

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern

Ein biologischer Nachweis von Adrenochrom und seine mögliche Anwendung¹

Von P. N. Witt

Eingegangen am 4. Dezember 1954

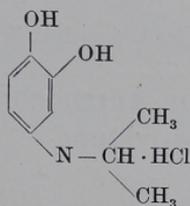
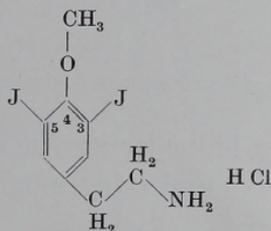
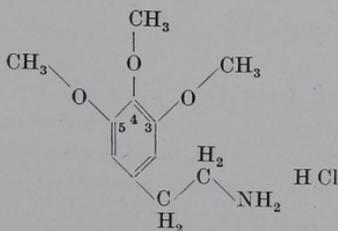
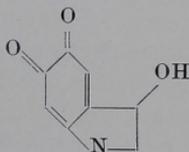
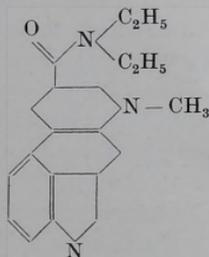
(2 Abbildungen)

Wenn man die Hypothese vertritt, daß Geisteskrankheiten oder akut auftretende Delirien durch Substanzen verursacht werden, die unter pathologischen Bedingungen im Körper des Kranken neu entstehen oder sich zu wirksamen Konzentrationen anreichern, kann man alle Substanzen verdächtigen, die zwei Vorbedingungen erfüllen: Erstens erzeugen sie delirienähnliche Zustände bei Gesunden, und zweitens kommen sie tatsächlich im Körper vor.

Die erste Voraussetzung erfüllen alle Substanzen, die der Gruppe der sogenannten Phantastica (*Lewin* [1]) oder halluzinogenen Substanzen (*Hoffer* u. Mitarb. [2]) angehören. Die zweite Voraussetzung hält man im allgemeinen für erfüllt, wenn die halluzinogenen Substanzen in ihrer Struktur einer Körpersubstanz chemisch ähnlich sehen. Aus diesem Grunde wurde Mescaline oder 3,5-Dijod-4-methoxy- β -phenäthylamin als biogenes Amin von *Jatzke-witz* und *Noeske* (3) verdächtigt; dagegen war *Blickensdorfer* (4) der Hauptverfechter der Hypothese, d-Lysergsäurediäthylamid (LSD) trete möglicherweise im Körper als Spurenstoff auf; schließlich fanden *Hoffer*, *Osmond* und *Smythies* (2), daß Adrenochrom halluzinogen wirkt, und entwickelten daraus die Hypothese, daß der fehlgeleitete fermentative Abbau des Adrenalins im Körper zu einer Anreicherung dieser Substanz führen könnte und damit die Delirien erklärte. Bei keiner dieser oder anderer verdächtiger Substanzen konnte aber bisher nachgewiesen werden, daß sie tatsächlich im Körper auftreten.

In anderen Laboratorien wollte man das Problem von der andern Seite her angreifen: Man versuchte nachzuweisen, daß in den Körperflüssigkeiten oder Ausscheidungen der Kranken Substanzen vorkommen, die bei Gesunden nicht nachzuweisen sind; anschließend wollte man diese Substanzen dann identifizieren. Die Problematik des Vorgehens ist einleuchtend: man tastet so lange auf gut Glück umher, bis man einen Unterschied in der biologischen

¹ Die Durchführung der Arbeit, besonders der umfangreichen Messungen, war nur dadurch möglich, daß ich die Unterstützung des Nationalfonds, Forschungskommission der Universität Bern, erhielt, wofür ich hier noch einmal danke.

*Substanz HI**Dijod-methoxy-beta-phenäthylamin**Mescalin**Adrenochrom**d-Lysergsäurediäthylamid*

oder chemischen Reaktion zwischen den Flüssigkeiten von Gesunden und Kranken gefunden hat. Dann versucht man durch Fraktionierung unter ständiger (meist biologischer) Kontrolle die verdächtige Substanz anzureichern und schließlich von allen Begleitstoffen zu trennen. Von den Versuchen in dieser Richtung ist einer der erfolgreichsten der von *Georgi* u. Mitarb., konnte einer dieser Autoren, *Rieder* (5), doch tatsächlich mit Hilfe der Messung der Hefeatmung den ersten Schritt tun, nämlich den Nachweis eines Unterschiedes zwischen dem Urin Normaler und Schizophrener erbringen.

