

RIVISTA SPERIMENTALE
DI
F R E N I A T R I A

DIRETTA DAL
Prof. VIRGINIO PORTA

INDICE GENERALE

Vol. LXXIX - Anno 1955

Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell' Università di Milano

Direttore: Prof. G. C. RQUIER

Istituti Psichiatrici Provinciali di Milano

Direttore: Prof. Dott. RICCARDO BOZZI

I. SANGUINETI

V. U. NEGRI

R. LARICCHIA

Ritmi elettrici cerebrali dopo somministrazione di mescalina e di acido lisergico (LSD 25) in malati di mente

INTRODUZIONE

I primi rilievi sulle modificazioni elettroencefalografiche da somministrazione di mescalina (M) nell'uomo risalgono al 1937 e furono condotte da Chweitzer, Geblevicz e Liberson nel corso di una sola esperienza. Gli AA. osservarono i ritmi elettrici cerebrali allo schermo di un oscillografo, effettuando registrazioni grafiche dei tratti più significativi, in un soggetto che aveva ingerito complessivi 22 ctg. di droga in quattro dosi di 5,5 ctg. ciascuna, refratte nello spazio di circa tre ore. Benchè la ricerca risenta indubbiamente dell'apparecchiatura ancora rudimentale di un mezzo di indagine che muoveva allora i suoi primi passi, bisogna riconoscere che l'attenta osservazione degli studiosi consentì loro di porre in evidenza alcuni aspetti fondamentali del tracciato che sono stati successivamente confermati, anche se con minore costanza e con qualche variazione nei confronti della primitiva descrizione. Analizzando congiuntamente le manifestazioni psicopatologiche ed elettroencefalografiche occorse nella loro esperienza gli AA. ritennero di poterle suddividere in tre distinti e successivi periodi. Nel primo di questi, che va dall'inizio fino alla comparsa della prima sicura allucinazione visiva (3. ore), non si ebbero sensibili variazioni del tracciato e del pari il soggetto non avvertì alcunchè di caratteristico, tranne uno stato di vaga indifferenza e modesti disturbi vegetativi; nel secondo periodo, che com-

prende il centro dell'esperienza (3 ore), il soggetto lamentò un preciso sentimento di depersonalizzazione, con attenuazione della realtà del mondo esteriore ed ebbe numerose e complesse allucinazioni e illusioni visive: nel contempo l'EEG rivelò nette modificazioni consistenti « in un aumento dei periodi di silenzio ». « Quando le onde alfa ricomparivano presentavano un leggero aumento del voltaggio all'inizio del periodo, mentre alla fine diminuivano nettamente di ampiezza, tanto da poter affermare che al culmine dell'intossicazione mescalina le onde alfa erano più basse ed i silenzi più lunghi ». Inoltre gli AA. poterono rendersi conto che i « silenzi elettrici » coincidevano con la comparsa dei disturbi psicosensoriali visivi o con uno stato di sogno, mentre le onde riapparivano non appena il soggetto riprendeva il contatto verbale con gli sperimentatori, staccandosi inevitabilmente dal suo mondo irreal e fantastico. Nel terzo periodo infine (1 ora) le visioni si attenuarono rapidamente di intensità e di frequenza, mentre i « silenzi » divenivano più brevi e le onde alfa si mantenevano sottovoltate. Nelle registrazioni eseguite nei giorni immediatamente successivi all'esperienza, quando il soggetto aveva riacquisito in tutto le sue condizioni normali, gli AA. osservarono il persistere della diminuzione d'ampiezza delle onde alfa e di « silenzi » di lunga durata, deducendone che l'azione della mescalina sulla corteccia cerebrale si protraeva in guisa ancora apprezzabile (attraverso la derivazione dei ritmi elettrici) allorchè erano da tempo scomparsi tutti i disturbi psicopatologici.

Molti anni dovevano trascorrere prima che il problema richiamasse di bel nuovo l'attenzione degli studiosi, questa volta tuttavia non più nel quadro isolato della sola intossicazione mescalina, ma nel più vasto ambito delle cosiddette psicosi sperimentali, che dallo studio della bulbocapnina e della mescalina era andato via via arricchendosi con quello di nuove droghe, come le amfetamine, l'acido lisergico, l'opuntia cilindrica ed altre ancora. Queste sostanze consentono, come noto, di provocare in soggetti sani numerosi disturbi di carattere più o meno nettamente psicopatologico, e sono state pertanto largamente sperimentate in questi ultimi anni nella speranza di poter perfezionare le nostre conoscenze sulle alte-

razioni mentali. Insieme all'indagine strettamente psicopatologica da condursi con l'osservazione clinica e con l'uso di tests adeguati, l'esame delle variazioni chimico-fisiche umorali e la sperimentazione neurofisiologica completano un vasto schema di ricerca che è tuttora in corso di svolgimento, benchè alcuni risultati siano già stati raggiunti.

Per quanto concerne la mescalina ricordiamo una breve comunicazione di Wheatley e Schueler (1950) sul sinergismo tra M e stimolazione luminosa intermittente. Gli AA. dimostrarono che la droga somministrata a dosaggi insufficienti a determinare la comparsa dei noti effetti psicosensoriali visivi è per contro in grado di provarli qualora si sottopongano i soggetti in esame a stimolazione luminosa intermittente sulla frequenza dell'alfa normale. La complessità e il disegno degli effetti visivi sembrano proporzionali all'intensità dello stimolo luminoso. Data l'impossibilità di ottenere lo stesso risultato con l'impiego isolato della sola mescalina (ai dosaggi anzidetti) e della S.L.I., gli AA. concludono affermando il reciproco potenziamento dei due agenti causali.

Nel 1953 si occuparono dell'argomento Denber e collaboratori e Marrazzi e Hart. I primi derivarono il tracciato elettroencefalografico per la durata di 1-2 ore in sedici soggetti maschi, schizofrenici ai quali era stato iniettato per via endovenosa 1,5 g. di mescalina, e ripeterono l'esperienza al 3° e al 23° giorno. Nei nove soggetti che avevano presentato con spiccata evidenza manifestazioni di tipo emotivo-ansioso l'EEG rivelò diminuzione o scomparsa del ritmo alfa in otto casi ed aumento dello stesso in uno; nei sette soggetti che per contro avevano presentato disturbi prevalenti a carico della sfera percettiva (allucinazioni e illusioni), il tracciato dimostrò diminuzione o scomparsa del ritmo alfa in quattro casi, aumento in due e modificazioni relativamente modeste in uno. Gli AA. non rilevarono correlazioni tra attività elettrica cerebrale e disturbi psicosensoriali o momentanei disturbi del pensiero.

Marrazzi e Hart condussero ricerche squisitamente neurofisiologiche nel gatto. Partendo dalla considerazione della stretta affinità chimica tra adrenalina, mescalina e amfetamina essi vollero indagare se le due ultime sostanze possedevano, al

pari dell'adrenalina, la possibilità di inibire la conduzione a livello delle sinapsi corticali. A questo scopo evocavano le risposte elettriche della corteccia visiva stimolando punti simmetrici della corteccia dell'altro lato ed ottenevano così un indice di attività sinaptica che poteva variare per l'influenza dei fattori da saggiare in questo senso. Introducendo mescalina e amfetamina nel circolo carotideo omolaterale alla corteccia visiva dalla quale derivavano i potenziali evocati, essi dimostrarono che effettivamente le due droghe inibiscono l'attività sinaptica corticale ed in successive esperienze condotte nel 1955 provarono che lo stesso risultato poteva ottenersi con l'acido lisergico e con la serotonina. Come è noto entrambe queste sostanze derivano esse pure dall'indolo ed il loro legame comune è fornito dall'adrenocromo: la prima di esse può produrre manifestazioni psicopatologiche assai più clamorose della mescalina e la seconda, di più recente scoperta e meno nota nei suoi possibili effetti, si trova normalmente presente nel tessuto cerebrale. A conclusione delle loro interessanti ricerche gli AA. affacciano l'ipotesi che alla base dei disturbi mentali si possa riconoscere un'alterazione nelle condizioni di equilibrio tra l'inibizione adrenergica e l'eccitamento colinergico sulle più sensibili sinapsi cerebrali.

