

Sonderabdruck aus

Verh. Naturf. Ges. Basel	Band 71	Nr. 2	S. 239-256	Basel, 31. Dez. 1960
--------------------------	---------	-------	------------	----------------------

Die psychotropen Wirkstoffe der mexikanischen Zauberpilze¹

von

A. HOFMANN

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien SANDOZ, Basel

Mit 6 Abbildungen

Vor kurzem ist eine weitere Zauberdroge, der «Teonanácatl», der «göttliche Pilz» der Azteken, durch das Zusammenwirken verschiedener naturwissenschaftlicher Disziplinen entzaubert worden. Die Pilze, von deren kultischen Verwendung die Historiker und Ethnographen berichtet hatten, konnten durch Mykologen botanisch bestimmt und im Laboratorium kultiviert werden, wodurch die Voraussetzungen für die chemische Untersuchung geschaffen wurden. Diese führte zur Isolierung und Reindarstellung der psychotropen Inhaltsstoffe, dann zur Aufklärung ihrer chemischen Struktur und schliesslich zur synthetischen Herstellung derselben. Die damit in reiner Form zugänglich gewordenen neuen Wirkstoffe konnten dann der pharmakologischen Untersuchung zugeführt und schliesslich am Menschen auf ihre psychischen Wirkungen und therapeutische Verwendbarkeit geprüft werden.

Über diese verschiedenen Phasen wird im folgenden zusammenfassend berichtet.

Zur Geschichte der mexikanischen Zauberpilze^{2,3}

In dem Monumentalwerk über die Kultur und Geschichte des durch CORTEZ zerstörten Reiches der Azteken, in der berühmten Chronik des

¹ Gekürztes und wenig abgeändertes Manuskript des Vortrages, der am 14. Januar 1960 im gemeinsamen Rahmen der Basler Naturforschenden Gesellschaft, der Basler chemischen Gesellschaft und der Basler Pharmazeutischen Gesellschaft gehalten wurde. Die Kürzungen beziehen sich vor allem auf den chemischen Teil, da dieser in extenso in den Helvetica chimica Acta 42, 2073, (1959) publiziert worden ist.

² Eine ausführliche Darstellung der Geschichte der «heiligen Pilze» und detaillierte Quellenangaben findet man im Band II, p. 215-329 des prächtig illustrierten, leider nur in sehr kleiner Auflage erschienenen zweibändigen Werkes von V. P. und R. G. WASSON: *Mushrooms, Russia and History*. Pantheon Books, New York 1957.

³ R. HEIM & R. G. WASSON (1958): *Les champignons hallucinogènes du Mexique*. Editions du Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris. Hier sind die unter² zitierten historischen Daten in französischer Übersetzung eingebaut in ein bibliophil ausgestattetes Sammelwerk, in dem durch weitere Mitarbeiter (A. HOFMANN, A. BRACK, L. KOBEL, R. CAILLEUX, A. CERLETTI, A. FREY, H. OTT, Th. PETRZILKA, F. TRÖXLER, J. DELAY, P. PICHOT, Th. LEMPERIÈRE, P. J. NICOLAS-CHARLES, A. H. QUÉLIN) über Botanik, Chemie, Pharmakologie und Klinik zusammenfassend berichtet wird.

Franziskanerpaters BERNARDINO DE SAHAGUN aus dem Jahre 1529 bis 1590, betitelt *Historia General de las Cosas de Nueva España*, finden sich Angaben, dass die Indianer bei ihren Festen und religiösen Zeremonien oft besondere, rauscherzeugende Pilze gegessen haben. Ihre Wirkungen wurden von SAHAGUN und von den anderen christlichen Geschichtsschreibern, welche diese Pilze erwähnen, als Teufelswerk beschrieben, während sie den Indianern als Kundgebungen von göttlichen Kräften erschienen, wie die indianische Bezeichnung für diese Pilze, Teonanácatl, zum Ausdruck bringt, was soviel heisst wie «göttlicher Pilz».

Den alten Berichten 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.

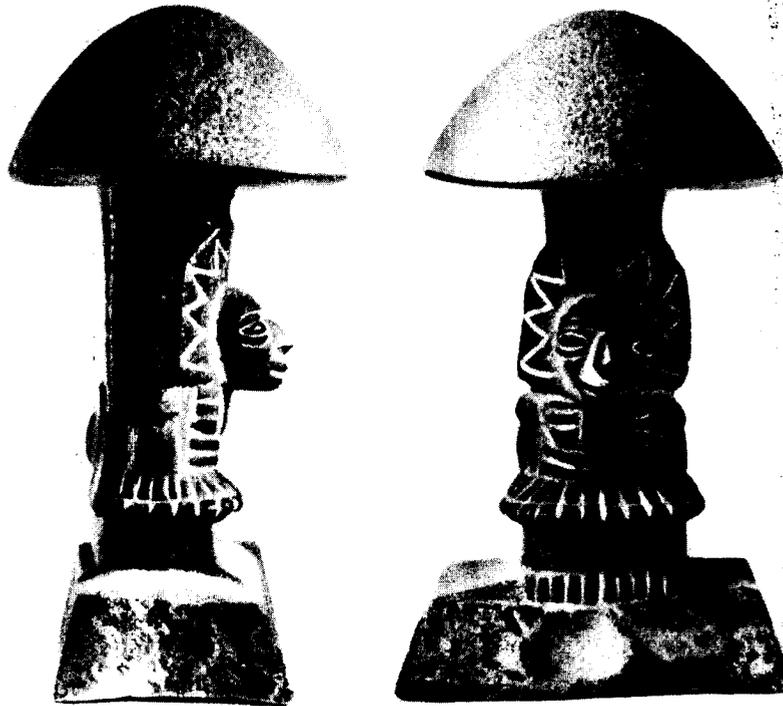


Abb. 1. Pilzstein aus der klassischen Periode der Maya-Kultur (3. 6. Jahrhundert n. Chr.). Rietberg-Museum, Zürich

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. Abb. 1 zeigt einen solchen Pilzstein. Dieses Exemplar befindet sich im Rietberg-Museum, Zürich. Es handelt sich um einen verhältnismässig jungen Pilzstein. Er stammt aus der klassischen Periode der Maya-Kultur aus dem 3.–6. Jahrhundert n. Chr. 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.

