

Methods. The oxydative phosphorylation has been tested on rat liver homogenate according to KREBS *et al.*¹⁴, Na alpha-ketoglutarate being used as substrate. Incorporation of P^{32} into adenosin-nucleotide molecule has been measured as described by FREI¹⁵. Oxygen consumption was followed by conventional Warburg apparatus at 20°C for 60 min. Phosphorylation is expressed as per cent P^{32} incorporated into ATP-ADP, and oxydation as $mm^3 O_2$ taken up by the system at 10 min intervals. Novobiocin, at the indicated concentration, was tipped into the vessels at the beginning of the experience.

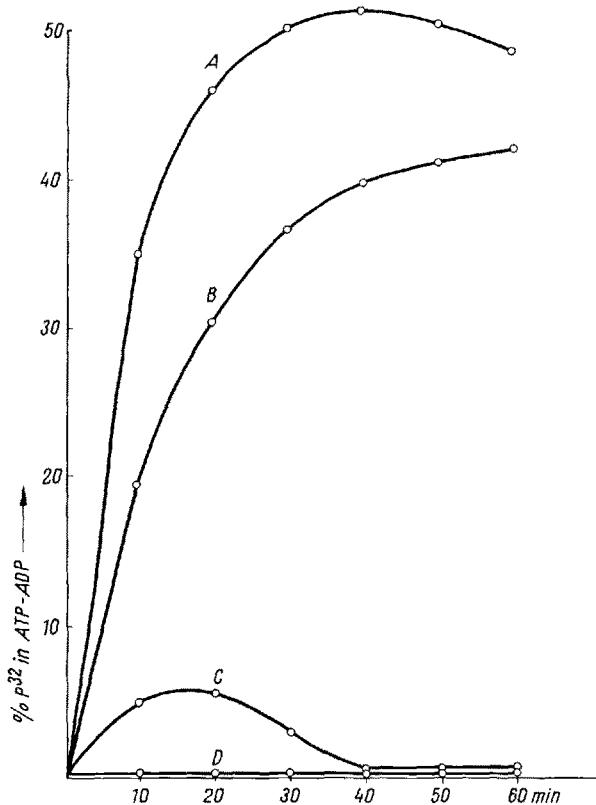


Fig. 2.—Effect of Novobiocin at different concentrations on P^{32} incorporation into ATP-ADP by rat liver homogenate, during oxydation of Na alpha-ketoglutarate. Novobiocin concentrations ($\times 10^{-4} M$): A control; B 0,787; C 1,575; D 7,878.

Results. Results of a typical experience are shown in Fig. 1 and 2. Starting from a concentration of $0,787 \cdot 10^{-4} M$ novobiocin depresses both oxydation and phosphorylation. Nevertheless at $7,878 \cdot 10^{-4} M$ phosphorylating activity disappears completely, while inhibition of oxygen consumption reaches about 70%.

Novobiocin can thus be included among uncoupling antibiotics. For the previously mentioned reasons we cannot say whether its antibacterial activity is related to its uncoupling action. Further investigations are needed to confirm it: chiefly about antibacterial/uncoupling concentration ratio, and Mg ions importance in counteracting the uncoupling activity.

J. FREI, N. CANAL, and E. GORI

Clinique Médicale Universitaire, Lausanne, and Istituto di Farmacologia dell'Università, Milano, June 26, 1958.

¹⁴ H. A. KREBS, A. RUFFO, M. JOHNSON, L. V. EGGLESTON, and R. HEMS, Biochem. J. 54, 107 (1953).

¹⁵ J. FREI, A. VANNOTTI, and P. LERCH, Exper. 12, 193 (1956).

Résumé

Les auteurs démontrent que la novobiocine provoque un découplement de l'oxydation phosphorylante dans un homogénat de foie de rat déjà à une concentration $1,575 \cdot 10^{-4} M$. Les rapports entre l'activité antibactérienne et l'action biochimique de l'antibiotique sont discutés.

