

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. C. CHOREMIS, B. BASTI, E. HADJIDIMITRIOU and E. BAROUTSOU, *Acta Paediatrica*, 47, 26 (1958).
2. C. Dorat *Helv. Med. Acta*, 17, 577 (1950).
3. L. MICHOTTE, *Rheumatism*, 16, 1 (1960).
4. N. NISHIMURA, M. YASUI, H. OKAMOTO, M. KANAZAWA, Y. KOTAKE and Y. SHIBATA, *A.M.A. Arch. Dermat.*, 77, 255 (1958).
5. M. MacMILLAN, *J. Clin. Pathol.*, 13, 140 (1960)
6. M. TYE, S. MASTERS, B. APPEL, H. WHITE, T. TANAKA, W. KNOX, A. CULLEN, and B. ROSEN, *A.M.A. Arch. Dermat.*, 81, 447 (1960).
7. H. NISHIMURA, K. MAEDA, M. YASUI, H. OKAMOTO, M. MATSUNAKA and H. TOSHINA, *A.M.A. Arch. Dermat.*, 83, 644 (1961).
8. M. CONSTANTSAS, C. DANELATOU, *Clin. Chim. Acta* (1963) (ὕπὸ ἐκτύπωσιν).
9. B. LA DU and P. MICHAEL, *J. Lab. Clin. Med.*, 55, 491 1960.
10. M. ARMSTRONG and K. SHAW, *J. biol. Chem.*, 218, 293 (1956).
11. P. SOUPART, «L'acidoacidurie de la grossesse», *Les Éditions «Acta Medica Belgica»*, Bruxelles (1959).
12. N. STEIN, and S. MOORE, *J. biol. Chem.*, 211, 915 (1954).
13. P. CRISTENSEN, J. DATE, F. SCHONHEIDER and K. VOLOVARTZ, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 9, 54 (1957).
14. E. FRANCE, *J. Clin. Invest.*, 37, 1710 (1958).
15. C. JOHNSON and O. BERGEIM, *J. biol. Chem.*, 188, 833 (1951).
16. M. SANDLER and C. RUTHVEN, *Lancet* (1959) II 114.
17. S. GELLIS, *Yearbook of Paediatrics*, 1959-1960, p. 232.
18. J. MANN and E. LA BROSSE, *A.M.A. Arch. Gen. Psychiatry*, 1, 547 (1959).
19. O. AXELROD, *Science*, 128, 593 (1958)
20. Ἡμέτερα ἀποτελέσματα πρὸς δημοσίευσιν.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ.— Πειραματικά ἔρευνα περὶ τῆς ρητίνης τῆς Καννάβης¹
 Ἐνακοίνωσις Α', ὑπὸ Γεωργ. Ἰωαννίμογλου καὶ Κωνστ. Μοῖρα*.

Ἡ ἱστορία τῶν εὐφραντικῶν παρουσιάζει ἀπὸ πολλῶν ἀπόψεων ἐπιστημονικὸν διαφέρον. Κατὰ ποῖον τρόπον ἠδυνήθησαν πρωτόγονοι λαοὶ νὰ ἀνεύρουν ἀπὸ τὰ πολλὰ φυτὰ τοῦ φυτικῆς βασιλείου ἕξ, τὰ ὅποια μόνον περιέχουν κοφφεΐνην οὐδεὶς γνωρίζει. Τὰ φυτὰ (*Coffea Arabica*, *Camelia Thea*, *Cola Acuminata* *Paulinia Sorbilis*,

1. Ξενόγλωσσοι ὀνομασίαι, *Cannabis resin* ἢ *Resine de cannabis* ἢ *Charas* (Ἰνδία) ἢ *Chira* ἢ *Chiras* (Βορειοδυτικὴ Ἀφρική) ἢ *Hachich* (Γαλλία) ἢ *Haschisch* (Γερμανία).

* C. JOACHIMOGLU und C. MIRAS, *Beitrag zur Pharmakologie des Haschisch*.

Plex Paraguayensis, *Theobroma Cacao*) ἀνεκαλύφθησαν εἰς διαφόρους περιοχὰς τῆς ὑδρογείου χωρὶς νὰ ὑπάρχουν ἐμπορικαὶ σχέσεις μεταξὺ αὐτῶν. Οἱ ἰθαγενεῖς τῆς Κεντρικῆς Ἀφρικῆς ἐχρησιμοποίησαν τὰ κάρυα τῆς Κόλας καὶ οἱ ἰθαγενεῖς τῆς Νοτίου Ἀμερικῆς τὰ φύλλα τῆς *Plex Paraguayensis* ἢ τέιον τῆς Παραγουάης εἰς ἐποχὴν καθ' ἣν οὐδεμία ἐπικοινωνία ὑπῆρχε μεταξὺ Ἀφρικῆς καὶ Ἀμερικῆς.

Οἱ λαοὶ οὗτοι μᾶς ἐδίδαξαν ἐπίσης τὰς καλυτέρας μεθόδους διὰ νὰ παρασκευάσωμεν ἀπὸ τὰ κοφφεϊνοῦχα φυτὰ εὐφραντικὰ ποτά. Ὡς γνωστὸν τὰ σπέρματα τοῦ καφέ ὑποβάλλονται εἰς φρύξιν, ὁπότε παράγονται πτητικαὶ ἀρωματικαὶ οὐσίαι, αἱ ὁποῖαι δὲν ὑπάρχουν εἰς τὸ φυτόν, δίδουν δὲ εἰς τὸν καφέ εὐχάριστον ὄσμην καὶ γεῦσιν. Ἡ μέθοδος τῆς φρύξεως εἰς οὐδεμίαν ἄλλην κοφφεϊνοῦχον δρόγην χρησιμοποιεῖται.

Ἐκ τῶν λεχθέντων προκύπτει, ὅτι πρωτόγονοι λαοὶ ὄχι μόνον ἀνεῦρον τὰ κοφφεϊνοῦχα φυτὰ ἀλλὰ καὶ ἐφεῦρον μεθόδους διὰ τὴν προσφορωτέραν χρησιμοποίησίν των ὡς εὐφραντικῶν.

