

ACTA NEUROLOGICA

DIRETTORI

V. M. BUSCAINO (Napoli)

V. LONGO (Siena) C. PERO (Catania)

REDATTORE CAPO

A. RUBINO (Napoli)

ANNO XI - 1956



N A P O L I

CLINICA DELLE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO - UNIVERSITA'

MODIFICAZIONI ELETTROENCEFALOGRAFICHE PROVOCATE DALLA LSD NELL'UOMO (*)

DIEGO DE CARO

Fra le manifestazioni prodotte dalla dietilamide dell'acido lisergico (LSD) sembrano più evidenti e costanti i disturbi a carico della sfera psicosensoriale: alterazione della percezione di forma e di spazio, illusioni di movimento, audizione colorata, percezione di quadri plastici, chiare allucinazioni psicosensoriali, ecc. Per questo mi è apparso di evidente interesse esaminare dal punto di vista elettroencefalografico alcuni soggetti sotto l'azione della LSD, essendo notoriamente l'attività elettrica corticale, registrabile mediante la EEG, spiccatamente influenzabile dalle modificazioni che avvengono nella sfera psicosensoriale.

I dati forniti dalla letteratura su questo argomento sono tuttavia molto scarsi e non del tutto concordanti, a parte il fatto che alcuni di essi, per essere dedotti da esperimenti su animali trattati generalmente con dosi altissime e tossiche della sostanza, sono poco utilizzabili per un termine di paragone con i fenomeni osservati nell'uomo.

Ricorderò i reperti E.E.G. ottenuti negli esperimenti su animali (DELAY ed altri, 1953; BUSCAINO G. A. e FRONGIA, 1954), ai quali non posso che accennare in questa sede. Più indicativi sebbene molto scarsi sono i risultati ottenuti dopo somministrazione della LSD nell'uomo da DE SHON, RINKEL e SOLOMON (1952) con dosi da 20 a 90 gamma di sostanza. Più recentemente GASTAUT, FERRER e CASTELLES (1953) somministrando *per os* in soggetti normali da 40 a 60 gamma della LSD riscontrarono un netto aumento di frequenza del ritmo *alfa*, che appariva anche meno ampio e meno continuo; inoltre notarono una maggiore ampiezza del ritmo *beta* centrale.

All'opposto di questi reperti positivi, in altre esperienze di E.E.G., i tracciati dopo somministrazione della LSD non presentarono modificazioni apprezzabili. In alcune esperienze eseguite con soggetti volontari da GAMNA ed altri (1953) il tracciato E.E.G. registrato in un solo caso non presentava alterazioni di alcun genere. Parimenti nei sei soggetti studiati da FORRER e GOLDNER dopo somministrazione *per os* di 2 gamma/Kg di LSD non vennero registrate modificazioni elettroencefalografiche.

Sembra superfluo rilevare la scarsa concordanza dei dati che risultano dalle esperienze alle quali si è accennato che, fra l'altro, sono quanto mai scarse ed incomplete; ma l'innegabile interesse che offre lo studio di questa sostanza, sia dal punto di vista clinico che biologico ed elettroencefalografico

(*) Comunicazione alla Soc. ital. di neurologia, sez. Sarda. Riunione del 4 giugno, 1955. Cagliari.

mi ha indotto ad intraprendere una serie di ricerche su soggetti normali e psicopatici, trattati con la LSD in differenti dosi, anche associandola ad altre sostanze, allo scopo di esaminare comparativamente i risultati ottenuti nell'esame clinico, psicopatologico, biologico ed elettroencefalografico. Nella presente comunicazione vengono rese note alcune particolari modificazioni elettroencefalografiche osservate in soggetti psicopatici trattati con LSD.

* * *

Per la registrazione E.E.G. mi sono servito dell'apparecchio Alvar-Reega a sei canali dell'Ospedale psichtr. di Cagliari. Devo precisare che essendo necessario per ricerche del genere prolungare le registrazioni per varie ore, l'esperienza mi ha consigliato di sostituire alla nota cuffia, con elettrodi a bottone, elettrodi d'argento applicati con la pasta alla bentonite (secondo la formula di GIBBS e GIBBS), e quindi fissati al cuoio capelluto con il collodio. L'esperienza inoltre mi ha consigliato di coprire e fissare, in modo semplice e pratico, i due elettrodi occipitali con un lungo cerotto riportato avanti agli orecchi: con questo accorgimento molto semplice gli elettrodi restano in perfetta posizione per molte ore, i soggetti possono comodamente poggiare il capo sul cuscino e muoverlo sui lati, le resistenze restano invariate per registrazioni anche lunghissime, e non si hanno potenziali parassiti da cattivo contatto degli elettrodi.

RISULTATI

Riassumerò i risultati di una prima serie di ricerche, riservandomi di far conoscere i risultati di altre ricerche in un lavoro dettagliato sull'argomento.

