

PHARMAZEUTISCHE ZEITUNG

vereinigt mit Apotheker-Zeitung

Zentralorgan für den Deutschen Apothekerstand • Begründet am 5. April 1856 durch Apotheker H. Mueller in Bunzlau (Schlesien)

Herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker (ABDA), Frankfurt a. M., Beethovenplatz 1-3

Schriftleitung: Dr. Gerd Uffelmann, Dr. Evemarie Wolf, Frankfurt a. M. • Bonner Redaktion: Peter Mandt

115. Jahrgang Nummer 36

Hauptsymposion über Halluzinogene – Generalversammlung beschließt neue Satzung

Zweiter Bericht vom F.I.P.-Kongreß 1970 in Genf

Dr. U. Im Schlußabsatz des ersten Berichts über den diesjährigen F. I. P.-Kongreß wurde die Frage nach Sinn und Nutzen feierlicher Sitzungen auf internationalen Kongressen wie dem der F. I. P., der in diesen Tagen in Genf zu Ende gegangen ist, gestellt und im voraus bejaht.

Die Beurteilung erweist sich auch in erweiterter Form als richtig, nachdem alle Veranstaltungen dieses Welttreffens der Apotheker abgelaufen sind. Natürlich ergeben sich Schwankungen im wissenschaftlichen Niveau, in der internationalen Aktualität einzelner Vorträge und Symposien. Selbstverständlich kommt es hier und da zu Überschneidungen oder Wiederholungen in Thematik und Konsequenzen. Das gilt für die Parallelveranstaltungen der Sektionen und Kommissionen, deren Vielfältigkeit und große Zahl schon allein einen Kongreß für sich gerechtfertigt hätte, auch wenn man bedenkt, daß nicht immer die differenzierten Probleme ganz erfaßt oder gar gelöst werden konnten. Diese Einschränkung gilt allerdings nicht für die großen gemeinsamen Veranstaltungen.

Was das Hauptsymposion über die Halluzinogene an Einzelfragen und Übersichten geboten hat, darf man als echte Bereicherung des Wissens auf diesem Gebiet bezeichnen. Dabei soll besonders gewürdigt werden, daß bei dieser Gelegenheit einer der Nestoren der Alkaloidforschung, Dr. Hofmann aus Basel, der als erster das Lysergsäure-diäthylamid synthetisierte und gleich auch den ersten Selbstversuch mit dem neuen Stoff unternahm — also den ersten Trip, die erste Reise — machte, zu den profiliertesten Symposienteilnehmern gehörte.

Auch erscheint es gerechtfertigt, vor dem internationalen Forum der Apotheker Fragen der Halluzinogene und der übrigen Rauschgifte zu diskutieren, denn wenn auch nur ausnahmsweise Apotheker in die dadurch aufgeworfenen soziologischen, kriminologischen und pharmakologischen Fragen direkt verwickelt sind, so gehört es doch zweifelsohne zum modernen Bild des Pharmazeuten, solche Probleme zu kennen und etliches zu ihrer Entwirrung beisteuern zu können. Eine beabsichtigte und wirkungsvolle Ergänzung erfuhr das Hauptthema durch die Behandlung der Fragen des allgemeinen „Abusus of Drugs“ in einem Symposion, das die Sektion der Krankenhaus-

apotheker mit der Sektion Presse und Dokumentation gemeinsam abhielt. Aus der Fülle der Einzelveranstaltungen soll deshalb auf dieses Symposion neben dem Hauptsymposion in dieser Nummer der Pharmazeutischen Zeitung besonders eingegangen werden. Dabei wird man bemerken, daß zwei Arten der Behandlung solcher Fragen möglich und dem jeweiligen Gesichtswinkel der Fragestellung angemessen sein können. Die Referate über die Halluzinogene hielten sich weitgehend im Rahmen mehr wissenschaftlicher Darlegungen. Das Symposion der beiden Sektionen hatte mehr pragmatischen Charakter und versuchte Wege und Lösungen vorzuschlagen.

Eine recht rege Tätigkeit entfalteten die Pharmaziehistoriker, deren Internationale Vereinigungen — einerseits die Internationale Gesellschaft für Geschichte für Pharmazie, deren Präsident Prof. Wolfgang Schneider, Deutschland, ist, andererseits die Union Mondiale de l'Histoire de Pharmacie unter ihrem Präsidenten Prof. Vitolo, Italien — nicht Mitglieder der F. I. P. sind. Die wichtigste pharmaziehistorische Veranstaltung war ohne Zweifel der bereits in der vorigen Nummer der Pharmazeutischen Zeitung abgedruckte Vortrag von Prof. Rudolf Schmitz, Marburg, über die Pharmazie im Sog der Industrialisierung.

Die Offizinapotheker befaßten sich hauptsächlich mit Fragen der Dokumentation und der E. D. V. im Apothekenbetrieb (Information des Apothekers).

Unnötig zu sagen, daß eine Institution wie die F. I. P. eine von Zeit zu Zeit öffentlich tagende Generalversammlung nötig hat. Dort repräsentiert sich diese internationale Organisation unseres Berufsstandes nicht nur, dort erfolgt auch die notwendige Diskussion oder Kenntnisnahme dessen, was die führenden Gremien beschlossen haben.

Diesmal war hier für die Organisation der F. I. P. einiges von sehr entscheidender Bedeutung zu beschließen: so das endgültige, in den Statuten festgelegte Bild der F. I. P. als Weltapothekerorganisation, so die Neuformierung der wissenschaftlichen Tätigkeiten innerhalb der F. I. P. vom Funktionellen her und die Erfassung aller Offizinapotheker in einer Sektion. Über die letzte Sitzung der nunmehr

aufgelösten **Wissenschaftlichen Sektion** berichten wir auf Seite 1296 dieser Nummer.

Ehe nun das Hauptsymposium geschildert wird, sei mit einigen Worten der Rahmen erwähnt, in dem sich der Kongreß der F.I.P. in diesem Jahre abgespielt hat. Dazu wäre als erstes zu bemerken, daß es den Schweizern gelungen ist, durch die tägliche Herausgabe einer Kongreßzeitung von 8—10 Blättern — F.I.P. News, herausgegeben von Prof. B. Glasson — alle Teilnehmer in instruktiver Weise auf dem laufenden zu halten.

