Pharmakologische Wirkungsspektren von Halluzinogenen

Autor(en): **Waser, P.G.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **27 (1971)**

PDF erstellt am: **28.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307856

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Zürich
Direktor: Prof. P. G. Waser

Pharmakologische Wirkungsspektren von Halluzinogenen

P. G. Waser

Halluzinogene Stoffe bilden heute für den Pharmakologen ein faszinierendes Forschungsobjekt. Dies aus ganz verschiedenen Gründen:

Definierte und in der chemischen Struktur relativ einfache Verbindungen besitzen die Fähigkeit, die höchsten Funktionen des menschlichen Gehirns drastisch zu beeinflussen, indem das Denken, Empfinden, das emotionale Verhalten, die Affekte, verändert werden. Sie beeinflussen die Psyche und damit das, was uns gegenüber anderen Lebewesen eindeutig auszeichnet. Dieser Eingriff ist für den betroffenen Menschen subjektiv so gewaltig, dass manche von einer Vision, einem unerhörten Erlebnis sprechen, das in keiner Beziehung zur normalen Erlebenswelt steht. Leider sind die Folgen dieses ein- oder mehrmaligen Erlebnisses nicht immer positiv. Es kommen schwere psychische Störungen, sozialethische Konflikte oder Sucht vor, welche heute die Einnahme dieser Stoffe zu einem Gesellschaftsproblem machen, das hier nicht weiter besprochen werden soll.

Vielmehr sollen hier einige gemeinsame Wirkungen der wichtigsten halluzinogenen Stoffe beschrieben und an einigen Beispielen gezeigt werden, um daraus einige Rückschlüsse über den Wirkungsmechanismus zu erhalten. Am meisten wird uns interessieren, ob der Pharmakologe mit seinen objektiven naturwissenschaftlichen Methoden ein gemeinsames Substrat im Gehirn als Angriffspunkt bezeichnen und damit vielleicht etwas über das Wesen des Denkvorganges und damit der Psyche aussagen kann.

Die chemischen Strukturen

Wenn man die heute bekannten halluzinogenen Stoffe nach ihrer chemischen Struktur einordnet, ist man über die Verschiedenheit überrascht. Es ist allerdings auffällig, dass sehr häufig Indolderivate, meist Pflanzenalkaloide, diese Wirkung besitzen, daneben einige Phenyläthylamine (Abb. 1a–e). Doch sind nur wenig stickstoffreie Verbindungen bekannt (Tetrahydrocannabinole), welche sehr deutliche psychotomimetische Effekte erzeugen. Man muss daher zugeben, dass die Wirkung kaum auf die chemische Struktur bezogen werden kann – ein Wunschtraum des Pharmakologen –,

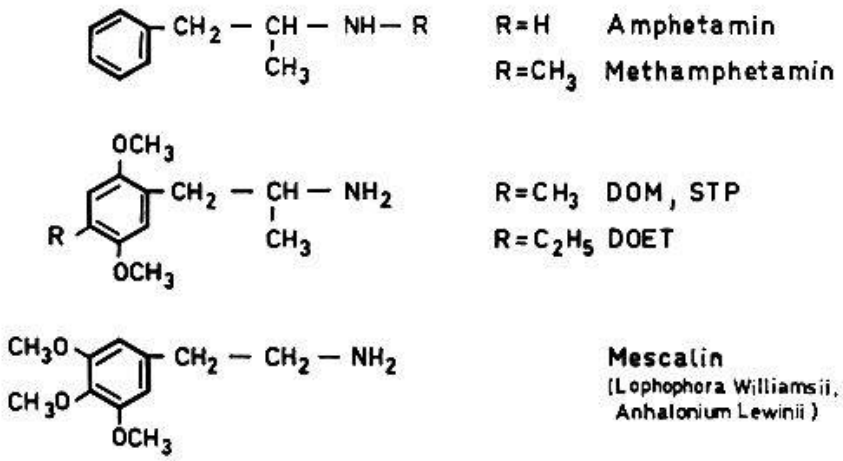


Abb. 1a. Halluzinogene Phenyläthylamine.

obwohl einige Versuche zur Deutung auf einer gemeinsamen physikochemischen Basis (Elektronendichte, Stereostruktur, Konformation, Polarität usw.) unternommen wurden. Wir haben daher bereits hier die Schwierigkeit, dass wir verschiedene Angriffspunkte im Zentralnervensystem annehmen müssen, wenn wir an sogenannte Pharmarezeptoren, z. B. an Synapsen, Membranen, Enzyme, denken.

Die wichtigsten bekannten Halluzinogene haben die folgenden chemischen Grundstrukturen (Abb. 1a–e):

a) Phenyläthylamine (Amphetamin, Mescalin);
b) Indol- oder Tryptaminderivate (Bufotenin, Psilocybin, Lysergid [LSD]);
c) Dibenzopyrane (Tetrahydrocannabinole [THC]);
d) Glykolester und Piperidinderivate (Ditran, Sernyl);
e) Atypische Aminosäuren und Amine (Ibotensäure, Muscimol).

Sie werden oft mit den Neurotransmittoren Noradrenalin und Serotonin in Beziehung gebracht, welche den Grundstrukturen a) und b) entsprechen. Dagegen fehlen für c) Vergleichsstoffe, und die Glykolate sind ähnlich Scopolamin und Atropin anticholinergisch wirksam. Von den Aminosäuren des Fliegenpilzes wird eine strukturelle Beziehung zur γ-Aminobuttersäure angenommen [19].

Oft wird auch vergessen, dass nicht die halluzinogenen Stoffe selbst, sondern möglicherweise ihre ersten Metaboliten im Zentralnervensystem wirksam sind. Es zeigt sich dies vor allem in einer relativ hohen Wirkungsdosis und einem verzögerten Wirkungseintritt, der nicht mit dem Zeitpunkt der höchsten Wirkstoffkonzentration im Gehirn übereinstimmt [13]. Ein *N-methylierendes Enzym* könnte endogenes Serotonin oder Tryptamin in die psychotomimetischen Metaboliten Bufotenin und N,N-Dimethyltryptamin verwandeln (Abb. 1b) und auch Mescalin und Dopamin im Körper methylieren [3]. Tatsächlich wurde bei Schizophrenen eine Verstärkung der Symptome nach Verabreichung des Methyldonators L-Methionin und von L-Tryptophan beschrieben [23]. Die *O-Methylierung* scheint bei Schizophrenen vor allem Dopamin vermehrt in 3,4-Dimethoxyphenyläthylamin umzuwandeln,

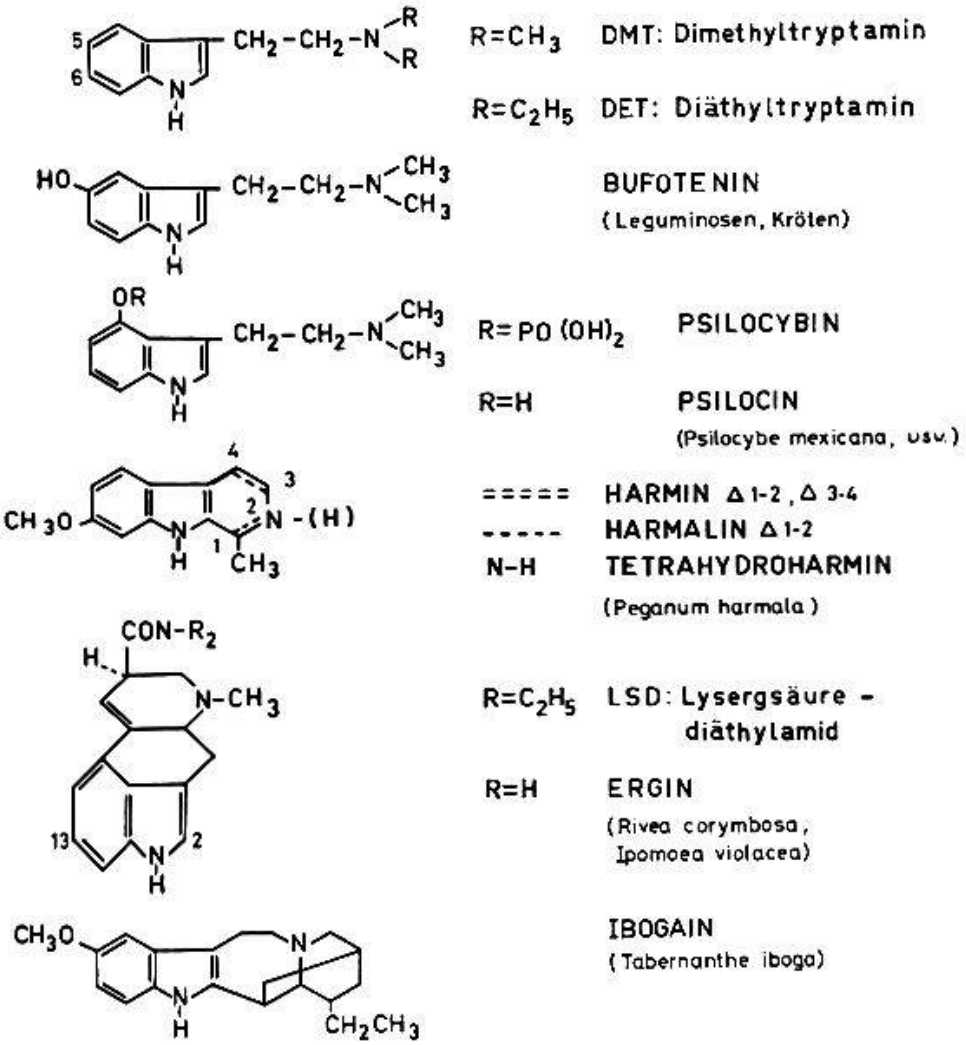


Abb. 1b. Halluzinogene Indolderivate.

welches als Dimethoxyphenylessigsäure im Urin ausgeschieden wird [9]. O-Methylierung von Indolalkylaminen, z. B. von Bufotenin, verstärkt allgemein die Störung des Verhaltens von angelernten Tieren [10].