Ho somministrato la LSD, fornita gentilmente dalla casa Sandoz di Basilea, sempre per iniezione sottocutanea, a dosi variabili da 50 a 200 gamma; in alcune esperienze la LSD è stata associata ad altre sostanze, come sarà precisato nelle singole descrizioni dei tracciati. Le ricerche presenti si riferiscono ad esperimenti eseguiti su cinque soggetti schizofrenici giovani: forme lievi o in periodo di notevole remissione in seguito a terapie varie.

Ho preso in esame i casi che presentavano un tracciato E.E.G., eseguito prima della somministrazione della LSD, costituito da un ritmo fondamentale *alfa* bene evidente.

Come si può rilevare dai tracciati fondamentali riportati (figg. 1, 3, 5, 8), nei casi presi in esame era presente un ritmo di 9-10 c/s molto evidente, come di regola, nelle derivazioni occipitali. In questi tracciati di base era pure spesso bene evidente nelle derivazioni frontali un secondo ritmo più frequente, 20-25 c/s, di minore ampiezza, con tutti i caratteri del ritmo *beta*. La reazione di arresto in tutti i casi esaminati era pronta e netta. Nei casi corrispondenti alle figg. 3 e 5 il ritmo *alfa* occipitale era di maggiore ampiezza superando i 50 microV. In tutti i tracciati inoltre il ritmo di base *alfa* era abbastanza evidente anche nelle derivazioni temporo-parietali e nel caso corrispondente alla fig. 3 era evidentissimo anche nelle derivazioni frontali. In tutti i casi esaminati i tracciati erano simmetrici in ambo i lati.

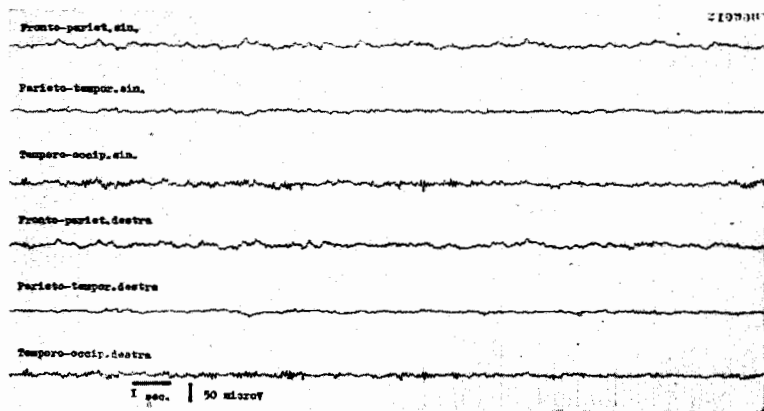


FIG. 1. — M.S. — Tracciato base. Ritmo *alfa* occipitale bene costituito, costante e simmetrico; ritmo *beta* frontale.

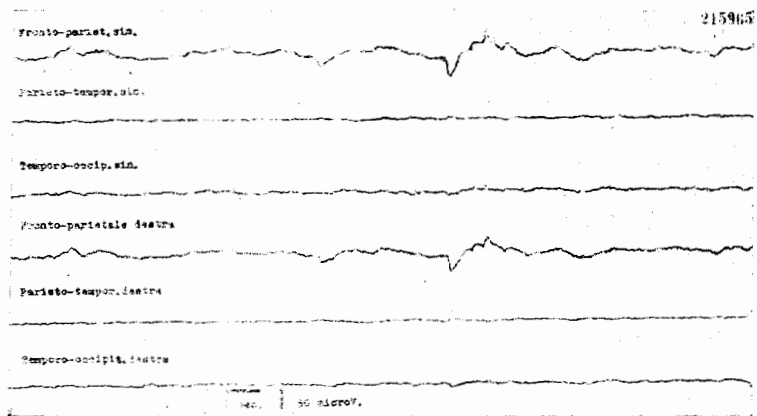


FIG. 2. — M.S. — Dopo una iniezione endom. di 100 gamma di LSD, a distanza di 1 h. Il ritmo *alfa* è completamente scomparso da tutte le derivazioni, e sostituito da un ritmo rapido *beta* che si distingue a stento con la comune amplificazione (n. 4).

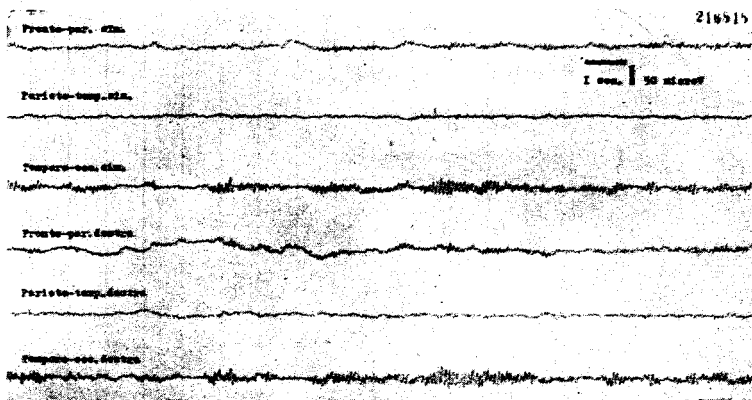


FIG. 3. — M.P. . Tracciato base. Ritmo *alfa* presente in tutte le derivazioni; nelle deriv. occipitali è molto ampio, oltre a 50 microV.