Es gehört zur Tradition dieser Veranstaltungen, den Teilnehmern zwanglose Gelegenheit zum Sichkennenlernen und zum Vertiefen von bereits angeknüpften Freundschaftsbänden zu geben. Das geschieht einmal auf dem Begrüßungsabend, wenn man es so nennen will, der im überfüllten Intercontinental-Hotel stattfand, und zum andern auf dem Ball, der in festlichem Rahmen dieselben Gelegenheiten bot. Beide Veranstaltungen waren stark besucht, besonders der festlich aufgezugene Ball mit seiner Kombination von reichhaltigem Büfett, guter Tanzmusik und der Möglichkeit, zwischen den verschiedenen Räumen zu promenieren, schaffte eine aufgelockerte Atmosphäre von angenehmer Internationalität. Als erfreulich, angenehm dezent, darf man auch die kleine pharmazeutische Ausstellung einiger Schweizer Firmen neben den Kongreßräumen ansprechen. Hier hatte man einen großen Saal im „Palais des Expositions“ sozusagen in einen Garten verwandelt, in



F.I.P.-Präsident Winters überreicht Prof. Flück die Høst-Madsen-Medaille

dem unter Birken und Tannen auf Gartenstühlen und an Gartentischen sich die Teilnehmer der anstrengenden Vortragsveranstaltungen erholen und nebenbei auch noch einen Blick in einige schweizerische pharmazeutische Unternehmen werfen konnten. In einer Ecke dieses erholsamen Gartens fand sich ein Stand, auf dem ein Wetschießen mit Armbrüsten à la Wilhelm Tell stattfand, dessen Ergebnis nach Schluß der Hauptversammlung unter großem Beifall der Teilnehmer feierlich verkündet wurde. Es bedarf nicht vieler Worte darüber, daß die Stadt Genf wie wenige Städte geeignet ist, einen solchen internationalen Kongreß

zu beherbergen und daß von den Kongreßteilnehmern rege davon Gebrauch gemacht wurde, die Schönheit der Stadt, des Sees, der Umgebung bis zum Mont Blanc hin zu nützen. Als kulturelles Kuriosum sollte man anmerken, daß ausgerechnet in einer so internationalen Stadt wie Genf, in der sich die Touristen aus aller Herren Länder treffen, unter denen sicherlich nicht wenige Snobs sein werden, sich ein echtes Zirkusunternehmen der alten Art halten kann. In einem kleinen richtigen Leinenzelt, einer kleinen Manege, gab der Zirkus Knie eine Sondervorstellung, die dieser Zirkustradition würdig gerecht wurde.

Halluzinogene Stoffe

Das Thema des diesjährigen Hauptsymposiums — „Halluzinogene Stoffe“ — war attraktiv und aktuell. Es konnte daher nicht verwundern, daß das riesige Auditorium im Palais des Expositions am 31. August und 1. September gerade ausreichte, um alle Hörer, unter ihnen viele Journalisten, zu fassen. Ein gutes Übersetzerteam sorgte für die nötige Kommunikation.

In seiner Einleitung stellte Prof. Steiger, Präsident der wissenschaftlichen Sektion der FIP, die Frage: „Was hat der Apotheker mit den halluzinogenen Stoffen zu tun?“. Man könnte meinen, hier gäbe es eigentlich keine direkte Verbindung, denn Halluzinogene sind keine Arzneistoffe im Sinne der üblichen Arzneistoffdefinition. Doch als Vertrauensmann der Bevölkerung, dem bei der Erziehung des Publikums auf dem Gesundheitssektor eine entscheidende Rolle zukommt, muß sich gerade der Apotheker intensiv mit diesen Fragen beschäftigen. Prof. Steiger sah den Sinn dieses Symposiums eben darin, den Apotheker auf diesem Gebiet zu informieren, damit er seinen Aufgaben auch in dieser so dringend aktuellen Hinsicht voll gerecht werden kann. Er rief die Apotheker auf, bei der Suche nach den Gründen für die geistige Leere bei der Jugend und deren Bestreben, mit Hilfe der Halluzinogene eine Traumwelt zu erzeugen, mitzuhelfen. Da Verbote und Polizei das Einnehmen dieser Substanzen nicht verhindern, müssen Aufklärung und Erziehung intensiviert werden.

Struktur und Synthese der Halluzinogene

Mit Dr. A. Hofmann (Basel) hatte die F.I.P. einen Fachmann besonderen Formats für dieses Eröffnungsreferat gewonnen. Seit 1929 bei Sandoz in Basel tätig, hatte Hofmann im Rahmen seiner Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Mutterkornalkaloide 1938 erstmals Lysergsäurediäthylamid (LSD) durch Partialsynthese gewonnen und später in einem berühmt gewordenen Selbstversuch die halluzinogenen Eigenschaften dieser Substanz entdeckt. Darüber hinaus war ihm zwanzig Jahre später die Strukturaufklärung und Synthese der Wirkstoffe der mexikanischen Zauberdroge „Teonanacatl“, Psilocin und Psilocybin, gelungen.

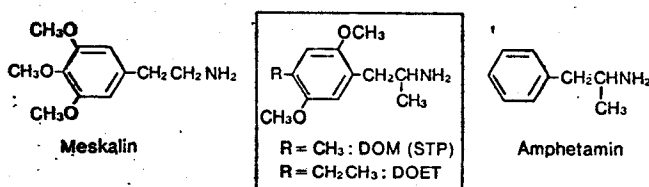
Halluzinogene sind Verbindungen, die in spezifischer Weise tiefgreifende Veränderungen der Sinnesempfindungen bis zur Halluzination bei voll erhaltenem Bewußtsein erzeugen, wobei jedoch kaum vegetative Symptome auftreten. Diese Definition schließt die Anticholinergika und Opiate aus. Die Halluzinogene zeigen ein komplexes Wirkungsbild. Sie sind alle pflanzlichen Ursprungs oder doch strukturell nah verwandt mit Verbindungen aus dem Pflanzenreich. Sie werden seit Urzeiten als Zauberdrogen verwandt. Die Wirkstoffe sind mit einer Ausnahme Alkaloide oder alkaloidartige Basen, niedermolekular und von ziemlich

einfacher Struktur. Auffallend ist die Strukturverwandtschaft mit den für den Säugetierorganismus so bedeutungsvollen körpereigenen Wirkstoffen Noradrenalin und Serotonin.