Wir machten es uns zur Aufgabe, die Wahrscheinlichkeit all der aufgeführten Hypothesen zu überprüfen. Auf Grund der Empfindlichkeit einerseits, und des Differenzierungsvermögens zwischen mehreren halluzinogenen Substanzen andererseits, schien mir der Spinnentest die Möglichkeit zu bieten, kleine Mengen der oben aufgeführten Substanzen biologisch nachzuweisen. Dieser Test, der 1949 von *Peters* und mir eingeführt worden ist (6), ist seither unter anderem auf seine Empfindlichkeit gegen Mescalin und 3,5-Dijod-4-Methoxy-beta-phenäthylamin (7) und LSD (8) geprüft worden. Es blieb nun

die Empfindlichkeit gegen Adrenochrom zu prüfen, um den nächsten Schritt, die Prüfung der Körperflüssigkeiten, gründlich vorzubereiten. In der folgenden Arbeit berichten wir über Ergebnisse bei der Verabfolgung von Adrenochrom und chemisch ähnlichen Substanzen an Spinnen.

Methodik

Die Durchführung des Tests ist von *Peters, Witt* und *Wolff* (9) und von *Wolff* und *Hempel* (10) beschrieben worden. Folgendes Vorgehen wurde bei den hier beschriebenen Versuchen angewandt.

Die Spinne *Zilla-x-notata* Cl. wird in der Ecke eines Holzrahmens von 35×35 cm in einem Papiertütchen angesiedelt. Das in den Rahmen gebaute Netz wird täglich zerstört, die Netzbauhäufigkeit durch eine kontrollierte Fliegendiat so eingestellt, daß man mit Ausnahme der Häutungsperioden (etwa 5 Tage Unterbrechung) täglich ein neues Netz erhält. Das neue Netz, das in den frühen Morgenstunden gebaut wurde, wird am Vormittag mit Ammoniumchlorid leicht bräuchert und dann bei seitlicher Beleuchtung vor einem dunklen Hintergrund proportionsgerecht photographiert. Das Negativ wird durch Projektion auf die ursprüngliche Größe gebracht, worauf das Netz in seinen einzelnen Proportionen vermessen wird. Da das Photographieren täglich geschieht, hat man eine Kontrolle über die normale Variation des Netzbaues des Individuums, und die Substanzwirkung hebt sich deutlich davon ab.

Die Applikation der Substanz erfolgt in wässriger Lösung per os, wobei Zucker als Geschmackscorrigens zugesetzt wird. Aus der relativ konstanten Trinkmenge (10) und der Konzentration der Lösung errechnet sich die aufgenommene Dosis. Da die Netzbauzeit feststeht, läßt sich durch Änderung der Applikationszeit feststellen, wann die Substanz den Höhepunkt der Wirkung entfaltet. Nach den Ergebnissen von Vorversuchen schien es am günstigsten, die Applikation aller Substanzen zu zwei verschiedenen Zeiten vorzunehmen. Wir wählten 17.30 und 22.30 Uhr (mit Verschiebung gegen Ende des Sommers, entsprechend der festgestellten Verschiebung der Netzbauzeit), was bis zum Netzbau eine Einwirkungszeit von 11–13 bzw. 6–8 Stunden ergibt.

Folgende Proportionen im Netz wurden bei diesen Versuchen gemessen (wegen der Bezeichnung der einzelnen Netzteile siehe Abb. 1):

1. Die Netzgröße, die planimetrisch durch Umfahren entlang dem äußeren Spiralumfang festgestellt wird.

2. Das Verhältnis von Länge zu Breite der Fangfläche, das als senkrechte und waagrechte Achse der vom äußeren Spiralumfang begrenzten Fläche gemessen wird.

3. Die Winkelregelmäßigkeit, die als Mittelwert aus den Differenzen der Größe der von Radien eingeschlossenen Nachbarwinkel ringsherum gebildet wird.

4. Das Auftreten übergroßer Sektoren (dies sind solche Winkel zwischen zwei benachbarten Radien, die größer als die Summe ihrer Nachbarwinkel sind).

5. Die Lage der Nabe im Netz, die durch Verlängerung des Signalfadens vom Schlupfwinkel über die Nabe (a) zum gegenüberliegenden äußersten Spiralumfang (b) gemessen und als a/b berechnet wird.

