

ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES

1170

PREMIER CONGRÈS MONDIAL DE PSYCHIATRIE

PARIS 1950

III

ANATOMO-PHYSIOLOGIE
CÉRÉBRALE
ET
BIOLOGIE

COMPTES RENDUS DES SÉANCES

PUBLIÉS PAR

Henri EY, Secrétaire Général

ET

P. MARTY, Secrétaire de Rédaction



PARIS

HERMANN & C^{ie}, ÉDITEURS

6, Rue de la Sorbonne, 6

1952

BARUK, BIDERMAN y ALBANE han descubierto en 1932 la *catatonía experimental tuberculosa alérgica*. El papel de la alérgia que estos autores han subrayado, ha llegado a ser el punto de partida de realizaciones de meningitis tuberculosas alérgicas. En fin, BARUK, DAVID, RACINE y VALLANCIEN han estudiado otras catatonias experimentales hormonales, en especial la catatonía experimental hipofisaria.

CATATONIE TOXIQUE EXPÉRIMENTALE

UMBERTO DE GIACOMO (Lecce)

Les psychiatres doivent une grande reconnaissance aux chimistes pour l'essor que ceux-ci ont donné, bien que sans intention, à l'origine et au développement de nos connaissances concernant la reproduction transitoire, chez l'animal et chez l'homme, par le truchement de certains poisons, de la symptomatologie de la catatonie humaine.

De fait, c'est un chimiste strasbourgeois, SCHMIEDEBERG qui fit connaître en 1876, qu'une substance hypnotique, dérivée de l'acide carbamique et contenant donc un groupement aminé, l'éthyl-uréthane, provoquait la catalepsie, spécialement chez le lapin.

Une symptomatologie identique fut reproduite également chez l'homme lors de mes expériences personnelles, en 1934. Celles-ci ont par la suite été confirmées par MONDIO et PINO. Récemment, le professeur BALESTRIERI, de l'hôpital municipal de Brescia, observa chez un sujet jeune, qu'il traitait par des doses quotidiennes de 2 gr. d'éthyl-uréthane pour améliorer une leucémie myéloïde chronique, l'apparition d'un syndrome catatonique typique, qui persistait même un mois après la cessation du traitement.

En 1904, un autre chimiste, PETERS, découvrit l'action cataleptisante de la bulbocapnine, dont la formule structurale, semblable à celle de l'apomorphine, avait déjà été établie 2 ans auparavant par GADAMER.

Cette substance, toutefois, était déjà citée parmi les remèdes populaires contre les affections nerveuses les plus variées par Andréa MATTIOLI, un très vieux chimiste italien, dans un ouvrage imprimé à Nuremberg en 1526.

Mais, si tous les chimistes que je viens de nommer ont le mérite d'avoir éclairé quelque peu la question, auparavant fort obscure, de la signification morbide de la catatonie, la démonstration de la nature *toxique* de ce syndrome fut l'œuvre, bien connue, de BARUK et de DE JONG. Ces auteurs, s'inspirant de FROELICH et de MEYER, ont montré aussi la pluralité des substances qui, outre les sels de la bulbo-capnine, étaient capables de la produire.

Ces notions donc furent intégrées dans la doctrine générale de la schizophrénie, et pas seulement de sa forme catatonique. Mon Maître, le Professeur BUSCAÏNO, a soutenu cette doctrine depuis 1921. Il fut aussi le premier à affirmer que les poisons cataleptisants, dont la formule est connue, ont une structure moléculaire caractérisée par un ou plusieurs groupements aminés.

Quant à l'action de la bulbo-capnine, désormais classique, je ne veux ici que résumer les expériences que j'ai effectuées en 1930. Je fus encouragé par quelques observations mises en lumière par HENNER, concernant la reproduction d'une catatonie par ingestion ou injection de 300 à 500 mgr. de chlorhydrate de bulbo-capnine, doses considérées comme dangereuses par de JONG et BARUK. Je réussis toutefois à obtenir une magnifique catatonie chez l'homme en utilisant la substance en injections intraveineuses. Les effets les plus remarquables, qui toutefois ne durèrent pas plus d'une heure, furent observées en particulier chez les oligophrènes, peut-être en raison d'une tendance latente chez eux à la paratonie ou peut-être parce qu'ils se situent plus bas que l'homme normal sur l'échelle zoologique.

D'autre part, d'après les investigations concernant l'action du somnifène à petites doses, poursuivies par BUSCAÏNO avec ma collaboration, les schizophrènes montrèrent un léger accroissement de la catatonie, mais seulement ceux de ces malades qui présentaient ce symptôme à un degré plus ou moins patent.

