirkungswerte bei. Solche Mängel treten an Bedeutung zurück hinter der Erfahrung, daß der tödliche Mechanismus der gleichen Substanz

bei verschiedenem Zuführungsweg verschieden sein kann. Der stets späte Tod der Hunde nach Parahexyl geht nach oraler Darreichung mit heftigsten profusen Darmblutungen, nach intravenöser Zufuhr mit schwerem Lungenödem einher; von dem schon in wenigen Mikrogrammen ataxiewirksamen „RA 122" hingegen führen verhältnismäßig viel kleinere intravenöse Dosen vermöge eines offenbar primär zentralnervösen Mechanismus unter Krämpfen im Verlauf weniger Stunden zum Tode. Das legt die Deutung nahe, daß die tödliche Wirkung der schwächer cannabiswirksamen Substanzen unspezifischen Mechanismen zuzuschreiben ist und daß nur derjenigen der hochwirksamen Stoffe ein der Hauptwirkung näher verwandter Mechanismus zugrunde liegt, der

Tabelle.

1	2	3	4	5
	Ataxie-Wirkungsstärke a	Wirkungswertquotient W/W′ b W′: Ataxie; W: Cornealareflexie	Krampfstillung c	Analgesie
1-Hydroxy-3-alkyl-Derivate:				
1. *n*-amyl (synth. THC)	1,0[4]	1,18	—	3,33
2. *n*-amyl (Charas-THC)	14,6[5]	0,15[30]	0,08	0,41 d
3. *n*-hexyl (Parahexyl)	1,82[4]	1,0	1,0	1,0
4. 4′-methylamyl (isohexyl)	1,14[13]	0,16	—	—
5. *n*-heptyl	1,05[4]	1,73	—	—
6. 1′-methylheptyl	16,4[13]	1,33	—	0,067
7. 1′, 2′-dimethylheptyl (RA 125A)	60,0[e]	—	1,67	—
8. 1′, 2′-dimethylheptyl (RA 122)	512,0[14]	—	0,40	—
2-Alkyl-3-hydroxy-Derivate:				
9. *n*-hexyl	0,028[e]	8,6	—	71,4
10. *n*-heptyl	0,010[e]	48,5	—	—
11. zyklohexyl	0,074[e]	10,1	—	—
Mittel:		8,0	0,79	15,2
σ:		15,6	0,70	28,0
Schwankungskoeffizient f:		195%	89%	184%

* Die Einzelheiten, die den Zahlen der Tabelle zugrunde liegen, werden gesondert veröffentlicht werden; für den vorliegenden Zweck, die Inkonstanz der W/W′-Werte zu zeigen, sind die Einzeldaten entbehrlich. — a) Alle Werte bezogen auf synth. THC. — b) Alle Werte bezogen auf Parahexyl. — c) = Wirksamkeit gegen Elektroschock, nach unveröffentlichten Bestimmungen von Prof. E. A. Swinyard. — d) Dieser Wert geht, während alle anderen auf Grund der von Avison c.s.[11] nach i.v. Einspritzung ermittelten Analgesiedosen berechnet wurden, auf eigene Analgesievergleiche nach peroraler Darreichung zurück. Er ist also mit den übrigen Zahlen der Spalte nicht direkt vergleichbar, das Gesamtergebnis wird dadurch aber wohl nicht wesentlich beeinflußt. — e) Loewe, unveröffentlicht. — f) σ als Prozent des Mittelwertes.

bei den Stoffen mit schwächer Cannabiswirksamkeit von den unspezifischen Giftwirkungen maskiert oder überflügelt wird.