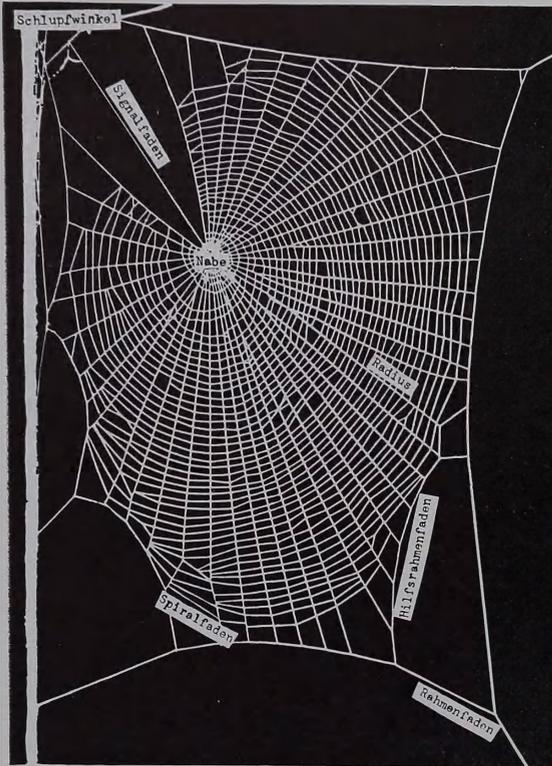


Abb. 1. Normales Netz von *Zilla-x-notata* mit Bezeichnung der einzelnen Teile. (Eigene Photographie.)

des T-Tests verglichen. Mit *Linder* (11) nehmen wir ein Ergebnis nur dann als gesichert an, wenn das T über dem Wert für P 0,01 liegt. Da es aber möglich ist, daß in einzelnen Fällen nur eine im Verhältnis zur Größe der Streuung zu kleine Versuchszahl vorliegt, haben wir die Mittelwerte zur Orientierung in einer Tabelle zusammengefaßt und auch die schwach gesicherten Werte (zwischen P 0,05 und 0,01) in der Tabelle markiert.

Das verwendete Adrenochrom verdanken wir Herrn Dr. *Hirth* von der Firma Dr. A. Wander, Bern, ebenfalls die als HI bezeichnete und mit der Formel gezeichnete Substanz; Adrenoxyl, das Semicarbazon des Adrenochroms, erhielten wir von der Firma Labaz S.A., Brüssel (die Lösungen $0,2 \times 10^{-2}$ waren gesättigt); weiter verwendeten wir das Nembutal Natrium der Abbot Laboratories, Chicago.

Ergebnisse

Die ersten Versuche mit Adrenochrom in einer relativ hohen Konzentration (10^{-2} per os = ca. 40 γ Substanz/Tier) töteten von 11 Spinnen 8; die drei überlebenden bauten am nächsten bzw. übernächsten Tag wieder Netze. Die Verdünnung $0,4 \times 10^{-2}$ (= ca. 16 γ Substanz/Tier) tötete alle 5 Versuchstiere. Eine weitere Verdünnung ($0,3 \times 10^{-2}$ = ca. 13 γ Substanz/Tier)

6. In einzelnen Fällen wird die Regelmäßigkeit der Spirale durch Bildung des Mittelwertes aus den Differenzen der Abstände der Umgänge entlang einem Radius bestimmt.

7. Die Netzbauhäufigkeit wird in % derjenigen unbeeinflusster Spinnen amselben Tag festgestellt.

Einzelheiten der Methode können in den oben zitierten Arbeiten nachgelesen werden.

Um die inter-individuelle Streuung auszuschalten, wurden die Netze desselben Tieres vor und nach Substanzgabe miteinander verglichen. Dies geschah durch Bildung der Differenz beider Werte, die bei unbeeinflussten Tieren um einen Mittelwert Null normal verteilt sind. Die Differenzen wurden also mit dem theoretischen Wert Null mit Hilfe

tötete eines von 5 Tieren, ein zweites baute einen Monat lang kein Netz mehr. Bei der Verdünnung 10^{-3} (= ca. 4 γ Substanz/Tier) starb von 33 untersuchten Spinnen keine. – Die tödliche Dosis führte zu einer tiefbraunroten Verfärbung der reglos in ihren Schlupfwinkeln sitzenden Tiere. Der Tod erfolgte erst im Laufe der Nacht; niemals zeigten sich Zeichen der Vergiftung direkt nach der Applikation. Mit «Adrenochrom alt» bezeichnen wir eine Adrenochrom-Zucker-Lösung, die 24 Stunden an der Luft gestanden hat und deren Farbe schmutzigbraun und Beschaffenheit trübe ist (die frische Lösung ist klar bordeauxrot). Diese Lösung 10^{-2} verfüttert (= ca. 40 γ /Tier) ergab bei 10 Tieren kein totes.