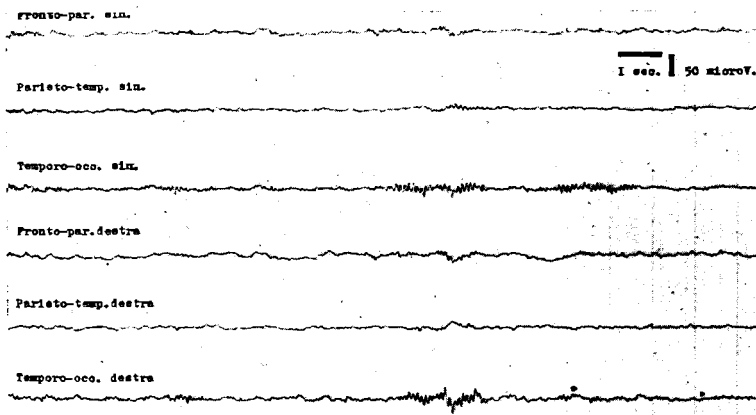


FIG. 4. — M.P. . Dopo un'iniezione endom. di 100 gamma di LSD, a distanza di 45'. Il ritmo *alfa* è nettamente ridotto d'ampiezza, per lunghi tratti è sostituito da un ritmo di tipo *beta*.

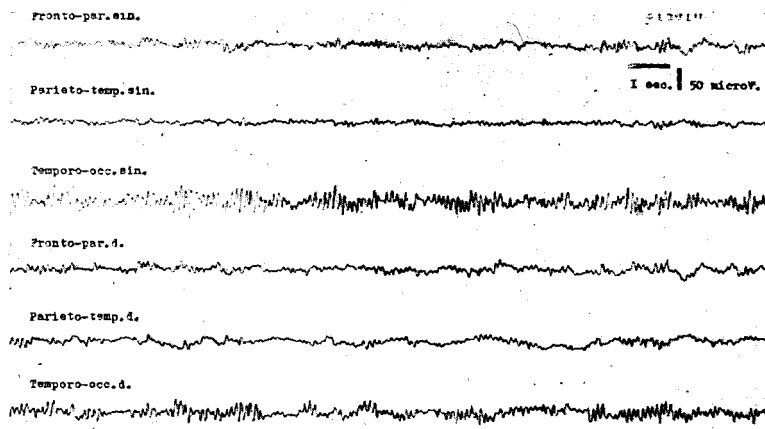


FIG. 5. — B.A. - Tracciato base. Ritmo fondamentale *alfa* evidente in tutte le derivazioni, continuo e simmetrico; nelle derivazioni occipitali è di ampiezza talora superiore ai 50 microV.

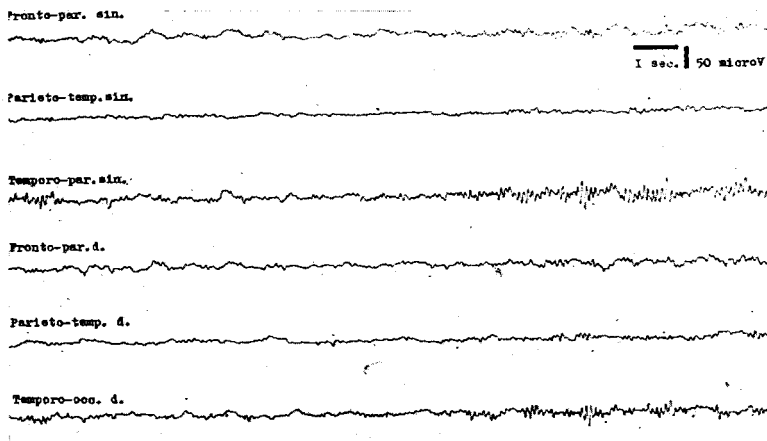


FIG. 6. — B.A. - Dopo un'iniezione di 100 gamma di LSD, a distanza di 50'. Il ritmo *alfa* è scomparso in FP e PT. Nelle derivazioni occipitali il ritmo *alfa* si interrompe bruscamente, sostituito da un ritmo rapido di tipo *beta*, come nella reazione di arresto. Registrazione ad occhi chiusi, senza stimoli di alcun genere.

