

# PSYCHOTOMIMETICA. CHEMISCHE, PHARMAKOLOGISCHE UND MEDIZINISCHE ASPEKTE\*

## Eine Uebersicht

A. HOFMANN

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ, Basel, Schweiz

Die Stoffe, die man als Halluzinogene bezeichnet, bilden eine Untergruppe der grossen Klasse der *psychotropen Verbindungen*, also jener Substanzen, die den psychischen Bereich irgendwie beeinflussen. Psychotrope Substanzen haben in der Medizin von alters her eine grosse Rolle gespielt. Ihre Bedeutung hat aber in der neueren Zeit noch gewaltig zugenommen. Man könnte die psychotropen Verbindungen auf Grund ihrer Hauptwirkungen etwa in folgende 6 Gruppen einteilen:

TABELLE 1. *Psychotrope Stoffgruppen.*

<i>Analgetica, Euphorica</i>	<i>Sedativa, Tranquillizer</i>	<i>Hypnotica</i>	<i>Inebriantia</i>	<i>Stimulantia</i>	<i>Psychotomimetica Halluzinogene</i>
Opium (Morphin, Heroin, etc.) Pethidin, Methadon, etc. Pyramidon	Rauwolfia (Reserpin, etc.), Phenothiazine (Chlorpromazin, etc.), Tofranil, Meprobamat, etc.	Barbiturate (Luminal, Dial, etc.) Hydantoin Chloralhydrat	Alkohol Chloroform, Aether Benzin	Weckamine (Amphetamin, etc.), Coffein, Cocain, Ipro-niazid, etc.	Peyotl (Meskalin), Haschisch, D-Lyserg-säure-diäthylamid (Delysid), Psilocybin, etc.

Die psychotropen Wirkungen dieser Stoffgruppen überschneiden sich zum Teil ganz beträchtlich, so dass man auch eine von dieser Klassifizierung etwas verschiedene Einteilung machen könnte. So gehört z.B. Kokain sowohl in die Gruppe der Stimulantia, wie in die der Analgetica und Euphorica. Der Alkohol, ein prominenter Vertreter der psychotropen Stoffe, ist sowohl bei den Euphorica als auch bei den Inebriantia, den Berausungs- und Betäubungsmitteln, einzuordnen.

Die Stoffe der Gruppe 6, die *Psychotomimetica* oder *Halluzinogene*, die uns im Folgenden allein beschäftigen sollen, unterscheiden sich von den anderen 5 Gruppen durch ein ganz charakteristisches Wirkungsbild. Während der psychotrope Effekt der Substanzen der Gruppen 1 bis 5 im Wesentlichen darin besteht, dass sie die Stimmungslage beeinflussen, oder dass sie beruhigend, einschläfernd oder stimulierend wirken, geht die Wirkung der Psychotomimetica viel tiefer. Die Psychotomimetica bewirken in spezifischer Weise tiefgreifende seelische Veränderungen, die mit einem veränderten Erleben von Raum und Zeit, also von zwei Grundkategorien unserer Existenz, verbunden sind. Auch das Erleben der eigenen Körperlichkeit und der eigenen geistigen Person wird zutiefst verändert.

\* Gekürzte Fassung des Manuskriptes von zwei Vorträgen, die am 31. März 1960 (Halluzinogene Wirkstoffe. Chemische und Pharmakologische Aspekte) und am 1. April 1960 (Die Wirkstoffe der mexikanischen Zauberpilze) im gemeinsamen Rahmen des Königl. Pharmazeutischen Institutes in Stockholm und des Stockholmer Kreises der Schwedischen Chemischen Gesellschaft gehalten wurden.

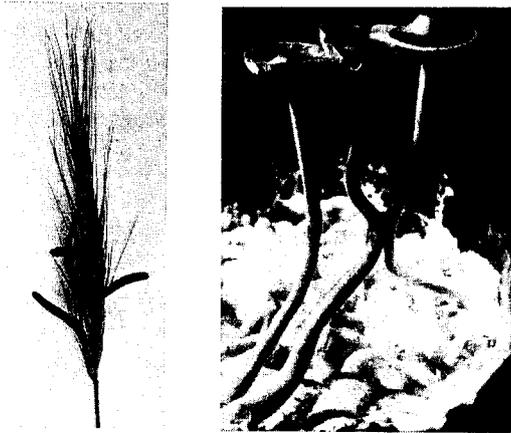
Bei alledem bleibt das Bewusstsein klar erhalten. Das ist ein wichtiger Unterschied gegenüber der Wirkung der Analgetica und Euphorica, etwa des Morphins oder anderer rauscherzeugender Stoffe, z.B. auch des Alkohols, deren Wirkungen oft mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Bewusstseins-trübung einhergehen. Die Psychotomimetica bringen uns bei vollem Bewusstsein in andere Welten, in eine Art Traumwelten, die aber als ganz real erlebt werden, meistens sogar realer und intensiver als die gewöhnliche Alltagswelt. In jener Traumwelt scheint alles bedeutungsvoller; die Gegenstände verlieren ihren symbolischen Charakter; sie stehen für sich selbst da; sie strahlen ein eigenes intensives Sein aus. Die Farben sind leuchtender, von erhöhter Bedeutung.

Meist ist dieser Zustand von einer visuellen Ueberempfindlichkeit begleitet, die sich zu Illusionen und Halluzinationen steigern kann. Wahre Halluzinationen treten aber keineswegs immer auf, und wenn sie auftreten, dann meist erst nach sehr hohen Dosen. Die Halluzinationen sind also kein bestimmendes Charakteristikum im Wirkungsbild dieser Substanzen. Man wird sie daher anstatt Halluzinogene richtiger als Psychotomimetica bezeichnen, sie mimen, d. h. sie ahmen, eine Art Psychose nach.

TABELLE 2. *Psychotomimetica*.

Naturstoffe	Halbsynthetisch	Synthetisch
<i>Anhalonium Lewinii</i> (Peyotl) Meskalin	D-Lysergsäure- diäthylamid (LSD 25)	N-Methyl-3-pi- peridyl-benzylat
<i>Cannabis indica</i> (Haschisch) Tetrahydrocannabinole, etc.		
<i>Peganum harmala</i> . <i>Banisteria caapi</i> (Yage) Harmin (Banisterin, Yagein, Telepathin) Harmalin		
<i>Piptadenia peregrina</i> (Cohoba) Bufotenin, Dimethyl-tryptamin		
<i>Piper Methysticum</i> (Kawa-Kawa) Aktive Prinzipien unbekannt		
<i>Rivea corymbosa</i> ( <i>Ololiuqui</i> ) Aktive Prinzipien unbekannt <sup>50</sup>		
<i>Amanita muscaria</i> Aktive Prinzipien unbekannt		
<i>Psilocybe spec. Stropharia cubensis</i> (Teonanácatl) Psilocybin, Psilocin		

In der Tabelle 2 sind eine Anzahl Verbindungen zusammengestellt, die nach ihrem Wirkungsbild als Psychotomimetica bezeichnet werden können. Die meisten der hier aufgeführten Drogen sind als Zauberdrogen bekannt, wie der Peyotl, Ololiuqui, oder der mexikanische Zauberpilz Teonanácatl. Sie wurden und werden zum Teil auch heute noch hauptsächlich im Rahmen von kultischen Handlungen, bei religiösen Zeremonien verwendet. Da ihre Wirkungen unerklärlich und keineswegs ungefährlich sind, ruht bei den Eingeborenen ein Tabu auf ihnen. Ihre Anwendung ist dem Priesterarzt, dem Magier, vorbehalten. Wir werden später sehen, dass das im übertragenen Sinne auch für die Anwendung dieser Stoffe in unserer wissenschaftlich aufgeklärten Welt gilt, sie sollen nicht vom Laien genommen werden, sondern sie gehören



(l) Roggenähre mit Mutterkorn (r) *Psilocybe mexicana* (Heim).

Fig. 1. Die zwei Pilzdrogen, aus denen die Psychotomimetica LSD bzw. Psilocybin gewonnen wurden (Photo: A. Brack.)

in die Hand des modernen Nachfolgers des Priester-Arztes, des Psychotherapeuten.

Im Folgenden werden die in der Tabelle 2 angeführten Drogen der Reihe nach kurz besprochen, wonach auf die aus unseren eigenen Untersuchungen hervorgegangenen Psychotomimetica, auf das LSD 25, ein Produkt aus dem Mutterkornpilz (s. Fig. 1) und die Wirkstoffe der mexikanischen Zauberpilze (s. Fig. 1) näher eingegangen wird.

### Meskalin

Meskalin ist der Hauptwirkstoff der indianischen Droge Peyotl, einer mexikanischen Kakteenart *Anhalonium Lewinii*. Die chemische Struktur des Meskalins (s. Fig. 8) wurde von Späth aufgeklärt,<sup>1</sup> der dieses Alkaloid auch synthetisch herstellen konnte.

Ueber den Peyotl-Kult der Indianer und die Wirkungen des Meskalins ist schon sehr viel publiziert worden.<sup>2, 3</sup> Hier seien nur einige Punkte hervorgehoben, die im Vergleich mit der Wirksamkeit des Lysergsäure-diäthylamids und des Psilocybins interessant erscheinen.

Bemerkenswert ist die hohe Dosierung, die nötig ist, um den Meskalin-Rausch hervorzurufen. Die üblichen Meskalin-Dosen liegen zwischen 0,3 bis 0,6 g. Bald nach der Einnahme treten unangenehme vegetative Symptome in Erscheinung, Nausea, Zittern, Schweissausbrüche. Der Kater geht hier dem Rausch voraus. Erst nach 1—2 Stunden, wenn die unangenehmen Wirkungen langsam abklingen, folgt der eigentliche traumartige Rauschzustand, der meistens von Farbsehen begleitet ist. Eine meisterhafte Schilderung des Meskalinrausches gibt Aldous Huxley in seinem Buch »The Doors of Perception».<sup>4</sup>

### Haschisch

Haschisch, ein Jahrtausende altes, sagenumwobenes Rauschgift des vorderen Orients, wird aus dem indischen Hanf *Cannabis indica* gewonnen.<sup>5</sup>

Der Haschisch ist auch in der Literatur berühmt geworden, seit der französische Dichter Charles Baudelaire seine Erfahrungen mit dieser Droge in seinem Buch »Les Paradis artificiels« beschrieben hat. In neuerer Zeit ist der Haschisch auch in der neuen Welt, vor allem in Mittelamerika, aufgetaucht, wo er in Form der Marihuana-Cigaretten besonders bei der Jugend und in Halbwelts-Kreisen weite Verbreitung gefunden hat.

