

# SISTEMA NERVOSO

FONDATA E DIRETTA DA  
LIONELLO DE LISI

*Comitato di Direzione:* ARSLAN M. (Padova) - BECCARI N. (Firenze) - BELLONI G. B. (Padova) - CENI C. (Bologna) - DI GIORGIO A. M. (Torino) - FASIANI G. M. (Milano) - FAZIO C. (Genova) - FIAMBERTI A. M. (Varese) - FRANCHINI A. (Padova) - GEMELLI A. O. F. M. (Milano) - GIAMPALMO A. (Pisa) - LEVI BIANCHINI M. (Nocera Inferiore) - LUNEDI A. (Firenze) - MASCHERPA F. (Milano) - MEDEA E. (Milano) - MITOLO M. (Bari) - MORSELLI G. E. (Novara) - MORUZZI G. (Pisa) - MUSATTI C. L. (Milano) - PERETTI G. (Cagliari) - PERRIA L. (Genova) - PINTUS G. (Pisa) - PISANI D. (Messina) - SIMONELLI G. (Firenze) - SPADOLINI I. (Firenze) - VERCELLI G. (Milano)

REDATTORE CAPO: ULRICO SACCHI

*Redattori:* CANEPA G. - COGORNO A. - DAVINI V. - DE NEGRI M. - FERRARIS M. - GHERARUCCI D. - GHIRARDI L. - GIANNIOTTI G. - GIBERTI F. - GREGORETTI L. - LOEB C. - MURATORIO A. - PIRISI B. - SARTESCHI P. - TARTARINI E.

VOLUME VII

1955



REDAZIONE  
CLINICA DELLE MALATTIE  
NERVOSE E MENTALI  
GENOVA  
VIA DE TONI, 5 - TELEFONO 303.197

SOCIETÀ EDITRICE PER AZIONI  
R E D I  
M I L A N O  
VIA COMELICO, 41 - TELEFONO 588.012

## PRIME ESPERIENZE DI ANTAGONISMO PSICOFARMACOLOGICO

PSICOSI SPERIMENTALE DA LSD E TRATTAMENTO  
CON CLOROPROMAZINA E RESERPINA

FRANCO GIBERTI

LUCIANO GREGORETTI

Lo studio dell'antagonismo fra i farmaci psicoattivi (farmaci in cui cioè è prevalente o per lo meno caratteristica l'attività sullo stato psichico dell'uomo) rientra nell'ambito di quella branca della psichiatria definita da WALTHER-BÜEL col nome di Farmaco-psichiatria e riveste un duplice e singolare interesse.

Il primo è connesso alla necessità di approfondire la conoscenza dei meccanismi d'azione, in sede biochimica, neurovegetativa e soprattutto psicopatologica, delle sostanze di cui s'indaga l'attività antagonista e di precisare la loro interrelazioni ed i loro rapporti su di una base sperimentale che offra dati sicuri, obbiettivi e ripetibili.

Il secondo motivo d'interesse si riferisce all'utilità di possedere un « test » maneggevole e pratico su cui saggiare — proprio mediante la valutazione delle azioni antagoniste — l'attività terapeutica di farmaci di impiego psichiatrico. Un tale studio si è reso possibile da quando sono conosciute sostanze, quali per esempio la mescalina, la LSD, la LAE, (SOLMS) l'adrenocromo e il TMA (PERETZ e Collaboratori) capaci di provocare nell'uomo uno stato psicotossico

controllabile, una « model-psychosis » secondo la definizione di Fischer.

Orbene, appare evidente di quale e di quanto interesse sia teorico che pratico possa riuscire la dimostrazione o la conferma dell'attività terapeutica di un farmaco sui sintomi di una psicosi sperimentale.

Non vogliamo qui certo ritornare sulla questione controversa se i sintomi di una psicosi artificiale corrispondono al quadro clinico di una malattia mentale nota (per es. la sindrome da mescalina è stata avvicinata al quadro catatonico e la sintomatologia da LSD a quella ebbrenica - FISCHER, GEORGI e WEBER 1951).

Esistono certamente analogie tra psicosindromi da sostanze psicomimetiche e psicosindromi della realtà clinica, come certamente vi sono differenze reali tra i due ordini di manifestazioni (CALLIERI e RAVETTA: a proposito della LSD): ma ciò che ci sembra opportuno dimostrare se mai è l'analogia dell'antagonismo terapeutico evidenziato da alcuni farmaci sia nei riguardi delle « model-psychoses » sia nei confronti delle sindromi psicotossiche naturali. L'analogia in tal senso si ri-

ferisce naturalmente solo ad alcuni sintomi: essa cioè viene cercata ed affermata quando sintomi comuni o simili ai due tipi di manifestazione psicopatologica (artificiale e naturale) vengono attenuati a modificare in analoga maniera da uno stesso farmaco.

Questo tipo di conferma « sperimentale » dell'attività terapeutica di un farmaco può essere valida sia in sede di previsione ed in funzione presuntiva (nel caso di farmaci non ancora entrati nella pratica clinica) sia nella luce di una ricerca dei meccanismi terapeutici e di una ulteriore (a posteriori) attestazioni di efficacia di farmaci ad attività terapeutica conosciuta.