Τὸ ὄπιον λαμβάνεται ἀπὸ τοῦ στόματος ἢ καπνίζεται. Μετὰ τὴν ἀπομόνωσιν τῆς μορφίνης ὡς δραστικοῦ συστατικοῦ τοῦ ὄπιου, μερικοὶ ὀπισοφάγοι καὶ ὀπιοκαπνισταὶ ἐχρησιμοποίησαν τὴν μορφίνην, ἔγιναν δηλαδὴ μορφινομανεῖς. Τὸ αὐτὸ συμβαίνει εἰς τὴν περίπτωσιν τῶν φύλλων τῆς κόκας. Οἱ ἰθαγενεῖς τοῦ Περού καὶ τῆς Βολιβίας οἱ ὁποῖοι μασοῦν τὰ φύλλα τῆς κόκας, δυνατὸν νὰ προτιμήσουν τὴν κοκαΐνην καὶ νὰ λαμβάνουν αὐτὴν διὰ τῆς ρινὸς ὡς «πρέζαν».

Τὰ φύλλα τῆς νικοτιανῆς οὐδέποτε λαμβάνονται διὰ τοῦ στόματος οὔτε εἶναι δυνατὸν νὰ συστήσωμεν εἰς καπνιστὴν νὰ τὰ ἀντικαταστήσῃ μὲ νικοτίνην. Ὀλίγαι σταγόνες νικοτίνης δύνανται καὶ νὰ προκαλέσουν τὸν θάνατον ἐνῆλικος. Τοιαύτη δηλητηρίασις παρατηρήθη ἐπὶ ἀνθρώπου ἐν Βελγίῳ.

Ὁ φαρμακολόγος τοῦ Μονάχου Straub ἐδείκνυεν εἰς τοὺς φοιτητάς του λίαν διδακτικὸν πείραμα. Ἀπὸ τὸ περιεχόμενον ἑνὸς κοινοῦ σιγαρέττου παρεσκευάζετο ὑδατικὸν ἐκχύλισμα. Τοῦτο ἐνιέμενον εἰς βάτραχον προεκάλει ὀξεῖαν θανατηφόρον δηλητηρίασιν. Ἐὰν χορηγήσωμεν εἰς ἄνθρωπον ὑδατικὸν ἐκχύλισμα ἀπὸ τὸ περιεχόμενον ἑνὸς σιγαρέττου, τὰ ἀποτελέσματα θὰ εἶναι λίαν δυσάρεστα. Εἶναι φανερόν, ὅτι ὁ καπνιστὴς τῶν φύλλων τῆς Νικοτιανῆς δὲν λαμβάνει τὰ δραστικὰ συστατικὰ τῆς δρόγης ἀλλὰ τὰ εἰς τὸν καπνὸν τῆς δρόγης περιεχόμενα. Ἡ χημικὴ σύνθεσις τῶν δραστικῶν συστατικῶν τῶν φύλλων τῆς Νικοτιανῆς διαφέρει ἀπὸ τὴν χημικὴν σύνθεσιν τῶν λαμβανομένων μετὰ τὴν καῦσιν τῶν φύλλων.

Ἐφ' ὅσον ὁ χασισοκαπνιστὴς δὲν λαμβάνει τὴν κἀνναβιν διὰ τοῦ στόματος ἀλλὰ προτιμᾷ νὰ τὴν καπνίσῃ, ἐνδιαφέρον παρουσιάζει ἡ φαρμακολογικὴ καὶ χημικὴ ἔρευνα ὄχι μόνον τῶν εἰς τὸ ἐκχύλισμα τῆς φυσικῆς καννάβευς περιεχομένων δραστι-

κῶν συστατικῶν, ἀλλὰ καὶ τῶν περιεχομένων εἰς τὴν ἐκ τῆς φυσικῆς καννάβειος διὰ καύσεως λαμβανομένην ἄχνην. Καθ' ὅσον γνωρίζομεν τοιαύτη ἔρευνα δὲν ἔχει γίνεῖ μέχρι τοῦδε¹.

Τὰ πρῶτα πειράματα τῆς ἡμετέρας ἐρέυνας ἐξετελέσθησαν πρὸ πενταετίας ἐν τῷ Φαρμακολογίῳ τοῦ Ἑθνικοῦ Πανεπιστημίου. Ἡ μέθοδός μας τὴν ἐποχὴν ἐκείνην ἦτο ὑποτυπώδης. Ἡ κά ν ν α β ι ς (χασίς), ὑπὸ μορφὴν κόνεως, ἐθερμαίνετο ἐπὶ μεταλλίνης πλακῶς δι' ἠλεκτρικοῦ ρεύματος, ὁ παραγόμενος δὲ καπνὸς διωχετεύετο εἰς ὑάλινον κώδωνα ἐντὸς τοῦ ὁποίου εἴχομεν τοποθετήσει πειραματόζωα.

Εἶναι προφανές, ὅτι τοιοῦτοτρόπως ἡ θερμοκρασία τῆς πλακῶς δὲν ἦτο δυνατόν νὰ διατηρηθῆ σταθερά, κατὰ συνέπειαν δὲ τὰ πειράματα νὰ μὴ ἐκτελοῦνται ἀκριβῶς ὑπὸ τὰς αὐτὰς πάντοτε συνθήκας. Ἐπὶ πλέον, τὰ ζῶα ἦσαν ὑποχρεωμένα ν' ἀναπνέουν μείγμα ἀερίων, τῶν ὁποίων ἡ περιεκτικότης εἰς μονοξειδίου τοῦ ἀνθρακός ἦτο ἀσφαλῶς ὑψηλὴ. Ἡ μέθοδός μας ἐπομένως εἶχεν ἀνάγκην βελτιώσεως. Ἐπρεπεν ἡ καῦσις τῆς καννάβειος νὰ γίνεται κατὰ τρόπον ἀνάλογον πρὸς τὸν χρησιμοποιούμενον ὑπὸ τοῦ καπνιστοῦ.

