

La Clinica Terapeutica

INDICI



Vol. 8

1955

RASSEGNE SINTETICHE DI TERAPIA

Un nuovo farmaco psicomimetico : la etilamide dell'acido lisergico

Negli ultimi anni la ricerca farmacologica sulle sostanze psicomimetiche ha dato interesse sempre più vivo sia dal punto di vista pratico sia soprattutto da quello teorico, nel tentativo di riproduzione sperimentale di quadri psicopatologici più o meno tipici, le cosiddette « psicosi modello »⁽¹⁾. I vecchi e già importanti studi sulla mescalina e su altre droghe psicomimetiche sono stati approfonditi ed integrati da più recenti studi sulle amine simpatico-mimetiche^(2,3,4,5), sull'armina, sulla dietilamide dell'acido lisergico (LSD 25)^(6,7,8), sull'adrenocromo⁽⁹⁾.

È noto che la dietilamide dell'acido lisergico è attiva in dosi di pochi gamma e produce quadri psicopatologici molto ricchi ed interessanti, costituiti soprattutto da disturbi delle percezioni (metamorfopsie, illusioni e allucinazioni a vivaci colori), disturbi spazio-temporali, fenomeni di depersonalizzazione somatopsichica, acceleramento del decorso ideativo, oscillazioni del tono dell'umore, per lo più nel senso euforico, scoppi di riso immotivato. Molti sperimentatori hanno voluto scorgere in questa sintomatologia un quadro di tipo schizofrenico; altri invece hanno affermato una semplice analogia sintomatologica senza identità etiologica e hanno

(1) FISCHER R.: *Factors involved in drug-produced model-psychoses*. J. Ment. Sci. 100: 623, 1954.

(2) DELAY J.: *Méthodes biologiques en clinique psychiatrique*. Paris, Masson, 1950.

(3) BONHOFF G. e LEWRENZ H.: *Über Weckamine*. Berlin, Springer, 1954.

(4) CALLIERI B. e SEMERARI A.: *L'analisi con le amine simpatico-mimetiche nella diagnostica psichiatrica d'urgenza*. Arch. Neur. Psicol. Psich. 13: 509, 1952.

(5) GIBERTI F.: *La Weckanalisi. Metodo farmacodinamico di esplorazione psicotapologica rapida*. Sist. Nervoso 6: 289, 1954.

(6) STOLL W. A.: *Lysergsäureäthylamid, ein Phantasticum aus dem Mutterkorngruppe*. Schweiz. Arch. Neur. Psychiat. 60: 279, 1947.

(7) BELSANTI R.: *Modificazioni neuropsicobiologiche indotte da LSD in schizofrenici e in frenastenici*. Acta Neurol. 7: 340, 1951.

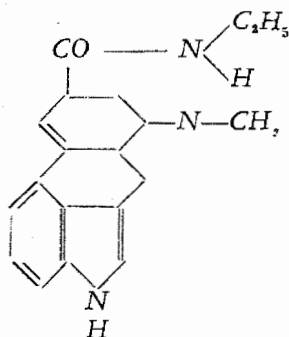
(8) ARNOLD O. H. e HOFF H.: *Untersuchungen über die Wirkungsweise von LSD*. Wien. Z. Nervenhk. 6: 129, 1953.

(9) HOFFER A., OSMOND H. e SMYTHIES J.: J. Ment. Sci. 100: 418, 1954.

inquadrato la sintomatologia prodotta dall' LSD nel quadro delle psicosi esogene tossiche di BONHOEFFER (¹⁰); altri ancora hanno posto un'analogia con quel gruppo di sintomi oniroidi a coscienza conservata ma crepuscolare, con stati allucinosici e sognanti, inquadrabili nell' « Oneiroide Erlebnisform » di MAYER-GROSS (¹¹). Si è parlato di farmaco appartenente al gruppo dei « fantastici », secondo altri al gruppo degli « psicotici ». La letteratura sull' LSD è già molto numerosa; anche noi in collaborazione col dott. RAVETTA, ci siamo occupati e ci stiamo ancora occupando dell'argomento, studiando gli effetti di tale farmaco sulla sintomatologia psichica di schizofrenici, e ci siamo convinti del suo profondo interesse teorico (¹²).