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 blieben nämlich in den folgenden Jahrhunderten merkwürdigerweise unbeachtet, wahrscheinlich weil man sie für Phantasieprodukte jener abergläubischen Zeit gehalten hat. Das mag auch der Grund sein, warum in dem auch heute noch viel gelesenen, spannend geschriebenen Standardwerk *«Die Eroberung von Mexico»* von W. PRESCOTT (1796–1859) die magischen Pilze mit keinem Wort erwähnt werden.

Die Spuren vom indianischen Pilzkult schienen sich endgültig zu verwischen, als 1915 der amerikanische Botaniker W. SAFFORD [1] eine Studie publizierte, in der er zum Schluss kam, dass die alten spanischen Chronisten wohl einem Irrtum zum Opfer gefallen seien, indem sie die bekannte mexikanische Meskalindroge, den Peyotl, eine Kaktusart, für einen Pilz gehalten hätten.

Als einer der Ersten vertrat dann VICTOR A. REKO in seinem Buch *«Magische Gifte»* [2] auf Grund von Forschungen seines Veters BLAS PABLO REKO wieder die Ansicht, dass der Teonanácatl doch ein Pilz sein müsse. In den Jahren 1936–1938 stellten amerikanische Forscher, nämlich ROBERT WEITLANER, 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 [3]. Der Ethnologe J. B. JOHNSON konnte im Juli 1938 persönlich einer nächtlichen Pilzzeremonie in Huautla de Jimenez (Provinz Oaxaca) beiwohnen, worüber er in einer bemerkenswerten Studie über das mazatekische Zauberesen berichtet [4].

B. P. REKO und R. E. SCHULTES sandten 1938 Pilzproben des Teonanácatl, es waren zwei verschiedene, botanisch nicht sicher bestimmte Pilze, für die pharmakologische und chemische Untersuchung an C. G. SANTESSON, pharmakologische Abteilung des Karolinischen medicochirurgischen Institutes in Stockholm. SANTESSON berichtete, dass Auszüge aus den Pilzen an Fröschen und Mäusen gewisse Verhaltensveränderungen, eine Art Halbnarkose bewirkten. Seine chemisch-analytischen

Untersuchungen führten zur Feststellung, dass keine Alkaloide vorhanden seien, jedoch vielleicht Glykoside [5].

Dann ruhte die Forschung über die mexikanischen Zauberpilze wieder, bis 1953 das Ehepaar VALENTINA PAVLOVNA und R. GORDON WASSON als Amateure das Problem erneut aufgriffen. R. G. WASSON ist Bank- und Börsenfachmann, Vice-Präsident der J. P. Morgan Trustee Co. in New York. Die 1958 verstorbene Frau V. P. WASSON war Kinderärztin. Seit über 30 Jahren hatten sich die WASSON in ihrer Freizeit mit der Bedeutung der Pilze in der Kulturgeschichte der verschiedenen Völker befasst und waren so zu führenden Experten auf dem Gebiet der Ethnomykologie geworden. Nach systematischem Studium der Angaben in den alten Quellen über den Teonanácatl der Azteken nahmen sie die Forschungen dort wieder auf, wo Ende der dreissiger Jahre J. B. JOHNSON und andere das Weiterleben des altindianischen Pilzkultes festgestellt hatten. Im Jahre 1953 machten sie eine erste Expedition in das gebirgige Land der Mazateken in der Provinz Oaxaca.

Es brauchte aber lange Zeit und viel Takt, bis das Vertrauen der Indianer gewonnen war und bis diese ihr Geheimnis dem weissen Manne ganz anvertrauten. Erst anlässlich einer weiteren Expedition im Sommer 1955 durfte WASSON in dem abgelegenen Bergdorf Huautla de Jimenez diesmal nicht nur als Zuschauer, sondern aktiv an einer nächtlichen Pilzzeremonie teilnehmen. Er und sein Begleiter, der Photograph A. RICHARDSON, bekamen wahrscheinlich als erste Weisse von den «heiligen Pilzen» zu essen.

In der Hütte, in der sich die Teilnehmer in jener Nacht versammelt hatten, war eine Art Altar aufgebaut, auf welchem das Kruzifix stand und auf dem, neben anderen Kultgegenständen, die heiligen Pilze paarweise angeordnet waren. Die Pilzzeremonie hat religiösen Charakter, und die alten heidnischen Vorstellungen vom göttlichen Pilz sind heute mit Elementen aus dem katholischen Glauben vermischt. Die Feier wurde von einer alten mazatekischen Heilkundigen und Wahrsagerin (Curandera) geleitet. Unter dem Hersagen von Gebeten ass sie von den Pilzen und bot solche auch den anderen Anwesenden dar. Die Curandera geriet bald in eine Art Trance, begann zu singen und gab singend ihre Einsichten bekannt.

