IL CERVELLO vol. 31, 1955

Ospedale Neuropsichiatrico Provinciale di Bergamo.
Direttore: Prof. Alberto Rostan.

Dott. **Alfredo POLONI.**

Serotonina e Schizofrenia.

Osservazioni sulle interferenze fra l'azione della Serotonina (S.) e della Dietilamide dell' Acido Lisergico (LSD. 25), Mescalina (M.) e Bulbocapnina (B.) nell'uomo e nell'animale.

Il problema delle interferenze fra l'azione della S. e delle sostanze così dette schizogene è uno degli argomenti principali su cui si basa la discussione sulla importanza o meno di questo neuro-ormone nella patogenesi della schizofrenia.

In un primo tempo, dopo che le ricerche di Gaddum, Ginzel e Kottegoda, di Erspamer avevano dimostrato su alcuni preparati biologici, specie sui vasi polmonari del gatto, un' azione antagonista fra LSD 25 e S., Woolley e Shaw avevano prospettato l'ipotesi che la schizofrenia sperimentale e, di conseguenza, quella genuina (1) potessero dipendere da un difetto di S. determinato dalla LSD 25, nei disturbi a tipo schizofrenico indotti sperimentalmente, e da un ignoto metabolita LSD-simile, nella schizofrenia genuina.

In considerazione però che i derivati della segala cornuta (ergotamina e ergobasina) affini alla LSD 25 esercitano un' azione inibente sull' amino-ossidasi del cervello (Orzechowski), favorendo così l' accumulo, anziché la inattivazione della S., gli stessi autori prospettavano anche la possibilità diametralmente opposta di un eccesso, anziché di un difetto, di S. nella schizofrenia spontanea e sperimentale.

---

(1) Occorre osservare che le analogie fra schizofrenia sperimentale e forma genuina sono molto discutibili. Vedi il recente lavoro di Callieri e Ravetta.

Sembravano confermare questo punto di vista le osservazioni di Feldberg sullo scatenamento di un quadro a tipo catatonico nell'animale trattato con iniezioni endoventricolari di S., mentre lo studio degli effetti della S. introdotta per via generale non avrebbe valore e significato dato che questa sostanza non varca la barriera emato-encefalica e viene rapidamente inattivata nel sangue.

L'argomento è stato studiato anche da altri autori e con metodi diversi, con risultati ed ipotesi che non trovano però ancora un comune punto d'incontro.

La cosa non meraviglia. Troppo nota è l'azione spesso contrastante dei vari neuro-ormoni a seconda delle dosi, delle vie d'introduzione, degli organi e dei preparati biologici su cui vengono studiati e saggiati, della reattività individuale, a seconda che gli esperimenti vengono eseguiti in vitro o in vivo, per pretendere che il campo possa essere subito sgombro dai dubbi e dalle posizioni antitetiche. Lo stesso è avvenuto e avviene ad esempio per l'acetilcolina e l'adrenalina e si ripeterà probabilmente nel caso della S. la cui attività ed importanza nel funzionamento del sistema nervoso è stata affacciata solo recentemente.

Da una parte Rothlin e Fanschamp osservano (comunicazioni personali), propendendo implicitamente per l'ipotesi di un difetto, che, fra i derivati della ergotamina, contrariamente a quanto si poteva supporre dato il comune ceppo di origine (come anch'io avevo prospettato in una nota precedente), proprio la LSD 25 non presenta in vitro al Warburg e impiegando la S. come substrato, nessuna azione di blocco sull'amino-ossidasi con inibizione della degradazione della S., mentre, per di piú, il Marsalid, inibitore tipico dell'amino-ossidasi, non produce disturbi psichici analoghi a quelli della LSD 25. Dall'altra Marrazzi e Ross Hart invece, studiando la trasmissione sinaptica mediante la registrazione della risposta elettrica postsinaptica alla stimolazione presinaptica nel gatto, trovano che, analogamente ai vari composti a tipo adrenergico (adrenalina, anfetamina, adrenocromo) anche la M. e la LSD 25 e la stessa S., chimicamente vicine agli adrenergici per la presenza di un anello indolico, determinano una inibizione sinaptica che nel caso della S. è di gran lunga piú forte, addirittura 6 8 volte piú forte della LSD 25 e circa 30 dell'adrenalina.

L'ipotesi di Woolley e Shaw di un difetto di S. risulterebbe quindi

insostenibile, mentre la tesi di un aumento sarebbe oltremodo probabile e suggestiva. La schizofrenia dipenderebbe da un disturbo dell'attività adreno-colinergica delle sinapsi piú sensibili con una prevalenza dell'attività adrenergica esercitante un'azione di blocco su queste sinapsi analoga a quella provata sperimentalmente soprattutto con la S.

Un'ipotesi analoga era stata abbozzata anche da me nel 1948 e ulteriormente sviluppata in vari lavori che si riferivano soprattutto allo studio dell'attività colinergica. In suo appoggio e a sua chiarificazione stanno, sul versante opposto dell'attività adrenergica e in particolare di quella serotoninica, altre piú recenti osservazioni pubblicate e in corso di pubblicazione da cui essenzialmente risulta:

1°) Una spiccata analogia sul preparato del muscolo dorsale di sanguisuga fra l'azione curarosimile del liquor, che avevo in precedenza evidenziata negli schizofrenici, e quella della S., come se il liquor di questi ammalati, a differenza di quello di altri soggetti, contenesse un eccesso di tale neuro-ormone o di un ormone ad azione biologica affine o una sostanza che lo preserva e ne impedisce la inattivazione dopo il prelievo consentendone l'evidenziamento (1).

2°) Un'azione sinergica sul muscolo dorsale di sanguisuga fra S. e LSD 25 e un'azione potenziatrice sviluppata in vitro da parte della LSD 25 sull'attività serotoninica del liquor in genere e della sostanza cerebrale.

3°) Un'azione sinergica fra S. e sostanze schizogene (LSD 25, M. e B.) nel modificare il tracciato EEG nell'uomo con particolare comportamento nella schizofrenia dove, fra l'altro, l'azione sinergica si dimostra ancor piú marcata.

4°) Un aggravamento della sintomatologia schizofrenica nel suo nucleo fondamentale specie con l'uso di piccole dosi, un miglioramento, seguito però da un ulteriore aggravamento, con dosi piú alte, come se le dosi piú alte riuscissero a determinare per un certo periodo di tempo da parte dell'organismo del malato una reazione di difesa che si oppone agli effetti esercitati dalla stessa S.

---

(1) A conferma dell'eccesso di effetto serotoninico nel liquor di schizofrenici suggestivo è l'avvicinamento che si può fare sul piano neuro-fisiologico fra il blocco sinaptico riscontrato da Marrazzi e Ross Hart con gli adrenergici e con la S. e l'analogo effetto riscontrato col liquor di schizofrenici da Moretti e Sediari sulle sinapsi midollari.

5°) Un'azione potenziatrice delle varie sostanze schizogene sulle modificazioni dell'attività serotoninica e colinergica della sostanza cerebrale studiate sul muscolo dorsale della sanguisuga e determinate dalla S. che di per sé, a piccole dosi, iniettata per via generale, sembra incitare l'attività serotoninica cerebrale e ad alte dosi, invece, provocare una transitoria reazione in senso opposto con depressione dell'attività serotoninica e incitamento di quella colinergica con quadri particolari e diversi di comportamento dell'animale nelle due circostanze, come vedremo poi.