* * *

Recentemente è stato studiato un altro derivato della segale cornuta, la *monoetilamide dell'acido lisergico* (LAE 32 - Sandoz), che si differenzia dall' LSD per il fatto che invece di due gruppi etilici ne possiede soltanto uno. Essa ha la seguente formula di struttura:



I lavori sperimentali e clinici su tale sostanza sono ancora assai pochi; se ne è occupato particolarmente SOLMS, della clinica psichiatrica di Basilea (^{13,14,15}). Egli

(¹⁰) BLICKENSTORFER E.: Zum ätiologischen Problem der Psychosen von acuten exogenen Reaktionstypus: LSD im psychisch wirksamer toxischer Spurenstoff. Arch. Psychiat. u. Z. Neur. 188: 226, 1952.

(¹¹) GAMNA G., BONFANTE B. e VILLATA E.: Autoesperienze con LSD. Rass. Studi Psych. 43: 979, 1954.

(¹²) CALLIERI B. e RAVETTA M.: Effetti della dietilamide dell'acido lisergico sulla sintomatologia psichica di schizofrenici. Rass. Studi Psych. 44: fasc. I, 1955.

(¹³) SOLMS H.: Lysergsäure-äthylamid (LAE), ein neues stark sedativ wirkendes Psychotikum aus dem Mutterkorn. Schweiz. med. Wschr. 83: 836, 1953.

(¹⁴) SOLMS H.: Psychoses provoquées artificiellement (leur importance dans les recherches récentes sur la schizophrénie). Med. & Hyg. 12: 51, 1954.

(¹⁵) SOLMS H.: Lysergsäure-monoäthylamid (LAE), ein neuartiges Psychotikum mit « sedativer » Wirkung aus dem Mutterkorn. Schweiz. Arch. Neur. Psychiatr. 73: 440, 1954.

ha somministrato ad otto soggetti normali 0,5-0,75 mg di LAE, e nello studio dell'effetto del farmaco ha potuto distinguere due fasi: la prima, che dura circa un quarto d'ora, è costituita da « microsintomi senso-motori e neurovegetativi » e da malessere somatico: salivazione, sudorazione, secrezione lacrimale, atassia, iperreflessia degli osteotendinei, parestesie, alterazioni della sensibilità profonda, lievi alterazioni dello schema corporeo, senso di oppressione epigastrica, nausea, senso di vibrazione e di tensione nei muscoli. La seconda fase, che dura da un'ora a due ore e mezzo, costituirebbe la vera e propria psicosi. Si istituisce repentinamente con l'improvvisa scomparsa delle psichestesie suddette e con l'insorgenza di modificazioni della personalità. Il quadro psicopatologico è costituito, a differenza da quello sopra accennato dell' LSD, *da marcata debolezza nella sfera istintiva e volitiva, evidente apatia, completa indifferenza, ottusità stuporosa e vuoto del pensiero; la coscienza è conservata, anche se lievemente obnubilata, e l'autocritica è quasi sempre mantenuta.* È molto difficile mantenere la conversazione con i soggetti sottoposti all'azione della LAE, sia per la loro bradifrenia che per la loro apatia. Interessante è il fatto che i disturbi sensoriali sono appena accennati e che l'apparato intellettuale si dimostra potenzialmente intatto. Al centro della sintomatologia (e questo è il fatto che rende a noi molto interessante lo studio degli effetti psicopatologici di tale droga) vi sono di regola i *disturbi dell'io*, con fenomeni di depersonalizzazione, con alterazioni dello schema corporeo, perdita di contatto con l'ambiente, derealizzazione (depersonalizzazione allopsichica): ma il sintomo fondamentale prodotto dalla LAE resta l'adinamia.

Se il dosaggio è maggiore e massimo (si arriva fino a due milligrammi), si può ottenere una sindrome allucinosica costituita prevalentemente da illusioni e pseudoallucinazioni ottiche, in ogni caso mai così marcate e impressionanti come è invece il caso dell' LSD.

Gli effetti postumi consisterebbero in ipersonnia, stanchezza, difficoltà di concentrazione e debolezza di memoria per alcuni giorni.

Non sono state finora osservate modificazioni patologiche a carico del quadro morfologico del sangue, della glicemia, e dei principali tests di funzionalità epatica; però il materiale esaminato è ancora troppo scarso per permettere conclusioni definitive in proposito.

