
ACTA NEUROLOGICA

DIRETTORI

V. M. BUSCAINO (Napoli) V. LONGO (Cagliari)

REDATTORE CAPO

A. RUBINO (Napoli)

ANNO X - 1955



NAPOLI

CLINICA DELLE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO - UNIVERSITA'

NUOVE RICERCHE IN PSICHIATRIA SPERIMENTALE CON LA DIETILAMIDE DELL'ACIDO LISERGICO

RODOLFO BELSANTI

MEDICO DI SEZIONE

La psichiatria sperimentale si studia di riprodurre con sostanze varie i sintomi caratteristici di quelle psicosi, che, per non aver ancora una sicura corrispettiva base anatomopatologica, quali la schizofrenia e le distimie primarie, sono oggetto di numerose ricerche onde essere illustrate nella loro etiopatogenesi. E poichè una delle teorie, che si contendono il campo eziologico della schizofrenia ad es., è proprio quella di una « cronica intossicazione, esogena od endogena rispetto al cervello » (teoria aminica di BUSCAINO V. M.), si tende da diversi anni appunto in psichiatria sperimentale ad intossicare, in maniera lieve e reversibile delle persone affette o non da schizofrenia onde osservare se nelle prime compaiono o nelle seconde si evidenzino maggiormente i sintomi dissociativi propri della schizofrenia.

Tra le sostanze usate negli ultimi anni, oltre la mescalina, la bulbocapnina e l'haschish (marijuana), si è molto sperimentato con la dietilamide dell'acido lisergico (LSD), che è un prodotto semisintetico, dato dall'unione di un amide semplice, allestita artificialmente, con l'acido d-lisergico, derivato naturale della segale cornuta, gruppo dell'ergobasina, prodotto dalla Sandoz di Basilea.

Mentre in un primo momento i vari ricercatori con LSD (rimando per maggiori particolari al mio primo lavoro sull'argomento) si interessarono principalmente all'osservazione degli effetti psicopatologici e farmacologici della suddetta sostanza (BECHER A. M., BELSANTI R., CONDRAU G., DE GIACOMO U., FISCHER R. e coll., STOLL W. A., STIG S. ecc.), in seguito l'interesse fu spostato sull'azione terapeutica e sull'interferenza sul metabolismo epatico da parte della LSD.

W. FREDERKING con dosi singole di 40-60 γ studiò gli effetti psicoterapeutici in pazienti nevrotici, notando l'utilità di tale sostanza, che riesce in molti casi di forte inibizione a vincere la barriera psicologica, facendo rilasciare il paziente con il frequente stato di euforia da essa provocato verso la seconda-terza ora dall'ingestione, oltre s'intende gli altri disturbi già in precedenza ed esaurientemente descritti (allucinazioni, trasformazioni corporee etc.).

RINKEL M. ed altri, avendo somministrato dosi di 1 γ per Kg di peso corporeo a soggetti normali e psicotici (schizofrenici, distimici, paranoidi etc.) confermarono la comparsa o l'accentuarsi di sintomi simil-schizofrenici quali depersonalizzazione, alterazioni dell'umore, allucinazioni etc. (l'intel-

ligenza non era diminuita). L'esame elettroencefalografico non rivelò che lievi modificazioni quali aumento del ritmo alfa ed il test di Rorschach mostrò alterazioni tipiche della schizofrenia.

Anche GASTAUT M. ed altri con una dose unica orale di 40-60 γ in 12 soggetti normali notarono gli effetti dissociativi sulla psiche di tale sostanza, l'iperattività e l'instabilità del sistema nervoso vegetativo, un aumento ed una labilità dell'affettività in senso euforico o più raramente in senso ansioso, una diminuzione, con il Rorschach ed altri tests, della capacità di attenzione, di astrazione e di sintesi. L'elettroencefalogramma rivelò un'accelerazione del ritmo alfa.

Tutti i suddetti effetti vennero interpretati come l'espressione di una ipereccitabilità neuronica ed abbassamento della soglia di eccitabilità dei centri nervosi.