Nel novembre 1954 *Verdeaux et Marty* riferirono alla Società di Elettroencefalografia di lingua francese sull'azione che talune sostanze farmacodinamiche d'interesse clinico esercitano sui ritmi elettrici cerebrali. Tra i composti presi in esame figura anche la mescalina, in merito alla quale gli AA. accennano brevemente a quanto già noto ed illustrano poi la loro esperienza sugli animali e sull'uomo. A questo secondo proposito le loro conclusioni sono le seguenti:

1) l'intossicazione mescalinica non dà luogo ad alcuna alterazione nei soggetti che presentano un tracciato normale;

2) si può constatare una certa correlazione tra le allucinazioni e le variazioni d'ampiezza del tracciato nel senso che il disturbo psicosensoriale determina l'appiattimento per reazione d'arresto, similmente a quanto si osserva negli schizofrenici allucinati;

3) l'appiattimento predomina sulle regioni occipitali perchè il ritmo alfa è presente sulle stesse in quantità maggiore.

Nell'animale l'applicazione locale della droga sulla corteccia cerebrale dà luogo alla comparsa di punte, come già avevano posto in evidenza Kornmüller nel 1937 e Hyde, Beckett e Gellhorn nel 1949.

Il lavoro più recente sull'argomento che ci interessa si deve a Wikler (1955) che ha studiato parallelamente gli aspetti clinici ed elettroencefalografici dovuti all'azione della morfina, allilnormorfina e mescalina in soggetti maschi, già tossicomani. La mescalina è stata somministrata per bocca a undici soggetti alla dose media di 5 mg. per kg. di peso, salvo ripetizione della stessa dopo 1 h.-1,30' in taluni che presentavano effetti scarsi o nulli. Da un lato gli AA. illustrano le modificazioni cliniche in ordine al momento della loro comparsa nel corso dell'esperienza, alla frequenza e agli aspetti fenomenologici; dall'altro le modificazioni del tracciato elettrico che ad esse si accompagnavano. Essi ebbero modo di constatare che mentre le manifestazioni psicopatologiche, neurologiche o disvegetative potevano verificarsi in assenza di variazioni apprezzabili dell'elettroencefalogramma, per contro queste ultime si osservavano esclusivamente quando il soggetto presentava taluno dei seguenti disturbi: ansia, allucinazioni, tremori, illusioni, midriasi, tachicardia, sudorazione, iperreflettività tendinea. Il tracciato poteva dunque non differire da quello di controllo, oppure mostrare alcune variazioni, indipendenti dall'uno o dall'altro dei sintomi su riferiti, che consistevano nella tendenza più o meno spiccata alla desincronizzazione del ritmo e, oppure, in un modesto aumento della frequenza del ritmo alfa. Dal raffronto con le altre droghe sperimentate gli AA. notarono che quando il tracciato elettrico rivelava modificazioni nel senso della desincronizzazione del ritmo potevano riconoscersi corrispettivi clinici implicanti verosimilmente un aumento dell'attività corticale (ansia, fantasie, allucinazioni, tremori), mentre quando le modificazioni elettriche avvenivano nel senso della sincronizzazione i cambiamenti clinici, salvo eccezioni, erano di quelli che si associano a una diminuzione dell'attività corticale (rilassamento, sonnolenza).

I contributi che si riferiscono all'azione della dietilamide dell'acido lisergico (LSD 25) sui ritmi elettrici cerebrali sono

di data più recente ed in numero assai limitato, sia nella sperimentazione animale che in quella umana. Nel primo campo, oltre ai già citati Marrazzi e Hart, si occuparono dell'argomento Delay e coll., Rothlin e Cerletti, Bradley e Elkes, raggiungendo risultati in parte contraddittori.

Delay, Lhermitte e Verdeaux somministrando dosi molto elevate (da 10 a 600 gamma per Kg. di peso), nel coniglio per via endovenosa, osservarono una precocissima progressiva diminuzione dell'ampiezza dei ritmi che diveniva completa nello spazio di circa due minuti, al termine dei quali erano del tutto scomparse le scariche rapide di voltaggio elevato, e che si manteneva tale da 1 a 2 ore. Ottenevano questo risultato con dosi di soli 15 gamma per Kg. mentre quelle massive (300-600 gamma) non producevano modificazioni sensibilmente diverse. L'appiattimento del tracciato del tipo descritto, definito da Verdeaux come « desincronizzazione rapida di basso voltaggio » cedeva all'azione degli attivatori del gruppo dei barbiturici e alla stimolazione luminosa intermittente, che provocavano pertanto gli effetti realizzabili abitualmente sugli animali nelle condizioni di norma.

Rothlin e Cerletti (1952) osservarono un appiattimento del ritmo ed una accelerazione della frequenza in ricerche condotte sui topi « danzanti ».

Bradley e Elkes, lavorando sul gatto, registrarono un'attività rapida di basso voltaggio, imm modificabile per azione della S.L.I. e dei barbiturici a differenza di quanto era occorso a Delay e coll. Infine nella preparazione « cervello isolato » o « mesencefalica » la LSD 25 non determinava più il suo effetto desincronizzante.

Quanto alle ricerche sull'uomo, Forrer e Goldner (1951) non rilevarono alcuna modificazione del tracciato elettroencefalografico in sei soggetti schizofrenici ai quali avevano somministrato LSD 25 a dose di 2 gamma per kg. di peso. Risultati più esaurienti sono riferiti da Rinkel, De Shon, Hyde e Solomon, che sperimentarono l'impiego della droga in 15 soggetti adulti normali, prestatisi volontariamente ed in alcuni psicotici. La sostanza, di fresca preparazione, ve-

niva somministrata per bocca a dosi complessive da 20 a 90 gamma, in molti casi di 1 gamma per kg. di peso e di 3 gamma negli psicotici. Il tracciato fu eseguito in 9 esperienze condotte su soggetti normali, e venne derivato 2 ore dopo l'inizio, quando gli effetti della droga erano pressochè al culmine. In linea di massima le modificazioni riscontrate, sempre raffrontate con i tracciati di controllo, si rivelarono di modesta entità consistendo soprattutto in un aumento di frequenza del ritmo alfa nella misura di 1-3 c/s. In un solo caso, che si riferiva ad un soggetto molto rilasciato, venne osservato un rallentamento di circa 2 c/s. L'iperventilazione appariva meno efficace che di norma, probabilmente per la ridotta collaborazione del soggetto. Nel complesso, osservano gli AA., le variazioni elettroencefalografiche sono ben lievi a paragone della clamorosità degli effetti clinici.

L'ultimo contributo, ma non certo il meno importante, concernente l'azione dell'acido lisergico sulle funzioni psichiche e sull'elettroencefalogramma è merito di Gastaut, Ferrer e Castells che esaminarono 12 soggetti maschi, da considerarsi normali, dopo somministrazione per os di 40-60 gamma di LSD 25, nella misura di 0,5 gamma per kg. di peso. Le osservazioni degli AA. appaiono molto più ricche e dettagliate di quelle sin qui riferite ed inoltre le notizie elettroencefalografiche sono strettamente integrate con i rilievi clinici in una guisa che supera gli aspetti di semplice correlazione cronologica per raggiungere il livello di ipotesi neurofisiologica intesa a spiegare i meccanismi che stanno alla base delle diverse manifestazioni psicopatologiche. Gli AA. riconoscono che l'effetto più costante (9 volte su 12) ed evidente dell'acido lisergico sul tracciato consiste in un aumento della frequenza del ritmo alfa nella misura da 0,5 a 4 c/s. A parte questa accelerazione l'alfa tende a divenire meno ampio e meno continuo. Un secondo rilievo, del pari piuttosto costante (6 volte su 12) è rappresentato dalla comparsa di un ritmo beta centrale che molto sovente sconfina assumendo l'aspetto di un vero « ritmo rapido generalizzato predominante sulle regioni centrali ». Molto raramente si può assistere ad uno sdoppiamento dei ritmi preesistenti o apparsi per effetto della droga, che quando concerne

il ritmo beta rivela l'aspetto del ritmo « en arceau » individuato da Gastaut nel 1952. La S.L.I. ha dimostrato 7 volte su 12 un aumento considerevole dei potenziali occipitali evocati, che 5 volte si diffusero alle regioni frontali. L'effetto del pentothal non differisce da quello sui soggetti in condizioni di norma e la stimolazione foto-cardiazolica, effettuata in quattro casi, ha messo in evidenza una soglia convulsivante normale o più elevata.

MATERIALE E METODO.

