

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Basel  
(Direktor: Prof. Dr. J. E. Staehelin)  
und der Psychiatrischen Universitätsklinik Bern  
(Direktor: Prof. Dr. M. Müller)

## Chemische Struktur und Psychose bei Lysergsäure-Derivaten \*

Von *Hugo Solms*

### I

Die wissenschaftliche Erforschung der Wirkung von Giften und Heilmitteln auf die menschliche Psyche fusst auf den grundlegenden Arbeiten *Kraepelins*, dem Begründer der *Pharmakopsychologie*. Die damals florierende Bewusstseins- und Leistungspsychologie war noch bemüht, auch unter Zuhilfenahme pharmakopsychologischer Methodik umschriebene psychische Einzelfunktionen isolierend erfassen, objektivieren, ja sozusagen messen zu können; eine Hoffnung, die man angesichts der Einsicht in die nicht aufspaltbare Ganzheit seelischen Geschehens seither längst aufgegeben hat.

In dem Mass, als es nun in den letzten Jahrzehnten gelang, die am Beispiel der Neurosen gewonnenen tiefenpsychologischen, psychoanalytischen Erkenntnisse für die klinische Psy-

---

\* Nach einem anlässlich der 72. Wanderversammlung südwestdeutscher Neurologen und Psychiater am 26. Mai 1956 in Baden-Baden gehaltenen Referat.

chiarie, speziell für das Verständnis psychotischen Erlebens, fruchtbar zu machen, wuchs auch das Interesse an den durch gewisse *Rauschgifte asiatischer, afrikanischer oder mittel-amerikanischer Provenienz* bei Gesunden künstlich erzeugbaren Geistesstörungen. Toxische Rausche, wie sie zum Beispiel *Haschisch, Meskalin* und viele andere, chemisch sehr verschiedenartige Stoffe auszulösen vermögen, haben mit akuten schizophrenen Zuständen zweifellos gewisse psychopathologische Aehnlichkeiten. So können bei ihnen u. a. Störungen der Persönlichkeit (Entfremdungs- und Spaltungs-erlebnisse, wahnhaft gefärbte Einstellungen zur Umgebung), Lockerung des Gedankenganges, Veränderungen des Antriebes und der Grundstimmung im Sinne der Dysphorie, Depression, Apathie und Euphorie sowie vor allem als eindrucklichstes Phänomen mannigfaltige Wahrnehmungsstörungen des Gesichtssinnes, und zwar Illusionen, Pseudohalluzinationen, vielleicht sogar auch einmal Halluzinationen auftreten. Man bezeichnet daher diejenigen psychotoxischen Pharmaka, die besonders leicht optische Trugwahrnehmungen provozieren, wie Kokain, Haschisch, Meskalin u. a. m., als *Phantastica* oder mit einem nicht ganz glücklichen Terminus auch als *Halluzinogene*. Selbstversuche mit derartigen Rauschgiften sind für den Psychiater von grossem Wert, eröffnen sie ihm doch einen unmittelbaren Zugang zur Welt psychotischen Erlebens, die wiederum gewisse Beziehungen zum archaischen Denken und zum Weltbezug der Primitiven aufweisen kann.

Einer genaueren Beobachtung erschliessen sich aber doch unverkennbare psychopathologische Unterschiede zwischen dem akut schizophrenen Prozess und dem pharmakotoxischen Rauschzustand, und zwar sowohl verhaltensmässige und erscheinungsbildliche als auch hinsichtlich der subjektiven Erlebnisweise. Zudem lassen sich bei letzterem so gut wie immer Bewusstseinsveränderungen, oft deliriös gefärbter Art, und diskrete mnestiche Störungen nachweisen. Allerdings ist die klinische Unterscheidung zwischen akuten toxischen und schizophrenen Bildern auch für den Erfahrenen nicht immer einfach. Werden nun aber toxische Psychosen zu chronischen Zuständen, so sind diese organischen Demenzen symptomatologisch sehr klar abtrennbar von schizophrenen Dauerschädigungen, sog. schizophrenen Demenzen. Durch Rauschgifte hervorgerufene toxische Psychosen sind eben keine Schizo-

phrenien. Sie lassen sich zwanglos in den — allerdings weitgespannten — Rahmen des akuten exogenen Reaktionstypus *Bonhoeffers* einordnen.

