

** VI LSD Nr.100 (§102a)	L 256	Serotoninantagonismus
Serotonin (§90a)	M 360	Schizophrenie
Mescaline (§102b)	B 370.1	Serotonin, Synergismus mit
Bulbocapnin (§131a)	L 255	Serotoningehalt der
	M 3	Hirnrinde
	M 377	"psychotische" Wirkung

POLONI, A. (Osped.Neuropsichiatri.Provinc.di Bergamo; Prof.A.Rostan).
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. (Serotonin und Schizophrenie. - Untersuchungen über die Interferenz der Serotoninwirkung mit der von LSD, Mescaline und Bulbocapnin bei Mensch und Tier). Cervello, Napoli 31, 271 (1955)

PROBLEM: S. Titel. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die Hypothese von WOOLLEY & SHAW (LSD Nr.53), dass die Schizophrenie ebenso wie die psychotische Wirkung des LSD auf Veränderung des Serotonin (Hydroxytryptamin = HT) -gehaltes des Gehirns beruhe.

METHODE: a) Tierversuche: 5 Gruppen von je 3 Meerschweinchen, darunter 1 Kontrollgruppe. Gruppe 1 erhielt nach HT-Vorbehandlung eines der 3 Psychotica; Gruppe 2 HT + 1 Psychoticum gleichzeitig, Gruppe 3 HT $\frac{1}{2}$ Std. nach dem Psychoticum, Gruppe 4 nur eines der 3 Psychotica. Jede Versuchsserie mit HT wurde doppelt - mit grossen und kleinen HT-Dosen - ausgeführt.

b) Versuche am Menschen: An jeder von 9 psychisch annähernd normalen Vp. wurde, in Abständen von einigen Tagen, die Wirkung von HT, eines Psychoticum (LSD, Mescaline (M) oder Bulbocapnin (B)) und die Wirkung von HT + Psychoticum untersucht, unter Kontrolle von Puls, BD, Körpertemperatur, Atmung, Pupillenveränderungen und anderer subjektiver und objektiver Symptome. Jedes der 3 Psychotica wurde an einer Gruppe von 3 Vp. untersucht, und zwar wurde bei je einer Vp. HT $\frac{1}{2}$ Std. vor, bzw. gleichzeitig mit dem Psychoticum, bzw. erst nach Auftreten von dessen Wirkung verabfolgt.

DOSIERUNG: a) Tierversuche: HT : 0,5 oder 8 mg s.c.; LSD : 50 μ g s.c.; M : 200 mg s.c.; B : 150 mg s.c.;

b) am Menschen: HT : 5 mg i.v.; LSD : 50 μ g oral; M : 400 mg oral; B : 400 mg oral.

MATERIAL: 15 Meerschweinchen und 9 psychisch fast normale Vp. (Psychastheniker, bereits entwöhnte Alkoholiker etc.)

* LSD, Bulbocapnin (B) oder Mescaline (M)

RESULTATE: a) Tierversuche: 1) Wirkung der Psychotica und von HT allein:

LSD oder M	nach initialer, flüchtiger Erregung katatonieartiger* Zustand, anschliessend wieder Erregung (stimulierende Wirkung von LSD > M)
B	nur katatonieartiger Zustand, keine Erregung
HT 0,5 mg	Stumpfheit, verminderte Reaktion auf Reize, Tremor
" 8 mg	ähnlich wie LSD oder M

2) Wirkung von HT + Psychoticum:

HT vor Psychoticum	0,5 mg	Initiale Erregung (bei LSD oder M) unterdrückt, Katatonie verstärkt, aber verkürzt
	8 mg	Initiale Erregung (bei LSD oder M) ↑, Katatonie ↓
HT während der katatonen Phase	0,5 mg	Katatonie verstärkt, aber verkürzt; 2. Erregungsphase fehlt auch bei LSD und M
	8 mg	Katatonie verstärkt, aber verkürzt; 2. Erregungsphase jetzt auch bei B vorhanden
HT gleichzeitig mit Psychoticum	0,5 mg	Erregung unterdrückt, Katatonie verstärkt (bei B auch verkürzt)
	8 mg	Erregung verstärkt, Katatonie verstärkt und verkürzt

* Katatoniformer Zustand: Tiere behalten eine ihnen aufgezwungene Stellung einige Zeit bei; Reaktion auf Reize vermindert.

Demnach hat HT 0,5 mg eine erregungsdämpfende, katatonieartige Wirkung, 8 mg wirken ähnlich wie LSD oder M. 0,5 mg HT hemmen die stimulierende und fördern die katatonieerzeugende Psychoticumwirkung. 8 mg HT verstärken stets die Erregung, hemmen die Katatonie bei Verabfolgung vor dem Psychoticum und verstärken sie bei Verabfolgung gleichzeitig mit demselben oder während der katatonen Wirkungsphase. - Die verstärkte Katatoniephase ist in der Regel verkürzt.

b) Versuche am Menschen: HT allein: leichte Sedation. Psychoticum allein: Die bekannten neurovegetativen (LSD) und psychischen (LSD, M, B) Störungen, die nach LSD und M den ganzen Tag, nach B höchstens 1-2 Std. anhielten. Psychoticum + HT: HT-Vorbehandlung: Keine Änderung der Psychoticumwirkung.

