

Kopie für Sandoz Mitarbeiter
Zum persönlichen Gebrauch

LSD 19

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. M. BLEULER).

Zum ätiologischen Problem der Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstypus.

Lysergsäurediäthylamid, ein psychisch wirksamer toxischer Spurenstoff.

Von

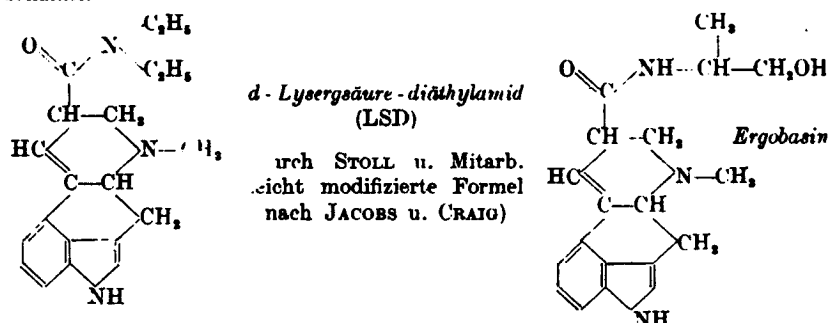
E. BLICKENSTORFER.

(Eingegangen am 16. Januar 1952.)

Für das Zustandekommen der symptomatischen Psychosen, welche **BONHOEFFER** unter dem Begriff des *akuten exogenen Reaktionstypus* zusammengefaßt hat (1908), werden zahlreiche verschiedene — zumeist als „unspezifisch“ bezeichnete — Faktoren angegeben, z. B. Hunger, Erschöpfung, Kachexie, Fieber, cerebrale Zirkulationsstörungen, andere chemisch und physikalisch wirksame Noxen sowie als Nebenursachen konstitutionell-hereditäre und psychogene Momente. Die Stellungen zur Frage, wie weit diesen Faktoren ätiologische bzw. bloß pathoplastische Bedeutung zukomme, sind unterschiedlich erfolgt. Nach **BONHOEFFER** selber beruhen die zur Diskussion stehenden psychotischen Zustandsbilder vielleicht auf der Wirkung giftiger Stoffe, die vom (toxisch) geschädigten Organismus in den inneren Organen oder direkt im Gehirnstoffwechsel als sogenannte „ätiologische Zwischenglieder“ *sekundär* erzeugt werden sollen. Seine Annahme konnte — trotz der Vielfalt der „primären“ Giftnoxen (denen **KRAEPELIN** noch spezifische Wirksamkeit beigemessen hatte) — die große Übereinstimmung der einzelnen psychopathologischen Bilder leidlich erklären. Noch bestehende Unterschiede wurden dem „primären toxischen Agens“ und anderen pathoplastischen Einflüssen wie dem Alter und der Konstitution zugeschrieben. (Unter **BONHOEFFER**s Aspekt schienen weiter gewisse Ähnlichkeiten exogener Delirien mit katatonen, epileptischen und manisch-depressiven Episoden durch Analogieschluß die schon früher formulierte Autointoxikationshypothese dieser letztern Psychosen zu stützen.) Beim Ergotismus haben **SIEMENS** und **TRUCZEK** lange vor **BONHOEFFER** für das psychotische Bild sekundäre Wirkungen des Mutterkorngiftes vermutet. **SPECHT** war mit anderen der Ansicht, ein toxisches Agens könne in milderer Dosis eine Depression oder Manie und in höherer dann den akuten exogenen Reaktionstypus erzeugen. **BONHOEFFER**s Postulat „ätiologischer Zwischenglieder“ ist nicht ohne Widerspruch geblieben (z. B. **STERTZ**), vor allem deshalb, weil solche Zwischenglieder sich biochemischem Nachweis

entzogen und auch andere scheinbar nicht — jedenfalls nicht unmittelbar — toxische Einwirkungen (z. B. das Hirntrauma) akute exogene Delirien auslösen können. Unsere vorliegende Arbeit setzt sich zum Ziel, über die Eigentümlichkeiten einer chemischen Substanz zu berichten, welche sich möglicherweise in die Konzeption BONHOEFFERS einfügen ließen. Diese Substanz ist das — in der Folge durch LSD abgekürzte — *d*-Lysergsäure-diäthylamid¹:

Beim LSD handelt es sich um ein den spezifischen Secale-Wirkstoffen (A. STOLL) verwandtes, im Mutterkorn vielleicht selber vorkommendes Alkaloid. Seine Formel ist 1938 von JACOBS und CRAIG angegeben und der Stoff im gleichen Jahre durch A. STOLL und HOFMANN partialsynthetisch erzeugt worden. Im Gegensatz zu den bei gebräuchlicher Dosierung nicht nennenswert auf die Psyche wirkenden, chemisch in dieselbe Gruppe gehörenden Wehenmitteln und Sympathicolytica (vgl. nachstehende Formeln) sind vom LSD psychische und uteruswirksame Effekte bekannt.