La nostra ricerca è stata condotta su quindici pazienti ricoverati nell'Ospedale Psichiatrico di Mombello, affetti da schizofrenia, parafrenia e sindromi distimiche. Tutti i soggetti sono stati esaminati elettroencefalograficamente alcuni giorni prima dell'esperienza con M (*), dieci giorni dopo di questa e dieci giorni dopo quella con LSD 25 (**). L'intervallo di tempo interposto tra le due prove era abitualmente di due settimane. Entrambe le droghe venivano somministrate a digiuno, la M a dosi comprese tra 50 e 100 ctg., di solito per bocca o intramuscolo, l'LSD 25 a dosi tra 50 e 400 gamma, preferibilmente per via endovenosa. Si effettuava la registrazione elettroencefalografica a distanza di 1h-3h dall'introduzione del farmaco per la durata di 45', in un periodo corrispondente alla maggiore intensità degli effetti clinici della droga. La S.L.I. è stata praticata costantemente in tutte le esperienze ed in tutti i controlli, saggiando le frequenze tra 3 c/s e 22 c/s, mentre l'iper-ventilazione è stata possibile solo in alcuni casi, quasi sempre con notevoli difficoltà. I dati che si riferiscono all'età, sesso, affezione dei pazienti, non che dosaggio del farmaco, via di somministrazione e tempo interposto tra questa e l'inizio della registrazione sono raccolti nella Tabella A. Le variazioni psicopatologiche ed umorali osservate nei pazienti che sono stati oggetto di questa esperienza rientrano in uno studio più vasto (32 casi) del quale riferiremo in altra sede.

(*) Solfato di Mescalina Merck in soluzione al 40/0.

(**) Dietilamide dell'acido lisergico Sandoz in soluzione di 50 gamma / 1 cc.

Tabella "A.,

CASO	Sesso	Età	D I A G N O S I	Modalità dell' esperienza con Mescalina			Modalità dell' esperienza con L. S. D. 25		
				Dose in ctg.	Via di somministr.	Intervallo introduz. registraz.	Dose in gamma	Via di somministr.	Intervallo introduzione registrazione
1. Co P.	m	26	Schizofrenia paranoide . . .	50	per os	3 h. 00'	400	e. v.	1 h. 20'
2. Ma. G.	m	38	Schizofrenia paranoide . . .	50	per os	3 h. 00'	100	e. v.	1 h. 20'
3. Tr. L.	m	52	Frenosi maniaco-depressiva . .	60	i. m.	2 h. 37'	50	e. v.	1 h. 20'
4. Mu. E.	m	33	Schizofrenia paranoide . . .	100	e. v.	2 h. 00'	100	e. v.	2 h. 00'
5. Mi. L.	m	40	Schizofrenia ebefreno-paranoide .	60	per os	2 h. 20'	50	e. v.	2 h. 00'
6. Ba. R.	m	26	Schizofrenia simplex . . .	60	i. m.	3 h. 00'	200	e. v.	1 h. 30'
7. Vi. L.	m	43	Schizofrenia paranoide . . .	60	i. m.	2 h. 25'	200	e. v.	2 h. 10'
8. Ma. U.	m	41	Schizofrenia ebefreno-paranoide .	100	per os	1 h. 50'	50	e. v.	1 h. 20'
9. At. A.	m	30	Schizofrenia ebefreno-paranoide .	60	i. m.	2 h. 50'	100	per os	2 h. 00'
10. Or. F.	m	34	Schizofrenia catatonica . . .	50	e. v.	3 h. 00'	200	e. v.	1 h. 25'
11. Br. L.	m	38	Schizofrenia catatonica . . .	50	per os	2 h. 30'	200	i. m.	2 h. 40'
12. Sc. M.	f	44	Psicosi allucin. cronica (parafrenia)	60	i. m.	3 h. 00'	100	e. v.	1 h. 30'
13. DeT. G.	m	25	Schizofrenia catatonica . . .	60	e. v.	1 h. 40'	400	e. v.	1 h. 25'
14. Ar. E.	f	53	Psicosi allucin. cronica (parafrenia)	50	per os.	3 h. 00'	100	per os	2 h. 30'
15. Ma. Me.	m	33	Frenosi maniaco-depressiva . .	60	per os	2 h. 30'	100	per os	1 h. 50'

RITMI ELETTRICI DOPO MESCALINA ECC.

L'EEG è stato eseguito con apparecchio Medcraft a otto canali, utilizzando elettrodi ad ago a punta cava e derivazioni bipolari con i due montaggi « standard » indicati nelle figure.

Per l'analisi comparativa dei tracciati ci siamo valse dei criteri esposti da Wikler in un suo recente lavoro. Intenderemo così per quantità bassa (B) di alfa la presenza di questo ritmo in meno del 35% del tracciato, per quantità media (M) la sua presenza in misura compresa tra 35% e 70% ed infine per quantità elevata (E) quella che supera il 70%. Le sigle B M E da sole si riferiscono a un ritmo della frequenza di 9-11 c/s, mentre si accompagnano alle lettere L ed R quando la frequenza dell'alfa si aggira rispettivamente sui 7-9 c/s (L) e 11-12 c/s (R). Tracciato desincronizzato (D) è quello che risulta di una attività non ritmica, rapida e di basso voltaggio: allorchè esso si accompagna ad una quantità di alfa minore del 35% si ha un tracciato « desincronizzato continuo » (DC), mentre laddove esso non occupa quasi interamente il campione, accompagnandosi invece ad una quantità di alfa media o elevata, si realizza un tracciato di tipo « desincronizzato intermittente » (DI). La desincronizzazione infine può osservarsi insieme a salve di onde lente (3-7 c/s) di moderato voltaggio nel tracciato cosiddetto « desincronizzato con attività lenta » (DL). Tracciato sincronizzato è quello composto di alfa in quantità elevata e di ritmi a frequenza maggiore dei 13 c/s. Salve di onde lente (3-6 c/s) possono inserirsi in campioni di questo tipo dando luogo così ad un tracciato « sincronizzato con attività lenta » (SL).

RISULTATI E COMMENTO.

Quale rilievo preliminare dobbiamo segnalare che la nostra esperienza non ci ha consentito di stabilire un sicuro e costante rapporto tra forma morbosa, dose del farmaco e aspetto del tracciato. Del pari non ci è sembrato che il variare del periodo di tempo interposto tra somministrazione della droga e registrazione influisse in maniera apprezzabile sul quadro elettroencefalografico, tenendo presente che i nostri intervalli oscillavano da una a tre ore e che venivano fissati in base agli effetti clinici del farmaco e alla via seguita per la sua introduzione.

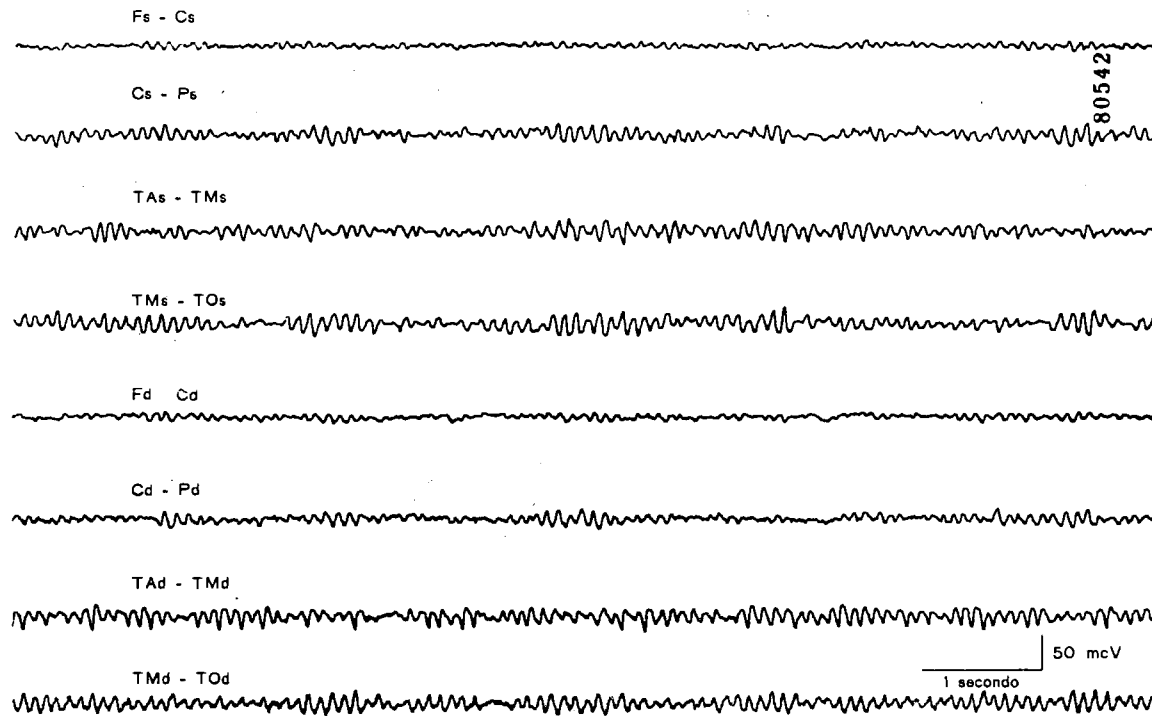


Fig. 1 — Caso 3° - EEG di controllo - Alfa regolare in quantità abbondante (E), frequenza di 9-10 c/s, voltaggio 40 mcv.