Lo studio elettroencefalografico comparato dell'adinamia da LAE e del sonno barbiturico ha dimostrato profonde differenze: nel caso della LAE si ha un rafforzamento della sincronizzazione del ritmo alfa, cioè un segno elettrico di distensione, mentre con l'iniezione di Somnifen si ha il tipico quadro elettroencefalografico del sonno (*vedi figura*). Criticamente parlando, le modificazioni elettroencefalografiche possono essere considerate come il rafforzamento di quelle caratteristiche elettrocerebrali costituzionali e reattive, le quali sono già peculiari per quella data persona nello stato normale.

Tali constatazioni hanno permesso di prendere in considerazione la possibilità di una « lobotomia chimica » temporanea e reversibile, considerando la LAE un forte

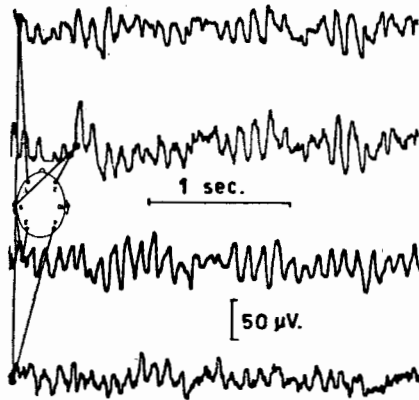


Fig. 1. — Soggetto di 32 a., sano, in stato normale di veglia. EEG normale.

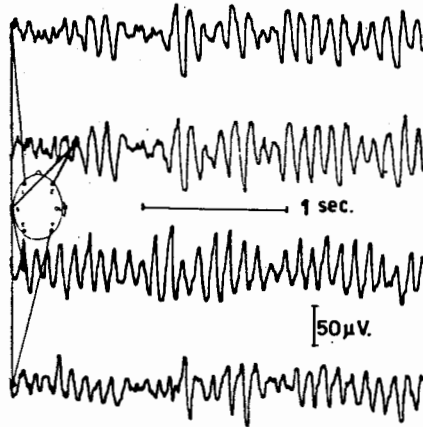


Fig. 2. — Id., 70' dopo iniezione di 1,0 mg di LAE: stato psichico di completa apatia, abulia, con lieve senso di depersonalizzazione. EEG: intensificazione della sincronizzazione del ritmo α : segni elettrocerebrali di « distensione ».

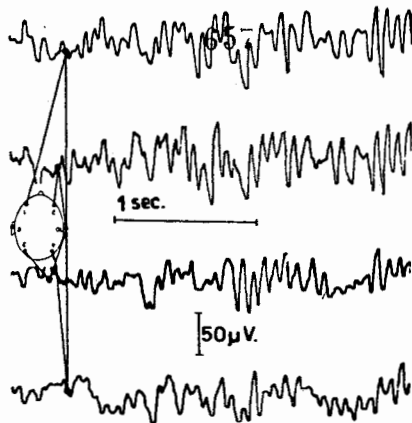


Fig. 3. — Id., 68' dopo iniezione di Somnifen. Tipico EEG del sonno (da SOLMS: Schw. med. Wschr. 83: 356, 1953).

sedativo e un sostitutivo degli ipnotici, negli schizofrenici cronici e negli oligofrenici. Contrariamente a quanto accade con l' LSD (siamo molto scettici circa i risultati psicoterapeutici comunicati da SAVAGE e da SANDISON e coll.), la LAE sembrerebbe quindi aprire nuove possibilità di trattamento. SOLMS ha somministrato il farmaco a un gruppo di 20 pazienti cronici per parecchi mesi in dose di 0,5-0,4 mg *per os*, da uno a tre volte al giorno. Ha così potuto osservare che i segni obbiettivi neurovegetativi della fase iniziale erano presenti nella stessa intensità come nel gruppo normale; anche negli schizofrenici e negli oligofrenici il sintomo principale restava l'adinamia e lo stato stuporoso. La sindrome allucinosica osservata nei normali con iperdosaggi non è invece stata riscontrata nei pazienti; anzi negli stati di eccitamento allucinatorio il farmaco ha indotto una diminuzione dell'intensità delle allucinazioni, agendo così in senso sedativo. I fenomeni consecutivi sono stati meno marcati nel gruppo sano di controllo. In stato paranoide allucinatorio di eccitamento il farmaco è stato iniettato per via sottocutanea in dosi da 0,5 a 1 mg, inducendo un periodo di calma per 1-4 ore. In generale si è avuto l'impressione che le allucinazioni restino le stesse ma perdano di intensità. Interesserebbe sapere se il paziente, divenuto apatico a causa del medicamento, divenga indifferente ai suoi fenomeni psicosensoriali, o se siano invece questi a farsi meno evidenti.