In questa nota preliminare ci è parso non inutile riferire, nell'ambito e nel senso sopra esposti, risultati di una ricerca che si è valsa come « test psicotossico » della dietilamide dell'ac. lisergico (LSD 25) e come farmaci (supposti antagonisti a tale sostanza) della reserpina e della clorpromazina.

Riassumeremo in breve i dati, del resto abbastanza noti, sull'attività di queste sostanze, per i quali rimandiamo rispettivamente ai lavori originali di STOLL e HOFMANN, di STOLL, DE SHON e coll.; SLOANE e LOVETT DOUST; DE GIACOMO e BELSANTI; BECKER e CONDRAU; GASTAUT e Coll. per la LSD; di BEIN e Coll., TRIPOD e Coll., KLINE, NOCE e Coll., WEBER, GIBERTI e GARELLO per la reserpina e di BASTIÈ e FERNANDEZ, BARUK, BALDUZZI, DELAY e Coll., EY e BERRARD, RIGOTTI, SIGWALD e BOUTTIER per la clorpromazina.

La LSD produce nell'uomo normale, a partire da dosi di 20-30 gamma, una serie di modificazioni psichiche e neurovegetative che possono così riassumersi:

1) Disturbi percettivi: alterazioni della percezione di tipo quantitativo e fenomeni allucinatori.

2) Alterazioni dell'affettività e della condotta: dall'euforia alla depressione, dal-

l'apatia al malumore. Stati di eccitamento o di arresto psicomotorio.

3) Depersonalizzazione e disturbi dello schema corporeo.

4) Fenomeni neurovegetativi di cui i più noti sono l'arrossamento del volto, la midriasi, le modificazioni della P.A.

La LSD inoltre, nei malati mentali, suole accentuare la sintomatologia preesistente e può rivelarsi, in talune categorie di essi (neurotici, per es.), utile all'indagine psicopatologica ed ai fini psicoterapeutici (SANDISON, FREDERKING, HOCH e coll.; BUSH e JOHNSON; GIBERTI e GREGORETTI).

La clorpromazina (o 4560 RP) è una sostanza ganglioplegica (derivata dal gruppo delle fenotiazine) il cui largo impiego nel corso di questi ultimi anni nella terapia psichiatrica ha dimostrato una spiccata azione sedativa e curativa (specie se unita ai barbiturici) nei riguardi dei fenomeni ansioso-depressivi d'origine endogena, e negli stati di eccitamento psicomotorio, particolarmente in quelli di tipo maniacale.

La reserpina è un alcaloide estratto dalle radici della Rauwolfia Serpentina, che solo recentemente è entrato nella cura delle malattie mentali: benchè i risultati della sua azione non siano stati ancora definitivamente stabiliti, la sua attività si esplica principalmente sugli eccitamenti psicomotorii di diversa origine e sulle alterazioni della condotta di molte sindromi psichiche, in particolare in quelle di natura schizofrenica.

Entrambi i farmaci, assieme alla attività terapeutica sui sintomi psichici, dimostrano se pure con meccanismi diversi, un'azione ipotensiva e possono — specie nei trattamenti di lunga durata — provocare segni di compromissione del sistema extrapiramidale (STECK, WEBER).

Il metodo da noi seguito per documentare l'attività anti-LSD (in senso psicopatologico: la LSD è stata usata come « test psicotossico ») della clorpromazina e della reserpina è stato il seguente: al paziente digiuno venivano somministrati da 60 a 150 gamma di LSD (\*)

(\*) Gentilmente fornita dalla SANDOZ S.p.A., che qui ringraziamo.

disciolta in acqua distillata. Il paziente era tenuto sotto controllo durante tutta la giornata e venivano registrate le modificazioni psicopatologiche riscontrate. A distanza di alcuni giorni (in media da 3 a 6: questo per evitare una assuefazione (HOCH-CATTELL e PENNES) o « immunità » verso la sostanza, quale la somministrazione prolungata quotidiana della stessa sembrerebbe provocare (FISCHER) veniva ripetuta la somministrazione della stessa dose di LSD, allorchè il p. era già sotto trattamento cloropromazinic o reserpino per via intramuscolare da almeno un paio di giorni: durante tutta la giornata di questa seconda « esperienza lisergica » veniva proseguita la somministrazione frazionata (cioè ogni 3 o 4 ore) di cloropromazina o reserpina, sino a raggiungere una dose giornaliera oscillante (a seconda dei casi e della tolleranza individuale) per il primo farmaco - da 200 a 600 mgr e per il secondo - da 5 a 22,5 milligrammi.

Il confronto tra la sintomatologia della prima e della seconda esperienza lisergica, nonchè le dichiarazioni del paziente stesso nel periodo « postlisergico » ci hanno fornito i dati per la valutazione dell'attività antagonistica verso la LSD da parte della cloropramazina e reserpina.