Trotzdem hat die Beschäftigung mit den künstlichen Psychosen, ihrer Psychopathologie, ihrem somatischen Substrat sowie mit den sie auslösenden und hemmenden chemischen Stoffen in letzter Zeit eine Fülle von Problemstellungen aufgeworfen, die heute im Rahmen der sog. *experimentellen Psychopathologie*, der *Pharmakopsychopathologie* oder *Pharmakopsychiatrie* bearbeitet werden. Dazu gehören auch grundlegende Fragen der klinischen Psychiatrie, wie etwa die nach der Spezifität psychotoxischer Wirkungen. Die Existenz einer eigentlichen Giftspezifität bei exogenen Psychosen wird bestritten, da sich alle psychotoxischen Syndrome den von *Bonhoeffer* aufgestellten Reaktionstypen zuordnen lassen. Aber innerhalb derselben hat man es doch immer wieder mit ercheinungsbildlichen Verschiedenheiten zu tun, die weder mit der Artung der individuellen Persönlichkeit und ihrem lebensgeschichtlichen Entwicklungsgang noch mit der Aktualsituation vor oder während der Psychose etwas zu tun haben.

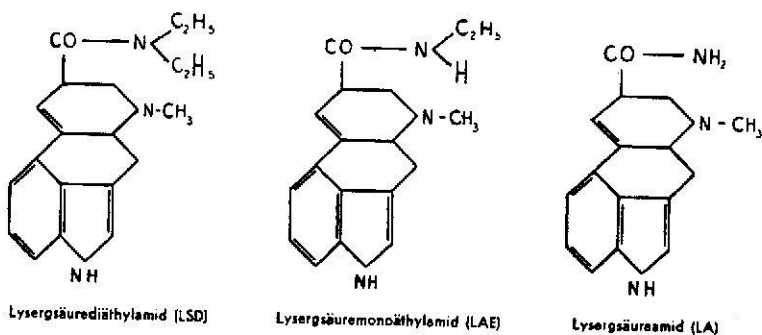
## II

Anlässlich von kürzlich durchgeführten vergleichenden Untersuchungen über eine eventuelle therapeutische Eignung von halbsynthetischen psychotoxischen Mutterkornabkömmlingen, die mit dem 1947 erstmals von *W. A. Stoll* pharmakopsychiatrisch analysierten *Lysergsäurediäthylamid* (LSD 25), einem hochwirksamen «Phantasticum», *chemisch sehr nahe verwandt* sind und auch exogene bzw. toxische Psychosen auslösen, fiel uns auf, dass zwischen den Wirkungen dieser Substanzen trotz ihrer chemischen Aehnlichkeit interessante psychopathologische Unterschiede bestehen, die sich weder aus der psychischen Konstitution, der Lebensgeschichte und der Persönlichkeitsstruktur der Probanden noch aus der Untersuchungssituation herleiten liessen.

Es stellte sich uns daher die Frage nach *eventuellen Beziehungen zwischen chemischer Struktur des psychotropen Stoffes einerseits und gewissen symptomatologischen Zügen der von ihm ausgelösten Psychose andererseits*. An unserem praktischen Beispiel lässt sich auch das kürzlich erst wieder

von Conrad aufgeworfene Problem der *formalen Relationen* bei den exogenen Reaktionstypen diskutieren; d. h. von welchen Faktoren es abhängt, ob zum Beispiel die Halluzinose oder die mnestiche Störung oder die Bewusstseinsveränderung im Vordergrund des Erscheinungsbildes stehen.

Die erste hier zu erörternde Substanz ist *Lysergsäurediäthylamid* (LSD 25) oder «Delysid», das als Halluzinogen heute allgemein bekannt ist, die zweite ist *Lysergsäuremonoäthylamid* (LAE 32) und das dritte Pharmakon ist *Lysergsäureamid* (LA 111). Die beiden letzteren wurden kürzlich erstmals pharmakopsychiatrisch von uns untersucht.\*



Aus den angegebenen Strukturformeln der drei Pharmaka geht hervor, dass sie sich nur in der Seitenkette unterscheiden. Bei LSD sitzen zwei Aethylgruppen am Amidstickstoff, bei LAE nur eine, und bei LA ist er überhaupt nicht substituiert.