Mentre alcuni di questi rilievi depongono chiaramente in modo diretto o indiretto per l'ipotesi di un eccesso di S. nella schizofrenia e rivelano, contrariamente ai reperti su altri tests biologici sin qui noti, non tanto una analogia di azione quanto la effettiva possibilità di un sinergismo fra S. e sostanze schizogene in vitro ed in vivo, altri ci daranno lo spunto per una interpretazione altrimenti impossibile di alcune particolari osservazioni contenute nella presente nota.

Woolley e Shaw avevano negato che la S. iniettata per via generale potesse fornire qualche orientamento sul problema della sua importanza nella schizofrenia perché incapace di raggiungere l'encefalo. D'altra parte la prova di una iniezione a diretto contatto con l'encefalo si presentava sconsigliabile per la sua pericolosità.

Il concetto che la S. non può varcare la barriera emato-encefalica era già stato confutato da Marrazzi e Ross Hart che avevano eseguito i loro esperimenti iniettando la S. nella carotide.

I rilievi da noi fatti e sopra citati, anche se non dimostrano in modo diretto che la S. iniettata per via generale raggiunge l'encefalo, comunque dimostrano che anche per questa via la S. fa risentire la sua azione a livello dell'encefalo con peculiari modificazioni dell'attività serotoninica.

La precisazione di questo punto era indispensabile in linea preliminare per dare un valore ai rilievi riguardanti l'argomento della presente nota che si riferisce soprattutto allo studio obiettivo delle modificazioni del comportamento nell'animale e nell'uomo sotto l'effetto congiunto della S. iniettata per via generale e delle tre piú importanti e piú note sostanze schizogene.

ESPERIENZE SULL'ANIMALE.

Abbiamo usato cavie adulte di sesso maschile studiando gli effetti sia del trattamento preventivo, sia del trattamento a sintomatologia instaurata, sia del trattamento contemporaneo con S. e LSD 25, M. e B.

I farmaci venivano introdotti per via sottocutanea. La LSD 25 alla dose di 50 gamma, la M. di 200 mg. e la B. di 150 mg. La S. è stata usata in dosi di 8 mg. in una metà delle esperienze e in dosi di 0,5 mg. nell'altra metà.

Ogni ciclo di esperienze con le due diverse dosi di S. e con la LSD 25, con la M. e con la B. è stato eseguito su un complesso di 15 animali: 3 di controllo lasciati senza alcun trattamento, 3 preventivamente trattati con la S. all'una o all'altra dose e sottoposti dopo mezz'ora all'azione della sostanza schizogena, 3 trattati con la sostanza schizogena di turno mescolata all'una o all'altra dose di S., 3 trattati con la sola sostanza schizogena di turno e dopo mezz'ora, a quadro conclamato, con la S. all'una o all'altra dose e 3 trattati con la sola sostanza schizogena.

Per studiare con rilievi il piú possibile obiettivi il comportamento dell'animale l'abbiamo osservato prima e dopo i vari trattamenti nelle seguenti circostanze:

A) Mantenimento di atteggiamenti incomodi e resistenza alle sollecitazioni a muoversi.

B) Reazioni agli stimoli acustici, tattili e dolorifici.

C) Orientamento verso il cibo dell'animale tenuto a digiuno da varie ore.

D) Tendenza o meno all'incattucciamento e all'accoccolamento di un animale sull'altro.

E) Tendenza o meno alla reciproca aggressività.

F) Reazioni allo stimolo rotatorio protratto per 4-5 m'.

Non mi diffonderò minutamente a descrivere quali siano i quadri abituali in queste circostanze che si ottengono nelle cavie trattate con le sole sostanze schizogene, già parzialmente illustrati in altri lavori.

Ricorderò solamente che con la LSD 25 si ottiene, dopo un breve stato di eccitazione, a distanza di 15-20 m' dall'iniezione, un rallentamento generale di tutte le attività e reazioni che assume via via un aspetto catatonoide per la durata di un'ora circa, seguito nuovamente da un periodo di eccitazione.

Egual quadro si ha con la M. con una minor appariscenza dei periodi di eccitazione.

Con la B. invece lo stato di eccitazione non è rilevabile e si ha dopo 15-20 m' il quadro schiettamente catatonico con la classica sintomatologia che dura un'ora circa.

Nello stadio di eccitamento determinato dalla LSD 25 e dalla M. gli atteggiamenti imposti non vengono mantenuti e l'animale reagisce fuggendo ad ogni stimolo, si nutre continuamente e voracemente, non vi è alcuna tendenza all'incantucciamento e all'accoccolamento, non è aggressivo con gli altri animali della stessa gabbia, non mostra di risentire gran che dello stimolo rotatorio.

Nello stadio catatonoide determinato dalle stesse sostanze l'animale mantiene per brevi periodi gli atteggiamenti imposti purché non siano troppo incomodi, non resiste con l'opposizione alle sollecitazioni per fargli cambiare tali atteggiamenti, ma reagisce con lentezza e in ritardo agli stimoli di qualsiasi natura, si nutre solo a brevi periodi, ha una viva tendenza all'incantucciamento e all'accoccolamento riparando in un angolo vicino o sotto un altro animale, non è aggressivo, è molto sensibile allo stimolo rotatorio che aggrava ogni suo disturbo.

Nello stato di intoppo catatonico caratteristico della B. si ha un lungo e indefinito mantenimento degli atteggiamenti imposti, anche se incomodi e del tutto innaturali come il giacere in posizione supina, con resistenza e opposizione agli stimoli dati per mutarli. Gli stimoli tattili, acustici e dolorifici vengono evidentemente avvertiti dall'animale che trema vivacemente specie alle orecchie, ma non sono seguiti da reazioni o determinano brevi reazioni improvvise e a scatti, l'orientamento verso il cibo è nullo e vi è la piú spiccata indifferenza per esso, gli animali restano fermi ed isolati nel luogo dove vengono posti, non si incantucciano e non si accoccolano fra loro, se vengono avvicinati e posti uno sopra l'altro, a scatti si aggrediscono, lo stimolo rotatorio lascia l'animale nella posizione in cui lo ha tratto la forza centrifuga.

Con la S. alle dosi piú basse l'animale, dopo qualche minuto, arruffa il pelo ed è pervaso da un intenso tremore spontaneo, si fa torpido e sonnolento, ma non mantiene mai gli atteggiamenti incomodi che gli vengono imposti e reagisce agli stimoli di qualsiasi natura con tentezza e ritardo, ma correttamente, si orienta verso il cibo a brevi tratti, ma mastica lentamente e presto si stanca, ha una viva tendenza all'incantucciamento e all'accoccolamento tentando di porre il capo sotto quello del compagno per ripararsi dalla luce, non è aggressivo, reagisce con lentezza allo stimolo rotatorio che aggrava i sintomi su menzionati. Tale quadro dura per 40 m' circa.

Con la S. ad alte dosi si ha uno stato di eccitazione simile a quello prodotto dalla LSD 25 e dalla M. nella fase preliminare e finale dell'azione di queste sostanze, preceduto e seguito da un brevissimo periodo di torpore, anche qui per una quarantina di minuti circa.

Il quadro prodotto dalle sostanze schizogene viene modificato dai vari trattamenti con S. alle diverse dosi nel modo seguente.

