

Carpenter jr., L. G., Freedman, M., Hunt, S. P., *Circulation* 7, 874 (1953) — Hügl, E., *Med. Welt* 19, 830 (1968) — Hummel, R., Flückiger, E., *Med. Klin.* 63, 536 (1968) — Lazarus, R. S., *Psychological stress and the coping process*, McGraw-Hill, New York (1956) — McGrath, J. E., (Ed.) *Social and psychological factors in stress*, Holt, Rinehart & Winston, New York (1970) — Mierke, K., *Wille und Leistung*, Verlag Hogrefe, Göttingen (1955) — Moeller, J., *Med. Klin.* 60, 1385 (1965) — Moeller, J., *Umweltfaktoren und Hypertonie*; in H. Sarre (Hrsg.), *Hypertonie — Pathogenese, Klinik und Therapie*, S. 101, Verlag F. K. Schattauer, Stuttgart (1969) — Pflanz, M., v. Uexküll, T., *Med. Klin.* 57, 345 (1962) — Rösler, F., Wegener, H., *Psychische Korrelate einer medikamentösen antihypertensiven Therapie (in Vorbereitung)* — Rosenthal, R., *Experimenter effects in behavioral research*, Appleton-Century-Crofts, New York (1966) — Sarre, H., Poser, G., Dietler, P., *Med. Klin.* 63, 540 (1968) — Schachter, J., Singer, J. E., *Psychol. Rev.* 69, 379 (1962) — Schmitz, S., *Münch. med. Wschr.* 110, 881 (1968) — Shapiro, A. P., *Psychosom. Med.* 22, 320 (1960)

— Shapiro, A. P., *Circulation* 26, 242 (1962) — Sokolow, M., Werdegar, D., Perloff, D. B., Cowan, R. M., Brenenstuhl, H., *Preliminary studies relating portably recorded blood pressures to daily life events in patients with essential hypertension*; in: M. Koster, H. Musaph, and P. Visser (Eds.), *Psychosomatics Hypertension Essential Bibliotheca Psychologica* 144; Verlag S. Karger, Basel (1970) — Sterz, H., Himmel, G., Haas, H., Samec, H. J., *Wien. Klin. Wschr.* 81, 86 (1969) — Stock, W., *Med. Klin.* 63, 544 (1968) — Weber, E., *Grundriß der biologischen Statistik*, Verlag Fischer, Stuttgart (1967) — Willems, D., Scholtes, M., Klepzig, H., *Med. Klin.* 63, 1418 (1968) — Winer, B. J., *Statistical principles in experimental design*, McGraw-Hill, New York (1962) — Woodworth, R. S., Schlosberg, H., *Experimental Psychology*, Holt, Rinehart & Winston, New York (1964)

Für die Verf.: Dipl.-Psych. F. Rösler, Institut für Psychologie, Christian-Albrechts-Universität, 23 Kiel, Olshausenstr. 40/60

Arzneimittel-Forsch. 25, 972-974 (1975).

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Wien (Österreich); Vorstand: Prof. Dr. P. Berner

N,N-Dimethyltryptamin: Einige erste Vergleichsergebnisse

Vorläufige Mitteilung

Von O. H. Arnold

1. Einleitung

Die Psychopathologie des Halluzinogens N,N-Dimethyltryptamin (DMT) ist seit 18 Jahren gut bekannt (Szara 1956, 1962, Arnold u. Hofmann 1957). Beim Menschen kommt es nach subkutaner Gabe von etwa 1 mg/kg zu einer leichten, passageren Bewußtseinseingung und Helligkeitsreduktion, selten auch zu Bewußtseinstörungen; der Gedankengang wird verlangsamt, manchmal sprunghaft, die Stimmungslage stark labilisiert, wobei anfangs Beklommenheit und Angst im Vordergrund stehen. Apathie, durchsetzt von kurzen Erregungen, Entfremdungserlebnisse des eigenen Ichs, Störungen des Raum- und Zeiterlebens und vor allem ausgeprägte optische Illusionen und Halluzinationen treten auf, gelegentlich auch akustische Erlebnisse. Schließlich gehören Störungen des Körperschemas, Mißempfindungen und extrapyramidale Symptome wie leichter Tremor, Rigor und unwillkürliche Bewegungen mit zum Bild, ebenso Mydriasis, Vertigo, Nausea und leichte Blutdruckschwankungen. Dieser exogene Reaktionstyp setzt Minuten nach Applikation ein und klingt in etwa einer Stunde ab.