Von den zahlreichen Substanzen, die aus dem Haschisch isoliert wurden, scheinen vor allem die isomeren Tetrahydro-cannabinole für den psychotomimetischen Effekt verantwortlich zu sein.<sup>6</sup> Es sind Diphenylderivate (s. Fig. 8), die einzigen stickstoff-freien Wirkstoffe, von den hier aufgeführten Psychotomimetica.

### Harmin und Harmalin

Aus zwei verschiedenen Pflanzen, welche in zwei verschiedenen Teilen der Welt für magische Zwecke verwendet werden, nämlich aus der asiatischen Steppenpflanze *Peganum harmala*<sup>7</sup> und aus der südamerikanischen Schlingpflanze *Banisteria caapi*,<sup>7, 8</sup> hat man den gleichen Wirkstoff, das Harmin, und eine nah verwandte Verbindung, das Harmalin (s. Fig. 8), isoliert. Die Bezeichnung Telepathin für Harmin deutet auf die Verwendung der Droge für magische und telepathische Zwecke hin.

### Cohoba

Die Samen und Blätter von *Piptadenia peregrina*, einer Mimosacee, werden von Indianerstämmen des Orinoco-Gebietes zu einem berauschenden Schnupftabak, »Cohoba« genannt, verarbeitet, der die Krieger unempfindlich gegen Schmerzen und furchtlos machen soll. Aus dieser Droge wurden die beiden Wirkstoffe Bufotenin und Dimethyltryptamin isoliert.<sup>9</sup> (s. Fig. 8).

### Kawa-Kawa u. a. Drogen mit unbekanntem Wirkstoffen

Die psychotomimetisch aktiven Prinzipien von *Piper methysticum* sind noch nicht aufgeklärt. *Piper methysticum* wird unter der Bezeichnung Kawa-Kawa auf den Südsee-Inseln zur Berausung verwendet.<sup>10</sup> Stickstoff-freie  $\alpha$ -Pyronderivate, wie das Methysticin und das Kawain und verwandte Stoffe, die man aus dieser Droge isoliert hat, weisen keine psychotomimetische Wirkung auf.

Die Samen von *Rivea corymbosa*, einer Convolvulacee, sind bei den Indianern Mittelamerikas, vor allem Süd Mexikos, unter der Bezeichnung Ololiuqui als magische Droge im Gebrauch.<sup>11</sup> Das wirksame Prinzip ist noch nicht bekannt.<sup>12, 50</sup>

Gewisse Völkerschaften Sibiriens essen zur Berausung und für magische Zwecke bestimmte Sorten des Pilzes *Amanita muscaria*. Die aktiven Inhaltsstoffe sind noch nicht bekannt. Der Gehalt an Muscarin und geringe Mengen von Bufotenin.<sup>13</sup> die man in *Amanita muscaria* europäischer Provenienz gefunden hat, vermögen die psychotomimetischen Wirkungen der sibirischen Varietät dieses Pilzes nicht zu erklären.<sup>14</sup>

### Synthetische Stoffe

Eine synthetische Substanz, das *N-Methyl-3-piperidyl-benzilat*, wurde vor zwei Jahren von L. G. Abood, A. M. Ostfeld und J. Biel<sup>15</sup> beschrieben, die

angeben, dass orale Dosen von 5 bis 15 mg psychische Symptome hervorrufen, die denen des Meskalins oder LSD ähnlich seien.

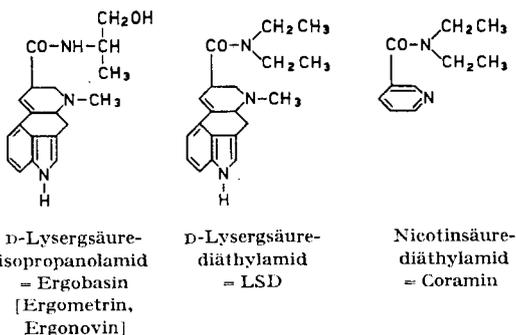
Nach dieser einleitenden Uebersicht sollen zwei psychotomimetisch wirksame Verbindungen, die aus unseren eigenen Untersuchungen hervorgegangen sind, das Lysergsäure-diäthylamid und das Psilocybin, eingehender besprochen werden.

### *D-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25)*

Das Lysergsäurediäthylamid, das unter der Versuchspräparatenbezeichnung LSD 25 bekannt geworden ist und neuerdings unter dem Markennamen »Delysid« in die Therapie eingeführt wurde, besitzt eine sowohl in qualitativer wie quantitativer Hinsicht ausserordentliche Wirksamkeit. Das zeigt sich auch darin, dass bis heute schon gegen 800 pharmakologische und klinische Publikationen über diese Verbindung erschienen sind. Die folgenden Ausführungen müssen sich auf die Besprechung eigener Arbeiten beschränken.

#### Die ersten Untersuchungen

Das Lysergsäure-diäthylamid wurde im Rahmen von jahrzehntelangen Untersuchungen über die Alkaloide des Mutterkorns (s. Fig. 1) in den pharmazeutisch-chemischen Forschungslaboratorien Sandoz, A. G., Basel, hergestellt. Nach einer für die Partialsynthese des spezifisch oxytocisch wirksamen Mutterkornalkaloids Ergobasin (im angelsächsischen Sprachgebiet auch unter der Bezeichnung »Ergometrin« oder »Ergonovin« bekannt) entwickelten Methode, wurde eine grosse Anzahl säureamidartiger Derivate der Lysergsäure, darunter auch das Diäthylamid, aufgebaut.<sup>16</sup> Dieses Derivat wurde hergestellt in der Hoffnung ein Analepticum zu erhalten, was wegen der strukturellen Verwandtschaft des Ringes D der Lysergsäure, des Grundbausteins der Mutterkornalkaloide, mit dem bekannten Analepticum »Coramin« erwartet werden durfte (s. Formeln).



Bei der Herstellung des Lysergsäure-diäthylamid-tartrats erlebte der Schreibende einen eigenartigen, nicht unangenehmen, kurz dauernden Rauschzustand, der einer von aussen erfolgten Intoxikation zugeschrieben wurde. Zur Abklärung dieser Beobachtung machte er einen Selbstversuch mit 0,25 mg D-Lysergsäure-diäthylamid-tartrat. Jener erste geplante Selbstversuch

mit LSD verlief dramatisch, denn die vermeintlich sehr niedrig gewählte Dosierung von 0,25 mg war, wie sich später herausstellte, bereits das 5- bis 10-fache der wirksamen Dosis. Dementsprechend waren alle Symptome stark und ausgeprägt, so dass im Bericht über jenen ersten Selbstversuch bereits alle wesentlichen Züge des LSD-Wirkungsbildes beschrieben werden konnten.<sup>17</sup> Die erste systematische, grundlegende Studie über das klinische Bild des LSD-Rausches bei Gesunden und Geisteskranken wurde von W. A. Stoll in der psychiatrischen Universitätsklinik in Zürich durchgeführt.<sup>18</sup>

### Wirksame und toxische Dosen

LSD ist bei weitem das wirksamste und am meisten spezifische Psychotomimeticum, das man kennt. Die wirksame Dosis peroral beim Mensch beträgt 0,02 bis 0,05 mg. LSD ist also etwa 10 000 mal wirksamer als Meskalin. Diese hohe Wirksamkeit des LSD ist nicht etwa nur ein Curiosum, sondern verdient, pharmakologisch betrachtet, grösstes Interesse. Die extrem hohe Wirksamkeit deutet darauf hin, dass das LSD sehr tief angreift. Es wirkt offenbar auf eine ganz zentrale Regulationsstelle, auf einen höchsten Kommandoposten.

Neben der hohen Wirksamkeit ist für die Beurteilung der Spezifität eines Wirkstoffes der Vergleich der wirksamen zur toxischen Dosis wichtig, d.h. die therapeutische Breite. Unseres Wissens sind beim Menschen nach LSD noch nie toxische Nebenerscheinungen beobachtet worden, obwohl damit schon ungezählte Versuche gemacht worden sind. Die  $LD_{50}$  beim Tier variiert sehr stark von Spezies zu Spezies. Sie beträgt bei der Maus 46 mg/kg, bei der Ratte 16 mg/kg und beim Kaninchen 0,3 mg/kg. Der Tod tritt ein durch Atmungsstillstand.<sup>19</sup> Dem steht die wirksame Dosis von 0,0005 mg/kg beim Mensch gegenüber. Es ist natürlich nicht ohne weiteres angängig, die Toxizität am Tier und die Wirksamkeit am Menschen zu vergleichen. Trotzdem darf aus diesen Zahlen auf eine ganz einzigartige Spezifität der psychischen Wirkung geschlossen werden.

### Verteilung im Organismus

Bei einem so spezifischen Psychotomimeticum wie dem LSD interessiert natürlich ganz besonders auch die Verteilung im Organismus. Man würde erwarten, eine solche Verbindung im Gehirn angereichert zu finden. Die entsprechenden Untersuchungen ergaben aber, dass das nicht der Fall ist.

Die Verteilung im Organismus und die Ausscheidung wurde an der Maus mit Hilfe von <sup>14</sup>C-markiertem LSD bestimmt.<sup>20</sup> Wie aus Fig. 2 ersichtlich ist, verschwindet nach i.v. Injektion LSD rasch aus dem Blut und wird dann in den verschiedenen Organen gefunden. Ueberraschenderweise ist die Konzentration im Gehirn am kleinsten. Die Konzentration in den Organen, die nach 10—15 Minuten den Höhepunkt erreicht, nimmt sehr rasch ab. Eine Ausnahme macht der Dünndarm. Hier steigt die Aktivität innerhalb 2 Stunden zu einem Maximum an. Die radioaktive Substanz bewegt sich dann mit dem Darminhalt weiter. Die Ausscheidung erfolgt also grösstenteils, nämlich zu etwa 80 %, via Leber, Galle durch den Intestinaltrakt.

Extraktionsversuche, die 2 Stunden nach der Verabreichung an verschiedenen Organen durchgeführt wurden, zeigten, dass dann nur noch 1—10 % der Aktivität in Form von unverändertem LSD in den Organen war, der Rest bestand aus wasserlöslichen Umwandlungsprodukten des LSD. Da der Höhepunkt der psychischen Wirkung erst dann eintritt, wenn der grösste Teil des

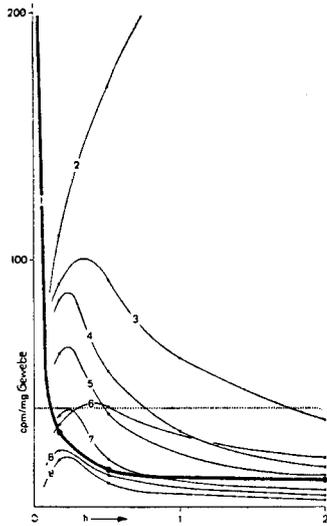


Fig. 2. Verteilung und Ausscheidung von LSD-<sup>14</sup>C. 1, Blut; 2, Dünndarm; 3, Leber; 4, Niere, Nebenniere; 5, Lunge, Milz, Pankreas; 6, Eingeweide; 7, Herz; 8, Muskel, Haut und 9, Hirn.