Zur Pharmakologie von Psilocybin, einem Wirkstoff aus *Psilocybe mexicana* Heim

Vor kurzem gelang die Isolierung des wirksamen Prinzip aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* HEIM¹. Die in kristalliner Form erhaltene, als Psilocybin bezeichnete Substanz, welche am Menschen die gleichen psychotropen Effekte entfaltet wie der Pilz selbst, wurde als ein phosphorhaltiges Indolderivat charakterisiert¹. Wir hatten Gelegenheit, diesen interessanten Körper pharmakologisch zu untersuchen und möchten über das Ergebnis in kurzer Form berichten.

1. *An isolierten Organen* (Samenblase, Dünndarm und Herzvorhof des Meerschweinchens sowie Uterus der Ratte) hat Psilocybin keine charakteristische Eigenwirkung in Konzentrationen bis 10^{-6} . Ebenso weist der Stoff gegenüber den durch Adrenalin, Acetylcholin, Histamin und Nikotin ausgelösten Effekten keinen oder höchstens einen im Vergleich zu spezifisch wirksamen Verbindungen unbedeutenden Antagonismus auf. Nur gegenüber Serotonin zeigt Psilocybin einen nennenswerten, in der Größenordnung synthetischer Indolderivate, wie zum Beispiel des 2-Methyl-3-äthyl-5-dimethylaminoindol (Medmain)² liegenden Antagonismus.

2. *Die Kreislaufwirkung* von Psilocybin wurde an Hunden in Numal- und an Katzen in Urethan-Chloralose-Narkose untersucht. Die Befunde weisen auf charakteristische Unterschiede in der Reaktion der beiden Tierspezies hin und können im wesentlichen wie folgt präzisiert werden: Hunde reagieren auf $0,05$ – $0,1$ mg/kg Psilocybin i. v. mit einem mässigen, aber anhaltenden Blutdruckabfall, einer Tachykardie und einer aktiven Verminderung des Nierenvolumens.

Demgegenüber zeigen Katzen bei Verwendung ähnlich grosser Dosen einen meist geringgradigen, vereinzelt aber doch beträchtlichen kurzdauernden Blutdruckanstieg, eine Bradykardie und eine aktive Zunahme des Nierenvolumens. Höhere Dosen führen aber auch bei dieser Tierart zu anhaltenden depressorischen Effekten. Charakteristisch ist bei der narkotisierten Katze eine bereits durch niedrige Dosen Psilocybin ausgelöste kräftige Nickhautkontraktion. Diese komplexen Wirkungen des Psilocybin am Kreislauf bezüglich peripherer, zentraler und reflektorischer Komponenten sollen in einer späteren Arbeit eingehend besprochen werden.

3. *Wirkung am wachen Tier.* Besonders hervorstechend ist die Psilocybin-Wirkung auf Körpertemperatur und Pupille. Bei der Maus werden relativ hohe Dosen von mindestens 10 mg/kg s.c. benötigt, um eine deutliche, 1–2 h anhaltende Mydriase und Piloerektion hervorzurufen. Bedeutend empfindlicher reagiert das wache Kaninchen, welches bereits nach 1 mg/kg i.v. Pupillenerweiterung, Tachykardie, Atmungsbeschleunigung und Temperatursteigerung zeigt. Bei quantitativer Differenzierung erwiesen sich bereits 0,02 mg/kg Psilocybin i.v. pyretogen wirk-

¹ A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK und H. KOBEL, Exper. 14 (3), 107 (1958).

² E. SHAW und D. W. WOOLLEY, J. Pharmacol. 111, 43 (1954).

sam; Steigerung der Dosis führt jedoch nur zu einer geringen Wirkungszunahme (zum Beispiel 2 mg/kg i.v. + 0,7° C). Zur Erzielung einer signifikanten Erhöhung des Blutzuckerspiegels werden höhere Dosen (3 mg/kg s.c.) benötigt.