2. Material und Methodik

Im Rahmen des Wirkungsstudiums psychisch aktiver Substanzen auf die „acoustic evoked potentials“ (AEP) mit der von Burian u. Gestring (1967) entwickelten Technik der „evoked response audiometry“ (ERA) hat die Arbeitsgruppe Arnold, Burian, Gestring, Presslich u. Saletu (1971) die AEP unter DMT an 7 freiwilligen, männlichen Versuchspersonen (alle gesund, Alter zwischen 20 und 47 Jahren) geprüft, 3mal mit gleichzeitiger EEG-Registrierung. Die Dosis betrug 1,0 bis 1,2 mg/kg DMT subkutan. An 12 Katzen (2 mg/kg DMT i.v.; Gestring) wurden diese Untersuchungen ergänzt. Mitgeprüft wurde am Menschen (100 µg p.o.) und an der Katze (10 µg i.v.) auch d-LSD 25; diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen.

3. Ergebnisse

Abb. 1 zeigt ein typisches Verlaufsbild als Beispiel der bei 7 Versuchspersonen konformen Ergebnisse.

Etwa 10 min nach der Applikation von DMT wird die AEP reduziert und kehrt erst gegen Versuchsende wieder. Etwa gleichzeitig wird der „on-off“-Effekt im EEG wesentlich vermindert. Die Versuchspersonen hören jedoch den Click bzw. Ton und verstehen jedes Wort. Ein Proband berichtete, er höre sehr gut, beachte aber den Ton nicht. Die Blitzantwort im optischen Bereich wird jedoch nicht (kaum?) beeinflusst. d-LSD 25 zeigt in den ersten 4 h seines Reaktionstyps keinen Einfluß auf die AEP; spätere Stadien müssen noch geprüft werden. Wie Abb. 2 zeigt, kam es im Tierversuch zu einer völligen Löschung der AEP.

Bei einem Versuch mit 2 mg/kg Serotonin (5-HT) i.v. an der Katze zeigte die AEP keine Veränderung. 23 min später wurden 2 mg/kg DMT i.v. gegeben. In diesem Fall war die AEP nur für etwa 5 min reduziert (Gestring).