LSD aus den Organen verschwunden ist, so darf aus diesen Versuchen mit grosser Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, dass bereits minimale Mengen LSD eine Reaktionskette auszulösen vermögen, an deren Ende die psychischen Symptome stehen.

**Pharmakologische Wirkungen**

Die pharmakologischen Eigenschaften des LSD wurden zur Hauptsache in den pharmakologischen Laboratorien SANDOZ unter der Leitung von

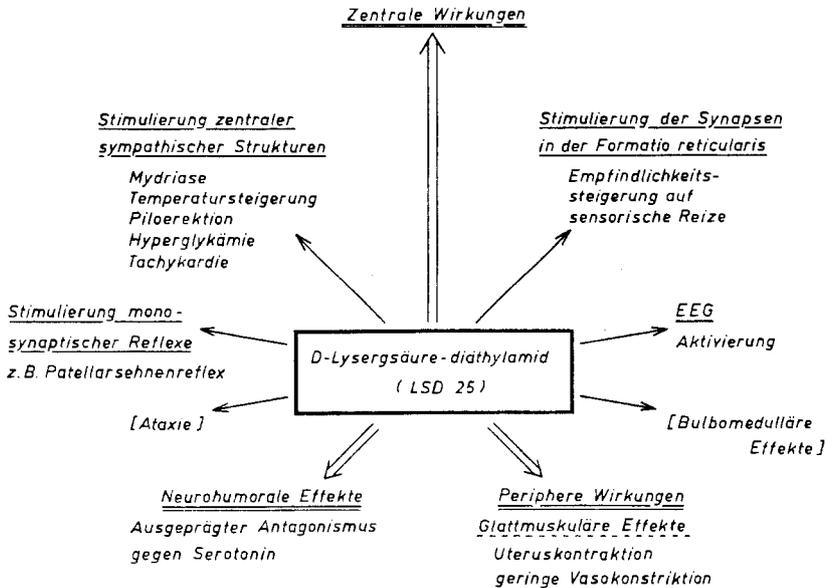


Fig. 3. Das pharmakologische Wirkungsbild des LSD.

Prof. E. Rothlin und dann von Dr. A. Cerletti untersucht. Die wichtigsten pharmakologischen Wirkungen des LSD<sup>21</sup> sind in Fig. 3 schematisch dargestellt.

Die LSD-Wirkungen lassen sich in drei Hauptgruppen einteilen: in zentrale, in periphere und in neurohumorale Effekte.

Bei den peripheren Wirkungen ist eine für die Mutterkornalkaloide charakteristische Eigenschaft, die direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur, vor allem die kontrahierende Wirkung auf den Uterus besonders hervorzuheben.

Als neurohumorale Effekt ist der Serotonin-Antagonismus des LSD von Bedeutung. Es antagonisiert die peripheren Effekte des Serotonins noch in ausserordentlich kleinen Verdünnungen. Auf diese Wirkung werden wir noch zurückkommen.

Die zentralen Wirkungen des LSD sind vielfältig. Sie können unter dem Begriffe eines ergotropen Reizsyndroms zusammengefasst werden. Zu diesem Reizsyndrom gehören:

- (a) Aktivierung des Wellenbildes im EEG;
- (b) Stimulierung der Synapsen in der *Formatio reticularis*, was eine Empfindlichkeitssteigerung auf sensorische Reize zur Folge hat;
- (c) Stimulierung zentraler sympathischer Strukturen, die sich durch Mydriase, Temperatursteigerung, Piloerektion, usw. zu erkennen gibt;
- (d) Stimulierung monosynaptischer Reflexe, z. B. des Patellarsehnenreflexes.

Ataxie und bulbomedulläre Effekte, wie Erbrechen, treten erst nach sehr hohen, toxischen Dosen auf.

Das LSD zeigt aber nicht auf der ganzen Linie das Bild einer Aktivierung. In gewissen Testen und an gewissen Tieren ergeben sich auch ausgesprochen depressive Effekte. So wird z.B. die Barbiturat-Narkose der Maus und der Ratte durch LSD verstärkt und die Körpertemperatur und der Sauerstoffverbrauch gesenkt.

Im allgemeinen liegen die Dosen, die für die Erzielung der geschilderten pharmakologischen Effekte am Tier notwendig sind, wesentlich höher als die beim Menschen psychisch wirksamen Mengen. Einzig das Kaninchen macht eine Ausnahme, bei dem gewisse vegetative Effekte, z.B. die Temperatursteigerung, mit den gleichen minimalen Dosierungen, nämlich mit 0,5 bis 1  $\mu\text{g}$  pro Kg Körpergewicht, hervorgerufen werden können.

#### **Wirkungen chemisch verwandter Stoffe**

Nun besteht die Eigenart des LSD aber nicht in den besprochenen pharmakologisch messbaren Effekten, die beim Menschen ganz in den Hintergrund treten, sondern in seinen ausserordentlichen psychischen Wirkungen.

Unsere naturwissenschaftlichen Kenntnisse der psychischen Funktionen sind bekanntlich aber noch sehr beschränkt. Eine psychisch hochaktive Substanz, wie das LSD, bietet nun neue Möglichkeiten für die experimentelle Erforschung psychosomatischer Zusammenhänge.

Einer der Wege, die der psychopharmakologischen Forschung offen stehen, um Einblicke in psychosomatische Zusammenhänge zu gewinnen, besteht darin, dass ein psychisch wirksamer Stoff chemisch abgewandelt wird. Das pharmakologische Wirkungsbild der verschiedenen Abwandlungsprodukte wird dann mit dem psychischen Wirkungsbild am Menschen verglichen,

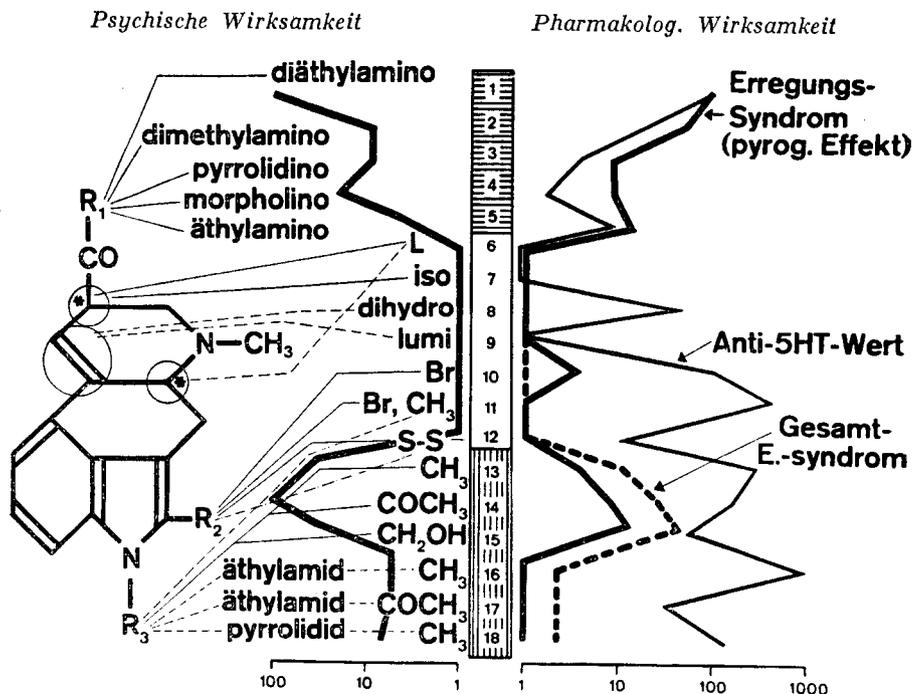


Fig. 4. Vergleich der Wirkungen von LSD und verwandten Stoffen.

woraus sich dann Korrelationen zwischen biochemischen, peripheren und zentralnervösen Effekten einerseits und psychischer Wirkung andererseits ergeben können.

Dieses Vorgehen soll nun am Beispiel des LSD und seiner Abwandlungsprodukte demonstriert werden.

Wir haben das Molekül des LSD auf folgende Weise verändert:

- (1) durch Variation des Säureamid-Restes;<sup>22</sup>
- (2) durch Substitutionen am Ringsystem;<sup>24</sup>
- (3) durch Absättigung der Doppelbindung im Ring D;<sup>22, 23</sup>
- (4) durch Änderung der räumlichen Anordnung der Atome.<sup>22</sup>

Diese vielen Abwandlungsprodukte wurden nun einerseits einer mehr oder weniger umfassenden pharmakologischen Analyse im Tierexperiment unterworfen und andererseits eine Auswahl davon am Menschen auf psychische Wirksamkeit geprüft. Für den Vergleich zwischen pharmakologischen Wirkungen und psychischer Wirksamkeit wurden von A. Cerretti die Befunde von 18 typischen Abwandlungsprodukten ausgewählt und schematisch dargestellt<sup>25</sup> (Fig. 4).

Auf der linken Seite ist die psychotomimetische Wirksamkeit in relativen Werten, bezogen auf LSD = 100 logarithmisch aufgetragen. Diese Werte stammen grösstenteils aus Untersuchungen von H. Isbell in USA,<sup>26</sup> z.T. wurden sie in Selbstversuchen ermittelt.<sup>27</sup> Man sieht aus dieser Darstellung,

dass beim Ersatz der Diäthylamid-Gruppe durch andere Amidgruppierungen die psychische Wirksamkeit noch vorhanden ist, jedoch stets in abgeschwächter Form. Schon das nahverwandte Dimethylamid besitzt nur noch ca. 1/10 der Wirksamkeit des LSD.

Praktisch ganz verloren gegangen ist die psychische Wirksamkeit bei den Stereoisomeren des LSD, ferner in den Derivaten, in denen die Doppelbindung im Ring D mit Wasserstoff oder durch Anlagerung von Wasser abgesättigt wurde. Praktisch unwirksam sind ferner die Derivate mit einem Substituenten in der 2-Stellung, z.B. das 2-Brom-LSD (bekannt unter der Versuchs-Nummer BOL 148), oder das mit einer S—S-Brücke in 2-Stellung verknüpfte bimolekulare Produkt.