In Mexiko findet man seit alters her in den religiösen Zereemonien der indianischen Kulturen eine intensive Verwendung von Zauberdrogen; trotz der Bekehrung zum Christentum blieb der Gebrauch dieser Drogen bis heute erhalten. Es handelt sich dabei um:

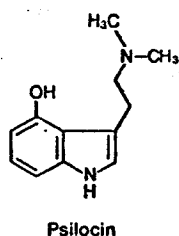
1. „Peyotl“ (Kaktusart); Hauptwirkstoff: Meskalin
2. „Teonanacatl“ (Pilz); Hauptwirkstoffe: Psilocybin, Psilocin
3. „Ololiuqui“ (Convolvulaceen-Samen): Hauptwirkstoff: Lysergsäureamid

Meskalin (3,4,5-Trimethoxy-phenylaethylamin) wurde 1919 von Späth synthetisiert. Die Synthese geht von der Gallussäure aus, die mit Dimethylsulfat zu Gallussäuretrimethyläther umgesetzt wird. Das entsprechende Säurechlorid wird dann zum Aldehyd reduziert und durch Umsetzung mit Nitromethan das Nitrostyrolerivat gebildet; Reduktion dieser Verbindung führt zum Meskalin.



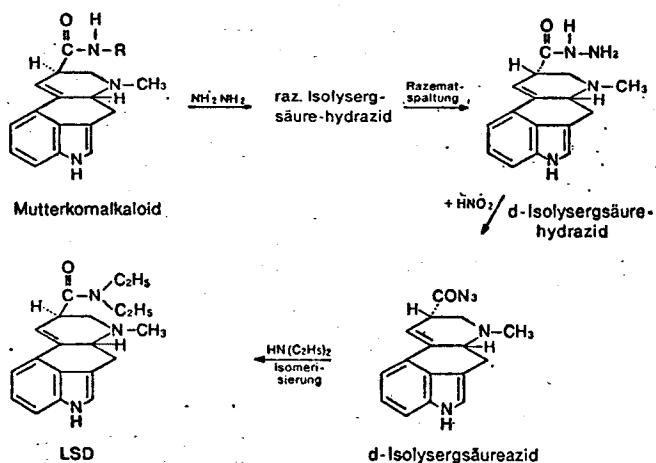
Meskalin war die erste Reinsubstanz, bei der halluzinogene Wirkungen studiert werden konnten. Man hat dann später zahlreiche Abwandlungsprodukte dieser Verbindung synthetisiert, von denen besonders das von den Hippies STP genannte DOM (2,5-Dimethoxy-4-methyl-amphetamin) bekannt wurde. DOM ist wesentlich wirksamer als Meskalin (es genügen bereits 5 mg zur Auslösung der gewünschten Halluzinationen, während bei Meskalin 300–500 mg dazu notwendig sind).

Psilocybin und Psilocin (4-Phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamin bzw. 4-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamin) gehören zu den wirksamsten Halluzinogenen. Ihre Strukturklärung und Synthese gelangen Hofmann 1959.



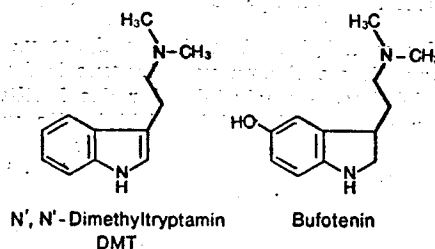
Lysergsäureamid (Ergin) und Lysergsäure-hydroxyäthylamid wurden ebenfalls von Hofmann 1961 in den Samen von *Rivea corymbosa* und *Ipomea violacea*, zwei Windengewächsen, aufgefunden. Diese Entdeckung muß insofern als sensationell bezeichnet werden, als damit Verbindungen in einer höheren Pflanze gefunden wurden, die man bis dahin nur bei Pilzen kannte (*Claviceps*, *Penicillium*, *Rhizopus*). Neben den oben erwähnten Lysergsäure-Derivaten, die für die Wirkung der Zauberdroge in erster Linie in Frage kommen, fand man mit Chanoclavin, Elymoclavin, Lysergol und Ergometrin weitere Mutterkornalkaloide in den Samen.

Nah verwandt mit den beiden Hauptwirkstoffen von „Ololiuqui“ ist das weitaus wirksamste Halluzinogen **LSD** (**Lysergsäurediäthylamid**), das in der Natur bisher nicht gefunden wurde. LSD läßt sich aus Mutterkornalkaloiden vom Lysergsäuretyp partialsynthetisch herstellen:

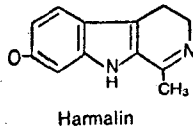
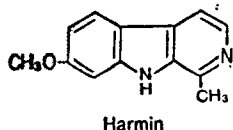


Bei dieser Darstellungsmethode tritt also freie Lysergsäure nicht auf. LSD wurde später auch von der Lysergsäure ausgehend synthetisiert. Lysergsäure kann — neben der Gewinnung durch Hydrolyse der Mutterkornalkaloide — mit speziellen Stämmen des Pilzes *Claviceps paspali* im Fermenter produziert werden. Die Totalsynthese der Lysergsäure ist zwar möglich, aber viel zu aufwendig. Die Gewinnung aus Mutterkornalkaloiden bzw. die fermentative Produktion erfordern wegen der großen Empfindlichkeit der Lysergsäure große Erfahrungen, über die der „Schwarzmarktchemiker“ nicht verfügt. Gleiches gilt für die Isolierung von LSD aus dem Reaktionsgemisch. Demgemäß ist das meiste LSD des Schwarzhandels durch Umlagerungsprodukte bekannter und unbekannter Struktur verunreinigt und erhöht so die Gefahren.

Wenn sich auch Mexiko hinsichtlich der Halluzinogene als besonders „ergiebig“ erwiesen hatte, so finden sich auch in anderen Teilen der Welt „Zauberdrogen“. Hierzu gehören „Yakée“ und „Yopo“, die in Südamerika aus den Samen von *Viola*-Arten (*Myristicaceae*) und *Piptadenia*- bzw. *Mimosa*-Arten (*Leguminosae*) gewonnen werden. Als Wirkstoffe sind hier zu nennen: Dimethyltryptamin, Bufotenin und O-Methylbufotenin. Auf die nahe strukturelle Verwandtschaft zum Psilocin sei hiermit verwiesen. Die Synthese dieser Verbindungen ist gleichfalls beschrieben.