I pazienti prescelti per tale tipo di indagine erano stati sottoposti alla LSD al fine di valutare la possibilità di una applicazione psicodiagnostica della LSD e di approfondire lo studio e le conoscenze psicopatologiche del malato mentale sotto l'azione di tale sostanza (1): entro

(1) I risultati osservati in tal senso saranno pubblicati in una nota a parte. Facciamo però già notare come lo studio del paziente *durante* l'azione della LSD sia particolarmente difficile e spesso poco fruttifero, perchè le possibilità descrittive ed espresive dello stesso (soprattutto per quanto si riferisce alla capacità della LSD di far rivivere situazioni di alto significato psicodinamico e di provocare modi-

questi limiti e con questo intento è stato possibile perciò condurre la presente, contemporanea e collaterale ricerca di studio dell'antagonismo psicofarmacologico.

A questa nostra indagine potrebbero opporsi numerosi obiezioni: la non assoluta e totale costanza della sintomatologia lisergica in successive somministrazioni ed in pazienti diversi; la difficoltà di poter quantificare e codificare per un confronto una sintomatologia così molteplice e spesso sfumata quale è quella da LSD; l'intervento, nella valutazione dei sintomi lisergici e della loro differenza prima e durante l'azione dei farmaci antagonisti, di fattori connessi o propri al substrato psicopatologico del soggetto lisergizzato, ecc.

Per tali ragioni sarebbe necessario che lo studio dell'antagonismo psicofarmacologico venisse condotto su soggetti psichicamente normali e possibilmente nelle stesse condizioni di età, di peso e di salute fisica: ma non è chi non veda le difficoltà di una siffatta ricerca.

Anzitutto è da premettere che il quadro psicopatologico da LSD, nei suoi sintomi fondamentali e nello stesso soggetto (e purchè le somministrazioni di LSD non siano ripetute e poco o molto distanziate) si mantiene in linea di massima anche in successive somministrazioni (HOCH e COLL.; FORRER e GOLDNER; DESHON e COLL.; « The clinical picture in the experiment was similar to that in the first »).

In secondo luogo nel confronto fra gli

ficazioni utili alla psicodiagnosi ed alla psicoterapia nel senso di SANDISON e FREDERKING) sono spesso ridotte notevolmente durante l'esperienza lisergica; è soprattutto *dopo* l'esperienza lisergica, passato il periodo acuto dell'azione dell'LSD, che bisogna far raccontare al p. ciò che egli ha « provato » con la LSD: a tale tipo di indagine psicofarmacologica ci è sembrato opportuno dare il nome di analisi « post-lisergica ».

effetti della prima somministrazione e quelli della seconda somministrazione di LSD abbiamo tenuto conto solo delle variazioni evidenti e palesi di alcuni sintomi sufficientemente obbiettivabili quali quelli deducibili dal contegno e dalla condotta (manifestazioni ansiose, riso immotivato, eccitamento psicomotorio, comunicatività e sintonia con l'ambiente, linguaggio ed espressioni spontanee, durata della fenomenologia osservata); abbiamo inoltre utilizzato il racconto « post-lisergico » delle due esperienze nello stesso soggetto: il raffronto dei dati soggettivi con quelli osservati obbiettivamente ci è servito di ulteriore conferma.

Fra i « segni » soggettivi (cioè riferiti dai p.) che più ci sono apparsi utili al confronto tra le due esperienze sono stati il senso di malessere vegetativo, gli elementi depersonalizzanti, il tono soggettivo dell'umore, le esperienze allucinatorie.

Le condizioni psicopatologiche dei pazienti da sottoporre all'esperienza lisergica erano state precedentemente valutate in maniera accurata, per cui è stata possibile una valutazione sufficientemente discriminativa fra accentuazione della sintomatologia preesistente e produzione psicopatologica da « innesto » lisergico. Tuttavia anche le variazioni nella accentuazione della sintomatologia preesistente sono servite a differenziare la prima dalla seconda esperienza; una tale valutazione però è stata assai difficile nei soggetti schizofrenici.

Ricerche sull'antagonismo psicofarmacologico nel senso di uno studio del valore e della efficacia di determinati farmaci nel prevenire o nel modificare le manifestazioni psicosiche « artificiali » sono di data assai recente.

MAYER-GROSS e Coll. (1952) descrissero, in soggetti normali, una modificazione ed una parziale scomparsa (temporanea) della sinto-

matologia lisergica, dopo introduzione endovenosa di glucosio (... die Symptome der Vergiftung... nach intravenöser Verabreichung von 33%iger Glucoselösung deutlich modifiziert wurden und zum Teil verschwanden »).

ACNEW e HOFFER (1955) hanno dimostrato, in soggetti normali, che l'acido nicotico, somministrato al culmine della sindrome da LSR produce « a markedly normalizing effect ».

FABING (1955) ha riscontrato, sempre in soggetti normali, che gli effetti psichici, e non quelli viscerali della LSD, possono essere bloccati, somministrando il gamma isomero dell'alfa (4 piperidil) benzidrola cloridrato.

E' noto inoltre che i barbiturici hanno un effetto neutralizzante sull'attività della LSD (BUSCH e JOHNSON; SANDISON e COH.).

