

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

Dott. Alfredo POLONI.

Serotonina e Schizofrenia.

*Azione della Serotonina (S.) sola e associata ai Barbiturici (Ba.),
alla Diamide dell' Acido Lisergico (LSD. 25), alla Mescalina (M.)
e alla Bulbocapnina (B.) sul tracciato EEG. di schizofrenici,
epilettici e altri ammalati di mente.*



Estratto da « Il Cervello » — Anno 31., N. 5, 1955.



NAPOLI
TIPOGRAFIA DI « IL CERVELLO »
S. Arcangelo a Balano, 42
1955.

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

Dott. **Alfredo POLONI.**

Serotonina e Schizofrenia.

Azione della Serotonina (S.) sola e associata ai Barbiturici (Ba.), alla Dietilamide dell' Acido Lisergico (LSD. 25), alla Mescalina (M.) e alla Bulbocapnina (B.) sul tracciato EEG. di schizofrenici, epilettici e altri ammalati di mente.

Nel proposito di approfondire le nostre indagini sui rapporti fra S., sistema nervoso e malattie mentali, abbiamo studiato anche le modificazioni EEG. indotte da questa sostanza.

Il problema è stato esaminato sotto i seguenti aspetti:

1°) L'azione della S. sola in tre gruppi di pazienti: gli schizofrenici e gli epilettici e un terzo gruppo di ammalati, affetti da altre forme, presi a termine di confronto.

2°) Le interferenze sull'EEG. fra l'azione della S. e quella dei Ba. negli stessi ammalati.

3°) Le interferenze sull'EEG. fra la S. e le sostanze schizogene, anche qui, negli stessi ammalati.

L'interesse dell'esame di pazienti affetti da schizofrenia e da epilessia si ricollega alle funzioni di neuro-ormone, capace di influire sui processi di mediazione chimica dell'impulso nervoso, recentemente riconosciute alla S. [Woolley e Shaw (28), Marrazzi e Ross Hart (15)], la cui attività pare si trovi in eccesso [Poloni (17)], per processi ancora non ben precisati, nel S. N. C. di ammalati schizofrenici.

Lo studio delle interferenze di azione con i Ba., oltre che fornire qualche nuovo dato sul primo argomento, ci poteva dare il modo di

confermare o meno, con rilievi ancor più obiettivi, l'azione sinergica delle due sostanze già messa in evidenza solo in semplici prove sull'animale da Correll (3), Erspamer (5), Fornaroli e Koller (6).

Dal comportamento dell'EEG. in soggetti sotto l'influenza contemporanea della S. e delle sostanze schizogene si potevano avere infine altri utili dati di riferimento sul problema dei rapporti in generale fra S. e schizofrenia e a chiarimento dell'interrogativo, sino ad ora esaminato sotto altri aspetti e con prove più indirette, se esista o meno anche nel S. N. C. un antagonismo, come fu prospettato in un primo tempo [Woolley e Shaw (28)] e un sinergismo [Poloni (17)], o un'analogia di azione [Marrazzi e Ross Hart (15)], come sarebbe stato invece ultimamente osservato.

METODO DI ESAME.

Gli esami EEG. sono stati eseguiti con apparecchio Galileo a 6 penne in derivazioni bipolari, secondo lo schema di Cobb.

Tutti gli ammalati venivano preventivamente sottoposti ad un comune esame di routine.

Il giorno successivo, dopo una registrazione semplice per una ventina di minuti, corredata dall'esame della r. a., veniva eseguita l'iniezione endovenosa lenta (in 5 m') di 5 mg. di S. disciolta in 10 cc. di acqua distillata, protrahendo poi l'osservazione delle eventuali modificazioni EEG. per un'ora circa.

Dopo qualche giorno la medesima prova veniva ripetuta iniettando la sostanza, in qualche caso lentamente, ma non diluita e, in qualche altro caso, diluita come sopra, ma più rapidamente (1 m').

Ogni ammalato veniva poi trattato per 4-5 giorni con gr. 0,20 di acido feniletilbarbiturico per os. Dieci ctg. venivano somministrati anche la mattina della giornata di un nuovo esame eseguito con le stesse modalità della prova precedente, iniettando la S. lentamente e a prodotto diluito.

Dopo un intervallo di una settimana circa ogni ammalato veniva sottoposto alla prova delle interferenze fra l'una e l'altra delle sostanze schizogene e la S.

Le sostanze schizogene venivano somministrate per os la mattina a digiuno.

Per ogni categoria di ammalati un terzo è stato trattato con LSD 25 (50 gamma), un terzo con M. (400 mg.), e un altro terzo con B. (400 mg.).

Dopo 1-3 ore, all'insorgenza dei primi disturbi, veniva eseguita la

nuova registrazione EEG. Per 20 m' venivano registrate le modificazioni EEG. prodotte dalle sole sostanze schizogene, poi, iniettata lentamente la S. diluita, per altre 2 ore circa venivano studiate le modificazioni indotte dai due farmaci assieme.

In tutti i pazienti e in tutte le circostanze è stata esaminata la pressione arteriosa e il polso.

Le comuni prove di attivazione sono state eseguite solo nella registrazione preliminare di routine per non complicare l'osservazione col rischio di alterare la fisionomia delle prove che per ora più ci interessavano.

L'effetto a parte di tali prove, che alla luce dei primi risultati si prospetta interessante, verrà preso in esame separatamente altrove.

Sono stati esaminati in totale 15 schizofrenici di cui 3 con tracciato di base a tipo "choppy" di Davis (4), gli altri con tracciato nei limiti della norma, 9 epilettici affetti da grande male, 3 frenastenici biopatici, 3 distimici, 3 alcoolisti e 6 nevrosici.

Sono stati scartati gli schizofrenici con tracciati di altro genere per non complicare la linearità di queste prime prove.

RISULTATI.

Sono stati ottenuti i seguenti risultati:

1°) Negli schizofrenici con tracciato nei limiti della norma, lieve ampliamento, regolarizzazione, rallentamento ed estensione dell'alfa anche alle derivazioni prima non interessate per un periodo di 20-35 m' (Fig. n. 1) con maggior evidenziamento della risposta alla r. a.

2°) Negli schizofrenici con tracciato a tipo "choppy", nessuna variazione o lieve accentuazione delle anomalie (Fig. n. 2).

3°) Negli epilettici, sui 5-10 m' e sui 30-35 m', attivazione delle anomalie EEG., particolarmente a carico delle componenti rapide, con tendenza alla regolarizzazione del tracciato nel periodo intermedio (Fig. n. 3) e diminuzione della sensibilità alla r. a.

4°) In altri ammalati (frenastenici, distimici, alcoolisti, nevrosici), ampliamento, regolarizzazione, rallentamento ed estensione dell'alfa con comparsa in molti casi sui 5-10 m' e sui 25-30 di brevi periodi di attività rapide (20-35 c/s) di potenziale discretamente ampio, diffuse a tutte le derivazioni, ma più accentuate sulle anteriori (Figg. n. 4 e 5). Mancanza di rilevanti variazioni alla r. a.

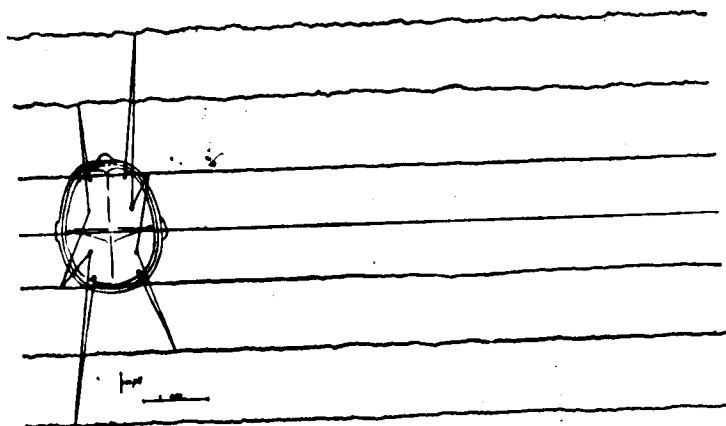


FIG. n. 1. — Schizofrenico con tracciato nei limiti della norma.