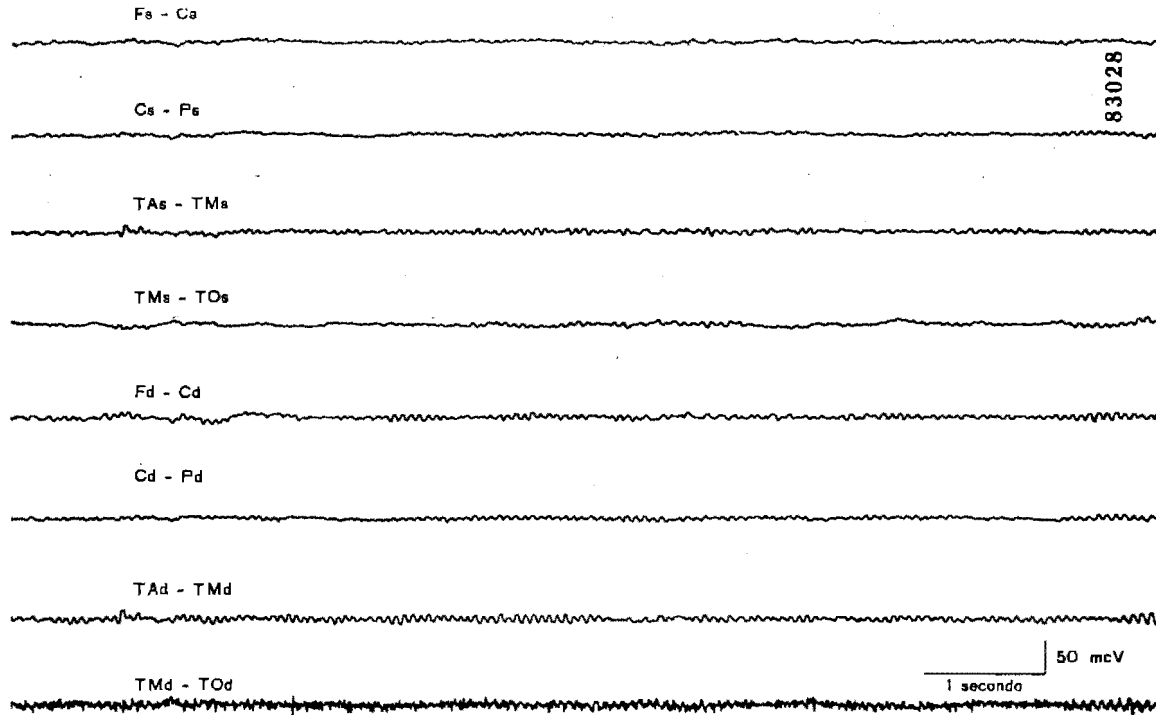


Fig. 2 — Caso 3° - EEG dopo h. 2,45' dalla somministrazione di 60 ctg. di Mescalina per via intramuscolare. Quantità di alfa abbondante (E), frequenza aumentata a 13 c/s, voltaggio ridotto a meno di 10 mcv.

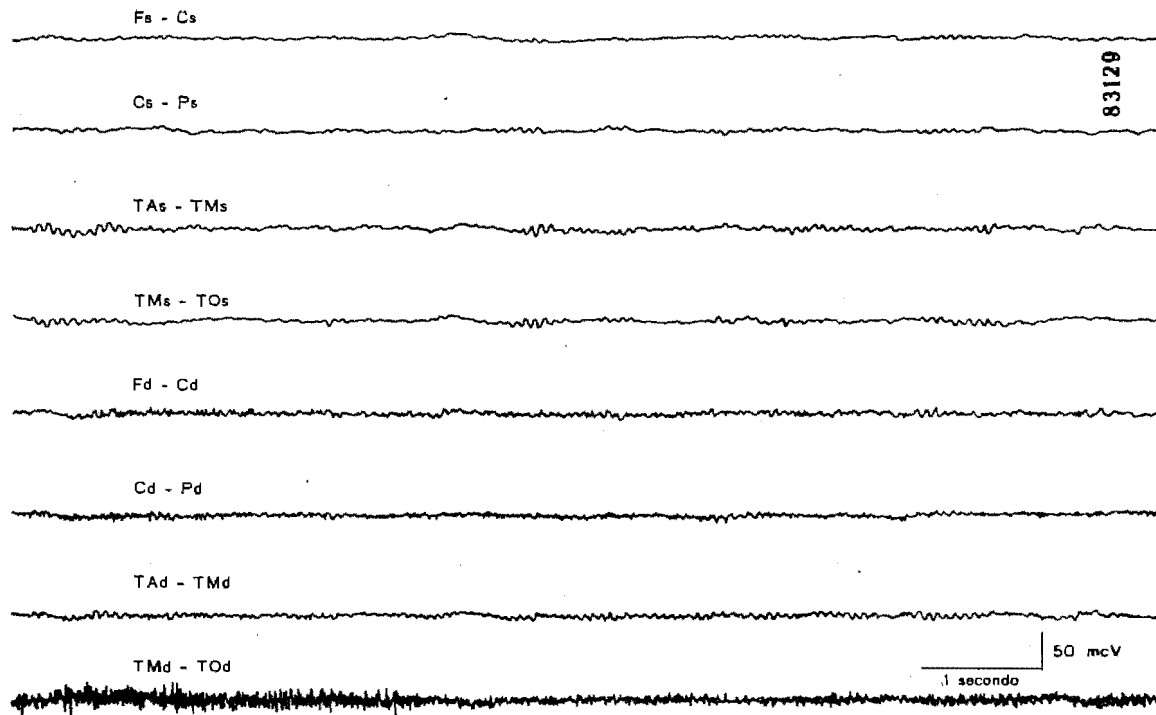


Fig. 3 — Caso 3^a - EEG dopo h. 1,30' dalla somministrazione di 50 gamma di LSD 25 per via endovenosa -
 Quantità di alfa media (M), frequenza aumentata a 12 c/s, voltaggio ridotto a 15 mcv.

Dal confronto tra i campioni dell'EEG di controllo e di quello eseguito dopo somministrazione di Mescalina sono emersi i seguenti rilievi:

1) leggero aumento della quantità e della frequenza del ritmo alfa in un caso (11).

2) nessuna variazione del tracciato in un caso (7);

3) quantità di ritmo alfa invariata in sette casi, con aumento della frequenza nel 3, riduzione nel 6 e nel 9, mentre nei quattro restanti (8, 10, 13, 14) non si può stabilire con sufficiente attendibilità il numero di cicli nell'unità di tempo, talchè l'intero tracciato assume visibilmente l'aspetto desincronizzato continuo;

4) spiccata riduzione della quantità di ritmo alfa in sei casi, con aumento della frequenza nel 2, diminuzione nel 12 e valore invariato nell'1, mentre nei restanti le onde sono incontabili, realizzando una netta e continua desincronizzazione.

In conclusione si può ritenere che l'effetto più costante della Mescalina sia rappresentato dalla diminuzione o scomparsa del ritmo alfa, che appare sicuramente documentato in sei casi su quindici, ma è tuttavia da ritenersi presente anche nei quattro casi (8, 10, 13, 14) a frequenza divenuta incontabile. In secondo luogo vanno segnalate modeste variazioni della frequenza del ritmo alfa, ora nel senso dell'aumento (2-3 c/s in tre casi) ora della diminuzione (1-2 c/s in tre casi). In un solo soggetto non si sono osservate variazioni di sorta ed in un altro leggero aumento della quantità e della frequenza dell'alfa.

Dal confronto tra i campioni dell'EEG di controllo e di quello eseguito dopo somministrazione di LSD 25 sono emersi i seguenti rilievi:

1) leggero aumento della quantità e della frequenza del ritmo alfa in un caso (14);

2) nessuna variazione del tracciato in tre casi (2, 8, 12);

3) quantità di ritmo alfa invariata in sette casi, con aumento della frequenza in quattro (5, 6, 10, 11), riduzione nel 7 e valore incontabile nel 9 e nel 13, che presentano un tracciato costantemente desincronizzato;

4) spiccata riduzione della quantità di ritmo alfa in quattro casi, con frequenza aumentata nel 3, invariata nell'1 ed in-

contabile nel 4 e nel 15, non che aspetto del tracciato francamente desincronizzato in guisa continua.