Im folgenden werden die Wirkungen dieser drei Substanzen an Geistesgesunden kurz geschildert, um sie dann untereinander zu vergleichen:

Aus Platzgründen ist es nicht möglich, die für alle Probanden einheitliche Versuchsanordnung zu beschreiben. Dies soll an anderer Stelle geschehen. Für die LAE- und LA-Untersuchungen standen uns 14 Probanden zur Verfügung, vorwiegend Mediziner und Chemiker, die zusammen 32 verschieden hoch dosierte Rausche durch-

\* Herrn Prof. E. Rothlin, Direktor des pharmakologischen Laboratoriums der Sandoz AG, Basel, sei für die freundliche Ueberlassung der Substanzen herzlich gedankt.

machten. Die LAE- und LA-Probandengruppe wies jede unter sich so viele psychopathologische Gemeinsamkeiten auf, dass wir uns angesichts der gebotenen Rücksichtnahme und der verständlichen Schwierigkeiten bei der Durchführung von Rauschversuchen nicht für berechtigt hielten, die gleichen Probanden auch noch mit zahlreichen LSD-Versuchen zu belasten. Wir verglichen unsere LAE- und LA-Ergebnisse mit den Resultaten der gut analysierten Serien von LSD-Räuschen *Stolls* und *Weyls*. Für unsere Vergleiche werden wir daher nur die symptomatologischen Gemeinsamkeiten innerhalb einer mit dem gleichen Pharmakon getesteten Gruppe verwenden und uns auch dann noch grösster Zurückhaltung befleissigen müssen.

1. Die Symptomatologie des bereits mit nur etwa 25 bis 100 Gamma per os oder i. v. auslösbaren *Lysergsäurediäthylamid-Rausches* ist derart vielgestaltig, dass sie hier nicht erschöpfend dargestellt werden kann. Als eindrucklichstes Merkmal weist sie *optische Wahrnehmungsstörungen* auf, und zwar Verkennungen der Perspektive, der Grössenordnung der Objekte, bewegte Verzerrungen der Gegenstände, Störungen des Farben- und Raumerlebens, ausserdem farbige und bewegte *Illusionen*, *Pseudohalluzinationen*, gelegentlich wohl auch echte *Halluzinationen* (optische Wahrnehmungsstörungen in 78 bis 56 % der Rausche auf Grund der Versuchsserien von *Stoll* und *Weyl*). Viel seltener sind die meist nur geringfügigen Störungen der akustischen, gustatorischen und taktilen Wahrnehmung. Alterationen der Tiefensensibilität und des Körperschemas werden dagegen in fast allen Fällen festgestellt. Ausserdem bestehen oft leichte Denkstörungen und ein alteriertes Zeitgefühl. Das Bewusstsein ist leicht traumhaft verändert; die häufig zu konstatierende Benommenheit ist meist nur schwach ausgeprägt. Die Selbstbeobachtung ist erhalten. Eindrucklich sind auch Persönlichkeitsstörungen (wie Depersonalisationsgefühle, Spaltungserlebnisse) sowie Veränderungen des Antriebes und des Willenslebens. Die Grundstimmung ist vorwiegend auf die euphorische Seite verschoben, schlägt aber häufig in Depression um. Ausserdem treten, besonders vor Einsetzen der eigentlichen Psychose, neurovegetative Reizerscheinungen auf.

Hier folgt der Ausschnitt aus einer Selbstschilderung, die eine Versuchsperson auf dem Höhepunkt ihrer LSD-Halluzinose gab:

«Abgesehen davon, dass sich der ganze Raum unaufhörlich bewegte, die Wände sich wie Kissen wölbten, sah ich eine Fülle von schönen Bildern auf den Wänden. Teils waren sie gelb in Gelbgrau (Farbe der Wand), teils bunt konturiert. Ich sah zuerst orientalische Skulpturen, zum Beispiel Tiere und Buddhas. Etwas später kamen Gemälde etwa im Stile Grünewalds und Dürers. Ich konnte jede Einzelheit darauf deutlich erkennen: Burgen, Flüsse, Berge, Menschen... Als ich einmal zur Decke schaute, merkte ich, dass die Lampe wie ein bunt schillerndes Auge eines Meerestieres aussah...»

Bei niedrigen Dosen LSD stehen die neurovegetativen Reizsymptome im Vordergrund, bei hohen Dosen dagegen beherrschen die «Halluzinose» und die Faszination durch die neuartigen seelischen Erlebnisse das Bild. Die Symptomatik setzt bekanntlich etwa eine halbe Stunde nach der Medikation ein, ist während etwa 4 Stunden deutlich ausgeprägt und spätestens nach 8 Stunden abgeklungen.

