

Pharmakochemie und psychische Wirkung von drei mexikanischen Zauberdrogen ³

I. Pharmakochemie

E. St. Unter den Naturprodukten, neuerdings auch unter den Synthetika, gibt es eine ganze Reihe von Stoffen, deren Wirkung die menschliche Psyche miteinbezieht; man faßt sie unter dem Begriff «psychotrope Wirkstoffe» zusammen. Auch jene Drogen sind hierher zu zählen, die infolge ihrer Wirkung auf die Psyche seit Jahrhunderten zu religiösen Zeremonien und zu Zauberei verwendet wurden: es sind dies die sogenannten magischen Gifte oder Zauberdrogen. Solchen Drogen begegnet man auf allen Kontinenten, die raffiniertesten sind jedoch im Gebiete der alten indianischen Hochkulturen, vor allem in Mexiko gefunden worden.

Die alten aztekischen Priesterärzte verfügten über einen Schatz von mehr als 400 Arzneipflanzen; unter ihnen befand sich eine ganze Reihe von Pflanzen mit psychotropen Eigenschaften, darunter die Zauberdrogen Peyotl, Teonanacatl und Ololiuqui.

Wer waren eigentlich diese Azteken? Versetzen wir uns etwa 500 Jahre zurück, so befinden wir uns ungefähr in der Zeit der Entdeckungsreisen des Christoph Kolumbus. Nach Kolumbus unternahmen andere spanische Seefahrer Entdeckungsreisen in den amerikanischen Raum. So zog im Jahre 1519 Hernan Cortes von Kuba zur Eroberung Mexikos aus, die er im Jahre 1521 beendete. Dieser Einbruch erfolgte in einer geschichtlichen Epoche Mexikos, die als die Spätzeit bezeichnet und von etwa 900 n. Chr. an datiert wird. In der vorangegangenen klassischen

¹ Herr Prof. Dr. E. Steinegger, Pharmazeutisches Institut der Universität Bern.

² Herr Prof. Dr. H. Heimann, Clinique psychiatrique universitaire de Lausanne, Centre de recherche psychopathologique.

³ Sitzung der Naturforschenden Gesellschaft in Bern vom 11. Februar 1965.

Epoche hatten sich aus seßhaften Dorfkulturen in Mittelamerika und im südamerikanischen Andenland Hochkulturen entwickelt. Zu diesen Hochkulturen gehören etwa jene der Totonaken und der Zapoteken oder auch der Maya. Der Name der Azteken fehlt unter den klassischen Hochkulturen; sie treten erst später ins Rampenlicht der Geschichte, nämlich beim Übergang von der klassischen zur nachklassischen Spätzeit. Dieser Umbruch wird in Mexiko durch das Eindringen eines neuen Stammes aus den nordwestlichen Gebieten etwa um 800 n. Chr. eingeleitet. Der neue Stamm ließ sich in den Gebieten nieder, die bisher von den Völkern der klassischen Hochkultur besetzt waren und übernahm mit der Macht auch die Kultur der Unterworfenen. Die ersten Eindringlinge errichteten das Reich der Tolteken, das seinerseits von neuen Einwandererstämmen zerstört wurde.

Einer der Stämme der neuen Einwandererwelle, und zwar einer der unbedeutendsten, war jener der Azteken. Durch geschickte Bündnispolitik aber vermochte er sich in weniger als hundert Jahren die Führung unter den Bündnispartnern zu sichern, und er war auf dem besten Wege, die Alleinherrschaft zu erringen, als Cortes in der Gegend des heutigen Vera Cruz an Land ging. Was Cortes und seine Begleiter dann im Verlaufe der Eroberungszüge sahen und erfuhren, muß für sie überwältigend neu gewesen sein. Kein Wunder, daß die Berichte in Europa sensationell wirkten. Eines der ausführlichsten Werke aus jener Zeit ist die 1569 erschienene Chronik des Franziskanerpaters Bernardino de Sahagun. Diese Berichte veranlaßten Philipp II. von Spanien, seinen Leibarzt, Dr. Francisco Hernandez, zur Erforschung der dortigen Heilmittel nach Mexiko zu senden. Hernandez kam diesem Auftrag in den Jahren 1570—1577 nach. 1615 gab er seine umfassenden Aufzeichnungen heraus. Sie sind eine unerschöpfliche Quelle von Angaben über die damaligen Pflanzenkenntnisse, darunter auch über die Zauberdrogen. Diese Zauberdrogen, das sei gleich zu Anfang festgehalten, stellen trotz ihrer bemerkenswerten Wirkung keineswegs etwa die einzige, ja nicht einmal die bedeutendste Entdeckung dieser Volksstämme dar. Die Indianer züchteten als erste Mais und Tomate. Ihnen verdanken wir den Kakao, den Tabak, den Paprika und die Vanille. Sie verwendeten Baumwollgewebe und bedienten sich der Faser der Sisalagave. Sie zogen die stärkehaltigen Maniokknollen und kannten die Methode ihrer Entgiftung. Als alkoholisches Getränk stand ihnen der Mescal, das ist der vergorene Saft der «Pulque»-Agave, *Agave americana*, zur Verfügung. Den Indianern verdanken wir ferner die Züchtung der Kartoffel und der Erdnuß, die

Kautschukgewinnung, das Sonnenblumenöl und eine ansehnliche Reihe von Drogen, darunter Cocablatt und Chinarinde. Die Zauberdrogen sind unter diesem Gesichtspunkt also lediglich als kuriose Zugabe zu betrachten.

Wie kam man diesen Drogen nun auf die Spur? Offenbar genügten Angaben wie jene von Sahagun und Hernandez nicht, denn des Rätsels Lösung fand man erst Jahrhunderte später. Es war der bekannte Berliner Pharmakologe Lewin, der sich auf seiner Amerika-Reise 1886 den Peyotl beschaffen konnte. Der Hauptwirkstoff, das Meskalin, wurde 1896 von Heffter isoliert. Seine Konstitutionsaufklärung und Synthese erfolgte 1919 durch Späth. Es handelt sich um einen erstaunlich einfachen Körper, der chemisch als 3,4,5-Trimethoxyphenyläthylamin zu bezeichnen ist.