Die *Hydroxylierung* der Indolalkylamine, z. B. von DMT oder DET, erfolgt meist unter Wirkungsverstärkung in C6-Stellung (Abb. 1b) [26]. Es ist aber fraglich, ob diese Umwandlung beim Menschen eine Rolle spielt. LSD wird in 2-Stellung hydroxyliert, dadurch inaktiviert und mit Glukuronsäure gekoppelt ausgeschieden [3, 4]. Ob eine Hydroxylgruppe in Stellung 13 (= C6 im Indolring) nicht nur bei Tierversuchen, sondern auch beim Menschen vorkommt, ist unbekannt [25]. Tryptamine, insbesondere Melatonin aus der Epiphyse, können leicht zu Harminderivaten zyklisiert werden [20]. Inwiefern dieser metabolische Schritt im Menschen vorkommt und eine psychotrope Wirkung verursacht, ist wenig bekannt. Psilocybin und Psilocin wirken quantitativ und qualitativ so ähnlich, dass eine *hydrolytische Spaltung* des Phosphorsäureesters als erster Schritt angenommen wird [16]. Psilocin wird grösstenteils unverändert ausgeschieden.

Für die Cannabinole (Abb. 1c) konnten wir kürzlich zeigen, dass Cannabidiol beim Rauchen der Zigarette zum Teil in das wirksame THC übergeht,

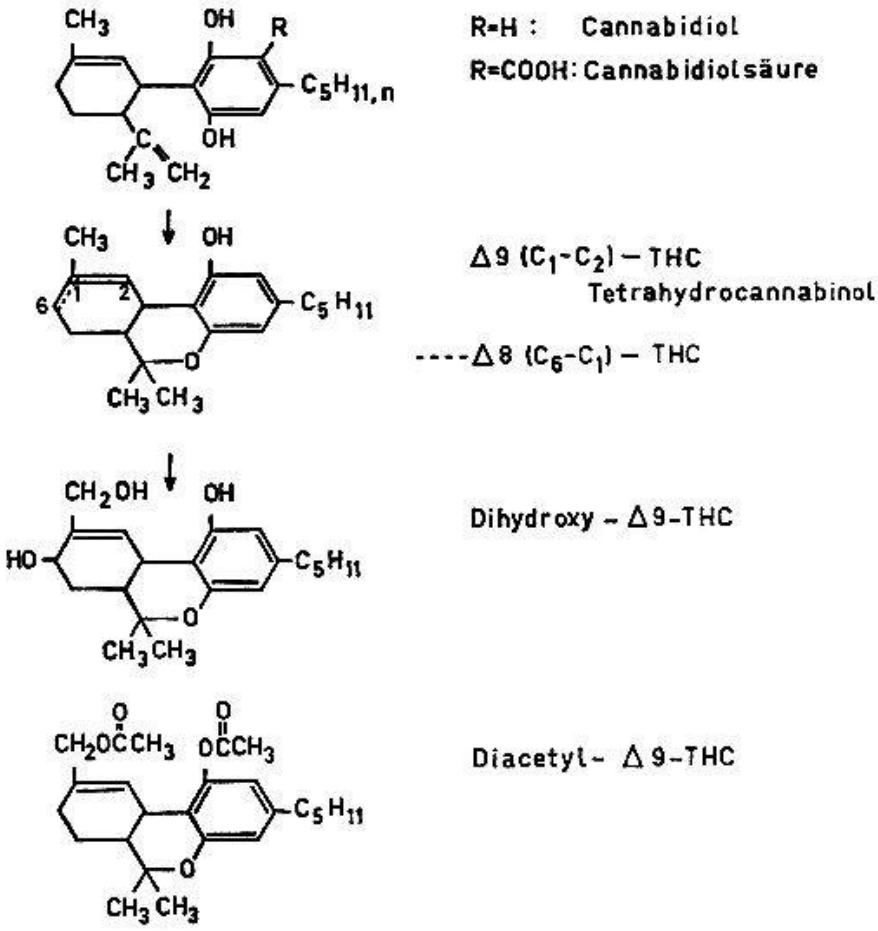


Abb. 1c. Cannabinole (Cannabis sativa).

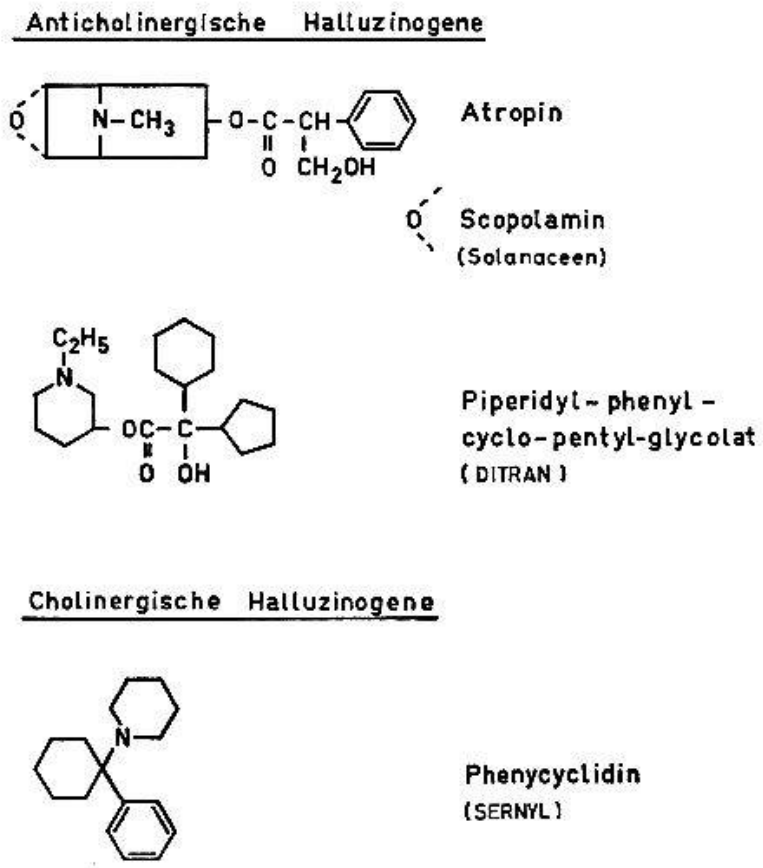
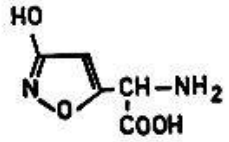
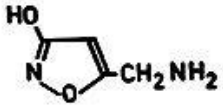


Abb. 1d. Anticholinergische und cholinergische Halluzinogene.



Ibotensäure
(Amanita muscaria)



Muscimol
(Amanita muscaria)

Abb. 1e. Atypische Aminosäuren und Amine.

was die stärkere Wirkung des gerauchten gegenüber dem natürlich eingenommenen Haschisch erklärt. Das besonders stark aktive Δ^9-THC wird in der Ratte in die Metaboliten Dihydroxy-Δ^9-THC im Urin und Diazetyl-Δ^9-THC in der Galle umgewandelt [21].

Biochemische Einwirkungen im Gehirn

Zur Abklärung des Wirkungsmechanismus der Halluzinogene wird heute vor allem biochemisch gearbeitet. Es wird versucht, die Beeinflussung von Enzymsystemen, besonders im Synapsenstoffwechsel, mit den Veränderungen des Verhaltens, der Perzeption oder anderer psychophysischer Funktionen in Verbindung zu bringen. Die strukturelle Ähnlichkeit mit den wichtigsten uns bekannten Neurotransmittoren hat zu interessanten Hypothesen in dieser Richtung geführt. Am meisten diskutiert ist auch heute noch die gegenseitige Beziehung zwischen *LSD* und *Serotonin*, welche in der Körperperipherie eindeutige Antagonisten sind. Die zentralen Serotoninrezeptoren im Hirnstamm scheinen sich viel differenzierter zu verhalten, durch LSD zuerst oft stimuliert und erst später blockiert zu werden. Psilocin verhält sich in dieser Beziehung ebenfalls nicht einheitlich.

Dagegen wurde für einige der wichtigsten Halluzinogene, besonders für LSD, Psilocin, Mescalin, eine Erhöhung des Serotoningehaltes, vor allem im Hirnstamm von Hunden, Katzen, Kaninchen und Ratten, gefunden [6]. Unsere eigenen Versuche mit LSD und Muscimol sowie Ibotensäure haben dies bei Ratten und Mäusen bestätigt und auf neue Halluzinogene erweitert (Abb. 2) [33]. Nach Vorbehandlung der Tiere mit Reserpin wird dieser LSD-Effekt noch deutlicher [5]. Psychisch inaktive Lysergsäurederivate zeigen diese Wirkung nicht.