WASSON und sein Begleiter, die je 6 Paar der «heiligen Pilze» erhalten hatten, während die Curandera die doppelte Menge zu sich nahm, gerieten ganz in den Bann der mystischen Atmosphäre, die sich in der dunklen Hütte ausbreitete. WASSON schildert in begeisterten Worten, wie der Teonanácatl ganz von ihm Besitz ergriff, obwohl er versucht hatte, gegen die Wirkungen anzukämpfen, um ein objektiver Beobachter bleiben zu können. Zuerst erschienen geometrische, farbige Muster, die dann architekturartigen Charakter annahmen. Dann folgten Visionen

von wundervollen Säulenhallen, edelsteingeschmückte Paläste von überirdischer Harmonie und Pracht, Triumphwagen gezogen von Fabelwesen, wie sie nur die Mythologie kennt, Landschaften in märchenhaftem Glanz. Vom Körper losgelöst, schwebte die Seele zeitlos in einem Reich der Phantasie mit Bildern von höherer Wirklichkeit und tieferer Bedeutung als die der gewöhnlichen Alltagswelt. Der Urgrund, das Unaussprechliche schien sich erschliessen zu wollen, doch öffnete sich das letzte Tor nicht.

Das Pilzmahl mit seinen Auswirkungen dauerte bis in den frühen Morgen. Etwa um 4 Uhr früh legten sich alle Teilnehmer zu einem kurzen Schlaf hin.

Das subjektive Erlebnis hatte die Erwartungen, die WASSON von der Wirkung der Zauberpilze auf Grund der alten Schilderungen und von objektiven Beobachtungen hegte, bei weitem übertroffen.

Die botanische Bestimmung und Züchtung der mexikanischen Zauberpilze

Um die Pilze der wissenschaftlichen Untersuchung zuzuführen, war WASSON schon früher mit dem bekannten Mykologen Professor R. HEIM, Direktor des Museum National d'Histoire Naturelle in Paris, in Verbindung getreten. HEIM, der WASSON auf einer weiteren Expedition im Sommer 1956 begleitete, konnte die wichtigsten der von den Indianern für magische Zwecke verwendeten Pilze, deren Wirkungen er in weiteren Selbstversuchen zusammen mit WASSON verifizierte, botanisch bestimmen. Es handelt sich um Blätterpilze (*Agaricales*) aus der Familie der *Strophariaceae*, die zum grössten Teil zur Gattung *Psilocybe* (11 Arten), ferner *Stropharia* (1 Art) angehören, ferner, noch nicht ganz gesichert, um eine Spezies aus der Gattung *Conocybe*. R. HEIM hat diese meist neuen Arten in einer grossen Zahl Originalpublikationen eingehend beschrieben, die in der prächtigen Monographie «*Les Champignons hallucinogènes du Mexique*» zusammengefasst sind, auf welche hier verwiesen sei³.

Es gelang ihm auch, einige dieser Arten im Laboratorium auf Kompost zu züchten. Die chemische Bearbeitung dieser Pilze vertraute R. HEIM dem chemisch-pharmazeutischen Laboratorium SANDOZ in Basel an. Zur Beschaffung der hierzu nötigen Menge Pilzmaterial wurde die künstliche Züchtung einer Species, die sich bei der Kultur im Laboratorium besonders ergiebig erwies, nämlich von *Psilocybe mexicana* HEIM, in der Abteilung für spezielle Mikrobiologie der SANDOZ AG. von A. BRACK und H. KOBEL in Zusammenarbeit mit R. HEIM weiterentwickelt, wobei in Basel speziell die Kultur des Mycels und der Sklerotien, in Paris die Züchtung der Fruchtkörper studiert wurde. Dabei wurde die interessante Beobachtung gemacht, dass der Pilz bei hoher Konzentration der Nähr-

lösung (17%) nur Mycel, bei mittleren Konzentrationen (3-7%) reichliche Sklerotien enthaltendes Mycel bildet und dass bei niederen Konzentrationen um 1% aus der Nährlösung Fruchtkörper wachsen [6]. Abb. 2 zeigt eine Laboratoriumskultur von *Psilocybe mexicana* HEIM.



Abb. 2. *Psilocybe mexicana* HEIM (Photo A. Brack)

Isolierung der Wirkstoffe, Strukturaufklärung und Synthese

Zu Beginn der chemischen Untersuchungen standen uns nur kleine Mengen, insgesamt einige 100 g, Fruchtkörper von *Psilocybe mexicana*, die in Paris gezüchtet worden waren, zur Verfügung. Wenn keine Anhaltspunkte über die chemische Natur eines gesuchten Wirkstoffes vorliegen, bleibt für die Leitung der Isolierungsversuche nur die Testierung anhand der pharmakologischen Wirkung. Wir versuchten unsere Fraktionen zuerst im Tierversuch zu testen.

Es wurden an der Maus die Pupillenreaktion und die Piloerektion verfolgt und beim Hund das allgemeine Verhalten beobachtet. Die Resultate waren jedoch nicht eindeutig und führten zu Widersprüchen in der Bewertung der Wirksamkeit der verschiedenen Extrakt-Fractionen. 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 daher, diese grundlegende Frage durch einen Selbstversuch abzuklären. Er ass 32 mittelgrosse, bei schwach erhöhter Temperatur getrocknete Pilze, die zusammen 2,4 g wogen. Die Droge entfaltete eine starke psychotrope Wirkung, wie der nachfolgende Auszug aus dem Versuchsprotokoll zeigt:

«Nach einer halben Stunde 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 Scenerien 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 1½ 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.»

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 empfindlicherer 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. Da in dem 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 Abb. 3 schematisch dargestellt ist, aus den Pilzen extrahieren und anreichern.