Con S. iniettata preventivamente ad alte dosi, anticipazione e breve aggravamento della fase eccitatizia iniziale con lieve accenno e talora eliminazione della fase catatonoide successiva negli animali trattati con LSD 25 e M.; anticipazione e brevissimo aggravamento della fase iniziale dello stato catatonico da B., seguito da un rapido degradare in un'altra breve fase catatonoide e poi da risoluzione della sintomatologia con qualche nota di eccitamento, in qualche minuto.

Con S. preventivamente iniettata a piccole dosi, e nel caso della LSD 25 e della M., non si ha che una brevissima anticipazione del quadro morboso che, saltata la fase di eccitamento iniziale, si presenta dapprima con note catatonoidi per passare poi rapidamente ad un piú schietto quadro catatonico che dura però solo una decina di minuti ed è seguito da una rapida risoluzione della sintomatologia. Nel caso della B. si ha una piú netta anticipazione nella comparsa della catatonia che si presenta per una decina di minuti molto piú grave che nei controlli, ma che si risolve poi piú rapidamente.

Iniettando la S. ad alte dosi a quadro conclamato, nella fase catatonoide da LSD 25 e da M. e nello stato catatonico da B. si ha una brevissima (5 m') fase di notevole aggravamento dei quadri morbosi con passaggio a espressioni di schietta catatonia negli animali trattati con LSD 25 e M. e accentuazione della catatonia stessa negli animali trattati con B., seguita da una fase di eccitamento che in questo caso compare, minore, ma evidente, anche nell'animale trattato con B.

Le piccole dosi di S. iniettate a quadro conclamato determinano un aggravamento ancor piú notevole nel senso suddetto e per un maggior periodo di tempo (10-15 m') senza una evidente successiva fase di eccitamento. Anche qui, come nel caso precedente, dove il fenomeno è ancor piú evidente, lo stato morboso conclamato, per quanto aggravato dall'iniezione di S., si risolve poi piú rapidamente che nei controlli trattati con le sole sostanze schizogene.

Iniettando la sostanza schizogena contemporaneamente alla S. ad alte dosi, si ha una anticipazione nella comparsa nel tempo della fenomenologia morbosa caratteristica per ogni sostanza con aggravamento dello stato di eccitamento e piú schietti fenomeni catatonoidi per brevissimo tempo, nel caso della LSD 25 e della M., seguito rapidamente dalla successiva fase di eccitamento che risulta pure aggravata, ma piú breve che nei controlli. Nel caso della B. si ha pure una anticipazione e un aggravamento per brevissimo tempo del quadro catatonico, che è seguito poi da uno stato di normalizzazione molto precoce.

A piccole dosi e nelle stesse circostanze, saltate le fasi di eccitamento preliminare e finale della LSD 25 e M., si ha per una decina di minuti uno stato catatonico schietto in sostituzione dello stato catatonoide e un aggravamento della catatonia da B. con anticipazione nella comparsa dei quadri, seguiti poi da una rapida normalizzazione

che anticipa sempre notevolmente, per quanto meno che nel caso precedente delle alte dosi, in confronto ai controlli.

ESPERIENZE SULL'UOMO.

Sono state ridotte per ovvte ragioni a soli 9 soggetti, 3 per ogni sostanza schizogena. Si trattava di pazienti in condizioni psichiche (frenastenici lievi, alcoolisti ormai disintossicati) che si potevano dire pressoché normali.

Su ogni soggetto venivano studiate in 3 sedute diverse, a distanza di vari giorni l'una dall'altra, l'azione della sola S. (5 mg. per via endovenosa), l'azione di una delle sostanze schizogene (LSD 25 50 gamma, M. 400 mg., B. 400 mg. sempre per os) e l' azione di un trattamento preliminare o a sintomatologia instaurata o contemporaneo con S. e sostanze schizogene alle dosi suddette, scegliendo, per ogni gruppo di 3 pazienti messi alla prova con una delle sostanze schizogene, un soggetto per il rilievo degli effetti del trattamento serotoninico preliminare, l'altro degli effetti a sintomatologia instaurata e il terzo del trattamento contemporaneo.

Per lo studio dell' attività preventiva la S. veniva iniettata endovena mezz'ora prima della somministrazione della sostanza schizogena.

In ogni soggetto sono stati controllati il polso, la temperatura ascellare, la pressione arteriosa, il respiro e le reazioni pupillari durante le varie fasi dell'esperimento. Venivano raccolte dettagliatamente in ogni caso le impressioni soggettive, annotato il comportamento obiettivo nelle modificazioni spontanee del contegno e all' interrogatorio generico.

Con la sola S. alle basse dosi qui impiegate non si osservano modificazioni di rilievo tranne un lieve effetto sedativo e distensivo per una mezz'ora circa.

I quadri determinati dalle varie sostanze schizogene, come è noto, variano molto, per momento d'insorgenza, durata e intensità e per qualche particolare caratteristica, a seconda della sensibilità individuale e delle caratteristiche neuropsichiche di ogni soggetto. Essi tendono però a ripetersi con eguali caratteri negli stessi soggetti.

Anche i nostri pazienti hanno presentato una certa variabilità di reazioni ed è stato utilissimo poter disporre della prova di confronto sugli effetti della sola sostanza schizogena negli stessi soggetti per renderci esatto conto delle modificazioni indotte dalla S.

Non mi dilungherò a illustrare la sintomatologia osservata in ogni soggetto. Tutti hanno presentato, pur nell'ambito delle variabilità individuali, alla prova di controllo con la sola sostanza schizogena la ben nota serie di disturbi caratteristici per ciascuna di esse, di tipo

neurovegetativo e psichico, a carico della affettività, della motilità e della sfera sensoriale e cenestesica.

I disturbi neurovegetativi erano piú spiccati con la LSD 25 e aprivano il quadro che si verificava con ogni sostanza da 1 a 3 ore dopo la somministrazione delle droghe. Nel caso della LSD 25 e M. durava tutta la giornata e talora lasciava strascici anche il giorno successivo, nel caso della B. durava 1-2 ore al massimo.

Il trattamento con S. produceva i seguenti effetti:

Del tutto inefficiente l'azione preventiva.

Notevole aggravamento del quadro dopo 5-10 m' mercé l'intervento con la S. a sintomatologia conclamata. Il fenomeno dell'aggravamento si estendeva per il periodo di tempo di 1-2 ore nel caso della LSD 25, per una mezz'ora nel caso della B.

L'aggravamento riguardava tanto la sintomatologia neurovegetativa che quella psichica in tutti i suoi aspetti con una accentuazione dei sintomi, un piú rapido succedersi e un accavallamento delle varie fasi che caratterizzano abitualmente lo stato tossico dovuto ai diversi schizogeni che si sviluppano di solito piú distinte e diluite nel tempo (accentuazione, precipitazione e concentrazione sintomatologica).

In qualche soggetto trattato con la LSD 25 le reazioni neurovegetative sono state tali da farsi preoccupanti per qualche minuto per l'insorgenza di fenomeni di collasso con perdita della conoscenza, mentre con la sola S., anche se iniettata rapidamente e non diluita endovena, si aveva solo, o per minor tempo, tachicardia, ipotensione e uno stato di angoscia.

Particolarmente evidente e significativo l'aggravamento delle manifestazioni catatoniche ottenibili con la B. In un caso che alla sola B. reagiva con fenomeni scarsissimi si è avuta dopo pochi minuti dalla iniezione endovena di S., l'insorgenza di una tipica catatonia.

Oltre alle variazioni quantitative e di decorso dei sintomi, si hanno anche variazioni qualitative.