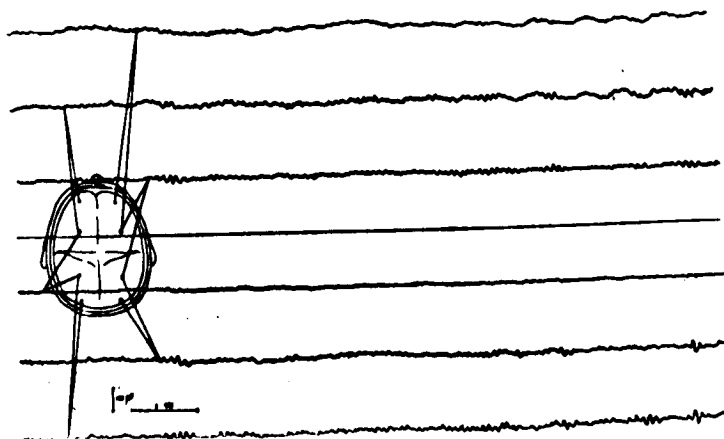


FIG. n. 1 A. — Attivazione del tracciato nello stesso soggetto 10 m' dopo l'iniezione di Serotonina.

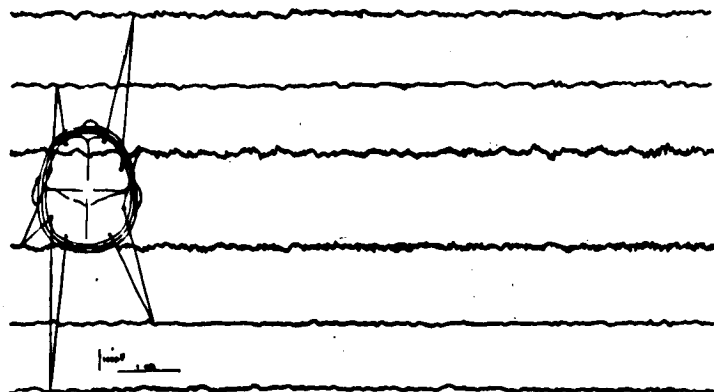


Fig. n. 2. — Schizofrenico con attività rapide.

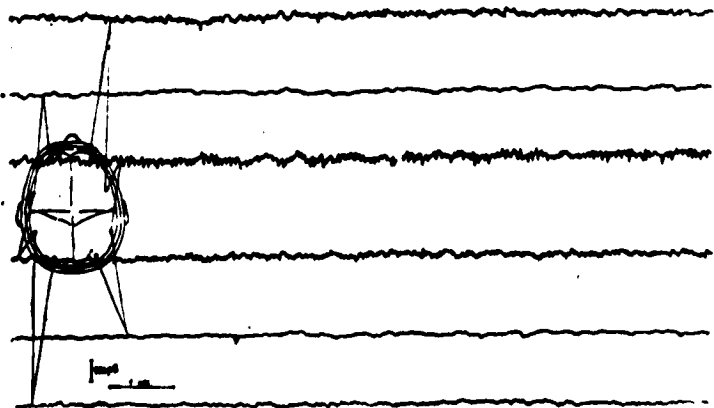


Fig. n. 2A. — Lo stesso dopo l'iniezione di Serotonina con reperto pressoché invariato.

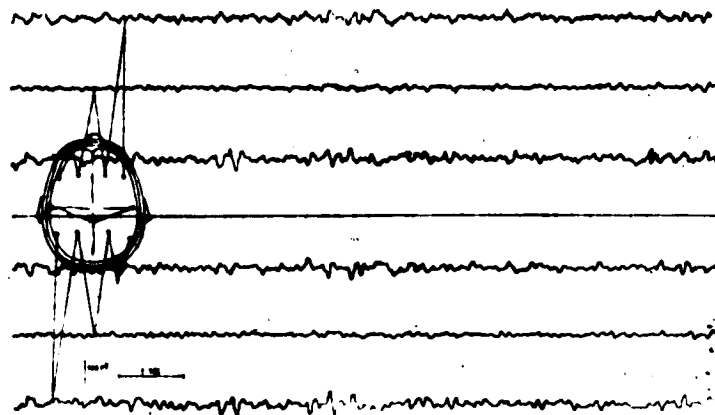


FIG. n. 3. — Epilettico con anomalie EEO prevalenti in sede temporale S.

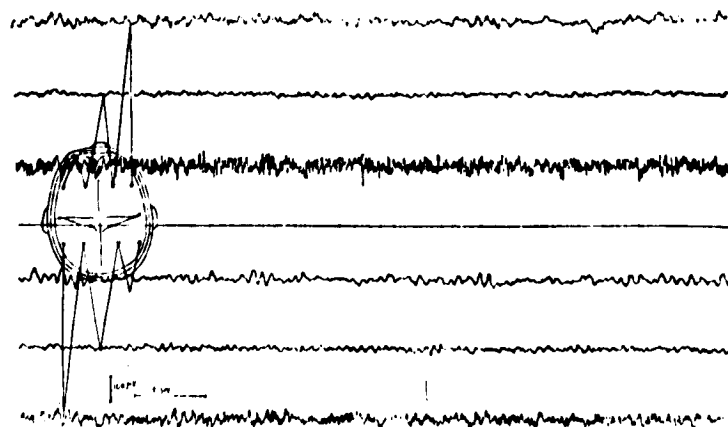


FIG. n. 3 A. — Evidenziamento del focus dopo l'iniezione di Serotonina nello stesso soggetto con comparsa di attività rapide.

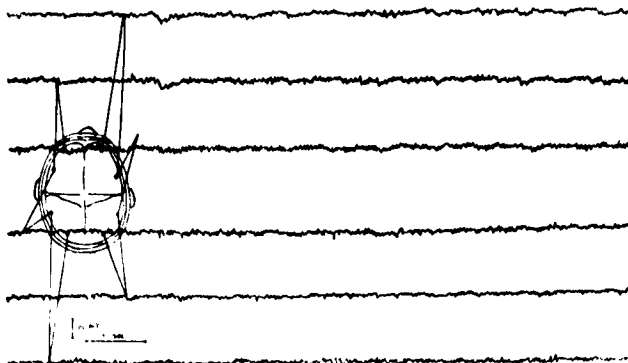


Fig. n. 4. — Depressione reattiva con tracciato a tipo F_2 .

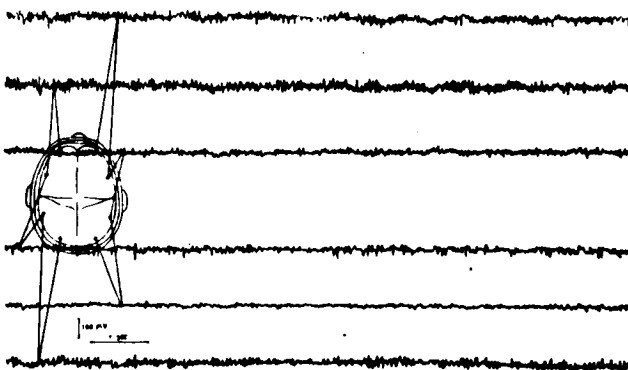


Fig. n. 4 A. — Attivazione dell'attività rapida dopo 5 m'.

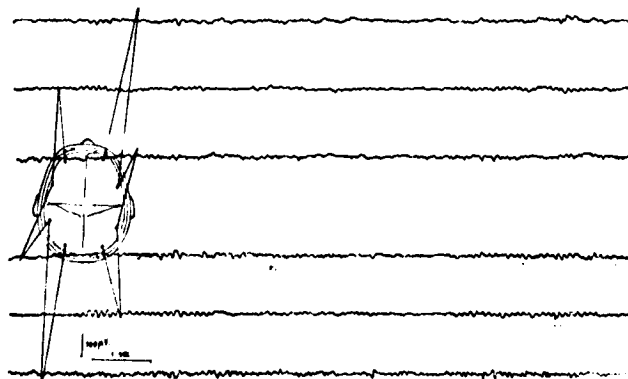


Fig. n. 4 B. — Susseguente regolarizzazione con rallentamento del tracciato sui 13 m'.