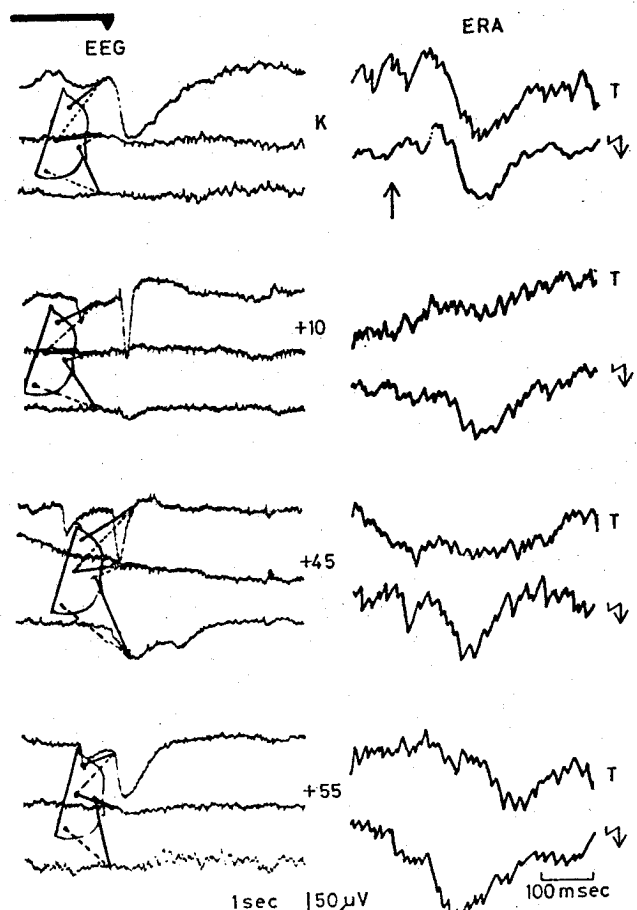


Abb. 1: Photomontage der Aufzeichnungen von EEG und ERA. Zu beachten ist der Laufzeitunterschied zwischen EEG, links, und ERA, rechts. Die Abbildungen des EEG's jeweils nach Augenschluß (s. Markierung oben) und der aus 30 Einzelstrecken gemittelten „evoked response“ beziehen sich auf den ungefähr gleichen Zeitpunkt: Kontrolle (K) vor Beginn der Gabe von DMT, dann 10, 45 und 55 min nach der Applikation. Die obere Kurve der „evoked response“ zeigt die Antwort auf einen Reizton in der Lautstärke von 90 Dezibel und einer Tonhöhe von 1000 Hertz. Die untere Kurve der ERA zeigt die Antworten auf einen Lichtblitz. Der Pfeil zeigt den Zeitpunkt jeweils des Tons bzw. Blitzes. Die Abbildung verdeutlicht die gleichzeitige Unterdrückung der Reaktion auf Augenschluß im EEG und der Reizantworten auf Ton und weniger deutlich auf Blitz im ERA.

Minuten:	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Veränderungen Bewusstsein					---	---							
Raumwahrnehmung			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Zeiterleben			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Körpergefühle			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Stimmungslage			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ich-Erleben			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Visuelle Erlebnisse			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Akustische Erlebnisse			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Extrapyramidale Zeichen			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Vegetative Zeichen			---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Summen ohne extrapyramidale Z.	9	17	45	46	41	33	33	28	20	15	14	6	6
Extrapyramidale Z.			2	1	4	6	4	3	3	1	1		

Tab. 1: Zeitlicher Ablauf der psychopathologischen, extrapyramidalen und vegetativen Symptome bei sieben männlichen Versuchspersonen (schematisiert). Innerhalb jeder Symptomgruppe sind die 7 Vp jeweils untereinander markiert: ---- Symptom in diesem Zeitpunkt nachweisbar. Zu beachten ist, daß die psychopathologischen Symptome schon abklingen, ehe die extrapyramidalen Zeichen auftreten. Weitere Erläuterungen s. Text.

DMT ist bisher die erste Substanz, die ohne klinische oder sichere Veränderungen der Wachheit im EEG die AEP beim Menschen unterdrückt, obwohl die Versuchspersonen ein vollständiges Hörerlebnis haben. Die Schwankungen der Bewußtseinslage, wie eingangs beschrieben, erreichen keineswegs einen Grad, in dem der sprachliche Kontakt oder sinnhafte Zusammenhang zur Umgebung unterbrochen wäre. Die gezeigten Beobachtungen sollten bei Bewertung der AEP als Beleg eines Hörerlebnisses in Betracht gezogen werden. Den zeitlichen Ablauf der psychopathologischen, extrapyramidalen und vegetativen Symptome bei unseren 7 Versuchspersonen zeigt Tab. 1 in schematischer Darstellung. Die visuelle Schätzung der Unterdrückung der AEP (Gestring) bei diesen 7 Versuchspersonen ergab, daß das Maximum der Unterdrückung der AEP um die 30. bis 35. Minute liegt. Wie Tab. 1 zeigt, liegt das psychopathologische und vegetative Wirkungsmaximum von DMT aber deutlich früher, nämlich zwischen der 10. und 30., im Mittel etwas nach der 15. Minute nach Applikation von DMT. Die extrapyramidale Sympto-

matik ist dagegen zwischen der 20. und 40. Minute am deutlichsten.

4. Diskussion

Die Mechanismen der gezeigten Effekte sind noch ungeklärt. Zu überlegen ist, wie weit der am peripheren Substrat (Herting u. Stoklaska 1957) sichtbare Anti-5-HT-Effekt von DMT beteiligt ist. Der gezeigte Versuch an der Katze könnte darauf hinweisen, daß dieser Mechanismus auch zentral mitspielt. Waser (1971) unterstreicht die Erhöhung des Gehalts an 5-HT im Hirnstamm einiger Tiere nach Applikation von Halluzinogenen. Bei subkutaner oder intravenöser Gabe von 5-HT und DMT sind Fragen der Schrankentransporte noch offen. Wir meinen jedenfalls, daß DMT beim Menschen einen rasch einsetzenden, passageren exogenen Reaktionstyp erzeugt, möchten aber doch die Berichte von Himwich u. Mitarb. (1970, 1971) zitieren, die DMT, Bufotenin und 5-Methoxy-DMT bei 15 von 22 akuten Schizophrenen (oder akuten exogenen Reaktionstypen?, der Verf.) in Blut und Urin nach-