Mentre con le sole sostanze schizogene tutti i soggetti avevano coscienza della anormalità della loro situazione e dei loro disturbi dell'origine degli stessi, tanto da conversarne e da descriverli anche durante l'acme della reazione e da meravigliarsene come di sensazioni fantastiche piacevoli e spiacevoli vissute come se il soggetto stesse sognando da sveglio (azione eidetica nel senso di Stoll), l'aggiunta della S. li metteva in una condizione di dubbio ostile e di reticenza e le esperienze abnormi venivano vissute, pur in uno stato di lucidità di coscienza, come imposte da una forza oscura, interpretate talora in modo delirante, con un senso di trasformazione della propria personalità di cui si perdeva il senso e il significato (reazione psicotica di Becker).

Trascorso il periodo di aggravamento, attraverso qualche breve oscillazione della sintomatologia che riprendeva a tratti, poi tutto il quadro si avviava rapidamente verso la risoluzione. I soggetti trattati con LSD 25 e M. apparivano completamente normalizzati dopo 3 ore circa, quelli trattati con B. già dopo 40 m'.

Con la somministrazione contemporanea delle droghe schizogene e della S. si aveva, in confronto ai rilievi di controllo senza S. e in confronto alla situazione precedente, un acceleramento della comparsa dei vari sintomi dovuti alle singole droghe schizogene e un piú lieve aggravamento degli stessi e di scarsa durata, seguito però da una minor rapidità di risoluzione del quadro morboso che durava dalle 4 alle 6 ore nel caso della LSD 25 e della M. e un'ora circa nel caso della B.

CONCLUSIONI.

In linea generale dalle nostre esperienze risulta quindi che la S., introdotta per via generale a piccole dosi sia nell'uomo che nell'animale, determina in un primo tempo un rilevante aggravamento del quadro neuro-psichico prodotto dalle diverse sostanze cosí dette schizogene, mentre in un secondo tempo si ha una piú rapida scomparsa dei fenomeni morbosi.

L'azione preventiva, evidenziabile nell'animale, non si verifica nell'uomo. Ciò probabilmente dipende dal fatto che le sostanze schizogene agiscono dopo un lungo periodo di latenza quando vengono somministrate per via orale, come nelle nostre esperienze sull'uomo, in modo che la loro azione si manifestava quando ormai gli effetti della S., introdotta molto prima, e che si esplicano subito e non durano piú di un'ora al massimo, si erano già esauriti.

Nell'animale invece le sostanze schizogene agiscono molto piú rapidamente, tanto piú se introdotte per via sottocutanea, come nelle nostre esperienze, in modo che la loro azione ha avuto modo di esplicarsi quando ancora l'organismo dell'animale era sotto gli effetti della S.

L'azione aggravante e poi risolvente esplicata dalla S. sul quadro prodotto dalle sostanze schizogene che si verifica nel caso di somministrazione contemporanea di schizogeni e S., ha invece una evoluzione analoga sia nell'uomo che nell'animale, piú evidente però nell'animale, anche qui probabilmente per gli stessi fattori di rapidità o meno di azione delle sostanze schizogene nelle due diverse circostanze speri-

mentali che, con le modalità da noi seguite, si esplicano nell'uomo con un maggior sfasamento dei due elementi allo studio.

Il fenomeno dell'aggravamento e poi della piú rapida regressione della sintomatologia risulta, sia nell'uomo che nell'animale, a parte la diversa durata generale dei quadri e le ovvie differenze di sintomatologia, del tutto affine e particolarmente evidente quando la S. viene fatta agire a quadro schizogeno conclamato.

Nell'animale si ha un rilevante aggravamento delle manifestazioni che costituiscono il nucleo centrale della sintomatologia per ogni sostanza schizogena.

Mentre nel caso della B. l'aggravante è esclusivamente quantitativo, nel caso della LSD 25 e della M. si hanno anche delle variazioni di aspetto qualitativo nel senso che, da manifestazioni puramente catatonoidi, si passa a quadri schiettamente catatonici del tutto analoghi a quelli prodotti dalla B., quadri che con la sola LSD 25 e con la M. non sono di per sé ottenibili con qualsiasi dose.

Nell'uomo si ha, non solo un aggravamento delle singole manifestazioni morbose, ma anche un acceleramento e un accavallamento, senza omissioni di sintomi, delle singole fasi attraverso le quali solitamente si sviluppa la sintomatologia prodotta dalle varie sostanze schizogene (accentuazione, precipitazione e concentrazione sintomatologica) che assume talora, nei riguardi delle reazioni neurovegetative, effetti preoccupanti.

Inoltre, oltre alle variazioni quantitative e di sviluppo dei sintomi nel tempo, anche nell'uomo si hanno dei cambiamenti di carattere qualitativo nel senso che, dall'azione puramente "eidetica" degli schizogeni quali la LSD 25 e la M., si passa ad un'azione "psicotica".

Tramite la S. iniettata a piccole dosi in organismi sotto l'azione degli schizogeni ci si avvicina cosí ancor piú alla riproduzione sperimentale del quadro schizofrenico col quale invece i semplici effetti "eidetici" delle sole LSD 25 e M. non trovavano che lontane analogie e che la sola B. sembrava capace di riprodurre in modo fedele, quasi solo nell'animale però e solo in alcuni suoi elementi.

I nostri reperti evidenziano inoltre che, in analoghe circostanze, ma usando la S. a grandi dosi, l'interazione fra questa e le sostanze schizogene (osservazioni effettuate nei soli animali) è in parte differente.

Una buona analogia con quanto osservato con le piccole dosi si

ha solo nella fase preliminare dell'azione della S. e quando questa viene iniettata nel corso del nucleo centrale del quadro morboso da sostanze schizogene e per un breve periodo di tempo.

Diversamente la S., anziché favorire le manifestazioni catatonoidi da LSD 25 e da M., può anche annullarle prolungando invece le manifestazioni iniziali di eccitamento prodotto da queste sostanze e, anziché accentuare il quadro catatonico prodotto dalla B., spesso rapidissimamente lo attenua e poi lo annulla trasformandolo in un breve stato di eccitamento.

Tutto ciò si svolge come se solo nella fase preliminare di assorbimento della S., quando verosimilmente la sua concentrazione nel sangue è ancor bassa, l'azione di tale sostanza avesse effetti analoghi a quelli delle piccole dosi, mentre, quando le alte dosi sviluppano in pieno i loro effetti, la situazione ne risulta completamente invertita.

Infatti il fenomeno di aggravamento caratteristico delle piccole dosi, osservabile solo nella fase iniziale di assorbimento dell'iniezione di S. a grandi dosi, si sviluppa in pieno solo quando tutto il periodo di minor assorbimento coincide col massimo dell'azione delle sostanze schizogene, mentre, nel caso di iniezione preventiva o contemporanea, dato che la S. agisce prima delle sostanze schizogene, si passa piú rapidamente a fenomeni di interazione propri delle grandi dosi.

Anche la S. usata da sola esercita effetti in un certo senso oppost a seconda che si usino piccole e grandi dosi.

Questo fatto l'avevo già constatato nell'uomo normale, osservando un lieve torpore con le piccole dosi e qualche manifestazione di eccitamento e di ansia con dosi piú alte, e nel tentativo di trattamento con S. di alcuni schizofrenici eseguito sulla traccia della prima ipotesi di Woolley e Shaw di un difetto di S., osservando con le piccole dosi un aggravamento della sintomatologia processuale e con le grandi dosi un miglioramento evidente, se pur transitorio e seguito da un ulteriore peggioramento.