Die Serotoninerhöhung in Thalamus, Hypothalamus und Mittelhirn (Abb. 3) kann durch eine verminderte Aktivität der serotonergischen Neurone bedingt [33] oder Folge einer erhöhten Speicherung in den granules derselben sein [11].

Viele psychotomimetische Substanzen wie LSD, Psilocybin, Muscimol, vermindern demgegenüber den *Noradrenalingehalt* des Gehirns [7, 33]. Auch Amphetamin in wiederholten und hohen Dosen erhöht den Serotoningehalt und senkt gleichzeitig den Noradrenalingehalt. Ibotensäure wieder erhöht

	Ibotensäure		Muscimol		LSD
	Maus	Ratte	Maus	Ratte	Maus
NA	↑	↑	↓	↓	↓
DA	↑↑	↑	↑↑	↓	↓
5-HT	–	↑↑	↑	↑	↑↑

Abb. 2. Veränderungen des Noradrenalin- (NA), Dopamin- (DA) und 5-Hydroxytryptamin(5-HT, Serotonin)-Gehaltes im Gehirn von Mäusen und Ratten 2 Std. nach intraperitonäaler Injektion von LSD (10 mg/kg), Muscimol (3 mg/kg) und Ibotensäure (16 mg/kg). – ↑ = p ~0,3–0,1, ↑↑ = p < 0,05.

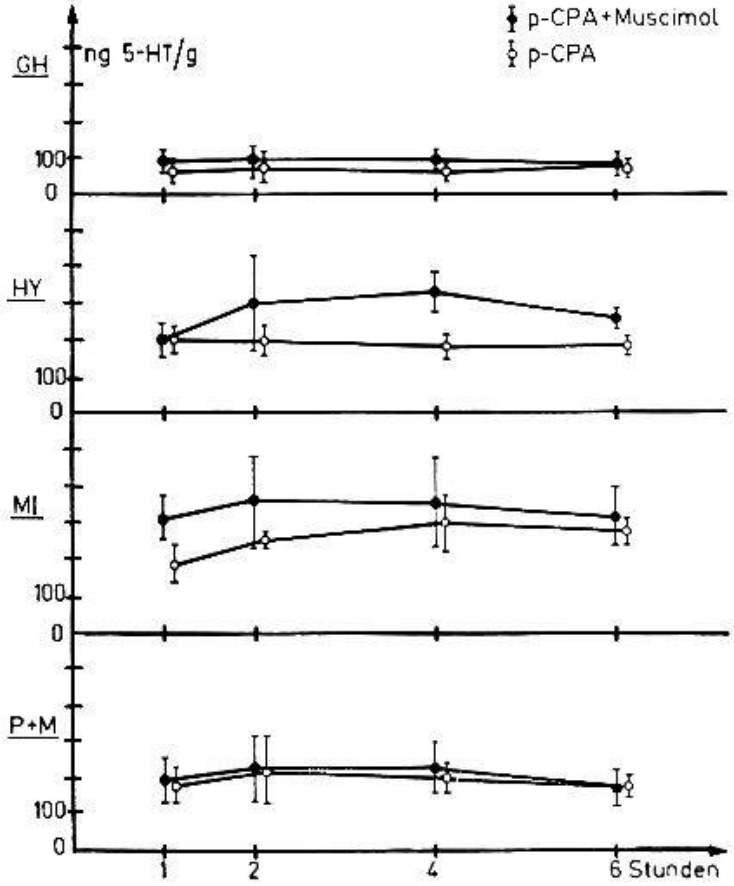


Abb. 3. Anstieg der lokalen Serotoninkonzentration (5-HT) im Hypothalamus (HY) und im Mittelhirn (MI), nicht aber in Grosshirn (GH), Pons und Medulla (P+M), nach Muscimol (3 mg/kg i.p.) und Vorbehandlung mit p-Chlorophenyl-alanin (300 mg/kg i.p.), einem Hemmstoff der 5-HT-Synthese.

eher den Noradrenalingehalt bei Ratten und Mäusen. Über Veränderung der Dopaminkonzentration im Hirnstamm gibt es widersprechende Angaben. Johnston u. Mitarb. [18] stellten mit Mikroinjektionstechnik bei spinalen Interneuronen und Renshaw-Zellen für Ibotensäure eine stärker stimulierende Wirkung als durch L-Glutaminsäure und mit Muscimol eine starke Depression ähnlich γ-Aminobuttersäure oder Glycin fest.

Der Histamingehalt des Gehirns unter dem Einfluss von Halluzinogenen wurde wenig untersucht. Vor Jahren stellten wir fest [29], dass LSD und

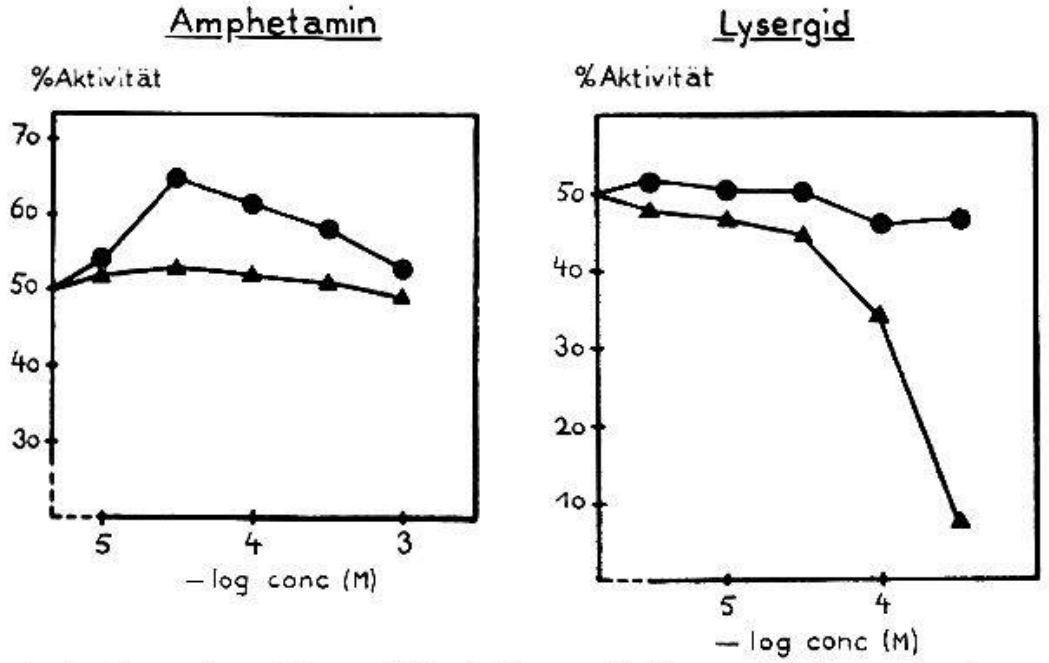


Abb. 4. Amphetamin und Lysergid beeinflussen die Enzymaktivitäten der Synapsenmembran (Na,K-aktivierte Transport-ATP-ase [●] und Mg-aktivierte ATP-ase [▲]) sehr verschieden.

Mescalin den Histamingehalt im Rattenblut senken, während Iproniazid, Amphetamin diesen erhöhen. Später wurde für LSD eine Verminderung des totalen Histamingehaltes im Gehirn, aber eine erhöhte Bindung in der Mitochondrienfraktion gezeigt [24].

Das zentrale *cholinergische System* kann auf verschiedene Weise beeinflusst werden. Die halluzinogenen Effekte starker, zentral wirksamer Anticholinergika, wie Atropin und Scopolamin, sind seit Jahrhunderten bekannt.

Die neuen Glykolester, z. B. Ditran [1], vermindern wie Atropin oder Scopolamin die Azetylcholinkonzentration im Gehirn, vielleicht als Zeichen eines erhöhten Verbrauches [12], während die Piperidinverbindung Sernyl keine signifikante Veränderung verursacht. Aber auch eine Hemmung der Gehirncholinesterase durch die bekannten Anticholinesterasegifte kann zu zentralen Erregungszuständen mit Halluzinationen führen. So wurden auch LSD, Bufotenin, Mescalin und Psilocybin auf ihre Anticholinesterasewirkung hin untersucht. LSD scheint in vitro eher die unspezifische Cholinesterase (5- bis 8×10^{-6}m 50% Hemmung) als die spezifische Cholinesterase zu hemmen [15, 28]. Im Kortex dagegen war eine LSD-Konzentration von 8×10^{-5}m stärker auf die echte als auf die Pseudocholinesterase wirksam [14].