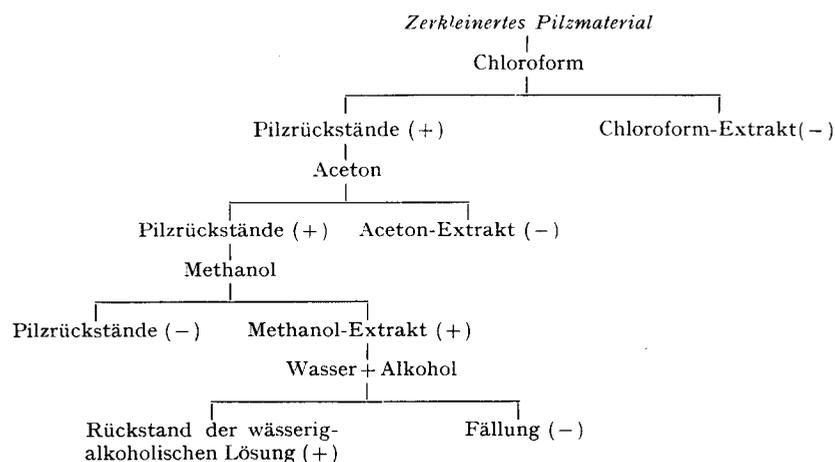


Abb. 3. Extraktions-Schema

Um die möglicherweise sehr empfindlichen Wirkstoffe zu schonen, wurden für die Extraktionen von Anfang bis zum Schluss nur neutrale Lösungen verwendet und die Extrakte bei Raumtemperatur eingedampft.

Die Extraktion mit einem bestimmten Lösungsmittel wurde stets solange fortgesetzt, bis keine weitere Substanz mehr in das betreffende Lösungsmittel ging. Der Wirkstoff musste dann entweder vollständig im Rückstand oder vollständig im Extrakt sein. Durch dieses Vorgehen wurde die Testierung sehr vereinfacht. Der Eindampfrückstand der wässrig-alkoholischen Lösung war ein braunes Pulver, in dem der Wirkstoff gegenüber den getrockneten Pilzen um rund das 20fache angereichert war. In ca. 50 mg dieses Pulvers war eine wirksame Menschen-Dosis enthalten. Die weitere Anreicherung erfolgte dann papierchromatographisch. 50 mg dieses Präparates, also 1 wirksame Dosis, wurden in Methanol gelöst, auf Whatman-Papierbogen linienförmig aufgetragen und mit wassergesättigtem Butanol aufsteigend entwickelt. Dabei bildeten sich vier Zonen, deren Lage durch Zerschneiden des Chromatogramms senkrecht zur Laufrichtung in feine Streifen, Extraktion der einzelnen Streifen mit Methanol und gravimetrische Bestimmung des Eindampfrückstandes ermittelt wurde. Diese vier Chromatogrammfraktionen wurden unter vier Kollegen verteilt. Derjenige, der den Extrakt der Zone 3, es waren 5,7 mg, eingenommen hatte, reagierte deutlich positiv, während die anderen drei Testpersonen keinerlei Wirkung verspürten.

Die Bedingungen des Papierchromatogramms liessen sich auf eine Säule aus Cellulose-Pulver übertragen, was dann die Gewinnung von grösseren Mengen der wirksamen Fraktion ermöglichte. Diese liess sich vorerst nicht zur Kristallisation bringen. Aber nach dem Behandeln mit Silberkarbonat, wodurch halogenhaltige Beimischungen ausgefällt wurden, kristallisierte der Wirkstoff aus Wasser in feinen weissen Nadeln. Wir

nannten den neuen Wirkstoff aus den Fruchtkörpern von *Psilocybe mexicana* Psilocybin.

Die Reinsubstanz gab Farbreaktionen, die für Indolderivate charakteristisch sind. So entstand beim Auflösen von Psilocybin in eisenchloridhaltigem Eisessig und Zugabe von konz. Schwefelsäure (Keller'sche Farbreaktion) eine leuchtend violette Färbung. Auch die andere klassische Farbreaktion auf Indolkörper, die Reaktion nach VAN URK-SMITH mit p-Dimethylaminobenzaldehyd + Säure war positiv. Diese Farbreaktionen ersetzten von nun ab die Selbstversuche am Menschen zum Nachweis der Wirksubstanz. Beim Besprühen des Papierchromatogramms mit einer benzolischen Lösung von p-Dimethylaminobenzaldehyd und Einbringen des getrockneten Papierstreifens in eine Atmosphäre von HCl-Gas entstand an der Stelle des Psilocybins ein violetter Farbfleck. Abb. 4 zeigt ein derart entwickeltes Papierchromatogramm eines wie oben beschrieben vorge reinigten Extraktes aus Fruchtkörpern von *Psilocybe mexicana* HEIM. Der Rf-Wert des Psilocybins beträgt 0,1.



Abb. 4. I = Psilocybin (violett), II = Tryptophan (violett), III = Psilocin (blau)

Die Substanz, die einem zweiten violetten Flecken entspricht, haben wir ebenfalls isoliert und kristallisiert. Sie war identisch mit der Aminosäure Tryptophan. Tryptophan kommt in kleiner Menge in freier Form in fast allen von uns untersuchten Pilzen vor, auch in Pilzen, die kein Psilocybin enthalten.

Weiter oben erkennt man einen schwachen blauen Fleck, Rf 0,5, der eine dritte Indolverbindung anzeigt. Mit Hilfe dieser Farbreaktion liess sich diese Substanz ebenfalls isolieren. Es ist ein zweiter Wirkstoff, der meist nur in kleiner Menge das Psilocybin begleitet. Er wurde *Psilocin* genannt [7]. Abb. 5 zeigt Kristalle der beiden Wirkstoffe Psilocybin und Psilocin, wie sie sich aus Methanol abscheiden.