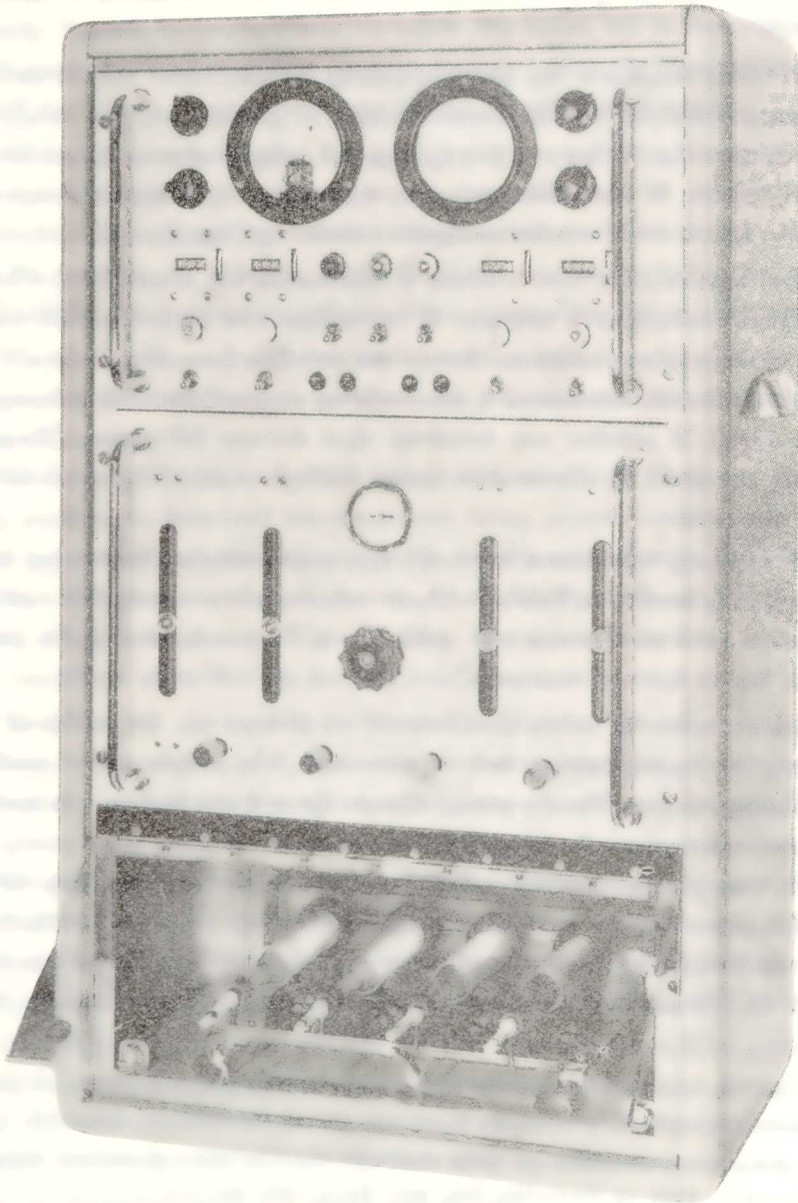
Ἡ Ἀγγλικῆς προελεύσεως συσκευή², ἣτις χρησιμοποιεῖται τελευταίως καὶ διὰ τὸν ἔλεγχον τῆς ικανότητος διαφόρων ἡθμῶν πρὸς συγκράτησιν πισσωδῶν προϊόντων, παραγομένων κατὰ τὸ κάπνισμα τῶν φύλλων τῆς Νικοτιανῆς, ἀπεδείχθη λίαν κατάλληλος διὰ τὰ ἡμέτερα πειράματα.

Διὰ τῆς συσκευῆς ταύτης εἶναι δυνατόν νὰ ἐλέγχῃ τις, ὑπὸ συνθήκας παρομοίας πρὸς τὰς δημιουργουμένας ὑπὸ τοῦ καπνιστοῦ, τὸν ρυθμὸν καὶ τὸ ποσὸν τοῦ ἀναρροφουμένου καπνοῦ. Τοιοῦτοτρόπως ἐξασφαλίζεται ἡ σταθερότης τῶν συνθηκῶν καὶ τὸ ἀναπαραγώγιμον τῶν πειραμάτων.

Τὰ παραγόμενα προϊόντα καύσεως ὡς καὶ τὰ προϊόντα τῆς ἐξαχνώσεως ὀδεύουν διὰ μέσου ὑαλίνου σωλήνος, περιβαλλομένου ὑπὸ ρεύματος ὑψηλῆς τάσεως, 16.000 - 24.000 Volt (ἡμεῖς ἐχρησιμοποίησαμεν εἰς τὰς πρώτας ταύτας ἐρέυνας 20.000 V.) δι' οὗ δημιουργεῖται ἠλεκτροστατικὸν πεδίου, ἱκανὸν νὰ συγκρατήσῃ ἐπὶ τῆς

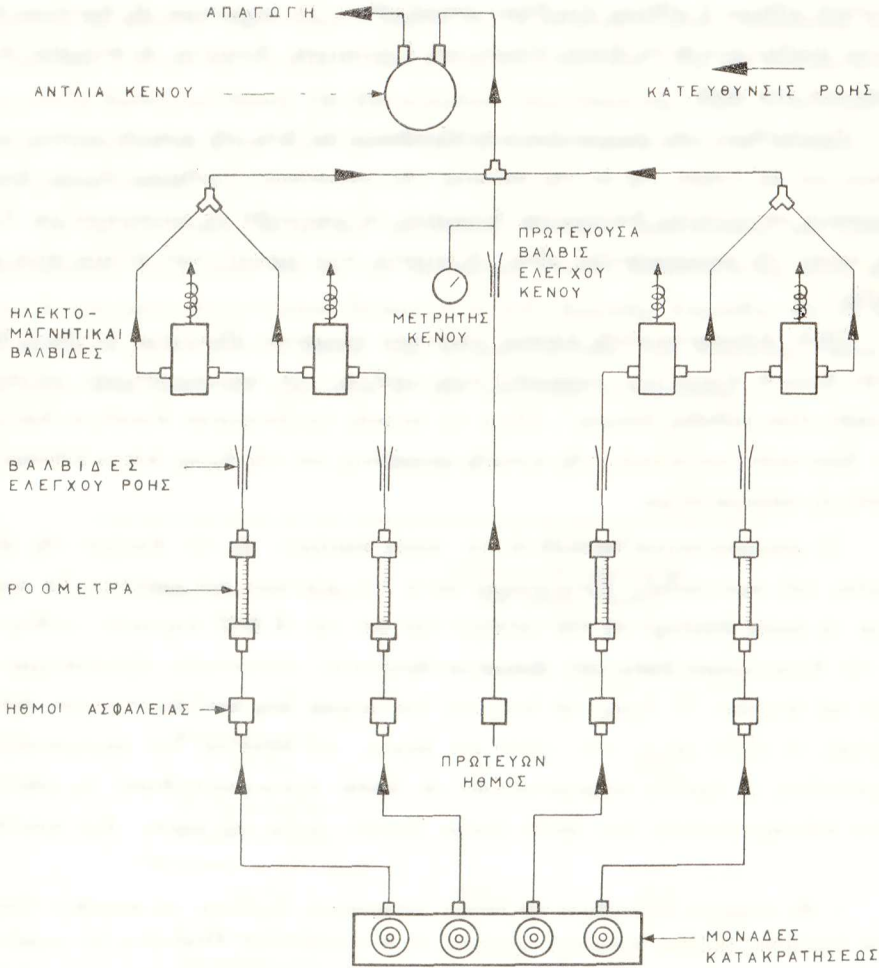
1. Πλεῖστοι ἐργασίαι ἐδημοσιεύθησαν μέχρι σήμερον περὶ τῆς χημικῆς συστάσεως τοῦ χασίς. Τὰ ἀποτελέσματα εἶναι ἀξιόλογα, ἐν τούτοις δὲν θίγουν τὸ πρόβλημα τῆς παρουσίας μελέτης. (B. LJUBIŠA GRLIĆ, «A Comparative study on some chemical characteristics of various samples of cannabis resin», Bull. on Narcotics, Vol. xiv, No 3, 1962, σελ. 37)