Unter den Derivaten mit Substituenten am Indolstickstoff finden wir jedoch wieder Verbindungen mit beachtlicher psychischer Aktivität. So ist das 1-Acetyl-LSD noch gleich stark wirksam wie das LSD. Kombinationen von Substitutionen an der Amid-Gruppe und in der 1-Stellung führten stets zu abgeschwächt wirksamen Verbindungen mit Aktivitäten unterhalb von 10 % des LSD. Unter all den vielen Verwandten des LSD, die wir hergestellt haben, wurde bis jetzt noch keine Substanz gefunden, die das LSD an Wirksamkeit übertrifft.

Auf der rechten Seite des Schemas ist die pharmakologische Wirksamkeit logarithmisch aufgetragen und zwar wurde als Ausdruck der pharmakologischen Wirksamkeit das Erregungssyndrom gewählt, wie wir es beim LSD hauptsächlich als Folge der Stimulierung sympathischer Zentren kennen gelernt haben, also Mydriase, Piloerektion, Temperatursteigerung, etc. Vor allem die Temperatursteigerung beim Kaninchen gibt ein gutes Mass für die zentral-vegetative Stimulierung.

Wo der pyrogenetische Effekt mit dem allgemeinen Erregungssyndrom parallel läuft, nämlich bei den Verbindungen 1—9, gilt die ausgezogene Linie. Durch Substitution in der 1-Stellung wird der pyrogenetische Effekt jedoch im Vergleich zu den übrigen sympathischen Reizsymptomen abgeschwächt, so dass hier ein Mittelwert aus dem gesamten Erregungssyndrom als gestrichelte Linie aufgetragen ist. Auch bei Verbindung 10, beim Brom-LSD, besteht eine Diskrepanz zwischen Temperatursteigerung und Erregungssyndrom. Brom-LSD bewirkt eine allerdings nur geringe Temperatursteigerung, verursacht aber keinerlei Symptome einer zentralvegetativen Stimulierung.

Auf einer weiteren Kurve sind die Werte der Antiserotonin-Aktivität, ebenfalls ein charakteristischer Effekt des LSD, aufgetragen.

Vergleichen wir nun zuerst den Verlauf der Kurve der Anti-Serotonin-Wirksamkeit mit derjenigen der psychischen Wirksamkeit. Nach der Entdeckung der hohen Aktivität des LSD als Serotonin-Blocker wurde die Hypothese aufgestellt, dass die psychischen Wirkungen des LSD dadurch zustandekommen könnten, dass es das Serotonin im Gehirn, das bei der Regulierung zentralnervöser Vorgänge eine Rolle zu spielen scheint, blockiert. Der Verlauf dieser Kurve zeigt deutlich, dass diese Hypothese nicht richtig sein kann. Verbindungen, wie das Brom-LSD oder noch ausgeprägter das 1-Methyl-2-Brom-LSD, aber auch das 1-Methyl-lysergsäure-äthylamid, übertreffen z. T. das LSD noch um ein Mehrfaches in Bezug auf Antiserotonin-Aktivität, sind aber psychisch nur schwach oder praktisch ganz unwirksam.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn man die Kurve des Erregungssyndroms mit derjenigen der psychischen Wirksamkeit vergleicht. Hier findet man eine

weitgehende Parallelität der Aktivitäten. Die psychisch wirksamsten Verbindungen, das LSD und das Acetyl-LSD, zeigen Maximalwerte auf beiden Kurven, und die Reihe der Verbindungen, die psychotomimetisch inaktiv sind (Verbindungen 6—12), erweisen sich auch gemessen am Erregungssyndrom kaum wirksam.

Aus dieser Korrelation lässt sich als Ergebnis dieser vergleichenden psychopharmakologischen Untersuchungen folgender Schluss ziehen:

*Beim LSD und seinen Verwandten besteht ein Zusammenhang zwischen psychotomimetischer Wirksamkeit einerseits und dem pharmakologischen Wirkungsbild einer umfassenden zentralen sympathicotonen Stimulation andererseits.*

Mit Hilfe dieser Kenntnisse dürfte es jetzt möglich sein, auf Grund der Ergebnisse der pharmakologischen Analyse einer Verbindung aus dieser Stoffklasse vorauszusagen, ob diese Verbindung psychotomimetisch wirksam ist oder nicht.

Das waren einige ausgesuchte Aspekte des LSD-Problems. Eine Droge, deren Inhaltsstoffe ebenfalls in den SANDOZ-Laboratorien chemisch und pharmakologisch bearbeitet worden sind, ist der »Teonanácatl«, der mexikanische Zauberpilz, von dem das nächste Kapitel handelt.

### *Psilocybin und Psilocin*

#### **Magische Verwendung von Teonanácatl**

Der »Teonanácatl«, auf deutsch »göttlicher Pilz«, spielte in den alten präcolumbianischen Kulturen Mittelamerikas eine bedeutende Rolle. In der berühmten Chronik des Franziskaner Paters Bernardino de Sahagun, betitelt »Historia General de las Cosas de la Nueva España«, aus den Jahren 1529—1590, in der ein grossartiges Bild von der Kultur, von der Geschichte und vom Untergang des durch Ferdinand Cortez zerstörten Aztekenreiches festgehalten ist, findet man Angaben über die Verwendung von rauscherzeugenden heiligen Pilzen, welche von den Indianern bei ihren Festen und religiösen Zeremonien gegessen wurden.

Den Berichten Sahaguns und anderer Historiographen ist zu entnehmen, dass der Teonanácatl nicht nur bei geselligen, festlichen Anlässen, sondern vor allem auch von Priesterärzten und Wahrsagern eingenommen wurde, worauf ihnen dann durch den Pilz-Gott — die christlichen Missionare sagten durch den Teufel — hellseherische Fähigkeiten verliehen wurden, die ihnen unter anderem auch ermöglichten, die Ursache von Krankheiten zu erkennen und Wege für ihre Heilung anzugeben.

Die Verwendung dieser Pilze und ihre göttliche Verehrung durch die Indianer von Mittelamerika muss uralt sein. In Guatemala hat man sog. Pilzsteine gefunden: das sind Steinplastiken in Form eines Hutpilzes, in dessen Stiel der Kopf oder die ganze Gestalt eines Gottes oder Dämons eingearbeitet ist (Fig. 5). Die ältesten Exemplare, die man gefunden hat, sind über dreitausend Jahre alt. Daraus kann geschlossen werden, dass der Pilzkult der Indianer bis ins zweite Jahrtausend vor Christus zurückgeht.<sup>28</sup>

Aber so alt dieser Pilzkult ist, so jung sind die Kenntnisse, die man heute wieder von diesen Dingen hat. Die erwähnten Berichte in den alten Chroniken

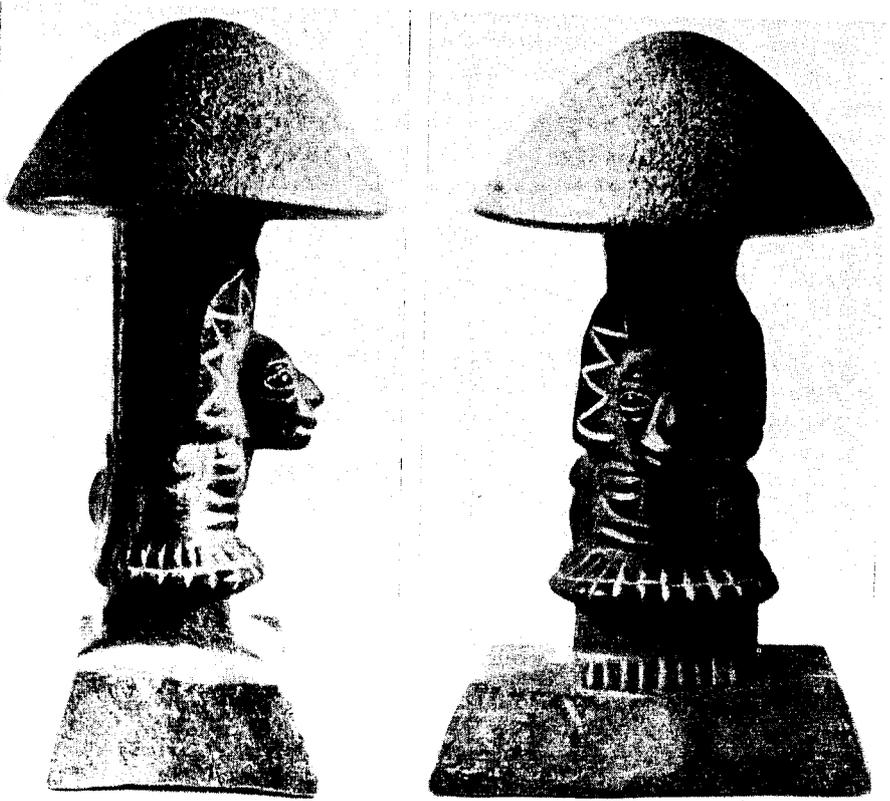


Fig. 5. Pilzstein aus der Zeit der klassischen Maya-Kultur (3.—6. Jahrhundert n.Ch.) Rietberg Museum, Zürich.

blieben nämlich in den folgenden Jahrhunderten merkwürdigerweise unbeachtet, wahrscheinlich weil man sie für Phantasieprodukte jener abergläubischen Zeit gehalten hat.

In den Jahren 1936—1938 stellten dann aber amerikanische Forscher, nämlich Robert J. Weitlaner, Blas Pablo Reko, Jean Basset Johnson und Richard Evans Schultes fest, dass tatsächlich auch heute noch in gewissen Gegenden Südmexikos Pilze für magische Zwecke von der eingeborenen Bevölkerung gegessen werden.

#### Die ersten Untersuchungen

B. P. Reko und R. E. Schultes sandten damals Pilzproben des Teonanácatl, es waren zwei verschiedene, botanisch nicht sicher bestimmte Pilze, zu Prof. C. G. Santesson nach Stockholm in die pharmakologische Abteilung des Karolinischen Institutes für die chemische und pharmakologische Untersuchung. Auszüge aus diesen Pilzen bewirkten an Fröschen und Mäusen gewisse Verhaltensveränderungen, eine Art Halbnarkose. Die chemisch-

analytische Untersuchung führte zum Ergebnis, dass keine Alkaloide vorhanden seien, jedoch vielleicht Glykoside.<sup>29</sup> Das waren die ersten pharmakologischen und chemischen Untersuchungen mit den mexikanischen Zauberpilzen, die leider nicht zum Ziel kamen, da nur wenig Pilzmaterial zur Verfügung stand.