MODIFICAZIONI EEC DA LSD NELL'UOMO

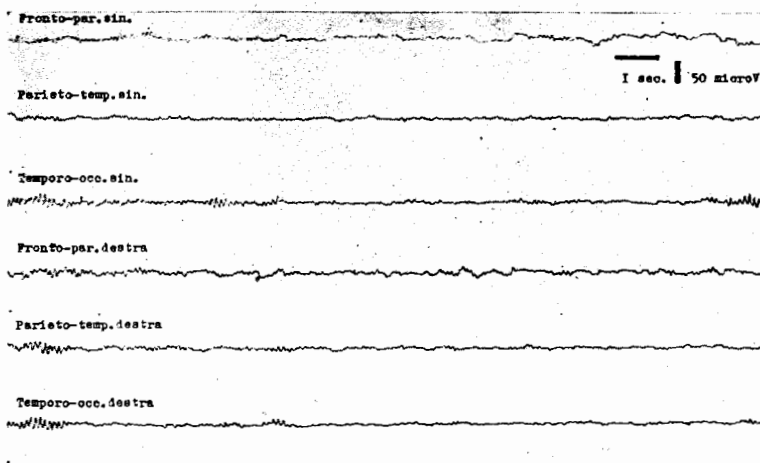


FIG. 7. — B.A. - Come sopra, dopo una 2^a iniezione di 100 gamma di LSD; a distanza di 1 h. Il ritmo *alfa* scompare, come nelle prove precedenti, per lunghissimi tratti. Registrazione sempre ad occhi chiusi.

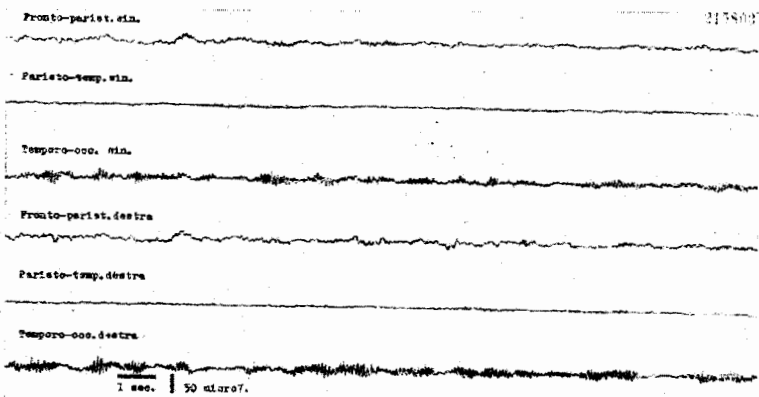


FIG. 8. — C.M. - Tracciato base. Ritmo *alfa* bene evidente nelle derivazioni occipitali, continuo e simmetrico.

Iniettati 100 gamma di LSD, via sottocutanea, il tracciato si mantiene inalterato per un periodo fra i 10' ed i 15'; quindi il ritmo *alfa* comincia a ridursi d'ampiezza pur mantenendo la stessa frequenza o gli stessi aspetti generali. Verso i 40' nelle derivazioni occipitali il ritmo *alfa* diventa discontinuo ed appare in forma di brevi treni di onde, di modesta ampiezza, separati da sempre più lunghi periodi dominati da onde della frequenza di 20-25 c/s, con i caratteri delle onde *beta* (figg. 4, 6, 9).

I treni di onde *alfa* si fanno sempre meno frequenti ed i tracciati presentano il tipico aspetto delle registrazioni ottenute, specie nelle derivazioni occipitali, durante la comune reazione di arresto: senza stimoli sensoriali di alcun genere, almeno apprezzabili all'osservatore, e con gli occhi rigorosamente chiusi, il ritmo a 10 c/s si interrompe bruscamente, come se il soggetto aprisse gli occhi o eseguisse un calcolo, e viene sostituito da un ritmo più rapido che ha tutti i caratteri del ritmo *beta*, e che si mantiene sempre più a lungo. Le figg. 6 e 9 sembrano riprodurre esattamente delle registrazioni ottenute durante le prove di arresto, particolarmente nella fig. 6 sembra che il ritmo *alfa* sia comparso di nuovo al comando di chiudere gli occhi.

Dopo circa 1 h dall'iniezione della LSD il ritmo *alfa* non è più visibile nemmeno nelle derivazioni occipitali (figg. 2, 10); ma tutti i potenziali corticali sono così ridotti che non è facile rilevare chiaramente un ritmo fondamentale mantenendo la abituale amplificazione (n. 4).

In uno dei casi esaminati, il soggetto ha ricevuto la LSD in tre sedute a distanze di 1 giorno, la prima volta 100 gamma e le altre due volte 150 gamma ciascuna: i tracciati ottenuti sono pressochè analoghi.

Il tracciato base di questo soggetto presenta un ritmo fondamentale *alfa* molto sviluppato nelle due derivazioni occipitali, ove si osservano fusi di onde della frequenza costante di 10 c/s, dell'ampiezza sui 50-60 microV. Il ritmo *alfa* è evidente pure nelle derivazioni anteriori e nelle parieto-temporali, in queste ultime di ridottissimo voltaggio; presente e pronta la reazione di arresto (fig. 8). In alcune registrazioni è evidente inoltre nelle derivazioni frontali un secondo ritmo molto frequente 20-30 c/s a bassissimo voltaggio, inscritto nel ritmo più lento di tipo *alfa*.