Das ärztliche Interesse ist geweckt worden, als Dr. HOFMANN, ein Chemiker der Sandoz-A.G. 1943 beim Experimentieren mit *d*-Lysergsäurediäthylamid psychische Störungen zeigte. Dem Laboratoriumsbericht HOFMANNs ist zu entnehmen, daß er aus vorerst unerklärlichen Gründen plötzlich die Arbeit niederlegen mußte, weil ihn ein Schwindelgefühl und merkwürdige Unruhe befielen. Zu Hause versank er in einen nicht unangenehmen farbig-phantastischen Rauschzustand, welcher sich erst nach Stunden verflüchtigte. Der Chemiker wollte der Sache auf den Grund gehen und schluckte in der Folge absichtlich LSD in der, wie er meinte, kaum wirksamen Dosis von einem Viertelmilligramm. Nach Ablauf von 40 min kam es zu vegetativen Krisen und es entwickelte sich eine heftige deliriöse Psychose. Die Aufzeichnungen im Laborjournal brachen ab, HOFMANN war nicht mehr fähig, verständlich Auskunft zu geben und es mußte ein Arzt gerufen werden. 6 Std später war es zu spontaner Besserung gekommen und nach einer schlafreichen Nacht fühlte sich der tapfere Chemiker wieder „vollkommen gesund, wenn auch noch müde“.

¹ Unsere Untersuchungen sind durch die Zürcher Stiftung zur Förderung des akademischen Nachwuchses in hochherziger Weise begünstigt worden; von Herrn Prof. Dr. BLEULER, Herrn Prof. Dr. LEUTHARDT, Direktor des physiologisch-chemischen Instituts der Universität Zürich und Herrn Dr. STOLL, Oberarzt der Heil- und Pflegeanstalt „Rosegg“, Solothurn stammen wertvolle Anregungen und Herr Prof. Dr. ROTHLIN, Direktor des pharmakologischen Laboratoriums der Sandoz-A.G., Basel hat uns bereitwillig Literatur überlassen, was wir gesamthaft bestens verdanken.

1947 hat W. A. STOLL die Wirkung des LSD auf den Menschen an der Zürcher Klinik erstmals psychopathologisch beschrieben und wie alle späteren Autoren seinem Erstaunen über die *ungeahnt geringe Dosierung* dieses Stoffs Ausdruck gegeben. Die für eine Beeinflussung der menschlichen Psyche notwendigen minimalen Grenzwerte anderer chemischer Körper sind (in $\gamma = 0,000001$ g) vergleichsweise etwa folgende:

Glutaminsäure	per os	10000000—40000000
Äthylalkohol	per os	7000000—20000000
Chloralhydrat	per os	1000000—2000000
Dibenamin ¹	intrav.	200000—600000
Äthyläther	per os	200000—400000
Cocain	subcutan	80000—300000
Meskalin	per os	10000—20000
Morphium	subcutan	5000—10000
Atropin	subcutan	3000—10000
Dilaudid	subcutan	2000—4000
Pervitin	per os	1500—3000
LSD	per os	10—30 ²

STOLL verabreichte das d-Lysergsäurediäthylamid geistesgesunden Versuchspersonen in Mengen von 20—60 γ , 1 : 50000 verdünnt per os und gab es hernach in höherer Dosierung bis zu 130 γ Schizophrenen, die weniger als Gesunde darauf ansprachen. Seine Befunde, die nicht wesentlich ergänzt worden sind, waren folgende: Das LSD erzeugt — wie auch andere Gifte — einen *unspezifischen Rauschzustand vom akuten exogenen Reaktionstypus*, begleitet von vegetativen und motorischen Symptomen. Eindrücklich sind Störungen der Wahrnehmung, vor allem optische, meist grellfarbige Elementarhalluzinationen bei leichter Bewußtseinstörung und vorwiegend euphorischer Stimmung. Die Selbstbeurteilung bleibt ziemlich erhalten. Immerhin kommt es zu allen möglichen Entfremdungserlebnissen, die auch das Ich betreffen können. STOLL bezeichnet das LSD als *Eidetikum* innerhalb der Gruppe der *Phantastika*. Eine kurze Zusammenfassung der *weiteren Erforschung der LSD-Wirkung* ergibt folgendes Bild:

Bei den 1949 von CONDRAU durchgeführten umfangreicheren Versuchen führte die höhere Resistenz der Geisteskranken (CONDRAU gab diesen bis 280 γ) zur Arbeitshypothese, ob Psychosen von einem LSD-ähnlichen Stoff erzeugt würden. BUSCAINO, ein Verfechter der toxischen Genese der Schizophrenie, griff diesen Hinweis auf und rechnet das LSD mit anderen Stoffen, wie z. B. Atropin, Bulbocapnin und Meskalin zu den sogenannten „schizogenen“ Substanzen. DE GIACOMO, welcher durch grobe Dosierung des LSD bis zu 500 γ bei Schizophrenen und Schwachsinnigen Katatonien erzeugt hat, sieht darin eine Stützung der Anschauung

¹ Vgl. WALTHER-BUEL: „Die Dibenaminpsychose.“

² Bisher höchste Dosierung beim Menschen: 8 γ /kg Körpergewicht (per os). Letale Dosis beim Kaninchen: 300 γ /kg Körpergewicht (subcutan). Die Spinne (siehe später) reagiert auf die 4000fache minimale Wirkungs-dosis erst mit Aufgeregtsein.