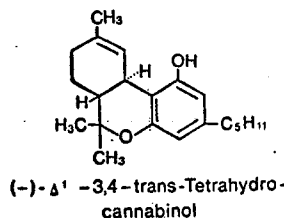


Harmin und Harmalin sind die Inhaltsstoffe des halluzinogenen Zaubertranks „Ayahuasca“, der von den südamerikanischen Indianern aus der Rinde von Banisteriopsis-Arten hergestellt wird. Bei diesen Verbindungen handelt es sich um zyklische Tryptaminderivate vom β -Carbolin-Typ. Harmin weist als Reinsubstanz keine halluzinogenen Wirkungen auf, ist jedoch ein Monaminoxidase-Hemmer.



Die sogenannte „Alte Welt“ verfügt kaum über spezifische Halluzinogene. Immerhin gibt es einige Naturstoffe, die neben anderen Wirkungen auch halluzinogene Eigenschaften haben. Hierher gehört das *Ibogain* (Formel siehe unten) aus der afrikanischen Apocynacee *Tabernanthe iboga*. Dieses Alkaloid ist auch synthetisch zugänglich. Hierher gehören ebenfalls die Solanaceen-Alkaloide, die bereits im Altertum und im Mittelalter Bestandteile von Zauberschriften und Hexensalben waren. Schließlich ist der Fliegenpilz, *Amanita muscaria*, zu nennen. Sein bekanntester Inhaltsstoff Muscarin weist keinerlei psychotrope Eigenschaften auf. Dagegen handelt es sich bei den Bestandteilen *Ibotensäure* und *Muscimol* um psychoaktive Verbindungen, die jedoch auch nicht als spezifische Halluzinogene bezeichnet werden können.

Die wichtigste halluzinogene Droge der Alten Welt ist *Haschisch* bzw. *Marihuana* (*Cannabis sativa* var. *indica*). Wirksame Inhaltsstoffe sind die Tetrahydrocannabinole, vor allem $(-)-\Delta^1$ -3,4-trans-Tetrahydrocannabinol (Δ^1 -THC). In der Frischpflanze finden sich nur inaktive Vorstufen, die Cannabidiolcarbonsäuren, die beim Trocknen, Lagern und vor allem beim Rauchen in die Tetrahydrocannabinole umgewandelt werden. Die Synthese von Δ^1 -THC ist gelungen und gestattet nun eine bessere klinische Erforschung.



Sieht man von den stickstofffreien Tetrahydrocannabinolen ab, so fällt auf, daß alle übrigen Halluzinogene — wie bereits angedeutet — Strukturverwandtschaft mit körpereigenen Wirkstoffen aufweisen: Meskalin und DOM mit Noradrenalin, alle anderen mit Serotonin. Es fällt ferner auf, daß die stärksten Halluzinogene in 4-Stellung des Indols substituiert sind (LSD, Ergin, Psilocybin). Offenbar spielt diese Substitution in 4-Stellung für die hohe halluzinogene Wirksamkeit eine Rolle.

Biogenese der Halluzinogene

Höhepunkt des zweitägigen Hauptsymposiums war ohne Zweifel das zu diesem Thema vorgetragene Referat von Prof. Dr. K. Mothes, ehemals Direktor des Instituts für Biochemie der Pflanzen der Universität Berlin und der Deutschen Akademie der Wissenschaften (DDR). Hauptarbeitsgebiet von Mothes war die Biogenese sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe. Als Apotheker interessierte er sich hierbei besonders für die Biogenese der Alkaloide.

Den Alkaloiden kommt im pflanzlichen Organismus keine Rolle zu, zumindest ist eine besondere Funktion nicht nachweisbar. Das zeigt sich schon daran, daß nah verwandte Rassen der selben Art sich durch Fehlen bzw. Bestehen eines solchen Stoffes auszeichnen. Man spricht in diesem Zusammenhang von chemischen Rassen. Für die Entstehung einer Verbindung ist von entscheidender Bedeutung, ob das zu seiner Biosynthese notwendige Enzym gebildet wird. Die Bildung des Enzyms hängt wiederum von der Aktivität eines spezifischen Gens ab. Es besteht

gar kein Zweifel darüber, daß die Natur viel mehr „vorbereitet“ hat, d. h. mehr Gene vorhanden sind, als normalerweise erkennbar wird. Die Frage ist demnach häufig nicht, ob ein Gen vorhanden ist, sondern ob es aktiv wird oder latent bleibt. Das ist eine Frage des Regulationsmechanismus. Die Ursachen können in der Außenwelt liegen: *Cannabis indica* wächst in Mitteleuropa gut, bildet aber nur sehr geringe Mengen Cannabidiolcarbonsäuren. In anderen Fällen spielen innere Faktoren eine Rolle. Gewöhnlich ist bei der Biogenese eines sekundären Pflanzeninhaltsstoffes eine große Zahl von Enzymen im Spiele, die in der langen Reaktionskette wirksam werden. Es ist erstaunlich, daß sie zu einem Ziel führt.

In der Biosynthese-Sequenz des Morphins, ausgehend vom Tyrosin bzw. dessen Derivat, ist Thebain die vorletzte Stufe. Es gibt nur zwei Papaver-Arten, die in der Lage sind, Thebain zu Codein und dann zu Morphin umzusetzen. Dagegen gibt es viele Papaver-Arten, die Thebain bilden können. Andererseits sind jedoch Gewebekulturen gewisser *Nicotiana*-Arten in der Lage, zugesetztes Thebain über Codein in Morphin umzuwandeln. Japanische Forscher stellten fest, daß 120 verschiedene Mikroorganismen Thebain u. a. zu Codeinon umsetzen. Das alles zeigt, daß die Seltenheit bestimmter Stoffe im Pflanzenbereich dadurch bedingt ist, daß nur äußerst selten die ganze Reaktionskette, die zu ihrer Synthese nötig ist, funktioniert. Bestimmte Schritte dieser Reaktionskette sind jedoch von vielen Individuen durchführbar.

Die Biosynthese der Halluzinogene ist nur für einige in den Grundzügen geklärt. Über die Biogenese der Cannabidiolcarbonsäuren, den Vorstufen der Haschischwirkstoffe, ist wenig bekannt. Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Naturstoffen läßt sich jedoch vermuten, daß sie aus zwei Molekülen aktivem Isopren und sechs Molekülen aktivem Acetat entstehen.