Nelle esperienze qui in questione e riguardanti gli animali è stato osservato qualcosa di analogo. Con le piccole dosi uno stato di rallentamento e di sonnolenza (con quadri che non hanno alcuna rassomiglianza con gli stati catatonoidi e catatonici prodotti dalle sostanze schizogene), mentre le grandi dosi determinavano essenzialmente uno stato di eccitazione, preceduto e seguito, verosimilmente nelle fasi di

minor diffusione della S. che creano situazioni analoghe a quelle determinate dalle piccole dosi, da un breve periodo di torpore.

Quale è il significato dei predetti rilievi e quale il contributo che essi possono dare a chiarimento del problema dei rapporti fra S. e schizofrenia?

Accertato che sicuramente (vedi citazioni preliminari) l'introduzione per via generale di S. si fa risentire a livello dell'encefalo con specifiche variazioni dell'attività serotoninica centrale, lasciando da parte per il momento ogni questione sul meccanismo di azione e se le varie osservazioni nelle diverse circostanze da noi contemplate dipendano da un difetto o da un eccesso di S. nel sistema nervoso, è chiaro anzi tutto che l'intervento della S. deve avere una notevole importanza nel condizionare la sintomatologia schizofrenica.

Le variazioni del quadro morboso, sia spontaneo che sperimentale, nel senso di un aggravamento o addirittura di una caratterizzazione dei sintomi o, inversamente, nel senso di un miglioramento e di una decaratterizzazione dei sintomi stessi a seconda delle dosi che vengono usate, delle modalità di somministrazione e del periodo di osservazione, sono troppo evidenti per lasciare dei dubbi in questo senso.

È chiaro anche però che a semplici variazioni della sola S., per un eccesso o difetto che sia, non può essere attribuito nessuno degli elementi della sintomatologia schizofrenica, ma che la S. si limita ad aggravare o a condizionare e rendere addirittura specifica o a inattivare l'azione schizogena di altri fattori (1).

Ciò risulta banalmente evidente dallo studio delle modificazioni del comportamento per effetto della sola S. nei nostri animali e malati non schizofrenici, dai rilievi di quanti, usando medicamenti che influiscono sul suo metabolismo, non hanno mai osservato la comparsa di turbe psichiche di tipo schizofrenico, oltre che dalla assoluta mancanza di segnalazioni di complicazioni in tal senso con l'impiego della S. per il trattamento di altre malattie organiche, ormai abbastanza diffuso.

Dato che altrimenti le sostanze schizogene dovrebbero ingenerare

(1) Questi altri fattori, che nella schizofrenia sperimentale sono legati agli effetti a parte della LSD 25, M. e B., nella schizofrenia umana potrebbero individuarsi nell'azione dell'adrenocromo, prodotto naturale del metabolismo dell'adrenalina che recentemente Hoffer ha individuato come una sostanza ad effetto potentemente schizogeno analoga alla LSD 25.

quadri simili a quelli della S. (mentre gli effetti sono nettamente differenti), è evidente che anche l'azione di dette sostanze non può essere riportata sic et simpliciter, come era stato fatto, ad eventuali variazioni da esse prodotte sulla S. cerebrale.

Tutto si svolge come se per determinare la sintomatologia schizofrenica nel suo quadro classico e grave fosse necessario uno sregolamento endogeno e indipendente della S. cerebrale che si sviluppa in interazione con gli effetti delle sostanze schizogene, non tanto creando una somma dei sintomi propri a ciascun elemento, quanto una tipizzazione delle manifestazioni proprie delle sostanze schizogene. La sola B. sembra capace, specie nell'animale, anche indipendentemente da una sregolazione indotta artificialmente dell'equilibrio serotoninico, di creare le condizioni proprie al manifestarsi di alcuni classici sintomi schizofrenici, come se in questo caso, e solo in questo caso, la sostanza schizogena fosse in grado da sola di creare a parte detto squilibrio.

Le piccole dosi di S., dopo aver sinergizzato con le sostanze schizogene, creando (LSD 25 e M.) od aggravando (B.) il quadro schizofrenico probabilmente attraverso una situazione biologica nuova che raggiunge rapidamente negli esperimenti il suo acme, fanno sfociare il tutto in una reazione omeostatica da parte dell' organismo che elimina anche l' azione delle sostanze schizogene altrimenti piú protratta nel tempo.

Nel caso delle grandi dosi di S. tale reazione inversa si sviluppa ancor piú rapidamente quando esse raggiungono la pienezza del loro effetto.

Ma qual' è la situazione biologica che si crea nell'organismo, e in particolare nel cervello, per effetto dell' interazione fra S. e sostanze schizogene ed è essa tale nelle sue diverse fasi e circostanze da giustificare i suddetti punti di vista?

Ho esaminato questo problema in diverse esperienze sull' animale studiando le variazioni dell'attività serotoninica e colinergica della corteccia cerebrale in circostanze sperimentali analoghe a quelle oggetto delle osservazioni obiettive.

Riservandomi di pubblicare a parte i dettagli, riassumo qui i risultati sintetizzati nelle seguenti tabelle.

La prima si riferisce allo studio di animali sacrificati all'acme della sintomatologia prodotta dalla S. a piccole dosi (S. p. d.), a grandi dosi

(S. g. d.), dalla sola LSD 25 (LSD.), Mescalina (M.), Bulbocapnina (B.), dalla LSD 25 piú S. a piccole dosi (LSD. + S. p. d.) o piú S. a grandi dosi (LSD. + S. g. d.), della M. piú S. a piccole (M. + S. p. d.) e a grandi dosi (M. + S. g. d.), della B. piú S. a piccole (B. + S. p. d,) e a grandi dosi (B. + S. g. d.).

La seconda allo studio degli animali nelle stesse circostanze in fase di risoluzione della sintomatologia quando si manifestavano talora segni di carattere contrario, e la terza ad animale normalizzato a distanza di tempo dalla risoluzione. I segni + o — danno la misura delle modificazioni piú o meno.

Tabella n. 1: *Acme della sintomatologia.*

Attività	*S.p d.*	*S.g.d*	*LSD*	*M*	*B*	*LSD. + S.*		*M. + S.*		*B. + S.*	
						p. d.	*g. d.*	*p d.*	*g. d.*	*p. d.*	*g. d.*
Serotoninica	++	— —	—	=	+	+++	— — —	++	— —	+++	=
Colinergica	— —	++	±	=	—	— — —	+++	— —	++	— — —	=

Tabella n. 2: *Fase di risoluzione.*

Attività	*S.p. d.*	*S.g.d.*	*LSD.*	*M.*	*B.*	*LSD. + S.*		*M. + S.*		*B. + S.*	
						p. d.	*g. d.*	*p. d.*	*g. d.*	*p. d.*	*g. d.*
Serotoninica	—	+	+	=	—	— —	++	— —	+	—	=
Colinergica	+	—	—	=	+	++	— —	++	—	+	=

Tabella n. 3: *Dopo la risoluzione.*

Attività	*S.p. d.*	*S.g.d*	*LSD.*	*M.*	*B.*	*LSD. + S.*		*M. + S.*		*B. + S.*	
						p. d.	*g. d.*	*p. d.*	*g. d.*	*p. d.*	*g. d.*
Serotoninica	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
Colinergica	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=

Da questi rilievi, fatto il parallelo con la sintomatologia obiettiva presentata dall'animale e con le condizioni cliniche dei pazienti (ricerche in corso dimostrerebbero analoghe variazioni nel liquor), per limitarci alle deduzioni essenziali, risulta quindi:

A) Che l'aggravamento e la caratterizzazione della sintomatologia schizofrenica prodotta dagli schizogeni è determinata da un aumento della S. cerebrale prodotto dalle piccole dosi, mentre la decarattizzazione e la risoluzione che si ha con le grandi dosi o per effetto di una reazione omeostatica susseguente all'aggravamento iniziale è contrassegnata da una diminuzione della S. cerebrale. Ciò consente di appoggiare l'ipotesi che anche nella schizofrenia genuina si abbia un aumento e non una diminuzione della S. endogena.