Riprendendo le ricerche con LSD iniziate nel 1952 con le quali avevo constatato l'esistenza di un vero e proprio *quadro biologico, neurologico, vegetativo e psichico da LSD, una netta azione schizogena di detta sostanza, lieve ma sicura interferenza nel metabolismo epatico della LSD ma in senso patogeno*, svelata dalla ricerca semplice dell'acido glicuronico nelle urine e dalla prova di Snapper-Saltzman, mi sono proposto di estendere tali ricerche al fine di indagare su eventuali altre azioni di tale sostanza, non ancora messe bene in evidenza dagli altri ricercatori.

In particolare, basandomi sulla constatazione del frequente stato di euforia che la LSD induce, ho ricercato se essa porta ad una scatonizzazione, ad uno sblocco degli ammalati inibiti e catatonici.

Per converso ho riprovato (ciò che infatti avevo già constatato nel mio precedente lavoro) a produrre catatonìa con forti dosi di LSD, mettendo in evidenza la differenza a tale scopo delle dosi forti e di quelle deboli.

Ho esaminato la influenza della LSD sul metabolismo epatico.

Ho saggiato gli effetti di tale sostanza ai fini psicoterapeutici in aa. psicotici e psiconevrotici. Inoltre, ciò che mi è sembrato assai interessante, ho esaminato in alcuni oligofrenici la differenza tra gli effetti psicopatologici con una unica dose forte o debole e quelli con dosi medie continue, onde riprodurre « grosso modo » quello che da una certa corrente di studiosi si pensa avvenga nella confusione mentale (intossicazione acuta per lo più reversibile) e nella schizofrenia (intossicazione cronica per lo più irreversibile), con la partecipazione però sempre di una più o meno evidente predisposizione costituzionale.

A tre ammalati (C. Luigi, C. Ersilio, P. Antonio) affetti da schizofrenia ebefrenica, dei quali due inibiti, appartati, scarsamente comunicativi ed uno in vera e propria fase catatonica con immobilità, negativismo, mutacismo completo, catatonìa muscolare, conservazione per lungo tempo dei movimenti passivi imposti, vennero somministrati 100 γ di LSD per os per 2 volte a distanza di 3 giorni. In entrambi gli schizofrenici inibiti (C. Luigi e C. Ersilio) a distanza di circa 1 ora e mezza e sino ad oltre 5 ore si ebbe, tutte e due le volte, una notevole modificazione del contegno e della condotta nel senso di una maggiore aderenza all'ambiente esterno, di un più facile contatto col personale, di una diminuzione palese della inibizione e della asintonia, di una maggiore facilità nel linguaggio, di uno stato psichico tale

da rendere possibile, come vedremo anche poi, un tentativo di trattamento psicoterapeutico.

Nell'ammalato in netta fase catatonica (P. Antonio) non si ebbero invece modificazioni di rilievo, persistendo la sintomatologia precedente.

Agli stessi ammalati schizofrenici ebefrenici inibiti, che avevano presentato con 100 γ di LSD uno stato di lieve euforia, vennero somministrate dosi quaduple (400 γ di LSD), ottenendo un'accentuazione della sintomatologia precedente sino ad un vero e proprio stato catatonico con catalessia di modico grado.

In questi 2 aa. e in 2 altri aa. (C. Donato e G. Carlo) affetti uno da psicastenìa con impulso ossessivo alla masturbazione e l'altro da neurastenìa a prevalente tinta ipocondriaca, sempre con dosi di 100 γ nei primi due e di 40 γ nei neurotici, venne praticato, verso la seconda-terza ora dall'ingestione, nello stato di euforia e di allentamento della tensione psichica un trattamento *psicoterapeutico del tipo misto psicoanalitico-razionale*, constatando in alcuni l'affiorare di ricordi infantili, in tutti, ma specie nei neurotici, la possibilità di una penetrazione in profondità nella psiche con maggiore contatto affettivo (*transfert* positivo), ripercuotentesi favorevolmente nelle ulteriori sedute psicoterapeutiche senza LSD.