2. Die wirksamen Dosen von *Lysergsäuremonoäthylamid* (LAE) betragen etwa das Zehnfache der von LSD benötigten Mengen. Es fällt auf, dass es mit LAE schwieriger ist, optische Illusionen und Pseudohalluzinationen zu erzeugen als mit LSD, auch wenn man die grossen Unterschiede in den erforderlichen wirksamen Mengen bei beiden Pharmaka in Betracht zieht.

a) *Kleine LAE-Quantitäten* bewirken die gleichen neurovegetativen Störungen wie entsprechend kleine LSD-Dosen.

b) Wird LAE *in einem mittleren Dosisbereich* (um 0,5 mg per injectionem) verabfolgt, so dominieren nicht die optischen Wahrnehmungsstörungen im Erscheinungsbild, sondern in dem wellenförmigen An- und Abschwellen der Rauschsymptomatik herrschen (in 64 % der Psychosen) immer wieder Phasen mit ausgesprochener *Abulie, Apathie, Indifferenz, Dahindösen* und «*Gedankenleere*» vor, mit Veränderungsgefühl, Erschwerung des Kontaktes mit der Umwelt bei erhaltener Ansprechbarkeit und leichter Benommenheit, die aber doch stärker ausgeprägt ist als beim LSD. Schlaf trat dabei nie auf. Optische Wahrnehmungsstörungen wurden nur in 33 % der Fälle konstatiert. Sie entsprechen im Prinzip denen bei LSD, erscheinen aber nicht so intensiv und eindrücklich.

Einer unserer Probanden beschrieb den lethargischen Zustand folgendermassen: «Ein Zustand der völligen Euphorie, des Wohls, alles scheint sich in der Ferne aufzulösen, alles wird einem

gleichgültig; es besteht völlige Indifferenz und Unfähigkeit, zu denken oder sich an Vergangenes zu erinnern. Die Willenskraft schwindet und reagiert nicht mehr wie gewohnt... . Andere wieder empfanden diesen Zustand des Ausgeliefertseins und der Wehrlosigkeit als unangenehm und bedrückend.

c) Mit zunehmender LAE-Dosierung (etwa 0,75 bis 1,0 mg und mehr per injectionem) tritt das lethargisch-apathe Syndrom häufiger und intensiver auf (nämlich in 83 % der Rausche); das gleiche gilt für die Bewusstseinstörung und die optischen Illusionen (jetzt in 66,5 % der Psychosen); ja gelegentlich können die letzteren dann, zumindest zeitweise, das Bild beherrschen, so dass man genau die gleiche Symptomatik vor sich hat wie beim LSD («Halluzinose» im Vordergrund).

Diesen erscheinungsbildlich und erlebnismässig dem LSD-Rausch gleichartigen Zustand schilderte uns ein Proband wie folgt:

Er sah viele freundliche Löwenköpfe, weiss gefiederte Vögel, viele Männer mit Zylindern, Spinnennetze, Krieger mit Trompeten, viele Pelikane, viele farbige Pfauenfedern. Alles rollte sehr schnell, sehr wechselvoll und zusammenhanglos ab. Dabei registrierte er alles, was um ihn her vorging, akustisch sehr genau. Er befand sich wie in einem Nebeneinander von Realität und Traum. Von den «Bildern» war er fasziniert, gegenüber seiner realen Umwelt verhielt er sich aber leicht indifferent. Die Symptomatik schwoll dauernd wellenförmig an und ab. Während derselben verspürte er ein Zittern in seiner Kaumuskulatur.

Es bestehen also keine prinzipiellen Unterschiede zwischen der LSD- und der LAE-Wirkung. Beide Pharmaka können die gleichartigen Symptome hervorrufen. Aber gesamthaft betrachtet tritt bei LAE Lethargie, Indifferenz, Dösen, Apathie und Abulie viel häufiger als bei LSD auf, zudem ist die Bewusstseinstörung nicht so geringfügig wie bei LSD, und schliesslich werden die bei mittleren LAE-Dosen nicht sonderlich auffälligen halluzinotischen Phänomene erst bei höheren Giftquantitäten so intensiv, eindrucklich und häufig wie bei LSD.

3. Die wirksamen Dosen von *Lysergsäureamid* (LA 111) sind die gleichen wie bei LAE. Auch dieser Körper ruft die gleichen neurovegetativen Reizerscheinungen hervor wie seine

Schwestersubstanzen. Doch ist die LA-Wirkung noch ausgesprochenener, als es bei LAE der Fall ist, charakterisiert durch *Antriebsschwäche, Indifferenz, Schlafbedürfnis, bis schliesslich die zunehmende Bewusstseinstrübung* etwa nach  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde in einen *erweckbaren Schlaf* übergeht, der etwa 2 Stunden anhalten kann. Bei Steigerung der LA-Mengen konnten nie sichere «halluzinotische» Erscheinungen festgestellt werden; es traten dann aber recht unangenehme neurovegetative Störungen auf, wie *Hypersalivation, Erbrechen, Schwindelgefühl und Durchfall*, gelegentlich mit *depressiv-gereizter Verstimmung*, womit die Toleranzgrenze erreicht war.