BUSCAINOS. Das Schizophrenieproblem wird auch von anderen Autoren berührt, die z. B. den LSD-Rausch als besonders geeignetes Psychosemodell der Schizophrenie betrachten (FISCHER, GEORGI und WEBER) oder betonen, das LSD erzeuge im Gegensatz zum katatonisierenden Meskalin eher hebephrene Zustandsbilder (FISCHER u. Mitarb. u. MATEFI). BECKER, von dem die wohl reichhaltigste psychopathologische Analyse stammt, macht interessante Angaben. Zwei Grundstörungen beherrschen nach ihm das psychotische Bild: Jene der Affekt- und Antriebsbasis führe zu gehemmt-depersonalisierten, jene der intentionalen Sphäre zu manisch-hyperkinetischen Bildern. Seine Versuchspersonen zeigten großes Kontaktbedürfnis und Wünsche nach Geborgenheit in der Art einer Regression ins Frühkindliche, (was der Psychopathologie des akuten exogenen Reaktionstypus zwar nicht fremd ist, andererseits aber auch an eine in den U.S.A. verbreitete Auffassung erinnert, welche im Hintergrunde schizophrenen Geschehens frühkindliche Versagungen sieht, die z. B. ROSEN und seine Schule psychotherapeutisch zu sättigen suchen). CONDRAU u. BUSCH u. JOHNSON kommt das Verdienst zu, LSD als Hilfsmittel für die Psychotherapie erprobt zu haben und FORBER u. GOLDNER studierten seine (gute) Verträglichkeit in hoher Dosierung beim Menschen. Ihre Arbeiten lassen die Verwendung des LSD als eines von vielen therapeutischen Schockmitteln möglich erscheinen. Von RINKEL sind die psychischen Wirkungen von Histamin und LSD als mögliche Antagonisten diskutiert worden. ROSTAFINSKY betont, seine epileptischen Versuchspersonen hätten LSD-Halluzinationen von ihren gewöhnlichen klar unterscheiden können, BENEDETTI stellte bei einem Alkohol-Halluzinanten LSD-Versuche an, und RINKEL u. Mitarb. haben Rorschach- und andere Tests beim LSD-Rausch analysiert. WITT verdanken wir die Mitteilung, daß Spinnen schon unter der Wirkung winzigster Mengen LSD insofern auffallen, als sie nunmehr Netze ungewöhnlicher Struktur verfertigen. Wir kommen auf diese uns wertvolle biologische Probe zurück. Von MARSELLI ist 1950 am Internationalen Psychiatriekongreß (Paris) das LSD im Rahmen seines Referates über Wahnbildung diskutiert und durch WALTHER-BUEL ist es 1951 als Gegenstand der Pharmakopsychiatrie gewürdigt worden. Aus den Laboratorien der Sandoz-A.G., Basel (Herstellerin des LSD) stammt ein wissenschaftliches Sammelbulletin von großer Vollständigkeit. Schließlich bleibt zu erwähnen, daß die im Sommer 1951 aus Südf frankreich gemeldeten schweren endemischen Vergiftungen auf einen — vielleicht mit dem LSD identischen — Spurenstoff zurückgeführt werden. Eine vorläufige Mitteilung (GABBAI u. Mitarb.) berichtet über zahlreiche anhaltende psychotische Bilder nach dem Genuß fraglich mutterkornhaltigen Brotes. Die Ergebnisse eingehender Untersuchungen, die von der Sandoz-A.G. unter Zuziehung des Sachverständigen W. A. STOLL durchgeführt worden sind, stehen noch aus.

Unser eigenes Interesse ist 1947 durch einen *Selbstversuch mit 30 γ LSD* geweckt worden. Wir fassen dessen Protokoll, welches schon in der Arbeit von CONDRAU verwertet worden ist, kurz zusammen [und verweisen im übrigen auf die zahlreichen in der Literatur vorhandenen Schilderungen ärztlicher Selbstversuche (STOLL, CONDRAU, MATEFI, BECKER usw.)]:

„Um autosuggestive Beeinflussung zu vermeiden, war mir das Phantastikum heimlich in den Frühstückskaffee praktiziert worden. Hitzegefühle, deutlicher Schweißausbruch und fieberhafte Unruhe ließen mich 1 Std später den Beginn einer Infektionskrankheit befürchten. Lähmende Konzentrationsschwäche hinderte mich trotz langen Bemühens, im Verzeichnis zwei Telefonnummern zu finden. $\frac{1}{2}$ Std später traten Euphorie und starker Beschäftigungsdrang in den Vordergrund. Der Gedanke ans LSD kam mir aber erst, als eine Kollegin in noch deutlicherer manischer Gehobenheit nahte. Alles reizte mich zum Lachen, alle Kleinigkeiten der Umwelt erschienen mir himmlisch schön. Einsetzende Sinnestäuschungen,