Plus tard vinrent à notre connaissance les expériences et auto-expériences poursuivies au moyen de la muscaline, substance réellement schizogène chez l'homme, et dont le mérite de l'étude revient en Italie, spécialement à MORSELLI de Novare. C'est un fait connu que la mescaline produit chez l'homme une symptomatologie très différente de celle de la bulbo-capnine ;

elle produit en effet des hallucinations visuelles et une étrange déformation de la perception des formes. Toutefois cette substance peut expliquer chez l'animal, selon de JONG, une action cataleptisante.

En regard de ceci, BUSCAÏNO a démontré que la bulbocapnine appartient au groupe des « Löwe-ethylamines » (3), que la mescaline est une amine tout à fait typique (non cyclique) et que le somnifène est un mélange de deux sels barbituriques de la diéthylamine. Sur ce point particulier : la possession d'un groupe aminé, ces substances se trouvent ainsi rejoindre la plus ancienne substance cataleptisante connue, l'uréthane, ainsi que je l'ai rappelé au début de ce rapport.

Récemment en Italie, FAZIO et SACCHI ont réalisé chez l'animal (le chien), une catalepsie expérimentale par action directe de l'histamine, et cette catatonie, très transitoire, devient plus longue quand on utilise l'injection intra-citernale. Ils pensent que le mécanisme de la catalepsie doit être considéré avant tout comme une inhibition de l'acétylcholine au niveau des tissus nerveux. De fait, quelques substances, comme le calcium, qui active la cholinestérase, peuvent en même temps augmenter cette catalepsie.

Mes dernières investigations personnelles dans le champ de la psychiatrie expérimentale furent orientées vers l'étude neurologique et biologique de la diéthylamide de l'acide lysergique.

Cette action, découverte en avril 1943 par le Dr HOFMANN des laboratoires SANDOZ à Bâle, apparaît après simple ingestion de quantités absolument infinitésimales (50 ou 100 γ , c'est-à-dire des millièmes de milligrammes). Elle est déjà connue dans ses lignes générales par les travaux de STOLL, CONDRAU, BECKER, BUSCAÏNO.

Mais je décidai d'abord de déterminer si dans des conditions spéciales cette substance pouvait provoquer la catalepsie, comme la bulbocapnine, chez l'homme et non seulement chez le chien et le chat, comme STOLL l'avait rapidement noté dans son rapport.

A la même époque, j'ai étudié avec un de mes assistants, le Dr BELSANTI, les variations biologiques et spécialement électrolytiques, en fonction des variations neuropsychiques.

Dans ce but, je me suis servi de 12 malades (3 oligophrènes

et 9 schizophrènes non catatoniques) et j'ai employé des doses variées de 30 à 500 γ échelonnées sur 18 expériences. En ce qui concerne les doses, je dois tout de suite confirmer l'opinion de CONDRAU à savoir que les psychopathes sont très résistants à cette substance.

Toutefois en utilisant de préférence des doses importantes (300 à 500 γ) j'ai observé sur 5 malades, après une période d'excitation légère avec tendance au rire à tout propos, l'apparition d'un tableau de catatonie tout à fait semblable à celui que produit la bulbocapnine : visage inexpressif et figé, attitude penchée de la tête et du tronc, passivité musculaire allant jusqu'à la conservation d'attitudes très pénibles pendant longtemps, par exemple : la tête et le dos dressés au-dessus du plan du lit. On observe donc au niveau de la tête le signe de l'oreiller.

Cette catatonie apparaît pendant la première phase d'excitation et modifie à un certain moment le visage hilare du malade, comme un nuage passant sur un champ, le fixant alors dans l'expression de la stupeur.

J'ai en fait observé cette catatonie sur 5 des 12 malades : très exactement 3 schizophrènes et 2 oligophrènes. Elle a duré près de 2 heures.

Chez les autres sujets, l'effet se réduisit à un léger effet d'excitation psychomotrice.

A l'acmé de l'action, c'est-à-dire près d'une heure après l'administration du produit, on note généralement un léger accroissement du Potassium sanguin (10 fois sur 14), mais sans qu'il y ait de parallélisme réel avec une éventuelle catalepsie. Au contraire, la calcémie montre des variations plus faibles et moins univoques, et reste quelquefois inchangée.

En ce qui concerne le comportement du système neuro-végétatif, outre la question des variations électrolytiques, on observe aussi une légère diminution du tonus sympathique, le pouls se ralentit, la respiration, qui devient profonde également, la T. A. et la glycémie ont tendance à baisser.