2. Ἡ συσκευή φερομένη ὑπὸ τὸ ὄνομα «Ethel Mk VII, Smoking Machine» προέρχεται ἀπὸ τὸν οἶκον «Cigarette Components Ltd, Friendly House, 21 - 24 Chiswell st, London EC 1». Λεπτομερεῖας περὶ τῆς λειτουργίας καὶ τοῦ ἐλέγχου αὐτῆς περιέχει τὸ εἰδικὸν βιβλίον (Operation and Service Manual), τὸ ὁποῖον διαθέτει ὁ ἀνωτέρω Οἶκος.



Εικ. 1. Συσκευή καλπίσματος σιγαρέττων (Ethel Mk VII).

υαλίνης επιφανείας τὰ στερεὰ συστατικά, ἐνῶ τὰ ἀέρια ἀπάγονται. Δυνάμεθα οὕτως νὰ λάβωμεν ἄχνην περιέχουσαν τὰ στερεὰ συστατικά καὶ νὰ διαχωρίσωμεν ταῦτα ἀπὸ τὰ ἀέρια καύσεως¹.



ΚΥΚΛΩΜΑ ΚΕΝΟΥ

Εἰκ. 2. Σχεδιάγραμμα τοῦ μηχανοῦ τῆς συσκευῆς καπνίσματος.

1. Τὰ νεώτερα πειράματά μας ἐξετελέσθησαν εἰς τὰ ἐργαστήρια ἐρευνῶν τῆς Θεραπευτικῆς Κλινικῆς τοῦ Πανεπιστημίου Ἀθηνῶν (Διευθυντῆς ὁ Καθηγητῆς κ. Β. Μαλάμος). Ἐτύχομεν δὲ καὶ ὑλικῆς βοηθείας παρὰ τοῦ Βασιλικοῦ Ἰδρύματος Ἐρευνῶν Εἰς τὸν Καθηγητὴν κ. Μαλάμον καθὼς καὶ εἰς τὸ Β.Ι.Ε. ἐκφράζομεν ἐντεῦθεν θερμὰς εὐχαριστίας. Παράλειψις θὰ ἦτο νὰ μὴ εὐχαριστήσωμεν ἔτι καὶ τὸν Ἀστυνόμεον κ. Μαρῖνον τῆς ὑπηρεσίας Διώξεως Λαθρεμπορίου Ναρκωτικῶν, ὡς καὶ τὸν Ἀστυνομικὸν Διευθυντὴν Α' κ. Ἰωάννην Καραχάλιον, Διευθυντὴν τῆς Ὑποδόσεως Ἀσφαλείας Ἀθηνῶν, διὰ τὴν πρόθυμον συνδρομὴν των.

Εἰς τὰ ἡμέτερα πειράματα ἐχρησιμοποιήθησαν ἐκχυλίσματα προερχόμενα ἐκ φυσικῆς καννάβειος (ἐκχυλίσματα Α) καὶ ἐκχυλίσματα ληφθέντα ἐκ τῆς ἄχνης τοῦ αὐτοῦ δείγματος καννάβειος (ἐκχύλισμα Β), τὸ ὅποσον ὑπὸ μορφήν σιγαρέττων ἐκαπνίζετο εἰς τὴν προαναφερθεῖσαν καπνιστικὴν συσκευήν. Ἡ ἐκχύλις ἐγένετο διὰ πετρελαϊκοῦ αἰθέρου ἢ αἰθέρος ἐλευθέρου ὑπεροξειδίων. Τὸ ἐκχύλισμα ἐξ ἑκατέρου δείγματος ἀναδιελύετο ἐντὸς ἐλαίου ἐλαιῶν καὶ ὁ ὀργανικὸς διαλύτης ἐν συνεχείᾳ ἀπεμακρύνετο ὑπὸ κενόν.

Προϋπόθεσις τῆς φαρμακολογικῆς ἐξετάσεως ἀφ' ἑνὸς τῆς φυσικῆς ρητίνης καννάβειος καὶ ἀφ' ἑτέρου τῆς ἐκ τῆς καύσεως τῆς καννάβειος ληφθείσης ἄχνης ἦτο ἡ παρασκευὴ καταλλήλου διαλύματος, δυναμένου νὰ χορηγηθῆ εἰς πειραματόζωα. Χρυσοῦ κανὼν τῆς φαρμακολογίας εἶναι «Corpora non agunt nisi soluta sive solubilia»¹.

Ἡ δι' ἐνδοπεριτοναϊκῆς ἐνέσεως χορήγησις φαρμάκων ἀδιαλύτων ἐν ὕδατι, διαλυτῶν ὅμως ἐν ἐλαίῳ (π.χ. καφουράς) πρὸς μελέτην τῶν φαρμακολογικῶν αὐτῶν ἐνεργειῶν εἶναι μέθοδος δόκιμος². Οὕτω τὸ τελικῶς λαμβανόμενον ἐλαιοῦχον διάλυμα τῶν δραστικῶν συστατικῶν τῆς φυσικῆς καννάβειος καὶ τῆς ἄχνης ἐνίετο ἐνδοπεριτοναϊκῶς εἰς πειραματόζωα.