die z. B. den Kopf der einen Kliniksekretärin bloß apfelgroß, jenen der andern aber kürbißgleich erscheinen ließen oder eine Messingedeckse zu einem zischenden Ungeheuer machten, sowie Erscheinungen von farbigen Sternen und Lichtblitzen berührten mich zwar seltsam, aber keineswegs unangenehm. Eine Weile lag ich mit heftigen Wadenkrämpfen lachend auf dem Fußboden. — Gegen Mittag änderte sich der Zustand: Ich verglich mich nun einer willenlosen Maschine, ließ Testversuche über mich ergehen und machte dabei Fehler, ohne mich ärgern zu können. Ich fühlte mich wie in einer massiven Glocke aus Quarzglas, konnte die Umwelt zwar intellektuell erfassen, fand aber keinen affektiven Kontakt mehr, so sehr ich ihn auch suchte. Ein seltsamer Zustand der Vereinsamung und Hilflosigkeit kam über mich. Ohne es ausdrücken zu können, war ich von Herzen glücklich, als mir jemand von „außerhalb der Glasglocke“ Kaffee einschenkte und Zucker beifügte. Ich dachte gleichgültig, ich könnte nun geisteskrank sein. — Am Nachmittag besuchte ich einen verehrten Bekannten. Ich war unfähig, Gefühle zu zeigen, erklärte zu seinem Erstaunen, ich sei heute nicht ganz normal, wurde besorgt zu einem Kognak genötigt und ging dann froh über seine Anteilnahme wie ein Kind neben ihm her, während über der Landschaft noch immer halluzinatorische Sterne blitzten. Am Abend klang dieser Zustand ab und machte für zwei weitere Tage einem langsam verschwindenden Gefühl nervöser Abgeschlagenheit Platz.“

Die *Psychiatrie* ist durch das Phantastikum LSD in mancher Beziehung bereichert worden. Das LSD eignet sich zufolge seiner einfachen und gefahrlosen Anwendungsweise vortrefflich zur *experimentellen Erzeugung von Rauschzuständen* und besitzt im *ärztlichen Selbstversuch* didaktischen Wert. In der *Psychotherapie* kann es die Kontaktnahme mit den Kranken erleichtern und als *therapeutisches Schockmittel* scheint es ähnliches zu leisten wie andere Verfahren. Interessanterweise können die durch LSD erzielten Rauschzustände nach einem manifformen Initialstadium depressiv, kataton, hebephren oder paranoid gefärbt sein. Solche „Färbungen“ nun beruhen wohl eher auf persönlicher Veranlagung als auf direkter Wirkung des LSD, das wie viele andere Gifte auch nur das unspezifische Bild eines akuten exogenen Reaktionstypus erzeugen zu können scheint. Im Rahmen der Normalpsychologie eignet sich das LSD trotz der im Rausche zutage tretenden individuellen Verschiedenheiten kaum als Persönlichkeitstest, fördert doch dieser Stoff wie alle Rauschmittel vornehmlich krankhafte Züge ans Licht, die im Alltag nicht von Belang sind. Dagegen erlaubt es Mutmaßungen, in welcher Weise ein Mensch psychotisch erkranken könnte.

Deliriose Zustände nach Vergiftungen sind nichts ungewöhnliches. Ungewöhnlich, ja einzigartig erscheint beim LSD dagegen seine quantitative Wirksamkeit, die es befähigt, solche Zustände schon in Mengen von ca. 0,0000003 g pro Kilo Körpergewicht hervorzurufen. Dieser Umstand wirft die bedeutsame Frage auf, *ob vielleicht dem LSD bzw. LSD-ähnlichen chemischen Körpern für die Ätiologie von Psychosen Bedeutung zukomme?* Von psychiatrischer Seite sind solche Vermutungen geäußert und z. T. hypothetisch ausgebaut worden, freilich vor allem in bezug auf die schizophrenen Psychosen, während uns, wie eingangs

erwähnt, das LSD bezüglich des — wohl näherliegenden — *akuten exogenen Reaktionstypus* beschäftigen soll. Die Möglichkeit ätiologischer Zusammenhänge scheint nach dem bisher Gesagten vorhanden. Arbeitshypothetisch läßt sich zweifellos fragen, ob Spurenstoffe von der Art des LSD mit den von BONHOEFFER postulierten „ätiologischen Zwischengliedern“ identisch seien. Einzelne Befunde der pathologischen Physiologie und der Biochemie, die wir nachstehend zitieren (wir folgen im wesentlichen STURM und GUGGENHEIM), könnten vielleicht in diesem Sinne sprechen:

Zu pathologischen Eiweißabbauprodukten können schwere Allgemeinerkrankungen, aber auch viele andere körperliche Störungen (durch Giftaufnahme, Strahlen-, Hitze- und Kälte Wirkung, Erschöpfung, Hunger, erhöhten Hirndruck, Zirkulationsstörungen und traumatischen Zellzerfall) Anlaß geben. NAUMANN hat als erster vom „toxogenen Eiweißzerfall“ der Fieberkranken gesprochen, welcher — wie die Friedrich MUELLERsche Schule nachweisen konnte — der Schwere des Infekts proportional geht. Die zu Autointoxikation und schweren vegetativen Krankheitsbildern führenden Eiweißfäulnisprodukte bei Leber-, Nieren- und Nebenniereninsuffizienz sind chemisch z. T. bekannt. Bei Lebererkrankungen, aber auch bei cerebralen Schädigungen sind im Liquor erhöhte Aminosäurenwerte gefunden worden und mittels des Glyoxylsäure-Reagens konnte bei den verschiedensten Psychosen im Liquor ein — eventuell toxischer — Eiweißkörper der Tryptophangruppe eruiert werden (ESKUCHEN). SOLOMON u. Mitarb. nennen 11 verschiedene Aminosäuren in der normalen Cerebrospinalflüssigkeit, unter welchen das Tryptophan fehlt. Andererseits haben MEYER und KRAUS angegeben, Tryptophan im Liquor spreche allgemein für Zellzerfall im Körper und CAMPANA berichtet, im Blute von Amentialkranken seien die Tryptophanwerte gesteigert (bei Schizophrenie dagegen normal). Das bei schweren infektiösen und tumorösen Erkrankungen durch die Diazo-Reaktion nachweisbare Chromogen — ein wahrscheinlich normales Stoffwechselprodukt, welches unter pathologischen Bedingungen jedoch zunehmen kann — steht ebenfalls der Aminosäure Tryptophan nahe. Ähnliche intermediäre Stoffwechselprodukte sind neben der toxischen β -Oxybuttersäure auch für das Zustandekommen des diabetischen Komas erwogen worden. Solche, wie auch die meisten übrigen in diesem Abschnitt besprochenen Stoffe gehören zu den sogenannten „biogenen Aminen“, deren verschiedene direkt in das Ferment- und Enzymgeschehen eingreifen. Unter pathologischen Bedingungen scheinen solche Amine die Zellatmung beeinträchtigen, die Zellfermentvorgänge einschränken und ein Versagen der Vasomotoren bewirken zu können. Ob sie auch für die Hemmung des Pflanzenwachstums durch den Liquor Delirierender verantwortlich sind, wissen wir nicht. (KATZENSTEIN u. H. STAUB fanden bei Versuchen mit der Gartenkresse, daß der Liquor bei entzündlich-infektiösen Psychosen das Wachstum am meisten, bei Epilepsie etwas weniger, bei Neurosen und Schizophrenie dagegen kaum hemme.)

Als wesentlich aus dieser Zusammenstellung erachten wir, daß praktisch bei sämtlichen Noxen, die einen akuten exogenen Reaktionstypus nach sich ziehen können, mit der möglichen Wirkung pathologischer Eiweißzerfallsprodukte gerechnet werden darf, daß solche Substanzen in den Liquor cerebrospinalis gelangen können und daß sie z. T. der Aminosäure *Tryptophan* nahestehen, die *sichtbar in die chemische Formel des*

LSD eingebaut ist. Die letztgenannte Ähnlichkeit zwischen dem Tryptophan und dem LSD ist vielleicht zufällig; andererseits kann sie uns freilich als Indizium dienen, daß LSD auch im menschlichen Stoffwechsel vorkomme. Ob der Stoffwechsel fähig sei, unter bestimmten Umständen einen solchen chemischen Körper zu bilden, läßt sich nicht theoretisch entscheiden, wissen wir doch, daß seinen chemischen Leistungen unterschiedliche Grenzen gesetzt sind; einerseits entstehen hochdifferenzierte Hormone, andererseits müssen schon einfachste Bausteine, wie z. B. β -Oxybuttersäure durch die Nahrung aufgenommen werden.

Hat uns die Biochemie bis zu dieser Enge gebracht, so vermögen vielleicht neuere Befunde der pharmazeutischen Chemie uns ein Stück weiter zu führen:

Nachdem es BARGER u. ERWINS u. JACOBS u. CRAIG gelungen war, die Spaltstücke der Polypeptid-Alkaloide des Mutterkorns aufzuklären (sie bestehen aus Lysergsäure, Brenztraubensäure, Aminosäuren und Ammoniak), konnten im Mutterkorn-Laboratorium der Sandoz-A.G., Basel STOLL u. Mitarb. die näheren Verhältnisse des Peptidrests mit seinen Aminosäuren und der Ketosäure erkennen, womit die Totalsynthese von Mutterkornalkaloiden möglich geworden ist. Im Zuge dieser Bemühungen wurden partialsynthetisch peptidartige Derivate der Lysergsäure hergestellt und zwar durch den Umsatz von 6 Aminosäuren (u. a. Tryptophan), 2 Dipeptiden und 2 Tripeptiden, welche alle als normale Stoffwechselglieder des Menschen bekannt sind.

Die Tatsache, daß die Spaltstücke der dem LSD nahe verwandten Mutterkornamine Lysergsäure und die im Stoffwechsel wichtigen Substanzen Ammoniak, Brenztraubensäure und Aminosäuren sind und daß sich ferner Lysergsäure-ähnliche Körper aus ebenfalls physiologischen Stoffwechselbestandteilen herstellen lassen, machen nun wohl den Analogieschluß möglich, daß auch der menschliche Organismus imstande sein könne, Toxine von der Art des Spurenstoffs LSD zu bilden, die vielleicht in Peptidbindungen wirksam werden. Wir folgern hypothetisch:

Eiweißzerfallsprodukte — vor allem Aminosäuren und Peptide — welche unter pathologischen Bedingungen, wie z. B. Fieber, Infektion, Hunger, Erschöpfung, sowie von außen kommende physikalische und chemische Zellschädigungen im Körper entstehen, können unter Umständen vom erkrankten Organismus zu biologisch hochwirksamen Toxinen umgesetzt werden. Es spricht manches dafür, daß solche, längst vermutete, bisher aber nicht nachweisbare sekundäre Toxine mit dem diskutierten Spurenstoff d-Lysergsäurediäthylamid oder nahe verwandten chemischen Körpern identisch sein könnten, wodurch sich die Ätiologie der unspezifischen Rauschzustände von der Art des akuten exogenen Reaktionstypus befriedigender als bisher deuten ließe. Die jeweilige Latenzzeit zwischen primärer Noxe und Ausbruch der Psychose wäre sodann eine Funktion des geschädigten Eiweißstoffwechsels und der individuellen Abwehrlage, während der primären Noxe selber (Trauma, Gifte, Hunger usw.) ähnlich wie etwa dem

prämorbidem Persönlichkeitsbild bloß pathoplastische Bedeutung zukäme.

