

Die Streuung der Entfernungsweisung		
bei	durch	
Futterplatzentfernung m	Wendungsrythmik m	Schwänzelbewegung m
200	± 55	± 55
300	± 79	± 100
500	± 232	± 130
1000	± 314	± 295
2000	± 1400	± 670

R stehen in keinem konstanten Verhältnis zueinander. Es zeigte sich, dass das Verhältnis *S:R* für kleine Entfernungen < 1 ist, während es sich für grosse Entfernungen dem Werte 1 nähert.

Die verschiedenen Bewegungsformen während des Schwänzelanzes sind als die Elemente der Entfernungsweisung anzusehen. Eine genaue Beschreibung ihres zeitlichen Ablaufes wurde gegeben.

H. ESCH

Bonn, den 19. Juli 1956.

Summary

The exact description of the temporal functions of all important movements during the wagtail-dance of bees is given.

The frequency of the wagtail-movements amounts to 15 Hz. Their number per cycle depends upon the distance between bee-hive and feeding place.

With the same accuracy the a.m. distance is shown either by the rhythm of cycle or by the number of wagtail-movements per cycle.

Dimethyltryptamin: Its Metabolism in Man; the Relation of its Psychotic Effect to the Serotonin Metabolism

We tested dimethyltryptamin (DMT) in man, and found it to have a psychotic effect partially similar to that caused by meskalin or LSD-25¹. The main symptoms are: visual hallucinations and illusions, distortion of the spatial perception and body image, disturbances of the thought and speech, euphoria. Sympathicomimetic signs, such as mydriasis, elevation of the blood-pressure, etc., can also be found. This model psychosis differs, however, from those hitherto known in some respects; the most striking difference is that the psychic symptoms appear in 3–5 min after the injection, and pass away within 1 h. This mode of action suggested the *direct* connection of the psychosis with the introduced DMT. Therefore it seemed to be of great interest to investigate DMT-metabolism in man.

We have synthesized DMT by the method of SPEETER and ANTHONY². The aqueous solution of its hydrochloric salt has been administered intramuscularly to 20 normal volunteers in doses ranging from 0.7 to 1.1 mg/kg body weight. The urines were collected before and after the injection, and were analyzed for indolic compounds by paper chromatography and by colorimetry.

¹ ST. SZÁRA, A. SAI-HALÁSZ, G. BRUNECKER, and Z. BÖSZÖRMÉNYI, *Lancet* 1956, in press.

² M. E. SPEETER and W. C. ANTHONY, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 6209 (1954).

The metabolites of DMT have been studied in rats by ERSPAMER³. He has found that 3-indoleacetic-acid (3-IAA) and 3-indole-acetic acid are the main breakdown products excreted by the urine. We have worked with a different method to that of ERSPAMER, namely the urine samples were extracted with peroxide-free ether four times at pH 2–3; then with *n*-butanol four times at the same pH and at pH 12. The extracts were then evaporated *in vacuo* to dryness and the residue redissolved in 50 per cent ethanol. Paper chromatographic analysis was performed in Schleicher-Schüll 2043 paper two-dimensionally, ascending with *n*-butanol saturated with 10 per cent aqueous ammonia in the first, and *n*-butanol: acetic acid: water (4:1:5) in the second dimension. Standards of DMT, 3-IAA and 5-hydroxy-IAA (5-HIAA) were made for each chromatogram. To develop the indole spots, chromatograms were sprayed with 2 per cent *p*-dimethylamino-benzaldehyde in 1.2 N HCl and were allowed to stand at room temperature for 1 h⁴. The quantitative determination of 3-IAA was carried out from an aliquot of the ethereal extract colorimetrically with *p*-dimethylamino-benzaldehyde and sulfuric acid in the presence of Fe⁺⁺⁺ ions. The quantity of the other components was estimated by comparing the spots to the known standards in the chromatograms. The results are as follows:

(1) Only 3-IAA can be extracted from the urine by ether as could be demonstrated by paper chromatography. Quantitative determinations have shown that by that method 96% could be recovered from the given 3-IAA.

(2) Free 3-IAA could be demonstrated in the urine collected 6 h after the administration of DMT; the amount of 3-IAA was 8.3%, calculated as equivalent to the given DMT (average of 6 cases).

(3) When the urine samples were alkalized with KOH to pH 11–12 and allowed to stand at room temperature for 4–6 h, the amount of the extractable 3-IAA was found to be 24.9%, calculated as above.

(4) Urine of normal control subjects, collected over a 24 h period, contains 1.5–3.0 mg 3-IAA after the above mentioned alkaline hydrolysis.

(5) After DMT experiments, we could not demonstrate unchanged DMT in the alkaline butanol extracts of urine.