Τὰ φαρμακολογικὰ πειράματα τὰ ὁποῖα ἀφεώρων εἰς τὸν ἔλεγχον τῆς εὐαισθησίας τοῦ κερατοειδοῦς ἐξετελέσαμεν κατὰ τὸ πλεῖστον ἐπὶ κονίκλων. Τὰ πειράματα τὰ ὁποῖα ἀφεώρων εἰς τὴν μελέτην τῶν ἐπὶ τοῦ Κ.Ν.Σ. ἐνεργειῶν καθὼς καὶ εἰς τὴν θανατηφόρον δόσιν τῶν ἐνιεμένων δραστικῶν συστατικῶν ἐξετελέσαμεν ἐπὶ μυῶν καὶ ἐπιμύων. Ὁ ὄγκος τοῦ ἐνιεμένου διαλύματος ἦτο κατ' ἀντιστοιχίαν ἀνάλογος πρὸς τὸ 1/100 μέχρι τοῦ 1/600 τοῦ βάρους τοῦ σώματος τοῦ πειραματοζώου. Παραλλήλως εἰς ομάδας πειραματοζώων τὰ ὁποῖα ἐχρησιμοποιήθησαν ὡς μάρτυρες ἐνίετο ἐνδοπεριτοναϊκῶς ἴσον ποσὸν ἐλαίου ἐλαιῶν, ἐντὸς τοῦ ὁποίου εἶχε προστεθῆ

1. Εἰς πειράματα ἐκτελεσθέντα ὑπὸ Ρώσων ἐρευνητῶν τὸ ἐκχύλισμα τῆς καννάβειος (Extra-ctum Cannabis Indicae Spissum) ἐχορηγεῖτο εἰς τὰ πειραματόζωα ἐνδοφλεβίως ὑπὸ μορφήν γαλακτώματος. Ὁ πρῶτος ἐξ ἡμῶν ἐπέκρινε τὰ πειράματα ταῦτα, διότι ἡ ἐνδοφλεβίως ἔνεσις γαλακτώματος οὔποτε φαρμάκου δὲν εἶναι δόκιμος φαρμακολογικὴ μέθοδος. Τὸ γαλακτώμα περιέχει ἀδιάλυτα σωματίδια, τὰ ὁποῖα δύνανται νὰ προκαλέσουν διαταραχάς, ἀνεξαρτήτως ἀπὸ τὰς φαρμακολογικὰς ιδιότητας τοῦ ἐνιεμένου φαρμάκου. Ἐξ ἄλλου τὰ ἐντὸς τοῦ γαλακτώματος ἀδιάλυτα σωματίδια εἶναι δύσκολον νὰ φθάσουν εἰς τὸν τόπον ἐνεργείας τοῦ φαρμάκου, εἰς τὴν προκειμένην περίπτωσιν εἰς τὸ Κ.Ν.Σ. (βλ. Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ, Some remarks on the problem of Narcotics, Bull. of Narcotics, Vol XI, τεῦχος 3, 1959, σελ. 57).

2. Βλ. Γ. ΙΩΑΚΕΙΜΟΓΛΟΥ, εἰς τὸ περ.: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie, τόμ 80, 1916, σελ. 7.

και εξετασθη ανάλογος ποσότης οργανικού διαλύτου. Επίσης άχνη προερχομένη εκ τής καύσεως διηθητικού χάρτου, ληφθεΐσα δι' ανάλογου κατεργασίας, ένιето εις έτέραν ομάδα πειραματοζώνων.

Δια τόν προσδιορισμόν τής μέσης θανατηφόρου δόσεως (LD 50) έχρησιμοποιήθησαν εις έκάστην περίπτωσηιν 6 ομάδες εκ 10 πειραματοζώνων, συμφώνως πρòς τήν μέθοδον Τρεναρ και τήν αξιολόγησιν αΰτης υπό Gaddum¹. Εις τὰς ομάδας αΰτας έχορηγοΰντο διαδοχικαί δόσεις τοΰ εξεταζομένου εκχυλίσματος, άφοΰ προηγουμένης εις μικροτέρας ομάδας ζώνων είχον προσδιορισθῆ κατά προσέγγισιν τὰ πλαίσια τής θανατηφόρου δόσεως.

Έκ τής εξέτασεως δειγμάτων καννάβευς διαφόρου προελεύσεως και ήλικίας διεπιστώσαμεν, ότι ή δραστικότητα των δειγμάτων τούτων εκυμαίνετο ως αΰτη προκύπτει εκ τής μέσης θανατηφόρου δόσεως (LD 50). Αρχικώς ένομισθη, ότι τὰ παλαιά δείγματα χάνουν συν τῷ χρόνῳ τὰς φαρμακολογικάς των ένεργείας. Τοΰτο έν μέρει μόνον είναι ὀρθόν και εξαρτάται εκ των συνθηκῶν συντηρήσεως.

ΠΙΝΑΞ I

Προέλευσις και ήλικία Χ α σ ι ς	LD 50 εις μῦς (χιλιοστά τοΰ γραμμαρίου ανά γραμμ. βάρους)	
	A Φυσική κάνναβις	B Άχνη εκ καύσεως
1) Έργαστηρίου Πειρ. Φαρμακολογείου < 20 έτη	2,5	10,5
2) Έργαστηρίου Φαρμακογνωσίας (Έλληνικῆς προελεύσεως) < 10 έτη	3,5	17,0
3) Έργαστηρίου Ίατροδικαστικῆς < 40 έτη	0,3	1,0
4) Μουσείου Γενικῆς Άσφαλείας		
α) < 2 έτη	0,94	3,2
β) < 20 έτη	1,35	5,1

1. Βλ. J. H. BURN, Biological Standardization, 2nd Ed. Oxford, University Press London, 1950, σελ. 11.

Ἀνεφέρθη ὑπὸ ἄλλων ἐρευνητῶν, ὅτι κατὰ τὴν διάρκειαν τῆς ἐξελίξεως τοῦ φυτοῦ τῆς καννάβευς ἢ εἰς δραστικὰ συστατικὰ περιεκτικότης μεταβάλλεται κατὰ τὴν ὠρίμασιν (βλ. Grlic) καὶ τοῦτο συνεχίζεται καὶ εἰς τὰ ἀπεξηραμμένα δείγματα ἀναλόγως τῶν συνθηκῶν συντηρήσεως.