10. *Gewöhnung.* Die Veröffentlichung der Kliniker des La-Guardia-Komitees[20], die nach Beobachtungen an chronisch marihuana-rauchenden Häftlingen die Gewöhnungsgefahr gering erachteten, hat eine heftige Diskussion[40] hervorgerufen. Am klarsten findet man die Frage der Haschisch-Gewöhnung wohl bei GOODMAN und GILMAN[41] beantwortet. Schlüssige Tierversuche liegen nicht vor. Als Kuriosum sei die „Anfängergewöhnung" des Hundes erwähnt: Die mehr als 150, zum Teil viele Jahre lang im Durchschnitt etwa 2mal wöchentlich in unseren 2600 Auswertungsversuchen verwendeten Hunde zeigten nahezu regelmäßig eine gewisse Abnahme der Empfindlichkeit während der ersten 3—4 Einzelversuche, um dann recht konstante Empfindlichkeit beizubehalten. Deutlichkeit und Grad dieser Gewöhnung waren umgekehrt proportional der „Strammheit" der Hunde, und die scheinbare Empfindlichkeitsabnahme scheint durch Erlernen von motorischen Gegenkompensationen gegen die ataktische Inkoordination bedingt zu sein, deren Folgen das Individuum bei den ersten Ataxieerlebnissen hilflos preisgegeben ist. Alle anderen intraindividuellen Empfindlichkeitsschwankungen, wie sie über große Zeiträume hinweg zur Beobachtung kamen, waren gänzlich unregelmäßig, von wechselndem Vorzeichen und sehr verschiedener Größe; bei Hündinnen sind sie nicht unabhängig von Geschlechtszyklus und Schwangerschaft, weshalb alle unsere Auswertungen an Männchen vorgenommen wurden.

Zusammenhang zwischen den Teilwirkungen der Cannabinole.

Daß zwischen der psychischen und der Ataxiewirkung bisher stets ein auch quantitativ enger Zusammenhang gefunden wurde, ist im Vorausgehenden mehrfach betont. Der Quotient zwischen dem psychischen Wirkungswert am Menschen und dem Ataxiewirkungswert am Hund ist für die verschiedenen untersuchten Cannabinole von höchst befriedigender Konstanz. Umgekehrt ist oben gezeigt, daß diese beiden Wirkungen keine konstante Beziehung zur tödlichen Wirkung besitzen.

Daß die Hornhaut-Areflexie nicht zwangsläufig mit der Ataxiewirkung verknüpft ist, ist schon durch den Nachweis der Trennbarkeit der beiden Wirkungen in unreinen natürlichen Hanfprodukten durch milde Oxydation erwiesen. Außer den so in Rohzubereitungen aufgedeckten cannabisunwirksamen Stoffen sind allerdings auch die ataxiewirksamen Cannabinole mit Areflexiewirksamkeit ausgestattet. Der Wirkungswertquotient wechselt aber von Substanz zu Substanz in weiten Grenzen, wie früher[4] für eine größere Reihe von Cannabinolen gezeigt wurde und in der Tab. an neun zum Teil neuen Substanzen

bestätigt ist. Eine ähnliche Inkonstanz der Wertquotienten ergibt sich auch beim Vergleich zwischen Analgesie- und Ataxiewirkung (Spalte 5 der Tab. S. 188).

Auch die Beziehung zwischen der antiepileptischen (Anti-Elektroschock-) und der Ataxiewirkung ist durch eine, obzwar geringere Inkonstanz der Wertquotienten gekennzeichnet (Spalte 4 der Tab.). Hier ist aber größere Zurückhaltung in der Bewertung des Ergebnisses geboten. Denn während die Ataxie- und alle anderen Wirkungswerte nach intravenöser Zufuhr bestimmt wurden, sind die Elektroschockversuche — zwecks Vergleichbarkeit der Cannabinole mit anderen Epilepsiemitteln — nach peroraler Gabe von wäßrigen, mit Lezithin homogenisierten Emulsionen der in Olivenöl gelösten Wirkstoffe vorgenommen. Da also bei diesem Vergleich Zähler- und Nennerwerte des Quotienten von Versuchen auf verschiedenem Zuführungsweg stammen, könnten bei der Ungleichheit der Quotienten Unterschiede der Resorbierbarkeit, Verteilung und Entgiftung mitspielen.