Neben dem Meskalin enthält der Peyotl noch mindestens zehn Nebenbasen. Es sind dies fast alles Tetrahydroisochinolinderivate und, so viel man weiß, ohne psychotrope Wirkung. Selbstverständlich hat man das Molekül auf verschiedene Weise chemisch abgewandelt, um zu wirksameren Verbindungen zu kommen. Dabei stieß man auf einen Stoff mit mehr als doppelter Meskalinwirkung, das Trimethoxyamphetamin. Vielleicht ist es kein Zufall, daß der Trimethoxyphenylrest auch im tranquillisierenden Reserpin einen wesentlichen Molekülteil ausmacht. Außer im Peyotl ist Meskalin auch in anderen Cactaceen gefunden worden, so in *Trichocereus*-Arten und in *Opuntia cylindrica*.

Die unerhörte Wirkung des Meskalins, bzw. der Droge auf die Psyche, wie sie seit Lewin und Heffter in unzähligen Versuchen bestätigt worden ist, macht es verständlich, daß der Droge im alten Mexiko göttliche Verehrung zuteil wurde. Besonders eindrücklich, allerdings wohl mit sehr viel dichterischer Freiheit, ist die Meskalinwirkung von Huxley in seinen Pforten der Wahrnehmung geschildert worden. Sie werden darüber von Herrn Professor Heimann Näheres hören. Eines ist hier aber doch noch zu sagen: Wenn Huxley an Stelle von Alkohol den Allgemeingebrauch von Meskalin propagiert, da, wie er schreibt, es sehr unwahrscheinlich ist, daß die Menschheit als Ganzes je imstande sein wird, ohne künstliche Paradiese auszukommen, so muß dies als unverantwortlich gebrandmarkt werden. Huxley schreibt ferner: «Für die meisten Menschen ist Meskalin fast völlig unschädlich. — Indianer, die Peyoteprieme kauen, scheinen durch diese Gewohnheit weder psychisch noch moralisch herunterzukommen.» Diese Behauptungen erinnern an eine andere indianische Droge, das Cocablatt, das lange Zeit ebenfalls als unschädlich galt. Die

Droge wird auch heute noch in einigen südamerikanischen Staaten in riesigen Mengen als Volksgenußmittel verbraucht; in Peru zum Beispiel waren es 1958 9000 t, das sind rund 6 kg pro Kopf der Bevölkerung. Oder sollte Meskalin in seiner Wirkung doch nicht so anziehend sein, wie Huxley es wahrhaben will, und deshalb kein Anreiz zu allgemeiner Verbreitung bestehen, geschweige denn sein Gebrauch zu einer Abhängigkeit von der Droge führen? Neueste Meldungen, die dem Expertenausschuß der Weltgesundheitsorganisation für suchterzeugende Stoffe zukamen, lassen jedoch aufhorchen. Sie berichten nämlich von schweren und zahlreichen Suchtfällen mit Lysergsäurediäthylamid in San Francisco. Dieser Stoff hat eine ähnliche halluzinogene Wirkung wie Mescaline.

Die zweite Droge, die ich Ihnen vorzustellen habe, ist der göttliche Pilz, Teonanacatl. Auch ihn finden wir ausgiebig in den alten Chroniken erwähnt. Ja, es gibt sogar noch viel ältere Zeugen: die sogenannten Pilzsteine aus Guatemala, die auf den Gebrauch von Teonanacatl im Reich der Maya hinweisen. Die ältesten gefundenen Pilzsteine sind über 3000 Jahre alt. Man vermutete lange Zeit, daß es sich um den Fliegenpilz handeln könnte, der in Sibirien als Berausungsmittel genossen wird. Nach der Beschreibung von Enderli äußert sich dessen Wirkung in schwerer Betäubung und sich wiederholenden Tobsuchtsanfällen, die schließlich in tiefen Schlaf übergehen. Da die Fliegenpilze in getrocknetem Zustand genossen werden, kann es sich beim psychotropen Wirkstoff nicht um das sehr empfindliche Muskarin handeln. Das Problem des Fliegenpilzes als Rauschgift ist auch heute noch nicht gelöst! Dem Teonanacatl jedoch kam man auf die Spur. Kurz vor dem Zweiten Weltkrieg entdeckten amerikanische Forscher im Gebiet der mazatekischen Indios um Oaxaca das Weiterbestehen des Pilzkultes. Mit den beschafften Pilzen waren weder chemisch noch pharmakologisch brauchbare Resultate zu erhalten. Die endgültige, umfassende Klärung gelang erst in den letzten Jahren: Der amerikanische Bankier und Amateurforscher Wasson und seine Frau stöberten den Pilzkult erneut auf und gewannen das Vertrauen der Indios; der Pariser Mykologe Heim identifizierte die Pilze als größtenteils neue Species der Gattung *Psilocybe*, aber zum Teil auch den Gattungen *Stropharia* und *Conocybe* zugehörig, und dem Schweizer Phytochemiker Hofmann gelang die Isolierung hochwirksamer, neuartiger Tryptaminderivate, des *Psilocybins* und *Psilocins*.

Die dritte hier zur Diskussion stehende Zauberdroge ist das Ololiuqui. Bei Hernandez findet sich von der Stammpflanze sogar eine nicht allzu schlechte Abbildung mit einer treffenden Beschreibung. Was sollte da

leichter sein, als diese Pflanze zu finden? Und doch ist sie erst 1903 von Urbina als *Rivea corymbosa* identifiziert worden.