Ἐὰν ἡ περιεκτικότης εἰς δραστικὰ συστατικὰ ἦτο ἡ αὐτὴ καὶ εἰς τὸ ἐκχύλισμα τῆς φυσικῆς καννάβευς (A) καὶ εἰς τὸ ἐκχύλισμα τῆς ἄχνης κατόπιν καύσεως καννάβευς τῆς αὐτῆς προελεύσεως (B), θὰ ἔπρεπε μεταξύ τῶν μέσων θανατηφόρων δόσεων (LD 50) νὰ μὴ ὑφίσταται διαφορά.

Ἐκ τοῦ πίνακος I προκύπτει, ὅτι ἡ σχέσις τῶν θανατηφόρων δόσεων μεταξύ A καὶ B εἶναι 1:3 — 1:5, ἥτοι τὸ ἐκχύλισμα τῆς ἄχνης τῆς καπνισθείσης καννάβευς εἶναι 3-5 φορές ἀσθενέστερον τοῦ πρὸ τοῦ καπνίσματος λαμβανομένου ἐκχυλίσματος. Τοῦτο σημαίνει, ὅτι ὁ χασισοκαπνιστὴς λαμβάνει διαφόρου δραστικότητος συστατικὰ ἀπὸ τὰ εἰς ἰσόποσον τῆς καπνισθείσης φυσικῆς καννάβευς περιεχόμενα. Τὸ αὐτὸ συμβαίνει καὶ κατὰ τὸ κάπνισμα τῶν φύλλων τῆς Νικοτιανῆς. Καθὼς ἐλέχθη ἀνωτέρω, τὸ περιεχόμενον ἑνὸς σιγαρέττου δυνατὸν νὰ προκαλέσῃ ὀξεῖαν δηλητηρίασιν. Ὁ ἐκ τοῦ σιγαρέττου λαμβανόμενος καπνὸς δρᾷ πολὺ ἀσθενέστερον.

Περαιτέρω προσδιωρίσθη ἡ ἐλαχίστη δόσις ἣτις προκαλεῖ φαρμακολογικὰς ἐνεργείας ἐκ τοῦ Κ.Ν.Σ., τόσον τοῦ ἐκχυλίσματος A ὅσον καὶ τοῦ ἐκχυλίσματος B, ἐκ τοῦ ὑπ' ἀριθ. 4^α δείγματος καννάβευς τοῦ πίνακος I. Τοῦ δείγματος τούτου διαθέτομεν ἐπαρκῆ ποσά.

Διὰ νὰ κρίνωμεν τὴν ἐπὶ τοῦ Κ.Ν.Σ. ἐνεργεῖαν ἐχρησιμοποίησαμεν διάφορα κριτήρια καὶ ὑπεβάλαμεν τὰ ζῶα εἰς ὠρισμένας δοκιμασίας. Κατ' ἀρχὴν ἐξητάσαμεν τὸ ἀντανεκλαστικὸν τοῦ κερατοειδοῦς ἐπὶ κονίκλων καὶ εὔρομεν, ὡς καὶ ἄλλοι ἐρευνηταὶ παρετήρησαν, ὅτι δὲν παρουσιάζει ἐπαρκῆ σταθερότητα παρ' ὅλον ὅτι ἐχρησιμοποιήσαμεν τὰς βαθμολογημένας τρίχας τοῦ Frey, αἱ ὁποῖαι ἀποδίδουν καλῦτερον οἰασθῆποτε ἀλλῆς μεθόδου τὴν εὐαισθησίαν εἰς τὸ ἀντανεκλαστικὸν τοῦ κερατοειδοῦς. Περὶσσότερον χαρακτηριστικὰ ὡς κριτήρια τῶν ἐπὶ τοῦ Κ.Ν.Σ. ἐνεργειῶν, εἶναι αἱ δοκιμασίαι ἰσορροπίας τῶν πειραματοζῶων ἐπὶ κυλιομένης ράβδου, κολυμβήσεως εἰς λεκάνην πλήρη ὕδατος, ὡς καὶ ἄλλαι δοκιμασίαι πρὸς διαπίστωσιν κινητικῆς ἀταξίας.

Τὰ ἀποτελέσματα ἐκτίθενται εἰς τὸν κατωτέρω πίνακα II ὅστις δεικνύει, ὅτι τόσον ἐπὶ μυῶν ὅσον καὶ ἐπιμύων ἡ ἄχνη τοῦ χασίς δρᾷ ἀσθενέστερον. Τοῦτο ἐπιβεβαιώνει τὰ ἀποτελέσματα τῶν πειραμάτων τοῦ πίνακος I.

Αἱ ἐλάχισται δόσεις αἵτινες προκαλοῦν φαρμακολογικὰς ἐνεργείας εἶναι ἐπίσης μικρότεραι, ἐφ' ὅσον ἐχρησιμοποιήθη ἐκχύλισμα τοῦ φυσικοῦ χασίς (A) ἐν συγκρίσει μὲ τὰς δόσεις τοῦ ἐκχυλίσματος τῆς ἄχνης τοῦ χασίς (B).

ΠΙΝΑΚ Η

Είδος πειραματόζφου	L.D 50 (χιλιοστά του γραμμαρίου ανά γραμ- μάριον βάρους πειραματόζφου)		Έλαχίστη δόσι προκαλούσα φαρμακολογικὰς ἐνεργείας (χιλιοστά του γραμμαρίου ἀνά γραμμάριον βάρους πειραματόζφου)					
	Έκχέλισμα Α (φυσικὸν Χασίς)	Έκχέλισμα Β (Άχνη ἐκ καύσεως Χ α σ ί ς)	Έκχέλισμα Α (Φυσικὸν Χασίς)			Έκχέλισμα Β (Άχνη ἐκ καύσεως Χ α σ ί ς)		
			α	β	γ	α	β	γ
μῦς	0,94	3,2	0,3	0,3	0,18	0,54	0,9	0,54
ἐπίμυς	0,8	3,0	0,54	0,54	0,5	2,0	2,8	2,0