Manche Cannabinole sind, wenn man die D.e.50-Werte der britischen Untersucher für Cornealareflexie mit unseren Ataxiewirkungswerten vergleicht, in viel kleinerer Dosis areflexie- als ataxie wirksam. Die Versuchung ist daher verständlich, allen Auswertungen den bei oberflächlicher Betrachtung und Handhabung bequemeren Gayer-Test zugrunde zu legen. Für SAR-Studien und für Wertbestimmung von Rohpräparaten und unbekannten Gemischen in Hichsicht auf Cannabiswirksamkeit ist das bei der Inkonstanz der Wertquotienten dringend zu widerraten. Umgekehrt ist bei allen untersuchten Cannabinolen die analgetische und bei manchen die elektroschock-unterdrückende Dosis hoch im Vergleich zur Ataxiedosis. Bei solchen Substanzen wäre also wahrscheinlich jede der beiden therapeutischen Auswirkungen nur mit dem Preis bedeutender psychischer Nebenwirkungen zu erkaufen. Wäre ein derart ungünstiger Wirkungsquotient konstant für alle untersuchten Substanzen, so wäre die Aussicht gering, bei weiterer Suche andere, weniger nebenwirksame Stoffe der Klasse zu finden. Die Inkonstanz der Quotienten läßt die Möglichkeit offen, daß es sowohl für Schmerzstillung wie für Epilepsiebehandlung Cannabinole mit ausreichender therapeutischer Breite gibt. In der Tat sind nach den vorhandenen Erfahrungen bereits die beiden einzigen, bisher klinisch geprüften Cannabinole in anfallsunterdrückenden Dosen nicht in gleichem Maße mit psychischer Wirksamkeit behaftet; „RA 122" hatte nicht nur größere therapeutische Wirkung als „RA 125A", sondern zeitigte auch viel seltener unerwünschte psychische Cannabiswirkung. Die erstgenannte Erfahrung stimmt mit der Inkonstanz der Wirkungsquotienten überein; die zweitgenannte ist das Umgekehrte dessen, was nach der Größe der beiden Wertquotienten zu erwarten wäre, und deutet daher vielleicht darauf

hin, daß die mit verschiedener Zufuhr gewonnenen Quotienten nicht das letzte Wort zur Frage der Wirkungsbreite sind.

Theoretisch ist die durch die Ungleichheit der Wertquotienten dargetane Dissoziation zwischen der Cannabiswirkung und der Analgesie, Cornealareflexie und antiepileptischen Wirkung wohl ein Hinweis darauf, daß die verglichenen Wirkungen verschiedenen reaktiven Gruppen oder, allgemeiner ausgedrückt, verschiedenen Teilen der Gesamtkonfiguration des gleichen Moleküls zuzuschreiben sind.

Zusammenfassung.

1. Die vorliegende Mitteilung versucht, einige Belege für die einleitende Feststellung vom Umschwung im Stande unserer Kenntnis von den Cannabiswirkstoffen zu erbringen.

2. Anknüpfend an einen Bericht über die Isolierung der natürlichen Hanfwirkstoffe und ihre Identifizierung als Tetrahydrocannabinole wird eine Übersicht über deren seitdem untersuchte synthetische Isomeren und Analogen gegeben und einiges über den Zusammenhang zwischen chemischem Bau und Cannabiswirksamkeit in dieser neuen Stoffklasse mitgeteilt.

3. Die mit Hilfe der Reinsubstanzen revidierte Pharmakologie der Cannabiswirkstoffe wird in Kürze dargestellt, mit Beispielen für die entscheidende Rolle, die bei ihrer Aufklärung den jüngsten, höchstwirksamen Synthetika zufiel, deren Wirkungswert bis zu 70mal höher als der durchschnittliche und bis 35mal höher als der höchste Wirkungswert natürlicher Tetrahydrocannabinole gefunden wurde.