Iniettato 100 gamma di LSD alle ore 18, dopo 10' i fusi di onde *alfa* appaiono senz'altro meno ampi e meno continui: essi sono separati da sempre più lunghi tratti di un ritmo più frequente che si distingue a stento con la normale amplificazione. Alle 18,45 il ritmo *alfa* si comporta nelle derivazioni occipitali come nella reazione di arresto (fig. 9); dopo circa 1 h e 30' il ritmo *alfa* è completamente scomparso in tutte le derivazioni, per lunghi tratti (fig. 10).

I tracciati, uno dei quali è riportato come esempio nella fig. 10 e che sono ripresi con occhi permanentemente chiusi, presentano in tutte le derivazioni potenziali tipicamente desincronizzati, quali si hanno durante la reazione di arresto, con un ritmo fondamentale molto frequente e di minima ampiezza appena percettibile alla normale amplificazione (amplif. 4), tanto che appaiono fortemente appiattiti. Ma se si porta la amplificazione al n. 5 risulta chiaro che il tracciato non è affatto appiattito. Infatti il tracciato della fig. 11 (amplif. 5) mostra chiaramente l'esistenza di un ritmo fondamentale costante, evidente in tutte le derivazioni e specie in quelle occipitali, della

-MODIFICAZIONI EEG DA LSD NELL'UOMO

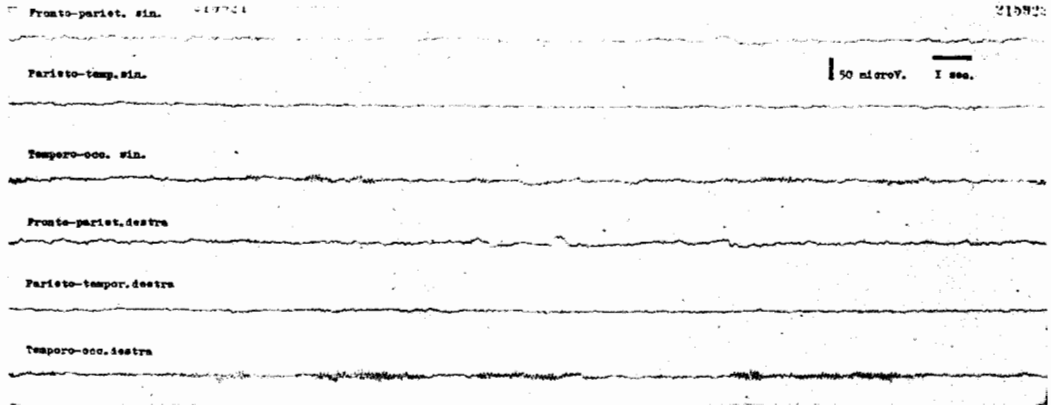


FIG. 9. — C.M. - Dopo una iniezione endom. di 100 gamma di LSD, a distanza di 45'. Nelle derivazioni occipitali il ritmo *alfa* appare discontinuo, come se intervenisse continuamente la reazione di arresto.

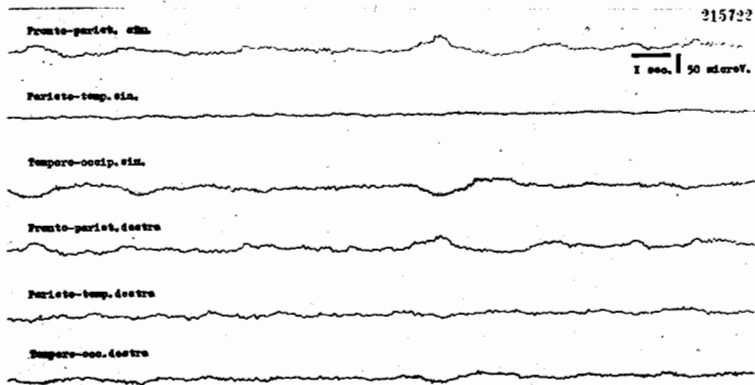


FIG. 10. — C.M. - Come sopra, dopo 1 h e 30'; il ritmo *alfa* è scomparso e sostituito da un ritmo *beta* in tutte le derivazioni (amplif. 4).