Wir haben Versuche mit Synaptosomen, d. h. einer die Axonenendigungen enthaltenden Homogenatfraktion (nach WHITTAKER [35]), aus dem Meerschweinchenkortex durchgeführt, um die Wirkung von Halluzinogenen und anderen Psychopharmaka auf die membrangebundenen Enzyme zu untersuchen [34]. Auch in dieser Versuchsanordnung waren die LSD, Psilocybin- und Amphetaminkonzentrationen mit einer Wirkung auf die Acetylcholinesterase oder ATP-ase enttäuschend hoch (Abb. 4, Tab. 1). Interessant ist der Befund, dass Amphetamin (10^{-6} bis 10^{-5}m) die spezifische Cholinesterase

Tabelle 1

Aktivität in % bei molarer Konzentration von

	10^{-6}	3×10^{-6}	10^{-5}	3×10^{-5}	10^{-4}	3×10^{-4}	10^{-3}
			Kortex-Synaptosomen-AChE				
LSD	97	93	85	68	34		
Psilocybin ...	100	98	101	100	96	82	57
Amphetamin..	106	112	113	111	111	102	88
			Kortex-Synaptosomen-ATP-ase				
LSD							
gesamt ATP-ase		99	97	95	80	54	
Mg-aktiviert ATP-ase		48	46	44	34	8	
Amphetamin..			106	118	113	109	102
			53	54	53	52	50
Psilocybin ...			100	102	99	98	99
			60	52	52	53	52

Tabelle 2

Halluzinogenwirkungen auf das autonome Nervensystem (mesodienzephal und peripher)

a) Sympathomimetisches Erregungssyndrom (LSD, Psilocybin, Amphetamin, Muscimol)	b) Gemischt parasympatho-sympathomimetisches Reizbild (Mescalin, THC)
Mydriase	Bradykardie (evtl. Tachykardie)
Tachykardie	Hypotonie (evtl. Hypertonie)
Hyperthermie	Hypoglykämie (Hunger)
Piloerektion	Hypothermie
Hyperglykämie	Miosis (Mydriasis)
Anorexie	

und die Transport-ATP-ase stimuliert (+10 bis +15%). Nach Blockierung der Na-K-aktivierten Transport-ATP-ase durch Ouabain (10^{-4}m) stellten wir einzig für LSD (10^{-4}m) eine Hemmung der Mg-aktivierten ATP-ase fest (Abb. 4). Immerhin konnte auch eine 3mal erhöhte, 3mal stärkere Bindung für LSD an den kortikalen Synaptosomen gegenüber dem Gesamtgehirn festgestellt werden [34].

Wirkungen auf das autonome Nervensystem und die Motilität

Wenn wir, von der Synapsenwirkung am Hirnstamm und im Kortex ausgehend, auf integrierte Systeme übergehen, sind vegetative Symptome besonders auffällig. Die meisten Halluzinogene sind für ihre Wirkungen auf Kreislauf, Pupillenweite, Temperaturregulierung, Piloerektion und Blutzuckergehalt bekannt (Tab. 2). Bei ganz verschiedenen Tierspezies sind diese

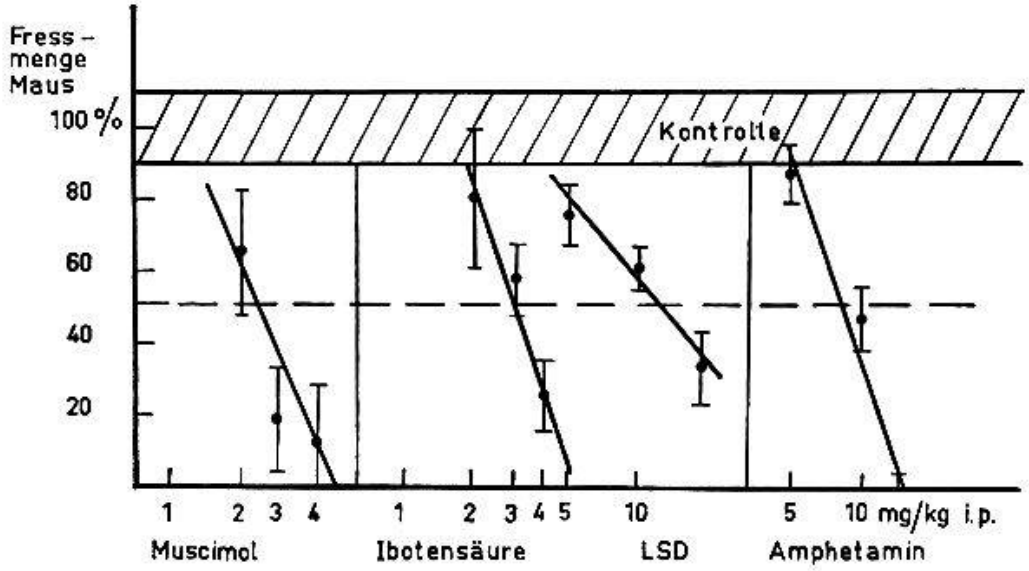


Abb. 5. Verminderung der täglichen Fressmenge (100 %) von Mäusen durch verschiedene Halluzinogene.

Veränderungen in verschiedener Stärke objektiv registrierbar. Sie haben uns sogar bei kleinen Tieren als Grundlage eines Screening auf unbekannte halluzinogene Pflanzenstoffe gedient. Aber auch der Mensch reagiert sehr ähnlich.

Im Vordergrund steht bei den meisten Halluzinogenen wie LSD, Psilocybin und Amphetamin ein dienzephales Erregungssyndrom, das einem starken *Sympathikotonus* entspricht: Mydriase, Tachykardie, Hyperthermie, Piloerektion, Hyperglykämie, Anorexie (Abb. 5). Oft ist dieses Syndrom begleitet von einer erhöhten Spontanmotorik, eventuell auch von starkem Zittern. Es ist nicht sicher, ob dies Folge einer Reizung des adrenergen Systems sei, da auch nach Senkung des Noradrenalingehalts [17] die hypertherme Wirkung des LSD nicht abgeschwächt ist. Wahrscheinlich sind auch serotonergische Mechanismen beteiligt. Der zentrale Angriffspunkt ist auch schwer zu beweisen. Nach Spinalisation oder Zerstörung des Zwischenhirns löst LSD keine hypertherme Wirkung aus [22]. Bei Amphetamin haben wir jedoch trotz Rückenmarkdurchtrennung eine allerdings abgeschwächte Hyperthermie festgestellt. Interessant ist für uns, dass Muscimol auch eine Temperatursteigerung, besonders an reserpinisierten Ratten, bewirkt, die Pupillen erweitert, Zittern verursacht, aber eventuell zu Sedation und Katalepsie führt [30]. Auch für die Anticholinergika (z. B. Atropin, Scopolamin, Glykolate) kommt ein ähnliches Vergiftungsbild zustande.

Mescalin hat ein anderes Wirkungsspektrum, das eher einem gemischten *sympatho-parasympatho-mimetischen* Reizbild entspricht: Bradykardie, Blutdrucksenkung, aber auch Vasokonstriktion, Hypoglykämie, kein Temperaturanstieg bei reserpinisierten Tieren (eher ein Abfall!) (Abb. 6), Erbrechen und motorische Erregung. Auch *Tetrahydrocannabinol* macht einen Temperaturabfall von 2–4° C, der bei Mäusen eventuell 6–24 Std. dauert. Bei reserpinisierten Mäusen folgt kein Temperaturanstieg [32]. Eine Pupillenerweiterung fehlt, doch wurde Piloerektion beobachtet. Der Blutdruck von

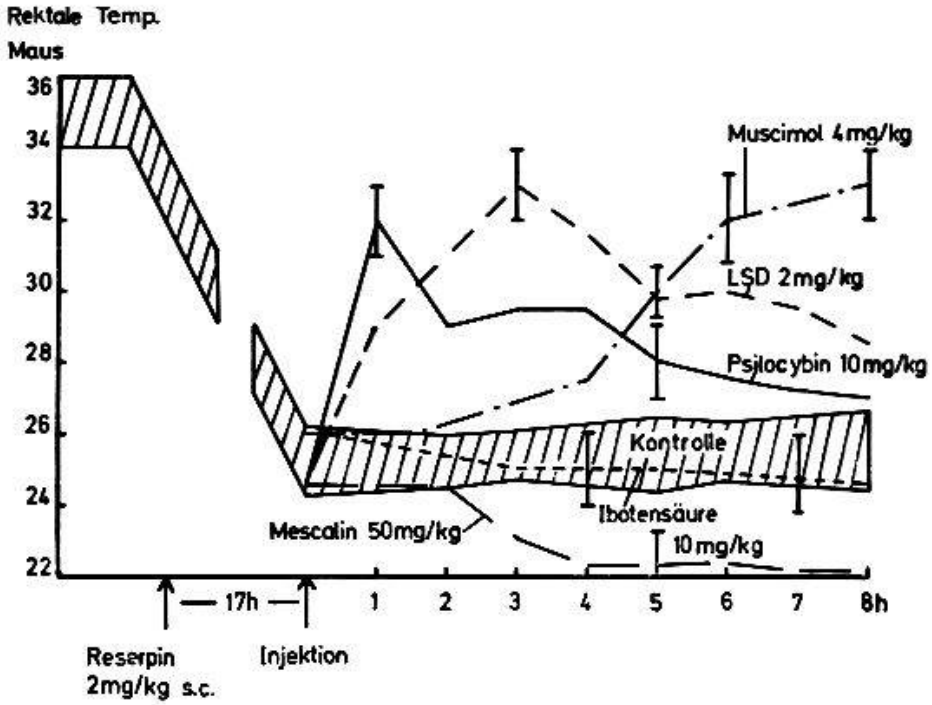


Abb. 6. Die rektale Temperatur von Mäusen wird 17 Std. nach Reserpin (2 mg/kg s.c.) durch verschiedene Halluzinogene unterschiedlich beeinflusst: Psilocybin, LSD und Muscimol erhöhen sie deutlich, Ibotensäure bleibt ohne Wirkung, Mescalin senkt sie weiter ab.