Als Experimentum crucis zur Verifizierung dieser Hypothese ist einzig der präzise Nachweis der in Frage stehenden Toxine bei akut exogen delirierenden Kranken geeignet. Diesbezüglich bestehen aber Schwierigkeiten, die STOLL wie folgt kommentiert:

„... es ist aussichtslos, mit den üblichen chemischen Methoden etwa im Urin oder im Liquor nach dem LSD suchen zu wollen. Gewiß bestehen höchstempfindliche Tests für einzelne Substanzen. Wir erinnern z. B. an den Samenblasentest für sympathicolytische Mutterkornalkaloide von J. BRUEGGER, der 0,05 bis 0,0017 γ pro Kubikzentimeter nachzuweisen erlaubt. Für das LSD fehlen ähnliche Verfahren. Es ist auch unwahrscheinlich, daß sie gefunden werden können bei einem Stoff, der vegetativ nicht extrem aktiv ist. Theoretisch aussichtreicher wäre ein ganz anderer, ein moderner atomphysikalischer Weg, nämlich die *radioaktive Markierung* des LSD (diese Anregung verdanken wir Herrn Dr. phil. J. RENZ, Basel). Ein radioaktives LSD könnte auf seinem Weg durch den Organismus mit Zählrohren verfolgt werden; die geringe Quantität wäre kein Hindernis mehr.“

Die sicher aufschlußreiche radioaktive Markierung kann nun freilich bloß über den Angriffspunkt von LSD, das dem Körper experimentell einverleibt worden ist, Aufschluß erteilen; für die Abklärung, ob LSD im Organismus entsteht, wäre sie nutzlos. Ein anderes, *biologisches* Verfahren, nämlich der bereits erwähnte *Spinnen-Test*, welcher von PETERS, WITT und WOLFF 1950 angegeben und von WITT in die LSD-Forschung eingeführt worden ist, scheint unseren Ansprüchen besser zu dienen:

Das Verfahren experimentiert mit Spinnen, weil diese unter den niederen Tieren als zentralnervös hochorganisiert gelten und ihre Netzbauten geringe individuelle Schwankungen aufweisen. WITT hat der Spinne *Zilla x-notata* als Köder Fliegen ausgelegt, in deren ausgehöhltem Leib sich in Zuckerwasser gelöstes LSD befand. Schon bei winzigster Dosierung (von ca. 0,05 γ) ergab die Ausmessung signifikante Unterschiede des Netzbaus zum gewöhnlichen Netz und zu Netzen, welche die Spinne unter dem Einfluß von Meskalin gebaut hatte. Ähnliche Unterschiede sind zwischen Pervitin und Strychnin (WOLFF u. HEMPEL) sowie anderen Substanzen konstatiert worden. Die Begründer des Testverfahrens vermuten, daß diese verschiedenen Stoffe, die beim Menschen zwar psychisch übereinstimmend wirken (akuter exogener Reaktionstypus), am Verhalten der Spinne aber unterschieden werden können, beim Menschen wahrscheinlich differente Angriffspunkte hätten.

In bezug auf unsere Hypothese eröffnet der Spinnentest dankbare Perspektiven: Es ließe sich prüfen, wie die Spinnen auf Liquor von Delirierenden mit verschiedenartigen körperlichen Grundstörungen reagieren. Gleicht ihr Netzbau dann durchwegs den von WITTS LSD-Ver suchen her bekannten Verhältnissen, so spräche dies im Sinne unserer ätiologischen Vermutungen. Bestehen deutliche Unterschiede, so könnte dies unsere Hypothese entkräften, es könnte aber auch heißen, daß das Verhalten der Spinnen sich nach der Konzentration ihrer toxischen Nahrung richte. Es müßten sodann quantitative Eichungen des Netzbaus vorgenommen werden. Reagieren die Tiere aber gar nicht, so bleibt

immer noch offen, ob der Liquor Toxine in bei der Spinne biologisch nicht mehr wirksamer Konzentration enthalte. Unter solchen Umständen müßte nach einer noch empfindlicheren Methode gesucht werden. Schließlich besteht aber auch die Möglichkeit, daß Toxine, wie wir sie vermuten, gar nicht in den Liquor übertreten. M. BLEULER, dem 36500 pathologische Liquorbefunde aus dem Laboratorium der psychiatrischen Universitätsklinik Zürich zur Verfügung standen, vertritt nämlich die Auffassung, daß das Zentralnervensystem „in bezug auf die Liquorphysiologie und auf die cerebralen Grundlagen psychischen Geschehens voneinander unabhängige Funktionssysteme“ enthalte und daß sich deshalb „Diskrepanzen zwischen psychischem Syndrom und Liquorbefund“ zwanglos aus der Tatsache erklären ließen, „daß die Liquorbeschaffenheit weniger über die Vorgänge im Gehirn als in erster Linie über das biologische Geschehen an den Plexus und Meningen“ Auskunft gebe. PFISTERER fand am selben Material bei Delirium tremens und anderen delirösen Erkrankungen bloß dann pathologische Liquorsymptome, wenn die Psychosen durch „liquorverändernde Begleitstörungen“ kompliziert waren. Alle diese Untersuchungen beziehen sich freilich nicht auf die Frage nach einer biologisch faßbaren Toxizität des Liquors, sondern auf die gewohnte, routinemäßige Liquordiagnostik (Zellen, Eiweiße, Globuline und Kolloidreaktionen).