In maniera analoga, per un'altra sostanza psicopatogena, la mescalina, è stato dimostrato che col succinato di sodio per via endovenosa si attenuano rapidamente molti dei suoi sintomi (SCHUELER); così pure la cloropromazina per via intramuscolare, in malati mentali, diminuisce notevolmente gli effetti della mescalina (DENBER e MERLIS) (1).

(1) Mentre il presente lavoro era in corso di stampa, sono comparsi due contributi, l'uno di MONTANARI e TONINI (Riv. Sper. Fren.: LXXIX, 11, 465, 1955) e l'altro di POLONI (Il Cervello: 31, 4, 271, 1955) entrambi concernenti le interferenze e le interrelazioni farmacologiche fra LSD 25 e serotonina. Le conclusioni cui giungono gli AA. delle due pubblicazioni sono in parte contrastanti: secondo MONTANARI e TONINI la serotonina « è antagonista degli effetti dissociativi che la dietilamide dell'acido lisergico induce negli uomini e negli animali »; inoltre questo effetto è particolarmente evidente se l'enteramina viene somministrata quando l'azione psicotica della LSD 25 è in pieno sviluppo »; pertanto la serotonina « ...è antagonista specifico della LSD per quel che riguarda i suoi effetti centrali ». Secondo POLONI la serotonina « ...introdotta per via generale a piccole dosi sia nell'uomo che nell'animale, determina in un primo tempo un aggravamento del quadro neuropsichico prodotto dalle diverse sostanze così dette schizogene, mentre in un secondo tempo si ha una più rapida scomparsa dei fenomeni morbosi ». L'A. insiste poi sulla considerazione che gli effetti e le interferenze reciproche fra la azione psicofarmacologica della serotonina e quella delle sostanze schizogene (tra cui la LSD 25) possono variare notevolmente a seconda delle dosi impiegate e del momento farmacologico in cui queste vengono somministrate, potendone risultare effetti contrastanti.

Pur essendo per ora incerti e talvolta sconcertanti

L'interesse di queste notizie d'ordine clinico può essere sufficientemente puntualizzato e valorizzato, qualora si considerino alcune promesse teoriche e sperimentali.

L'ipotesi che malattie mentali a lungo decorso quali quelle di natura schizofrenica, possano essere causate da una intossicazione cronica da parte di sostanze aminiche prodotte nell'organismo umano per alterazione enteroepatica (BUSCAINO) e che pertanto le psicosi acute corrispondono ad una intossicazione acuta da parte di codeste sostanze, pone in una luce del tutto particolare le psicosi sperimentali che — come è noto — sono provocate da sostanze, quali la mescalina, la LSD, la LAE, contenenti gruppi aminici. Parzialmente in tal senso deve esser considerata anche l'ipotesi di OSMOND e SMYTHIES che — rilevata la possibilità dal punto di vista biochimico di un passaggio dall'adrenalina a composti mescalinosimili (M. substance) per una alterazione dei processi di metilazione — prospetta « a specific disorder of adrenals » come causa della schizofrenia. HOFFER, OSMOND e SMYTHIES hanno fatto successivamente notare come l'adrenocromo, la recentissima sostanza « allucinogena » sia un derivato ossidato dell'adrenalina e come esso (analogamente agli altri « allucinogeni » = LSD, harmina, ibogaina) possieda pure un nucleo indolico.

Se poi teniamo presente che secondo FISCHER ed AGNEW (1954) una ipotetica trasformazione della mescalina, mediante un processo di biosintesi con nor-adrenalina o con 5-idrossitriptamina (o serotonina, per la quale WOOLLEY e SHAW sospettano una parte es-

i tentativi di spiegazione dei meccanismi farmacodinamici e biochimici dei fatti riferiti a proposito della serotonina, (dati che dovranno ancora essere definitivamente accertati) l'importanza di questa sostanza è stata ulteriormente confermata da una serie di ricerche condotte nella Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Genova, ricerche che hanno dimostrato nel cane l'azione catalettizzante della serotonina introdotta per via cisternale e la risoluzione di tale catalessia sperimentale mediante l'introduzione endovenosa di LSD 25 (SACCHI e Coll.: Comunicazione alla Società Italiana di Biologia Sperimentale — Sezione di Genova — del 23 giugno 1955, in corso di stampa sul Bollettino della Soc. It. di Biol. Sper.).

essenziale nella produzione dei disturbi schizofrenici) potrebbe dar luogo a prodotti LSD-simili, appare suggestiva la considerazione che i metaboliti dell'adrenalina, le sostanze aminiche e quelle a nucleo indolico possano giocare nella genesi delle psicosi un ruolo fondamentale, di cui però i singoli processi e le reciproche interrelazioni non sono ancora stati documentati.

A questo proposito FISCHER ha delineato una ingegnosa ipotesi secondo la quale stress e blocco adrenergico « seem to be essential components for the precipitation of model psychoses », introducendo in psichiatria — da un nuovo punto di vista — i meccanismi della sindrome generale d'adattamento di Selye.