Bezeichnenderweise gelang ihm dies nicht etwa an Hand der verfügbaren Angaben, sondern mittels lebender Pflanzen, die er aus frischen Ololiuqui-Samen gezogen hatte. Nur dank des Fortbestehens der Ololiuqui-Verwendung war es also möglich, die Droge zu identifizieren. Auch heute noch bedienen sich zapotekische Indios im Gebiet um Oaxaca dieser magischen Droge.

Doch merkwürdig genug: Die ersten Selbstversuche schlugen fehl und ein Reinstoff war nicht zu erhalten. Auch hier ist des Rätsels Lösung erst sehr spät geglückt. 1960 meldeten Dr. Hofmann und Mitarbeiter, daß es sich bei den Oololiuqui-Wirkstoffen um Lysergsäurederivate handelt, wie sie bisher ähnlich im Mutterkornpilz aufgefunden worden waren. Man kann die Überraschung, die dieser Befund hervorrief, nur richtig verstehen, wenn man bedenkt, daß die Fähigkeit zur Synthese, von Stoffen genau so genetisch bedingt ist, wie die Ausbildung der äußeren Merkmale einer Pflanze. Man hat denn auch in letzter Zeit vermehrt das Vorkommen bestimmter Inhaltsstoffe zur Klärung taxonomischer Fragestellungen herangezogen. Solche Gesichtspunkte berücksichtigen wir normalerweise, wenn wir auf der Suche nach ergiebigeren Quellen eines bestimmten Wirkstoffs zuerst die engere Verwandtschaft der bekannten Vorkommen absuchen. Nun sollte also eine Convolvulacee Stoffe produzieren, wie sie ähnlich im Mutterkorn enthalten sind, oder, wie man neuerdings weiß, auch von gewissen *Aspergillus*- und *Rhizopus*-Arten gebildet werden.

Im einzelnen handelt es sich um die Amide der D-Lysergsäure und vor allem der D-Isolysergsäure, um das etwas schwächer wirksame Lysergol und die beiden noch nicht einzeln getesteten Alkaloide Chanoclavin und Elymoclavin. Ich möchte hierzu lediglich auf die bemerkenswerte Tatsache hinweisen, daß also eine Wirkung nicht nur den Derivaten der D-Lysergsäure zukommt, wie sie den uteruswirksamen, bzw. sympathikolytischen Mutterkornalkaloiden zugrunde liegt, sondern vor allem auch dem Amid der D-Isolysergsäure, währenddem bei den Alkaloiden vom D-Isolysergsäuretypus die oxytocische oder sympathikolytische Wirksamkeit fehlt oder nur schwach ausgeprägt ist. Man kann diesen Befund in Parallele setzen zu den pharmakologischen Eigenschaften von D- und L-Hyoscyamin. Während die periphere, parasymphatikolytische Wirkung (Auge, Drüsen usw.) beim linksdrehenden Isomeren 40–100mal

stärker ausgeprägt ist als beim D-Hyoscyamin, zeigen beide Verbindungen etwa gleich starke zentrale Wirksamkeit.

Es ist durchaus denkbar, daß das Vorkommen von Lysergsäurederivaten in Convolvulaceen noch viele Jahrzehnte unbekannt geblieben wäre, hätten uns nicht Azteken und vor allem ihre Nachkommen den Fingerzeig gegeben. Ferner darf wohl darauf hingewiesen werden, daß, wäre die halluzinogene Wirkung gewisser Lysergsäurederivate nicht bereits bekannt gewesen, uns das Ololiuqui unweigerlich darauf geführt hätte. Aus diesen Überlegungen heraus ist es verständlich, daß man es heute so eilig hat, den Schatz alter Beobachtungen und Überlieferungen abgelegener Gebiete zu heben, bevor er im Verlaufe der Technisierung unwiederbringlich der Vergessenheit anheimgefallen ist. Wie uns gerade das Beispiel der Zauberdrogen recht eindringlich zeigt, nützen auch relativ gute Pflanzenbeschreibungen und stilisierte Abbildungen wenig, wenn uns nicht die Überlieferung im Volke weiterhilft. Hier bleibt für die Wissenschaft noch vieles, im Bereiche psychotroper Drogen sogar das Meiste zu tun.

In diesem Zusammenhang drängt sich die Frage auf, ob sich solche Untersuchungen noch lohnen, ob nicht viel mehr die Arzneistoffe des Tier- und Pflanzenreiches gegenüber den synthetischen Arzneimitteln fast zur Bedeutungslosigkeit herabgesunken sind. Dem ist nicht so. An einem Zahlenbeispiel läßt sich dies prägnant darstellen. Man schätzt die Zahl der bisher bekannten organischen Verbindungen auf etwa 600 000, die der wohldefinierten Naturstoffe auf etwa 6000; also nur ein Prozent der wohldefinierten organischen Verbindungen ist bisher in der Natur aufgefunden worden. Nach der Wahrscheinlichkeit sollten sich auch die als Arzneimittel verwendeten organischen Verbindungen nach dem gleichen Verhältnis von 1:100 auf Naturstoffe und Synthetika aufschlüsseln lassen. In Wirklichkeit ist die zahlenmäßige Überlegenheit der Naturstoffe beträchtlich. Selbst in den Vereinigten Staaten entfallen wertmäßig 47 % auf natürliche Arzneimittel wie Antibiotika, Steroide, Digitaloide und Alkaloide sowie pflanzliche Arzneidrogen. Kommt hinzu, daß die Arzneimittel rein synthetischer Herkunft vielfach ihre Existenz einem in der Natur vorkommenden Vorbild verdanken. In diesen nackten Zahlen kommen die durch Naturbeobachtung gewonnenen, uns überlieferten Kenntnisse vieler Kultur-, aber auch reiner Naturvölker nicht zuletzt auch der indianischen Hochkulturen Mesoamerikas zum Ausdruck, wie uns das kleine, aber fesselnde Gebiet der mexikanischen Zauberdrogen zeigt.