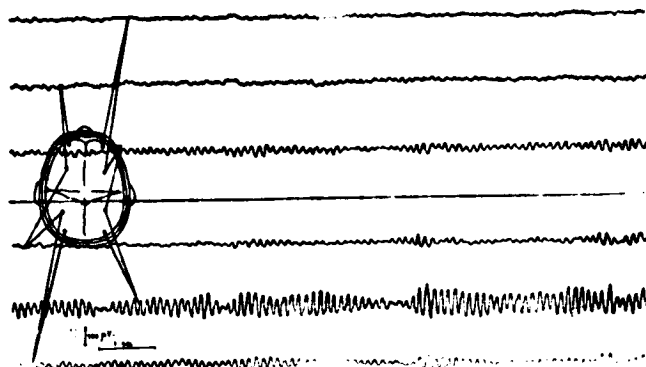


FIG. n. 5. — Oligofrenico con tracciato normale.

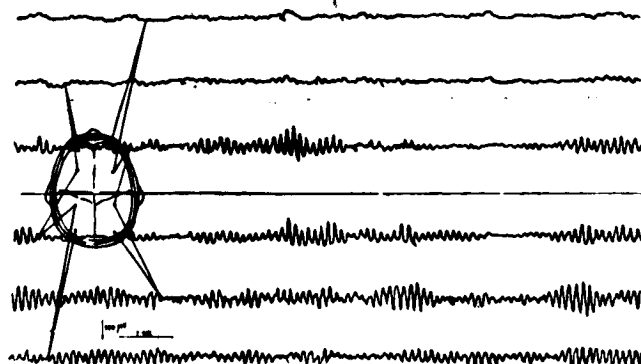


FIG. n. 5 A. — Attivazione del tracciato nello stesso soggetto con comparsa di qualche accenno a frequenze più rapide a distanza di 20 m' dalla iniezione di Serotonina.

5°) In soggetti preventivamente trattati con barbiturici per via orale, dopo 5-10 m' e 20-30 m', comparsa di lunghi periodi di attività rapide (20-30 c/s) di potenziale ampio, di tipo barbiturico.

Il fenomeno è particolarmente evidente negli epilettici e psicastenici, specie nei soggetti di più giovane età (Figg. n. 6 e 7), molto scarso o addirittura assente nella generalità degli schizofrenici.

Nella fase intermedia compresa fra i periodi di attività rapide, l'ampliamento, regolarizzazione e rallentamento dei ritmi, proprio della S., si fa più spiccato.

6°) In soggetti preventivamente trattati con LSD 25, M. e B., a seguito della iniezione di S., cancellazione degli effetti propri di queste sostanze (frequenti fasi a tipo reazione di arresto con evidenzamento beta, specie sulle occipitali, precedute e intercalate da attivazione e regolarizzazione dell'alfa con LSD 25 e M., depressione e rallentamento del tracciato con B.), accentuazione ed estensione nel tempo delle reazioni proprie per la S. in ogni categoria di ammalati, specie delle modificazioni della fase intermedia.

Dopo un'ora il tracciato, che solitamente con gli schizogeni perdura lievemente diverso dalla norma di ogni soggetto per diverso tempo, si fa invece del tutto normale.

I vari fenomeni di cui sopra sono ancor più evidenti e prolungati negli schizofrenici ove manca poi spesso la risoluzione degli effetti propri dei soli schizogeni, susseguente alla fase dell'accentuazione delle variazioni indotte in senso serotoninico. Opposta la reazione degli epilettici (Fig. n. 8).

7°) Non vi sono stretti rapporti fra le variazioni della pressione arteriosa e del polso e le variazioni del tracciato EEG.

Anche l'iniezione più rapida e a dosi più concentrate di S., che spesso dà tachicardia e tendenza al collasso [fenomeni che dipenderebbero da un riflesso vagale periferico secondo Baldrighi e Ferrari (1)] affretta, ma non altera la fisionomia delle reazioni.

CONCLUSIONI.

Da un punto di vista generale, riguardante lo studio EEG. dell'attività biologica della S. sul S. N. C., risulta quindi che la S., iniettata endovena alla dose di 5 mg., sviluppa la sua azione, che si fa risentire a livello della sostanza cerebrale, durante il periodo di poco

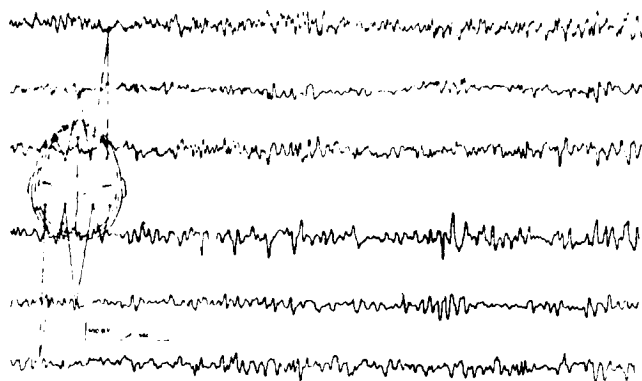


FIG. n. 6. — Disritmia cerebrale in soggetto epilettico in cura con barbiturici.

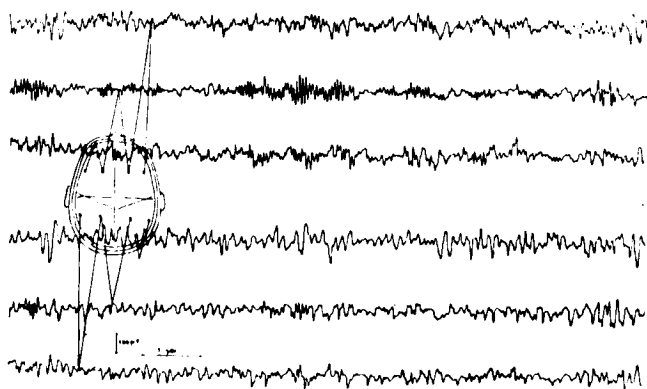


FIG. n. 6 A. — Comparsa nello stesso soggetto di attività rapide a tipo barbiturico, specie nelle derivazioni anteriori a distanza di 7 m' dall'iniezione di Serotonina.

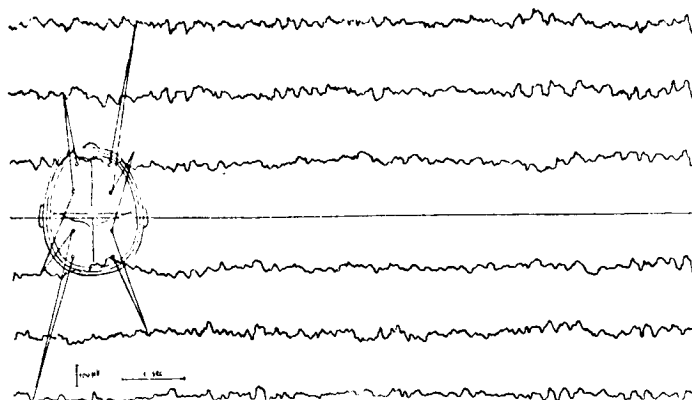


FIG. n. 7. — Frenastenico epilettico con grave disritmia cerebrale in trattamento con barbiturici.

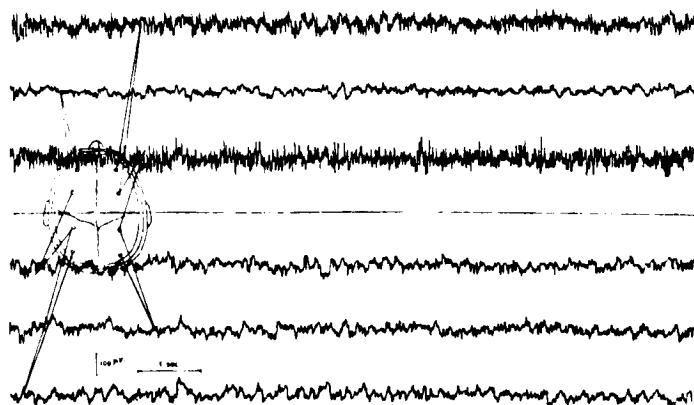


FIG. n. 7 A. — Nello stesso soggetto a distanza di 5 m' dall'iniezione di Serotonina sovrapposizione di attività rapide a tipo barbiturico specie nelle derivazioni anteriori.