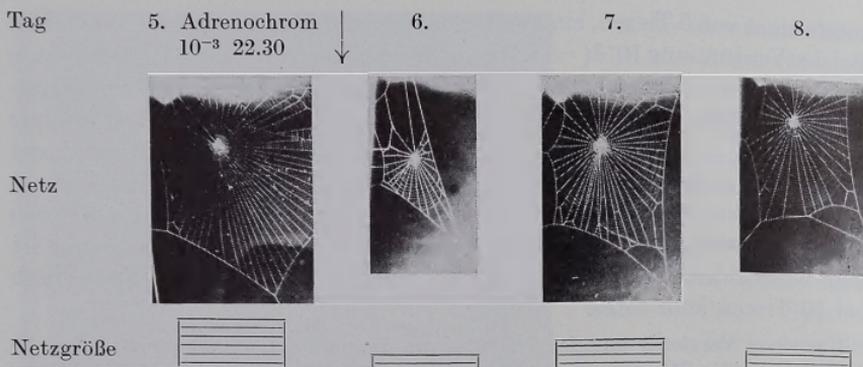
Um einen Vergleich mit der Toxizität am Warmblüter zu erhalten, wurde 10 durstigen weißen Mäusen von durchschnittlich 20 g Körpergewicht je 10 mg frische Adrenochromlösung per os gegeben, was 9 überlebten. Dagegen töteten 10 mg frisches Adrenochrom/Tier in wässriger Lösung i.p. injiziert 7 von 8 Mäusen nach anfänglichen Krämpfen innerhalb von 10 Minuten; 1 mg/Tier tötete keines von 7 Tieren. Die Kontrollen wurden mit der gleichen Menge Wasser gespritzt, und nur ein Tier starb. 10 mg/Tier Adrenochrom in 24 Stunden alter Lösung i.p. verursachte keine Krämpfe und tötete 1 von 8 Tieren; 1 mg/Tier altes Adrenochrom zeigte keine Wirkung bei 8 Tieren. Der Unterschied zwischen der Wirkung i.p. und per os applizierter frischer Adrenochromlösung 10 mg/Tier (= 0,5 g/kg) ist mit $\chi^2 = 7,4$ stark gesichert; der Unterschied zwischen Adrenochrom alt und frisch i.p. ist mit $\chi^2 = 6,25$ bei P 0,01 6,6 schwach gesichert.

Über die Ergebnisse aller Versuche an Spinnen mit nicht-tödlichen Dosen gibt Tabelle 1 Auskunft. Die fettgedruckten Werte konnten gegen die Leerwerte als verschieden statistisch stark gesichert werden; die mit * bezeichneten Zahlen sind schwach gesichert von der Norm verschieden (siehe auch Methodik).

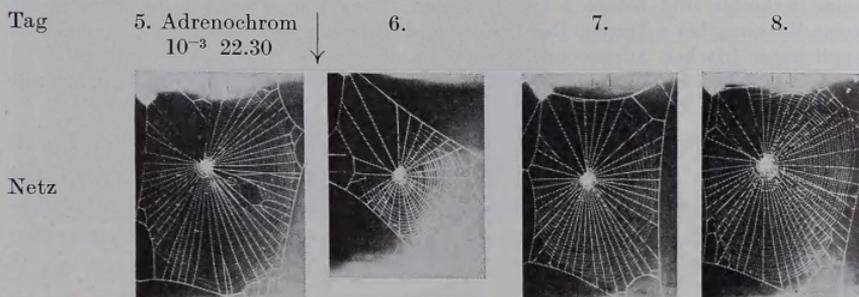
Tabelle 1

Mittelwerte aus allen Versuchen mit einer Substanz, verglichen mit den Mittelwerten der unbeeinflussten Netze der gleichen Individuen. Die fettgedruckten Werte weichen von den Leerwerten statistisch stark gesichert, die mit * bezeichneten schwach gesichert ab. Weiteres siehe im Text.