α=Δοκιμασθὰι κυλιωμένης ράβδου

β=Δοκιμασθὰι κολυμβήσεως

γ=Μειωμένη κινητικότητα καὶ κινήσεις ἀταξικαὶ

Δὲν γνωρίζομεν εἰς τί ὀφείλεται ἡ ἀσθενεσττέρα φαρμακολογικὴ ἐνέργεια τῆς ἄχνης τοῦ χασίς. Διὰ τὴν ἐξήγησιν τοῦ πειραματικοῦ τούτου δεδομένου ὑπάρχουν μόνον ὑποθέσεις. Πιθανὸν μέρος τῶν δραστικῶν συστατικῶν νὰ καταστρέφεται κατὰ τὸ κάπνισμα τοῦ χασίς. Δὲν ἀποκλείεται ὅμως νὰ σχηματίζονται νέα οὐσία, αἱ ὁποῖαι δὲν περιέχονται εἰς τὸ φυσικὸν χασίς. Μόνον διὰ λεπτομεροῦς χημικῆς ἀναλύσεως δύναται νὰ λυθῇ τὸ πρόβλημα τοῦτο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

α) Ἡ ἐνδοπεριτοναϊκὴ ἔνεσις ἐλαιούχων διαλυμάτων τῶν δραστικῶν συστατικῶν ἀφ' ἑνὸς τῆς φυσικῆς ρητίνης τῆς καννάβεως καὶ ἀφ' ἑτέρου τῆς ἐκ τοῦ αὐτοῦ δείγματος ληφθείσης μετὰ τὴν καῦσιν ἄχνης εἰς μῦς καὶ ἐπίμυς εἶναι δόκιμος φαρμακολογικὴ μέθοδος.

β) Διὰ τῆς ἐρεύνης ταύτης διανοίγεται νέα ὁδὸς εἰς τὴν ἔρευναν τῶν φαρμακολογικῶν ἐνεργειῶν τῆς ρητίνης τῆς καννάβεως, δεδομένου, ὅτι μέχρι σήμερον ἡ χημικὴ καὶ φαρμακολογικὴ ἔρευνα κατηυθύνετο εἰς τὴν ἀναζήτησιν μεθόδων αἵτινες ἀφῶρων εἰς συστατικά, περιεχόμενα εἰς τὴν φυσικὴν δρόγην ἢ συνθετικῶς παρασκευασθέντα, τὰ ὁποῖα, ὡς προκύπτει, ἐκ τῆς παρούσης ἐρεύνης μικρὰν σχέσιν ἔχουν μετὰ τὰ ὑπὸ τοῦ χασισοπότου λαμβανόμενα.

γ) Βάσει τῶν ἡμετέρων πειραμάτων δύναται νὰ γίνῃ προσδιορισμὸς τῆς φαρμακολογικῆς δραστικότητος διαφόρων δειγμάτων.

δ) Δημιουργεῖται οὕτω ἡ ἀνάγκη καθορισμοῦ προτύπου ὅπως γίνεται εἰς διάφορα φάρμακα, τῶν ὁποίων ἡ χημικὴ ἀνάλυσις εἶναι ἀνέφικτος.

ε) Πλέον εἰδικαὶ δοκιμασίαι καὶ κριτήρια θέλουν μᾶς καθοδηγήσει πρὸς διαπίστωσιν λεπτοτέρων διαφορῶν μεταξὺ φυσικῆς καὶ καπνισθείσης καννάβεως

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Tatsache, dass die 6 coffeinhaltigen Pflanzen (*Coffea arabica*, *Camelia thea*, *Cola acuminata*, *Paulinia sorbilis*, *Plex Paraguayensis*, *Theobroma Cacao*) von verschiedenen Völkern, ohne jede Kenntnis von Chemie und Pharmakologie aufgefunden wurden, gibt es keine plausible Erklärung. Die Eingeborenen von Central-Africa haben die Colanüsse und die Fingeborenen von Südamerika die Blätter des *Plex Paraguayensis* (*Paraguaytee*) benutzt, zu einer Zeit als keine Kommunikation zwischen Afrika und Amerika existierte.

Die verschiedenen Völker haben uns auch gezeigt, wie man aus den natürlichen Drogen am zweckmässigsten Getränke bereitet. Die Kaffeebohnen werden geröstet, dabei entstehen flüchtige, aromatische Verbindungen,

die in der Pflanze nicht enthalten sind. Diese geben dem Kaffee den angenehmen Geruch und Geschmack. Das Rösten wird nur bei den Kaffeebohnen angewandt. Bei keinen der anderen coffeinhaltigen Drogen ist dieses Verfahren üblich.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass verschiedene Völker ohne Kenntnis von Chemie und Pharmakologie nicht nur die coffeinhaltigen Pflanzen des Pflanzenreichs ausgesucht haben, sondern auch Verfahren angewandt haben, um Getränke zu bereiten und sie zu Genusszwecken zu benutzen.

Opium wird per os eingenommen oder geraucht. Nachdem das Alkaloid Morphin aus dem Opium isoliert wurden ist, sind einige Opiumesser und Opium-raucher Morphinisten geworden.

Die Tabakblätter werden niemals per os eingenommen. Sie werden geraucht oder gekaut. Der Tabakraucher nimmt nicht die wirksamen Bestandteile des Tabaks auf, sondern die im Rauch enthaltenen Stoffe.

Auf Grund obiger Erwägungen schien uns von Interesse, experimentell zu untersuchen, ob der Haschischrauch pharmakologisch wirksame Bestandteile enthält und wie sich die Wirksamkeit des Haschischrauches zu der Wirksamkeit des natürlichen Haschisch, verhaelt.

In der Literatur haben wir keine Arbeit gefunden, die sich mit der Pharmakologie oder mit der Chemie des Haschischrauches beschäftigt.

Zur Gewinnung der festen Bestandteile des Haschischrauches haben wir einen Apparat benutzt, der in den letzten Jahren zur Prüfung des Cigarettenrauches vielfach gedient hat. Der Apparat erlaubt, das Verbrennen einer Haschischeigarette am Munde eines Haschischrauchers nachzuahmen. Die Verbrennungsprodukte gelangen in eine Glasröhre, in der die inhalierten Partikelchen electrostatisch, in Form eines Sublimats, niedergeschlagen werden. Das Sublimat kann von der Oberfläche der Glasröhre in Lösung gebracht werden. Zahl und Dauer der Inhalationen kann geregelt werden¹.