Die systematische Erforschung des Pilzkultes in seiner heutigen Form, die dann auch botanisch und chemisch weiterführte, erfolgte erst durch das Amateur-Forscher-Ehepaar Valentina Pavlovna und R. Gordon Wasson. Auf mehreren Expeditionen in den Jahren 1953 bis 1955 in die gebirgigen abgelegenen Gegenden Südmexikos studierten die Wassons den heutigen Gebrauch der magischen Pilze. Sie haben über das Ergebnis dieser Expeditionen und über die bei nächtlichen Pilzzeremonien miterlebten halluzinatorischen Zustände ausführlich berichtet.<sup>30</sup> Im Sommer 1956 begleitete der bekannte Mykologe Prof. R. Heim aus Paris R. G. Wasson auf einer weiteren Expedition. Es gelang ihm die wichtigsten, von den Indianern unter dem Sammelbegriff »Teonanácatl« für magische Zwecke verwendeten Pilze botanisch zu bestimmen. Es handelt sich um Blätterpilze (Agaricales), meist neue Arten, die fast alle der Gattung *Psilocybe* angehören.<sup>31</sup>

In der Folge gelang es, einige dieser Arten im Laboratorium zu züchten.<sup>32</sup> Bei der künstlichen Zucht erwies sich die Species *Psilocybe mexicana* Heim (s. Fig. 1) besonders ergiebig. In Zusammenarbeit zwischen dem Laboratoire de Cryptogamie du Muséum National d'Histoire Naturelle in Paris und den SANDOZ-Laboratorien in Basel konnte eine für die chemische Untersuchung ausreichende Menge Pilzmaterial von *Psilocybe mexicana* Heim gewonnen werden.<sup>33</sup>

#### Ein erfolgreicher Selbstversuch

Wenn keine Anhaltspunkte über die chemische Natur eines gesuchten Wirkstoffes vorliegen, wie das bei diesen Zauberpilzen der Fall war, dann muss die Leitung der Isolierungsversuche anhand der pharmakologischen Wirkung erfolgen. Wir versuchten die Pilzextrakte zuerst im Tierversuch zu testen. Es wurden an der Maus die Pupillenreaktion und die Piloerektion verfolgt und beim Hund der Einfluss auf das allgemeine Verhalten beobachtet. Die Resultate waren jedoch nicht eindeutig und führten zu Widersprüchen in der Bewertung der verschiedenen Extraktfraktionen.

Nachdem der grösste Teil des sehr seltenen, wertvollen Pilzmaterials, d. h. der daraus hergestellten Extrakte, ergebnislos an die Tiere verfüttert worden war, kamen Zweifel auf, ob die in Paris kultivierten und getrockneten Pilze überhaupt noch wirksam seien. Der Schreibende entschloss sich deshalb, diese grundlegende Frage durch einen Selbstversuch abzuklären. Er ass 32 mittelgrosse, bei schwach erhöhter Temperatur getrocknete Exemplare von *Psilocybe mexicana*, die zusammen 2,4 g wogen. Die Pilze entfalteten eine starke psychotomimetische Wirkung, wie der nachstehende Auszug aus dem Versuchsprotokoll zeigt:

»Eine halbe Stunde nach der Einnahme der Pilze begann sich die Aussenwelt fremdartig zu verwandeln. Alles nahm einen mexikanischen Charakter an. Weil ich mir voll bewusst war, dass ich aus dem Wissen um die mexikanische Herkunft dieser Pilze mir nun mexikanische Szenarien einbilden könnte, versuchte ich bewusst, meine Umwelt so zu sehen,

wie ich sie normalerweise kannte. Alle Anstrengung des Willens, die Dinge in ihren altvertrauten Formen und Farben zu sehen, blieb jedoch erfolglos. Mit offenen oder bei geschlossenen Augen sah ich nur indianische Motive und Farben. Als der den Versuch überwachende Arzt sich über mich beugte, um den Blutdruck zu kontrollieren, verwandelte er sich in einen aztekischen Opferpriester, und ich wäre nicht erstaunt gewesen, wenn er ein Messer aus Obsidian gezückt hätte. Trotz dem Ernst der Lage erheiterte es mich, wie das alemannische Gesicht meines Kollegen einen rein indianischen Ausdruck angenommen hatte.

Im Höhepunkt des Rausches etwa  $1\frac{1}{2}$  Stunden nach Einnahme der Pilze, nahm der Ansturm der inneren Bilder, es waren meist abstrakte, in Form und Farbe rasch wechselnde Motive, ein derart beängstigendes Ausmass an, dass ich fürchtete, in diesen Wirbel von Formen und Farben hineingerissen zu werden und mich darin aufzulösen. Nach etwa 6 Stunden ging der Traum zu Ende. Subjektiv hätte ich nicht angeben können, wie lange dieser ganz zeitlos erlebte Zustand gedauert hatte. Das Wiedereintreten in die gewohnte Wirklichkeit wurde wie eine beglückende Rückkehr aus einer fremden, als ganz real erlebten Welt in die altvertraute Heimat empfunden.»

#### Isolierung der Wirkstoffe

Dieser Selbstversuch hat uns gezeigt, dass der negative Verlauf der Testierungsversuche am Tier nicht auf die Droge, sondern auf das Testobjekt zurückzuführen war, und dass der Mensch eben ein viel empfindlicher Indikator für solche Art Wirkstoffe ist als das Tier. Wir sahen uns daher genötigt, für die Aufarbeitung der übriggebliebenen Pilze den empfindlichen, zuverlässigen Test am Menschen zur Anwendung zu bringen.

Auf dem soeben beschriebenen Selbstversuch basierend, war es möglich, die Testproben so zu wählen, dass eine Ueberdosierung unmöglich und das Versuchskaninchenspielen daher ungefährlich war. Weil, wie im soeben beschriebenen Selbstversuch, mit 2,4 g getrockneten Pilzen eine starke, mehrere Stunden dauernde Reaktion erzielt worden war, entnahmen wir in der Folge den zu testierenden Fraktionen Proben, die nur ungefähr einem Drittel dieser Menge Ausgangsmaterial, nämlich nur 0,7 bis 0,8 g getrockneten Pilzen, entsprachen, und die daher, wenn sie das aktive Prinzip enthielten, bloss eine milde, die Arbeitsfähigkeit nur kurze Zeit beeinträchtigende Wirkung entfalteten, die jedoch noch so deutlich war, dass die leeren und die den Wirkstoff enthaltenden Fraktionen eindeutig voneinander unterschieden werden konnten.

Mit Hilfe des zuverlässigen Testes am Menschen liess sich dann das wirksame Prinzip nach dem Verfahren, wie es in Fig. 6 schematisch dargestellt ist, aus den Fruchtkörpern extrahieren und gegenüber den getrockneten Pilzen um etwa das 20-fache anreichern.

Eine weitere Konzentrierung um das 3—5 fache liess sich auf papierchromatographischem Weg erzielen. Beim Entwickeln auf Whatman-I-Papier mit wassergesättigtem Butanol bildeten sich 4 Zonen, deren Lage durch Zerschneiden des Chromatogramms senkrecht zur Laufrichtung in feine Streifen, Extraktion der einzelnen Streifen mit Methanol und gravimetrische Bestimmung des Eindampfdruckstandes ermittelt wurde. Der eine der 4 Flecken enthielt praktisch die gesamte Wirksamkeit in Form eines spielend wasser-



Fig. 6. Extraktionsschema von *Psilocybe mexicana* Heim.

löslichen, halogenhaltigen Pulvers. Nach der Behandlung der wässrigen Lösung mit Silbercarbonat und Entsilbern mit Schwefelwasserstoff kristallisierte nach dem Konzentrieren die Substanz in feinen weissen Nadeln. Der neue Wirkstoff, den wir Psilocybin genannt haben, gab sowohl mit Keller als auch mit Van-Urk-Reagens eine für Indolderivate charakteristische violette Färbung. Mit Hilfe dieser Farbreaktionen, die von nun an die Selbstversuche ersetzen, konnten die Isolierungs- und Reinigungsoperationen bequem verfolgt und ausgearbeitet werden.

Neben dem Psilocybin wurde in den Pilzextrakten in sehr kleiner Menge eine zweite psychotomimetiche aktive Indolverbindung aufgefunden, welche eine blaue Keller-Reaktion gibt und die wir *Psilocin* genannt haben.<sup>34</sup>

Mit diesem Analysenverfahren wurden eine grosse Anzahl Pilze, die R. Heim von seinen Expeditionen aus Mexiko und aus anderen Teilen der Welt mitgebracht hatte, auf Psilocybin und Psilocin untersucht. Ausser in *Psilocybe mexicana* Heim wurde Psilocybin und daneben meistens auch kleine Mengen Psilocin, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, noch in anderen Arten der Gattung *Psilocybe* und auch in der nahverwandten Gattung *Stropharia* gefunden.<sup>35</sup>

In einigen anderen Arten, wie *Psilocybe yungensis*, *Psilocybe Hoogshageni* und in einigen Mustern von *Psilocybe caerulescens*, die nach Angaben von Heim und Wasson von den Indianern ebenfalls bei Zauberriten verwendet werden, liess sich kein Psilocybin nachweisen. Diese Pilze verdienen eine weitere Bearbeitung.

Der Pilz *Stropharia cubensis*, den die Indianer Süd-Mexikos ebenfalls häufig für rituelle Zwecke benützen, kommt auch in Kambodscha und Thailand vor. Auch Pilze der letztgenannten Provenienz enthielten Psilocybin und Psilocin. Es liegen aber keine Informationen vor, dass sie in diesen fernöstlichen Ländern für Rauschzwecke Verwendung finden.

Mit Hilfe der genannten Farbreaktionen wurde ferner festgestellt, dass nicht nur die Fruchtkörper, sondern auch das in grossem Mass-Stab leichter kultivierbare Mycel und die Sklerotien von *Psilocybe mexicana* Psilocybin und

TABELLE 3. Mexikanische Rauschpilze, die als Wirkstoffe Psilocybin und Psilocin enthalten.

	Fundort
<i>Psilocybe mexicana</i> Heim	Süd-Mexico
<i>Psilocybe caerulescens</i> Murr. var. <i>Mazatecorum</i> Heim	Süd-Mexico
<i>Psilocybe Zapotecorum</i> Heim	Süd-Mexico
<i>Psilocybe Aztecorum</i> Heim	Süd-Mexico
<i>Psilocybe mixaensis</i> Heim	Süd-Mexico
<i>Psilocybe semperviva</i> Heim et Cailleux	Süd-Mexico
<i>Stropharia cubensis</i> Earle	Süd-Mexico, Pnom-Penh (Kambodscha) Bangkok (Thailand)

daneben stets auch kleine Mengen von Psilocin enthalten. Aus diesem Ausgangsmaterial konnte dann eine genügend grosse Menge Psilocybin gewonnen werden, die ausreichte, um die Konstitution dieses Wirkstoffes aufzuklären.

