

lymph nodes and also in the spleen values were found which were 3 or 4 times higher than those in the control organs.

We could not find such clear-cut differences in the uptake rate of Ca. In this case the uptake of Ca seems to be increased at the beginning of the period observed, but only for a short time and the result is not significant. The uptake of ^{45}Ca by the spleen and by the thymus of the

experimental group is significantly lower than in the controls. The ^{45}Ca content of the lymph nodes did not differ.

According to our preliminary results the pinealectomy altered the uptake of $^{35}\text{SO}_4$ in each lymphatic organ, but especially in the thymus. Probably this is in connection with the intense mast cell formation in this organ^{8,9}. On the basis of the great differences observed in the radioactivity of the lymphatic organs and of the changes in blood-clearance, we conclude that the pineal body has an important role in the regulation of the turnover of Ca and SO_4 . The decrease in Ca turnover running parallel with the SO_4 increase emphasizes the antagonism of these 2 ions.

Table I. The incorporation of $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ in lymphatic organs (cpm/100 mg wet tissue)

	Thymus	Lymph node	Spleen
Control	255	680	1750
Experimental	2097	2637	4232
Probability	$P \leq 0.01$	$P \leq 0.01$	$P < 0.01$

Table II. The incorporation of $^{45}\text{CaCl}_2$ in lymphatic organs (cpm/100 mg wet tissue)

	Thymus	Lymph node	Spleen
Control	903	641	1926
Experimental	331	644	302
Probability	$P < 0.02$	no divergence	$P \leq 0.01$

Zusammenfassung. Untersuchungen mit $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ zeigten, dass nach Exstirpation des Corpus pineale sich die Inkorporation von SO_4 in den lymphatischen Organen bedeutend vermehrt, gleichzeitig der $^{35}\text{SO}_4$ -Spiegel des Blutes rasch abnimmt. Parallel dazu ist die $^{45}\text{CaCl}_2$ -Aufnahme in der Milz und im Thymus herabgesetzt.

G. CSABA, J. KISS
and M. BODOKY

*Institute of Histology and Embryology, University
Medical School, Budapest (Hungary),
13th June 1966.*

⁸ G. CSABA, I. TÖRÖ, T. ACS and F. I. KISS, *Acta morph. hung.* 9, 187 (1960).

⁹ G. CSABA, I. TÖRÖ and M. BODOKY, *Acta anat.* 67, 127 (1965).

Ein chemisch und pharmakologisch neuartiger Antagonist von pathophysiologisch bedeutsamen Aminen, Kininen und kininbildenden Faktoren

Viele biogene Amine, Peptide, kininerzeugende Enzyme und auch gewisse Fettsäuren sowie Kombinationen der genannten Substanzen sind teils mit Sicherheit, teils mit Wahrscheinlichkeit als Mediatoren bei einer Anzahl von patho-physiologischen Syndromen wie Entzündung, Allergie, Infektreaktionen massgeblich beteiligt. Solche körpereigene oder körpereigenen Substanzen nahestehende Mediatoren führen unter anderm zu vaskulären und zellulären Permeabilitäts- und Funktionsstörungen inklusive Schmerz.

Im Präparat CIBA 21401-Ba (Äthyl-3, 5, 6-tri-O-benzyl-D-glucosylfuranosid) liegt eine chemische Verbindung vor, die bei sehr geringer Toxizität eine Vielzahl derartiger potentiell schädlicher Faktoren antagonisiert. So hemmt CIBA 21401-Ba die glattnuskulär erregende Wirkung von Histamin, Serotonin, Acetylcholin, Arachidonsäureperoxyd, Bradykinin, Pitressin, Hypertensin, «SRS» aus Lunge, Trypsin und Wespengift an verschiedenen isolierten Organen (Darm, Uterus, Samenblase) in γ -Konzentrationen (1–10 γ/ml). Die antagonistische Aktivität von CIBA 21401-Ba ist jedoch nicht genereller Art: So wird zum Beispiel Adrenalin an der Samenblase

nicht antagonisiert und Noradrenalin am Vas deferens nur durch hohe Konzentrationen (100–200 γ/ml).