4. Einige Einzelheiten und therapeutische Anwendungsversuche der psychischen Cannabiswirkung werden berichtet.

5. Die Bedeutung der Ataxiewirkung am Hunde, die mit der psychischen Wirkung eng parallel zu gehen scheint, für die Erkennung und Wertbestimmung cannabiswirksamer Stoffe wird hervorgehoben und demgegenüber die Sonderstellung der Areflexiewirkung am Kaninchenauge und deren begrenzte Brauchbarkeit im GAYER-Test erörtert.

6. Die alte Frage der Schlafwirksamkeit der Cannabisdroge wird mit Hilfe der reinen Wirkstoffe verneinend beantwortet; am nächsten kommt noch einer hypnotischen Wirksamkeit die praktisch bedeutungslose, geringfügige Befähigung zu kombinatorischer Verlängerung der Schlafwirkung eines bestimmten Barbiturats, die aber den cannabiswirksamen Reinsubstanzen fehlt und nur deren sonst unwirksamem Begleitstoff Cannabidiol zukommt.

7 Die erst jüngst erkannte analgetische Wirkung, über deren praktische Verwendbarkeit noch keine Angaben vorliegen, wird kurz besprochen.

8 Die gleichfalls neue krampfstillende Wirkung wird als derjenigen des Diphenylhydantoins eng verwandt dargetan, sowohl nach experimentellen Kriterien als auch nach den Erfahrungen am Menschen; der höchstwirksame synthetische Vertreter der Cannabinolklasse scheint mehr als 150fach stärkere antiepileptische Wirksamkeit gegen Grand Mal zu besitzen als Diphenylhydantoin.

9. Die Frage der Wirkungsbreite der fünf hauptsächlichsten Wirkungen und ihrer gegenseitigen Beziehungen in den Rollen von Haupt- und Nebenwirkung wird an Hand der Versuchsergebnisse zahlenmäßig behandelt; die bisher ermittelten Wirkungswertquotienten schließen die Möglichkeit nicht aus, daß bei weiterer Suche in der Stoffklasse Vertreter mit noch größerer antiepileptischer Wirkungsbreite als das bisher bestuntersuchte „RA 122" und etwa auch solche mit ausreichender analgetischer Wirkungsbreite gefunden werden.

10. Zur Gewöhnungsfrage und zur Frage des Mechanismus der tödlichen Wirkung werden Beobachtungen beigetragen; nach Gewöhnungsgefahr im Sinne von Sucht oder Toleranzsteigerung scheinen die Cannabiswirkstoffe an letzter Stelle unter den „Rauschgiften" zu stehen, nach der Breite zwischen Schwellen- und tödlicher Wirkung stehen manche von ihnen in vorderster Reihe unter allen Pharmaka.

Literatur.