Ganz im Gegensatz zu diesen Anzeichen einer vegetativen Stimulation steht das motorische Verhalten der Versuchstiere. Eine erregende Wirkung in dieser Hinsicht fehlt vollständig – im Gegenteil, höhere Dosen wirken eher beruhigend auf die Versuchstiere. Nach 10 und 50 mg/kg s.c. ist die im Lichtschrankenkäfig gemessene Aktivität der Maus deutlich vermindert. Beim Kaninchen tritt nach 1–3 mg/kg i.v. manchmal eine gewisse Sedation in Erscheinung. Nach 10 mg/kg per os scheinen auch Affen leicht beruhigt zu sein. Die nach Cardiazol und Elektroschock auftretenden Krampferscheinungen bei der Maus werden durch Psilocybin nicht sicher beeinflusst.

4. Wirkung auf das EEG und die spinalen Reflexe. Beim curarisierten Kaninchen bewirken Dosen von 1–2 mg/kg Psilocybin i.v. in der frontalen und parietalen Ableitung ein niedervoltiges Corticogramm mit vorwiegendem 4–5 Rhythmus bei gleichzeitig fast völligem Verschwinden der Spindel-Aktivität und der langsamen Wellen. Phänomenologisch erinnert dieses Bild an das Wach-EEG, bzw. an die Aktivierungerscheinungen, wie sie nach zentralen sympathischen Stimulantien beobachtet werden.

Der Patellarschneckenreflex wird an der intakten und an der Spinal-Katze nach Psilocybin (0,02–1 mg/kg i.v.) durchwegs verstärkt. Beim Flexorreflex (*N. tibialis – M. tibialis ant.*) weicht die in niedrigen bis mittleren Dosen (0,02–0,1 mg/kg i.v.) dominierende geringgradige Verstärkung im höheren Dosenbereich einer Hemmung. Die durch Erregung motorischer Nerven ausgelöste Muskelkontraktion wird durch Psilocybin nicht beeinflusst.

Als Maßstab für den reflektorischen Aktivitätszustand darf auch die Reaktionszeit von Mäusen auf der Wärmeplatte herangezogen werden. Psilocybin (50 mg/kg s.c.) führt in diesem Test zu einer Verkürzung der Reaktionszeit, das heißt des Zeitintervales vom Aufsetzen der Tiere auf eine 50° C heiße Platte bis zum Auftreten der ersten Schmerzsymptome (Fusslecken und Tanzen). Diese Dosis von Psilocybin hebt auch die durch Morphin hervorgerufene Verlängerung der Reaktionszeit der Tiere auf.

Psilocybin, das an isolierten Strukturen (Darm, Uterus, Herz) keine typischen Effekte entfaltet, löst *in vivo* charakteristische vegetative Wirkungen aus: Mydriase, Piloerktion, Tachykardie, Tachypnoe, Hyperthermie, Hyperglykämie, Blutdruckanstieg und Nickhautkontraktion. Die Mehrzahl dieser Wirkungen dürfen als Folge einer zentralen Erregung sympathischer Strukturen aufgefasst werden. Direkte Anhaltspunkte für eine zentrale Wirkung ergeben die Veränderungen im EEG und auch die Beeinflussung spinaler Reflexe. Im Gegensatz zu diesem diskreten Erregungssyndrom steht das motorische Verhalten der Tiere, welches im allgemeinen eher gedämpft wird.

H. WEIDMANN, M. TAESCHLER
und H. KONZETZ

Pharmakologisches Laboratorium, Sandoz AG., Basel,
1. August 1958.