(6) 2–4 times more 5-HIAA could be found in the excreted urine after the administration of DMT than before. We obtained these results with the acidic butanol extraction method.

The above-outlined data show that the main metabolite of DMT in man is 3-IAA; two-thirds of it is bound in alkalilabile form.

The lack of unchanged DMT in the urine suggests that the breakdown process in man is similarly rapid as has been shown in rats⁵. The very rapid metabolism of DMT may be the explanation for the short duration of the psychosis. The quick onset and the above-mentioned short duration is a new feature in contrast to the hitherto used psychotics as meskalin, LSD-25, etc. These latter substances produce their psychotic effect only 1–2 h after the administration⁶.

The enrichment of the excreted urine in 5-HIAA after the administration of DMT is a very interesting fact.

³ V. ERSPAMER, *J. Physiol.* 127, 118 (1955).

⁴ B. M. TWAROG and I. PAGE, *Amer. J. Physiol.* 175, 157 (1953).

⁵ V. ERSPAMER, *J. Physiol.* 127, 118 (1955). – M. S. FISH, N. M. JOHNSON, E. P. LAWRENCE, and E. C. HORNING, *Biochim. biophys. Acta* 18, 564 (1955).

⁶ W. BLOCK, *Z. physiol. Chem.* 294, 1 (1953).

There are two possible mechanisms to explain this elevation. Either DMT, or its breakdown products, were oxydated at the 5-position of the indol nucleus to produce 5-HIAA, or the endogenous Serotonin were metabolized to a greater degree. The latter possibility seems to be the more probable one³, but this ought to be proved by radioactive, isotope-labelled DMT. This would provide further support for the hypothesis of BRODIE *et al.*⁷ that Serotonin plays an important role in brain function.

St. SZÁRA

Central State Institute for Nervous and Mental Diseases,
Budapest-Lipótfmező, Hungary, July 31, 1956.

Zusammenfassung

Es wird festgestellt, dass Dimethyltryptamin – bei normalen Versuchspersonen – eine dem Meskalin und dem LSD-25 ähnliche psychotische Wirkung hat. Der durch Dimethyltryptamin induzierte Zustand beginnt schon 3–5 min nach Injektion und verschwindet bereits nach 1 h. Der Urin der Versuchspersonen wurde papierchromatographisch und kolorimetrisch auf Indolverbindungen geprüft. 3-Indolylessigsäure wird als hauptsächlichstes Abbauprodukt des Dimethyltryptamins gefunden, wovon der grösste Teil in alkali-labiler Form gebunden ist. Die Menge der ausgeschiedenen 5-Hydroxy-indolylessigsäure ist nach dem Versuch wesentlich grösser als vorher. Die Stoffwechselzusammenhänge mit dem psychotischen Zustand werden diskutiert.

⁷ B. B. BRODIE, A. PLETSCHER and P. A. SHORE, *Science* **122**, 968 (1955).

DISPUTANDUM

Wirkung der Glutaminsäure auf die experimentelle Isoniazid-Schädigung peripherer Nerven bei Ratten

Kürzlich wurde von CEDRANGOLO¹ über eine antagonistische Wirkung der Glutaminsäure (Gs.) gegenüber allgemein-toxischen Effekten des Isoniazids (INH) berichtet: bei gleichzeitiger intramuskulärer oder oraler Verabreichung von Gs. und INH im Gewichtsverhältnis von 10:1 gelang es bei Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen, die Letalität einmaliger, grosser Dosen INH beträchtlich herabzusetzen.

Auch beim Menschen konnten allgemein-toxische Nebenwirkungen des INH durch Gs. gemildert werden.

Ähnliche entgiftende Eigenschaften zeigen bei der akuten INH-Vergiftung im Tierversuch auch verschiedene Vitamine, nämlich Vitamin B₆², B₁₂³, B₂, A, E, K und Nikotinsäureamid⁴. Von diesen hat sich das Vitamin

B₆ bei der Prophylaxe der sogenannten INH-Polyneuritis des Menschen klinisch sehr gut bewährt⁵.

Nachdem es uns⁶ in früheren Versuchen gelungen war, die an Ratten durch fortgesetzte Verabreichung grosser INH-Dosen erzeugbare periphere Nervendegeneration⁷ durch Injektion von Pyridoxin, Pyridoxamin und Pyridoxal-5-phosphat, nicht aber durch die Vitamine B₁, B₂, Pantothenensäure, Nikotinsäureamid, Vitamin B₁₂⁸ und A⁸ zu hemmen, erschien es von Interesse, abzuklären, ob auch Gs. die ausschliesslich den peripheren Nerven treffende Toxizität grosser INH-Dosen herabzumindern vermag.