Kaninchen blieb unverändert. Die Motorik ist vermindert mit Zeichen der Ataxie, Katalepsie und Stupor. Der Blutzucker ist kaum verändert. Anorexie wie bei LSD oder Muscimol fehlt, und beim Menschen wird oft starkes Hungergefühl beschrieben.

Aus dieser kurzen Zusammenstellung der heute vor allem aus Tierversuchen bekannten Wirkungen ist das stark wechselnde Bild bemerkenswert. Auch LSD, weitaus am besten untersucht, macht oft parasympathomimetische Wirkungen, besonders beim Menschen: Salivation, Tränenfluss, Nausea, Erbrechen, sogar Blutdruckabfall und Bradykardie. Ob es sich um Folgewirkungen einer gestörten dienzephalen Steuerung handelt oder um primäre Wirkungen, kann nicht entschieden werden. Auch elektroenzephalographische Untersuchungen haben bis heute wenig Klärung gebracht. Es wird nach LSD bei Katzen eine Aktivierung mit erhöhter Frequenz («alerting»!) durch eine mesodienzephale Aktivation festgestellt. Beim Menschen ist die kortikale Aktivität wenig verändert.

Auch die *Motilität* wird durch verschiedene Halluzinogene sehr unterschiedlich beeinflusst (Tab. 3). Am häufigsten zeigt sich eine gesteigerte Aktivität, rastloses Umherwandeln und Absuchen des Käfigs (LSD, Amphetamin). Es entspricht dies dem Bild der starken sympathomimetischen Erregung. Oft werden jedoch motorische Störungen beobachtet, wie Ataxie, katatone Zustände mit Einfrieren in einer abnormen Körperhaltung (Muscimol) und häufig auch Tremor (Amphetamin, Harmin). Es ist aber auch Sedation und Hypnose möglich, vielleicht in einer zweiten Phase oder schon

Tabelle 3
Motilitätsbeeinflussung durch Halluzinogene

Gesteigerte Aktivität, rastloses Umherlaufen mit Exploration, Stereotypien (LSD, Amphetamin)
Tremor (Amphetamin, Harmin, Muscimol)
Ataxie, Katalepsie oder Katatonie (Muscimol, THC)
Sedation, Hypnose (Narkosepotenzierung) (Psilocybin, Muscimol)

initial wie bei Psilocybin und Muscimol [30]. Diese Wirkung wird besonders deutlich, wenn bei Mäusen vor dem Halluzinogen ein kurzwirksames Barbiturat (Hexobarbital) gespritzt wird. Die Schlafzeit wird dann stark potenziert.

Veränderung des Verhaltens

Mit Hilfe des Konditionierungsversuches können experimentell psychische Einflüsse der Halluzinogene bei Tieren untersucht werden. Das psychologische Tierexperiment kommt in seinem Resultat dem menschlichen Erleben der Halluzinogenwirkung am nächsten. Allerdings können nur einige wenige psychische Funktionen mit einiger Sicherheit erfasst werden: Das Erlernen einer einfachen Aufgabe, das Gedächtnis, die Unterscheidung einfacher Formen, von Farben und Tönen. Viel schwieriger aber ist die Erfassung elementarer Denkvorgänge, bei denen eine einfache Aufgabe durch das Tier gelöst werden soll. Als Grundversuch wird meistens ein bedingter Reflex nach Pavlov einer «intelligenten» Tierspezies eintrainiert. Zur Unterstützung des Lernens dient ein Trieb, z. B. Hunger, der bei richtiger Antwort mit einer Futterportion positiv belohnt wird, oder durch einen unbedingten Reiz, z. B. einen schmerzhaften elektrischen Schock, also durch Angst vor einer Strafe, negativ verstärkt wird.

Für unsere Untersuchungen haben wir ein einfaches Gerät entwickelt, in welchem Ratten auf ein Licht- oder Tonsignal (= bedingter Reiz) hin in einen andern Käfig wechseln, wobei sie zwischen zwei gleichen Käfigen auswählen müssen (Abb. 7). Wenn sie diese Aufgabe nicht innerhalb einer verlangten Zeit richtig ausführen, werden sie durch einen elektrischen Schlag vom Bodenrost aus bestraft (= unbedingter Reiz). Es handelt sich daher um die Kombination eines bedingt ausgelösten Reflexes mit einer Diskriminierungsaufgabe [31a–c].

Schon das Anlernen junger Ratten kann durch kleine Dosen LSD deutlich verzögert werden (Abb. 8). Mit einer dosisabhängigen Verspätung wird aber nach einiger Zeit trotzdem der Ausbildungsgrad der Kontrollgruppe erreicht [31a]. Das bei sehr kleinen Dosen LSD anfänglich etwas verbesserte Lernen ist statistisch von der Kontrollgruppe nicht verschieden. Am Schluss wird scheinbar unter LSD ein höherer Anteil richtiger Antworten auf den bedingten Reiz hin gegeben als bei der Kontrollgruppe. Man kann auch

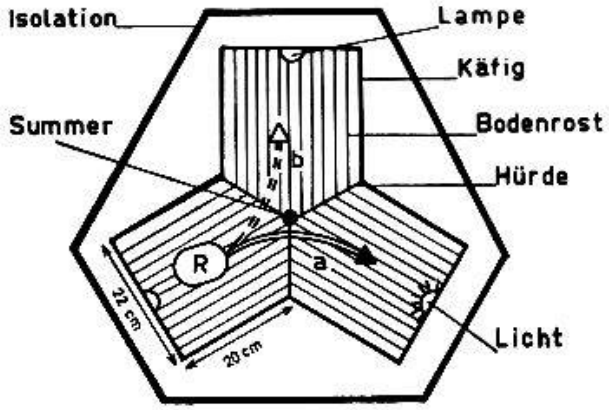


Abb. 7. Y-förmiges, symmetrisches Konditionierungsgerät für Ratten, welche auf Licht oder Ton den Käfig wechseln müssen, um nicht innerhalb von 5–8 sec elektrisch geschockt zu werden. Dabei muss zur Vermeidung der «Strafe» der richtige Käfig über eine Hürde aufgesucht werden.

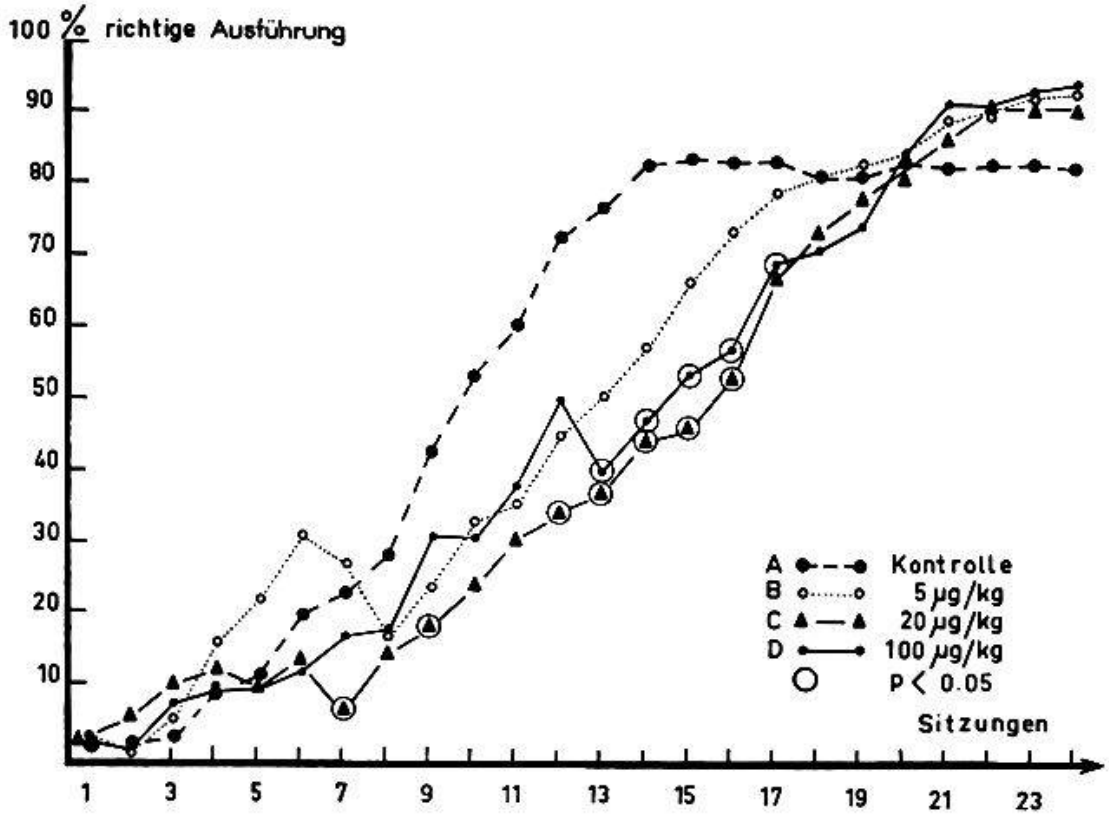


Abb. 8. Das Anlernen junger Ratten in verschiedenen Sitzungen (Abszisse) zu 20–40 Einzelversuchen ergibt eine unter LSD verzögerte Steigerung der Leistung, d. h. der prozentual richtigen Ausführung der Aufgabe durch aktive Vermeidung der «Strafe».