II. Über die psychische Wirkung

H. H. Mescalín, Psilocybin und die Wirkstoffe von Ololiuqui werden unter die Psychopharmaka mit psychodysleptischer Wirkung eingereiht. Psychodysleptica, oder psychotogene Drogen, wie sie auch genannt werden, erzeugen beim Menschen seelische Veränderungen, die bei relativer Klarheit des Bewußtseins durch Halluzinationen, Illusionen, Denkstörungen, Veränderung der Stimmung und durch Störungen des Ich-Erlebens charakterisiert sind. Man faßt sie unter dem Begriff der «Modellpsychose» zusammen, weil ähnliche Symptome sonst nur bei Geisteskranken vorkommen; psychotogene Drogen bewirken beim gesunden Menschen gewissermaßen das Modell einer Psychose. Von den drei mexikanischen Drogen am besten und am längsten bekannt ist das Mescalín; in den letzten Jahren wurde die Wirkung des Psilocybins genauer untersucht, wogegen über die angeblichen psychotogenen Eigenschaften von Ololiuqui nur spärliche Angaben vorliegen, und man bisher eher auf Grund der chemischen Analogie seiner Wirkstoffe zu dem schon in 60—100 Gamma wirksamen Lysergsäurediäthylamid auf eine halluzinogene Wirkung geschlossen hat.

Die Möglichkeit, am gesunden Menschen durch Modellpsychosen den Übergang in eine psychotische Seelenverfassung zu studieren, erklärt das große Interesse, welches diese Drogen bei Psychiatern gefunden haben. In einzigartiger Weise gelingt es hier, Veränderungen zu studieren und im Selbstversuch zu erleben, die wir sonst nur bei unseren Patienten beobachten können. Wenn jedoch die Beschäftigung mit Modellpsychosen wissenschaftliches Interesse beanspruchen will, darf sie sich nicht auf enthusiastische Berichte exzentrischer Zeitgenossen verlassen. Ausgefallene Erlebnisse in Einzelbeobachtung können höchstens literarisches Interesse erwecken. Eine wissenschaftliche Diskussion der seelischen Veränderungen in der Modellpsychose setzt dagegen nicht nur eine sorgfältige Standardisierung der Versuchsbedingungen, sondern auch psychopathologische Methoden voraus, welche die psychotischen Veränderungen in präziser und nachprüfbarer Weise erfassen.

Die Methode, mit welcher man bisher die psychische Seite der Modellpsychose untersuchte, ist die Erlebnisschilderung durch die Versuchspersonen, der sogenannte Selbstbericht. Wenn von psychiatrischen Untersuchern Tests eingeschaltet wurden, geschah es nur zur Ergänzung, und nicht zur systematischen Registrierung des Verlaufs. Die Schilderung der Erlebnisse unter der Einwirkung psychotogener Drogen war

die einzige Basis für jede weitere wissenschaftliche Auswertung. Es wurde zum Beispiel aus diesen Protokollen die Häufigkeit bestimmter Symptome ausgezählt, d. h. eine sogenannte Symptomstatistik gemacht, welche einen Vergleich zwischen verschiedenen Substanzen ermöglichen sollte (z. B. DELAY J. et al. LEBOVITS B. Z. et al.). Andererseits wurde rein phänomenologisch-deskriptiv der Wandel des gesamten Erlebens unter Drogenwirkung untersucht. Dies bezeichnet man als Strukturanalyse (LEUNER).

Symptomstatistik und Strukturanalyse sind prinzipiell die einzigen methodischen Möglichkeiten, die auf der Basis des Selbstberichts der Versuchsperson (= Vp) eine gewisse Systematisierung und Klärung ermöglichen. Sie führen jedoch zu der falschen Vorstellung, wonach die Wirkung der psychotogenen Drogen nach einem einheitlichen, rein quantitativen Wirkungsschema abläuft, nämlich daß nach Einnahme der Droge ein dosis-abhängiger stärkerer oder schwächerer Effekt beginnt, bis zu einem Maximum zunimmt und dann abklingt. Was sich verändert, ist nach dieser Voraussetzung ein einheitliches Ganzes und geht in einer Richtung. Deshalb glaubt man auch, daß sich Anfang der Wirkung, Wirkungsmaximum und Wirkungsende nur quantitativ voneinander unterscheiden. Eine solche Voraussetzung läßt es prinzipiell als belanglos erscheinen, in welchem zeitlichen Abstand von der Einnahme der Droge ein psychologischer Test gemacht wird. Sofern er auf die Veränderung in der Modellpsychose empfindlich ist, wird er diese in mehr oder weniger ausgeprägtem Maße anzeigen.

Diese Vorstellungen über den Wirkungsablauf der Modellpsychose erweisen sich als unbefriedigend. Einerseits ist man zu keiner zuverlässigen Differenzierung zwischen einzelnen Phantastica gelangt, weil die Erfassung der ausgezählten Symptome problematisch bleibt und die Dosierungsverhältnisse und die individuelle Ansprechbarkeit der Vp. eine sehr große Rolle spielen. Andererseits sind auf dieser Basis gewonnene Phaseneinteilungen und Entwürfe eines Strukturwandels des Erlebens nicht ohne weiteres nachprüfbar.

Wir haben deshalb einen andern Weg beschritten, um zuverlässige und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Unsere Resultate stellen das rein quantitative Schema der Wirkung psychotogener Stoffe in Frage. Wir stützen uns dabei nicht nur auf die Erlebnisschilderung der Vp., sondern registrieren die Veränderungen des seelischen Lebens auf seinen verschiedenen Ebenen in zeitlicher Entsprechung mehrfach hintereinander. Zu diesem Zwecke haben wir Methoden zur Erfassung der Veränderun-

gen auf der Ebene des Ausdrucks und Verhaltens, des Erlebens und der psychischen Leistung entwickelt.