Meskalin wird von der Pflanze aus Tyrosin gebildet, jedoch ist noch nicht sicher, ob als nächstes Decarboxylierung zum Tyramin und anschließend Hydroxylierung zum Dopamin erfolgt oder ob Tyrosin zunächst zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) hydroxyliert und dann erst decarboxyliert wird. Vielleicht sind beide Wege möglich. Das in jedem Fall resultierende 3,4-Dihydroxyphenyläthylamin (Dopamin) wird erneut hydroxyliert und schließlich dreifach methyliert, wobei die Methylgruppen dem Methionin entstammen. Hierzu wird aktiviertes Methionin, das S-Adenosylmethionin (= „transferierbares Methyl“), benötigt.

Die Halluzinogene mit Indolstruktur werden in der Pflanze aus der Aminosäure Tryptophan gebildet. So entsteht Dimethyltryptamin aus Tryptophan durch Decarboxylierung zum Tryptamin und anschließende stufenweise Methylierung, wobei wiederum Methionin die Methylgruppen liefert. Beim *Bufotenin* kommt eine Hydroxylierung in 5-Stellung hinzu, d. h. Tryptophan wird zunächst durch eine sog. mischfunktionelle Oxygenase und Luftsauerstoff zu 5-Hydroxytryptophan umgesetzt, woran sich Decarboxylierung (Serotonin) bzw. darüber hinaus noch Methylierung (Bufotenin) anschließen. Interessant dabei ist, daß die Hydroxylierung in 5-Stellung mit gleichzeitiger Wanderung des dort vorhandenen Wasserstoffs in die 4-Stellung einhergeht, was durch Tritiummarkierung nachgewiesen wurde. Beim *Psilocin* erfolgt die Hydroxylierung in 4-Stellung, woran sich die Phosphorylierung zu *Psilocybin*, dem Hauptprodukt der Droge, anschließt.

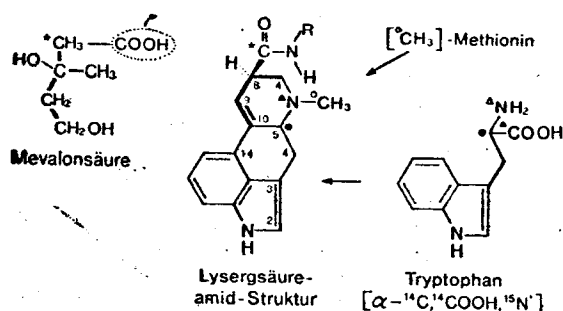
Alkaloide vom β -Carbolintyp, wie Harmin und Harmalin, kommen in den verschiedensten Pflanzenfamilien vor:

Chenopodiaceae, Elaeagnaceae, Leguminosae, Loganiaceae, Maltiphiaceae, Passifloraceae, Polygonaceae, Rubiaceae, Symplocaceae, Zygophyllaceae.

Als Biosyntheseweg bietet sich hierbei die Mannich-Reaktion von Tryptamin und Acetaldehyd unter Ring-

schluß zum Harman an. Aus den Arbeiten von Schöpf weiß man, daß eine solche Reaktion ohne Enzyme bereits „in vitro“ unter zellphysiologischen Bedingungen ablaufen kann. Aber die Pflanze scheint diesen Weg zumindest nicht immer zu gehen. In einigen Fällen konnte jedenfalls der direkte Einbau von Acetat (Acetyl-Coenzym A) als C2-Baustein nachgewiesen werden.

Wesentlich komplizierter werden die Verhältnisse, wenn statt Acetat isoprenoide Strukturen an der Biosynthese beteiligt sind. Natürlich muß auch Isopren in aktivierter Form vorliegen. Aus Acetat entsteht Mevalonsäure und hieraus schließlich ein Gleichgewicht von Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallylpyrophosphat. Hierbei handelt es sich um zwei Isomere, die beide als stoffwechselaktives Isopren anzusehen sind. In der Vergangenheit hat man geglaubt, daß isoprenreiche Pflanzen, also vor allem solche mit ätherischen Ölen, keine Alkaloide enthalten. Alkaloide und ätherische Öle schließen sich aber keineswegs gegenseitig aus. Vielmehr sind biogenetische Übergänge vorhanden: Der Phenylpropankörper bei den ätherischen Ölen entsteht ebenso wie viele Alkaloide aus Tyrosin, Isopren wird andererseits in Alkaloide eingebaut. Das in letzterer Hinsicht bestuntersuchte Beispiel sind die Mutterkornalkaloide. Pilze wie höhere Pflanzen (s. o.) bauen das Ergolingerüst der Mutterkornalkaloide aus den gleichen Bausteinen auf: Tryptophan + Mevalonsäure. Hierbei entsteht 4-Dimethylallyltryptophan, das als natürlicher Bestandteil bei einigen Mutterkornstämmen nachgewiesen werden konnte. In noch nicht geklärter Weise wird dann zunächst der Ring C zu Chanoclavin-I geschlossen, später auch der Ring D zu Agroclavin, das oxydativ in mehreren Schritten zur Lysergsäureamid-Struktur umgewandelt wird.

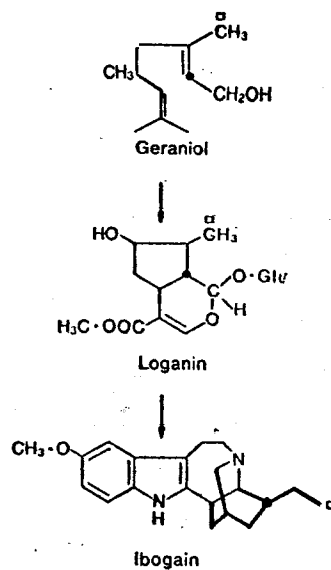


Wie aus dem Formelschema hervorgeht, wird die radioaktiv markierte Carboxylgruppe des Tryptophans (durch gefülltes Dreieck gekennzeichnet) nicht in das Ergolinsystem eingebaut. Dagegen finden sich die durch Stern (Mevalonsäure) und Kreis (Methionin) markierten Kohlenstoffatome an entsprechender Stelle des Lysergsäureamid-Moleküls wieder. Gleiches gilt für den schweren Stickstoff aus der Tryptophanseitenkette.