Versuchsanordnung. Gruppen von je 5 männlichen, 40–45 g schweren, weissen Inzuchtratten vom Wistar-Stamm eigener Zucht erhielten in einer «synthetischen», mit allen notwendigen Vitaminen ergänzten Diät während 14 Tagen 0,25% INH (entsprechend durchschnittlich 200–250 mg/kg/Tag) als Zusatz verabreicht. In dieser Zeit entwickelten sich, wie aus früheren Versuchen bekannt war, bei allen Tieren ausgedehnte Schädigungen der peripheren Nerven, die histopathologisch durch herdförmige Degeneration der Markscheiden mit Blähung, scholligem Zerfall des Myelins und Auftreten von grossen Tropfen Neutralfett charakterisiert sind. Zur Erfassung des Schweregrades der Nervenschädigung wurden, wie früher ausführlich beschrieben⁹, von jedem Tier zwei mit Fettrot 7 B bzw. Sudanschwarz B gefärbte Gefrierschnitte histopathologisch untersucht und bezüglich Markscheidenblähung und Neutralfettbildung mit 0 bis +++ bewertet. Durch Bildung des arithmetischen Mittels aller Einzelwerte lässt sich der durchschnittliche Schweregrad der Markscheidendegeneration einer Tiergruppe zahlenmässig ausdrücken.

Zur Abklärung einer allfälligen Hemmwirkung der Gs. auf die Entstehung der Nervenschädigungen wurde verschiedenen Tiergruppen 0,1% bzw. 0,5%, bzw. 1%, bzw. 5%, bzw. 10% Gs. unter die INH-haltige Diät gemischt.

Zwei Kontrollgruppen erhielten entweder nur INH oder überhaupt keinen Zusatz zur Diät. Nach 15tägiger Behandlung wurden alle Tiere getötet, die Ischiassnerven in der beschriebenen Weise präpariert, untersucht und bezüglich Markscheidenschädigung bewertet.

Ergebnisse. Durchschnittliche Zunahme des Körpergewichtes und durchschnittlicher Schweregrad der peripheren Nervendegeneration der verschiedenen Versuchsgruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Es ergibt sich, dass weder kleine (0,1%) noch sehr grosse und bereits leicht toxisch wirkende (10%) Zusätze von Gs. zur 0,25% INH-enthaltenden Diät die schädigende Wirkung des Antituberkulotikums auf die peripheren Nerven zu beeinflussen vermögen. Sämtliche Tiere zeigen histopathologisch zahlreiche Degenerationsherde in den Markscheiden des *N. ischiadicus*. Der durchschnittliche Schweregrad der Nervendegeneration

⁵ G. W. KLINGHARDT, K. L. RADENBACH und S. MROWKA, *Wien. med. Wschr.* **104**, 301 (1954). – J. P. BREHL und R. W. VILTER, *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* **85**, 389 (1954); *J. Amer. med. Ass.* **156**, 1549 (1954). – R. ÖSTREICHER, S. H. DRESSLER und G. MIDDLEBROOK, *Amer. Rev. Tuberc.* **70**, 504 (1954).

⁶ G. ZBINDEN und A. STUDER, *Z. Tuberk.* **107**, 97 (1955); *Int. Z. Vitaminforsch.* **26**, 130 (1955); *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **18**, 1198 (1955).

⁷ G. W. KLINGHARDT, *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.*, 60. Kongress München, 25. bis 29. April 1954, S. 764. – G. W. KLINGHARDT, K. L. RADENBACH und S. MROWKA, *Wien. med. Wschr.* **104**, 301 (1954). – G. ZBINDEN und A. STUDER, *Z. Tuberk.* **107**, 97 (1955); *Int. Z. Vitaminforsch.* **26**, 130 (1955).

⁸ G. ZBINDEN und A. STUDER, unveröffentlicht.

⁹ G. ZBINDEN und A. STUDER, *Z. Tuberk.* **107**, 97 (1955); *Schweiz. Z. Path. Bakt.* **18**, 1198 (1955).

¹ F. CEDRANGOLO, *Scientia med. ital.* **3**, 450 (1955).

² R. H. REILLY, K. F. KILLAM, E. H. JENNEY, W. H. MARSHALL, T. TAUSIG, N. S. APTER und C. C. PFEIFFER, *J. Amer. med. Ass.* **152**, 1317 (1953). – B. FUST und E. BÖHNI, *Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid (Rimifon) in Therapie der Lungentuberkulose* (Huber, Bern und Stuttgart 1953).

³ B. FUST und E. BÖHNI, *Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid (Rimifon) in Therapie der Lungentuberkulose* (Huber, Bern und Stuttgart 1953). – S. ATA und K. TANAKA, *Lancet* 1952/II, 589.

⁴ B. FUST und E. BÖHNI, *Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid (Rimifon) in Therapie der Lungentuberkulose* (Huber, Bern und Stuttgart 1953).