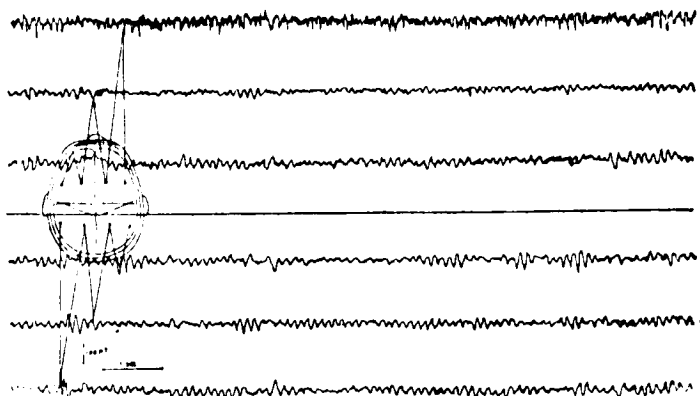


FIG. n. 8. — Oligofrenico cerebropatico con focus irritativo in sede temporale anteriore Ds. evidenziato dalla iniezione di Serotonina.

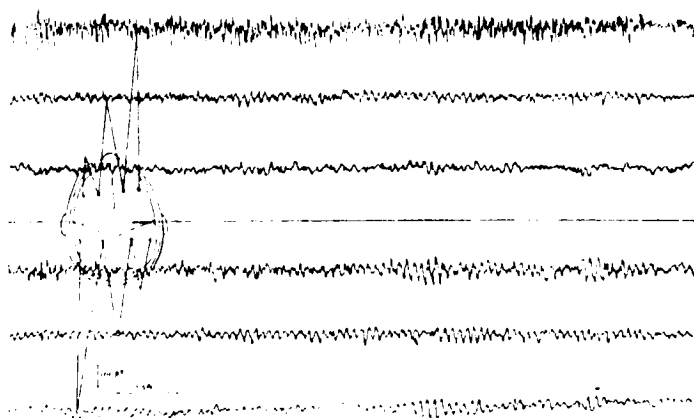


FIG. n. 8 A. — Lo stesso reperto viene ancor più aggravato dal contemporaneo trattamento con LSD 25.

più di una mezz'ora, di massima nel senso di una sincronizzazione, preceduta, in una prima fase sui 5-10 m' in modo più netto, e seguita, in una seconda fase e in modo meno netto sui 20-30 m', da un breve periodo di desincronizzazione.

Questa desincronizzazione non ha i caratteri propri della reazione di arresto, ma quelli di una intensa attività in onde più rapide.

Nelle sue linee sommarie si tratta di una reazione fasica che, fatte le opportune differenze a seconda dei farmaci, dosi e vie di introduzione riguardo alle caratteristiche peculiari di intensità, durata e tipo delle alterazioni grafiche, assomiglia per la sua periodicità a quella prodotta da molte altre sostanze adrenergiche e colinergiche ad azione centrale.

Un preventivo trattamento barbiturico potenzia gli effetti della S. e fa sì che in soggetti barbiturizzati in piccole dosi questa sostanza scateni le tipiche onde rapide ad alto potenziale, prevalenti nelle regioni anteriori, proprie della fase preipnotica di tali farmaci.

Tale azione si sviluppa soprattutto nelle fasi in cui già la S. di per sé tende a produrre ritmi rapidi di potenziale discretamente ampio e sulle derivazioni anteriori, ritmi che vengono leggermente rallentati e resi ancor più ampi assumendo talora l'aspetto delle "spindles" del sonno. Nella fase intermedia l'azione sinergica con i barbiturici si rivela ancora con un maggior rallentamento, regolarizzazione e amplificazione del tracciato.

Le sostanze schizogene dal canto loro, in soggetti sotto trattamento serotoninico, si decaratterizzano nella loro azione specifica, che si confonde, accentuandola, con quella della S.

Questi rilievi portano un contributo al chiarimento di tre importanti quesiti riguardanti lo studio della S.

1°) Confermano gli altri miei rilievi (17-18-19) e quelli di Marrazzi e Ross Hart (15) che tendono a dimostrare, contrariamente a quanto sostenuto da Woolley e Shaw (28), che la S., anche iniettata per via generale, raggiunge o fa per lo meno risentire la sua azione, anche a livello dell'encefalo.

2°) Confermano l'interessante effetto potenziatore dei barbiturici prospettato da Correll (3), Erspamer (5) e successivamente precisato da Fornaroli e Koller (6).

3°) Confermano i risultati di altre mie ricerche cliniche e sperimentali.

tali (rinforzo e caratterizzazione in senso schizofrenico, seguita da risoluzione più rapida della sintomatologia, dell'azione degli schizogeni (18), convergenza di azione nel modificare l'attività colinergica e serotoninica cerebrale (19), potenziamento dell'effetto serotoninico sul muscolo dorsale di sanguisuga (17-20), in favore della possibilità di un sinergismo, non solo su alcuni preparati biologici, ma anche a livello dell'encefalo in vivo, fra schizogeni e S. contrariamente alla prima opinione di Gaddum (7), Ginzl e Kottegoda (10) e di Erspamer (5) valorizzata da Woolley e Shaw (29) a sostegno dell'ipotesi di un difetto di S. nella schizofrenia.

Giungiamo così all'argomento che più ci interessa, quello dei rapporti fra S. e schizofrenia.

Già Woolley e Shaw (28), nella loro elaborazione ipotetica, accanto all'idea di un difetto di S., avevano affacciato anche quella di un eccesso, dubitando poi anche, per mancanza di argomenti di un certo peso, che la S. potesse avere una qualche importanza (29).

In favore dell'ipotesi di un eccesso si erano pronunciati successivamente Marrazzi e Ross Hart (15) constatando in esperimenti di elettrofisiologia un'azione di blocco sulle sinapsi, tanto con gli schizogeni (LSD 25 e M.) che con la S. Con quest'ultima anzi l'azione era molto più intensa.

Anche alcune mie precedenti ricerche (17-21-22) asseverano quest'ultimo punto di vista soprattutto in base alla constatazione che la sostanza curaro-simile rinvenuta nel liquor di schizofrenici assomiglia molto nella sua azione biologica sul muscolo dorsale della sanguisuga a quella della S.

Con i rilievi attuali che documentano una netta differenza fra schizofrenici ed altri ammalati nella risposta EEG. alla S., alla S. più Ba., alla S. più schizogeni, si può confermare l'orientamento generico della importanza della S. nella schizofrenia.

Da questi rilievi è facile anche trarre qualche illazione in favore dell'ipotesi di un suo eccesso tenuto conto che gli schizogeni dimostrano anche qui di accentuarne gli effetti per un discreto periodo di tempo e che l'iniezione di S., alle dosi qui impiegate, determinano un aumento della S. cerebrale probabilmente di origine endogena (19).

Quest'ipotesi di un eccesso va però ulteriormente precisata.

Essa non può essere intesa nel senso voluto da Woolley e Shaw (28)

che la giustificherebbero col concetto di un'azione inibitrice che la LSD 25 eserciterebbe sull'amino-ossidasi che provvede alla disintegrazione della S.

Lasciando da parte le numerose considerazioni nettamente contrarie a questa opinione già fatte in altri lavori (18 19) e limitandoci ai puri reperti EEG., è troppo evidente la differenza di azione fra schizogeni e S. per pensare che la sintomatologia prodotta dagli schizogeni possa essere riferita ad una inibizione della disintegrazione della S., non fosse altro che perché, mentre la LSD 25 blocca la «spindle» barbiturica [Bradley (2)], la S. addirittura la scatena.