Eine geradezu unübersehbare Zahl von Alkaloiden beruht auf der Kondensation von Tryptamin mit einem Monoterpen, also Bisopren. Unter Ausnutzung aller Spaltungs- und Kondensationsmöglichkeiten werden aus nur zwei Bausteinen komplizierte Alkaloide gebildet. Bisher sind davon 600 (!) bekannt. Diese ungeheure Variabilität ist ohne Gegenbeispiel. Einige dieser Alkaloide haben auch halluzinogene Eigenschaften, so z. B. das Ibogain:

Für Ibogain wie für ähnliche Verbindungen konnte nachgewiesen werden, daß der zweite Baustein aus Geraniol stammt, das über Loganin eingebaut wird. Wiederum sind die markierten Atome im Formelschema gekennzeichnet (Punkt und Rechteck).

Die Natur vermag also mit relativ einfachen Stoffen, die in jedem Organismus (auch beim Menschen) vorkommen,



komplizierte sekundäre Stoffe zu bilden. Diese Stoffe sind für die Pflanze ohne Bedeutung. Wie sehr die Umwelt Einfluß auf die Bildung bzw. „Nichtbildung“ solcher Stoffe nimmt, kann man aus den eher negativen Resultaten ersehen, die beim Versuch erzielt wurden, aus Gewebekulturen höherer Pflanzen oder saprophytischen Pilzkulturen (Claviceps) die in der Natur produzierten Arzneistoffe zu gewinnen. Erst wenn wir mehr über die Regulation der Bildung von Enzymen wissen, wobei zumindest auf dem Alkaloidsektor ein erheblicher Rückstand besteht, wird die Entscheidung über die industrielle Nutzbarkeit von Gewebe- und Pilzkulturen fallen.

Identifizierung und Analytik der halluzinogenen Stoffe

Auf die Notwendigkeit einer ausgefeilten Analytik im Zusammenhang mit dem weltweiten Abusus wies Dr. D. M. Morton (Windlesham/Surrey, England) in seinem Referat hin. Die analytischen Methoden müssen so gewählt werden, daß Wirkstoffe in kleinsten Mengen in Tabletten, Zuckerwürfeln, Filterpapier oder Rohdroge sowie im Harn (dort auch die Metaboliten) nachgewiesen werden können. Durch geeignete Kombination moderner Analyseverfahren ist dieses ohne weiteres möglich.

Pharmakologie, Toxikologie und Metabolismus der Halluzinogene

Während man die Struktur der Halluzinogene kennt, ihre Synthese in allen Fällen durchgeführt wurde und auch vieles über ihre Biogenese bekannt ist, kann man nach dem Referat von Prof. Dr. J.-R. Boissier, Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie an der Universität Paris, sagen, daß man über die Pharmakologie und den Metabolismus dieser Verbindungen eigentlich nicht viel weiß.

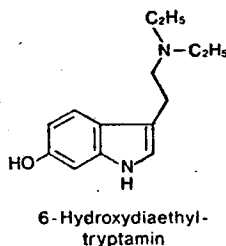
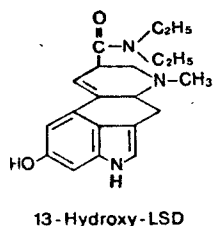
Die Wirkung halluzinogener Stoffe läßt sich beim Tier nicht mit Sicherheit nachweisen, sie ist allenfalls erahnbar. Man ist damit auf den Menschen und die Klinik angewiesen. Dennoch ist es fast unmöglich, sich ein Bild vom ganzen Wirkungsspektrum zu machen. Von den Phänomenen, die der Benutzer erlebt, sind die Halluzinationen nur ein Beispiel.

Zwar gibt es eine Vielzahl von pharmakologischen Arbeiten über die Halluzinogene, z. B. über die Beeinflussung des Lernvermögens der Tiere u. ä. Aber die Ergebnisse widersprechen sich häufig. Auch über den Zusammenhang von chemischer Struktur und pharmakologischer Wirkung

weiß man bisher nicht viel und ist auf Hypothesen angewiesen.

Was die Toxikologie anbetrifft, so weiß man, daß Haschisch bzw. Marihuana eine geringe akute Toxizität aufweist. Alle Halluzinogene sind jedoch psychisch-toxisch. Bei 30—50% der beobachteten Patienten bewirkte bereits eine einmalige Einnahme von LSD langanhaltende psychotische Reaktionen. Nach Haschischgenuß kommt es mitunter zu Verwirrungs- und Panikzuständen, paranoiden Erscheinungen und schizophrenen Psychosen. Man ist der Meinung, daß hierbei eine gewisse Prädisposition vorliegen muß (Neigung zur Schizophrenie!). Eine physische Abhängigkeit entsteht nicht, aber der Wunsch nach stärkeren Mitteln taucht früher oder später auf. Unter diesem Gesichtspunkt ist Haschisch nicht als harmlos anzusehen. Bei Heroin-Süchtigen stand am Anfang fast immer Haschisch/Marihuana. Über die teratogenen Eigenschaften von LSD sind sich die Gelehrten noch nicht einig, wenngleich Mißbildungen beim Menschen beschrieben wurden. Das statistische Material reicht aber nicht aus, um die Ursache in solchen Fällen eindeutig auf LSD zurückzuführen. Tierversuche brachten hier bisher keine Klärung.

Über das Schicksal der Halluzinogene im Organismus gibt es einige Untersuchungen. Oral verabreichtes LSD wird sehr schnell resorbiert. Bei der Ratte beträgt die Plasma-Halbwertszeit 17—30 Minuten, und LSD ist nicht an Eiweiß gebunden. Beim Menschen ist die Halbwertszeit dagegen wesentlich größer und LSD teilweise gebunden. LSD wird in der Leber zum sehr labilen 2-Oxy-LSD oxydiert. Daneben entsteht ein hydroxyliertes LSD bzw. Iso-LSD, dessen Hydroxylgruppe vermutlich in 13-Stellung steht. Diese Verbindungen werden, an Glukuronsäure gebunden, im Harn ausgeschieden. Weder 2-Oxy-LSD noch Hydroxy-LSD besitzen halluzinogene Eigenschaften.



Die Halluzinogene vom Dimethyltryptamin-Typ werden im Organismus in 6-Stellung hydroxyliert. Daneben findet man im Harn Indolylessigsäure und 6-Hydroxyindolylessigsäure. Psilocin erscheint unverändert im Harn.