A. Methoden und Auswertung

Die Versuche werden unter möglichst standardisierten äußern Bedingungen durchgeführt: die Vp. befindet sich in einem künstlich beleuchteten Raum mit dem Untersucher. Dieser kann von seinem Pult aus eine Tonfilmkamera und ein Tonbandgerät bedienen, die im Nebenraum aufgestellt sind. Vor Einnahme der Substanz und vier Mal danach in zeitlich festgelegten Abständen machen wir eine kurze Tonfilmaufnahme des Verhaltens der Vp. in einem explorativen Gespräch, wir nehmen mit dem Tonband auf, was uns die Vp. über ihre Veränderungen berichtet und führen anschließend eine Serie von Leistungstests durch.

Auf diese Weise erhalten wir eine Zerlegung des Wirkungsablaufs einer Droge, in fünf einzelne, zeitlich korrespondierende Querschnitte, welche Ausdruck und Verhalten, Erleben und psychische Leistung berücksichtigen. Dadurch ist nachträglich eine Rekonstruktion des Verlaufs in zeitlicher Hinsicht möglich. Würde die Hypothese einer einheitlichen nur quantitativen Wirkung psychotogener Drogen zutreffen, müßten die Resultate der verschiedenen Querschnitte auf den drei psychischen Ebenen, die wir methodisch erfassen, einander entsprechen und sich mit An- und Abklingen der Wirkung nur quantitativ unterscheiden.

1. Ausdruck und Verhalten

a) phänomenologisch-deskriptiv: auf Grund der zeitlich gestaffelten fünf Tonfilmabschnitte können die Veränderungen in Ausdruck und Verhalten zuverlässiger beschrieben werden, als wenn der Versuchsleiter sich während des Versuchs seine Beobachtungen aufnotiert, und zwar deshalb, weil die Tonfilmabschnitte diese Veränderungen prägnanter wiedererleben lassen. Sie sind übergangslose Querschnitte und können mehrfach hintereinander betrachtet werden.

b) quantitative Auswertung mimischer Bewegungen: mit Hilfe einer Zeichenapparatur, welche es gestattet, Kopfbewegungen auszuschalten, werden auf jedem zehnten Bild der Filmstreifen die Lage des inneren Randes der Augenbrauen und die Lage der Mundwinkel auf Millimeterpapier übertragen, so daß der Bewegungsablauf dieser vier

Punkte auf einem Filmausschnitt von 400 Bildern in 40 Positionen nacheinander fixiert wird. Dieses Vorgehen ergibt Kurven, welche den Bewegungsablauf der vier Punkte in einer vertikalen und einer horizontalen Komponente festhalten. Auf dem Millimeterpapier können die Bewegungsänderungen ausgemessen werden. Sodann vergleichen wir die Werte der vertikalen Bewegungskomponente links und rechts korrelationsstatistisch miteinander und erhalten einen Symmetrie-Koeffizienten. Erfolgen die Bewegungen absolut symmetrisch, beträgt dieser Koeffizient 1, erfolgen sie regellos, ist er 0, wären sie absolut gegenläufig, ergäbe sich der Koeffizient -1 . Bei gesunden Vp. im Gespräch besteht eine Tendenz zur Symmetrie, d. h. der Korrelationskoeffizient ist relativ hoch, zwischen etwa 0,6 und 0,9.

Um ein Maß der Bewegtheit des mimischen Feldes zu erhalten, amplifizieren wir die erhaltene Kurve 20fach und dividieren die Länge der amplifizierten Kurve durch die Länge der festgelegten Zeitachse. Dies ergibt einen Bewegungsquotienten, der die Größe und Zahl der Bewegungen der vier gewählten Punkte erfaßt. Symmetrie- und Bewegungsquotienten können in den fünf Filmabschnitten bestimmt und verglichen werden.

2. Erleben

Zum Verständnis der in der Modellpsychose auftretenden Veränderungen von Ausdruck und Verhalten ist die Kenntnis der Erlebnisse wesentlich, die wir durch Tonbandaufnahmen festhalten, was eine Beziehungsetzung mit den entsprechenden Zeitabschnitten des Wirkungsablaufs erlaubt.

3. Leistungstests

Wir verwenden den Konzentrationstest nach Meili: aus einer Serie verschieden kombinierter Zeichen müssen einzelne Zeichenkombinationen durchgestrichen werden. Gemessen werden Zeit und Fehlerzahl. Um den Übungseffekt der notwendigen Testwiederholungen auszuschalten, haben wir an einer Gruppe von 100 gesunden Vp. die Übungseffekte von vier Testwiederholungen bestimmt und festgestellt, daß sie mit den Anfangswerten positiv korrelieren. Dadurch kann man aus einem bestimmten Anfangswert eine Voraussage über den zu erwartenden Übungseffekt machen und die Einwirkung des Medikamentes als

Abweichung von diesem erwarteten Wert quantitativ bestimmen. Ferner verwenden wir den visuell-motorischen Konzentrationstest nach REX, bei welchem die Vp. mit den Augen von bestimmten Zahlen ausgehende Linien durch ein Liniengewirr hindurch verfolgen muß und anzugeben hat, bei welcher Zahl die entsprechende Linie endet. Gemessen werden wiederum Zeit und Fehlerzahl. Als ein Maß für die Wortbereitschaft, bestimmen wir die Zahl der Wörter mit bestimmtem Anfangsbuchstaben, welche eine Vp. während 30 Sekunden aufzählen kann, und schließlich messen wir die Merkleistung durch Zahlen-nachsprechen-lassen vorwärts und rückwärts nach Wechsler.