Bei einem mittelstark dosierten Selbstversuch trat nach 30 Minuten zunehmende Leistungsabnahme, nach 40 Minuten Gähnen, Lahmwerden der Glieder, Gefühl des Versinkens in Nichts auf, mit *Konzentrationsschwäche und imperativem Schlafbedürfnis*, worauf sich — am Tage! — ein dreistündiger Schlaf anschloss.

### III

Angesichts der gebotenen Vorsicht und Zurückhaltung in der Beurteilung der vorliegenden Befunde dürfen diese u. E. wohl doch wie folgt *zusammengefasst und interpretiert* werden: Bei Substitution von Aethylgruppen am Amidstickstoff des einfachen Lysergsäureamids scheint seine Wirksamkeit als «Halluzinogen» zuzunehmen, während umgekehrt bei Reduktion der am Amidstickstoff substituierten Aethylreste die «halluzinogenen» Potenzen abnehmen, d. h. die optische Sinnessphäre pharmakotoxisch weniger stark anspricht, dafür aber *Antriebsschwäche und Bewusstseinstrübung bis zur Schlafauslösung* zunehmen.

Ob nun die festgestellten psychopathologischen Differenzen zwischen den psychotoxischen Wirkungen von LSD, LAE und LA mit den strukturchemischen Unterschieden an der Seitenkette der drei Pharmaka *direkt* zusammenhängen, lässt sich natürlich durchaus nicht ohne weiteres entscheiden. Wir wissen ja nicht einmal, wie diese Lysergsäurederivate im menschlichen Organismus zur Wirkung kommen und wo sie genau angreifen. Es fragt sich, ob die psychotoxische Substanz überhaupt so zur Wirkung gelangt, wie sie einverleibt wird, oder ob die Psychose irgendwelchen Abbauprodukten des Lysergkörpers oder unter dessen Einfluss zur Wirkung gelangenden Metaboliten zuzu-



schreiben wäre. Es muss auch diskutiert werden, ob die verschiedene Wirkung dieser drei Pharmaka vielleicht nur mit differenten Resorptions-, Umsatz- und Ausscheidungsvorgängen zusammenhängt, oder ob dabei eventuell auch ein chronogener Faktor mitspielt, wonach etwa die eine Substanz schneller zur Wirkung gelangen und umgesetzt würde als die andere und auf diese Weise psychopathologische Unterschiede zustande kämen. Es liegt auch nahe, die Frage aufzuwerfen, ob diese drei Rauschgifte an jeweils andern hypothetischen Rezeptoren (etwa des Gehirns) angreifen könnten.

Heute besitzen wir so gut wie keine Kenntnis von der eventuellen Bedeutung bestimmter strukturchemischer Eigenschaften psychotroper Pharmaka für ihre Wirkung auf *höhere*, *komplexe* seelische Vollzüge des Menschen, auf Funktionen wie sie zum Beispiel durch Rauschgiftpsychoosen in Mitleiden-schaft gezogen werden. In dieser Hinsicht sind eigentlich nur die Wirkungsunterschiede gut bekannt, die zwischen Kokain, Scopolamin und Atropin bestehen, Substanzen, die chemisch nahe miteinander verwandt sind. Dagegen sind die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und psychoaktiver Wirkung bei jenen Pharmaka, die ausschliesslich gewisse *niedere* und *einfachere* seelische Funktionsabläufe beeinflussen, teilweise schon recht genau analysiert. Es sei hier nur an die Substanzen der Ephedrin-Weckamin-Gruppe, die alle chemisch untereinander sehr ähnlich sind und in ihrer Wirkung auf Antrieb, Leistung und Grundstimmung geringe Verschiedenheiten aufweisen, ferner an die das Morphin ersetzenden synthetischen Zentralanalgetika erinnert.

Diese Mitteilung möchte darauf hinweisen, dass eine Klärung solcher Fragen, zum Beispiel auch der auffälligen Affinität psychotoxischer Substanzen zur optischen Sinnessphäre, unter Umständen dadurch erleichtert werden kann, wenn man bei pharmakopsychiatrischen Untersuchungen nicht nur mit *einer* bestimmten chemisch definierten Substanz, sondern zusätzlich auch mit *chemisch minim abgewandelten und daher untereinander sehr nahe verwandten* Rauschgiften arbeitet.