Was nun den Spinnentest betrifft, so läßt sich dieser vorläufig nicht durchführen, weil er nur in den Sommermonaten verläßlich erscheint. Wir hoffen indessen, durch unseren Beitrag eine Koordination biochemischer und psychiatrischer Bemühungen angeregt zu haben und werden wenn möglich selber auch noch über den Ausfall der vorgeschlagenen Experimente an Spinnen berichten. Sollten die von uns vermuteten Toxine sich tatsächlich finden lassen, so könnte sich das für eine antitoxische Therapie der akuten exogenen Psychosen vielleicht wertvoll erweisen, besonders dann, wenn diese Therapie mit gebräuchlichen Maßnahmen, wie z. B. Leberschonbehandlung, Vitamingaben und sedativer Beeinflussung kombiniert würde.

Es mag verlockend erscheinen, die Autointoxikationshypothese auch auf die endogenen Psychosen, speziell die Schizophrenie auszudehnen, wie dies schon öfters, in neuerer Zeit speziell durch die italienische Schule BUSCAINOS geschehen ist. Obwohl wir den Überlegungen BUSCAINOS nicht zu folgen vermögen, bleibt es doch auffällig, daß besonders Schizophrenie gegen LSD resistenter sind als Gesunde. Ein solcher Befund kann nun zwar, muß aber nicht heißen, daß Schizophrenie toxisch erzeugt werde. Er erlaubt verschiedene Auslegungen: Unter der Annahme, auch die Schizophrenie könnte auf Spurenstoffen beruhen, ließe sich die beobachtete Resistenz der Kranken im Rahmen der Immunitätslehre notdürftig erklären. Oder es wäre vermutbar, ein „körperlicher Autismus“ hindere das zentrale Nervensystem, auf den toxischen Einfluß anzusprechen. Oder aber der psychische Autismus der Schizophrenen maskiere das Auftreten rauschartiger Bilder, wie sie das LSD sonst zu erzeugen vermag. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen,

daß wiederum besonders schizophrene Geisteskranke im Sinne der SELYSchen Adaptationslehre auf „Stress“, d. h. alle nur möglichen körperlichen und seelischen Beanspruchungen mangelhaft ansprechen. Die Frage, ob nun die Nebennieren oder ob schließlich die krankhafte Psyche dran schuld sei, bleibt freilich offen, wie schon M. BLEULER letzthin betont hat. Mit anderen Worten: Das Versagen des endokrinen Apparats auf Stress kann toxisch bedingt sein, es kann sich aber auch um eine andere somatische Nichtansprechbarkeit dieses Apparats handeln und schließlich ist gar nicht gesagt, daß Stress bei Schizophrenen ähnliche psychische Reize erwecke wie bei Gesunden. Die Meinung, daß Nebenniereninsuffizienz die Schizophrenie begünstige, bleibt jedenfalls problematisch, genau wie jene, daß toxische Spurenstoffe die Krankheit erzeugten.

Zusammenfassung.

1. Gehen wir kurz auf bisherige Bemühungen um eine ätiologische Klärung der Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstypus, die von BONHOEFFER durch das Postulat toxischer „ätiologischer Zwischenglieder“ hypothetisch angestrebt worden ist, ein.

2. Beschreiben wir das seit 1947 psychiatrisch bekannte *d-Lysergsäure-diäthylamid (LSD)*, welches schon in ungeahnt geringer Dosierung (0,0000003 g pro Kilo Körpergewicht, per os) unspezifische Rauschzustände vom akuten exogenen Reaktionstypus zu erzeugen vermag und fassen die bisherige ärztliche Erforschung der LSD-Wirkung zusammen.

3. Gelangen wir auf Grund der Pathophysiologie des Eiweißstoffwechsels sowie bestimmter Ergebnisse der organischen Chemie zur Ansicht, daß die Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstypus im Sinne alter Vermutungen tatsächlich auf der Wirkung von im Organismus gebildeten toxischen Spurenstoffen und zwar des LSD oder nahe verwandter Substanzen beruhen könnten, während wir solche Zusammenhänge im Falle der Schizophrenie bezweifeln.

4. Weisen wir auf ein hochempfindliches biologisches Verfahren hin (Spinnentest), welches zur Überprüfung unserer Hypothese geeignet erscheint.

Literatur.