In conclusione si può ritenere che anche per l'LSD 25 riduzione o scomparsa del ritmo alfa costituiscono un effetto abbastanza frequente, benchè in misura statisticamente minore di quella che si realizza con la Mescalina. La frequenza dell'alfa tende assai sovente ad aumentare (1-2 c/s in sei casi) o a restare invariata (quattro casi), mentre per azione della Mescalina si registra in un eguale numero di soggetti (tre) aumento e diminuzione, e l'invariabilità del ritmo è appannaggio di un solo caso. In un soggetto si è riscontrato un leggero aumento della quantità e della frequenza (2 c/s) del ritmo alfa ed in tre altri, infine, il tracciato non ha offerto variazione alcuna.

La S.L.I., praticata in tutte le esperienze ed in tutti i controlli, ha conseguito per solito il risultato di regolarizzare sensibilmente il tracciato liberandolo dalla presenza dei numerosi artefatti muscolari dovuti allo stato di tensione dei soggetti. La quantità dei potenziali evocati non è mai risultata inferiore a quella ottenuta nelle condizioni di controllo, ma in linea di massima si è rivelata maggiore, compresa in una gamma più ampia di frequenze, sia inferiori che superiori, e con tendenza alla diffusione dalle regioni occipitali a quelle adiacenti o all'intero mantello cerebrale. Benchè un sicuro confronto tra le due droghe non sia rigorosamente attendibile ci sembra tuttavia di poter affermare che gli effetti descritti si sono presentati in maniera più netta e costante per azione dell'acido lisergico.

* * *

Ove si ponga mente ai contributi che più dichiaratamente hanno attinenza con la nostra ricerca, citati nella prima parte di questo lavoro, si può constatare da un lato la notevole simiglianza tra gli aspetti elettroencefalografici dovuti all'azione delle due droghe e dall'altro la sostanziale concordanza dei risultati raggiunti attraverso la nostra sperimentazione e quella degli altri studiosi.

Infatti i tratti comuni e più costanti riferiti dalla letteratura in merito all'azione dei due farmaci sui ritmi elettrici cerebrali sono i seguenti:

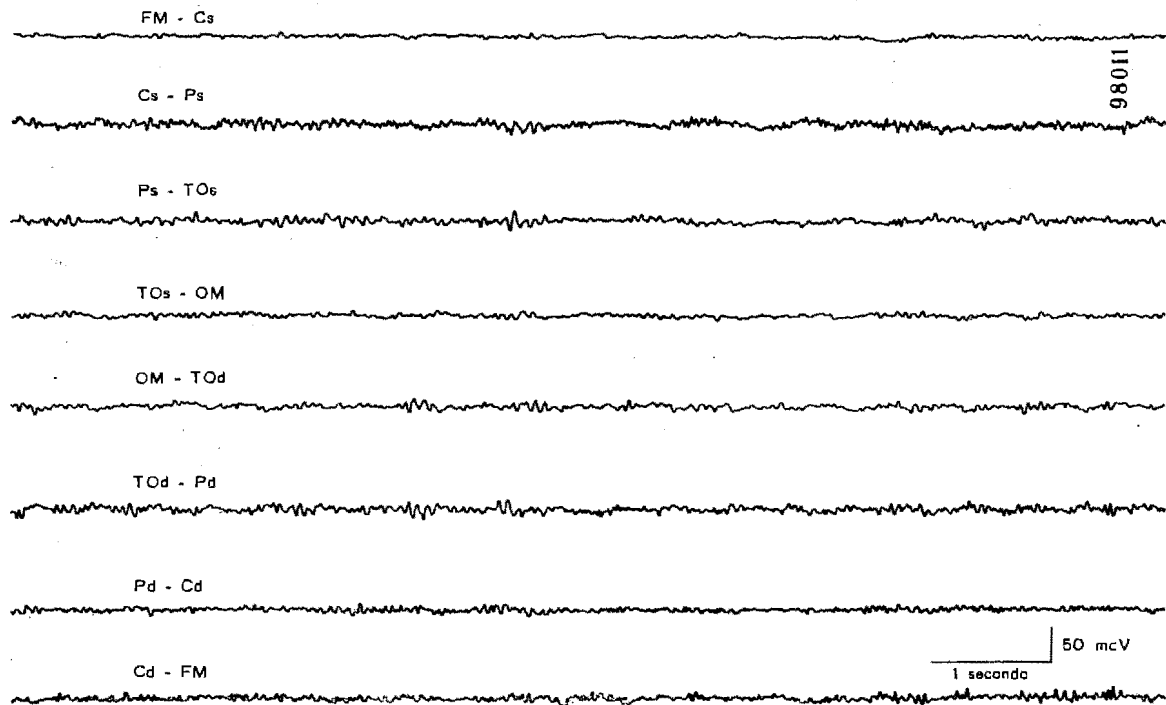


Fig. 4 - Caso 4° - EEG di controllo - Alfa leggermente disritmico in quantità media (M), frequenza 11 c/s, voltaggio 25-30 mcv.; qualche artefatto da potenziali muscolari sulle regioni fronto-centrali.

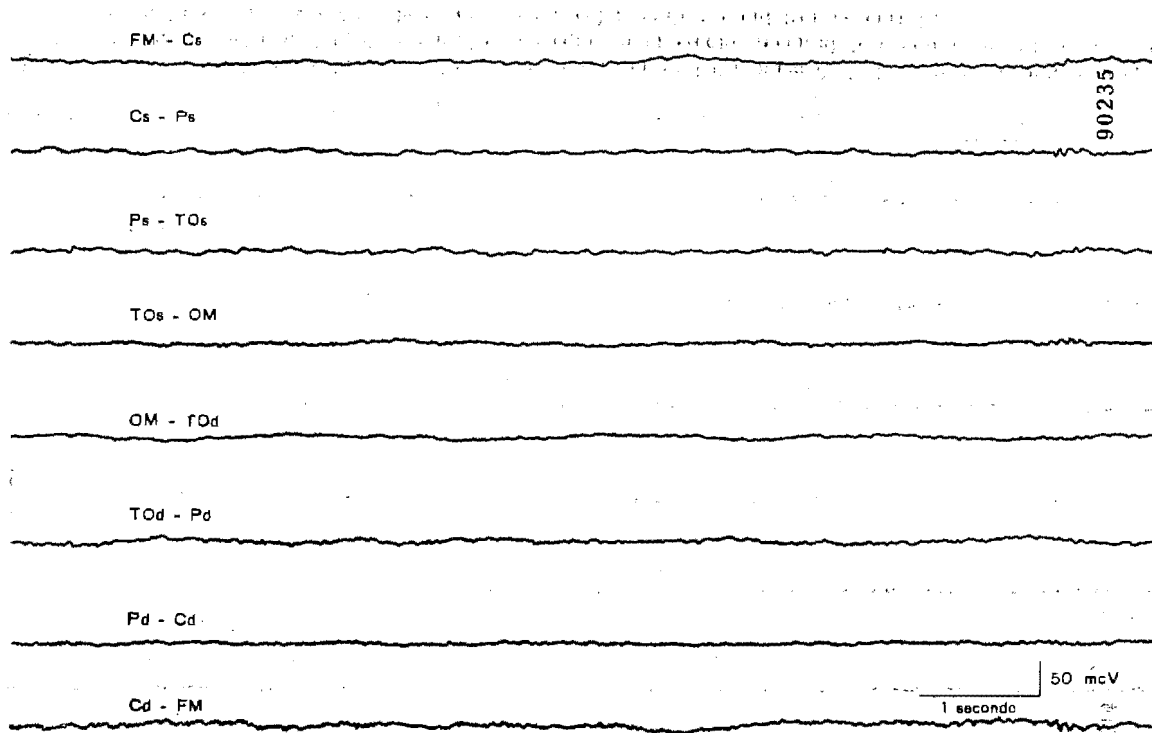


Fig. 5 - Caso 4° - EEG dopo h. 2,10' dalla somministrazione di 100 ctg. di Mescalina per via endovenosa. - Assenza quasi completa di ritmo alfa, a frequenza pressochè incontabile e voltaggio inferiore a 10 mcv.