prüfen, wie gut das Gelernte unter dem Einfluss verschiedener Halluzinogene reproduziert wird. Einfaches Weglassen der Halluzinogene bei an LSD gewöhnten Tieren (22 Injektionen innerhalb von 2 Monaten) vermindert sofort die Leistung proportional der Dosis sehr deutlich (Abb. 9). Der plötzliche Leistungsverlust ist vielleicht ein Äquivalent des Entziehungssyndroms. Dieses Versagen wird nach erneuter LSD-Injektion wieder korrigiert,

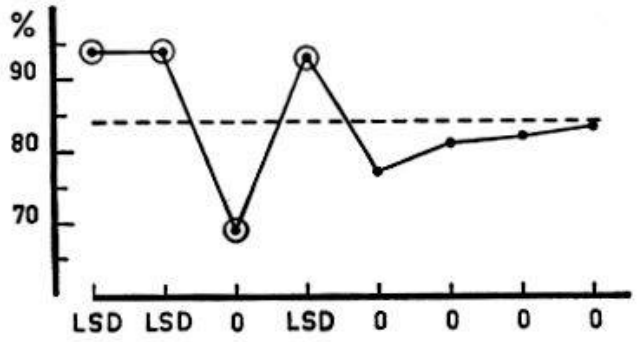


Abb. 9. Einmaliger Entzug des LSD bei gewöhnten Ratten senkt die Leistung deutlich. Nach Weglassen des LSD gleicht sich die Leistung der Kontrollgruppe mit tieferen Werten an. --- Durchschnitt der Kontrolle, ·–·–· Gruppen B, C, D; O = p <0,05.

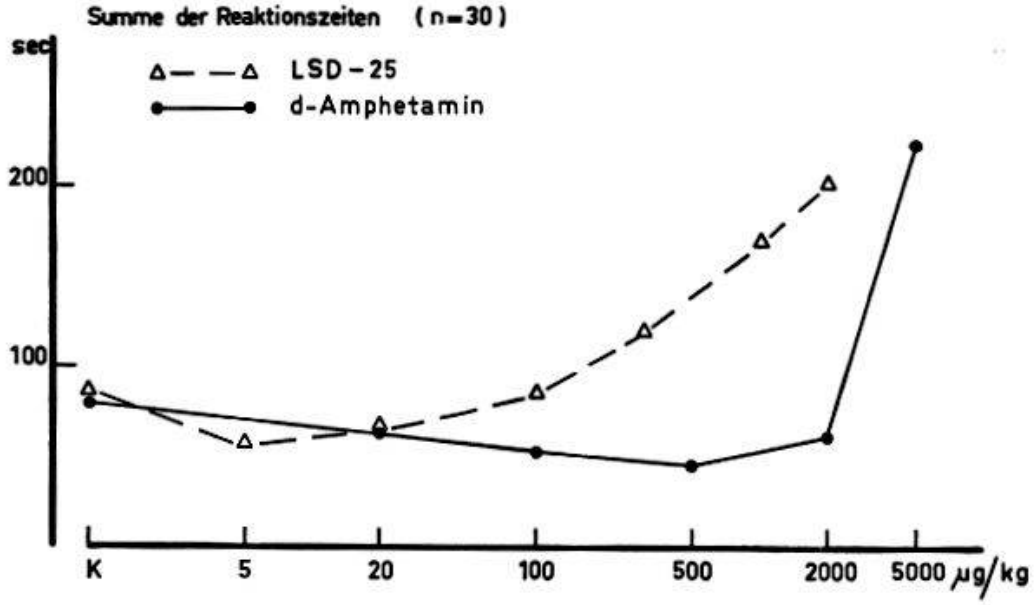


Abb. 10. Kleine Dosen LSD und Amphetamin verkürzen die Reaktionszeiten (Summe von 30 Versuchen), grosse Dosen verlängern sie besonders stark mit LSD.

und die Antwortquote erreicht für alle Tiere den alten Wert. Bei erneutem, andauerndem Weglassen der LSD-Injektionen braucht es durchschnittlich mindestens vier weitere Sitzungen, bis sich der Anteil richtiger Antworten der Kontrollgruppe, deren Werte 10% tiefer als bei den LSD-Gruppen liegen, angleicht. Es scheinen sich die Tiere an das LSD zu gewöhnen, und besonders die «dümmeren» Tiere verbessern so ihre Leistung.

Die Reaktionszeiten zur Ausführung des bedingten Reflexes sind dosisabhängig. Bei kleinen Dosen LSD oder Amphetamin wird die Reaktionszeit verkürzt, bei grossen aber deutlich verlängert (Abb. 10). Wahrscheinlich steigt zuerst die Aufmerksamkeit der Tiere («alerting»), wird jedoch später von Verwirrtheit und Desorientierung abgelöst. Δ^8-THC und Δ^9-THC haben in unseren Versuchen nur zu einer Verlängerung der Reaktionszeit mit gleichzeitiger Abnahme der Zahl aktiver Vermeidungen geführt (Abb. 11) [31b]. Von den Inhaltsstoffen des Fliegenpilzes ist Muscimol in dieser Be-

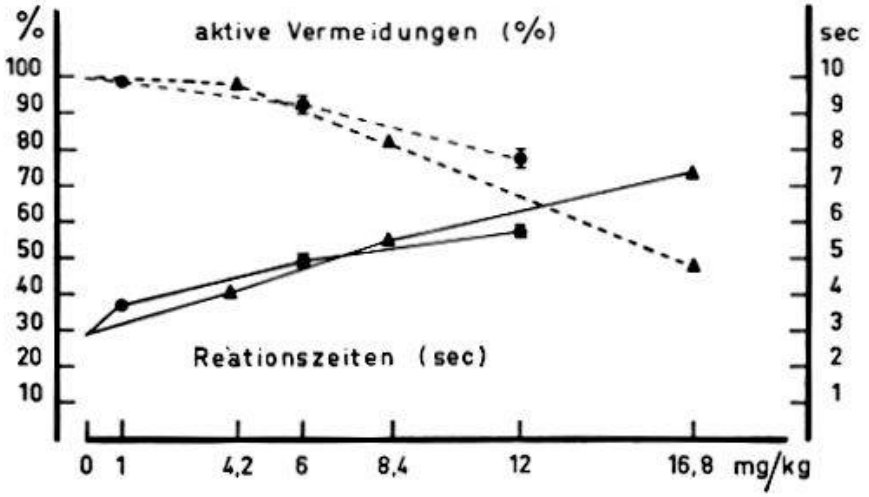


Abb. 11. Die beiden isomeren Tetrahydrocannabinole senken im Y-Konditionierungsversuch den Anteil der aktiven Vermeidungen (= richtige Antwort) und erhöhen die Reaktionszeit etwa gleich stark. ● = Δ^9 (C_1–C_2) Tetrahydrocannabinol, ▲ = Δ^8 (C^6–C_1) Tetrahydrocannabinol.

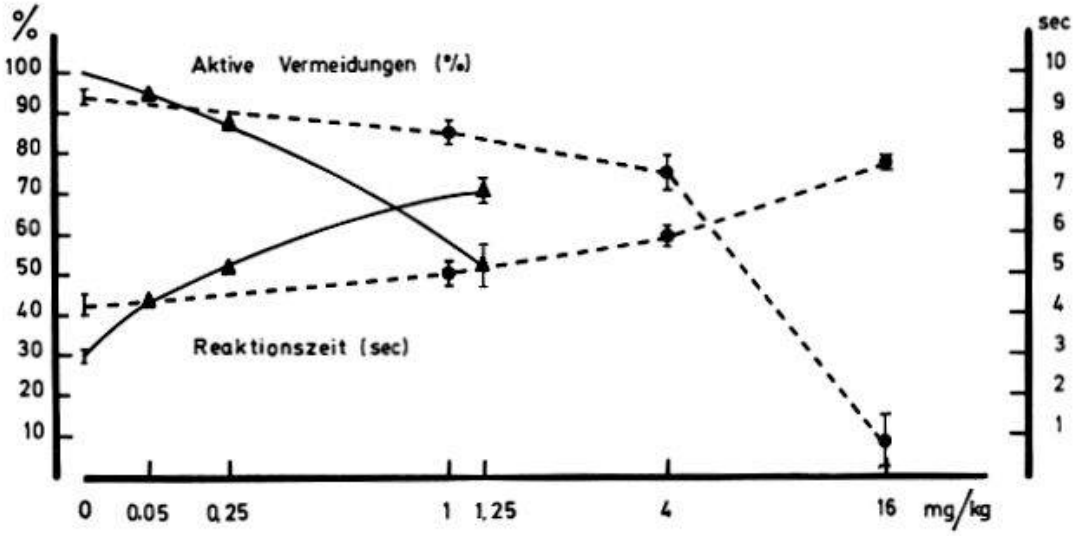


Abb. 12. Von den Inhaltsstoffen des Fliegenpilzes ist Muscimol (▲——▲) stärker wirksam auf das konditionierte Verhalten der Ratten als die Ibotensäure (●--●--●) (Verminderung der aktiven Vermeidungen, Verlängerung der Reaktionszeit).

ziehung wirksamer als Ibotensäure, gleich wie wir das in Selbstversuchen beim Menschen festgestellt haben [30].