Substanz	Konzentration	Applikat. Std. vor Netzbau	Am folgenden Tag							
			Netzbauhäufigkeit %	Vermehrt. übergroßer Sektoren	Größe (cm ²)	Länge/Breite	Winkelregelm.	Spiralregelm.	Nabensymm. s ²	Zahl der Netze
Ohne			85	0,29	312	1,41	1,93	0,78	0,061	131
Adrenochrom	10^{-3}	6–8	55	0,25	163	1,42	2,93	0,70	0,158	21
Adrenochrom	10^{-3}	11–13	50	0,33	222	1,46	2,32	0,98	0,075	12
Adrenochrom alt	10^{-3}	6–8	50	0,50*	154	2,26	4,46		0,63	16
Adrenochrom alt	10^{-3}	11–13	58	0,36	201	1,45	3,59		0,095	19
Adrenoxyl	$0,2 \times 10^{-2}$	6–8	62	0,25	196	1,42	2,11		0,1025	13
Adrenoxyl	$0,2 \times 10^{-2}$	11–13	62	0,325	137	1,49	2,96		0,0565	13
Nembotal	10^{-2}	6–8	62	0,69*	180	1,50	2,01		0,1070	22
Nembotal	10^{-2}	11–13	50	0,50*	155	2,55	2,83		0,274	12
Substanz HI	10^{-3}	11–13	73	0,19	304	1,48	2,41		0,071	11



Winkelregel- mäßigkeit	1,20	7,12	1,82	3,19
Nabensymm.	0,54	1,75	0,71	0,70



Winkelregel- mäßigkeit	2,20	3,60	2,24	1,60
Nabensymm.	0,68	1,56	0,95	0,82

In Auswertung von Tabelle 1 läßt sich folgendes zusammenfassen: Frische Adrenochromlösung 10^{-3} beeinflusst den Netzbau deutlich, wenn sie den Spinnen weniger als etwa 10 Stunden vor der Netzbauzeit gegeben wird; es treten kleinere Netze ($\bar{x} = 163 \text{ cm}^2$, $T = 4,6776$, $P = 0,002$) mit asymmetrischer Nabe ($s^2 = 0,158$, $F = 3,923$, $P 0,01 = 3,23$) auf. Früher gegeben, äußert sich die Adrenochromwirkung nur noch an der Netzgröße ($\bar{x} = 222 \text{ cm}^2$, $T = 4,4196$, $P = 0,002$), offensichtlich einem Symptom von geringer Spezifität. Alte Lösung verhält sich in bezug auf Wirkungsdauer (6–8 Stunden), Netzgröße ($\bar{x} = 154 \text{ cm}^2$, $T = 4,4689$, $P = 0,0025$) und Nabensymmetrie ($s^2 = 0,63$, $F = 3,878$, $P 0,01 = 3,474$) wie frische Lösung,

Tag	25. Adrenochrom alt 10^{-3} 22.30	↓	26.	27.
Netz				
Netzgröße				
Winkelregel- mäßigkeit	2,36		9,50	3,93
Nabensymm.	1,01		1,48	1,14

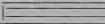
Tag	25. Adrenochrom alt 10^{-3} 22.20	↓	26.	27.
Netz				
Netzgröße				
Winkelregel- mäßigkeit	1,62		2,41	2,27
Nabensymm.	0,74		0,90	0,83

Abb. 2 a–d. Netze je eines Individuums an drei bzw. vier aufeinanderfolgenden Tagen. Das zweite Netz wurde jeweils nach Adrenochromapplikation gebaut. Beachte die Unterschiede zwischen dem ersten und zweiten Netz auch in den darunter angegebenen Maßzahlen und die langsame Rückbildung der Veränderungen in den folgenden Tagen.

aber zusätzlich zeigt sich eine deutliche Zunahme der Unregelmäßigkeit der Winkel ($\bar{x} = 4,46$, $T = 3,298$, $P = 0,007$). Adrenoxyl $0,2 \times 10^{-2}$ bewirkt nur kleinere Netze ($\bar{x} = 137 \text{ cm}^2$, $T = 4,887$, $P = 0,0002$). HI beeinflusst keine der gemessenen Proportionen. Nembutal verursacht nach 6–8 Stunden kleinere Netze ($\bar{x} = 180 \text{ cm}^2$, $T = 4,6647$, $P = 0,0015$) mit vermutlich einer vermehrten Zahl übergroßer Sektoren ($\chi^2 = 4,5108$, $P 0,05 = 3,8$;

siehe auch das gleiche nach Veronal) (9)¹. Wenn es aber mindestens 11 Stunden vor der Netzbauzeit gegeben wird, veranlaßt es die Spinnen, kleinere Netze ($\bar{x} = 155 \text{ cm}^2$, $T = 3,4062$, $P = 0,004$), längere Netze ($\bar{x} = 2,55$, $T = 2,9850$, $P = 0,01$) mit unregelmäßigeren Winkeln ($\bar{x} = 2,83^\circ$, $T = 4,1941$, $P = 0,008$) und asymmetrischer Nabe ($s^2 = 0,274$, $F = 6,062$, $P 0,01 = 5,317$) zu bauen. Auch hier ist die Zahl übergroßer Sektoren möglicherweise vermehrt (siehe Fußnote).