A 2 oligofrenici (M. Ciro, T. Oronzo) vennero somministrati una prima volta 60 γ ed una seconda volta 300 γ a testa osservando con le dosi basse il solito lieve stato di euforia e con le dosi alte uno stato di inibizione e sintomi della serie catatonica oltrechè uno stato confusionale con disorientamento temporale, spaziale e verso le persone.

A 2 altri oligofrenici (P. Agostino e T. Luigi) vennero invece somministrati ogni giorno 80 γ di LSD per 15 gg. consecutivi, constatando già prima della fine del trattamento un'alterazione notevole ed evidentissima del comportamento rispetto a quello abituale di prima nel senso di una certa incoerenza nelle azioni, abbandono della abitudine al lavoro nell'interno del reparto, scontentosità nel contegno e scarsa obbedienza agli ordini al contrario di una precedente docilità del carattere. In uno (T. Luigi) sono comparse anche allucinazioni uditive sotto forma elementare (rumori, ronzii) e di qualche voce vaga e lontana.

Gli aa. non sono mai stati disorientati ed il livello intellettuale misurato col test di Binet-Simon-Terman è rimasto invariato.

Tale modificazione del contegno e della condotta in senso dissociativo è residuata per circa 6 giorni dopo la cessazione del trattamento, andando sfumando progressivamente sino alle condizioni psichiche anteriori.

In tutti i suddetti ammalati ho praticato la reazione di Jmans v. d. Berg, Takata-Ara e Wunderly-Wuhrmann prima e 6 ore dopo l'ingestione della droga, ottenendo un'accentuazione della positività della sola reazione di Wunderly-Wuhrmann in 2 schizofrenici (positività già presente in tutti e tre gli schizofrenici anche se debole) ed una positività della stessa reazione (anzitutto negativa) nei due oligofrenici trattati per 15 gg. consecutivi. Le altre reazioni furono costantemente negative prima e dopo la prova. Vedi tabella dimostrativa.

TABELLA DIMOSTRATIVA
 RISULTATI OTTENUTI NEGLI AA. TRATTATI CON L.S.D.

aa. trattati con LSD	Dosi somministrate	R. Jimans van den Berg	R. Takata-Ara	R. Wunderly e Wuhrmann	Trattamento e risultati psicoterapeutici	Alterazioni psicomotorie e psichiche
C. Luigi schizofrenia ebefrenica	400 γ una volta e 100 γ due volte a distanza di 3 gg.	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima + --- dopo + + --	con 100 γ : transfert posi- tivo stabilizzato in successi- ve sedute psicoterapeutiche	Con 100 γ : euforia, disinibizio- ne, sintonia con l'ambiente. Con 400 γ : catatonìa e catalessia; disorientamento temporale e spa- ziale.
C. Ersilio schizofrenia ebefrenica	400 γ una volta e 100 γ due volte a distanza di 3 gg.	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima + --- dopo + + --	con 100 γ : transfert posi- tivo stabilizzato in successi- ve sedute psicoterapeutiche	Con 100 γ : (v. sopra). Con 400 γ : (v. sopra).
P. Antonio schizofrenia ebefreno- catatonica	100 γ due volte a distanza di 3 gg.	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima + --- dopo + ---	nessun trattamento psicote- rapeutico	Accentuazione della catatonìa, del mutacismo e del negativismo.
M. Ciro oligofrenia di medio grado	60 γ una volta e 300 γ una secon- da volta	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	nessun trattamento psicote- rapeutico	Con 60 γ : euforia lieve. Con 300 γ : catatonìa, inibizione, confusione mentale.
T. Oronzo oligofrenia di medio grado	60 γ una volta e 300 γ una secon- da volta	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	nessun trattamento psicote- rapeutico	Con 60 γ : lieve euforia. Con 300 γ : (v. sopra).
P. Agostino oligofrenia di medio grado	80 γ per 15 gg. consecutivi	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo + ---	nessun trattamento psicote- rapeutico	Già dalla 10 ^a giornata di tratta- mento: scontrosità, incoerenza nelle azioni e nel contegno, svo- gliatezza, indocilità, etc.
T. Luigi oligofrenia di medio grado	80 γ per 15 gg. consecutivi	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo -----	prima ----- dopo + + --	nessun trattamento psicote- rapeutico.	Come P. Agostino con in più qualche allucinazione uditiva ele- mentare o qualche voce lontana e indistinta.
C. Donato psicastenia	40 γ una sola volta	----- ----- -----	----- ----- -----	----- ----- -----	transfert positivo con rilas- samento della tensione ner- vosa.	Lieve stato di euforia.
C. Carlo neurastenia	40 γ una sola volta	----- ----- -----	----- ----- -----	----- ----- -----	transfert positivo con rilas- samento della tensione ner- vosa	Lieve stato di euforia.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Innanzitutto appare evidente dalle mie ricerche la notevole differenza di azione tra le basse dosi (60-100 γ) della LSD con le alte dosi (300-400 γ), poichè mentre le prime inducono quasi sempre uno stato di euforia, di iperattività da ascrivere secondo GASTAUT e collaboratori ad una ipereccitabilità neuronica, le forti dosi producono invece quasi costantemente un effetto contrario inibendo le funzioni psichiche e psico-motorie sino alla produzione di un vero e proprio stato catatonico.