### Chemische Struktur und Synthese

Da die Ableitung der chemischen Struktur des Psilocybins zu weit weg vom Thema dieses Aufsatzes führen würde, sei der interessierte Leser auf die Original-Publikationen verwiesen.<sup>36, 37</sup>

Psilocybin besitzt die Strukturformel IV. Seine chemische Bezeichnung ist 4-Phosphoryloxy- $\omega$ -N,N-dimethyl-tryptamin. Psilocin ist dephosphoryliertes Psilocybin, also 4-Hydroxy- $\omega$ -N,N-dimethyl-tryptamin. (Formel III)

Diese Strukturformeln konnten durch die Totalsynthese des Psilocins und des Psilocybins gesichert werden.<sup>37</sup> Der Gang der Synthese ist aus dem nachstehenden Formelschema (s. Fig. 7) ersichtlich.

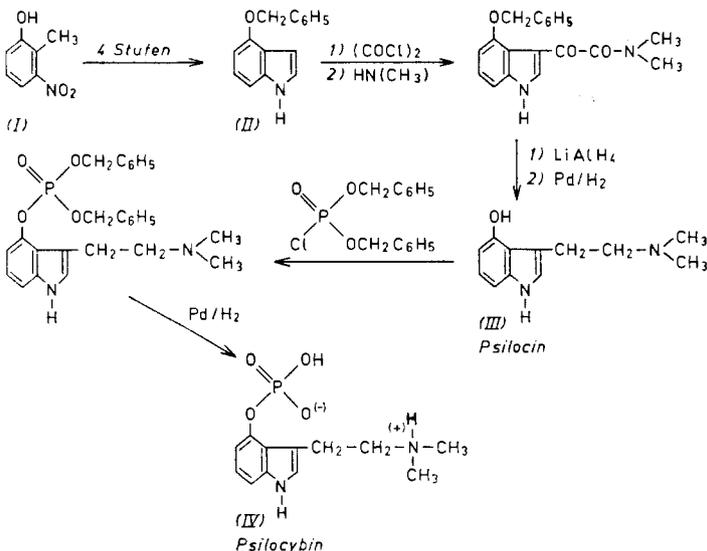


Fig. 7. Synthese von Psilocin und Psilocybin.

Das ausgehend von *o*-Nitro-kresol (I) in 4-Stufen erhaltliche 4-Benzoyloxy-indol (II) hatten wir bereits vor einigen Jahren im Zusammenhang mit Versuchen zur Synthese der Lysergsäure hergestellt.<sup>38</sup> Die insgesamt 10 Stufen umfassende Synthese des Psilocybins liess sich zu einem technisch durchführbaren Verfahren ausbauen. Die synthetische Herstellung des Psilocybins ist bedeutend rationeller als die Gewinnung aus den Pilzen.

Damit ist die Entzauberung der wichtigsten mexikanischen Zauberpilze zu Ende geführt. Der Stoff, dessen magische Wirkungen die Indianer über Jahrtausende glauben liess ein Gott wohne im Pilz, ist in seiner chemischen Struktur aufgeklärt und er kann im Glaskolben synthetisiert werden.

Das Psilocybin stellt in zwei Beziehungen ein Novum dar: Es ist die erste und bisher einzige Indolverbindung, die in der Natur aufgefunden wurde, die Phosphor enthält; und es ist mit dem Psilocin zusammen das einzige natürlich vorkommende Indolderivat mit einer Hydroxyl-Funktion in der 4-Stellung des Indolringsystems.

#### **Die Wirkung von Psilocybin auf den Menschen**

Das Wirkungsbild der Reinsubstanz deckt sich mit dem der Pilze, wie es durch die Schilderungen in den alten Chroniken und den Beschreibungen von Selbstversuchen von Wasson, Heim, Hofmann, u.a.<sup>28</sup> bekannt geworden ist. An der psychiatrischen Universitätsklinik in Basel wurde eine erste Analyse der Wirkungen des Psilocybins auf Grund von Versuchen an mehreren Mitarbeitern der SANDOZ-Forschungslaboratorien vorgenommen.<sup>39</sup> Ausgedehntere Untersuchungen sind seither von Delay und Mitarbeiter in Paris durchgeführt worden.<sup>40</sup> Auf Grund von weiteren, z. T. noch nicht veröffentlichten Versuchen ergibt sich etwa folgendes Wirkungsbild des Psilocybins: Schon perorale Dosen von wenigen Milligramm führen nach 20 bis 30 Minuten zu Veränderungen in der psychischen Sphäre. Unter den psychischen Symptomen steht bei kleiner Dosierung, d.h. etwa bis 4 mg, die Wirkung auf die Stimmungslage und auf den Kontakt mit der Umwelt im Vordergrund, indem es häufig zu einer subjektiv als angenehm empfundenen, geistigen und körperlichen Entspannung und Losgelöstheit von der Umgebung kommt, die nicht selten mit dem Gefühl einer angenehmen körperlichen Müdigkeit und Schwere, manchmal aber auch mit dem Empfinden einer ausserordentlichen Leichtigkeit, eines körperlichen Schwebens, verbunden ist. Bei höheren Dosierungen von 6—12 mg treten tiefere seelische Alterationen in den Vordergrund, die mit einem veränderten Erleben von Raum und Zeit und mit einem veränderten Bewusstsein vom Ich und der eigenen Körperlichkeit verbunden sind. Auch macht sich dann eine visuelle Ueberempfindlichkeit geltend, die sich zu Illusionen und Halluzinationen steigern kann. Oft treten in diesem traumartigen Zustand längst vergessene Erlebnisinhalte, sogar solche aus der frühesten Kindheit, wieder lebendig ins Bewusstsein.

#### **Die pharmakologischen Wirkungen des Psilocybins<sup>41</sup>**

Psilocybin entfaltet an isolierten Organen (Darm, Uterus, Herz) keine typischen Effekte, mit Ausnahme einer deutlichen Hemmwirkung gegenüber Serotonin. Am Ganztier löst es jedoch charakteristische vegetative Wirkungen aus, nämlich Pupillenerweiterung, Nickhautkontraktion, Piloerektion, Temperatursteigerung, usw. Es ist dies wieder das gleiche ergotrope Erregungssyndrom, wie es beim LSD beschrieben wurde, und das zur Haupt-

sache als Folge einer zentralen Stimulierung sympathischer Strukturen gedeutet werden kann. Im Elektroencephalogramm lässt sich eine Aktivierung feststellen, die durch praktisch vollständiges Verschwinden der langsamen Wellen charakterisiert ist. Die elektroencephalographische »arousele«-Reaktion der Kaninchen nach Psilocybin ist nicht durch eine fördernde Einwirkung des Stoffes auf die Formatio reticularis, sondern durch Hemmung thalamischer Substrate bedingt.<sup>42</sup> Im Gegensatz zu diesem zentral ausgelösten vegetativen Erregungssyndrom steht das motorische Verhalten der Tiere, das merkwürdigerweise im allgemeinen eher gedämpft wird, was allerdings das gleichzeitige Bestehen einer gewissen Uebererregbarkeit auf äussere Reize nicht ausschliesst.

Eine sehr charakteristische Wirkung des Psilocybins ist die regelmässige Steigerung monosynaptischer Spinalreflexe, z.B. des Patellarsehenreflexes der Katze.<sup>43</sup>

Die pharmakologischen Wirkungen des Psilocins stimmen in den bisher durchgeführten Untersuchungen mit denen des Psilocybins qualitativ und quantitativ weitgehend überein. Der Phosphorsäure-Rest scheint also für das Zustandekommen der pharmakologischen Wirkungen keine wesentliche Bedeutung zu besitzen. Da Psilocybin gegen chemische Einflüsse vor allem oxydativer Art viel stabiler ist als Psilocin, könnte dem Phosphorsäure-Rest biologisch eine Schutzfunktion zukommen.

Die am Tier ermittelte Toxizität des Psilocybins ist im Verhältnis zu der beim Menschen wirksamen Dosis sehr gering. Die LD 50 an der Maus beträgt 280 mg/kg, d.h. dass das Psilocybin in diesem Test 2,5 mal weniger toxisch ist als Meskalin, bei einer etwa 50-mal höheren psychotomimetischen Wirksamkeit am Menschen.

#### **Die chemische Abwandlung des Psilocybins. Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen**

Wie schon hervorgehoben wurde, ist die in der 4-Stellung des Indolsystems sitzende Hydroxylgruppe das besondere strukturelle Merkmal des Psilocybins und des Psilocins. In allen bisher bekannten natürlichen Tryptaminderivaten, wie z.B. im Serotonin oder in dem mit dem Psilocin stellungsisomeren Bufotenin, ebenso in der grossen Zahl der am Benzolring eine Sauerstoff-Funktion tragenden Indolalkaloide, befinden sich freie oder substituierte Hydroxylgruppen stets in der 5-, 6- oder 7-Stellung. Es schien uns deshalb ein lohnendes Ziel, die Frage abzuklären, wieweit die besonderen pharmakologischen Eigenschaften und vor allem die psychotomimetische Wirksamkeit der beiden Pflanzwirkstoffe mit der erwähnten strukturellen Eigenheit zusammenhängen.

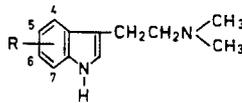
Zu diesem Zweck wurde das Molekül des Psilocybins in verschiedenen Richtungen chemisch abgewandelt.<sup>44</sup> Als erstes stellten wir die mit dem Psilocin und Psilocybin stellungsisomeren 5-, 6- und 7-Hydroxy-, bezw. Phosphoryloxy-N,N-dimethyltryptamine her (s. Tab. 4). Zweitens wurde die Dimethylamino-Seitenkette variiert, wobei die Hydroxylgruppe in der 4- oder in der 5-Stellung plazierte war (s. Tab. 5). Drittens substituierte man den Indolstickstoff mit der Methyl- oder Benzyl-Gruppe (s. Tab. 6). Schliesslich wurden viertens in der 4-Stellung die Hydroxy-, bezw. Phosphoryloxy-Gruppe durch andere Reste ersetzt (s. Tab. 7).

Die Prüfung einer ausgewählten Anzahl Abwandlungsprodukte auf ihre psychische Wirksamkeit am Mensch, die vor allem interessiert, ist erst im

Gang. Inzwischen konnten aber schon 30 bis 40 verschiedene Tryptamin-Derivate pharmakologisch untersucht werden. Dabei wurden vorzüglich solcherart pharmakologische Tests herangezogen, von denen am ehesten ein Zusammenhang mit der psychotropen Wirksamkeit erwartet werden kann, also Tests am lebenden Tier, an denen das Zentralnervensystem beteiligt ist.