B) Che si possono avere evidenti variazioni dell'attività serotoninica senza che vi sia sintomatologia schizofrenica quando l'organismo non si trova contemporaneamente sotto l'azione degli schizogeni, e ciò ribadisce la necessità di un intervento a parte degli schizogeni perché l'aumento di S. possa dar luogo alla schizofrenia.

C) Che la sintomatologia prodotta da alcuni schizogeni può anche non coincidere, quando questi vengono usati da soli, con particolari variazioni dell'attività serotoninica, e ciò conferma che questi schizogeni di per sé non agiscono alterando la psiche in quanto influenzino l'attività della S. Solo la B., che è poi la sostanza, unica fra le altre, che da sola riesce a produrre sintomi molto simili a quelli della schizofrenia è capace di per sé di provocare un aumento della S. al quale dovrebbe essere legata, in presenza degli schizogeni, l'insorgenza della schizofrenia.

D) Che effettivamente l'azione degli schizogeni e S. si annulla attraverso una reazione omeostatica in quanto nella fase di risoluzione della sintomatologia i reperti biologici dimostrano una netta inversione, prima della situazione di equilibrio che caratterizza la normalità.

E) Che, se non sono gli schizogeni in genere (eccetto la B.) a determinare di per sé, in un organismo sano e malgrado la presenza di una sintomatologia schizoide, significative variazioni endogene della S., essi però, quando si producano variazioni dell'equilibrio serotoninico in un senso o nell'altro, collaborano ad accentuarne gli effetti come se svolgessero in ogni caso un'azione sinergica con la S. stessa

quando essa è in eccesso per l'introduzione per via generale nell'organismo sia delle grandi che delle piccole dosi.

F) Le piccole dosi di S. fanno aumentare l'attività serotoninica cerebrale, le grandi dosi la deprimono. Questo fatto, che spiega fra l'altro i peggioramenti che si hanno nella schizofrenia processuale, dove dovrebbe esserci un eccesso di S., con le piccole dosi e i transitori miglioramenti con le grandi dosi, non può meravigliare. Come succede nel caso di tutti gli ormoni, ed anche degli altri neuro-ormoni, probabilmente le piccole dosi eccitano la produzione endogena per un'azione di stimolo, mentre le grandi la bloccano e la deprimono, scatenando una reazione in senso contrario. Gli schizogeni in genere sinergizzano sia con le piccole che con le grandi dosi accrescendone i rispettivi effetti come se dall'unione degli schizogeni e della S. nascesse un composto nuovo ad azione analoga a quella della S., ma ancor più potente, o come se gli schizogeni inibissero la disintegrazione della S. stessa. L'uno o l'altro di questi fenomeni si avrebbero nell'organismo solo quando la S. è in eccesso (ché altrimenti non si spiegherebbe come gli schizogeni in genere non producano significative variazioni della S. anche in condizioni di un suo equilibrio).

La seconda ipotesi, di una inibizione della disintegrazione della S., sembra da scartare per un cumulo di ragioni di cui cito, fra le principali, l'osservazione di Rothlin e Fanschamp che la LSD 25 non ritarda in vitro la disintegrazione della S. e alcuni nostri rilievi ancora in elaborazione sulla sostanza cerebrale e sul liquor dai quali risulterebbe sí un'azione sinergica fra LSD 25 e attività serotoninica, ma non una sicura azione preservatrice della prima sulla seconda.

Si postula cosí che alla base della schizofrenia stia una " tossina schizofrenizzante " ad accentuato effetto serotoninico, che nasce dalla copulazione di una sostanza schizogena simile alla LSD 25 con la S. endogena quando questa è in eccesso.

Mentre la sostanza schizogena nella schizofrenia potrebbe derivare da un eccessivo funzionamento del sistema adrenergico con conseguente eccesso di adrenocromo (come s'è detto in una nota precedente), l'eccesso serotoninico, anziché primario, potrebbe essere secondario e condizionato a un deficit colinergico che, come si è visto nelle esperienze riferite nelle tabelle, si accompagna sempre all'eccesso di

attività serotoninica, costituendo il sistema colinergico il *pendant* in senso opposto di quello serotoninico.

Che questo deficit e la sua entità possano avere importanza nel condizionare la rapidità ed efficacia della reazione omeostatica all'effetto delle sostanze schizogene e S. fatte agire sinergicamente e che nello schizofrenico si possa sospettare un contemporaneo difetto colinergico, lo dimostrano le seguenti altre esperienze.

Altri 5 pazienti, tutti schizofrenici, venivano sottoposti ad un analogo ciclo di esperienze con LSD 25 e S. iniettata all'acme della sintomatologia. In questi pazienti la reazione è stata del tutto diversa, nel senso che all'aggravamento iniziale non è succeduta la rapida risoluzione della sintomatologia da schizogeni, ma le reazioni persistevano anzi oltre l'usato.

Ripetute le stesse esperienze a pazienti trattati preventivamente con colina e acetilcolina, si potevano ottenere invece risposte analoghe a quelle dei soggetti normali.

Una conferma della importanza del deficit colinergico si ha anche dai miei precedenti rilievi sul liquor di schizofrenici che dimostravano come nella schizofrenia, accanto ad un effetto curarosimile, identificato poi come effetto serotoninico, si notasse un deficit di effetti colinergici.

In definitiva, a conclusione di quanto esposto, si potrebbe prospettare come ipotesi, peraltro ancora da avvalorare in altri modi, che la schizofrenia dipenda dalla produzione endogena di una sostanza LSD-simile che aggrava e caratterizza gli effetti di un eccesso di attività serotoninica con produzione di una "tossina schizofrenizzante" ad azione analoga alla S., ma molto piú attiva e specifica. L'eccesso di attività serotoninica potrebbe essere relativo a un deficit colinergico.

Alle variazioni pure e semplici della S. si possono attribuire al massimo stati di eccitamento e di ansia (deficit serotoninico) o stati di torpore e rallentamento (eccesso serotoninico), alla pura azione di una sostanza LSD-simile, le manifestazioni "eidetiche" dei quadri oniroidi.

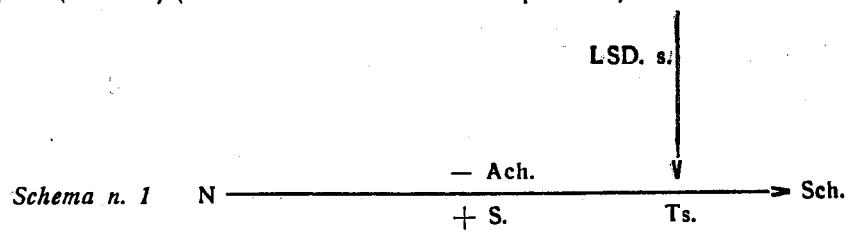
La risoluzione della schizofrenia avverrebbe in modo totale quando venga eliminato l'eccesso di attività serotoninica magari attraverso un aumento dell'attività colinergica e quando contemporaneamente venga inattivata la fonte della tossina LSD-simile.