Meskalin wird im Organismus oxydativ desaminiert zum entsprechenden Aldehyd, der wiederum zur Säure oxydiert oder zum Alkohol reduziert wird. Man hat die bisher nicht untermauerte Hypothese aufgestellt, daß Meskalin im Organismus zu einem Indolderivat zyklisiert wird.

Über den Wirkungsmechanismus läßt sich nur Hypothetisches aussagen. Man vermutet eine Wechselwirkung zwischen den Halluzinogenen und den natürlichen Wirkstoffen im Gehirn, also Acetylcholin, Catecholamine, Serotonin, Histamin und γ -Aminobuttersäure. Diese Dinge sind vielfach untersucht worden, aber die biochemischen Dinge sind widersprüchlich. Zunächst hatte man angenommen, daß die Wirkung von LSD auf seinem Antagonismus mit Serotonin beruht. Diese Annahme ist jedoch inzwischen widerlegt, da es ähnlich gebaute Serotonin-Antagonisten gibt, die keine psychotrope Wirksamkeit aufweisen. Der Mechanismus muß komplexer Natur sein. Auffallend ist, daß nach hohen Dosen von LSD oder Psilocin mehr Serotonin im Hirn nachgewiesen werden kann und die 5-

Hydroxyindolylessigsäure-Harnausscheidung (= Serotonin-Metabolit) um 50% gesenkt wird. Andererseits weiß man, daß es zu Verhaltensänderungen bei Veränderungen des Serotoningehaltes kommt.

Psychosoziale Aspekte der Drogenabhängigkeit

Es war eigentlich selbstverständlich, daß in Genf, dem Sitz der Weltgesundheitsorganisation (WHO), ein WHO-Beamter zum Thema des Hauptsymposiums Stellung nahm. Dr. D. C. Cameron, Chief Medical Officer der Abteilung „Drogenabhängigkeit“ der WHO, wies zunächst auf die fast ausschließlich illegale Herstellung der Rauschgifte hin. Die Einnahme von abhängigkeiterzeugenden Drogen beinhaltet komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Menschen, der die Droge nimmt, der Umwelt und den Eigenschaften der Droge. Alle hierher gehörenden Drogen einschließlich der Halluzinogene weisen das gemeinsame Charakteristikum auf, psychische Abhängigkeit zu erzeugen. Diese psychische Abhängigkeit ist keineswegs etwas Einheitsliches. Aus verschiedenen Gründen werden Drogen benutzt, und die gleiche Person mag sie zu verschiedenen Zeiten aus unterschiedlichen Gründen nehmen, z. B., um irgendeiner Sache zu entfliehen, um neue Erfahrungen zu machen oder um neue Einsicht zu gewinnen. Auch kann eine Person von mehr als einem Rauschgift abhängig sein.

Unter Drogenabhängigkeit versteht ein Sachverständigenausschuß der WHO einen psychischen und physischen Zustand, der durch die Wechselwirkung zwischen lebendem Organismus und Rauschgift charakterisiert ist und dem das Zwanghafte eignet.

Zur Einnahme von Rauschgift führen bewußte und unbewußte Faktoren. Eine nicht unbeträchtliche Rolle spielt der sozialkulturelle Druck. Kulturell allgemein akzeptiert ist der Alkohol zur Entspannung oder als „soziales Schmiermittel“ (Cocktail-Party), in manchen Ländern zum gleichen Zweck auch Haschisch. Andere Rauschgifte sind meist sozialkulturell nicht akzeptiert. Neugierde, Experimentierfreude oder Flucht sind häufig die Ursache, weshalb sie dennoch genommen werden. Oft ist eine Bewußtseinsstörung erwünscht (Angst, Langweile, Hemmung, Schmerz). Opiate, speziell Heroin, bieten die Flucht aus dem Problem in die Euphorie. Kokain und die Amphetamine führen zu gehobener Stimmung. Haschisch- oder LSD-Konsumenten haben häufig das starke Bedürfnis nach schöpferischem Gefühl. Haschisch bietet ihnen nicht so intensive, LSD dagegen sehr intensive Erfahrungen. Die Konsumenten nehmen die Droge, um sich so symbolisch mit einer bestimmten Gruppe (Hippies) zu identifizieren bzw. sich von einer anderen („Establishment“) abzusetzen. Ähnliches äußert sich in der Kleidung und Haartracht. Man will Mitglied einer Gruppe sein, ohne allerdings die eigene Persönlichkeit aufzugeben. So ist die Einnahme von Rauschgift häufig auch nur eine Art des Protestes und der Auflehnung. Charakteristisch ist, daß Personen, die mit Rauschgifteinnahme beginnen, häufig Zeichen von Neurosen aufweisen.

Nachweislich führen schnelle sozial-wirtschaftliche Veränderungen zu einem oft exzessiven Rauschgiftkonsum. Relativer Wohlstand und mehr Freizeit können ebenso dazu führen wie bittere Armut. Ein sehr wichtiger Gesichtspunkt ist, daß es heute leichter denn je für jedermann ist, an Rauschgift heranzukommen. Gewiß ist die Aufklärung über die Gefahren des Rauschgiftes wichtig. Es muß aber gleichzeitig beachtet werden, daß diese Aufklärung bei nicht übermäßig intelligenten Menschen auch ihre Gefahren beinhaltet. Fachleute und intelligente normale Menschen sollten bestens informiert sein. Kranke, neurotische Menschen sind nicht imstande, solche Informationen nüchtern abzuwägen. Für sie besteht vielmehr die Gefahr der Anregung. Hier sind spezifische Programme nötig, deren Durchführung sehr schwierig sein dürfte.

Angebot und Nachfrage müssen reduziert werden. Das Hauptproblem ist jedoch die Verminderung der Nachfrage. Der Glanz der verbotenen Frucht muß beseitigt werden, um den Reiz und damit die Nachfrage zu reduzieren.

Rechtliche Fragen und Probleme der Überwachung der Halluzinogene

Als Vertreter der FIP in der WHO referierte Dr. E. Lang (Basel) zu diesem Thema. Der plötzlich ansteigende Mißbrauch der Halluzinogene in der westlichen Welt hat gesetzliche Regelungen auf nationaler und internationaler Basis notwendig gemacht. In der Convention unique sur les stupéfiants von 1961 sind für gewisse Substanzgruppen auf internationaler Ebene bereits Kontrollmaßnahmen festgelegt worden. Die wichtigsten Halluzinogene, wie Meskalin und LSD, waren zu jener Zeit aber noch kein Problem. Derzeit ist man daher bemüht, neue Konventionen vorzubereiten. Daß dieses auf internationaler Basis kein leichtes Unterfangen ist, mag man z. B. aus dem Umstand ersehen, daß der Oberste Gerichtshof der USA die Einnahme von Peyotl für religiöse Zwecke zuläßt. Andererseits ist das vielfach total verbotene Heroin in Großbritannien und Belgien noch auf ärztliches Rezept erhältlich.