Mit diesem Analysenverfahren wurde eine grosse Anzahl Pilze, die Prof. R. HEIM auf seinen Expeditionen in Mexiko und in anderen Teilen

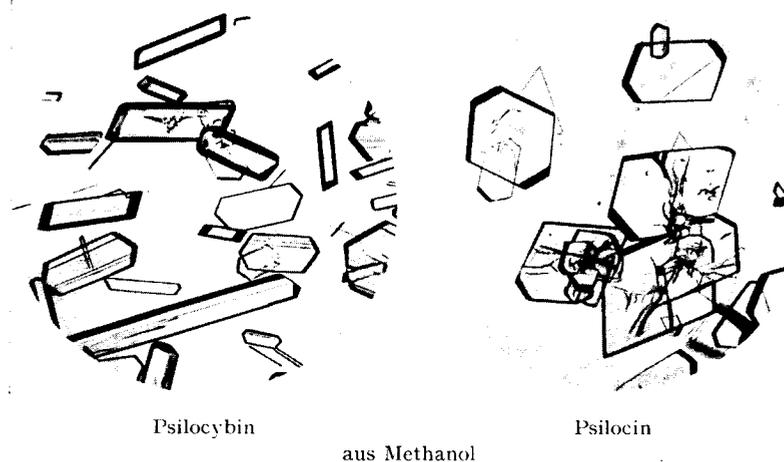


Abb. 5. Kristalle von Psilocybin und Psilocin

der Welt gesammelt hatte, auf Psilocybin und Psilocin untersucht [8]. Tabelle 1 zeigt, dass Psilocybin, und daneben meistens auch kleine Mengen Psilocin, ausser in *Psilocybe mexicana* HEIM noch in anderen Arten der Gattung *Psilocybe* und auch in der nahverwandten Gattung *Stropharia* gefunden wurden. In den Spezies *Ps. Yungensis* und *Ps. Hoogshageni*, die nach Angaben von HEIM und WASSON ebenfalls psychotomimetisch wirksam sind, sowie in einigen Mustern von *Ps. caerulescens* liess sich kein Psilocybin nachweisen. Diese Pilze werden von uns weiterbearbeitet.

TABELLE 1: Mexikanische Rauschpilze, die als Wirkstoffe Psilocybin und Psilocin enthalten.

	Fundort
<i>Psilocybe mexicana</i> HEIM	Süd-Mexiko
<i>Psilocybe caerulescens</i> MURR. var. <i>Mazatecorum</i> HEIM	Süd-Mexiko
<i>Psilocybe Zapotecorum</i> HEIM	Süd-Mexiko
<i>Psilocybe Aztecorum</i> HEIM	Süd-Mexiko
<i>Psilocybe mixacensis</i> HEIM	Süd-Mexiko
<i>Psilocybe semperviva</i> HEIM et CALLEUX	Süd-Mexiko
<i>Stropharia cubensis</i> EARLE	Süd-Mexiko Phnom-Penh (Kambodscha) Bangkok (Thailand)

Der Pilz *Stropharia cubensis*, den die Indianer Südmexikos ebenfalls häufig für rituelle Zwecke benützen, kommt auch in anderen Teilen der Welt vor, z. B. in Kambodscha und in Thailand. Auch in *Stropharia cubensis* ostasiatischer Provenienz fanden wir Psilocybin und Psilocin. Das Vorkommen dieser Wirkstoffe ist also nicht auf Mexiko beschränkt.

Es ist aber weder aus Thailand noch aus Kambodscha bekannt, dass diese Pilze dort für Rauschzwecke verwendet werden. Dieses Beispiel zeigt wieder, dass das Vorkommen einer Droge noch nicht hinreichend für ihre Anwendung ist. Es gehört das Bedürfnis der betreffenden Bevölkerung dazu. Die Indianer Mittelamerikas besaßen einen ausgeprägten Hang zu magischen Drogen und waren dementsprechend erfolgreich im Aufspüren von Pflanzen mit psychotropen Wirkungen.

Mit dem beschriebenen Analysenverfahren wurde festgestellt, dass auch das Mycel und die Sklerotien, die leichter als die Fruchtkörper in grösserem Maßstab kultiviert werden können, Psilocybin neben Spuren von Psilocin enthalten. Der Psilocybin-Gehalt des Mycels und der Sklerotien ist allerdings nur etwa halb so gross wie derjenige der Fruchtkörper. Im getrockneten Mycel von *Psilocybe mexicana* wurden 0,1–0,2% Psilocybin gefunden, in den getrockneten Fruchtkörpern 0,2 bis 0,4%. Aus dem leicht zugänglichen sklerotienhaltigen Mycel konnte dann nach dem gleichen Verfahren wie aus den Fruchtkörpern eine genügend grosse Menge Psilocybin hergestellt werden, die ausreichte, um die chemische Struktur dieser Verbindung aufzuklären. Für die Ableitung der Konstitution des Psilocybins und des Psilocins sei auf die Originalpublikationen hingewiesen [9, 10, 11].