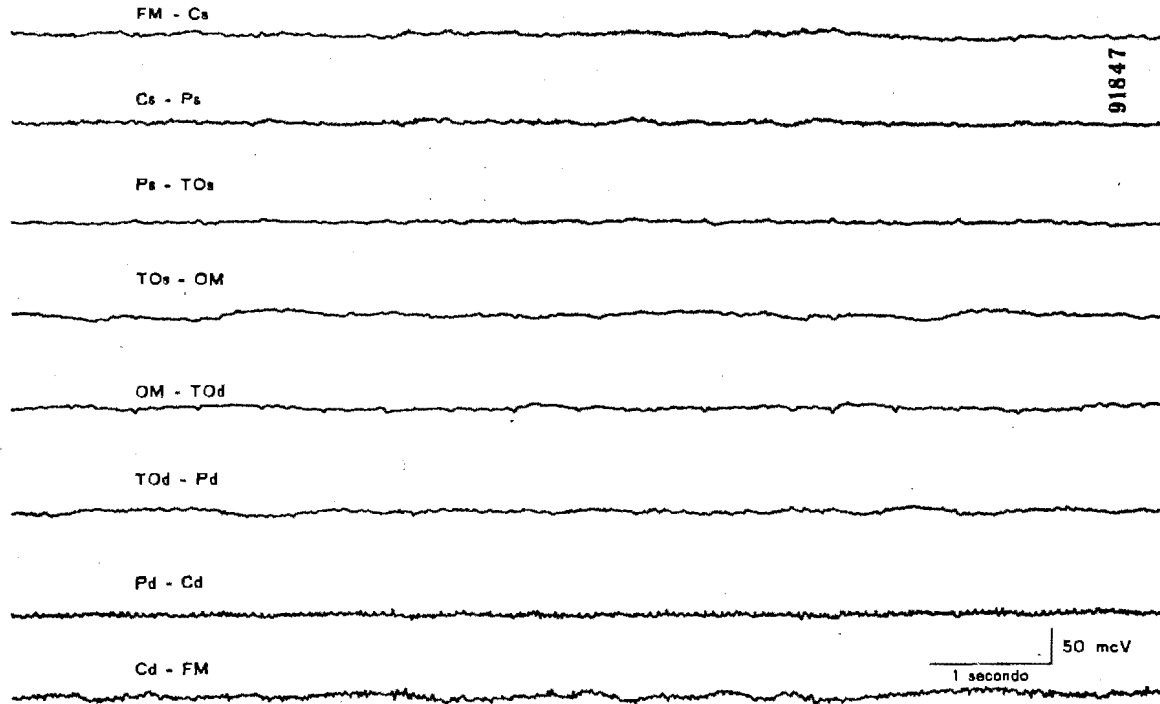


Fig. 6 — Caso 4° - EEG dopo h. 2,15' dalla somministrazione di 100 gamma di LSD 25 per via endovenosa. - Assenza quasi completa di ritmo alfa, a frequenza pressochè incontabile e voltaggio inferiore a 10 mcv. Presenza di artefatti da potenziali muscolari sulle regioni fronto-centrali.

- 1) aumento della frequenza del ritmo alfa (da 0,5 a 4 c/s);
- 2) riduzione della quantità dello stesso che può anche scomparire del tutto dando luogo al tracciato cosiddetto « piatto » o « desincronizzato »;
- 3) nessuna variazione degna di rilievo.

Divergenze esistono a proposito della mescalina tra Denber e Verdeaux, nel senso che il primo non ravvisa correlazioni tra manifestazioni psicopatologiche ed aspetto dei ritmi cerebrali, mentre il secondo ritiene che i disturbi psicosensoriali abbiano come corrispettivo elettrico l'appiattimento del ritmo che avverrebbe per reazione d'arresto ad opera delle allucinazioni, come accade negli schizofrenici in preda a questi disturbi.

Quanto all'acido lisergico divergenze esistono tra Forrer da un lato e Rinkele, Gastaut dall'altro. Il primo, sperimentando su schizofrenici, non rilevò alcuna sensibile variazione del tracciato, mentre gli altri, sperimentando su soggetti normali, osservarono entrambi un aumento di frequenza del ritmo alfa e Gastaut anche altre modificazioni.

Infine, sia nella sperimentazione con Mescalina che con LSD 25 è stata osservata, se pure raramente, una modesta riduzione di frequenza del ritmo alfa (1-2 c/s) in soggetti che presentavano disturbi prevalentemente a carico della sfera percettiva (Denber), o che apparivano particolarmente rilassati (Rinkele).

I risultati della nostra esperienza, illustrati più sopra ed esposti partitamente nella Tabella B, concordano in linea di massima con i dati riferiti dalla letteratura e ci consentono inoltre di sottolineare i seguenti fatti:

- 1) la modestia dei rilievi elettroencefalografici, i quali molto sovente non offrono variazione degna di nota nei confronti dei controlli, specialmente quando questi sono rappresentati da campioni a bassa quantità di alfa con presenza di attività non ritmica, rapida, a voltaggio minimo. Infatti nell'illustrazione dei nostri risultati ci siamo scrupolosamente attenuti alla rigorosa esposizione anche dei più modesti rilievi, cosicché solo 1 caso e 3 casi rispettivamente per la M e l'LSD 25 figurano compresi nel gruppo dei tracciati invariati, ma il let-

tore non avrà mancato di constatare che ben 7 casi, sia per la M che per il lisergico, presentano immutata la quantità dell'alfa talchè le differenze dai controllo si compendiano il più delle volte in variazioni modestissime della frequenza di questo ritmo;

2) la mancanza di una qualsiasi specificità dei suddetti rilievi, dal momento che le variazioni più comuni (aumento di frequenza dell'alfa e desincronizzazione del ritmo) si possono riscontrare in numerose situazioni psicopatologiche e come risposta a talune stimolazioni particolari;

3) la mancanza di uniformità nella risposta elettrica alla somministrazione delle droghe, atteso che accanto all'aumento di frequenza dell'alfa si può riscontrarne la diminuzione, come accanto alla riduzione della sua quantità si può riscontrarne l'invariabilità e rarissimamente l'aumento.

Quanto alle correlazioni clinico-elettroencefalografiche non ci sentiamo di avanzare affermazioni impegnative. La maggiore giustificazione del nostro atteggiamento si deve senza dubbio riconoscere nel fatto che i malati di mente si prestano ovviamente meno dei soggetti normali alla fruttuosa analisi di modificazioni squisitamente soggettive, così che non si possono stabilire attendibili rapporti tra le modificazioni psicopatologiche di maggiore interesse (disturbi psicosensoriali, dell'affettività e del pensiero) e ritmi elettrici cerebrali. Nè d'altro canto ci è sembrato che mettesse conto di dedicare particolare attenzione all'eventuale rapporto tra manifestazioni puramente vegetative o neurologiche (come tremori, sudorazioni, midriasi, ecc.) e le variazioni elettroencefalografiche, soprattutto in ordine alla difficoltà di poter dimostrare un sicuro legame tra i due ordini di fenomeni.

Dobbiamo ricordare a questo punto che Wikler per la Mescalina e Gastaut per l'acido lisergico si sono impegnati in formulazioni ipotetiche assai complesse e coraggiose nell'intento di risalire dalle correlazioni clinico-elettroencefalografiche al substrato neurofisiologico che sottende le attività psichiche e alle variazioni che in esso si determinano durante le manifestazioni patologiche.

Wikler sostiene che le modificazioni del ritmo alfa nel senso della desincronizzazione e della sincronizzazione riflettono l'attività di sistemi neuronici indipendenti da quelli che ser-