HT bei manifester Psychoticumwirkung injiziert verstärkte die neuro-vegetativen und psychischen Symptome, besonders die nach LSD und B, verkürzte aber gleichzeitig ihre Dauer (bei LSD und M auf ca. 3 Std., bei B auf ca. 40 Min.) Gleichzeitige Verabfolgung von HT und Psychoticum: Verkürzte Latenz und leichte Verstärkung der Wirkung des Psychoticums, dessen Effekt 4-6 Std. (LSD und M) bzw. ca. 1 Std. (B) anhielt.

Auf Grund dieser Versuche kann angenommen werden, dass aus einem LSD-ähnlichen Stoff und aus endogenem Serotonin ein schizogenes Toxin entstehen kann, falls HT im Ueberschuss vorhanden ist (z.B. bei vagaler Hypofunktion). - Bei der Darstellung seiner biochemischen Theorie der Schizophrenie [näheres s. Original] erwähnt Vf. noch c) folgende ergänzende Befunde:

1) HT- bzw. ACh-Aktivität im Hirnrindengewebe von Versuchstieren [Meerschweinchen ?], welche auf der Höhe oder während des Abklingens der Wirkung von HT allein, Psychoticum allein oder Psychoticum + HT getötet wurden (HT jeweils in kleinen und grossen Dosen).

Tabelle 1: auf der Höhe der Pharmakawirkung

Hirnrinde	HT kl. Dosen	HT gr. Dosen	LSD	M	B	LSD + HT		M + HT		B + HT	
						kl.D. HT	gr.D. HT	kl.D. HT	gr.D. HT	kl.D. HT	gr.D. HT
HT-Aktivität	++	--	-	=	+	+++	---	++	--	+++	=
ACh-Aktivität	--	++	+	=	-	---	+++	--	++	---	=

Tabelle 2: Während des Abklingens der Pharmakawirkung

Hirnrinde	HT kl. Dosen	HT gr. Dosen	LSD	M	B	LSD + HT		M + HT		B + HT	
						kl.D. HT	gr.D. HT	kl.D. HT	gr.D. HT	kl.D. HT	gr.D. HT
HT-Aktivität	-	+	+	=	-	--	++	--	+	-	=
ACh-Aktivität	+	-	-	=	+	++	---	++	-	+	=

+ = Zunahme, - = Abnahme gegenüber Kontrollen

Dass kleine exogene HT -Dosen die HT-Aktivität vermehren und grosse sie vermindern, erklärt sich durch Stimulation bzw. Hemmung der endogenen HT-Produktion. Die Umkehr der Befunde im weiteren Verlauf ist eine homoestatische, gegenregulatorische Reaktion. Der verstärkten Psychoticumwirkung (Katatonie) nach kleiner HT-Dosis im Tierversuch^(5,21) entspräche demnach ein vermehrter HT-Gehalt des Gehirns,

der auch bei der Schizophrenie anzunehmen ist. B, das im Tierversuch die deutlichste katatone Wirkung zeigt, erhöht als einziges der 3 Psychotica das Gehirn-HT ohne exogene HT-Zufuhr, die anderen (besonders LSD) verstärken gleichsam die Auswirkungen von Schwankungen im HT-Haushalt auf den HT-Gehalt des Gehirns (s. Tab. 1). Entweder entsteht im Gehirn aus einem LSD-artigen Stoff eine neue HT-artig aber stärker wirkende Substanz (eben das schizogene Toxin) oder LSD hemmt den HT-Abbau. Letzteres ist nach in-vitro-Befunden mit LSD (ROTHLIN & FANCHAMPS, persönliche Mitteilung) nicht der Fall (nach im Gange befindlichen Untersuchungen des Vf. hat LSD auch keine derartige Wirkung auf das im Gehirn und Liquor cerebrosp. enthaltene HT).

2) Bei 5 Schizophrenen beschleunigte auf der Höhe der LSD-Wirkung gespritztes HT, im Gegensatz zu Normalen (s. oben), nicht das Abklingen der verstärkten LSD-Wirkung. Mit Cholin oder ACh vorbehandelte Schizophrenie reagierten wie Normale (Bedeutung des ACh-Defizits bei der Schizophrenie, auch durch Liquorbefunde bestätigt).

3) Betr. Giftigkeit des aus der Kombination LSD-artige Substanz + HT resultierenden Schizogenietoxins: Blutegel in LSD 10^{-4} reagieren auf leiseste Berührung mit spastischer Kontraktion. In HT 10^{-4} liegen sie ausgestreckt und reagieren nur wenig auf Reize. In LSD + HT (Konzentrationen 10^{-8}) verhalten sie sich wie in HT-Lösung, nur noch ausgesprochener, und sterben ab.

KOMMENTAR: Die Befunde bilden wohl kaum eine ausreichende Basis für die Theorie des Verfassers. Vgl. auch POLONI LSD Nr.99 und 142.

w 11 (D 885)

Milano Dr.Ha/lk 656 ®63