Sempre secondo FISCHER le sostanze provocanti « model psychosis » dimostrano una affinità per le proteine della lana (dall'A. considerate come « a model of the neuro-receptors ») inversamente proporzionale alle dosi necessarie per produrre una psicosi sperimentale: siccome alcuni derivati delle fenotiazine (fra cui la cloropromazina) dimostrano una affinità per la lana maggiore di quella delle sostanze allucinogene, FISCHER ed AGNEW pensano che la psicosi da LSD possa essere modificata (probabilmente anche per inibizione competitiva sui neurorecettori) da parte dei predetti composti fenotiazinici, composti i quali, agendo in senso antistress ed anti-ortosimpatico, inibirebbero uno dei meccanismi supposti fondamentali nella provocazione delle psicosi sperimentali.

Anche per queste ragioni ci è parso utile riferire quanto abbiamo osservato in merito all'antagonismo psicofarmacologico (clinico) fra cloropromazina ed LSD, nonché tra quest'ultima sostanza e reserpina, alla quale è riconosciuta un'azione inibente (con meccanismi indiretti o mediati: BEIN; SCHNEIDER e Collaboratori) sui nuclei ortosimpatici centrali (PLUMMER e COLL.).

Orbene, nei 5 casi trattati con LSD e cloropromanzina e nei 10 trattati con LSD e reserpina è stata osservata una notevole attenuazione della sintomatologia lisergica (v. tab. 1 e 2) rivelata

TABELLA I  
Modificazioni indotte dalla clorpromazina sulla sintomatologia da LSD

Nome Età Sesso Diagnosi	LSD gamma	Clorpro- mazina	Miglioramento		Paragone con l'esperienza precedente e tempo intercorso tra le due esperienze.
			sogg.	ogg.	
S. G. 41 a. m. Nevrosi	100	600 mg.	+	+	Minore ansia sia soggettiva che oggettiva; maggiore intensità dei fenomeni cenestopatici. 4 giorni d'intervallo.
Bo. E. 26 a. f. Isteria	100	200 mg.	+	++	Riduzione della durata; attenuazione notevolissima della sintomatologia motoria <sup>1</sup> (non c'è eccitamento; maggior scioltezza nei movimenti; sta in piedi, tranquilla; non ansiosa) molto minore l'eccitamento sessuale. 6 giorni d'intervallo.
Ro. M. 27 a. f. Psiconevr.	80	200 mg.	±	+	Non è ansiosa; molto meno ricca di sintomatologia esteriore; minor durata; il giorno successivo mancano le sequele psicopatologiche della 1 <sup>a</sup> somministrazione. 10 giorni d'intervallo.
C. A. 33 a. m. Psiconevr.	100	600 mg.	+	++	Qualche lieve disturbo soggettivo a tipo di parestesie; oggettivamente non appaiono manifestazioni; minor durata. 5 giorni d'intervallo.
C. P. 38 a. f. Isteria	100	250 mg.	++	++	Scomparsa dell'eccitamento psicomotorio, dell'ansia e della clamorosità; soggettivamente persistono attenuati i disturbi percettivi e cenestopatici. Umore quasi sereno; molto più discorsiva e comunicativa. 5 giorni di intervallo.

++ = miglioramento notevole  
+ = miglioramento discreto  
± = miglioramento scarso

dalla riduzione dei sintomi di eccitamento o di blocco psicomotorio, dell'irrequietudine e dell'iperattività, dal miglioramento delle possibilità di comunicare con l'ambiente; da una limitazione delle reazioni emotive e, in grado minore, dei disturbi cenestopatici e neurovegetativi. Mentre la clorpromazina è apparsa più attiva nell'attenuare le alterazioni dell'umore e dell'affettività, la reserpina sembra avere maggior influenza sui disturbi concernenti la sfera condottuale e psicomotoria.

Assai meno modificati sono apparsi i

disturbi propriocettivi e percettivi, le rievocazioni mnemoniche oniroidi ed i fenomeni spersonalizzanti, difficilmente dominabili l'astenia e la cefalea, da parte di entrambi i farmaci.

Solo con la reserpina (e anche in pochi casi con la clorpromazina) la nausea e l'inappetenza da LSD sono risultate minori.

La durata delle manifestazioni liserigiche sotto i due predetti farmaci è stata minore che non nell'esperienza liserigica pura e semplice: l'inizio dei sintomi da