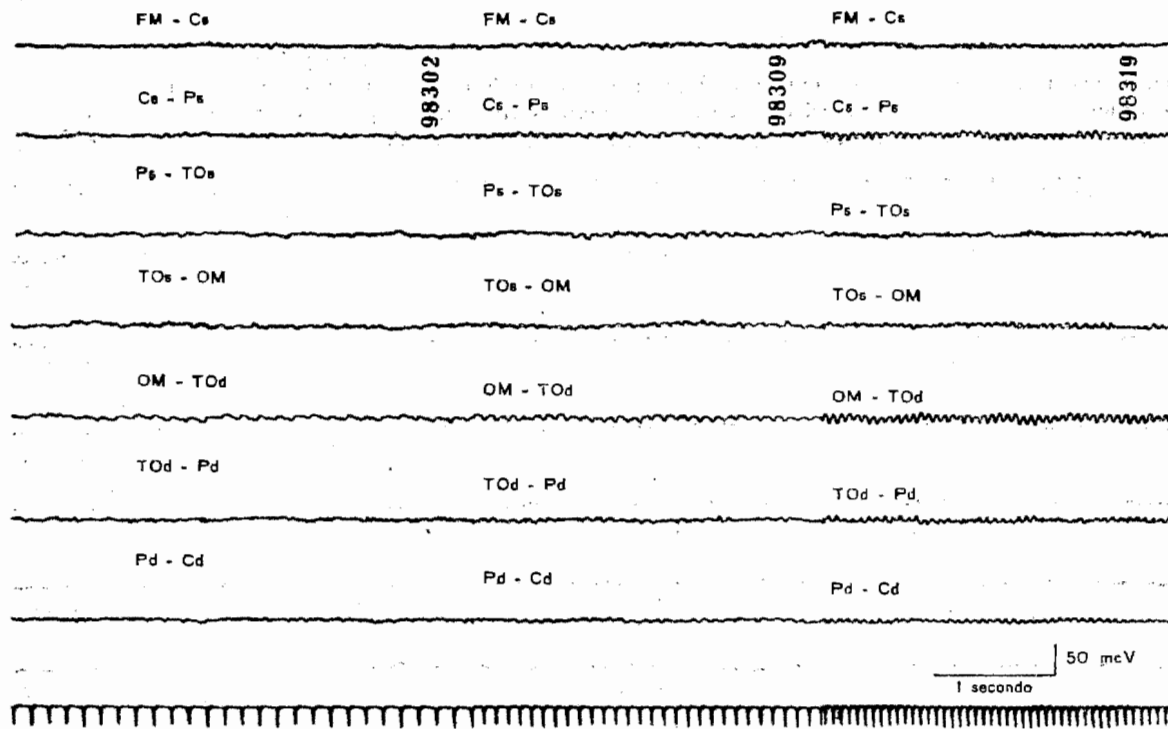


Fig. 7 — Caso 2° - S. L. I. a frequenza di 7 c/s, 9 c/s, 15 c/s dopo h. 3,00' dalla somministrazione di 50 etg. di Mescalina per os - Graduale diffusione dei potenziali evocati dalle regioni occipitali a quelle adiacenti ed infine a quasi tutto il mantello cerebrale, con il progredire della frequenza.

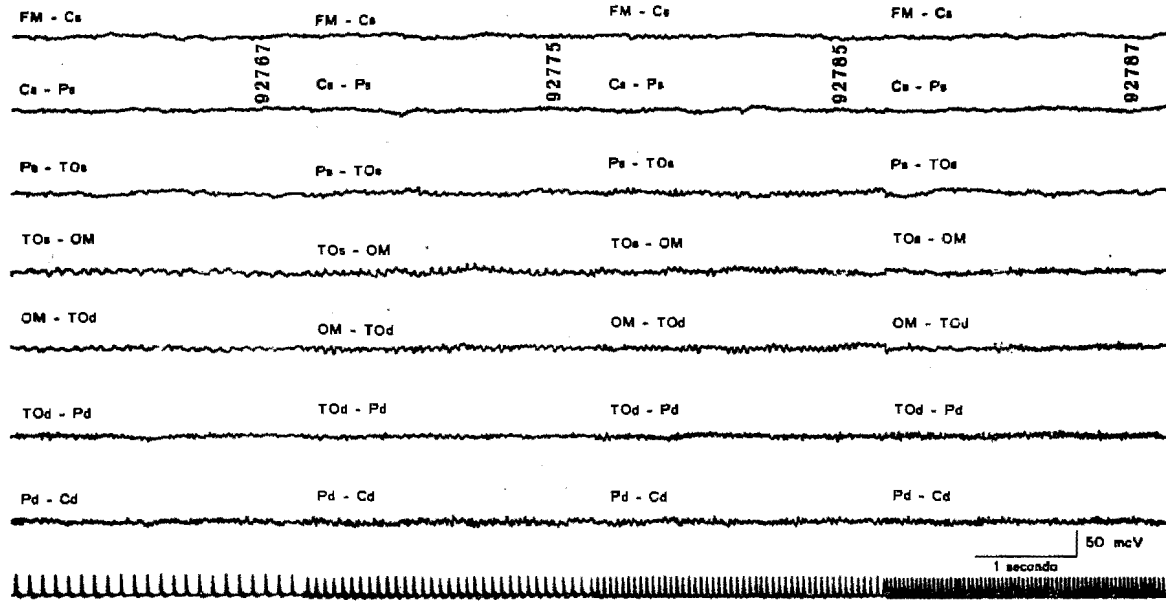
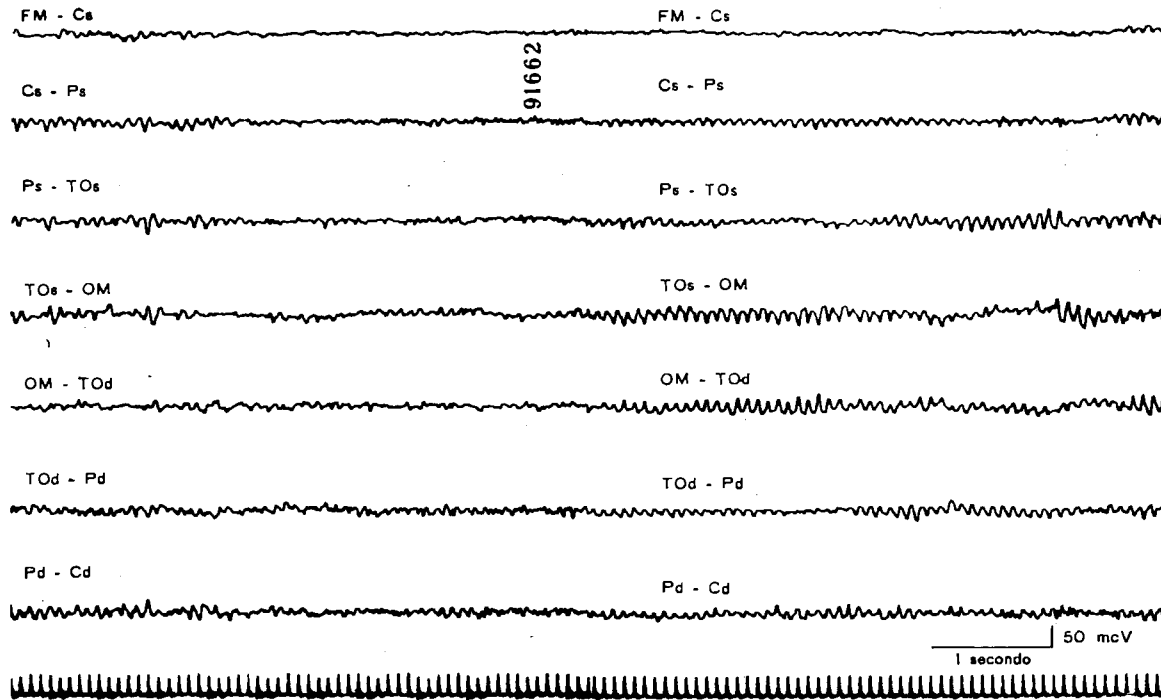


Fig. 8 — Caso 11° - S. L. I. a frequenza di 7, 11, 16, 20 c/s dopo h. 2,40' dalla somministrazione di 200 gamma di LSD 25 per via intramuscolare - Graduale diffusione dei potenziali evocati dalle regioni occipitali a quelle adiacenti ed infine a quasi tutto il mantello cerebrale con il progressivo aumento della frequenza degli impulsi luminosi.



A 2 ore dalla somministrazione endovenosa di 100 gamma di L. S. D. - 25.

Fig. 9 — Caso 4° - Confronto tra i potenziali evocati con la S.L.I. a frequenza di 11 c/s in condizioni di controllo (a sinistra) e dopo h. 2.00' dalla somministrazione di 100 gamma di LSD 25 per via endovenosa (a destra). Spiccato aumento della quantità di ritmo alfa per azione della droga.

vono a funzioni quali l'ideazione, l'affettività, il livello di vigilanza, la motilità e la sensibilità generale. Tali sistemi neuronici indipendenti sono in rapporto con l'omeostasi corticale e praticamente intervengono nel determinare desincronizzazione del ritmo quando l'attività dei sistemi neuronici « in rapporto con il comportamento » tende a divenire eccessiva e per contro a determinare sincronizzazione del ritmo allorchè l'attività degli stessi sistemi tende a deprimersi eccessivamente. In altre parole la desincronizzazione servirebbe a ridurre l'attività dei sistemi neuronici « in rapporto con il comportamento » (attività che sarebbe ad esempio eccessiva proprio durante allucinazioni, illusioni, stati ansiosi, tremori, ecc.) e la sincronizzazione servirebbe a facilitare l'attività degli stessi sistemi (che si deprimerebbe al massimo appunto in situazioni opposte come l'estremo rilasciamento, il sonno, ecc.).