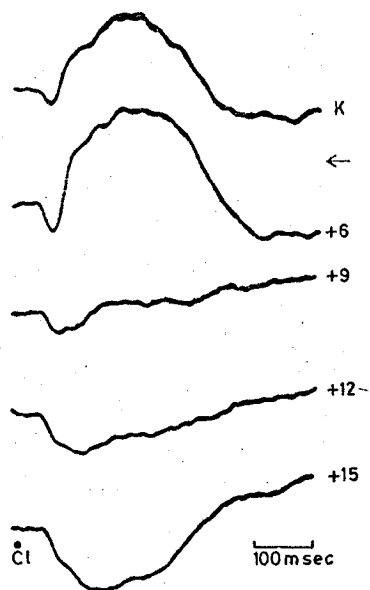


Abb. 2: Versuch an einer Katze. Kontrolle (K): ERA vor Versuchsbeginn; Pfeil: Zeitpunkt der Applikation von 2,0 mg/kg DMT i.v.; + 6 usw.: ERA nach 6 min usw.! Cl: Click.

wiesen. Nach den Untersuchungen von Steiner (1971) muß 5-HT zentral ein inhibierender Effekt zugeschrieben werden, wobei er als Ausnahme nur Teile der Neurone des Nucleus paramedianus, caudatus, putamen, gyrus postsigmoideus und suprasylvius anführt. Bronzino (1971) bestätigte neuerdings eine Interpretation Koellas (1969), wonach 5-HT u. a. an Rezeptoren der Area postrema angreift und über Kerne des Tractus solitarius einen „feed back“-Zirkel zur Regulation der Aktivität des retikulären Systems bildet. Freies 5-HT inhibiert über diesen Weg die „arousal“ und leitet so auch den Schlaf ein.

Überlegt man nun die zeitliche Diskrepanz zwischen halluzinogenem und AEP-unterdrückendem Effekt von DMT, so stünde zur Diskussion, wie weit DMT vorerst inhibitorische Effekte verhindert; dann käme als erste Reaktion eine Erregung retikulärer Formationen und ihre Beteiligung am halluzinogenen Effekt in Frage. Tatsächlich haben wir (Arnold u. Hofmann 1957, unpubliziert) bei 2 Fällen im EEG einen Frequenzanstieg des Alphas rhythmus um die 5. Minute nach DMT-Applikation gesehen. Die Löschung der AEP und die starke Verminderung des „on-off“-Effektes entspräche dann einer zweiten Phase mit überkompensierendem Wiedereinsetzen des 5-HT-Effektes auf die Aktivität des Systems. Die extrapyramidale Symptomatik scheint sehr bemerkenswert; ihren Mechanismus zu diskutieren wäre aber verfrüht. Unsere Beobachtungen insgesamt weisen hin auf die vielfach ventilierte Beteiligung retikulärer Systeme an der Bildung der „evoked responses“ in Sinnesfeldern.

5. Zusammenfassung

N,N-Dimethyltryptamin (DMT) wurde in Dosen von 1,0 bis 1,2 mg/kg subkutan an 7 männlichen Versuchspersonen geprüft. Gleichzeitig wurden die „acoustic evoked potentials“ (AEP) und an 3 Fällen gleichzeitig das Skalp-EEG geprüft. Etwa 10 min nach der Gabe von DMT werden die AEP gemindert und kehren erst gegen Versuchsende (55 min) wieder. Der „on-off“-Effekt im EEG wird gleichzeitig wesentlich vermindert, jedoch hören die Versuchspersonen jeden Click bzw. Ton und verstehen jedes Wort. d-LSD 25 (100 µg p.o.) beeinflusst die AEP nicht. Der Höhepunkt der psychopathologischen Phänomene von DMT liegt um die 15. Minute, die