Diese Versuchsanordnung steht in ihrem Wesen dem Menschenversuch nahe, aber das Tier kann selbst nichts aussagen, und man muss aus seinem Verhalten auf seine Gefühle und sein Erleben schliessen. Ob Tiere selbst halluzinieren, ist daher eine unbeantwortete Frage. Aber man hat doch oft den Eindruck, dass besonders höhere Tiere (Katzen, Hunde) etwas Ähnliches erleben könnten.

Wichtig ist auch die Feststellung, dass für Störungen des normalen Verhaltens schon sehr kleine, sozusagen «menschliche» Dosen von Halluzinogenen genügen. Dies im Gegensatz zu den früher erwähnten grossen Dosen

für autonome oder Motilitätswirkungen. Halluzinogene sind daher auch bei Tieren wirkungsspezifisch. Das Tier zeigt, wie der Mensch, eine Toleranz für ein Halluzinogen, das heisst eine Angewöhnung mit einer durch oft wiederholte Applikation bedingten Abnahme der Wirkung [8]. Besonders interessant ist die gekreuzte Toleranz, die sich auch gegen andere Halluzinogene einstellt (LSD, Psilocybin, Mescalin). Sie zeigt die Ähnlichkeit der Wirkungen dieser Stoffe auf das Gehirn, während gegenüber anderen (D-Amphetamin, Δ^9-THC) keine gekreuzte Toleranz besteht [2, 27].

Psychische Wirkungen am Menschen

Über die ausserordentlichen Wirkungen der Halluzinogene auf den Menschen besteht eine sehr grosse Literatur, die sich von der experimentellen Psychologie über die Psychiatrie bis zur Parapsychologie und Mystik erstreckt. An dieser Stelle soll daher nur kurz zusammengefasst werden, was aus vielen Publikationen und Artikeln den meisten bekannt ist.

Halluzinogene verursachen ein psychopathologisches Bild, das unter dem Begriff des akut-exogenen Reaktionstyps einzureihen ist. Diese banale Feststellung ist für kleine Dosen, z. B. von Marihuana, nicht so naheliegend wie für grössere, eventuell toxische Dosen, bei denen die Wirkung sehr bedrohlich sein kann. Diese Ausnahmezustände gleichen den endogenen Psychosen, und man nennt sie daher «Modellpsychosen». Es kann sich dabei um depressive oder um manische Phasen handeln, individuell abhängig vom Charaktertyp, den vorausgehenden Stimmungen und den Erwartungen in bezug auf das Halluzinogen. Viele Symptome wie Halluzinationen, Synästhesien (gekoppelte Auslösung von Sinneseindrücken, z. B. rhythmische Töne, rhythmische Licht- und Farbenerscheinungen, «Lichtorgel»), Perseverationen (endloses Wiederholen der gleichen Farbspiele und Bilder) usw., Persönlichkeitsspaltungen, Entfremdung und Depersonalisation, indem man sich vom Körper losgelöst fühlt, oder plötzlicher Verlust des Gefühls für einen Körperteil (Körperschema), zeigen, wie weit das Bild, z. B. eines LSD-Rausches, einer Schizophrenie gleichen kann. Trotzdem ist es in mancher Hinsicht total verschieden, und Schizophrene erleben die LSD-Wirkung selbst als eine von ihrer Krankheit sehr differente Schockwirkung. Natürlich gibt es je nach Halluzinogen sehr verschiedene Wirkungsbilder, oft mit angenehmer Euphorie, aber auch wieder voller Angst und Schrecken. Sicher falsch ist der Begriff «Bewusstseinserweiterung» durch LSD. Wenn auch gewisse Halluzinogene wie THC die Wahrnehmung für Geräusche verschärfen oder LSD die Farbempfindung steigert, ist vielleicht gerade durch den übermässigen Ansturm an undifferenzierten Empfindungen das Bewusstwerden selbst eingeschränkt. Auch alle geistigen Leistungen, Assoziationen usw. können bei kleinen Dosen vielleicht durch eine gewisse Enthemmung leichter ablaufen, bei höheren Dosen sind sie jedoch durch Inkohärenz gestört. Unheimlich sind die beschriebenen schweren psychischen Nachwirkungen, wie Auslösung einer Psychose (eventuell latente Schizophrenie), Psychoneurosen,

Depressionen mit Suizid, Übergang zur Abhängigkeit oder Wesenveränderungen.

Schlussfolgerung

Wenn wir abschliessend nach einem einheitlichen Wirkungsmechanismus der Halluzinogene bei Mensch und Tier suchen, müssen wir zugeben, dass wir erst am Anfang unserer Bemühungen stehen. Bestimmte chemische Strukturen (Indole, Phenyläthylamine), lösen diesen psychischen Effekt besonders leicht aus. Es wäre aber sehr spekulativ, nur serotonergische oder adrenergische Mechanismen dafür verantwortlich zu machen, indem auch andere Pharmaka über andere Systeme (cholinerge Neurone) ähnliche Wirkungen auslösen. Immerhin bestehen Anhaltspunkte, dass neurochemische Veränderungen im Hirnstamm verantwortlich sind. Doch werden wir auch bei genauester Kenntnis der Funktionen der Neurone und ihrer Synapsen das Phänomen Psyche kaum so einfach erklären können.

Zusammenfassung

Die wichtigsten bekannten Halluzinogene pflanzlichen Ursprungs (Mescalin, Psilocybin, Lysergid, Tetrahydrocannabinol, Muscimol, Atropin und Scopolamin) oder synthetischer Natur (Amphetamine, DOM, DOET, Sernyl, Ditran) haben verschiedene chemische Grundstrukturen, die allerdings oft dem Phenyläthylamin- oder Tryptamintyp entsprechen. Biochemische Untersuchungen ergeben im Stammhirn bei den stark wirksamen Halluzinogenen häufig eine Erhöhung der 5-Hydroxytryptamin-Konzentration und eine Senkung der Noradrenalin-, Dopamin- und Histaminkonzentration. Aber auch anticholinergische Mechanismen (Atropin) können Halluzinosen auslösen. Eine Vielzahl vegetativer Symptome (Mydriase, Temperaturanstieg, Hyperglykämie, Tachykardie, Anorexie) weist auf eine Erregung des Sympathikus hin, aber auch parasympathomimetische Symptome (Temperatursenkung, Hypoglykämie, Bradykardie) kommen vor. Die Motorik und die Lernfähigkeit wie auch die Ausführung bedingter Reflexe können sehr stark beeinflusst werden, wobei kleine Dosen LSD oder Amphetamin die Reaktionszeiten verkürzen und das Lernen der Tiere etwas verbessern, grosse Dosen jedoch eindeutig auf geistige Leistungen negativ einwirken. Die Psychopathologie der Halluzinogenintoxikation beim Menschen steht mit diesen pharmakologischen Wirkungen in engem Zusammenhang.

Résumé

Les principales substances hallucinogènes d'origine végétale (mescaline, psilocybine, lysergide, tétrahydrocannabiol, muscimol, atropine et scopolamine) ou chimique (amphétamine, DOM, DOET, sernyl, ditran) possèdent différentes structures chimiques de base qui correspondent souvent aux phényléthylamines ou aux tryptamines. Lors d'application de substances hallucinogènes puissantes l'on a pu trouver dans les noyaux de la base du

cerveau par des méthodes biochimiques une élévation fréquente de la concentration de la 5-hydroxytryptamine, et un abaissement de la concentration de la noradrénaline, de la dopamine et de l'histamine. Des substances anticholinergiques comme l'atropine peuvent donner des hallucinations. Un grand nombre de manifestations végétatives telles que mydriase, élévation de la température, hyperglycémie, tachycardie, anorexie dénotent une irritation du sympathique, tandis qu'une symptomatologie parasympathicomimétique telle qu'abaissement de la température, hypoglycémie et bradycardie peut aussi se manifester. La motricité et la faculté d'apprendre, comme aussi l'exécution de certains réflexes conditionnés peuvent être fortement influencés; on observe que de très faibles doses de LSD ou d'amphétamine peuvent raccourcier le temps de réaction et améliorer la faculté d'apprendre chez l'animal, alors que des doses plus fortes altèrent nettement les facultés intellectuelles. La psychopathologie de l'intoxication par hallucinogènes chez l'homme correspond étroitement aux résultats de ces effets pharmacologiques.