**TABELLA 2**  
 Modificazioni indotte dalla reserpina sulla sintonatologia da LSD

Nome Età Sesso Diagnosi	LSD gamma	Reserpina	Miglioramento		Paragone con la precedente esperienza: periodo di tempo intercorso tra le due esperienze.
			sogg.	ogg.	
S. M. 48 a. m. Nevrosi	120	12,5 mg.	++	++	Assenza di manifestazioni obbiettive; soggettivamente sensazione di benessere. 2 giorni d'intervallo.
B. N. 17 a. m. Personalità psicopat.	60	22,5 mg.	+	+	Sintomi soggettivi meno intensi; minore durata della sintomatologia; oggettivamente scarse manifestazioni. 4 giorni d'intervallo.
Z. N. 31 a. m. Schizofr.	100	12,5 mg.	-(+)	-(+)	Maggior evidenza sia soggettiva che oggettiva della sintomatologia, ma anche maggior possibilità di contatto e di esteriorizzazione. 2 giorni di intervallo.
L. I. 17 a. m. Personalità psicopat.	100	12,5 mg.	+	+	Minor imponenza della sintomatologia, sia oggettiva che soggettiva; i sintomi si sono dileguati prima. 2 giorni d'intervallo.
B. L. 34 a. f. Schizofr.	65	7,5 mg.	-	+	Molto più calma, ma anche più comunicativa, come più distesa; molto più presente all'ambiente. 5 giorni d'intervallo.
D. P. 39 a. f. p.a.c. (*)	70	7,5 mg.	+	+	Si alimenta; minore nausea, più loquace; soggettivamente l'esperienza è stata meno penosa. 7 giorni d'intervallo.
Mo. M. 37 a. f. Schizofr.	80	7,5 mg.	+	++	Assai diminuita la sintomatologia psicomotoria; notevole riduzione della durata; si alimenta; soggettivamente sta meglio. 19 giorni d'intervallo.
S. S. 44 a. f. Melancolia	70	7,5 mg.	±	+	Attenuata la sintomatologia psicomotoria; minor durata. 4 giorni d'intervallo.
L. P. 29 a. f. Stato oss.	60	5 mg.	+	+	Miglioramento dello stato dell'umore e della cenestesi; minore astenia; minor durata. 6 giorni d'intervallo.

(\*) Psicosi allucinatoria cronica.

- ++ = miglioramento notevole  
 + = miglioramento discreto  
 ± = miglioramento scarso  
 - = peggioramento

LSD è stato più sfumato ed anche ritardato.

Il decorso a « ondate » o a fasi (DE SHON e Coll.) dell'intossicazione lisergica

non è stato sempre molto evidente.

Si è avuta la netta impressione che il trattamento preventivo con cloropromazina e con reserpina costituisca un effi-



cace ostacolo alla psicosi da LSD, così come la prosecuzione del trattamento cloropromazinico e reserpinico durante l'azione lisergica agisca in senso terapeutico.

E' altresì da notare che proprio nei pazienti (neurotici) in cui la psicosi da LSD assume caratteristiche più nette e più vicine a quelle dei soggetti normali, l'azione di antagonismo preventivo è apparsa più evidente.

Non ci sembra che il tipo di malattia abbia evidenziato un'importanza essenziale, nella dimostrazione dell'antagonismo psicofarmacologico, se non nel senso di rendere più complessa e indaginosa la valutazione dei risultati osservati, specie nei soggetti schizofrenici.

Non ci sembra ancora possibile decidere se « l'imbrigliamento » della psicosi lisergica da parte della cloropromazina o della reserpina sia effetto di un antagonismo a prevalente svolgimento periferico o centrale, se un tale antagonismo utilizzi meccanismi competitivi in stretto senso farmacodinamico (V. il concetto di antimetabolita sec. WOOLLEY e SHAW) o semplicemente utilizzi azioni farmacologiche antitetiche sviluppantisi in sedi e livelli diversi e con meccanismi differenti.

Nella presente ricerca si è cercato soprattutto di evidenziare l'antagonismo farmacospicologico cioè di vedere un antagonismo di « effetti », non di studiare le modalità biochimiche o neurovegetative di tali azioni farmacologiche contrastanti.

I meccanismi psicopatologici dell'antagonismo LSD-cloropromazina e reserpina vanno ricercati probabilmente, per la cloropromazina, nell'azione sedativa euforizzante, e di interruzione delle sollecitazioni centrali e periferiche di natu-

ra vegeto-emotiva (effetti a tipo di « lobotomia chimica ») e per la reserpina nell'azione inibente, di freno, che questo alcaloide eserciterebbe sulla sfera effettuale, sul momento « espressivo » e di estrinsecazione delle modificazioni psicomorbose determinanti.

Ci è parso altresì che l'esperienza lisergica modificata con cloropromazina o reserpina, possa in taluni casi essere utile anche ai fini di una analisi psicopatologica, nel senso che alcuni momenti straordinari dell'esperienza lisergica (come per esempio fenomeni derealizzanti e rievocazioni di tipo oniroide) possono talora sussistere e venire pertanto meglio espressi o integrati proprio mediante l'aiuto medicamentoso (maieutico si potrebbe forse dire) del farmaco antagonista (cloropromazina o reserpina) sfruttando così, abbinandoli, due « effetti » utili collaterali.

Non è ancora possibile trarre conclusioni di portata generale e definitiva da questa prima nota preliminare, all'infuori di una affermazione dell'esistenza di un antagonismo psicofarmacologico tra LSD e cloropromazina o reserpina.

Nell'ambito di più estese e coordinate ricerche (che già in parte abbiamo in corso) sugli antagonismi psicofarmacologici e sulle loro possibili analogie cliniche ed anche in vista di una eventuale loro applicazione pratica, vorremo unicamente far notare quali ampi orizzonti abbiano dischiuso la ricerca e l'indirizzo farmacopsichiatrici alla psichiatria clinica in generale ed a quella sperimentale in particolare (1).