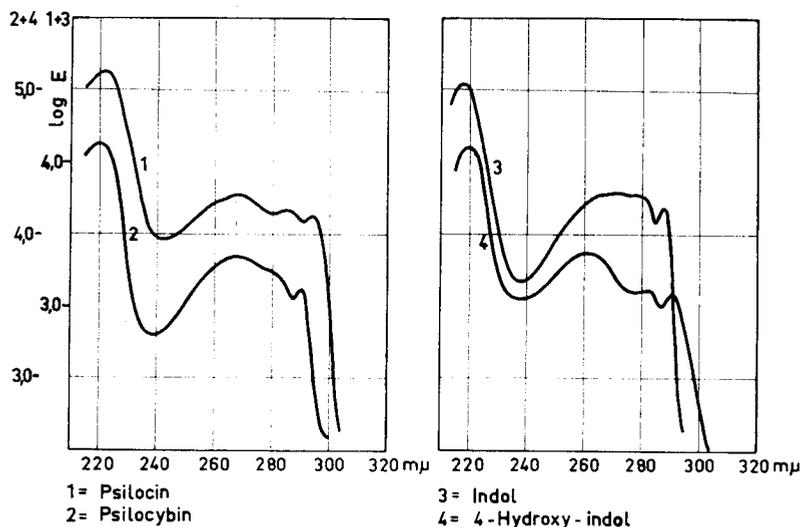


Abb. 6. UV.-Spektren in Methanol

Besonders aufschlussreich für die Strukturaufklärung waren die UV.-Spektren von Psilocybin und Psilocin, die in Abb. 6 abgebildet sind. Sie bestätigen, was schon die spez. Farbreaktionen angedeutet hatten, nämlich, dass Indolkörper vorlagen.

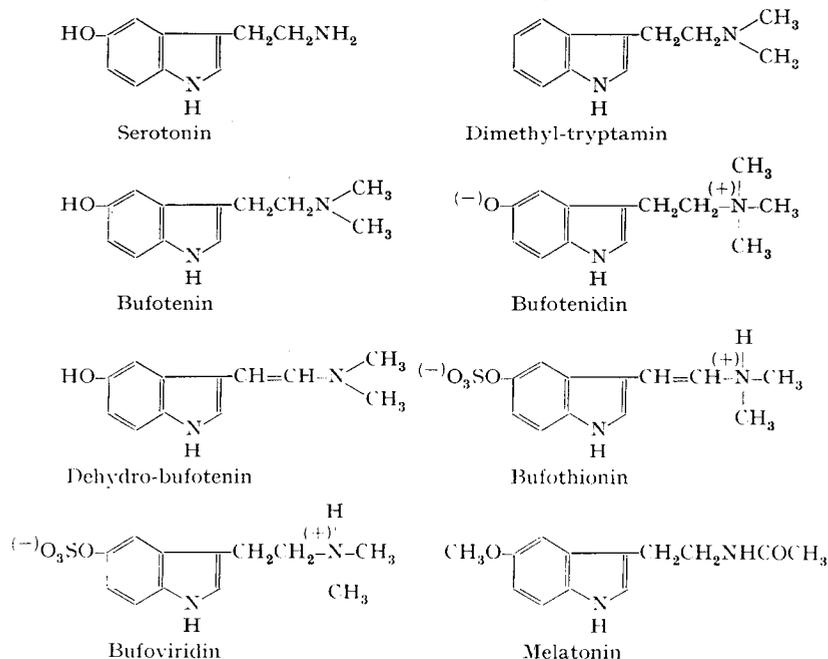
Diese 10 Stufen umfassende Synthese des Psilocybins liess sich präparativ so gut ausbauen, dass die Gewinnung von Psilocybin nach diesem Verfahren in technischem Maßstab durchgeführt werden kann. Die Totalsynthese im Laboratorium ist bedeutend rationeller als die Hersteinung aus Fämaterial.

Damit war die Entzauberung dieser Zauberpilze zu Ende geführt. Der Stoff, dessen 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. Die kleinen Pilze im Bergwald am Fusse des Popocatepetl werden nicht mehr benötigt.

Stellung von Psilocybin und Psilocin in der Systematik der natürlich vorkommenden Indolverbindungen

Als Hydroxy-tryptamin-Derivate stehen die zwei neuen psychotropen Wirkstoffe in naher struktureller Beziehung zu anderen natürlich vorkommenden Tryptamin-Abkömmlingen wie Serotonin, Dimethyltryptamin, Bufotenin, Bufotenidin (= Methyl-betaïn des Bufotenin), Dehydro-Bufotenin, Bufothionin und Bufoviridin = Dihydro-Bufothionin (siehe Tabelle 2).

TABELLE 2: Natürlich vorkommende Tryptamin-Derivate



Serotonin, das einer der Brennpunkte der biochemischen Forschung der Gegenwart bildet, ist im Warmblüter-Organismus weitverbreitet [13]. Man findet es angereichert im Gehirn, wo es im Chemismus zentralnervöser Vorgänge eine Rolle spielt. Die strukturelle Verwandtschaft der psychotomimetischen Pilzstoffe mit dem Hirnwirkstoff Serotonin, die beide als hydroxylierte Tryptamin-Derivate gekennzeichnet sind, könnte darauf hindeuten, dass gewisse Indolstrukturen für die Biochemie psychischer Funktionen von Bedeutung sind.

Das Dimethyl-tryptamin und das Bufotenin, welche erstmals im Hautsekret von Kröten aufgefunden wurden, sind Inhaltsstoffe der südamerikanischen Rauschdroge *Piptadenia peregrina* [14]. Die Indianer des Orinoco-Gebietes bereiten sich aus den Samen und Blättern dieser Mimosacee einen berauschenden Schnupftabak.

Dimethyl-tryptamin wurde auch noch in einer anderen südamerikanischen Zauberdroge, in *Prestonia amazonica*, aufgefunden [15].

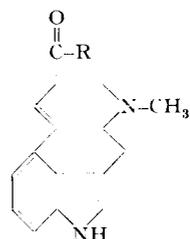
Psilocin und Bufotenin sind Stellungsisomere. Sie unterscheiden sich nur durch die Lage der phenolischen Hydroxylgruppe.