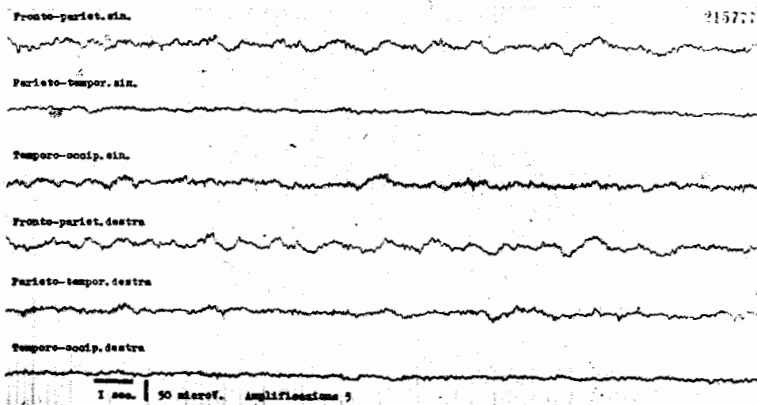


FIG. 11. — C.M. - Come sopra, amplificazione 5. E' evidente che il tracciato non è appiattito bensì costituito da onde della frequenza di 25 c/s, di piccolissima ampiezza.

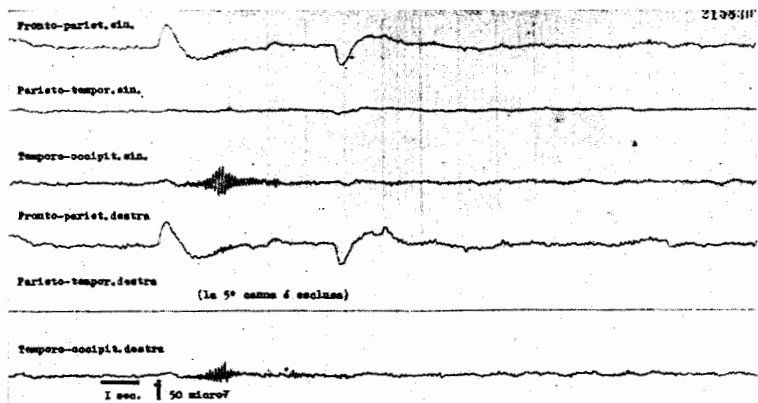


FIG. 12. — C.M. - Soggetto della fig. precedente; tracciato base fig. 8. Tracciato dopo una iniezione di 150 gamma di LSD, a distanza di 45'. Il ritmo alfa è assente in tutte le derivazioni. Da rilevare la presenza nelle derivazioni occipitali di rari fusi di onde della frequenza di 15-20 c/s.

frequenza di 25-30 c/s, ampiezza di pochi microV. Questo ritmo che ha i caratteri del ritmo *beta* è iscritto in un secondo ritmo più lento e più ampio, della frequenza di 4-5 c/s, molto evidente nelle derivazioni frontali. Con amplificazione 5 si rendono evidenti ancora dei rari gruppi di onde *alfa* isolate nel ritmo *beta*, di minimo voltaggio ma sempre della frequenza di 9-10 c/s.

Somministrando allo stesso soggetto, sempre per via intramuscolare, 150 gamma di LSD, i tracciati eseguiti in un giorno successivo a quello della prima esperienza presentano le stesse caratteristiche dei precedenti, con una certa variazione nella successione cronologica dei vari tipi di frequenze. Iniziato l'esperimento con 150 gamma di LSD alle ore 18,45 dopo 45' il ritmo *alfa* appare nettamente ridotto di ampiezza, e dopo 1 h 30' scompare in tutte le derivazioni per lunghissimi tratti (fig. 12). In questa registrazione il tracciato fondamentale è costituito, come nelle esperienze precedenti, da un ritmo rapido, di piccola ampiezza, che ha i caratteri del ritmo *beta*, nel quale compaiono rarissimi fusi di onde fino a 70 microV., della frequenza di 15-20 c/s.

Una terza prova è stata ripetuta con lo stesso soggetto, sempre con 150 gamma di LSD in un giorno differente. Iniziato l'esperimento alle ore 16, il ritmo di base *alfa* si mantiene questa volta immodificato per un lungo periodo di tempo, e solo dopo 2 h comincia a presentare le modificazioni osservate nelle esperienze precedenti: riduzione di ampiezza. La fig. 13 mostra un tracciato preso oltre 2 h dalla iniezione: in esso sono ancora presenti gruppi di onde della frequenza di 10 c/s, meno ampie delle onde *alfa* del tracciato base, separate da lunghi tratti nei quali è presente un ritmo *beta*. Solo dopo 3 h il tracciato assume le caratteristiche di « desincronizzazione » osservate nelle esperienze precedenti in un tempo molto più breve (fig. 14).

Dai risultati di questi primi esperimenti che ho riferito risulta evidente che in tutti e cinque i soggetti la LSD, alla dose di 100-150 gamma, ha modificato i potenziali elettrici corticali rilevabili mediante la E.E.G., producendo rapidamente la scomparsa dei ritmi da riposo e la sostituzione di questi con ritmi rapidi, di piccola ampiezza, che hanno il carattere del ritmo *beta*. Dall'esame dei tracciati, dei quali si sono mostrati alcuni fra i più tipici, si può rilevare che il ritmo *alfa* viene sostituito dal ritmo *beta* con tali aspetti che può parlarsi di una vera « desincronizzazione » dei potenziali corticali di riposo, come se la LSD producesse un fenomeno analogo a quello che avviene durante la comune reazione di arresto. Tale « desincronizzazione » provocata dalla LSD è più o meno pronta, in genere è completa entro 1-2 ore, è poco influenzabile dalla quantità della sostanza iniettata, comunque è costante.