Quant aux fonctions hépatiques, auxquelles de JONG et récemment BARUK, dans ses études sur la catatonie biliaire, attachent une importance primordiale pour la reproduction expérimentale de la catatonie, qui est conçue comme un sommeil partiel suivant une période de vaso-constriction cérébrale de nature

toxique, je n'en ai pas trouvé d'altérations appréciables lors de l'effet maximum de la diéthylamide de l'acide lysergique. Je pense toutefois qu'une méiopragie hépatique primitive a un rôle certain, mais non absolument nécessaire, dans la sensibilisation de l'organisme, ainsi que cela fut démontré pour la mescaline, à l'action caractéristique des substances cataleptisantes.

Il faut toutefois remarquer que sur 6 des 11 malades, la réaction de BUSCAÏNO dans l'urine, négative avant l'administration de la diéthylamide de l'acide lysergique devient positive pendant la journée qui suit l'administration de cette substance, cependant que sur 4 des 5 autres malades, la réaction était déjà positive avant l'expérience.

En bref, la découverte de la diéthylamide de l'acide lysergique doit être considéré comme une conquête nouvelle, qui a éclairé un peu plus le champ de la psychiatrie expérimentale, puisque cette substance peut conjuguer chez l'animal et l'homme les effets de la bulbocapnine à ceux de la mescaline en très petites doses et administrée uniquement par ingestion.

CONDRAU avait déjà écrit, avant même que l'action cataleptisante de cette substance ne fut démontrée, mais en se souvenant de la résistance des psychopathes à son égard (comme s'ils avaient été en quelque sorte mithridatisés) que l'on peut raisonnablement se demander, si les psychoses dissociatives ne sont pas produites par des substances qu'une affinité très stricte rapproche de la diéthylamide de l'acide lysergique.

Quoi qu'il en soit, nous sommes arrivés à une confirmation nouvelle de cette doctrine plus générale de l'auto-intoxication aminique considérée par BUSCAÏNO comme la base de l'interprétation du mécanisme somatique de la schizophrénie.

Enfin, je voudrais attirer brièvement l'attention sur le fait que lorsqu'on utilise de très petites doses de la diéthylamide de l'action lysergique, on observe seulement une excitation psychique à l'état pur, c'est-à-dire aucun phénomène dissociatif.

Ceci rappelle ce que l'on observe dans les confusions mentales primitives, car elles reproduisent depuis le début le même aspect, avant l'irruption dans le tableau morbide de véritables symptômes confusionnels. Ce comportement est plus caractéristique dans les psychoses confusionnelles de l'Atébryne. Elles

réalisent, en fait, une expérimentation fortuite à grande échelle parce que chez la plupart des malades, selon une étude systématique de Lo CASCIO (Rome) et selon nos propres expériences, la symptomatologie a cessé à ce premier stade et brusquement est revenu à un état normal.

C'est aussi ce que j'ai observé dans maints exemples de psychoses consécutives à une intolérance histaminique lors de l'utilisation de l'histamine comme anesthésique local dans le traitement des ischialgies.

Tous ces éléments cliniques auxquels se joignent maintenant ceux qui dérivent des expérimentations humaines par le diéthylamide de l'acide lysergique, suggèrent l'hypothèse qu'un poison, endogène ou exogène, ayant une activité dissociative sur le psychisme humain ne reproduit que le tableau d'une simple excitation quand il agit de façon atténuée, en raison de la quantité utilisée ou de la résistance du sujet. S'il agit au contraire plus intensément, il peut reproduire le tableau d'une confusion mentale hallucinatoire et, au plus haut degré de son action, le tableau d'une catatonie.

S U M M A R Y (1)

The author, after a short review of different cataleptizing, poisons, mentions STOLL's experiments on animals, with the diethylamid of lysergic acid which he himself experimented on man.

In his 18 experiments, on 12 patients (3 oligophrenics and 9 non-catatonic schizophrenics) using rather large doses, (300-500 gamma administered perios) he observed that 5 of the patients (2 oligophrenics and 3 schizophrenics) after a period of slight excitment developed a catatonic state (quite similar to that produced by bulbocapnine) which lasted nearly 2 hours. With the other subjects the effect was only a psychomotor excitment. An hour after the drug was administrated, humoral changes were noted: slitht increase of potassemia, variable modifications of calcemia, hypoglycemia and mild hypotonia of the sympathetic system, positive BUSCAINOS black reaction in the urine, no appreciable alteration of the hepatic functions.

It seems in conclusion, and this remembers what is observed in atebinic and hystaminic psychoses, that a poison having a dissociative activity on human psychism produces, when working with mild intensity, simple excitment; when of greater intensity, it gives hallucinatory mental confusion and at the highest level of its action the picture of catatonia can be observed.

(1) Translated by Dr M. DE SALZMANN.