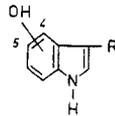
Besondere Aufmerksamkeit fand daher der Befund, dass Psilocybin, gleich wie LSD, die Empfindlichkeit spinaler Reflexe erhöht, was nicht nur im Tierversuch,<sup>43</sup> sondern auch am Menschen verifiziert werden konnte.<sup>40, 45, 46</sup> Die Prüfung des Einflusses von Psilocybin und seinen Abwandlungsprodukten auf den Patellarsehnen-Reflex (PSR) an der Spinal-Katze erwies sich tatsächlich als gutes Kriterium für die pharmakologische Differenzierung dieser Verbindungen.<sup>43, 47</sup> In den erwähnten Tabellen 4 bis 7 wird daher zur

TABELLE 4.



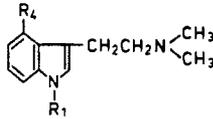
R	4	5	6	7
—OH	↑ 5—10 γ (Psilocin)	↓ 20—50 γ (Bufotenin)	keine Wirkung	keine Wirkung
—OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	↑ 5—10 γ (Psilocybin)	↓ >50 γ	keine Wirkung	keine Wirkung

TABELLE 5.



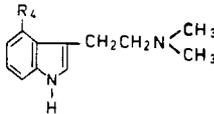
R	OH in 4-Stellung	OH in 5-Stellung
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	↓ 20—50 γ	↓ 5—10 γ (Serotonin)
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>	↓ 20—50 γ	—
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	↑ 5—10 γ (Psilocin)	↓ 20—50 γ (Bufotenin)
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	↑ 20—50 γ	—
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	↑ 20—50 γ	—
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> · NC <sub>5</sub> H <sub>10</sub>	↑ 20—50 γ	↓ >50 γ
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )NH <sub>2</sub>	↑ >50 γ	↓ 10—20 γ
CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	↑ >50 γ	↓ 20—50 γ
CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	—	↓ >50 γ
CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	keine Wirkung	—
CH(OH)CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	↑ >50 γ	—

TABELLE 6.



R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	Wirkung auf PSR
CH <sub>3</sub>	OPO <sub>3</sub> H <sub>2</sub>	keine Wirkung
CH <sub>3</sub>	OH	↑ 20—50 γ
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OH	keine Wirkung

TABELLE 7.



R <sub>4</sub>	Wirkung auf PSR
Br	↑ < 50 γ
Cl	keine Wirkung
CH <sub>3</sub>	↑↓ 20—50 γ
OCH <sub>3</sub>	↑↓ 20—50 γ
OSO <sub>3</sub> H	keine Wirkung
OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	↑ 20—50 γ
OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	↑ 5—10 γ
OCONHCH <sub>3</sub>	↑ > 50 γ
OSO <sub>2</sub> · C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · CH <sub>3</sub>	keine Wirkung

Charakterisierung der pharmakologischen Wirkung der aufgeführten Derivate dieser Test verwendet. Psilocybin und Psilocin bewirken schon in Dosen von 5—10 µg/kg eine Verstärkung des Reflexes, während z.B. Serotonin ebenfalls in diesen minimalen Dosen den Reflex abschwächt. In den Tabellen bedeutet ein aufwärts gerichteter Pfeil Förderung des Reflexes, ein abwärts gerichteter Pfeil Abschwächung.

Als Resultat dieser Untersuchung über Struktur-Wirkungs-Beziehungen lässt sich aus den Tabellen 4 bis 7 ablesen, dass die fördernde Wirkung auf spinale Reflexe auf die Tryptamin-Derivate beschränkt ist, welche die Hydroxyl-Funktion in der 4-Stellung tragen. Der Bau der Tryptamin-Seitenkette ist für das Zustandekommen eines positiven Effektes ebenfalls von Bedeutung. Der Dimethylamino-äthyl-Rest ergibt eine optimale Wirkung, während z.B. das 4-Hydroxy-tryptamin, in dem der Stickstoff der Seitenkette unmethyliert ist, sogar reflexhemmend wirkt. Substitution in der 1-Stellung

hat ebenfalls Abschwächung oder Umkehr des Effektes zur Folge. Beim Ersatz der 4-Hydroxy-, bzw. Phosphoryloxy-Gruppe, durch andere Reste wurde einzig im Benzoyloxy-Derivat eine Verbindung gefunden, die gleich stark reflexfördernd wirkt wie die natürlichen psychotropen Pilzstoffe.

Das noch ausstehende Ergebnis der Prüfung am Menschen auf psychische Wirksamkeit von Abwandlungsprodukten der natürlichen Pilzwirkstoffe wird zeigen, ob die Förderung spinaler Reflexe, als Ausdruck eines ergotropen Erregungssyndroms, parallel geht mit der psychischen Wirksamkeit, wie das beim LSD gezeigt werden konnte.

### Vergleichende Betrachtungen über den chemischen Bau der Psychotomimetica

Überblickt man die Strukturformeln der Psychotomimetica natürlicher Provenienz, soweit diese heute bekannt sind (s. Fig. 8), dann sieht man, dass es mit Ausnahme der Stickstoff-freien Haschisch-Wirkstoffe und des Meskalins durchwegs Indol-Derivate, oder noch enger gefasst, Tryptamin-Derivate sind. Aber auch das Meskalin weist in seinem Aufbau eine gewisse Verwandtschaft mit der Indolstruktur auf; und es scheint nicht ganz ausgeschlossen, dass Meskalin im Organismus zu einem sehr kleinen Teil in ein Indolderivat umgewandelt wird, und dass dieses dann der eigentliche Wirkstoff wäre.

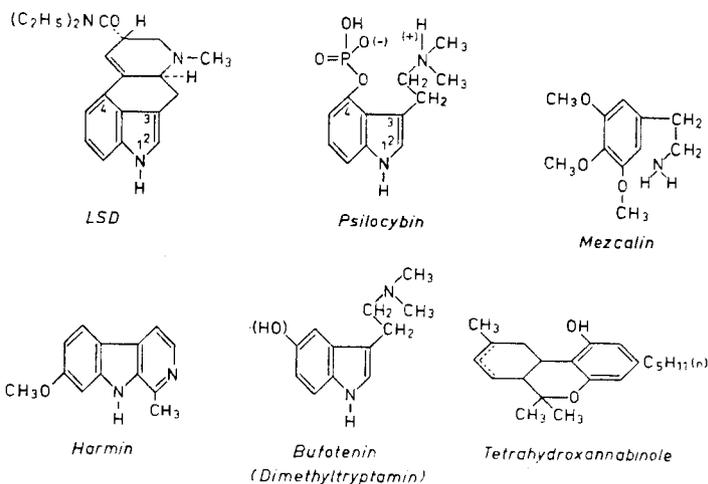


Fig. 8. Strukturformeln verschiedener Psychotomimetica.

Es dürfte nun kaum nur ein Zufall sein, dass die meisten Psychotomimetica mit dem neurohumoralen Faktor Serotonin chemisch verwandt sind. Serotonin (5-Hydroxy-tryptamin), das einer der Schwerpunkte der biochemischen Forschung der Gegenwart bildet, ist im Warmblüterorganismus weitverbreitet. Man findet es im Gehirn angereichert, wo es im Chemismus zentralnervöser Vorgänge eine Rolle spielt.<sup>48</sup> Die strukturelle Verwandtschaft der psychotomime-

*tischen Wirkstoffe mit dem für zentralnervöse Funktionen essentiellen Wirkstoff, dem Serotonin, die alle als Tryptaminderivate gekennzeichnet sind, scheint darauf hinzuweisen, dass gewisse Indolstrukturen für die Biochemie psychischer Funktionen von Bedeutung sind. Die biochemische Ergründung des Zusammenhanges zwischen endogenem Indolstoffwechsel und den Psychotomimetica mit Indolstruktur dürfte daher ein lohnendes Ziel psycho-pharmakologischer Forschung sein.*

Innerhalb der Gruppe der Psychotomimetica, die den Tryptaminrest enthalten, lässt die vergleichende Betrachtung der chemischen Strukturen eine besonders nahe strukturelle Verwandtschaft zwischen dem LSD und dem Psilocybin erkennen, insofern als es sich bei beiden Verbindungen um in 4-Stellung substituierte Indolderivate handelt. Die Wirkstoffe aus den mexikanischen Zauberpilzen und die Wirkstoffe aus dem Mutterkornpilz, die Mutterkornalkaloide, von denen sich das LSD ableitet, sind die einzigen bis heute in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen mit substituierter 4-Stellung. Wieweit dieses besondere gemeinsame Strukturmerkmal die hohe spezifische psychotomimetische Wirksamkeit des LSD und des Psilocybins bedingt, wird die weitere Forschung zeigen. Ein erster Beitrag zur Beantwortung dieser Frage ist die im vorangegangenen Abschnitt besprochene Untersuchung über Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Gruppe der Psilocybin-Abwandlungsprodukte, bei der sich zeigte, dass tatsächlich nur in der 4-Stellung substituierte Derivate monosynaptische Spinalreflexe zu fördern vermögen.

### *Die Verwendung der Psychotomimetica in der experimentellen und in der praktischen Psychiatrie*

Die Psychotomimetica haben sich als wertvolle Werkzeuge in der experimentellen Neurologie und Psychiatrie erwiesen. Die Ähnlichkeit des Wirkungsbildes von psychotomimetischen Substanzen mit Symptomen von gewissen Geisteskrankheiten führte zur Bildung des Begriffes der »Modellpsychose«. Solche Modellpsychosen dienen zur experimentellen Erforschung der biochemischen Vorgänge bei geistigen Störungen. Vor allem seit der Entdeckung des LSD hat diese Arbeitsrichtung eine eindrucksvolle Entwicklung zu verzeichnen.