(1) Pervenuto in Redazione il 30 maggio 1955.

## RIASSUNTO

Gli AA., premesse alcune considerazioni d'ordine generale sull'antagonismo psicofarmacologico in psichiatria e puntualizzato l'interesse che tale tipo di ricerca può offrire, riferiscono i primi risultati sulle modificazioni indotte dalla clorpromazina e dalla

reserpina nella psicosi sperimentale da LSD in 15 malati mentali: i due predetti farmaci, se pure con meccanismi differenti, hanno dimostrato di possedere una buona attività antagonista nei riguardi della psicosi da LSD.

## SUMMARY

The Authors, considering the great importance of the psychopharmacological antagonism in the psychiatric research, refer the first clinical data on LSD-model psychosis modified by chlorpromazine and reserpine treatment: they observed clinical remission and improvement of LSD psychosis in 15 psychiatric patients, following the injections of chlorpromazine hydrochloride (5 psychoneurotic patients) and reserpine (10 patients: 4 psychoneurotics and 6 psychotics).

The first LSD administration as given was « psychotoxic test » (from 60 to 150 gamma, by mouth): the second LSD-experience (at the same dosage) was performed after some days of chlorpromazine or reserpine treatment (respectively with doses of 200-250 or 600 mgr. of chlorpromazine and 5 or 7,5 or 10 or 12,5 mgr. reserpine daily). Antagonistic and blocking effects against LSD-psychosis were noted on both treatments.

## BIBLIOGRAFIA

AGNEW N. - HOFFER A.: Nicotinic Acid modified Lysergic acid diethylamide Psychosis. *J. Ment. Sci.*, 101: 12, 1955. — BALDUZZI E. - ESCALAR G.: Sulle terapie cosidette ganglioplegiche. Il 4560 R. P. in psichiatria. *Rass. St. Psichiat.*, 43: 1, 120, 1954. — BARUK H. - LAUNAY C. - LELORD: Etude sur l'action therapeutique du 4560 R. P. etc. *Ann. Méd. Psych.*, 2: 66, 1954. — BASTIE J. - FERNANDEZ A.: La cure de sommeil de long cours en psychiatrie. *Presse Med.*, 61: 31, 651, 1953. — BECKER A. M.: Zur Psychopathologie der Lysergsaeure Diaethylamid Wirkung. *Wien. Z. Nervenh.*, 2: 402, 1949. — BEIN H. J. et alt.: Experimentelle Untersuchungen ueber « Serpasil » (reserpin) etc. *Schweiz Med. Wochen.*, 83: 1007, 1053. — BEIN H. J.: Significance of selected central mechanisms etc. - *Ann. N. Y. Acad. of Sci.*, 61: 4 1955 — BELSANTI R.: Modificazioni neuro-psico-biochimiche indotte dalla dietilamide dell'ac. lisergico in schizofrenici e frenastenici. *Acta Neur.*, 7: 310, 1952. — BUSCAINO V. M.: Patologia extraneurale della schizofrenia. *Acta Neurol.* VIII, 1, 1953. — BUSCAINO V. M.: Psichiatria sperimentale. *Gazz. Sanit.*, 20: 417, 1949. — BUSCH A. K. - JOHNSON W. C.: L.S.D. 25 as an Aid in Psychotherapy. *Dis. Nerv. System.*, 11: 241, 1950. — CALLIERI B. - RAVETTA M.: Effetti della dietilamide dell'acido lisergico, ecc. *Rass. Studi Psich.*, XLIV, 1: 39, 1955. — CONDRAU G.: Klinische Erfahrungen an Geisteskranken mit Lysergsaeure-Diethylamid. *Acta Psych. Neurol. Scand.*, 24: 9, 1949. — DELAY J. - DENIKER P. - HARL J. M.: Utilisation en therapeutique psychiatrique

d'une phénothiazine d'action centrale elective (4560 R. P.). *Ann. Med. Psychol.*, 2: 1, 112, 1952. — DENBER H. C. B. - MERLIS S.: A note on some therapeutic implications of the mescaline induced state. *Psychiatric Quart.*, 28: 635, 1954. — DE GIACOMO U.: Le catatonies toxiques expérimentales. *Acta Neurol.*, 6: 1, 1951. — DE SHON H. J. - RINKEL M. - SOLOMON H. C.: Mental changes experimentally produced by L.S.D. *Psychiat. Quart.*, 26: 33, 1952. — EY H. - BERARD E.: Le nouvelles techniques de cure de sommeil, dans la pratique psychiatrique. *Evol. Psychiatr.*, 4: 611, 1952. — FABING H. D.: New Blocking Agent against the Development of LSD-25 Psychosis. *Science*, 121: 3137, 1955. — FISCHER R. - GEORCI F. - WEBER R.: Psychophysische Korrelationen. VIII: Modellversuche zum Schizophrenie-Problem. *Schw. Med. Wchn.*, 81: 817, 1951. — FISCHER R.: Factors involved in drug produced model psychoses. *J. Ment. Sci.*, 100: 420, 1954. — FISCHER R.: Comunicazione personale. 1955. — FISCHER R.: Factors involved in Drug-produced Model Psychoses. *Exper. X*, 10: 435, 1954. — FISCHER R. - AGNEW N.: On Drug-produced Experimental Psychoses. *Naturwiss.*, 18: 431, 1954. — FORRER G. R. - GOLDNER R. D.: Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamide (LSD 25). *Arch. Neur. Psych.*, 65: 581, 1951. — FREDERKING W.: Ueber die Verwendung von Rauschdrogen (Meskalin und Lysergsaeure-diaethylamid) in der Psychotherapie. *Psyche*, 6: VII, 342, 1953-54. — HOCH P. H. - CATTELL J. P. - PENNES H. H.: Effect of mescaline and lysergic acid. *Am. J. Psy-*