stärkste Reduktion der AEP jedoch um die 30. Minute und damit zeitkonform mit den extrapyramidalen Phänomenen unter DMT. Auch an der Katze (2 mg/kg DMT i.v.) unterdrückt DMT die AEP. 2 mg/kg 5-HT (Serotonin) i.v. an der Katze verändern die AEP nicht. 23 min später gegebenes DMT i.v. reduziert die AEP sodann nur kurzfristig. Es wird diskutiert, wie weit der periphere 5-HT-Antagonismus des DMT auch zentral besteht. Dann könnte DMT vorerst inhibitorische Effekte des 5-HT an Rezeptoren der Area postrema verhindern und über den „feed back“-Zirkel eine Erregung des aufsteigenden Retikulärsystems stimulieren (halluzinogener Effekt). Die Löschung der AEP und die Verminderung des „on-off“-Effektes entspräche dann vielleicht einem überkompensierenden Wiedereinsetzen des 5-HT-Effektes mit Reduktion der Aktivität.

6. Summary

N,N-Dimethyltryptamine: some Preliminary Results of a Comparative Study

On 7 male subjects (VP) the effect of 1.0–1.2 mg/kg N,N-dimethyltryptamine (DMT) s.c. on the acoustic evoked potentials (AEP) was studied; in 3 subjects simultaneously with the scalp EEG. The AEP were reduced 10 min after the application of DMT and returned at the 55th min. The on-off effect was diminished at the same time. Nevertheless, the VP recognized every click and tone and understood every word. d-LSD 25 (100 µg p.o.) showed no effect on AEP. The maximum of the psychopathological phenomena of DMT was shown about the 15th min. The maximum of the AEP suppressing effect was observed at the 30th min and coincided with the extrapyramidal signs of DMT effect. In cats (2 mg/kg DMT i.v.) AEP reacted in the same way. 2 mg/kg serotonin (5-HT) i.v. did not change the AEP in cats. I.v. DMT application 23 min later reduced the AEP only for a short period. It is discussed whether the antagonistic mechanism on peripheral substrates of 5-HT and DMT might be possible also on central synapses. In that case DMT might suppress inhibitory effects of 5-HT on receptors of the area postrema and — via feed-back — stimulate neurons of the ascending reticular system (hallucinogenic effects). The extinction of AEP and the reduction of on-off effect might be interpreted as a restoration of 5-HT effect with overcompensation and, therefore, with strong inhibitory interaction.

7. Literatur

- Aguere, S., Holmstedt, B., Lindgren, J., *Biochem. pharmacol.* **18**, 2771–2781 (1969) — Arnold, O. H., Relations between dosage and personality reaction in experiments with psychodelic drugs, *CIA-NS-Rep.*, A. G. Pacini, Pisa, p. 440–444 (1972) — Arnold, O. H., Burian, K., Gestring, G., Presslich, O., Saletu, B., *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **30**, 170 (1971) — Arnold, O. H., Hofmann, G., *Wien. Z. Nervenheilk.* **13**, 321–326 (1957) — Axelrod, J., *Science* **134**, 343 (1961) — Bronzino, J., *Biol. Psychiatry* **3**, 217–266 (1971) — Buchsbaum, M., *Schizophrenia Bull.* **3**, 10–18 (1970) — Burian, K., Gestring, G., *Wien. klin. Wschr.* **79**, 535 (1967) — Fischer, E., Gagravere, F., Vazquez, T., Di Stefano, A., *J. Nerv. ment. disease* **133**, 441 (1961) — Himwich, H., Indolamins and Schizophrenia; in: *Biochemistry, Schizophrenia and affective disorders*, H. Himwich (ed.), Williams & Wilkins, Baltimore (1971) — Herting, G., Stoklasa, H. K., Arnold u. Hofmann (1957) — Jouvet, M., *Science* **163**, 32–41 (1969) — Koella, W., *Biol. Psychiatry* **1**, 161–177 (1969) — Morgan, M., Mandell, A., *Science* **165**, 492 (1969) — Narasimachari, N., Heller, B., Spaide, J., Haszkovec, L., Fujimori, M., Tabushi, K., Himwich, H., *Biol. Psychiatry* **1**, 9 u. 21 (1971) — Steiner, F., *Neurotransmitter und Neuromodulatoren*, Verlag G. Thieme, Stuttgart (1971) — Szara, St., *Experientia* **11**, 441 (1956) — Szara, St., *Fed. Proc.* **4**, 885–888 (1962) — Waser, P., *Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.* **27**, 39–57 (1971)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. O. H. Arnold, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Psychiatrische Universitätsklinik, Lazarettgasse 14, A-1097 Wien (Österreich)