Dai precedenti e dagli attuali rilievi sembra invece che questa ipotesi vada intesa nel senso di un sinergismo e di un'azione di rinforzo che gli schizogeni esercitano su di uno squilibrio primario e indipendente della S. endogena.

Lasciata da parte la B., che ha un'azione ubiquitaria secondo Sze-kely e Spiegel (27), e che dà di per sé tracciati sui generis, il punto d'attacco primario encefalico degli schizogeni e della S. sembra dunque differente.

La LSD 25 e la M. producono reazioni a tipo "arresto" vero e proprio come se agissero principalmente sul sistema delle grandi proiezioni pauci-sinaptiche talamo-corticali specifiche.

Questa opinione, espressa anche da Gastaut (9), che interpreta l'effetto beta della LSD 25 come dovuto a una diminuzione della permeabilità agli stimoli specifici, s'accorda con gli effetti prettamente "eiletici" della droga.

La S. invece produce a intervalli ritmi rapidi più analoghi a quelli dei Ba., sinergizza nettamente con essi e dimostra con ciò che il suo punto d'attacco primario è verosimilmente analogo a quello dei B₁, stessi che agiscono tramite il sistema reticolare polisinpatico aspecifico.

Dato che il sistema reticolare viene ritenuto l'elemento che mantiene nella corteccia l'attenzione, la veglia e il tono, ben s'accordano con questi reperti EEG. gli effetti sedativi e il torpore riscontrati nell'animale e nell'uomo (18) con l'uso della S. a dosi che ne stimolano l'attività encefalica.

S'intende che i rapporti fra i due sistemi sono tali da far sì che l'uno influisce sull'altro ed è per questo che molti reperti di origine reticolare sono stati spesso interpretati come di origine specifica, data

anche una generica rassomiglianza delle reazioni, ma ciò non toglie che allo stato attuale delle nostre conoscenze, anche su di un EEG, generico l'azione dell'uno o dell'altro sistema possa essere spesso distinta.

In presenza di un eccesso di S. gli schizogeni sembra trasferiscano almeno in buona parte e facciano prevalere, a quanto ci rivela l'EEG, la loro azione, attraverso un processo sconosciuto, in senso serotoninico sulla zona reticolare, tanto da diventare, fra l'altro, da antagonisti prodotti ad azione sinergica coi barbiturici.

Gli effetti sul reticolare della S., della S. più Ba., e della S. più schizogeni sono, stando ai nostri reperti, di prevalente tipo inibitorio, con conseguente deafferentazione della corteccia, più o meno in ogni categoria di ammalati.

Ma gli schizofrenici (lasciando da parte quelli con tracciato a tipo "choppy" di discussa interpretazione) si comportano diversamente sotto alcuni aspetti.

In essi manca la fase introduttiva e finale di attività rapida tant' con la sola S., che con la S. più Ba. e più schizogeni, e il tracciato passa subito alle espressioni più intense di deafferentazione.

Sembra quindi che la funzionalità di questo sistema sia alterata nella schizofrenia.

Il sistema reticolare si comporta inoltre in modo differente negli schizofrenici riguardo all'influenza che, sotto effetto serotoninico, esso esercita sulla reazione di arresto, come se in questi ammalati fosse facilitata un'azione di appoggio alle risposte sensoriali specifiche, negli epilettici l'inverso, e in altri tipi di pazienti ancora si avesse una situazione intermedia.

La più facile inibizione reticolare esercitata dalla S. negli schizofrenici potrebbe dipendere da una ipersensibilità dovuta a un eccesso di S. endogena, forse relativo a un difetto di acetilcolina che, come è noto, ha un'azione biologica esattamente contraria a quella della S.

Il più facile appoggio alle reazioni sensoriali specifiche può essere attribuito alla presenza nel sistema talamo-corticale pauci-sinaptico di un adrenergico che lo sensibilizza in modo che, sulla base di una maggior sincronizzazione dei ritmi che già di per sé favorisce l'evidenziamento del fenomeno di "arresto", ha più facile presa la maggior eccitabilità sensoriale.

Tutto ciò aderirebbe al concetto già espresso altrove (17) che prospettava la schizofrenia come dovuta ad un eccesso serotoninico sulla base di un deficit colinergico e di un eccesso adrenergico riflettentesi in una iperproduzione di adrenocromo che ha effetti analoghi alla LSD 25 [Hoffer (13)].

Ma si può attribuire la schizofrenia a una sregolazione primaria del sistema reticolare con inibizione da eccesso di S. sia pure rafforzata dall'azione sinergica di una sostanza analoga agli schizogeni e dal contemporaneo e residuale effetto di quest'ultimo sul sistema specifico, e sono i reperti EEG. qui osservati negli schizofrenici dovuti unicamente a una eccessiva reazione serotoninica del reticolare?

Pensiamo di no.

Né le sostanze (ad esempio i Ba.) e le lesioni che sregolano altrimenti, anche in modo più intenso, il sistema reticolare e quello specifico dei sensi producono i sintomi propri della schizofrenia, né il sistema reticolare e quello specifico influenzano in modo "dissociativo" i processi ideativi ai quali danno colorito e materiale, ma non forma e decorso, né la S. e gli schizogeni presi da soli, che dovrebbero agire in modo prevalente e primario sul sistema reticolare e specifico dei sensi, producono i sintomi classici della schizofrenia, ma solo effetto eccitante o sedativo secondo le dosi e turbe del tono e dei mezzi della coscienza con distorsione del mondo sensoriale (azione distimica e azione oniroide).

In tali condizioni appare difficile ammettere che il semplice rafforzamento dell'azione della S. su questo sistema ad opera delle sostanze schizogene, sia pure congiunto al perturbamento dei sensi da contemporaneo interessamento del sistema specifico, possa ritenersi l'elemento determinante della sintomatologia di tipo schizofrenico che, come ho dimostrato altrove, si ottiene negli animali e nell'uomo con l'associazione di S. e schizogeni e che, di conseguenza, la schizofrenia genuina abbia una patogenesi analoga. Occorre pensare o a una differente sede di azione, o a una variazione qualitativa degli effetti nata dall'interazione delle due sostanze, o a tutti e due gli elementi assieme.

Quest'ultima ipotesi è la più probabile.

Una semplice variazione di sede che potrebbe essere intesa come una estensione dell'effetto di blocco da S., a causa del rafforzamento operato dagli schizogeni, alle sinapsi della corteccia appare improba-

bile perché con dosi maggiori di S. che dovrebbero estenderne l'azione alla corteccia e con inibitori della S. che dovrebbero dare alla sua azione una maggior intensità, estensione e persistenza, non si ottengono, per ciò solo, manifestazioni schizofreniche, ma variazioni dei quadri sempre nell'ambito dei sintomi propriamente da S.

Una semplice variazione qualitativa, magari per la nascita di una sostanza nuova dall'interazione chimica fra un eccesso di S. e gli schizogeni, ma sempre ad azione reticolare, non potrebbe far altro che determinare sintomi reticolari che non sono schizofrenici, qualunque sia il senso (inibizione o eccitamento) che questa nuova sostanza potrebbe esercitare.

L'ipotesi di una variazione qualitativa con produzione di una sostanza nuova sempre ad effetto inibitorio di tipo serotoninico, ma a punto di attacco diverso, è invece appoggiata da alcuni suggestivi elementi.

Riferendomi alla variazione qualitativa ricorderò che, da ricerche precedenti (18) sulla tipizzazione dei sintomi, prodotti dagli schizogeni, in senso schiettamente schizofrenico, esercitata dalla S., era risultato probabile che dall'unione dei due elementi in causa nascesse un composto nuovo, sempre ad effetto serotoninico (azione di blocco sulle sinapsi, azione biologica sul muscolo dorsale della sanguisuga), ma molto più accentuato ed anche nettamente diverso per altri riguardi [azione tossica mortale sulla sanguisuga integra (23)].