È interessante osservare come la piú efficace delle cure contro la

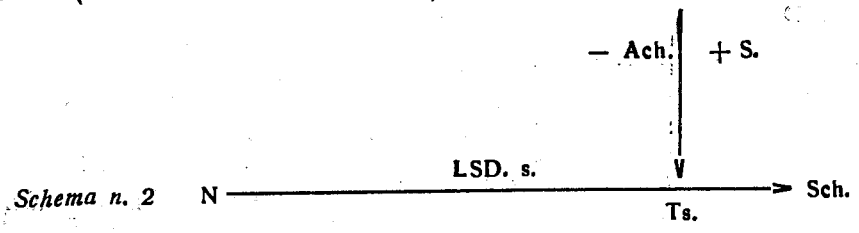
schizofrenia, quella insulinica, sembri assommare queste qualità in quanto, da un lato, per l'azione vagotropa dell'insulina (specie dei prodotti grezzi che contengono anche la colina), si deprime il sistema adrenergico e, dall'altro, per la mobilizzazione e la introduzione quotidiana dei glucidi si possono inattivare le tossine a tipo LSD (è noto che l'azione schizogena della LSD 25 è attenuata ed eliminata dai glucidi).

Alla schizofrenia si può giungere attraverso varie vie, conformemente ai seguenti schemi, secondo che l'attacco dell'elemento serotoninico attraverso uno squilibrio del sistema Acetilcolina (Ach.) — Serotonina (S.) con sistematizzazione di prevalenza di quest'ultimo (— Ach., + + S.) precede, o segue, o è contemporaneo all'inserirsi dell'elemento LSD-simile con formazione della tossina schizofrenizzante (Ts.).

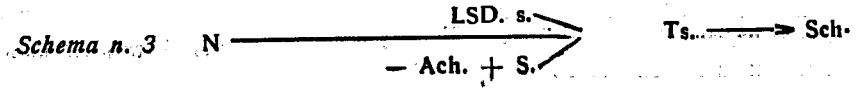
Nel primo caso (*Schema n. 1*) dalla norma (N.) alla schizofrenia (Sch.) si arriverà attraverso un periodo di eccitamento e depressione e poi di torpore (aumento della S.) che precede l'inserirsi dell'elemento schizogeno (LSD. s.) (forme ad inizio maniaco-depressivo).



Nel secondo caso (*Schema n. 2*) alla schizofrenia si arriverà attraverso un periodo oniroide che precede l'inserirsi dell'aumento serotoninico (forme ad inizio confusionale).



Nel terzo caso (*Schema n. 3*) si avrà immediatamente il processo specifico per il coincidere dei due elementi determinanti (forme *d'emblée*).



Anche la Ts., nata dalla copulazione di un eccesso di S. endogena da parte di una sostanza LSD-simile, ad azione serotoninica ancor piú potente ed in parte diversa di quella della S. stessa (1), avrebbe, analogamente a quanto dimostrato da Marrazzi e Ross Hart (per la LSD 25 e la S.), un'azione di blocco sulle sinapsi piú sensibili del cervello' forse particolarmente su quelle che regolano la evoluzione armonica ed associata dei processi psicomotori e dei processi ideativi che sono in fondo la piú alta espressione delle facoltà psico-motorie.

Quando si ha una maggior pregnanza di tale elemento morbigeno sarebbero alterate le associazioni motorie piú automatiche ed elementari (quadri catatonici), una minor pregnanza si limiterebbe invece a colpire le sfere psicomotorie piú elevate che sottendono i processi ideativi (quadri ebefrenici e paranoidi) (2).

Quando i due elementi morbigeni (eccesso di S e di LSD.) che sottendono la formazione della Ts., coincidono esattamente nel tempo e la combinazione chimica dei due elementi non lascia residui dell'uno o dell'altro capaci di un'azione morbigena loro propria, si avrebbero i quadri piú gravi e piú tipici, quando i due elementi invece si sfasano in qualche modo si avrebbero i quadri meno tipici. In questi ultimi quadri, a seconda che prevale l'eccesso serotoninico o quello LSD-simile, prevarranno elementi della serie distimica o della serie alluci-

---

(1) La formazione di una sostanza chimica nuova (Ts.) dall'unione della L8D 25 e S., capace di esercitare su alcuni preparati biologici (muscolo dorsale di sanguisuga) un effetto serotoninico piú pronunciato di quello della stessa S., ma capace anche di sviluppare effetti in parte suoi propri molto piú tossici, sembra avvalorata anche da altre esperienze biologiche che sto conducendo sulla tossicità della LSD 25 e della S. e dei due composti assieme nei riguardi della vitalità della sanguisuga integra. Animali immersi per qualche ora in LSD 25 all'1.10^{-4} si raggomitolano a palla non appena toccati (ipersensibilità e comportamento spastico), immersi in S. all'1.10^{-4} si distendono, si allungano, si rilasciano e non reagiscono che blandamente agli stimoli (insensibilità agli stimoli, comportamento rilasciato); immersi in LSD 25 piú S. anche alle concentrazioni di 1.10^{8}, dopo una fase analoga a quella che si ha con la sola S., ma piú accentuata, passano a morte, come se dalla composizione delle due sostanze nascesse un composto tossico in parte nuovo.

(2) L'attività serotoninica del liquor è stata da me trovata in effetti piú accentuata nei catatonici.

natoria-oniroide. Quando infine dei due elementi permanga il primo o il secondo, si avranno soli quadri distimici o confusionali (1).

Quando l'organismo (il che avviene piú facilmente nei soggetti picnici) è capace di buone reazioni omeostatiche da parte del sistema colinergico, si avrà una piú facile risoluzione della forma morbosa e si verificheranno i quadri occasionali o delle forme periodiche a *poussées;* quando invece l'errore biologico si struttura sulla base di una congenita deficienza del sistema colinergico, con prevalenza di quello adrenergico (soggetti longilinei), il processo morboso, trovando esca nella stessa costituzione dell'individuo, avrà quasi sempre un andamento progressivo e le cure produrranno effetti transitori.

Inibendo l'attività adrenergica (ad esempio con i gangliopleglci), cercando di inattivare i prodotti a tipo LSD (ad esempio coi glucidi e la cocarbossilasi), appoggiando il sistema colinergico (ad esempio con la colina e l'acetilcolina), inibendo l'attività serotoninica (come sto provando con alcuni antiserotoninici), si riesce spesso, anche senza ricorrere all'insulinoterapia, a correggere l'errore biologico che però, interrotte da qualche tempo le cure, in quanto legato anche alla costituzione, tende quasi sempre a ripetersi.

---

(1) Il concetto di un particolare e specifico funzionamento biochimico (sregolabile elettivamente da parte di alcuni e determinati farmaci) di sistemi neuronici e sinaptici diversi e devoluti a differenti funzioni, trova ormai sempre piú argomenti in suo favore. Nel caso specifico della LSD si può prospettare l'ipotesi di un blocco delle sinapsi del sistema sensoriale e del tronco encefalico (Callieri e Ravetta), nel caso della S. pensiamo che lo stesso disturbo potrebbe verificarsi a carico del sistema ormo-timico (sistema reticolare attivante) e nel caso della Ts. solo o anche del sistema cortico-psichico che sfrutta i dati dei sensi per sviluppare i suoi fini pragmatici.