Für die Zukunft sind strenge, international gültige Vorschriften von der WHO zu erwarten, an die die einzelnen Regierungen gebunden sind. Eine gewisse Gefahr besteht darin, daß die wissenschaftliche Prüfung derartiger Verbindungen am Menschen stark erschwert wird. Die Forderung nach einer speziellen Lizenz für die Herstellung, den Vertrieb und die Prüfung halluzinogener Substanzen ist berechtigt. Die Wissenschaft darf jedoch nicht behindert werden.

Dr. E. Eich, Mainz

Symposium über Arzneimittel- und Drogenmißbrauch

Auf das Hauptsymposium folgte am gleichen Tag und am gleichen Ort das von den Krankenhausapothekern und den in der Presse und Dokumentation tätigen Apothekern gemeinsam veranstaltete Symposium, dessen Thema lautete: „Abusus of Drugs“. Hier muß vorweg die Bemerkung angebracht werden, daß anscheinend die verschiedenen Teilnehmer in Europa und in Übersee diesen Ausdruck „Mißbrauch von Drogen“ verschieden ausgelegt haben, denn es zeigte sich, daß in dem sozusagen experimentellen Teil des Symposiums, der aus der Vorführung von Filmen und der Schilderung der Umgebung der Rauschgiftsüchtigen aus der Darlegung der soziologischen Faktoren bestand und durch die Mitglieder der I. P. S. F.-Studentenorganisation vorgebracht wurde, Mißbrauch von Drogen als „Rauschgiftgebrauch“ verstanden wurde, während später bei der Schilderung der Maßnahmen, die von Apothekerseite in den verschiedensten europäischen Ländern durchgeführt wurden, das Wort „Drug“ den ganz deutlichen Sinn von „Arzneimittel“ Arzneimittel bekam. Diese Vorträge waren daher für die Apotheker am meisten von praktischer Bedeutung.

Doch sei der Ablauf des Symposiums in zeitlicher Reihenfolge skizziert.

Nach kurzen Einleitungsworten der beiden Präsidenten der veranstaltenden Sektionen ergriff zunächst Mr. Griffenhagen, USA, das Wort zu einem einführenden Vortrag, der sich wie folgt zusammenfassen läßt.

G. B. GRIFFENHAGEN, Washington

Geschichte des internationalen Suchtdrogen-Gebrauchs

Jede geschichtliche Abhandlung über den Arzneimittelmißbrauch muß ausgehen von einer sumerischen Tafel, auf der „der erste Genuß“ dargestellt ist, und von der griechischen Trinkschale, die Helena in der Hand hält, und von der in der Ilias gesagt wird: „Der Genuß verleitet zum Bösen“. In beiden Fällen konnte nachgewiesen werden, daß von Opium die Rede war. Dieses Rauschmittel regte also schon vor über 2000 Jahren die Menschen zum Mißbrauch an. Allerdings mündeten die Sucht und die Abhängigkeit von der Droge erst zu Beginn des 19. Jahrhunderts in Krieg und organisierte Kriminalität auf internationaler Ebene.

Der unkontrollierte Gebrauch von Geheimmedizinen als Rauschmittel in vielen Ländern, die Erfindung der Injektionsspritze in der Mitte des 19. Jahrhunderts und die Entdeckung des Heroins als einem chemisch wirksamen Prinzip des Morphiums sind als die die Sucht verbreitenden Faktoren anzusprechen.

Seit 1909 beginnen die Versuche, den Mißbrauch des Opiums international zu bekämpfen. Es kommt zu mehreren Zusammenkünften der Internationalen Opium-Kommission (1912—1914) in den Niederlanden. Der nach dem Ersten Weltkrieg entstandene Völkerbund und das Betäubungsmittelprotokoll der Vereinten Nationen von 1948 machten weitere Anstrengungen, wirksame internationale Kontrollen auszuarbeiten.

Das Referat geht dann auf die vielen anderen Suchtmittel kurz ein. Erwähnt werden dabei Tabak und Alkohol. Es wird darauf hingewiesen, daß neben Tabak auch Koka (Kokain wird daraus gewonnen), Peyotl — das die Azteken „Fleisch der Götter“ nannten — und Datura stramonium von Forschungsreisenden in der „Neuen Welt“ entdeckt wurden. Ausführlich behandelt das Referat dann den Hanf (cannabis sativa), aus dem Marihuana und Haschisch erhalten werden. Es wird berichtet über die Anwendung des Hanf in der Antike, über die düsteren Erzählungen des Marco Polo vom Haschischmißbrauch durch „Hasan und seine Assassins“. Auch die Bemühungen der Moderne zur Aufklärung der chemischen und pharmakologischen Wirkung werden dargelegt.

Schließlich wird eingegangen auf die „ether frolics“ (Mißbrauch von Äthyläther als Rauschmittel) sowie auf die „laughing gas parties“ des 19. Jahrhunderts. Diese führten zur Entdeckung der anästhisierenden und betäubenden Wirkungen von Äther, Stickoxydul (Lachgas) und Chloroform. Auch die synthetischen Sedative, die wie Chloralhydrat und andere im 19. Jahrhundert gewonnen und auch alsbald mißbraucht wurden, werden erläutert, ebenso die Barbiturate und schließlich die neuen Stimulantien wie Amphetamine und synthetische Halluzinogene (LSD).

Der Referent hofft, durch die Darlegungen über die Geschichte des Arzneimittelmißbrauchs bessere Vorkenntnisse zu schaffen, die bei der Konfrontation mit heutigen Problemen von Nutzen sein können. Man muß bedenken, daß Maßnahmen zur Bekämpfung jahrhundertealter Vorstellungen und Gebräuche nicht schnell und leicht durchzuführen sind, und kommt deshalb auf eine Redensart des 18. Jahrhunderts zurück: „The mischief is not really in the drug but in the people.“ (Der Schaden liegt nicht wirklich in der Droge, sondern in den Menschen.)