Summary

The active principle of *Psilocybe mexicana* Heim, Psilocybin, is without marked effects on the isolated organs (seminal vesicle, intestine and auricle of the guinea pig; rat uterus) but exerts an action *in vivo* which resembles a slight sympathetic stimulation. In unanaesthetized rabbits it produces mydriasis, tachycardia, tachypnea, hyper-

thermia and hyperglycemia, in unanaesthetized mice mydriasis and piloerection. The EEG (curarized rabbits) after 1–2 mg/kg Psilocybin shows an alerting pattern (disappearance of spindle activity and of slow waves). Spinal reflexes of the cat are predominantly enhanced. However, the motor activity of mice, rabbits and monkeys is unaffected or even slightly depressed. In anaesthetized cats and dogs Psilocybin affects blood pressure and heart rate, the effect depending on dosage and species.

Autoradiographische Untersuchungen zur Frage des Eiweißstoffwechsels in den lymphoretikulären Organen

Vorliegende Arbeit greift von seiten des Eiweißstoffwechsels vier aktuelle Themen der Milzforschung¹ auf: 1. Follikelzentren, 2. Follikelrandzonen, 3. Basophileninseln und 4. Sinusendothelien.

Tabelle I gibt eine Übersicht über die Versuchstiere und die Durchführung der Versuche. Die Tiere waren gesund und normal ernährt. Sie erhielten durch Magen-sonde biosynthetisch gewonnene, S^{35} -markierte Thioaminoäuren oder Hefeeiweiß von hoher spezifischer Aktivität. Die Organe (Milz und Mesenteriallymphknoten) wurden bei Tier 1–3 mit CARNOY und bei Tier 4–9 mit 6% Formol-0,5% Trichloressigsäure fixiert und in der üblichen Weise zu Paraffinschnitten verarbeitet. Jeder zweite Schnitt diente zur Herstellung eines Autoradiogramms nach dem Verfahren von PELC und BOYD (Stripping-Film). Die jeweiligen Folgeschnitte wurden zur Kontrolle mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. Der grösste Teil der Autoradiogramme wurde überdies anschliessend an die photographische Entwicklung mit Hämalaun nachgefärbt.

Die verabreichten S^{35} -Thioaminoäuren werden im wesentlichen in das Eiweiß der Organe eingebaut. Über den Stellen des Schnitts, an denen eine Eiweiß-Synthese stattgefunden hat, zeigt sich in der Photoschicht des Autoradiogramms eine Schwärzung, wobei die Dichte der Silberkörner ein Mass für den Eiweissumsatz (bezogen auf Thioaminoäuren) ist. In Verbindung mit chemischen Untersuchungen kann auch die absolute Grösse des Thioaminoäureumsatzes bzw. die mittlere Lebensdauer der eiweißgebundenen Thioaminoäuren angegeben werden. Diese Verfahren sind an anderen Stellen ausführlich beschrieben worden². Über die Ergebnisse, d. h. die Grösse des Thioaminoäureumsatzes in den lymphoretikulären Organen, hoffen wir in absehbarer Zeit berichten zu können.

Der Kapselbalkenapparat von Milz und Lymphknoten weist im Autoradiogramm ebenso wie das retikuläre Grundgerüst der Pulpa eine nur minimale Schwärzung auf. Das gleiche gilt von den Gefässen und ihrem Inhalt. Die subkapsuläre Zone der roten Milzpulpa hebt sich als stärker geschwärzter Randstreifen von der darunterliegenden, insgesamt schwächer geschwärzten interfollikulären Zone ab.

¹ F. TISCHENDORF, Milz, Handbuch der Zoologie 8, 5. Teil, 1 (Walter de Gruyter & Co., Berlin 1956); Naturwissenschaften 10, 310 (1957); Riv. Anat. Pat. Onc. 13, 128 (1957); Acta Neurovegetativa 17, Heft 3–4, 386 (1958).

² W. MAURER, A. NIKLAS und G. LEHNERT, Biochem. Z. 326, 28 (1954). – A. NIKLAS und W. OEHLMER, Ziegler. Beitr. 116, 92 (1956). – W. MAURER, Wien. Z. inn. Med. 38, 393 (1957). – A. NIKLAS, E. QUINCKE, W. MAURER und H. NEYEN, Biochem. Z. 330, 1 (1958).