Eine besonders weitgehende Analogie im chemischen Bau zum Psilocybin zeigen das Bufothionin [16] und das Dihydro-Bufothionin (Bufoviridin) [17], die wie Bufotenin und Bufotenidin im Hautsekret von Kröten vorkommen. Hier ist Schwefelsäure anstelle der Phosphorsäure mit dem phenolischen Hydroxyl verestert und der saure Schwefelsäure-Rest bildet ein inneres Salz mit der basischen Dimethyl-amino-Gruppe. Kürzlich ist aus der Rinderzirbeldrüse ein weiteres physiologisch hochwirksames Hydroxy-tryptamin-Derivat, das Melatonin [18], isoliert worden. Melatonin ist 5-Methoxy-acetyltryptamin. Es beeinflusst die Melanophoren, z. B. der Froschhaut, im Sinne einer Aufhellung.

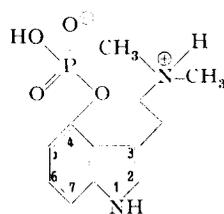
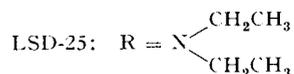
Psilocybin und Psilocin zeigen auch mit der grossen Zahl der im Ring A mit Hydroxyl oder Methoxyl substituierten Indolalkaloide, die in ihrer Molekel durchwegs den Rest des Tryptamins erkennen lassen, eine allerdings etwas entferntere Verwandtschaft. Unter diesen Indolalkaloiden befinden sich ja auch einige mit einer psychotropen Wirkungskomponente, wie z. B. das Harmin und Harmalin, das Ibogain und das Reserpin.

Gegenüber allen diesen bisher bekannten, natürlich vorkommenden hydroxylierten Tryptaminderivaten weisen die neuen Wirkstoffe aus den mexikanischen Zauberpilzen aber die strukturelle Sonderheit auf, dass in ihnen die Hydroxylgruppe in der 4-Stellung des Indolsystems sitzt, während in allen bisher bekannten, natürlich hydroxylierten Indolderivaten die Hydroxyl- bzw. Methoxylgruppen in 5-, 6- oder 7-Stellung stehen. In allen bis heute in der Natur aufgefundenen Indolverbindungen ist die 4-Stellung unsubstituiert, ausgenommen bei den Mutterkornalkaloiden, in denen ein Kohlenstoffring an diese Stellung anschliesst.

Das bringt die Wirkstoffe aus den mexikanischen Pilzen in eine besonders nahe strukturelle Verwandtschaft mit den Alkaloiden aus dem Mutterkornpilz, insofern es sich hier um die beiden einzigen indolhaltigen Naturstoffe mit substituierter 4-Stellung handelt. Diese strukturelle Besonderheit, welche Psilocybin und die Mutterkornalkaloide verbindet, sei durch die beiden nachstehenden Formelbilder noch einmal vor Augen geführt.



Mutterkornalkaloide: R = Aminoalkohol-
oder Peptid-Rest



Psilocybin

Diese strukturelle Verwandtschaft findet eine Entsprechung in der Wirksamkeit der beiden Stoffgruppen, indem auch gewisse Mutterkorn-derivate, vor allem das Lysergsäure-diäthylamid (R = Diäthylaminrest), bekanntlich ebenfalls spezifisch psychotrop wirksam sind. Das Lysergsäure-diäthylamid-tartrat ist unter der Bezeichnung LSD-25 in der experimentellen Psychiatrie als spezifisches, ganz ausserordentlich hochwirksames Psychotomimeticum bekannt geworden [19].

Die pharmakologischen Wirkungen des Psilocybins

Die ersten Untersuchungen über die Wirkungen des Psilocybins auf das Ganztier und auf isolierte Organe wurden in den pharmakologischen Laboratorien SANDOZ durchgeführt [20, 21].

Psilocybin entfaltet an isolierten Organen (Darm, Uterus, Herz) keine typischen Effekte, mit Ausnahme einer deutlichen Hemmwirkung gegenüber Serotonin. Am Ganztier lässt sich unter dem Einfluss des Psilocybins eine deutlich gesteigerte Aktivität des sympathischen Systems feststellen. Dieses zentral ausgelöste Syndrom äussert sich in dosisabhängiger Pupillenerweiterung, in Piloerektion, leichter Tachykardie und Atmungsbeschleunigung, Temperatursteigerung, Hyperglykämie, Kontraktion der Niernhaut usw.

Im Elektroenzephalogramm beobachtet man ebenfalls eine Aktivierung, die durch praktisch vollständiges Verschwinden der langsamen Wellen charakterisiert ist. Die elektroenzephalographische «arousal»-Reak-

tion der Kaninchen nach Psilocybin ist nicht durch eine fördernde Wirkung des Stoffes auf die *Formatio reticularis*, sondern durch Hemmung thalamischer Substrate bedingt [22].

Eine sehr charakteristische Wirkung des Psilocybins, die das Bild eines ergotropen Reizsyndroms ergänzt, ist die regelmässige Steigerung monosynaptischer Spinalreflexe, z. B. des Patellarsehnenreflexes der Katze [23].

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 Übererregbarkeit auf äussere Reize nicht ausschliesst.

Am Kreislaufsystem übt Psilocybin nur mässige Wirkungen aus, wobei es teils zu leichten Blutdrucksteigerungen, teils aber auch zu Blutdrucksenkungen je nach Tierspezies kommt. Die beobachteten Reaktionen scheinen in stärkerem Masse durch die Beeinflussung der zentralen Motorik zustande zu kommen und weniger durch periphere Wirkungen von Psilocybin an Herz- oder Gefässmuskeln.