Da ricerche successive sul liquor negli schizofrenici (20) risulterebbe che in questi ammalati quando il quadro è tipico si ha un effetto serotoninico che si differenzia però per alcuni suoi caratteri da quello della S. estrattiva (*).

A questa nuova sostanza, per la sua azione specifica, avevamo dato il nome di « tossina schizofrenizzante » (Ts.).

Escluso, come s'è detto sopra, che la Ts., nata dall'interazione schizogeni e S. possa produrre sintomi di tipo schizofrenico semplice-

(*) A questo proposito devo ricordare che col liquor di schizofrenici con sintomatologia pura non si ottengono (24) effetti analoghi sull'EEG. a quelli qui riscontrati con la S. nei pazienti non schizofrenici. Mancano le "spindles", non si ha una attivazione, ma una disattivazione dei foci epilettogeni. L'azione è invece analoga a quella della fase centrale qui osservata per effetto di schizogeni più S., come se il liquor degli schizofrenici agisse subito nel senso della massima interazione fra i due elementi.

mente per una sua azione di carattere diverso dalla S. sul sistema reticolare, non resta che pensare che alla variazione qualitativa corrisponda un mutamento nella sede di azione.

Ciò è possibile in quanto è ormai quasi universalmente riconosciuto che bastano minime variazioni della formula chimica per far sì che l'azione di un farmaco si circoscriva o si estenda sull'uno o sull'altro sistema neuronico e sinaptico.

Ma, accettata l'ipotesi di una variazione qualitativa nel senso di una sostanza che svolga la sua azione elettiva non più o solo sul sistema reticolare, ma su altri sistemi, a quale sistema si potrebbe pensare?

L'analogia di azione sui tests biologici fra questa nuova sostanza e la S. fa pensare che, a somiglianza della S., la Ts. debba influenzare un sistema satellite come il reticolare di tipo polisinaptico aspecifico. Alcune ricerche biologiche (25) che dimostrano come dall'interazione fra schizogeni e S. si abbia un aumento dell'attività di "tipo serotoninico" nella corteccia cerebrale in toto e una sua diminuzione relativa, equivalente e contemporanea nel tronco encefalico e nel diencefalo, mentre col solo trattamento serotoninico il reperto è di tipo inverso, spostano l'attenzione verso la corteccia e verso un sistema diffuso e aspecifico con esclusione quindi delle comuni vie di senso e di moto e delle grandi vie e sinapsi associative e che il fenomeno, in quanto di tipo serotoninico, si svolga anche qui nel senso di un blocco sinaptico.

Tale sistema potrebbe essere quello polisinaptico corticale a circuito chiuso che con le sue ricorrenze presiede ai diversi fenomeni di facilitazione, sommazione, after-discharge, ecc. (Lorent de No), che sembra fare il *pendant*, dal lato efferente dei grandi circuiti sensorio-motori, con la funzione che, sul versante afferente, è esercitata dal sistema reticolare tronco-diencefalico.

Non è difficile trovare una giustificazione della sintomatologia essenziale della schizofrenia con i suoi sintomi parcellari di dissociazione ideativa, in un blocco della trasmissione sinaptica di questo settore nell'una o nell'altra o in tutte le zone encefaliche assieme [cosa sulla quale non c'intratteniamo in questa sede (26)].

L'ipotesi del blocco più o meno esteso ed intenso dei meccanismi corticali poli-sinaptici a circuito chiuso bene si attaglia fra l'altro con

la mancata caratterizzazione EEG. della schizofrenia in condizioni basali, e di fronte alla maggior parte delle prove EEG. funzionali.

Questi meccanismi rappresentano infatti il più alto livello di attività neurofisiologica che dalla semplicità dei riflessi midollari uni-sinaptici e poli-sinaptici va fino alla complessità delle risposte cerebrali secondarie, di cui è ben nota la scaratterizzazione elettrofisiologica (Grey Walter [(11)] e la fluttuazione in relazione con una infinita varietà di fattori difficilmente afferrabili, anche se talora intuibili.

I rapporti di questo sistema col sistema reticolare attivante e l'influenza che una sua disfunzione può avere sul comune esame EEG. sono ancora ben lungi dall'esser precisati e sarà probabilmente pressoché impossibile il poterli precisare.

Non è probabile comunque che vi siano rapporti d'influenza diretta poiché il sistema reticolare attivante si inserisce a fianco delle vie dei sensi e l'altro a fianco delle vie motorie, il primo probabilmente influenzando i recettori corticali motori di primo e second'ordine, e l'altro quelli di terzo e quart'ordine e più (*).

Anche se le anomalie funzionali di detto sistema non possono essere tali da far assumere all'EEG. una specifica caratterizzazione e saranno sempre prevaricate dagli atteggiamenti funzionali del sistema reticolare e specifico dei sensi che lo sovrasta, rapporti funzionali indiretti, attraverso i sistemi neuronici intercalari, sono comunque probabili.

Una attivazione o una deafferentazione corticale da parte del sistema reticolare si faranno probabilmente risentire anche su questo sistema accentuandone e indebolendone la spinta che esso deriva dal tronco efferente specifico di moto e dai neuroni intercalari che sono sotto la diretta influenza delle grandi vie afferenti di senso e delle vie reticolari.

Questo sistema, che sta all'apice di tutti i sistemi neuronici, sarà anzi il primo a risentire di ogni fenomeno di attivazione o deafferen-

(*) Parlando di sistema reticolare del tronco encefalico e di sistema talamico specifico e riferendomi agli effetti EEG. derivanti da loro alterazioni funzionali, ho sempre inteso contemplare anche i settori corticali e i sistemi neuronici da esso direttamente influenzati senza voler dare ai termini un preciso significato localizzatore. Essi fanno infatti con la corteccia e con questi sistemi un tutto funzionale che è difficile e ozioso scindere.

lazione corticale, e se alterato nel senso di una ipofunzione o di un blocco renderà più difficile e anormale l'attivazione e più facile la deafferentazione corticale operata dal reticolare e dal sistema specifico e manifesterà rapidamente, dietro sollecitazioni anormali di detti sistemi, le sue anomalie.

Questa interpretazione può consentire di spiegare ulteriormente i rilievi sul particolare comportamento EEG. degli schizofrenici per effetto della S. e delle sostanze che con essa sinergizzano e di vedere sotto una luce particolare alcuni fenomeni clinici propri di questi ammalati.

La mancanza della fase iniziale e finale di attività rapida con passaggio immediato a fenomeni di più schietta deafferentazione sotto effetto serotoninico, che avevamo spiegata con una ipersensibilità alla S. del reticolare, può essere riferita anche alla particolare labilità dei circuiti ricorrenti che sono bloccati, secondo la nostra ipotesi della Ts., con la conseguenza di una più facile deafferentazione.

L'azione aggravante della S. nella schizofrenia da noi constatata in esperienze cliniche (18) può esser riportata anche alla deafferentazione che le attuali esperienze hanno dimostrato essere esercitata dalla S. tramite il reticolare.

L'evidenziamento dei sintomi dissociativi da parte del "narcoesame" può esser riferito allo stesso fenomeno di evidenziamento del blocco dei circuiti ricorrenti che per primi risentono della deafferentazione operata dai barbiturici.

L'ausilio alla diagnosi di schizofrenia che si ha con lo "shock amfetaminico" può essere riportato all'evidenziamento del blocco di alcuni sistemi ricorrenti che l'eccitamento dei sistemi afferenti, operato da tale sostanza, non riesce a superare, con la conseguenza di render più palesi, in contrasto con l'eccitazione generale della psiche, i fenomeni di blocco (*).

L'azione evidenziatrice esercitata sulla sintomatologia schizofrenica da parte della stanchezza, della fatica, delle emozioni, degli eventi affettivi, dello stato dell'umore, della sonnolenza e della degradazione

(*) Senza dire poi che tutti questi fattori, compresa l'amfetamina che secondo Marrazzi e Ross Hart per il radicale indolico è in analogia chimica con la LSD. e la M., e i barbiturici, che agiscono forse per liberazione della S. cerebrale, possono favorire la sintesi endogena della Ts. e aggravare anche biologicamente i quadri.

della coscienza per qualsiasi motivo, fenomeni tutti che fan perno attorno alle funzioni reticolari e si estrinsecano tutti attraverso stati di attivazione o di inibizione corticale, possono trovare una analoga spiegazione.