Questa « calma crepuscolare » non avrebbe determinato alterazioni urinarie ed ematiche; negli stati gravi di eccitamento il dosaggio medio si è rivelato insufficiente, e l'innalzamento della dose ha provocato fenomeni d'intolleranza (nausea, vomito, scialorrea e lacrimazione).

La LAE come mezzo di addormentamento ha risposto bene (meno, tuttavia, del Largactil), sia per via sottocutanea che per *os*, in schizofrenici cronici ed oligofrenici con irrequietudine notturna, sia sola, sia aggiunta ai soliti sedativi. Sembra che la sua azione non possa essere paragonata a quella di un ipnotico, ma si svolga fisiologicamente, facilitando l'atteggiamento trofotropo del vegetativo.

Indubbio è l'interesse di questo medicamento sia dal punto di vista psicopatologico (ricordiamo la problematica sperimentale dello stupore catatonico e la questione delle specificità delle psicosindromi da farmaci psicomimetici), sia dal punto di vista dall'impiego terapeutico. La LAE, come l' LSD, è caratterizzata, quasi specificamente, dalla costanza e dall'intensità dei fenomeni di depersonalizzazione; mentre nell' LSD predominano i disturbi psicosensoriali ed un'accentuazione generale della sfera istintiva con fenomeni di disinibizione (dove l'interesse per l'analisi psicopatologica), nella LAE sta in primo piano un quadro catatoniforme-stuporoso, del tipo adinamico. È proprio questo il fatto di interesse terapeutico, perchè si presenta anche negli schizofrenici. La probabile indifferenza che il paziente assume di fronte ai propri disturbi psicosensoriali ha fatto parlare di una reversibile « lobotomia chimica ». Tuttavia in una più recente comunicazione⁽¹⁵⁾ SOLMS riferisce che BATTEGAY, sempre nella clinica psichiatrica di Basilea, ha potuto dimostrare in 35 pazienti la rapida insorgenza dell'assuefazione al farmaco (in media già dopo 5 giorni); sem-

brerebbe però che la sinergia di potenziamento con gli ipnotici non sia soggetta a tale rapida assuefazione.

Altro problema, oggi appena accennato eppure di fondamentale importanza teorica, è quello del punto di attacco e del meccanismo di azione della LAE. Come hanno dimostrato ricercatori svizzeri (¹⁶), il farmaco determina nel topo ballerino un' inibizione degli automatismi rotatori; non si tratterebbe però di un effetto sedativo del solito tipo degli ipnotici, ma di un' inibizione, « condizionata in via eccitatoria », dello svolgersi del movimento. La psicosindrome prodotta dalla LAE è analoga in parecchi punti a quelle sindromi descritte da STAEHELIN, STERTZ, STOERRING come appartenenti alla diencefalosi e alle sindromi mesencefaliche (¹⁷); Staehelin ha parlato di un disturbo dell'energetica psichica, come accade ad es. nella demenza sottocorticale. Ma è noto che a questo proposito i pareri non sono affatto concordi, e abbiamo motivi sufficienti per dubitare che a base della psicosi da LAE vi sia non un danno cerebrale localizzato, ma una lesione diffusa a tutto l'encefalo (¹⁸). Per ora queste considerazioni sfuggono ad ogni possibilità di dimostrazione.

Dott. BRUNO CALLIERI
Clin. Neuropsichiatria - Roma

(¹⁶) ROTHLIN E. e CERLETTI A.: *Über einige pharmakologische Untersuchungen an Mäusen mit congenitaler Drehsucht*. *Helv. physiol. Acta* 10: 319, 1952.

(¹⁷) ROTHLIN E.: *Die zentralnervösen Wirkung von Heilmitteln*. Stuttgart, Thieme, 1954.

(¹⁸) WALTHER-BÜEL H.: *Über Pharmakopsychiatrie*. *Schweiz. med. Wschr.* 83: 483, 1953.