RESUMEN (1)

El orador expone en modo particularizado sus rebuscas sobre algunos efectos psíquicos de la dietilamida del ácido lisérgico y precisamente sobre aquéllos catatonizantes ya brevemente señalados por STOLL para con algunos animales de experimentación (gatos, perros), mas obtenidos por el orador, aunque inconstantemente, también en el hombre.

En efecto, en el curso de 18 experimentos efectuados en 12 enfermos (3 oligofrénicos y 9 esquizofrénicos no catatonicos), él ha observado en 5 enfermos (2 oligofrénicos y 3 esquizofrénicos), usando dosis relativamente altas (300-500 gamma, suministrados por vía oral a cada enfermo la aparición, después de un breve periodo de excitamiento psicomotorio, de un cuadro catatonico (igual a aquél que provoca la bulbo-capnina) de la duración de dos horas. En el mismo tiempo ha notado de la potasiemia, comportamiento variable de la calcemia, ligera disminución del tono simpático con hipoglicemia, positividad de la reacción negra de BUSCAINO en las orinas, pero sin signos apreciables de alteración de la funcionalidad hepática.

En otros enfermos ha observado tan sólo el excitamiento psicomotriz. Parece por lo tanto (recordando también las psicosis de atebina y de histamina) que los venenos a acción disciadosa sobre el psiquismo humano produzcan un excitamiento puro cuando obran en modo atenuado, mientras en vez, si obran más intensamente, producen la confusión mental con alucinaciones y, se obran más intensamente aún, la catatonía.

DISCUSSION

W. A. STOLL (Suisse)

Le Prof. de GIACOMO vient de nous rapporter ses expériences avec la *diethylamide de l'acide lysergique*, que j'ai pu examiner, surtout du point de vue psychopathologique, il y a trois ans. Les Prof. BUSCAINO et de GIACOMO, deux hommes de grande expérience en ce qui concerne les psychoses expérimentales, se sont occupés de cette substance. J'en suis très heureux, car il faut faire des *études comparatives* dans le domaine des psychoses expérimentales. La diethylamide de l'acide lysergique n'est pas seulement une substance nouvelle, mais une substance catatonigène d'un intérêt tout spécial. C'est son action en quantités minimes qui est caractéristique. J'ai vu un état confusionnel d'une durée de plusieurs heures provoqué par 10 γ (gamma) c'est-à-dire par dix milligrammes d'un milligramme. La dose moyenne pour provoquer une psychose semblable à l'intoxication mescalinique est en général de 40 à 60 γ , (pour provoquer une catatonie, le Prof. de GIACOMO a augmenté les doses jusqu'à plusieurs centaines de γ).

Les toxines de la catatonie schizophrénique dont on connaît bien l'action, sont très difficiles à isoler : parce qu'il s'agit, je pense, de quantités minimes. La diethylamide de l'acide lysergique permet de travailler

(1) Resumen por el Autor.

avec de petites quantités de poison comme celles qui sont vraisemblablement en action pendant une catatonie schizophrénique. Je crois qu'il y a là un progrès certain dans la recherche des psychoses expérimentales.

EXPERIMENTAL CATATONIA

CARLOS GUTIERREZ-NORIEGA (Lima)

Experimental catatonia was first described by DE JONG and BARUK (2). These authors found that bulbocapnine produces catatonia in different kinds of animals. Vertebrates with neocortex were predominantly prone to exhibit the catatonia syndrome (diminished motor initiative, catalepsy, negativism, hyperkinetic phenomena, emotional alterations and disturbances of the autonomic nervous system). Other substances besides bulbocapnine were also shown to produce catatonising effects. Among them, mescaline, *Canabis indica*, harmina, epinephrine and acetylcholine proved to be catatonising drugs. Even a very simple chemical product, such as nitrogen, was shown to be capable of inducing some catatonic symptoms under certain circumstances. Furthermore, special attention was given to substances from human urine and bilis. Experimental catatonia has also been produced by brain lesions (« neurosurgical catatonia »), by electricity and audiogenic stimulation, by artificial obstruction of the intestine and by ligation of some visceral arteries. The last forms of catatonia would be caused by alteration of metabolic functions. To this long list of catatonising factors we shall add some neurostimulants (cocaine, nicotine, coramine and others) whose catatonic action was found in our laboratory (7, 8).

Localisation of the action of bulbocapnine was first studied by SCHALTENBRAND (4), who demonstrated that this alkaloid has a purely central effect. Nevertheless, a controversy exists regarding the importance of the cerebral cortex in the localisation of catatonic reactions. In decorticated cats a mild catalepsy was found in the course of the acute experiment, but five months the operation of some animal showed, after the injection of bulbocapnine, a catalepsy as intensive as in the cat with an intact brain cortex. De JONG and KRAUSE showed that after