Per maggiore chiarezza i diversi fattori che secondo noi darebbero luogo alla schizofrenia, l'aggraverebbero e la complicherebbero, vengono esemplificati nel seguente schema.

In C. la zona corticale, in T. la tronco-diencefalica, in A. le grandi vie afferenti, in E. le grandi vie efferenti, in Re. il reticolare, in Ri. i circuiti chiusi ricorrenti delle vie efferenti, in S. le zone di blocco della S. in sé sul sistema reticolare, in LSD s. le zone di azione sulle vie dei sensi degli adrenergici LSD-simili, in Ts. le zone di azione bloccante sui circuiti chiusi della « Tossina schizofrenizzante », nata dalla interazione chimica fra eccesso di S. endogena e adrenergici LSD-simili.

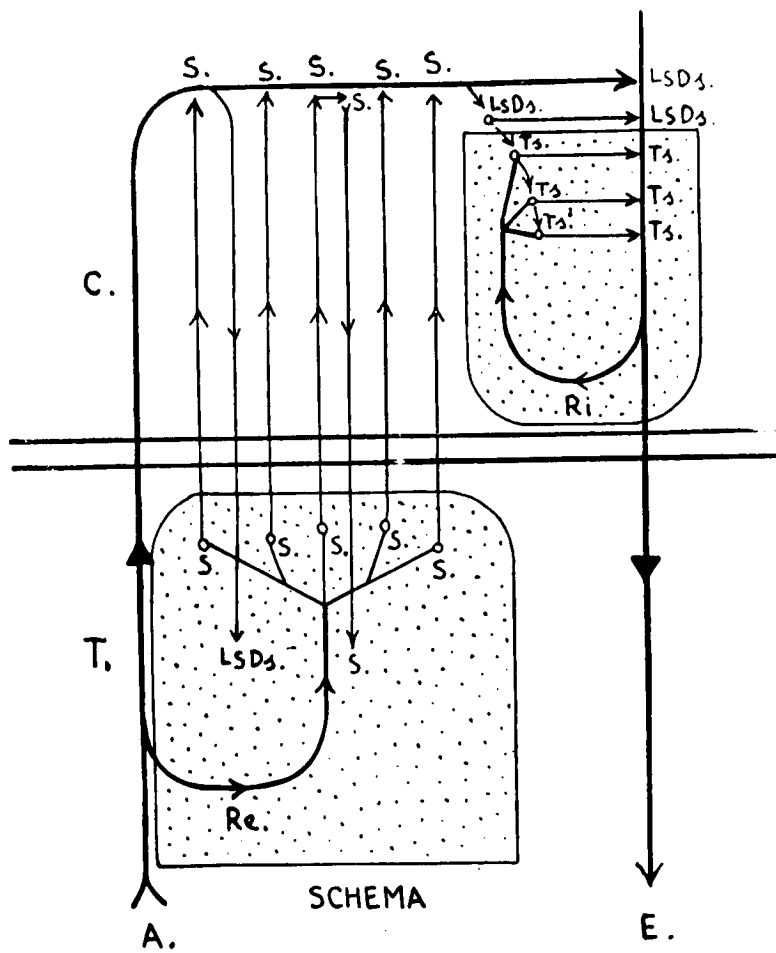
I vari quadri clinici che si avranno a seconda della pregnanza dell'elemento Ts., che dà luogo ai sintomi propri della schizofrenia, a seconda che all'elemento Ts. si arriva tramite un periodo di prevalente eccesso serotoninico, che dà ai sintomi schizofrenici una coloritura distimica o confusionale, o di prevalente eccesso LSD simile, con fenomeni a tipo allucinatorio e oniroide, a seconda che, anche nel corso ulteriore della malattia, accanto all'elemento Ts. continueranno ad agire residui o nuove gittate degli elementi S. e LSD-simile, con sovrapposizione ai sintomi schizofrenici essenziali dell'azione loro propria, e a seconda che l'organismo reagisce ai fattori S. e Ts. con scariche più o meno valide di acetilcolina, che ne è l'antagonista, sono stati descritti e schematizzati in un altro lavoro (18).

Una serie di ricerche successive ha dimostrato che fra questi quadri clinici e le corrispondenti situazioni biologiche e i reperti EEG. che più comunemente si osservano nella schizofrenia vi sono le strette correlazioni che vengono illustrate nella tabella che segue (*) (**).

(*) Per la ricerca dell'attività acetilcolinica e serotoninica del liquor ci si è serviti dei metodi già illustrati in precedenti lavori (17-21).

Alla differenziazione dell'elemento Ts. si è giunti in linea presuntiva in base alla maggior durata e stabilità dell'effetto serotoninico del liquor e allo studio della sua particolare azione tossica sulla sanguisuga integra, a quella dell'elemento LSDs. in base al residuo muscolo-tonico del liquor privato di S. Ach. e Ts. e alla particolare azione contratturante sulla sanguisuga integra

(**) Per l'illustrazione a fondo dei quadri EEG. citati nella tabella ved Pinelli (15), Le Nèpou (13), Gastaut (9) e Hill (11).



Quadri clinici	Reperti EEG.	Reperti liquorali				‰
		Ts.	LSDs.	S.	Ach	
Tipici sintomi processuali senza elementi confusionali o allucinatori.	Normali	+++	—	—	—	30
Schizofrenia di antica data con deterioramento intellettivo.	Choppy	?	?	?	?	10
Quadri con note allucinatorie e oniroidi e tendenza all'eccitamento.	Ritmi rapidi con ipereccitabilità neuronica.	++	+++	±	—	20
Quadri con note distimiche e confusionali.	Alterazioni a tipo immaturativo	++	±	+++	—	20
Forme in fase di risoluzione o con note epilettiformi.	Parossismi omeostatici di Hill.	+	±	±	+++	20

Dove la ricerca non è stata ancora portata sufficientemente avanti abbiamo messo nella tabella il punto di domanda.

Traendo in parole i dati del prospetto, sin qui acquisiti, risulta:

A) Che nei quadri con forte pregnanza Ts. e tipica sintomatologia processuale si hanno EEG. nei limiti della norma.

B) Che nei quadri con forti componenti LSD simili accanto all'elemento Ts. e manifestazioni allucinatorie e oniroidi si hanno le attività rapide che vengono comunemente collegate [Pinelli (16)] a iperfunzione dei nuclei talamici intrinseci per un acceleramento delle funzioni dei singoli neuroni per meccanismi corticali diretti o per attivazione indiretta da parte del reticolare.

C) Che nei quadri con forti componenti serotoniniche, accanto all'elemento Ts. e note distimiche e confusionali, si hanno i ritmi lenti ritenuti espressione della regressione dell'attività neuro-psichica a livelli inferiori, verosimilmente legati a una imbibizione del sistema reticolare in sé.

D) Che nei quadri con forte ripresa dell'elemento acetilcolinico e caduta degli altri elementi, caratteristici dei soggetti in fase di remissione e con note epilettiformi, anche il tracciato ha le caratteristiche epilettiformi proprie della reazione "omeostatica" di Hill.

Questi rilievi confermano la validità delle deduzioni e delle ipotesi fatte in precedenza per spiegare i reperti sperimentali oggetto della presente nota e a spiegazione dell'origine della schizofrenia e sembrano schiuderci la possibilità di dare una interpretazione e un senso biologico ai reperti EEG. che si hanno in questa malattia, che potrebbero essere utili in avvenire anche ai fini terapeutici.