Um die Art der Veränderungen unter Adrenochromeinfluß deutlich zu machen, haben wir noch eine zweite Art der Darstellung in Abb. 2a–d gewählt. Hier sind die veränderten Netze und die zugehörigen Maßzahlen am Beispiel von 4 einzelnen Versuchen abgebildet. Da die im Netz vermessenen Proportionen nur eine willkürliche Abstraktion einer Gesamtveränderung des komplizierten Ganzen sind, läßt sich wohl vorstellen, daß die verwendeten Maßzahlen nicht alle Veränderungen wiedergeben. Hingegen ist das menschliche Auge für geometrische Regelmäßigkeit, bzw. Abweichungen von dieser, sehr empfindlich (12). Deshalb soll man außer den Maßzahlen auch das ganze Netz betrachten.

Die Veränderungen nach Adrenochrom lassen sich folgendermaßen beschreiben: Sehr kleine Netze, die weit vom Schlupfwinkel – durch einen relativ langen Signalfaden mit ihm verbunden – gebaut sind. Der obere Rand des Netzes (Rahmenfaden und Spiralumfang) liegt im Verhältnis zum Schlupfwinkel tief unten. Das Netz hat wenig Radien (statistisch gesichert weniger als normal: $T = 7,266$, $P 0,01 = 2,756$), und die Klebspirale befindet sich fast ausschließlich an der dem Schlupfwinkel abgewendeten Seite der Nabe. Nach einigen Stunden ist die Wirkung vorbei, und die Veränderungen sind in den Netzen der folgenden Tage deutlich zurückgegangen. Auch dies Zurückgehen zeigt, daß die Veränderungen ursächlich mit der Adrenochromapplikation zusammenhängen.

Besprechung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß Spinnen (und damit vielleicht wirbellose Tiere überhaupt) wie Warmblüter adrenochromeempfindlich sind. Das schnelle Abklingen der Wirkung kann nicht auf Melaninbildung im Körper beruhen, da dieses an Spinnen ebenfalls wirksam ist und ebenfalls schnell seine Wirkung verliert (Versuche mit alter Lösung). Bei Warmblütern ist das Adrenochrom in der verwandten Dosis nur parenteral toxisch, während es per os im Gegensatz zu Spinnen nicht wirkt. Nichts kann darüber gesagt werden, ob es durch langsame Resorption oder chemische Ver-

¹ Wenn mehrere übergroße Sektoren nebeneinander auftreten, wird keiner in der Tabelle gezählt, da dann definitionsgemäß keiner größer ist als die Summe seiner ebenfalls übergroßen Nachbarwinkel. Dies kam mehrere Male in Nembutalnetzen vor und ist wahrscheinlich der Grund, daß die Unterschiede nur schwach gesichert sind.

änderung im Warmblüterdarm seine Toxizität vermindert. Die tödliche Dosis beträgt bei Mäusen i.p. $10 \text{ mg}/20 \text{ g} = 0,5 \text{ g}/\text{kg}$ und bei Spinnen 40γ auf $80 \gamma = 0,5 \text{ g}/\text{kg}$ per os, ist also etwa gleich.

Das Wirkungsspektrum des Adrenochroms, wie es sich am Spinnennetz darstellt, ist keinem einer bisher untersuchten Substanz gleich. Da nur eine begrenzte Anzahl Substanzen bisher an Spinnen untersucht sind (Strychnin, Strychninsäure, Scopolamin, Pervitin durch *Wolff* und *Hempel* [10]; Veronal, Pervitin, Coffein, Thyroxin, Morphin durch *Peters*, *Witt* und *Wolff* [9]; Pervitin und Coffein durch *Witt* [13]; LSD durch *Witt* [8]; haschischwirksame Reinsubstanz durch *Witt* [14]; 3,5-Dijod-4-methoxy- β -phenäthylamin durch *Witt* [7]; Largactil durch *Witt* und *Heimann* [15]; Mescaline durch *Witt* [7] und alle in dieser Arbeit erwähnten Substanzen), kann über die Spezifität keine endgültige Aussage gemacht werden. Sie ist vorläufig nur als ausreichend zu bezeichnen, um Adrenochrom von allen genannten, meist halluzinogenen Substanzen abzutrennen.