Le funzioni pragmatiche superiori che si identificano con quelle ideative (in quanto il pensiero è la forma piú alta dell'azione) prendono tono, stimolo e continuità nello svolgersi corretto del pensiero forse per l'azione dei circuiti ricorrenti corticali la cui funzione mantiene e autoregola i processi e nessi ideativi dando all'individuo la sensazione di spontanea fluidità e propriocettività degli stessi. Un intoppo in questi circuiti potrebbe determinare gli arresti, gl'intoppi e i deragliamenti (con senso di estraneità del pensiero e dell'azione, astratta o reale, che ne consegue) che costituiscono il fondamento di uno dei sintomi processuali primari della schizofrenia: la « depersonalizzazione autopsichica » che Callieri e Semerari giustamente considerano anzi il sintomo preminente e fondamentale. (L'argomento sarà sviluppato altrove.)

Ottenuta la remissione di una vera schizofrénia, il soggetto non va abbandonato, come si fa comunemente, ma la cura continuata con gli opportuni medicinali a dosi ridotte (anche oltre i pochi mesi previsti da Sakel per l'insulina), analogamente a quel che si fa ad esempio con un diabete o con una forma epilettica per mantenere in un maggior equilibrio il difettoso terreno costituzionale.

RIASSUNTO.

È stata messa in evidenza un'azione sinergica in senso schizofrenizzante fra un eccesso di Serotonina e le sostanze schizogene (Dietilamide dell'Acido Lisergico, Mescalina e Bulbocapnina). Questo ed altri particolari reperti vengono discussi traendone alcune riflessioni ed ipotesi sulla patogenesi e la cura della schizofrenia.

SUMMARY.

A synergical action, in a schizophrenic sense, between an exceeding amount of S. and allucinogen or schizogenic drugs (LSD 25, Mescaline or Bulbocapnine) is evidencied. The various researches, contained in this and others papers achieved by the Author on the same argument, are discussed, and considerations or suggestions about the pathogenesis and the treatment of schizophrenia, are tried.

BIBLIOGRAFIA.

Becker A. M.: Zur Psychopathologie der LSD Wirkung. — «Wien. Z. Nervenk.», 2, 402, 1948.

Callieri B. e Ravetta M.: Effetti della Dietilamide dell'Acido lisergico sulla sintomatologia psichica degli schizofrenici. — «Rass. Studi Psr.», 44, 39, 1955.

Id. e Semerari A.: Contributo psicopatologico e critico al concetto di depersonalizzazione. — «Rass. St. Psr.», 42, 100, 1953.

Id., Id.: Alcuni aspetti metodologici e critici sull'esperienza schizofrenica della fine del mondo. — «Rass. St. Psr.», 43, 55, 1954.

Erspamer V.: Il sistema cellulare enterocromaffine e l'enteramina.—«Rendiconti scientifici Farmitalia», pp. 1-193, 1954.

Feldberg W. e Sterwood: Cit. da Woolley e Shaw.

Gaddum J. H., Hebb C. O., Silver A., Swan A. A. B.: Cit. da Woolley e Shaw.

Ginzel K. H. e Kottegoda S. R.: A study of the vascular action of 5-hydroxytryptamine, tryptamine, adrenaline and nor-adrenaline. — «Quart. J. exper. Physiol.», 38, 225, 1953.

Hoffer A., Osmond H. e Smythies J.: Schizophrenia: a new approach. Result of a year's research. — «J. Ment. Sc.», 100, 29, 1954.

Marrazzi A. S. e Ross Hart E.: Relationship of Hallucinogens to Adrenergic Cerebral Neurohumors. — «Science», 121, 365, 1955.

Moretti E. e Sediari F.: Azione del liquor di catatonici sulla intumescenza posteriore dell'asse cerebrospinale del Bufo v. — «Boll. Soc. It. Biol. Sper.», 30, 842, 1954.

Orzechowski G.: Ueber die Wirkungsweise der Sympathicomimetica. IX Die stoffliche Blockade specifischer Grenzflächen als Ursache der Tachyphylăxie der Sympathicomimetica Beeinflussung der Adrenalinoxydase. — «Arch. exper. Path. Pharmak.», 198, 27, 1941.

Poloni A.: Parafilassi, antiparafilassi, psicosi acetilcoliniche e schizofrenia. — «Il Cervello», 24, 241, 1948.

Id.: Effetti terapeutici della colina in alcuni schizofrenici.— «Gazz. Med. It.», 109, 6, 1950.

Id.: L'escrezione urinaria di Trimetilamina in condizioni basali e dopo carico di colina nei malati di mente. Particolare comportamento nella schizofrenia. — «Giorn. Psich. e Neuropat.», 4, 4, 1950.

Id.: Sul particolare comportamento dell'intradermoreazione alla colina e all'acetilcolina in malati di mente affetti da forme schizofreniche.—«Rass. Neuropsich.», 4, 35, 1950.

Id.: L'acetilcolina nel liquor dei malati di mente. Mancanza di effetto acetilcolinico e azione curaro-simile del liquor di schizofrenici sul muscolo dorsale di sanguisuga. — «Il Cervello», 27, 81, 1951.

Id.: Nuovi rilievi sull'acetilcolina nel liquor di ammalati di mente. — «Il Cervello», 28, 15, 1952.

Poloni A.: Azione sulla catatonia sperimentale del liquor di ammalati di mente prima e dopo l'elettroshock. — «Rass. Neuropsich.», 6, 115, 1953.

Id.: Le variazioni dell'attività colinergica nel tessuto cerebrale per effetto della Bulbocapnina, Mescalina e Dietilamide dell'Acido Lisergico. — «Sist. Nerv.», 3, 578, 1952.

Id.: Modificazioni del tracciato EEG. in soggetti trattati col liquor di schizofrenici ed epilettici. — «Riv. Neurol.», 24, 863, 1954.

Id.: Serotonina e Schizofrènia. Rilievi in favore dell'ipotesi di una tossicosi da 5-idrossitriptamina nella schizofrenia. — «Il Cervello», 1955.

Id.: Modificazioni EEG. in soggetti trattati con Serotonina e Sostanze schizogene. — VI Congr. Soc. It. EEG., Roma, 21 maggio 1955.

Id.: Modificazioni dell'attività colinergica e serotoninica nel sistema nervoso centrale per effetto di trattamenti semplici e combinati con Serotonina e Sostanze schizogene. — «Il Cervello». In pubblicazione.

Id.: Metodo biologico per il saggio dell'attività serotoninica nel liquor e nel sistema nervoso. — In corso di pubblicazione.

Id.: Esperienze cliniche con Serotonina. — In corso di pubblicazione.

Rothlin E. e Fauschamp A.: Comunicazioni personali.

Stoll W. A.: Lysergsäurediaethylamid, ein Phantasticus aus dem Mutter-Korngruppe. — «Schweiz. Med. Wschr.», 60, 278, 1947.

Id.: Rorschach-Versuche unter LSD-Wirkung. — «Rorschachiana», 1, 249, 1952.

Woolley D. W. e Shaw E.: Some neurophysiological aspects of Serotonin. — «Brit. Med. J.», 4880, 122, 1954.

Id., Id.: A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. — «Proc. Nat. Acad. Sc.», 40, 229, 1954.