- chiatry, 108: 8, 579, 1952. — HOFFER A. - OSMOND H. - SMYTHIES J.: Schizophrenia: a new approach. II: Result of a year's research. J. Ment. Sci., 100: 418, 1954. — GASTAUT H. e Coll.: Action de la diethylamide de l'acide d-lysergique ecc. Conf. Neurol., 13: 2, 1953. — GIBERTI F. - GARELLO L.: Risultati del trattamento con reserpina in psichiatria; Sist. Nerv. I: 1955. — GIBERTI F. - GREGORETTI L.: in corso di stampa — KLINE N. S.: Use of Rauwolfia Serpentina Benth.... Ann. of N. Y. Acad. of Sci., 59: 107, 1954. — MAYER - GROSS W. - MCADAM W. - WALKER J.: Lysergsaeure - Diaethylamid und Kohlenhydratstoffwechsel. Nervenarzt, 23: 30, 1952. — NOCE R. - WILLIAMS D. B. - RAPAPORT W.: Reserpine (Serpasil) in the management of the mentally ill and mentally retarded I. A. M. A., 156: 821, 1954. — OSMOND H. - SMYTHIES J.: Schizophrenia: a new approach. J. Ment. Sci., XCVIII: 411, 1952. — PERETZ D. I. - SMYTHIES J. R. - GIBSON W. C.: A new hallucinogen: 3, 4, 5 trimethoxyphenyl-B-aminopropane. J. of Ment. Sci., 110: 432, 1955. — PLUMMER A. J. - EARL A. - SCHNEIDER J. A. - TRAPOLD J. - BARRET W.: Pharmacology of Rauwolfia Alkaloids, including Reserpine. Ann. N. Y., Acad. of Sci., 59: 197, 1, 8, 1954. — RICOTTI S.: Dal blocco del S. N. Vegetativo all'ibernazione artificiale: ecc. Rass. Neurol. Veg., 4: 197, 1952. — RICOTTI S.: Ulteriori esperienze sull'impiego in psichiatria della dimetilamino propil-N-clorofenotiazina. Giorn. Psych. Neuropat., 81: 211, 1953. — SANDISON R. A.: Psychological aspects of the LSD treatment of the neuroses. J. Ment. Sci., 100: 508, 1954. — SANDISON R. A. - SPENCER A. M. - WHITELAW J. D.: The therapeutic value of lysergic acid diethylamide in mental illness. J. Ment. Sci., 100: 491, 1954. — SCHNEIDER J. A. et alt.: Neuropharmacological aspects of Reserpine. Ann. N. Y. Acad. of Sci. 61: 17, 1955. — SCHUELER F. W.: The effect of succinate in mescaline hallucination. J. Lab. and Clin. Med., 33: 1297, 1948. Cit. da Agnew e Hoffer. — SIGWALD J. - BOUTTIER D.: L'utilisation des propriétés neuroplégiques du chlorhydrate de chloro-3 (dimethylamino-3-propyl) 10-phénothiazine en thérapeutique neuropsychiatrique. Presse Med., 61: 607, 1953. — SLOANE B. - LOVETT DOUST J. W.: Psychophysiological investigations in experimental psychoses ecc. J. Ment. Sci., 100: 129, 1954. — SOLMS H.: Lysergsaeure-aethylamid (LAE), ein neues, stark sedativ wirkendes psychotikum aus dem Mutterkorn. Schw. Med. Wchn., 15: 356 1953. — STECK H.: Le syndrome extrapyramidal et diécephalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. Ann. Med. Psychol., 737: 112, 1954. — STOLL A. - HOFFMANN A.: Helv. Chim. Acta., 26: 944, 1943. — STOLL W. A.: Lysergsaeure-diaethylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe Schw. Arch. Psych. e. Neur. IX, 1947 — TRIPOLD J. - BEIN H. J. - MEYER G.: Characterization of central effects of serpasil (reserpin). Arch. Int. Pharmacodyn. III, IV, 406, 1954. — WALTHER-BUEL H.: Ueber Pharmakopsychiatrie. Schweiz. Med. Wchn., 21: 483, 1953. — WEBER E.: Ein Rauwolfie alkaloid in der Psychiatrie ecc. Schweiz. Med. Wchn. 84: 968, 1954. — WOOLLEY W. - SHAW E.: Some neurophysiological aspects of septonin. Brit. Med. J., 11: 122, 1954.