Entsprechend diesem pharmakologischen Wirkungsspektrum hemmt CIBA 21401-Ba eine Anzahl von patho-physiologischen Reaktionen mannigfaltiger Natur: (1) Eine Antigen-Antikörper-Reaktion in vitro (Schultzdale) wird durch prophylaktische Einwirkung von CIBA 21401-Ba in einer Konzentration von 10 γ/ml praktisch völlig unterdrückt. (2) Die durch Endotoxine gesteigerte Wanderungsgeschwindigkeit von Granulocyten¹ hemmt CIBA 21401-Ba qualitativ und quantitativ ähnlich wie Cortisol, das heisst bei 10 γ/ml , ohne jedoch die nicht-stimulierte Auswanderung dieser Zellen zu bremsen². An proliferierenden Fibroblasten besitzt das Präparat bis in hohe Konzentrationen (100 γ/ml) keine zelltoxischen Wirkungen.

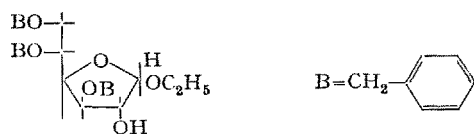
Unter den pharmakologischen Effekten am Ganztier sind hervorzuheben: (a) Erhöhung der Überlebensrate von mit Pneumokokken infizierten und mit Sulfadiazin suboptimal behandelten, bzw. von mit Streptokokken in-

¹ R. MEIER und B. SCHÄR, *Arch. exp. Path. Pharmac.* 234, 102 (1958).

² R. MEIER und B. SCHÄR, *Pathologia Microbiol.* 23, 344 (1960).

fizierten Mäusen³ in einem Dosenbereich von 10–25 mg/kg s.c. (b) Antiallergische Wirkung sowohl gegenüber systemischer Anaphylaxie (Schock) als auch bei cutanen Reaktionen (Arthus; passive cutane Anaphylaxie) in Dosen ab 10–30 mg/kg i.p. bzw. 10–100 mg/kg p.o. (c) Entzündungshemmende Eigenschaften (Dextranödem der Rattenpfote; Lidentzündung des Kaninchens nach intrapalpebraler Endotoxininjektion) in Dosen von 100 bis 300 mg/kg i.p. oder i.v.

Das Präparat kann hergestellt werden, indem die D-Glucose über 1,2:5,6-Di-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose in 1,2-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose überführt wird. Die aus dieser Verbindung mit Benzylchlorid in alkalischem Medium entstehende 3,5,6-Tri-O-benzyl-1,2-O-isopropyliden- α -D-glucopyranose wird mit äthanolischer Salzsäure behandelt. Das so erhaltene Äthyl-3,5,6-tri-O-benzyl-D-glucopyranosid stellt ein dickflüssiges Öl dar, das im Hochvakuum (Kurzweg-Destillationsapparatur) bei 231–240°C (0,008 mm Hg) destilliert.



CIBA 21401 ist ein Anomerengemisch, welches bei Einhaltung strikter Destillationsbedingungen die spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$ ($c = 1$, Chloroform) besitzt

und zu 70% aus β -Form und zu 30% aus α -Form besteht. Die zwei Anomeren lassen sich auf chromatographischem Wege trennen und haben folgende optische Drehungen: α -Anomer: $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$; β -Anomer: $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ$ ($c = 1$, Chloroform). (Eine biologische Prüfung der beiden Anomeren ergab keine Wirksamkeitsunterschiede.)

Summary. CIBA 21401-Ba, a glucopyranoside derivative (ethyl-3,5,6-O-benzyl-D-glucopyranoside), antagonizes in vitro the smooth-muscle action of a large number of biogenic amines and polypeptides, the accelerated migration of leucocytes induced by endotoxin, and the Schultz-Dale phenomenon. In vivo, the compound shows anti-inflammatory and anti-allergic effects and improves the survival rate of infected mice treated with suboptimal doses of a sulphonamide.