- ANONYMUS: Diäthylamide de l'acide d-lysergique. Bulletin der Sandoz-A.G. Basel, Sept. 1951. — BARGER, G., and A. J. ERWINS: J. Chem. Soc. Lond. 97, 284 (1910). — BECKER, A. M.: Wien. Z. Nervenheilk. 2, 402 (1949). — BENEDETTI, G. A.: Z. f. Psychotherap. u. med. Psycholog. 1, 177 (1951). — BLEULER, M.: Pract. oto-rhino-laryng. 10, 156 (1948). — Fortschr. Neur. 19, 385 (1951). — BONHOEFFER, K.: Berl. klin. Wschr. 1908, Nr. 51. — Die Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen. ASCHAFFENBURG Hdb. f. Psychiatr. Leipzig u. Wien: Deuticke 1912. — BUSCAINO, V.: Gazz. Sanit. 1949, Nr. 11. — Progr. di Terap. 1951. — BUSCH, A. K., and W. C. JOHNSON: Dis. nerv. syst. 6, No. 8 (1950). — CAMPANA, A.: Riv. Pat. nerv. 45, 69 (1935). — Ref. Zbl. Neur. 77, 350 (1935). — CONDRAU, G.: Acta psychiatr. (Københ.) 24, 9 (1949). — ESKUCHEN, K.: Liquor-Untersuchung. G. u. F. Klemperers Neue Deutsche Klinik. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — FISCHER, R., F. GEORGI u. R. WEBER: Schweiz. med. Wschr. 81, 817 (1951). — FORRER, R. G.,

236 BLICKENSTORFER: Ätiol. Problem der Psychosen vom exogenen Reaktionstypus.

and R. D. GOLDNER: Arch. of Neur. 65, 581 (1951). — GABBAI, LISBONE and POURQUIER: Brit. Med. J. 1951, 650. — GIACOMO DE U.: Catatonie expérimentelle. Mitt. am Int. Psychiatr. Kongr. Paris 1951. Nicht publ. — GUGGENHEIM, M.: Die biogenen Amine. Basel: S. Karger 1951. — JACOBS, W. A., and L. C. CRAIG: J. of Biol. Chem. 110, 521 (1935). — J. Amer. Chem. Soc. 60, 1701 (1938). — KATZENSTEIN, E., u. H. STAUB: Schweiz. med. Wschr. 71, 879 (1941). — MARSELLI: Psychopathologie des délirés. Congrès int. de Psychiatr. Paris: Hermann & Co. 1950. — MATEFI, L.: Diss. Basel 1951. — MEZEY, K., u. M. KRAUS: Klin. Wschr. 17, 982 (1938). — NAUNYN: zit. n. STURM. — PETERS, H., P. N. WITT u. D. WOLFF: Z. Physiol. 82, 29 (1950). — PRISTERER, R.: Schweiz. Arch. Neur. 52, 105 (1943). — RINKEL, M.: zit. n. E. GILDEA: Disc. general clin. and exper. psychopath. 12, 141 (1951). — RINKEL, M., H. J. DE SHON, R. W. HYDE and H. C. SOLOMON: Experimental Schizophrenia-like Symptoms. Mitt. vor der „American Psychiatric Association“. Erscheint demnächst; zit. n. ANONYMUS. — ROSEN, J. N.: Psychiatr. Quart. 21, 3, 117 (1947). — ROSTAFINSKY: Roczn. Psychiatr. (poln.) 28, 109 (1950); zit. n. ANONYMUS. — SELYE, H.: Stress. Montreal: Acta inc. 1950. — SIEMENS, F.: Arch. f. Psychiatr. 11, 108, 366 (1881). — SOLOMON, J. D., S. W. HIER and O. BERGEIM: J. of Biol. Chem. 171, 695 (1947). — SPECHT, G.: Z. Neur. 19, 104 (1913). — STERTZ, G.: Die exogenen Reaktionsformen und die organischen Psychosen. BUNKES Hdb. d. Psychiatr. Berlin: Springer 1928. — STOLL, A.: Die spezifischen Wirkstoffe des Mutterkorns. Aulendorf i. Württ.: Cantor 1950. — STOLL, A., u. A. HOFMANN: Helv. Chim. Acta 26, 944 (1943). — STOLL, A., A. HOFMANN u. B. BECKER: Helv. Chim. Acta 26, 1602 (1943). — STOLL, A., TH. PETRZILKA u. B. BECKER: Helv. Chim. Acta 33, 57 (1950). — STOLL, A., A. HOFMANN, E. JUCKER, TH. PETRZILKA, J. RUTSCHMANN u. F. TROXLER: Helv. Chim. Acta 33, 108 (1950). — STOLL, W. A.: Schweiz. Arch. Neur. 60, 1 (1947). — Schweiz. med. Wschr. 79, 110 (1949). — STURM, A.: Der Stoffwechsel. Lehrb. d. spez. pathol. Physiol. Jena: G. Fischer 1944. — TRUCZEK, F.: Arch. f. Psychiatr. 18, 99 (1882). — WALTHER-BUEL, H.: Mschr. Psychiatr. 1949, 118, 129. — Über Pharmakopsychiatrie. Habilitationsrede. Zürich 1951 (nicht publ.). — WITT, P. N.: Experientia 7, 310 (1951). — WOLFF, D., u. U. HEMPEL: Diss. Tübingen 1950.

Priv. Doz. Dr. E. BLICKENSTORFER, Zürich 8 (Schweiz), Südstr. 87.