Während die Psychotomimetica schon seit längerer Zeit als wertvolle Hilfsmittel in der experimentellen Psychiatrie allgemein anerkannt sind, beginnt sich ihre therapeutische Anwendung erst in den letzten Jahren auf breiterer Basis durchzusetzen. Der Einsatz in der Therapie scheint vor allem im Sinne eines medikamentösen Adjuvans in der Psychotherapie erfolgversprechend. Als Pioniere der therapeutischen Anwendung von Psychotomimetica, besonders des LSD, das unter der Bezeichnung »Delysid« in die Therapie eingeführt wurde, verdienen in erster Linie A. K. Busch und W. C. Johnson, sowie H. A. Abramson in U.S.A., R. A. Sandison in England und W. Frederking in Deutschland genannt zu werden. Heute liegen bereits eine ansehnliche Zahl von Veröffentlichungen vor, die den Wert des Delysid als medikamentöses Hilfsmittel in der Psychotherapie betonen. Gleich günstige Ergebnisse werden nun auch bei der entsprechenden Anwendung des Psilocybins gemeldet.<sup>49</sup>

Worauf beruht nun die Anwendung dieser Stoffe als Hilfsmittel in der Psychotherapie? Es sind vor allem zwei Wirkungen, die hier wertvoll sind:

Erstens ihre Fähigkeit durch die Erschütterung und Umwandlung des angewöhnten Weltbildes den Patienten aus seiner autistischen Fixierung und Isolierung zu lösen. Als Folge dieser geistigen Auflockerung finden Patienten, die kaum mehr ansprechbar waren, wieder den Kontakt mit dem Arzt.

Zweitens die Reaktivierung vergessener oder verdrängter Bewusstseinsinhalte. Sogar Erlebnisse, die in der allerfrühesten Kindheit zurückliegen, können unter der Wirkung dieser Stoffe wieder lebendig ins Bewusstsein treten. Das ist für den Erfolg der psychotherapeutischen Behandlung von grösster Bedeutung, besonders wenn es sich um Erlebnisse handelt, die zu psychischen Traumen geführt haben.

Mit der Entdeckung hochwirksamer Psychotomimetica, wie des LSD einerseits und der sog. Tranquillizer, wie Reserpin, Chlorpromazin, usw. andererseits, sind neuartige Möglichkeiten der pharmakologischen Beeinflussung psychischer Bereiche geschaffen worden, die zur Schaffung des Begriffes »Psychopharmakologie« geführt haben. Der Einsatz der Psychotomimetica und der Tranquillizer in der Therapie beruht auf entgegengesetzten Wirkungen. Während die Tranquillizer, wie ihr Name sagt, beruhigen und einen Konflikt eher zudecken, wird ein psychisches Trauma durch die Psychotomimetica aufgedeckt, aktiviert und bewusst gemacht. Damit wird die Voraussetzung für eine Heilung durch die psychotherapeutische Behandlung geschaffen.

So tief angreifende und in ihren Wirkungen kaum vorausberechenbare Stoffe wie es die Psychotomimetica sind, dürfen vom Patienten nicht unbeaufsichtigt genommen werden. Das wäre meistens nutzlos, oft sogar gefährlich. In der Hand des fähigen, erfahrenen Psychotherapeuten aber sind diese Stoffe neuartige medikamentöse Hilfsmittel, die dem Arzt objektiv das Erkennen der Konflikte erleichtern und beim Kranken subjektiv die Selbsterkenntnis und die Einsicht in seine Leiden fördern können, und die in diesem Sinne zurecht die Bezeichnung Psychopharmaka verdienen.

### Literatur-Verzeichnis

1. Späth, E., *Monatsh. Chemie* **40**, 129 (1919).
- 2, 3. Es können hier nur zwei Standardwerke und eine zusammenfassende Studie zitiert werden, von denen der Zugang zur Originalliteratur gefunden werden kann.  
Beringer, K., »Der Meskalin-Rausch«. Springer-Verlag, Berlin, 1927; Slotkin, J. S., *Trans. Am. Phil. Soc.* **42**, 563 (1952); La Barre, W., »Twenty years of Peyotl studies«, *Current Anthropology* **1**, 45 (1960).
4. Huxley, A., »The doors of perception«. Chatto and Windus, London, 1954; mit einer Fortsetzung. »Heaven and Hell«, im gleichen Verlag, London, 1956.
5. Nähere Angaben z.B. bei Lewin, L., »Phantastica«, S. 148 ff. 2. Aufl., Stilke, G., Berlin, 1927.
6. Loewe, S., *Arch. expil. Pathol. Pharmacol.* **211**, 175 (1950).
7. Henry, Th. A., »The plant alkaloids«, 4. Aufl. J.u.A. Churchill Ltd., London (1949), p. 488 ff.
8. Schultes, R. E., *Botanical Leaflets*, Harvard Univ. **18**, 1—56 (1957).
9. Stromberg, V. L., *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1707 (1954); Fish, M. S. *et al.*, *ibid.* **77**, 5892 (1955).
10. Zitat<sup>6</sup> S. 284 ff.
11. Reko, V. A., »Magische Gifte«, S. 1—16, 3. Aufl., F. Enke Verlag, Stuttgart, 1949.

12. Santesson, C. G., *Ethnological Studies* 4, Göteborg 1937.
13. Wieland, Th., Motzel, W., u. Merz, H., *Liebigs Ann. Chem.* **581**, 10 (1953).
14. Eugster, C. H., *Rev. Mycol (Paris)* **24**, 369 (1959).
15. Abood, L. G., Ostfeld, A. M. und Biel, J., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med* **97**, 483 (1958).
16. Stoll, A. und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta* **26**, 944 (1943).
17. Die Geschichte des LSD 25. *Triangel (SANDOZ-Zeitschrift f. med. Wissenschaft)* **2**, 117 (1955); Hofmann, A., *Acta Physiol. Pharmacol. Neerland.* **8**, 240 (1959).
18. Stoll, W. A., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* **60**, 279 (1947).
19. Rothlin, E. und Cerletti, A., in Cholden, L., «LSD and mescaline in experimental psychiatry», S. 1—7. Grune and Stratton, New York-London, 1956.
20. Stoll, A., Rothlin, E., Rutschmann, J. u. Schalch, W. R., *Experientia* **11**, 396 (1955). Boyd, E. S., *Arch. Intern. Pharmacodynamie* **120**, 292 (1959).
21. Rothlin, E., Cerletti, A., Konzett, H., Schalch, W. R., Taeschler, M., *Experientia* **12**, 154 (1956).
22. Stoll, A. und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta* **38**, 421 (1955).
23. Stoll, A. und Schlientz, W., *Helv. Chim. Acta* **38**, 585 (1955).
24. Troxler, F. und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta* **40**, 1706, 1721, 2160 (1957).
25. Cerletti, A., *Neuropsychopharmacology*, S. 117—123. (Eds. P. B. Bradley, P. Deniker, C. Radouco-Thomas) Elsevier Publ. Co., 1959.
26. Isbell, H., Miner, E. J. und Logan, C. R., *Psychopharmacol.* **1**, 20 (1959).
27. Hofmann, A., «Relationship between spatial arrangement and mental effects» in Rinkel, M. and Denber, H. C. E., *Chemical concepts of psychosis*, Mc Dowell-Obo-lensky, New York, 1958.
28. Ausführliche geschichtliche Quellenangaben findet man in der bibliophil ausgestatteten Monographie von Heim, R. und Wasson, R. G., «Les champignons hallucinogènes du Mexique». Ed. du Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, 1958, in der durch weitere Mitarbeiter (A. Hofmann, A. Brack, H. Kobel, R. Cailleux, A. Frey, H. Ott, Th. Petrzilka, F. Troxler, A. Cerletti, J. Delay, P. Pichot, T. Lemperière, P. Nicolas-Charles und A. M. Quéting) über Züchtung, Chemie, Pharmakologie und Klinik zusammenfassend berichtet wird.
29. Santesson, C. G., *Arch. Botan.* **28 A**, Nr. 12 (1939).
30. In dem zweibändigen nur in kleiner Auflage erschienenen Werk der genannten Autoren über ihre vielseitigen ethnomykologischen Studien «Mushrooms, Russia and History» (Pantheon Books, New York (1957)) findet sich auch ein Kapitel über die mexikanischen Zauberpilze.
31. Heim, R., *Compt. Rend. hebd. Séances Acad.Sci.* **242**, 965, 1389 (1956); **244**, 695 (1957) *Rev. Mycol.* **22**, 58, 183, 300 (1957); **23**, 119 (1958); Heim, R., und Cailleux, R., *ibid.* **23**, 352 (1958).
32. Heim, R., *Compt. rend. hebd. Séances Acad. Sci* **242**, 965 (1956); **245**, 597, 1761 (1957); Heim, R., und Cailleux, R., *ibid.* **244**, 3109 (1957).
33. Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Hofmann, A., und Cailleux, R., *Compt. Rend. hebd. Séances Acad.Sci.* **246**, 1346 (1958).
34. Hofmann, A., Heim, R., Brack, A. und Kobel, H., *Experientia* **14**, 107 (1958).
35. Heim, R., und Hofmann, A., *Compt. Rend. hebd. Séances Acad.Sci* **247**, 557 (1958).
36. Hofmann, A., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, Th. und Troxler, F., *Experientia*, **14**, 397 (1958).
37. Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, Th., und Troxler, F., *Helv. Chim. Acta* **42**, 1557 (1959).
38. Stoll, A., Troxler, F., Peyer, J., und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta* **38**, 1452 (1955).
39. Gnirss, F., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiatr.* **84**, 346 (1959); Rümmele, W. *ibid.* **84**, 348 (1959).
40. Delay, J., Pichot, P., Lemperière, T., und Nicolas-Charles, P., *Compt. rend. hebd. Séances Acad. Sci* **247**, 1235 (1958); Delay, J., Pichot, P., Lemperière, T., Nicolas-Charles, P., und Quéting, A.-M., *Ann. méd.-psychol.* **117**, 891 (1959).
41. Weidmann, H., Taeschler, M., und Konzett, H., *Experientia*, **14**, 378 (1958).
42. Monnier, M., *Experientia* **15**, 321 (1959).
43. Weidmann, H., und Cerletti, A., *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **17**, C46—C48 (1959).
44. Troxler, F., Seemann, F., und Hofmann, A., *Helv. Chim. Acta* **42**, 2073 (1959).
45. Isbell, H., Belleville, R. E., Fraser, H. F., Wikler, A., und Logan, C. R. *Arch. Neurol. Psychiatr.* (Chicago) **76**, 468 (1956).

46. Isbell, H., *Psychopharmacologia* **1**, 29 (1959).
47. Weidmann, H., und Cerletti, A., *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* **18**, 174 (1960).
48. Uebersicht über den heutigen Stand der Serotonin-Forschung: Cerletti, A., *Helv. Med. Acta* **25**, 330 (1958).
49. Delay, J., Pichot, P., und Lemperière, T., *Presse méd.* **67**, 1811 (1959).
50. Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind die Wirkstoffe isoliert worden. Es handelt sich um Lysergsäure-Derivate. Vorläufige Mitteilung: Hofmann, A., Tschertter, H., *Experientia* **XVI/9**, 414 (1960).