Nello schizofrenico già catatonico (P. Antonio) le dosi basse non hanno sortito l'effetto solito lasciando l'ammalato nelle medesime condizioni di prima. Si può pensare che quando il processo biochimico-patologico, forse di origine tossica, non ancora conosciuto che è alla base della schizofrenia, si approfonda dalla corteccia nei centri sottocorticali dando luogo alla catatonìa (secondo alcune teorie), è più difficilmente reversibile.

Comunque una considerazione che si può fare per spiegare la differenza d'azione della LSD a secondo della posologia, a prescindere dall'ormai conosciuto fenomeno farmacologico che molte sostanze a forti dosi in genere deprimono e a deboli dosi eccitano o viceversa, è quella che, essendo la dietilamide dell'acido lisergico un prodotto formato dall'unione di un'amide con un acido, nell'organismo tali sostanze agirebbero separatamente, facendosi sentire di più l'azione dell'a. lisergico con le piccole dosi e quella della amide (la cui azione tossica è stata continuamente ribadita da BUSCAINO V. M.) con le alte dosi, con le quali d'altra parte per il suddetto fenomeno farmacologico usuale l'a. lisergico potrebbe anche deprimere e non più eccitare (mentre non si potrebbe invocare lo stesso fenomeno per l'amide la cui azione sarebbe essenzialmente *tossica*):

La suddetta azione euforizzante e disinibente delle piccole dosi di LSD si è rilevata utile in tutti e quattro i miei ammalati e specie nei nevrotici dal lato psicoterapeutico, avendo constatato appunto la possibilità di creare una specie di *transfert* affettivo positivo tra il medico e l'ammalato, *transfert* che può essere usato in appresso anche senza la somministrazione della LSD, e quindi di una certa stabilità.

La più interessante delle considerazioni scaturite dalle mie ricerche mi sembra però la constatazione della differenza di azione tra le dosi singole e le dosi continuate per diversi giorni consecutivi in aa. non schizofrenici. Difatti mentre con una singola dose forte (300 γ circa) si ottiene il solito stato catatonico con confusione mentale, con dosi deboli ma continue (per 15 gg. consecutivi) si ottiene un vero e proprio quadro dissociativo del tipo schizofrenico.

Tale constatazione può rappresentare una suggestiva base sperimentale, dal lato eziologico, a quella teoria della Scuola di BUSCAINO V. M., che riconduce la confusione mentale e la schizofrenia alla stessa *noxa* tossica (amine di origine enteroepatica di BUSCAINO, amide dell'a. lisergico) agente cronicamente nella schizofrenia e acutamente nella confusione mentale, sempre col concorso di una predisposizione costituzionale generale o sistemica. Si sarebbe insomma indotti a pensare in seguito al suddetto fatto che quando un veleno, molto probabilmente di natura aminica colpisce in maniera massiva

ed acuta un organismo, predisposto o come costituzione fisico-psichica (*habitus* schizotimico di Kretschmer) o come meiotragia del sistema nervoso centrale, si avrebbe uno stato di confusione mentale, mentre quando lo stesso veleno colpisce in maniera cronica si avrebbe la schizofrenia.