R. JAKES, G. HUBER,
L. NEIPP, A. ROSSI,
B. SCHÄR und R. MEIER

Pharmazeutische Abteilung, Forschungslaboratorien
der CIBA Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz),
28. Oktober 1966.

³ L. NEIPP, W. KUNZ und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 89, 532 (1959).

A Heuristic Model of Creativity

Psilocybin, as well as 2 other psychoanaleptic compounds, mescaline and D-lysergic acid diethylamide (LSD), induces central sympathetic excitation and an experience of exaltation^{1,2}. Increased sensitivity to sensory stimulation is another characteristic effect of these compounds³. No parallel increase in motor activity is induced by these drugs, however, as is the case with psychomotor stimulants such as the amphetamines, though both groups of drugs raise the metabolic rate and the body temperature⁴.

We have reported that after the oral administration of 10–15 mg Psilocybin, there results an approximately 40% reduction in the sensory input necessary for the detection of a just noticeable taste difference^{5,6} and an approximately 50–70% increase in light sensitivity measured in terms of preferential brightness⁷. Simultaneously there is an increase in output functions, as exemplified by the 5- to 8-fold increase in saccadic frequency of the involuntary microneystagmoid eye movements⁸ and only a 2- to 3-fold gain in freely-chosen finger tapping rate⁹.

We have also observed that volunteers while experiencing Psilocybin-produced exaltation, report entoptic phenomena – or phosphenes or hallucinations – when viewing a white screen in a dark room. We hypothesized then that these entoptic phenomena could be directed by replacing the white screen with a partially deleted printed text. We define directed hallucinations as a recall of past experience (specifically: single symbols, symbol configurations and their patterns in relation to their meaning).

Printed texts were therefore selected, undeleted (as in Figure A), to serve as control, and with 43% and 74%

deleted from the upper part of each line (as shown in Figure B and C). By applying vertical deletion we well exceed in both samples the 50% redundancy, i.e. the asymptotic maximum unilateral relative sequential constraint, of printed English.

We expected that under systemic excitation such partially deleted texts would constitute a sufficient stimulus pattern to be read at least to some extent. 17 college student volunteers were therefore exposed to a 10–12 mg Psilocybin experience in a supportive, non-laboratory home environment, and then 2–4 weeks later tested before the oral ingestion of the drug and about 90 min later, i.e. at the 'peak' of the drug effect. The test consisted of reading the text in Figure A and B prior to drug

¹ A. Hofmann, J. exp. med. Sci. 5, 31 (1961).

² A. Cerletti and A. Hofmann, Lancet 7, 58 (1963).

³ J. S. Da Fonseca, C. Cardoso, E. Salgueiro, and M. L. Fialho, in *Neuropsychopharmacology* (Vol. 4 of Proc. 4th Coll. Int. Neuro-psychopharmac., Birmingham 1964), p. 315.

⁴ K. Opitz, H. Grüter, and A. Loeser, Archs int. Pharmacodyn. Théor. 161, 183 (1966).

⁵ R. Fischer, F. Griffin, R. C. Archer, S. C. Zinsmeister, and P. S. Jastram, Nature 207, 1049 (1965).

⁶ R. Fischer and R. Kaelbling, in *Recent Advances in Biological Psychiatry*, vol. 9 (Ed. J. Wortis; Grune and Stratton, New York 1966), in press.

⁷ R. M. Hill and R. Fischer, Psychopharmacologia (submitted Nov. 1966).

⁸ F. W. Hebbard and R. Fischer, Psychopharmacologia 9, 146 (1966).

⁹ R. Fischer, S. M. England, R. C. Archer, and R. K. Dean, Arzneimittel-Forsch. 16, 180 (1966).