B. Resultate

Sichere Unterschiede der Wirkung zwischen Mescaline, Psilocybin und Lysergsäurediäthylamid sind nur in bezug auf die Dauer der Wirkung bekannt. Wir berichten zuerst über die Modellpsychose durch Psilocybin, die bei einer Dosierung von 8—15 mg etwa 4—5 Stunden dauert. Als Intervall zwischen den Querschnittsuntersuchungen wählten wir 45 Minuten, was eine Gesamtdauer der Beobachtung von etwa 3½ Stunden ergibt. Ergänzende Untersuchungen mit Mescaline und mit Lysergsäurediäthylamid, deren Wirkung doppelt so lange dauert, müssen mit einem andern Zeitraster der Querschnittsuntersuchungen durchgeführt werden, doch ergeben sich dann ähnliche Verhältnisse wie mit Psilocybin. Anschließend werden wir über die psychische Wirkung von drei Alkaloiden und einem künstlichen, der natürlichen Zusammensetzung entsprechenden Alkaloidgemisch von Ololiuqui berichten.

1. Die Ausdrucks- und Verhaltensanalyse der Psilocybinwirkung läßt drei Phasen erkennen:

1. Phase: «Wendung nach innen». Die Vp. verlieren die typische Haltung der Zuwendung zum Gesprächspartner. Sie lehnen sich zurück, ihr Gesicht wird sinnend, die Gebärden spärlicher, und die Lautstärke der Sprechstimme nimmt ab, wogegen Tonhöhe und Melodik etwas zunehmen.

2. Phase: «Von der nahen Umgebung in Anspruch genommen». Die Vp. sind jetzt wieder lebhafter, blicken bald hierhin, bald dorthin und schildern im Stil eines Reporters die illusionären Veränderungen ihrer nahen Umgebung. Mimik und Sprechstimme sind nahezu unverändert.

3. Phase: «Versunkenheit». Mimik und Gebärden zeigen nun eine starke Abnahme der Bewegtheit. Die Vp. sinken auf dem Lehnstuhl in sich zusammen, ihr Gesichtsausdruck wird leer und schlaff. Wenn man sie anspricht, sind sie jedoch sogleich präsent und in ihren Reaktionen nicht verlangsamt. Sie wirken zerstreut und sprechen fast nur, wenn man Fragen stellt. Die Antworten sind unvollständig, bruchstückhaft und unpräzise. Die Sprechstimme ist radikal verändert: Lautstärkenabnahme fast bis zur Tonlosigkeit, Verminderung der Dynamik, der Tonhöhe und der Melodik, jedoch unverändertes Tempo.

Diese drei Phasen folgen sich während des Versuchsablaufs mit Übergängen. Die erste Phase ist deutlich im ersten Untersuchungsquerschnitt 45 Minuten nach Drogeneinnahme. Die zweite Phase charakterisiert in der Regel den zweiten Untersuchungsquerschnitt 1 Stunde 30 Minuten nach Drogeneinnahme. Im dritten und vierten Untersuchungsabschnitt überwiegen die Zeichen der Versunkenheit (2 Stunden 15 Minuten und 3 Stunden). Es besteht eine Abhängigkeit von Dosis und Applikationsart: bei hohen Dosen und bei parenteraler Applikation werden die Phasen rascher durchlaufen.

Die quantitative Untersuchung der mimischen Bewegungen ergibt in den Fällen von ausgeprägter Versunkenheit eine signifikante Abnahme des Bewegungsquotienten auf etwa die Hälfte. Gleichzeitig nimmt auch der Symmetriequotient ab, d. h. daß die Bewegungen von Augenbrauen und Mundwinkel in der psychotischen Verfassung eine Tendenz zur Asymmetrie zeigen. Dies ist ein interessanter Befund, weil wir in Fällen von psychotischer Desintegriertheit der Mimik bei Patienten ebenfalls sehr niedrige Symmetriequotienten festgestellt haben.

2. Die Erlebnisanalyse auf Grund der Tonbandaufnahmen ergibt, daß sich die Vp. in der ersten Phase ganz den Veränderungen des Leibes zuwenden. Die Weise wie der Leib unmittelbar erlebt wird, erscheint merkwürdig verändert, fremdartig, gelegentlich beängstigend. In der zweiten Phase herrschen dagegen die Illusionen und Halluzinationen vor, die sich charakteristischerweise auf die nahe Umgebung der Vp. beschränken. Die Vp. wird von den optischen Phänomenen ganz in Anspruch genommen. Dabei ergeben sich merkwürdige Veränderungen des Raum- und Zeiterlebens. Der betrachtete Gegenstand erscheint isoliert, von Umgebung und Hintergrund abgehoben, und der Erlebnisraum der Vp. ist im Zustande der Faszination ganz auf den Gegenstand eingeengt. Gleichzeitig kommt es zum Erleben des Zeitstillstandes. In der dritten Phase überwiegen Depersonalisationserscheinungen: die Vp.

erlebt sich zum Beispiel schwebend und kann ihren eigenen Körper betrachten, oder sie sieht in der Versunkenheit ihr Gesicht wie eine Maske von hinten usw. Die Grenzen des Ichs sind gelockert. Störungen des Zeit- und Raumerlebens sind hier noch häufiger.

3. Leistungstests: Wir finden eine starke Beeinträchtigung der Konzentrationsleistung (Meilitest - Reytest) mit einem Maximum der Behinderung im ersten Untersuchungsquerschnitt, 45 Minuten nach Einnahme der Droge. Dann bessert sich die Leistung progressiv und signifikant in den folgenden Untersuchungsquerschnitten, ohne indessen den Erwartungswert der 4. Wiederholung zu erreichen. Die Wortbereitschaft ist in allen drei Phasen gleich stark beeinträchtigt. Die Merkleistung (Zahlennachsprechen vorwärts) ist nicht signifikant vermindert.

Vergleicht man den Verlauf der Psilocybinwirkung auf der Ebene von Ausdruck und Verhalten mit demjenigen der psychischen Leistung, ergeben sich zwei verschiedene Wirkungsmaxima: Während in den zwei ersten Phasen Mimik und Verhalten im Gespräch nur sehr geringgradig verändert sind, liegt das Maximum der Wirkung in dieser Ebene zweifellos in der dritten Phase. Umgekehrt verhält es sich für die Konzentrationsleistung, die in den beiden ersten Phasen maximal beeinträchtigt ist, in der dritten Phase dagegen eine signifikante Besserung zeigt.