Gli effetti elettroencefalografici da me osservati coincidono, almeno in parte, con quelli osservati da altri AA. che hanno osservato modificazioni dei potenziali corticali in seguito a somministrazione di LSD. DELAY, LHERMITTE e VERDAUX hanno osservato l'appiattimento progressivo del tracciato; BUSCAINO e FRONCIA hanno rilevato, nella intossicazione cronica sperimentale, riduzione dell'attività *alfa* e comparsa di frequenze rapide sui 25 c/s, a bassissimo voltaggio; GASTAUT ha osservato nell'uomo l'aumento di frequenza del ritmo *alfa*, « che appariva a volte meno ampio e meno continuo ». A me pare però che la trasformazione del ritmo *alfa* sia più profonda e più specifica fino ad

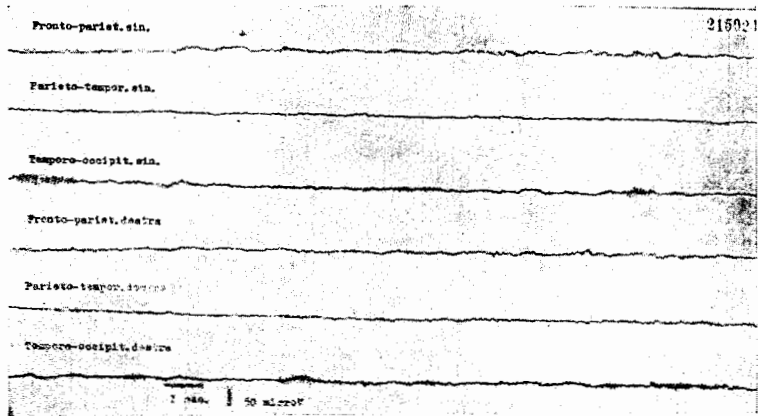


FIG. 13. — C.M. - Soggetto della fig. precedente; tracciato base fig. 8. Esperienza eseguita sempre con 150 gamma di LSD, in un giorno differente; registrazione dopo 2 h dall'iniezione. Malgrado il lungo periodo intercorso, sono ancora presenti gruppi di onde della frequenza di 10 c/s, di modesta ampiezza, separate da lunghi tratti dominati da un ritmo più rapido e di minima ampiezza.

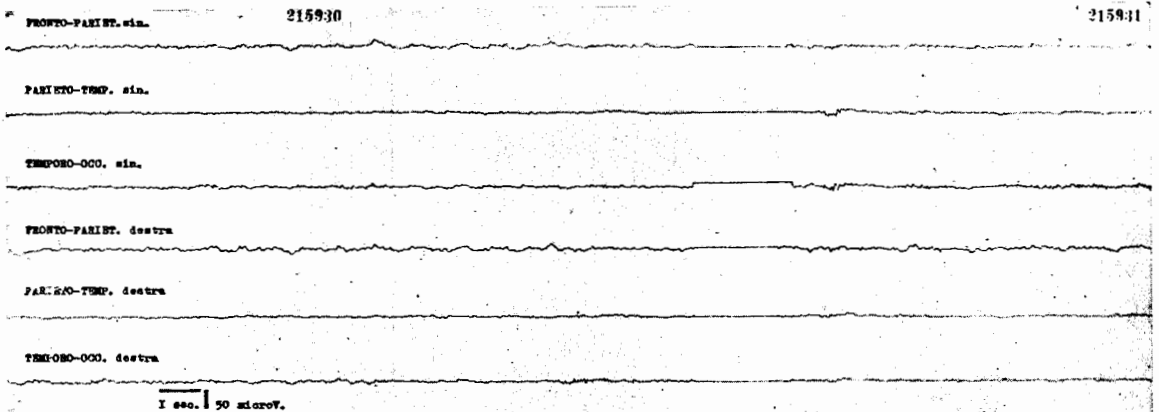


FIG. 14. — C.M. - Esperienza della fig. precedente; registrazione dopo 3 h dalla iniezione di 150 gamma di LSD. Il ritmo *alfa* è scomparso da tutte le derivazioni molto più tardi che nelle esperienze precedenti.

assumere, come ho detto, gli aspetti di una vera desincronizzazione dei potenziali di riposo.

Gli effetti elettroencefalografici della LSD che ho rilevato nei miei soggetti coincidono con gli effetti psicopatologici riscontrati dai vari AA. in seguito all'assunzione di questa sostanza. Infatti mentre gli effetti clinici della LSD sono l'espressione, in ultima analisi, di una generale attivazione dei processi psicosensoriali, con aumento e trasformazione dell'attività percettiva, e « la più facile trasformazione delle idee in azione » (GASTAUT), i ritmi corticali registrati nelle mie esperienze sono appunto gli stessi che si osservano durante gli stati di più viva attività psicosensoriale (afferenze sensoriali, calcolo, ecc.).