Adrenochromlösung frisch und Adrenochromlösung alt zeigen an Spinnen und Mäusen deutliche Unterschiede: Während die Spinnen auf beide Substanzen reagieren, ist die frische Lösung in einer Konzentration tödlich, in der die alte Lösung keine Spinne oder Maus tötete. Außerdem zeigen bei Spinnen die Netzbauveränderungen nach frischer Lösung die asymmetrische Nabe in einem sonst regelmäßigen Netz, während die alte Lösung asymmetrische Naben in ganz unregelmäßigen Netzen (Winkelunregelmäßigkeit!) verursacht. Entsprechende Prüfungen liegen für den Warmblüter nicht vor. Die Dauer der Wirkung ist bei Spinnen bei alter Lösung ebenso kurz wie bei der frischen. Der Spinnentest ermöglicht also nicht nur den Nachweis von Adrenochrom, sondern auch die Abtrennung des Adrenochroms von seinen Zersetzungsprodukten.

Aus anderen Untersuchungen sind bereits Unterschiede in der Wirkung frischer und alter Adrenochromlösungen bekannt. So fand *Schmid* (16) nur die braungelb gefärbten alten Adrenochromlösungen am isolierten Vorhof des Meerschweinchens (Verlängerung der Adrenalinwirkung) und bei der Beeinflussung des Wurzelwachstums der Gartenkresse (Krümmung der Wurzeln und mangelhaftes Einwachsen in die Unterlage) wirksam, während die frischen, reinen Adrenochromlösungen hier ganz unwirksam waren. *Hoffer* u. Mitarb. (2) glaubten am Menschen eine stark abgeschwächte Wirkung alter Adrenochromlösungen zu bemerken und gaben statt der zuerst wirksamen $0,5 \text{ mg}/\text{Person}$ frischen Adrenochroms 10 mg altes Adrenochrom i.v. mit etwa derselben Wirkung. *Bacq* (17) faßt alle Berichte über Adrenochrom zusammen, wobei er auf die große Wirksamkeit des frischen Adrenochroms als Wasserstoffcarrier hinweist und die widersprechenden Berichte über alte Adrenochromlösung auf die je nach Oxydationsbedingungen in verschiedenen Mengenverhältnissen auftretenden physiologisch wirksamen Oxydationsprodukte zurückführt.

Daß Adrenoxyl außer einer (unspezifischen) Netzverkleinerung nicht auf den Netzbau der Spinne wirkt, kann nach den Befunden von *Heymans* und *Charlier* (18) an Hunden nicht verwundern. Die auftretende Netzverkleinerung ist eher erstaunlich, wenn man denkt, daß die genannten Autoren 400 mg/l als Blutersatz einem halbausgebluteten Hunde ohne Nebenwirkungen verabreichten.

Substanz HI ist die wenigst wirksame der geprüften Substanzen. Dies scheint im Vergleich mit ihrer chemischen Verwandtschaft zum Adrenochrom bemerkenswert.

Wieviel Adrenochrom können wir nun eigentlich mit dem Spinnentest nachweisen? Die Spinne reagiert auf 4 γ Adrenochrom noch deutlich, wobei ihr diese Menge in 4 mg Zuckerwasser gereicht werden muß. Zum Nachweis brauchen wir (in Anbetracht der Streuung der Versuche und der Notwendigkeit, die Wirkung von anderen abzutrennen) etwa 20 Spinnen, die zusammen 80 mg Flüssigkeit trinken. Es gehen dabei jeweils kleinere Mengen in der Spritze und durch nicht-bauende Spinnen verloren, so daß wir rechnen können, mit 0,2 ml Adrenochromlösung 10^{-3} ein sauberes Ergebnis zu erhalten. Mit den oben gemachten Einschränkungen in bezug auf die Spezifität läßt sich also 0,2 mg Adrenochrom biologisch testen.