Dieser Befund widerlegt die Hypothese eines einheitlichen nur quantitativen Wirkungsablaufs und spricht für eine von der Einwirkungsdauer der Droge abhängige qualitative Modifizierung. In den beiden ersten Phasen der Modellpsychose liegt eine Ich-ferne Störung mit starker Beeinträchtigung der Konzentrationsleistung vor, in der dritten Phase dagegen eine Ich-nahe Störung mit signifikant besserer Konzentrationsleistung. Diese qualitative Modifizierung der Wirkung läßt sich folgendermaßen interpretieren: In den beiden ersten Phasen überwiegen Intoxikationserscheinungen, welche sich vor allem in einer Abnahme der konzentrativen Leistung auswirken, in der dritten Phase dagegen Adaptationsvorgänge. In der ersten und zweiten Phase besteht eine Analogie zu der Symptomatik des Delirs, also des akuten exogenen Reaktionstyps: Vorherrschen illusionär-halluzinatorischer, optischer Phänomene, Bewegtheit im Verhalten, geringe Veränderung im mimischen Ausdruck, starke Beeinträchtigung der Konzentrationsleistung. In der dritten Phase liegt dagegen eher eine Analogie zu bestimmten Symptomen der endogenen Psychosen

vor, nämlich die starke Veränderung im Ausdruck und Verhalten, Zerstreuung, Abwesenheit, vermehrte Distanz zur Umwelt, Auflockerung der Ich-Grenzen, Gefühlsentleerung, Depersonalisationsphänomene bei gleichzeitig geringer Beeinträchtigung der Konzentration. Besonders die Derealisations- und Depersonalisationserscheinungen weisen auf Adaptationsvorgänge hin, denn nach allgemeinen psychotherapeutischen Erfahrungen sind diese Phänomene Abwehrmechanismen. Das Verhalten der sich in sich selbst zurückziehenden, apathischen und teilnahmslosen, jedoch nicht bewußtseinsgetrübten Vp. in der dritten Phase, läßt sich als Adaptation an die durch die Intoxikation bewirkten Reizerscheinungen auffassen.

Wenn man nun diese typische phasenweise Verlaufsstruktur mit ihrer qualitativen Modifizierung, mit den psychischen Störungen vergleicht, die wir durch drei Wirkstoffe und ein Gesamtalkaloidgemisch von Ololiuqui beobachten konnten, fallen wesentliche Differenzen auf. Wir haben Versuche mit D-Lysergsäureamid, D-Iso-Lysergsäureamid und Lysergol gemacht. Ihr prozentualer Anteil in der Droge beträgt 45 %, 25 % und 5 %. Die Dosierung bei unseren Versuchen betrug 2–8 mg, resp. 0,02 bis 0,11 mg/kg Körpergewicht. Die Veränderungen in Ausdruck und Verhalten ergeben bei den Teilsubstanzen und einem Gesamtalkaloidgemisch, das alle Alkaloide von Ololiuqui enthält, ein ziemlich einheitliches Bild. Mit steigender Dosierung und Wirkungsdauer zeigen die Vp. eine zunehmende Apathie und einen Ausdruck von Gequältheit. Sie wirken verfallen wie nach schwerer Krankheit. Ihre Bewegungen sind deutlich verlangsamt, die Sprechstimme leise, monoton, verlangsamt und unmoduliert. Namentlich bei hohen Dosen nach längerer Einwirkung kommt es zu einer deutlichen Bewußtseinsstrübung, die sich im Verhalten daran zeigt, daß die Vp. auf akustische Reize, zum Beispiel auf Fragen nur mit starker Verzögerung reagieren.

Die Symptomstatistik zeigt, daß vegetative Mißempfindungen vorherrschen, und zwar am stärksten bei D-Lysergsäureamid, am schwächsten bei Lysergol. Denken, Affektivität und Bewußtsein sind am stärksten bei D-Iso-Lysergsäureamid verändert. Wenn man die Symptome in den verschiedenen Erlebnisbereichen der einzelnen Teilsubstanzen vergleicht mit denjenigen des Gesamtalkaloidgemischs, ist festzustellen, daß letzteres nur eine Kombination der Teilsubstanzen darstellt und nicht andere Symptome bewirkt. Die Stimmung ist meist dysphorisch verändert, nur in niedriger Dosierung gelegentlich euphorisch. Störungen der Wahrnehmung sind kaum zu beobachten. Gelegentlich treten im Halbschlaf

bei geschlossenen Augen hypnagoge Halluzinationen auf. Die Umgebung ist nicht verändert durch Illusionen und halluzinatorische optische Erscheinungen.

Auch in den Leistungstests finden sich bemerkenswerte Unterschiede zum Wirkungsablauf von Psilocybin. Bei der ersten Wiederholung im Konzentrationstest nach Meili zeigen die Vp. einen beträchtlichen Übungsgewinn. Sie leisten noch fast soviel wie die Placebogruppe. Progressiv mit Zunahme der Intoxikation, nimmt dann die Konzentrationsleistung ab. Bei dem Wortbereitschaftstest besteht zwar anfangs eine Verminderung gegenüber der Placebogruppe, dann aber trotz zunehmender Intoxikation eine allmähliche Verbesserung der Leistung, die am Ende, verglichen mit Psilocybin, signifikant höher ist.

Diese Befunde bestätigen die von REKO mitgeteilten Beobachtungen der sedativen Ololiuqui-Wirkung bei den Indios, und ebenso die Ergebnisse von SOLMS mit halbsynthetisch hergestelltem Lysergsäureamid. Sie stehen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von OSMOND, der nach Einnahme von gekauten Ololiuquisamen vorwiegend narkotische Effekte fand.