Es war nun zu entscheiden, wie man die pharmakologische Wirksamkeit des natürlichen Haschisch und des daraus gewonnenen Haschischsublimats prüfen soll. Dabei waren zwei Probleme zu lösen. Die Herstellung einer Lösung der wirksamen Bestandteile beider Substanzen und die Art der Applikationsart am Versuchstier.

In einer Arbeit, die vor 4 Jahren² publiziert wurde, ist auf Folgendes hingewiesen worden: « It may be possible to dissolve the active

1. Der Apparat « Ethel MK VII, Smoking Machine » wird von der Firma « Cigarette Components LTD, Friendly House, 21-24 Chiswell St, London EC 1 », geliefert. Einzelheiten der Bedienung und der Kontrolle des Apparats sind in den Vorschriften enthalten (Operation and Service Manual), welche obige Firma liefert.

2. G. JOACHIMOGLU, Bulletin on Narcotics, Vol. XI, No. 3, 1959 s. 6.

constituents of cannabis in a neutral oil and to inject the solution intraperitoneally. With oily solutions of camphor, the full effects of the camphor can be observed very quickly».

Wir haben diese Suggestion verwirklicht. Zur Herstellung der Lösungen wurden die Substanzen (natürlicher Haschisch und Haschischsublimat) mit Petroläther oder mit Aether (frei von Peroxyden) behandelt.

Diese Lösung wurde in Olivenöl aufgenommen und das organische Lösungsmittel (Petroläther oder Aether) im Vakuum entfernt. So erhielten wir obige Lösung, die geeignet war, den Versuchstieren (Mäusen und Ratten) intraperitoneal injiziert zu werden.

Mit solchen Lösungen haben wir an Mäusen die LD 50 für natürlichen Haschisch und für das daraus gewonnene Haschischsublimat bestimmt.

Wir haben die Methode von Trevan und Gaddum¹ befolgt und für jede Bestimmung 6 Gruppen von je 10 Versuchstiere benutzt.

Die Resultate der Untersuchung von 4 Haschischproben sind in folgender Tabelle (I)² zusammengestellt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass die verschiedenen Haschischproben eine sehr verschiedene Wirksamkeit zeigen. Das Alter spielt keine ausschlaggebende Rolle, denn Probe 3 (Laboratorium für Gerichtliche Medizin) ist die wirksamste von allen untersuchten Proben. Weiter ist aus der Tabelle zu schliessen, dass die aus den Haschischproben stammenden Sublimate 3-5 mal schwächer wirken, als der natürliche Haschisch, aus dem sie gewonnen wurden. Wie diese Abnahme der Wirksamkeit zu erklären ist, wissen wir nicht. Es kann sein, dass beim Rauchen des Haschisch ein Teil der pharmakologisch wirksamen Substanzen zerstört wird. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass beim Rauchen des Haschisch Substanzen entstehen, die in der Droge nicht enthalten sind, wie dies beim Rauchen von Tabakblättern der Fall ist. Dieses Problem kann nur durch eingehende chemische Untersuchung des Haschischsublimats gelöst werden.

Beim Vergiftungsbild der Tiere kann man ein Stadium der Erregung³ und ein Stadium der Lähmung unterscheiden. Leichte Grade der Lähmung des Centralnervensystems kann man durch verschiedene Tests feststellen. Bringt man die Tiere auf einen Stab und rollt diesen mit den Fingern, so verlieren die Kontrolltiere nicht das Gleichgewicht. Tiere, die Haschisch bekommen haben, fallen um. Die Kontrolltiere können im Wasser schwimmen. Nach Injection des Haschisch können sich die Tiere nicht auf der Oberfläche

1. Siehe oben S. 111 Not. 1.

2. Siehe oben S. 111.

3. Symptome von Erregung bei Menschen durch Cannabis hat schon Herodot beschrieben (Vgl. G. JOACHIMOGLU, Heffter's Handbuch der Pharmakologie. Band II, 1924, S. 1114).

des Wassers halten. Sobald sie im Wasser sinken und Wasser schlucken, versuchen sie durch ataktische Bewegungen an die Oberfläche zu kommen.

Die Wirkung auf das Centralnervensystem aeussert sich auch durch geringe Motilität und durch den ataktischen Gang.

In einer zweiten Versuchsreihe haben wir eine Haschischprobe (4a der der Tabelle I) an Mäusen und Ratten geprüft und die kleinste Dosis bestimmt, welche pharmakologische Wirkungen hervorruft. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Aus der Tabelle II (s. oben Seite 113) geht hervor, dass sowohl an Mäusen wie auch an Ratten das Haschischsublimat schwächer wirkt, in Uebereinstimmung mit dem Resultat der Tabelle I. Auch die kleinsten Dosen, die pharmakologische Wirkungen hervorrufen, sind beim natürlichen Haschisch kleiner im Vergleich zu den Dosen des Haschischsublimats.

Den Cornealreflex haben wir an Kaninchen geprüft und für die Bestimmung der Empfindlichkeit der Cornea die Reizhaare nach Frey benutzt. Nach Injektion der Haschischlösungen nimmt die Empfindlichkeit der Cornea ab. Leider sind die Resultate nicht konstant, so dass ein Vergleich der Wirksamkeit des Haschischsublimats mit dem natürlichen Haschisch schwer möglich ist.

ZUSAMMENFASSUNG. — 1) Die Untersuchung des aus natürlichem Haschisch durch geeignete Methode gewonnenen Haschischsublimats ist für die Erforschung der Cannabis wichtig, da der Haschischraucher nur Bestandteile, die im Haschischrauch enthalten sind, einnimmt.

2) Für den pharmakologischen Vergleich des natürlichen Haschisch mit dem Haschischsublimat ist die Lösung ihrer wirksamen Bestandteile im Oel zweckmässig. Auf diese Weise erhaltene Lösungen können Versuchstieren intraperitoneal injiziert werden.

3) Für die Standardisierung von Haschischpräparaten ist ein Standardpräparat unbedingt notwendig.

Diese Versuche wurden in den Forschungslaboratorien der Universitätsklinik für Therapie ausgeführt. Dem Direktor der Klinik, Herrn Prof. V. Malamos, sprechen wir für sein Entgegenkommen unseren verbindlichsten Dank aus.