[1] Walton: Marihuana. Philadelphia—London 1938. — [2] Blatt: J. Washington Acad. Sei. **28**, 465 (1938). — [3] Adams: Harvey Lectures, Ser. **37**, 168 (1941—42). — [4] Loewe: Studies on the Pharmacology of Marihuana. In: The Marihuana Problem in the City of New York. Lancaster 1944. — [5] Wollner, Matchett, Levine u. Loewe; Jour. Amer. Chem. Soc. **64**, 26 (1942). — [6a]) Loewe: Jour. Amer. Pharmaceut. Ass. **28**, 427 (1939). — [b]) Matchett u. Loewe: ibid. **30**, 130 (1941). — [c]) Loewe: Science **106**, 89 (1947). — [7] Levine: Jour. Amer. Chem. Soc. **66**, 1868 (1944). — [8] Adams, Smith u. Loewe: ibid. **64**, 2087 (1942). — [9] Loewe: Science **102**, 615 (1945). — [10] Madinaveitia, Russell u. Todd: Jour. Chem. Soc. **1942**, 628. — [11] Avison, Morrison u. Parkes: ibid. **1949**, 952. — [12] Adams, Chen u. Loewe: Jour. Amer. Chem. Soc. **67**, 1534 (1945). — [13] Adams, Aycock u. Loewe: ibid. **70**, 662 (1948). — [14] Adams, Mackenzie u. Loewe: ibid. 664. — [15] Adams, Harfenist u. Loewe: ibid. **71**, 1624 (1949). — [16] Alles, Icke u. Feigen: ibid. **64**, 2031 (1942). — [17 a]) Bergel, Morrison, Rinderknecht, Todd, Macdonald u. Woolfe: Jour. Chem. Soc. **1943**, 286. — [b]) Bergel u. Wagner: Ann. d. Chem. **482**, 55 (1930). — [18] Loewe: Jour. Pharmacol. and Exper. Therap. **86**, 294 (1946). — [19] Loewe: ibid. **88**, 154 (1946). — [20] The Mayor's Committee on Marihuana, Clin. Study in: The Marihuana Problem in the City of New York. Lancaster 1944. — [21] Davis: Unveröffentlicht. — [22 a]) Williams, Himmelsbach, Wikler, Ruble u. Lloyd: Publ. Health Reports **61**, 1059 (1946). — [b]) Aldrich: ibid. **59**, 431 (1944). — [23 a]) Stockings: Brit. Med. J. **1947**, 918. — [b]) Pond: J. Neurol. **11**, 271 (1948). — [24] Kubie u. Margolin: Psychosomat. Med. **7**, 147 (1945). — [25 a]) Himmelsbach: South. Med. J. **37**, 26 (1944). — [b]) Fraser: Lancet **1949**, 747. — [c]) Chopra, Chopra u. Chopra: Indian J. Med. Res. **30**, 1 (1942). — [d]) Marcovitz u. Myers: War Medicine **6**, 382 (1944). — [e]) Bromberg: J. Am.

M. A. **113**, 4 (1939). — [f]) Reichard: Fed. Probationer, Oct.-Dec. **1946**, 15. — [g]) Allentuck u. Bowman: Amer. J. Psychiat. **99**, 248 (1942). — [26] Loewe: Federation Proc. **6**, 352 (1947). — [27] Gisel: Z. f. exper. Path. u. Ther. **18**, 1 (1916); Bürgi: Dtsch. med. Wschr. **1924**, Nr. 45. — [28] Loewe: J. Amer. Pharm. A. **29**, 162 (1940). — [29] Gayer: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **129**, 312 (1928). — [30] Loewe: J. Pharmacol. and Exper. Therap. **84**, 78 (1945). — [31] Alles, Haagen-Smit, Feigen u. Dendliker: ibid. **76**, 21 (1942). — [32] Goodman u. Toman: Proc. First Nat. Med. Chemistry Symp. of the Amer. Chem. Soc. **1948**, June 17—19, 93; Toman u. Goodman: Physiol. Rev. **28**, 141 (1948); Goodman, Toman u. Swinyard: Arch. Internat. de Pharmacodynamie **78**, 144 (1949). — [33] Loewe u. Goodman: Federation Proc. **6**, 352 (1947). — [34] Toman, Loewe u. Goodman: Arch. Neurol. a. Psychiat. **58**, 312 (1947). — [35] J. E. P. Toman: Persönliche Mitteilung. — [36] Toman, Greenhalgh, Carlson u. Bjorkman: Federation Proc. **8**, 157 (1949); Toman: Jour. EEG and Clin. Neurophysiol. **1**, 33 (1949). — [37] Belknap, Ramsey u. Loewe: Unveröffentlicht. — [38] Davis u. Ramsey: Federation Proc. **8**, 284 (1949). — [39] Davies, Raventos u. Walpole: Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy **1**, 113 (1946). — [40] Bouquet: Jour. Amer. Med. Ass. **124**, 1010 (1944); Bowman; **125**, 376 (1944); (editorial) **127**, 1129 (1945); Walton: 128, 383 (1945); Bowman: 899; Anslinger: 1187; Marcovitz: **129**, 387 (1946); Gaskell: Amer. J. Psychiat. **102**, 202 (1945). — [41] Goodman u. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York. 2. Auflage, in Vorbereitung.