Riassunto

I principali allucinogeni vegetali (mescalina, psilocibina, Lysergid, tetraidrocannabinolo, muscimolo, atropina e scopolamina) o quelli sintetici (amfetamina, DOM, DOET, Sernyl, Ditran) posseggono delle strutture chimiche elementari differenti, che però spesso corrispondono al tipo feniletilaminico o triptaminico. Ricerche biochimiche hanno dimostrato che, nel caso degli allucinogeni potenti, spesso si può constatare nella regione del diencefalo un aumento della concentrazione della 5-idrossitriptamina come pure una diminuzione della concentrazione di adrenalina, dopamina e istamina. Anche i meccanismi anticolinergici (atropina) possono però provocare dei deliri allucinatori. Un buon numero di sintomi vegetativi (midriasi, aumento della temperatura, iperglicemia, tachicardia, anoressia) sono dovuti ad una eccitazione del sistema simpatico; d'altra parte però si possono anche osservare dei sintomi del parasimpatico (decremento della temperatura, ipoglicemia, bradicardia). L'influenza sul sistema motorio, sulla facoltà di imparare e sull'esecuzione dei riflessi condizionali può essere molto spiccata. Piccole dosi di LSD e amfetamina raccorciano i tempi di reazione e migliorano parzialmente la facoltà di imparare degli animali; dosi elevate hanno invece un'azione negativa sulle funzioni intellettuali. La psicopatologia umana delle intossicazioni da allucinogeni ha dei rapporti stretti con queste azioni farmacologiche.

Summary

The most important, wellknown hallucinogenes of plant origin (Mescalin, Psilocybin, Lysergide, Tetrahydrocannabinol, Muscimol, Atropine and Scopolamine) or of synthetic origin (Amphetamine, DOM, DOET, Sernyl, Ditran) have different chemical structures, which however often correspond to that of phenyl-ethyl-amine or tryptamine type. Biochemical investigations have shown in the brain stem, by the strongly active hallucinogenes

frequently an increase of 5-hydroxy-trypamine concentration and a decrease of Noradrenalin, Dopamine and histamin concentration. But also anticholinergic mechanisms (atropine) can start hallucinations. Many of the vegetative symptoms (mydriasis, rise in temperature, hyperglycemia, tachycardia, anorexia) point to a stimulation of the sympathic nerve, but also parasympathetic-mimetic symptoms occur (fall in temperature, hypoglycemia, bradycardia). Motoricity and learning capacity, and also certain conditioned reflexes, may be very strongly influenced, whereby a small dose of LSD or amphetamine shortens the reaction time and improves the learning of animals somewhat; large doses, however, have a distinctly negative action on the mental processes. The psychopathology of hallucinogene intoxication in humans is closely connected with the pharmacological action.

1. Abood L. G. und Biel J. H.: Anticholinergic psychotomimetic agents. Int. Rev. Neurobiol. *4*, 218–273 (1962).
2. Appel J. B. und Freedman D. X.: Tolerance and cross-tolerance among psychotomimetic drugs. Psychopharmacologia (Berl.) *13*, 267–274 (1968).
3. Axelrod J.: Enzymatic formation of psychotomimetic metabolites from normally occurring compounds. Science *134*, 343–344 (1961).
4. Boyd E. S.: The metabolism of lysergic acid diethylamide. Arch. int. Pharmacodyn. *120*, 292–311 (1959).
5. Freedman D. X.: LSD-25 and brain serotonin in reserpinized rat. Fed. Proc. *19*, 266 (1960).
6. Freedman D. X. und Giarman N. J.: LSD-25 and the status of brain serotonin. Ann. N.Y. Acad. Sci. *96*, 98–106 (1962).
7. Freedman D. X.: Psychotomimetic drugs and brain biogenic amines. Amer. J. Psych. *119*, 843–850 (1963).
8. Freedman D. X., Appel J. B., Hartman F. R. und Molliver M. E.: Tolerance to the behavioural effects of LSD-25 in rat. J. Pharmacol. exp. Ther. *143*, 309–313 (1964).
9. Friedhoff A. J. und Van Winkle E.: A biochemical approach to the study of schizophrenia. Presented at the Meeting of American Psychiat. Ass. 1964.
10. Gessner P. K., McIsaac W. M. und Page I. H.: Pharmacological actions of some methoxyindolalkylamines. Nature (Lond.) *190*, 179–180 (1961).
11. Giarman N. J., Freedman D. X. und Schanberg S. M.: Drug induced changes in subcellular distribution of serotonin in rat brain with special reference to the action of reserpine, in: Progress in brain research, biogenic amines (hrsg. von H. E. Himwich), Vol. 8, 72–80. Elsevier, Amsterdam 1964.
12. Giarman N. J. und Pepeu G.: The influence of centrally acting cholinolytic drugs on brain acetylcholin levels. Brit. J. Pharmacol. *23*, 123–130 (1964).
13. Giarman N. J. und Freedman D. X.: Biochemical aspects of the actions of psychotomimetic drugs. Pharmacol. Rev. *17*, 1–25 (1965).
14. Goldberger M.: The effects of LSD-25 upon the histochemical reactions of cholinesterase in the CNS. Acta anat. (Basel) *46*, 185–191 (1961).
15. Goldenberg H. und Goldenberg J.: Inhibition of serum cholinesterase by lysergic acid derivatives. J. Hillside Hosp. *5*, 246–257 (1956).
16. Horita A.: Some biochemical studies on psilocybin and psilocin. J. Neuropsychiat. *4*, 270–273 (1963).
17. Horita A. und Hamilton A. E.: Lysergic acid diethylamide: Dissociation of its behavioural and hyperthermic action by DL α-methyl-p-tyrosine. Science *164*, 78 (1969).

18. Johnston G. A. R., Curtis D. R., de Groat W. C. und Duggan A. W.: Central actions of ibotenic acid and muscimol. Biochem. Pharmacol. *17*, 2488–2489 (1968).
19. Kier L. B. und Truitt E. B. jr.: Molecular orbital studies on the conformation of γ-aminobutyric acid and muscimol. Experientia (Basel) *26*, 988–989 (1970).
20. McIsaac W. M.: A biochemical concept of mental disease. Postgrad. Med. *30*, 111–118 (1961).
21. Mikes F., Hofmann A. und Waser P. G.: Identification of (—)-Δ^9-6a,10a-trans-tetrahydrocannabinol and its metabolites in rats by use of combination of gas chromatography. Mass spectrometry and mass fragmentography. Im Druck.
22. Neuhold K., Taeschler M. und Cerletti A.: Beitrag zur zentralen Wirkung von LSD: Versuche über die Lokalisation von LSD-Effekten. Helv. physiol. pharmacol. Acta *15*, 1–7 (1957).
23. Pollin W., Cardon P. V. jr. und Kety S. S.: Effects of amino acid feedings in schizophrenia patients treated with iproniazid. Science *133*, 104–105 (1961).
24. Siva Sankar D. V., Broer H. H. und Cates N.: Histamine binding action of lysergic acid diethylamide. Nature (Lond.) *200*, 582–583 (1963).
25. Szara S.: Enzymatic formation of a phenolic metabolite from lysergic acid diethylamide by rat liver microsomes. Life Sci. *1*, 662–670 (1963).
26. Szara S.: Behavioural correlates of 6-hydroxylation and the effect of psychotropic tryptamine derivatives on brain serotonin levels, in: Comp. Neurochem. (hrsg. von D. Richter), S. 425–432. Pergamon Press, Oxford 1964.
27. Teresa A., Silva M., Carlini E. A., Claussen U. und Korte F.: Lack of cross tolerance in rats among -Δ^9-trans-tetrahydrocannabinol, cannabis extract, mescaline and lysergic acid diethylamide. Psychopharmacologia (Berl.) *13*, 332–340 (1968).
28. Thompson R. H. S., Tickner A. und Webster G. R.: Cholinesterase inhibition by lysergic acid diethylamide. Biochem. J. *58*, 19–20 (1954).
29. Waser P. G. und Itzbicki M.: Der Einfluss verschiedener Psychopharmaka auf den Bluthistamingehalt von Ratten. Experientia (Basel) *15*, 197 (1959).
30. Waser P. G.: The Pharmacology of Amanita muscaria, in: Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs (hrsg. von D. Efron), S. 419–439. Public Health Service, Publication 1645, US Dept. of Health, Education and Welfare, Washington D. C. 1967.
31. Waser P. G.: Dissertationen über ein neues Konditionierungsgerät für Ratten, 1970. – a) Carcano L.: Die Beeinflussung eines bedingten Reflexes bei der Ratte durch LSD und Amphetamin. In Vorbereitung. – b) Ettlin R.: Beeinflussung konditionierter Ratten durch halluzinogene Stoffe aus Fliegenpilz und Marihuana. In Vorbereitung. – c) von Salis Th.: Das Verhalten von Ratten in einem neuen Konditionierungsgerät und dessen Beeinflussung durch Chlordiazepoxid und Chlorpromazin. Diss. Zürich 1970.
32. Waser P. G. und Baumann I.: Über autonome Wirkungen der Tetrahydrocannabinole. In Vorbereitung.
33. Waser P. G. und Bersin P.: Turnover of monoamines in brain under the influence of muscimol and ibotenic acid, two psychoactive principles of Amanita muscaria, in: Psychotomimetic Drugs (hrsg. von D. Efron) S. 155–162. Raven Press, New York 1970.
34. Waser P. G. und Schaub E.: Action of some neuro- and psychopharmaca on membrane ATP-ase and acetylcholinesterase of cortical synaptosomes, in: The effects of drugs on cholinergic mechanisms in the CNS (hrsg. von E. Heilbronn). Im Druck.
35. Whittaker V. P.: The application of subcellular fractionation techniques to the study of brain function. Progr. Biophys. mol. Biol. *15*, 41–96 (1965).

Adresse des Autors: Prof. Dr. P. G. Waser, Direktor des Pharmakologischen Institutes, Gloriastrasse 32, CH-8006 Zürich.