Während demnach Mescaline und Psilocybin eine Modellpsychose im engeren Sinne bewirken, mit einem charakteristischen phasenhaften Ablauf und einer Verschiebung der leistungspsychologischen Beeinträchtigung gegenüber den Veränderungen in Ausdruck und Verhalten, besitzt Ololiuqui — und zwar sowohl die einzelnen von uns untersuchten Wirkstoffe wie auch das Gesamtalkaloidgemisch — keine eigentlichen psychodysleptischen Eigenschaften, sondern erzeugt eine unangenehme, durch starke vegetative Symptome gekennzeichnete vorwiegend sedierende Intoxikation, die sich am ehesten mit der Wirkung von Scopolamin vergleichen läßt.

Fragen wir uns zum Schluß, welche Beziehungen zwischen derartigen Untersuchungen mit psychotogenen Drogen und der psychiatrischen Klinik bestehen. Die Einblicke, die wir durch das Experiment in psychotisches Verhalten gewinnen, lassen sich natürlich nicht einfach auf die klinische Wirklichkeit übertragen. Deshalb ist die Diskussion, ob diese Psychosen wirklich ein Modell einer Schizophrenie sind oder nicht, wenig fruchtbar, und eine gewisse Skepsis der Kliniker gegen die ganze Untersuchungsrichtung verständlich. Auch die therapeutische Anwendung der Modellpsychosen, zum Beispiel zur Neurosebehandlung, welche in den letzten Jahren versucht wurde, hat nicht großen Anklang gefun-

den. Die experimentelle Arbeit bleibt somit vorläufig psychopathologische Grundlagenforschung.

Wenn man aber bedenkt, daß sich die naturwissenschaftliche psychiatrische Grundlagenforschung der letzten Jahrzehnte in Europa vorwiegend auf neurophysiologische und biochemische Probleme beschränkte, die Psychopathologie als Methodik der Erfassung und Deutung des psychotisch gestörten seelischen Lebens sich dagegen fast ausschließlich auf philosophisch-anthropologische Aspekte der Lebensgeschichte psychotischer Menschen konzentrierte, erscheint die experimentelle Untersuchung der Modellpsychosen mit psychopathologischen Methoden wesentlich. Hier liegt ein Modell einer Psychose vor, welches uns erlaubt, auch ein Modell exakter psychopathologischer Methoden zu entwickeln und zu erproben; Methoden, die später für die klinische Arbeit wesentlich werden können und die, wegen ihrer Überprüfbarkeit der Resultate, Beziehungen zu neurophysiologischen und biochemischen Befunden schaffen. Es ergeben sich dadurch Bausteine zu einer experimentellen Psychopathologie, deren Entwicklung jedoch noch bedeutender Anstrengungen bedarf.

Ich hoffe, Ihnen gezeigt zu haben, daß die Exaktheit psychopathologischer Methoden, entgegen der Skepsis vieler Kliniker, der Exaktheit biologischer Methodik nicht nachsteht (was ja auch für die moderne experimentelle Psychologie gilt). Ihre Resultate dürfen eine Objektivität beanspruchen, die durch sinnvolle Planung und Weiterführung der Experimente unsere Kenntnisse systematisch erweitern und die Anwendbarkeit der naturwissenschaftlichen Methodik im Bereiche gestörten Seelenlebens unter Beweis stellen. Dabei sind wir uns natürlich stets bewußt, daß nur eine Seite des seelischen Lebens quantitativen Methoden zugänglich ist.

Wenn gewisse Kliniker die Entwicklung einer experimentellen Psychopathologie für eine fruchtlose Utopie halten, weil ihre Ergebnisse vorderhand für die Klinik keinen direkten Nutzen haben, ist ihnen mit der Überlegung des englischen Psychiaters Hamilton zu antworten, welcher das heutige Verhältnis zwischen experimenteller, psychopathologischer Grundlagenforschung und psychiatrischer Klinik mit jenem zwischen experimenteller Physiologie und klinischer Medizin in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts verglich. Damals hatten die Resultate des naturwissenschaftlichen Experimentes auch keinen unmittelbaren Einfluß auf die klinische Forschung — sie waren — von der Klinik her gesehen — scheinbar ohne praktische Bedeutung. Die klinische Methodik hat sich

aber in der Folge an dem Beispiel der Exaktheit, Überprüfbarkeit und Objektivität der experimentellen Physiologie weiterentwickelt und nicht umgekehrt die Physiologie an deskriptiven, philosophisch-spekulativen Begriffen der damaligen Klinik. Weshalb sollte sich das nicht auch in der Psychiatrie wiederholen?

Literatur

- DELAY, J., PICHOT, P., LAMPERIERE, T., NICOLAS-CHARLES P. et QUETIN A.M. (1959): Les effets psychiques de la Psilocybine et les perspectives thérapeutiques. *Ann. médico-psychol.* 117: 899.
- LEBOVITS, B. Z. (1960): VISOTSKY, H. M. and OSTFELD, A. M.: LSD and J.B. 318: A comparison of two hallucinogens. *Arch. Neurol. Psychiat. Chicago* 54: 390.
- LEUNER, H. (1962): *Die experimentelle Psychose* (Springer, Berlin, 1962).
- OSMOND, H. (1955): Ololiuqui, the ancient Aztek Narcotic. *J. Ment. Sc.* 101, 526.
- MEILI, R. (1951): *Lehrbuch der psychologischen Diagnostik*, p. 12, H. Huber, Bern.
- REKO, V. (1949): *Magische Gifte*. Enke, Stuttgart.
- REY, A. (1958): *L'examen clinique en Psychologie*, p. 200 (Press Univ. France, Paris).
- SOLMS, H. (1956): Relationships between chemical structure and psychoses with the use of psychotoxic substances. *J. Clin. Exp. Psychopath.* 17, 429.