Come anche, nel quadro della concezione di SELYE, dal lato patogenetico si sarebbe indotti a ritenere che quando uno *stress* tossico (amide dell'a. lisergico o amine di BUSCAINO) aggredisce un organismo in maniera acuta, si ha una reazione di allarme che, se la dose è forte, può essere una iperrea-zione di allarme (confusione mentale acuta); quando tale *stress* invece è cronico si ha la fase di esaurimento, durante la quale l'organismo cede allo *stress* e la malattia si cronicizza (schizofrenia), prendendo il sopravvento sull'organismo stesso.

Pertanto, concludendo possiamo affermare che:

1) la LSD ha in dosi basse 60-100 γ) una azione euforizzante, disinibente, utilizzabile specie in psicoterapia, soprattutto nei nevrotici;

2) la LSD in dosi alte (300 γ) ha un'azione catatonizzante e produce uno stato di confusione mentale;

3) la LSD ha, se somministrata per molti giorni, una netta interferenza patogena sul metabolismo del fegato e sulla eucolloidità del siero;

4) la LSD, somministrata in dosi basse (80-100 γ) per diversi giorni in soggetti non schizofrenici, produce un netto quadro dissociativo, reversibile gradualmente con la sospensione di essa.

RIASSUNTO.

L'autore, riprendendo le ricerche di psichiatria sperimentale con LSD, ne esamina alcuni lati quali la possibilità di determinare una sindrome confusionale con dosi elevate ma singole ed una sindrome dissociativa con dosi basse ma ripetute, dando importanza in ciò alla componente aminica della sostanza. Riafferma la già nota azione catatonizzante della LSD, l'azione euforizzante e psicoterapeutica e l'interferenza patogena sul metabolismo epatico.

SUMMARY.

The author, reproving the sperimental psychiatry quests with LSD, examines some interesting sides so the possibility to cause a confusional syndrome with high but single doses and a dissociative syndrome with small but repeated doses, giving importance for it to aminic portion of LSD.

He adfirmes again the catatonic, euphoric and psychotherapeutic action of LSD and the pathological interference on hepatic metabolism.

BIBLIOGRAFIA.

Rimando al mio precedente lavoro per la bibliografia anteriore al 1952 ed inoltre:
BECHER A. M.: *Zur Psychopathologie der Lysergaüre Diätildamidryung*. « Wiener Zeit für Nervenheilk.mit deren Grenzgebiete », 1949.

- BUSCAINO V. M.: *Psichiatria sperimentale*. « Gazz. sanit. », 20, 417, 1949.
- BUSH A. a. WARREN JOHNSON: *LSD 25 as an aid in psychotherapy*. « Dis. nerv. system. », II, 241, 1950.
- BELSANTI R.: *Modificazioni neuropsicobiochimiche indotte della LSD in schizofrenici e frenastenici*. « Acta neurol. », 7, n. 3, 1952.
- CONDRAU G.: « Acta psychtr. et neurol. », Copenaghen, 24, 19, 1949.
- FISCHER R. e coll.: *Psychophysische Korrelation*. « Schweiz. Mediz. », 80, 1129, 1950.
- FREDERKING W.: *Über die Verwendung von Rauschdrogen*. « Psyche ans Heftb », II, Jahrgang, 1953-54.
- GASTAUT M. e coll.: *Action de la diethylamide de l'acide d-lysergique (LSD 25) sur les fonctions psychiques et l'électroencéphalogramme*. « Confinia neurologica ». Separatum, Vol. 13, 2, 1953.
- RINKEL MAX e coll.: *Experimental schizophrenialike symptoms*. « Amer. journ. psychtr », v. 108, n. 8, february 1952.
- STOLL W. A.: « Schweiz. Arch. Neurol », 60, 1947.