Naturalmente è ben difficile dare una interpretazione fisiopatologica a queste modificazioni dei potenziali corticali, e più ancora tentare una indicazione sulla sede di attività della LSD. GASTAUT ritiene che gli effetti dell'acido lisergico siano l'espressione di una ipereccitabilità neuronica legata ad « un accorciamento del ciclo dell'attività neuronica »: questo fenomeno, da lui già dimostrato nei portatori di ritmi rapidi, diminuirebbe la fase refrattaria e farebbe passare un maggior numero di segnali. Da qui un eccesso di informazioni che il cervello trasforma in percezioni, idee ed azioni.

FORRER e GOLDNER che, come si è accennato, non hanno rilevato nei loro sei schizofrenici esaminati importanti modificazioni E.E.G. da LSD, ritengono che questa sostanza agisca inizialmente sulla corteccia, diminuendo la inibizione da questa esercitata sui centri sottocorticali, che vengono liberati: i barbiturici, che deprimono questi centri, producono la scomparsa delle manifestazioni psichiche da LSD.

Come si vede, le idee sul meccanismo di azione della LSD sono alquanto divergenti. Per quanto io posso desumere dalle mie ricerche elettroencefalografiche, a me pare importante richiamare l'attenzione sulla evidente « desincronizzazione » dei ritmi corticali, che nei casi da me tratti appare essere il fenomeno più appariscente e costante.

Per questo, tenendo presenti le acquisizioni ottenute sulla formazione reticolare ascendente secondo le ricerche di MAGOUN prima, e poi di MORRISON, DEMPSEY e MORUZZI, io sarei indotto a pensare che la LSD determini una attivazione di tutte le afferenze sensoriali che dalla corteccia giungono, assieme a quelle provenienti dalla periferia, sulla formazione reticolare mesencefalo-diencefalica, determinando dei ritmi da risveglio (« arousal reaction ») che sostituiscono, come ho dimostrato, i normali ritmi da riposo.

L'azione della LSD sarebbe a mio avviso in un certo modo antagonista a quella dei barbiturici e del largactil che producono, come è stato dimostrato, una depressione del tono della formazione reticolare e la comparsa di ritmi corticali da riposo e da sonno. Infatti altre esperienze che ho in corso, e che farò conoscere in un prossimo lavoro d'insieme sull'argomento, dimostrano come la LSD, interrompendo il sonno da largactil e da somnifen, produce quella « arousal reaction » che sostituisce ai ritmi corticali da riposo potenziali desincronizzati.

BIBLIOGRAFIA.

- BUSCAINO G. A. e FRONGIA N.: *Modificazioni biochimiche, elettroencefalografiche, istochimiche ed istopatologiche, in cani, durante la intossicazione sperimentale acuta e cronica da dietilamide dell'acido lisergico.* « Acta neurol. », 7, p. 641, 1953.
- BUSCAINO V. M.: *Psichiatria sperimentale.* « *Ibd.* », 6, p. 507, 1951.
- CONDRAU G.: *Klinische Erfahrungen an Geisteskranken mit LSD.* « Acta psychtr. et neurol. scand. », 24, 9, 1949.
- DE CARO D.: *Effetti della reserpina sull'E.E.G. dei malati di mente.* « Lavoro neuropsichtr. », vol. 18, fasc. I, 1956.
- *Modificazioni dell'E.E.G. provocate nell'uomo dalla L.S.D. durante il sonno anestetico, ecc.* « *Ibd.* », vol. 18, fasc. II, 1956.
- DE GIACOMO U.: *Données biologiques sur l'action psychopharmacologique de la diéthylamide de l'acide lysergique.* Atti I° Congr. int. psichtr., Parigi, 1950.
- DELAY P., LHERMITTE F. e VERDAUX G.: *Modifications de l'électrocorticogramme du lapin par la diéthylamide de l'acide d-lysergique.* « Rev. neurol. », 86, 81, 1952.
- DE SHON J., RINKEL M. e SOLOMON H.: *Mental changes experimentally produced by LSD.* « Psychtr. quart. », 26, 33, 1942.
- FÖRRER G. e GOLDNER R.: *Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamid (LSD 25).* « Arch. neurol. psychtr. », 65, 581, 1951.
- RINKEL M., DE SHON, J. HYDE R. e SOLOMON H.: *Experimental schizophrenia-like symptoms.* « Amer. j. psychtr. », 108, 572, 1952.
- STOLL W. A.: *Lysergsäure-Diäthylamid, ein Phantasticum aus der Mutterkorngruppe.* « Schweiz. Arch. Neurol. u. Psychtr. », 60, I, 1947.