Confermato che l'elemento Ts. schizofrenizzante specifico è elettroencefalograficamente muto, ben si comprende la scaratterizzazione EEG. di questa malattia che ci darà all'esame un quadro o l'altro a seconda della situazione biologica degli elementi S. e LSD simile (che danno luogo alla formazione della Ts.) e della situazione dell'Ach., tutti elementi che, per l'azione che svolgono, solo o anche su altri sistemi neuronici diversi da quelli propri della Ts., sono EEG. attivi.

L'EEG. quindi non ci dà il quadro della malattia, ma quello della situazione di alcuni suoi substrati biologici e varia in rapporto con questi.

Dato che tali substrati biologici (S. e LSD-simile), quando non coincidano nel tempo dando luogo alla Ts. e presi per sé, non sono specifici della schizofrenia, ben si comprende come i quadri EEG. segnalati nella schizofrenia possano comparire anche in molte altre forme neuro-psichiche, dalle distimiche alle confusionali, alle nevrosiche, ai quadri oniroidi e allucinatori puri.

In queste forme non si trova mai nel liquor l'elemento Ts., ma si possono trovare talora in varia misura l'uno o l'altro, mai contemporaneamente, gli elementi S. o LSD-simile, con quadri clinici e correlazioni EEG. che sembrano prevalere in senso serotoninico, e quindi reticolare, quando si tratta di forme distimiche o confusionali, e in senso LSD-simile quando si tratta di quadri oniroidi o allucinatori puri.

Dai nostri reperti la situazione biologica degli epilettici e anche di alcuni psicastenici sembra rivelare uno squilibrio, per alcuni fattori, opposto a quello degli schizofrenici.

I ritmi rapidi da S., S. più Ba., S. più schizogeni sono, non già assenti, ma più evidenti e pronunciati che nei soggetti normali o af-

fetti da altre forme non schizofreniche; nella fase intermedia dell'effetto serotoninico, anziché un'attivazione, si ha una regolarizzazione del tracciato, la reazione di arresto, anziché evidenziarsi, viene attutita.

In base ad alcune ricerche precedenti (22), che sto ora completando, sembra che tale situazione biologica sia legata, non tanto a un difetto di S., come si poteva immaginare per contrasto con la schizofrenia, quanto a un eccesso di attività colinergica e che negli epilettici vi sia una enorme instabilità dei due sistemi (il serotoninico e il colinergico), senza che mai intervenga in questi pazienti alcun elemento LSD-simile.

Da segnalare, infine, che, all'atto pratico, l'iniezione endovenosa di S. negli epilettici si è rivelata utile per evidenziare eventuali foci irritativi corticali.

RIASSUNTO.

L'iniezione endovenosa di S. (5 mg.) determina:

1°) Negli schizofrenici con tracciato nei limiti della norma, lieve ampliamento, rallentamento, regolarizzazione ed estensione dell'alfa per un periodo di 20-35 m', con accentuazione della risposta alla reazione di arresto.

2°) Negli schizofrenici con tracciato a tipo « choppy », nessuna variazione o lieve accentuazione delle anomalie.

3°) Negli epilettici attivazione sui 5-10 m' delle anomalie, specie delle componenti rapide, con tendenza alla regolarizzazione del tracciato nel periodo intermedio, con diminuzione della risposta alla reazione di arresto.

4°) In altri ammalati (frenastenici, distimici, alcoolisti, nevrosici) ampliamento, rallentamento, regolarizzazione ed estensione dell'alfa con comparsa in alcuni casi sui 5-10 m' e 20-35 m' di brevi periodi di attività rapide di medio potenziale sulle derivazioni anteriori senza rilevanti variazioni della reazione di arresto.

5°) In soggetti preventivamente trattati con barbiturici per via orale, dopo 5-10 m' e 20-30 s. si ha la comparsa di lunghi periodi di attività rapide (20-30 c. s.) di tipo barbiturico.

Il fenomeno è particolarmente evidente negli epilettici e psicastenici, molto scarso negli schizofrenici in genere.

6°) In soggetti preventivamente trattati con LSD 25, M. e B., accentuazione ed estensione nel tempo dei reperti già segnalati per la sola S., anche e soprattutto negli schizofrenici.

Viene discusso, alla luce delle recenti acquisizioni sulla funzione biologica della S. nel S. N. C. e di altre ricerche fatte dall'autore, il significato di questi reperti, con particolare riferimento al sinergismo fra S. e Barbiturici e fra S. e sostanze schizogene. Una ipotesi neuro-fisiologica sull'origine della schizofrenia viene prospettata.

SUMMARY.

Intravenous injection of S. (Serotonin) (5 mg.) act as follow:

1°) In schizophrenic patients with a normal EEG., slight amplification, slowing, regularization and extension of the alfa rhythm for 20-30 m' with an accentuation of the alerting reaction.

2°) In schizophrenic patients with tracing of « choppy » type no variations or an accentuation of the anomalies.

3°) In epileptic patients, activation after 5-10 m' and after 25-30 m' of the anomalies, specially of the rapid components with regularization in the intermediate period and diminution of the alerting reaction.

4°) In others mental patients, amplification, slowing, regularization and extension of the alfa rhythm with appearance in some cases after 5-10 m' and 20-35 m' of brief periods of rapid activities in the anterior derivations without relevant variations in the alerting reaction.

5°) In patients treated previously with Barbiturates per os, after 5-10 m' and 20-30 m', long periods of rapid activities of barbitural type.

6°) In patients previously treated with LSD 25, Mescaline and Bulbo-capsine, an accentuation and extension in the some time of the reactions to S. over rescribed, especially in schizophrenic patients.

Recent advances in the study of biological activity of S. are discussed in the light of these findings with a particular reference to the synergy S-Barbiturates and S.-schizogenic drugs.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) Baldrighi V. e Ferrari V.: Cit. da Fornaroli.
 - (2) Bradley P. B.: Terzo Congr. Intern. di EEG. e Neurofisiol. — «EEG. Journ.», Suppl. III, 21, 1953.
 - (3) Correll J. T. e Coll.: «Am. J. Physiol.», 163, 537, 1952.
 - (4) Davis H. e Davis P. A.: «J. Nerv. a. Ment. Dis.», 85, 463, 1937.
 - (5) Erspamer V.: Rendiconti scientifici Farmitalia, vol. I, 1954.
 - (6) Fornaroli P. e Koller M.: «Il Farmaco» (ed. sci.), 9, 546, 1954.
 - (7) Gaddum J. H. e Coll.: Cit. da Woolley e Shaw.
 - (8) Gastaut H. e Coll.: «Conf. Neurol.», 13, 102, 1953.
 - (9) Gastaut H. e Coll.: «EEG. e Clin. Neurophys.», 3, 401, 1951.
 - (10) Ginzler K. H. e Kottogoda S. R.: «Quart. J. exper. Physiol.», 28, 225, 1953.
 - (11) Grey Walter W. e Coll.: EEG.: A Symposium on its various aspects. — Ed. Hill D. e Sarr. MacDonald, 1950.
 - (12) Hill D.: «Fol. Psychiat. Neurochir. Neerld.», 1948.
 - (13) Hoffer A.: «Ment. Sci.», 100, 29, 1954.
 - (14) Le Nèprou: Cit. da Gastaut.
 - (15) Marrazzi A. S. e Ross Hart E.: «Science», 121, 365, 1955.
 - (16) Pinelli P.: «Arch. Psicol. Neurol. Psich.», 15, 355, 1954.
 - (17) Poloni A.: «Il Cervello», 31, 231, 1955.
 - (18) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (19) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (20) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (21) Id.: «Il Cervello», 27, 81, 1951.
 - (22) Id.: «Il Cervello», 28, 15, 1952.
 - (23) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (24) Id.: «Riv. Neurol.», 24, 863, 1954.
 - (25) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (26) Id.: In corso di pubblicazione.
 - (27) Székely E. G. e Spiegel E. A.: «EEG. e Clin. Neurophys.», 6, 213, 1954.
 - (28) Woolley D. W. e Shaw E.: «Brit. Med. J.», 11, 122, 1954.
 - (29) Woolley D. W. e Shaw E.: «Proc. Nat. Acad. Sci.», 40, 229, 1954.
-