Die am Tier ermittelte Toxizität des Psilocybins ist im Verhältnis zu der beim Menschen wirksamen Dosis sehr gering. Die DL 50 an der Maus beträgt 280 mg/kg i. v. Zum Vergleich sei angeführt, dass Psilocybin in diesem Test 2,5mal weniger toxisch ist als Meskalin, bei einer etwa 50mal höheren psychotomimetischen Wirksamkeit am Menschen.

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 Wirkungen des Psilocybins 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.³ bekannt geworden ist. An der psychiatrischen Universitäts-Klinik in Basel wurde eine erste Analyse der Wirkungen des Psilocybins auf Grund von Versuchen an mehreren Mitarbeitern der SANDOZ-Forschungslaboratorien vorgenommen [24]. Ausgedehntere Untersuchungen sind seither von DELAY und Mitarbeitern in Paris durchgeführt worden [25]. Auf Grund von weiteren, z. Z. noch nicht veröffentlichten Versuchen ergibt sich 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 Überempfindlichkeit geltend, die sich bis 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 therapeutische Anwendung des Psilocybins beruht zur Hauptsache auf der soeben erwähnten Wirkung auf das Unterbewusstsein. Es liegen bereits erfolgsversprechende Untersuchungen vor [26], in denen das Psilocybin, gleich wie das ähnlich wirkende LSD (Lysergsäure-diäthylamid), als medikamentöses Hilfsmittel in der Psychotherapie verwendet wird, wo die Reaktivierung vergessener oder verdrängter Bewusstseinsinhalte, besonders wenn es sich um Erlebnisse handelt, die zu psychischen Traumata geführt haben, von grosser Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung ist. Wertvoll im Sinne eines Adjuvans in der Psychotherapie scheint auch die auflockernde Wirkung des Psilocybins auf die Psyche zu sein, wodurch Patienten aus ihrer autistischen Fixierung und Isolierung gelöst werden und einen verbesserten Kontakt mit dem Arzt finden.

Die Untersuchungen über die mexikanischen Zauberpilze sind ein Musterbeispiel dafür, wie die moderne wissenschaftliche Forschung auf uraltes Wissen um die Wunderkräfte, die im Pflanzenreich verborgen sind, zurückgreifen und dadurch zu neuartigen Wirkstoffen gelangen kann, die sich sowohl in der experimentellen als auch in der praktischen Medizin als wertvoll erweisen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. E. SAFFORD (1915): *J. of Heredity*, July.
- [2] V. A. REKO (1938): *Magische Gifte*. F. Enke Verlag, Stuttgart.
- [3] Zitiert nach ³, p. 45.
- [4] J. B. JOHNSON (1939): *The Elements of Mazatec Witchcraft*. *Ethnological Studies 9*, Gothenburg Ethnographical Museum, Schweden.

- [5] C. G. SANTESSON (1939): *Archiv f. Botanik* 28, 4, No. 12.
- [6] Zitat 3, p. 247.
- [7] A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK & H. KOBEL (1958): *Experientia* 14, 107.
- [8] R. HEIM & A. HOFMANN (1958): *C. R. Acad. Sci.* 247, 557.
- [9] A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA & F. TROXLER (1958): *Experientia* 14, 397.
- [10] A. HOFMANN & F. TROXLER (1959): *Experientia* 15, 101.
- [11] A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA & F. TROXLER (1959): *Helv. Chim. Acta* 42, 1557.
- [12] A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER & A. HOFMANN (1955): *Helv. Chim. Acta* 38, 1452.
- [13] Vgl. die Übersicht über den heutigen Stand der Serotonin-Forschung: A. CERLETTI (1958): *Helv. Med. Acta* 25, 330.
- [14] V. L. STROMBERG (1954): *J. Amer. Chem. Soc.* 76, 1707; M. S. FISH et al. (1955): *ibid.* 77, 5892.
- [15] F. A. HOCHSTEIN & A. M. PARADIES (1957): *J. Amer. Chem. Soc.* 79, 5735.
- [16] H. WIELAND & F. VOCKE (1930): *Liebigs Ann. Chem.* 481, 216.
- [17] V. ERSPAMER (1959): *Biochem. Pharmacol.* 2, 270.
- [18] A. B. LERNER, J. D. CASE & R. V. HEINZELMAN (1959): *J. Amer. Chem. Soc.* 81, 6084.
- [19] A. HOFMANN (1959): *Psychotomimetic Drugs*, *Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica* 8, 240.
- [20] A. CERLETTI (1959): *Neuro-Psychopharmacology* (Proc. 1st intern. Congress Neuro-Pharmacology), Elsevier Publ. Co., p. 291.
- [21] H. WEIDMANN, M. TAESCHLER & H. KONZETT (1958): *Experientia* 14, 378.
- [22] M. MONNIER (1959): *Experientia* 15, 321.
- [23] H. WEIDMANN & A. CERLETTI (1959): *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* 17, C46-C48.
- [24] F. GNIRSS (1959): *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 84, 346; W. RÜMMELE (1959): *ibid.* 84, 348.
- [25] J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE & P. NICOLAS-CHARLES (1958): *C. R. Acad. Sci.* 247, 1235; J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE, P. NICOLAS-CHARLES & A. M. QUÉTIN (1959): *Ann. méd.-psychol.* 117, 891.
- [26] J. DELAY, P. PICHOT & TH. LEMPERIÈRE (1959): *Presse méd.* 67, 1811.

Manuskript eingegangen am 4. Juli 1960.