Zusammenfassung

In vergleichender Untersuchung von frischer und alter Adrenochromlösung, Adrenoxyl, Substanz HI und Nembutal wird festgestellt, daß 200 γ Adrenochrom in frischer Lösung und die gleiche Menge in 24 Stunden alter Lösung genügt, um am Spinnennetzbau identifiziert zu werden. Die sich aus diesen und früheren Versuchen ergebende Anwendungsmöglichkeit des Spinnentests für die Überprüfung der Adrenochromhypothese der Schizophrenie von *Hoffer*, *Osmond* und *Smythies* wird diskutiert. Die Toxizität des Adrenochroms für Spinnen per os und für Mäuse i.p. pro kg Körpergewicht ist gleich.

Summary

Effects of the following drugs on the web-building behaviour of spiders were compared: Adrenochrome in fresh and old solution, Adrenoxyl, substance HI and Nembutal. As a result 200 micrograms of Adrenochrome in fresh or old solution can be biologically identified in the web. The possibility of applying this test to the experimental investigation of the Adrenochrome-hypothesis of schizophrenia by *Hoffer*, *Osmond* and *Smythies* is discussed. The lethal dose of Adrenochrome applied orally to spiders equals the lethal dose applied to mice intraperitoneally.

1. *Lewin L.*: Phantastica. Berlin 1924.
2. *Hoffer A., Osmond H. and Smythies J.*: Schizophrenia, a new approach. II. Result of a year's research. *J. Mental Science* **100**, 29–45 (1954).
3. *Jatzkewitz H. und Noeske H. D.*: Synthese des 3,5-Dijod-4-methoxy- β -phenäthylamins. *Hoppe-Seylers Zschr. Physiol. Chemie* **287**, 43–46 (1951).
4. *Blickenstorfer E.*: Zum ätiologischen Problem der Psychosen vom akuten exogenen Reaktionstypus (Lysergsäurediäthylamid, ein psychisch wirksamer toxischer Spurenstoff). *Arch. Psychiat. Z. Neurol.* **188**, 226–236 (1952).
5. *Rieder H. P.*: Über Gasstoffwechselversuche an Mikroorganismen mit Körperflüssigkeiten Stammhirnaffizierter. *Schweiz. Arch. Neurol.* **72**, 387–393 (1953); Biologische Toxizitätsbestimmung in pathologischen Körperflüssigkeiten. *Confinia Neurol.* **14**, 65–87 (1954).
6. *Peters H. M. und Witt P. N.*: Die Wirkung von Substanzen auf den Netzbau der Spinnen. *Exper.* **5**, 161–162 (1949).
7. *Witt P. N.*: in Vorbereitung.
8. *Witt P. N.*: d-Lysergsäure-diäthylamid im Spinnentest. *Exper.* **7**, 310–311 (1951).
9. *Peters H. M., Witt P. N. und Wolff D.*: Die Beeinflussung des Netzbaues der Spinnen durch neurotrope Substanzen. *Z. vergl. Physiol.* **32**, 29–46 (1950).
10. *Wolff D. und Hempel U.*: Versuche über die Beeinflussung des Netzbaues von *Zilla-x-notata* durch Pervitin, Scopolamin und Strychnin. *Z. vergl. Physiol.* **33**, 497–528 (1951).
11. *Linder A.*: Statistische Methoden. Basel 1951.
12. *Hess W. R.*: Physiologische Grundlagen der Ästhetik. *Helv. Physiol. Acta* **10**, 462–468 (1952).
13. *Witt P. N.*: Verschiedene Wirkung von Pervitin und Coffein auf den Netzbau der Spinne. *Helv. Physiol. Acta* **7**, C 65 (1949).
14. *Witt P. N.*: Ein einfaches Prinzip zur Deutung einiger Proportionen im Spinnennetz. *Behaviour* **4**, 172–189 (1952).
15. *Witt P. N. und Heimann H.*: Prüfung der Wirkung einer einmaligen Gabe von Largactil am Menschen mit dem Durchstreichtest von Meili und an der Spinne beim Netzbauverhalten. *Helv. Physiol. Acta* **12**, C 98 (1954).
16. *Schmid W.*: Zur biologischen Wirkung der Oxydationsprodukte des Adrenalins. *Z. Biol.* **105**, 409–414 (1953).
17. *Bacq Z. M.*: The metabolism of Adrenaline. *Pharmacol. Rev.* **1**, 1–26 (1949).
18. *Heymans C. et Charlier R.*: Recherches expérimentales sur la monosémicarbazone de l'adrénochrome comme constituant d'un substitut du plasma sanguin. *Arch. int. Pharmacodyn.* **96**, 105–123 (1953).