G a s t a u t ravvisa nelle « importanti » modificazioni elettroencefalografiche che sopravvengono nel corso degli stati psico-affettivi provocati dall'acido lisergico quel tipo di tracciato da lui stesso identificato in altre situazioni e descritto con il termine di « sindrome d'ipereccitabilità neuronica », da interpretarsi come espressione di un raccorciamento del ciclo di eccitabilità neuronica. Lo studioso francese sottolinea che questo ciclo si riflette appunto nella frequenza del ritmo elettrico e che il suo raccorciamento — corrispondente al raccorciamento della fase refrattaria dei neuroni — si traduce con un aumento della frequenza ed ha per risultato il passaggio di un numero abnormemente grande di messaggi lungo le vie nervose. Notoriamente questi « messaggi » equivalgono alle informazioni che vengono poi elaborate ed utilizzate come sensazioni, idee, ed azioni, talchè lo spostamento dell'« optimum » di queste informazioni verso l'eccesso crea per il cervello quelle condizioni che rendono possibili errori psicosensoriali, eretismo affettivo, esaltazione di tipo maniacale. Dette condizioni psicopatologiche dipenderebbero dunque esclusivamente dalla durata della curva elettrica esprimente appunto il ciclo di eccitabilità neuronica e per nulla dalla sua ampiezza, come starebbe anche a dimostrare il fatto che la soglia convulsivante dei soggetti a « ciclo raccorciato » resta invariata.

Tabella "B,,

C A S O	E E. G. di controllo			Tipo di tracciato	E. E. G. dopo Mescalina			Tipo di tracciato	E. E. G. dopo L. S. D. 25			Tipo di tracciato
	Ritmo alfa				Ritmo alfa				Ritmo alfa			
	Q	F	V		Q	F	V		Q	F	V	
1. Co. P.	E	11-12			M	11-12		DI	M	12		DI
2. Ma. G.	E	11			B	12		DC	E	11		
3. Tr. L.	E	9-10			E	13	-		M	12	-	DI
4. Mu. E.	M	11 12			B	inc.	-	DC	B	inc.	-	DC
5. Mi. L.	M	11		DI	B	inc.	-	DC	M	12-13	+	DI
6. Ba. R.	M	11		DI	M	10	+	DI	M	12		DI
7. Vi. L.	B	12		DC	B	12		DC	B	11		DC
8. Ma. U.	B	8-9		DC	B	inc.	-	DC	B	9	-	DC
9. At. A.	B	8-9		DC	B	7-8	+	DC	B	inc.	-	DC
10. Or. F.	B	9-10		DC	B	inc.	-	DC	B	11		DC
11. Br. L.	B	9-10		DC	M	12		DI	B	12	-	DC
12. Sc. M.	E	12			M	10	-		E	12		
13. DeT. G	B	12		DL	B	inc.	-	DC	B	inc.	-	DC
14. Ar. E.	B	9-10		DC	B	inc.	-	DC	M	12		DI
15. Ma. M.E.	M	12			B	inc.	-	DC	B	inc.	-	DC

L'impostazione metodologica della nostra ricerca, condotta su malati di mente ed intesa semplicemente all'attenta e fedele traduzione elettroencefalografica di un determinato periodo dell'azione della Mescalina e dell'LSD 25 non ci consente di intervenire con sufficiente autorità nella discussione dei meccanismi ai quali ora si è fatto cenno. Riteniamo tuttavia che ci sia consentito di sottolineare che le affermazioni avanzate da Wikler e da Gastaut nel difficile ed insidioso campo delle correlazioni psicopatologiche ed elettrofisiologiche, ancorchè suggestive e di grande interesse sono nondimeno tuttora ipotetiche, quanto meno in larga misura. Indubbiamente esse riflettono una parte di verità e soprattutto, in specie per quanto esposto da Gastaut, hanno il merito di offrire seducenti corrispettivi neurofisiologici a spiegazione di molti aspetti della vita psichica, ma a nostro avviso i rilievi elettroencefalografici sui quali si fondano queste ipotesi sono ancora troppo scarsi, e soprattutto troppo modesti, per consentire deduzioni così impegnative.

RIASSUNTO E CONCLUSIONI

Registrazioni elettroencefalografiche della durata di 45' sono state condotte su quindici pazienti ricoverati in Ospedale Psichiatrico, dopo somministrazione di Mescalina solfato (M) e di dietilamide dell'acido lisergico (LSD 25) in esperienze separate. L'intervallo di tempo compreso tra somministrazione della droga e derivazione del tracciato variava da una a tre ore; le dosi oscillavano tra 50-100 ctg. di M e 50-400 gamma di LSD 25, introdotte per bocca o per via parenterale. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad entrambe le esperienze e a tre controlli elettroencefalografici nelle loro condizioni abituali. Dalla ricerca sono emersi i seguenti risultati:

- 1) le due droghe possono non causare variazioni degne di nota dei ritmi elettrici cerebrali;
- 2) le modificazioni che determinano si compendiano in a) diminuzione o scomparsa della quantità di ritmo alfa, di ricorso più frequente ad opera della M che dell'LSD 25; b) modeste

variazioni di frequenza del ritmo alfa, piuttosto in direzione dell'aumento per azione dell'LSD 25, in egual misura verso l'aumento o la riduzione per azione della M.

3) durante l'azione delle due droghe, in ispecial modo dell'acido lisergico, la S.L.I. determina per solito un aumento della quantità dei potenziali occipitali evocati e la loro diffusione alle regioni adiacenti, mentre il tracciato si regolarizza sensibilmente per la scomparsa dei numerosi artefatti muscolari che sono abitualmente presenti in larga misura.

BIBLIOGRAFIA

- Bradley e Elkes - citati da Verdeaux.
- Chweitzer A., Geblewicz E. et Liberson W. - Action de la mescaline sur les ondes apha (rythme de Berger) chez l'homme - C. R. Soc. de Biol. Paris 1937, 124, 1296-1299.
- Chweitzer A., Geblewicz E. et Liberson W. - Etude de l'électroencéphalogramme humain dans un cas d'intoxication mescalinique - *Année Psychologique*, 1937, 37, 94-119.
- Delay J., Lhermitte F. et Verdeaux, Georges et Jacqueline - Modifications de l'électrocorticogramme du lapin par la diéthylamide de l'acide D-lysergique (LSD 25) - *Rev. Neur.* 1952, 86, 81-88.
- Denber H., Merlis S. and Hunter W. - The action of mescaline on the clinical and brain wave patterns of schizophrenic patients before and after electroconvulsivant treatment - *EEG Clin. Neuroph.*, *Supplement III*, 1953.
- De Shon J., Rinkel M. and Solomon H. C. - Mental changes experimentally produced by LSD - *The Psych. Quarterly*, 1952, 26, 33-54.
- Forrer G. R. and Goldner R. D. - Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamid (LSD 25) - *Arch. Neur. a. Psych.* 1951, 65, 581-588.
- Gastaut H., Ferrer S. et Castells C., avec la collaboration de Lesevre N. et Luschnat K. - Action de la diéthylamide de l'acide d-lysergique (LSD 25) sur les fonctions psychiques et sur l'électroencéphalogramme - *Confinia Neurologica*, 1953, 13, 102-120.
- Hyde, Beckett et Gellhorn - citati da Verdeaux.
- Kornmüller A. E. - Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrinderefelder - G. Thieme Leipzig, 1937.
- Marrazzi A. S. and Hart E. R. - Comparison of the evoked cortical synaptic response of mescaline, amphetamine and adrenaline - *EEG Clin. Neuroph.* 1953, 5, 317-318.
- Marrazzi A. S. and Hart E. R. - Evoked cortical responses under the influence of hallucinogens and related drugs - *EEG Clin. Neuroph.* 1955, 7, 146.

- Rinkel M., De Shon J., Hyde R. W. and Solomon H. C. - Experimental schizophrenia like symptoms - *Am. Jour. Psych.* 1952, 108, 572-578.
- Rothlin et Cerletti - citati da Verdeaux.
- Verdeaux G. et Marty R. - Action sur l'électroencéphalogramme de substances pharmacodynamiques d'intérêt clinique - *Rev. Neur.* 1954, 91, 405-427.
- Wheatley M. D. and Schneler W. - A synergism between mescaline and rythmic stimulation by light - *EEG Clin. Neuroph.* 1950, 2, 226.
- Wikler A. - Clinical and EEG studies on the effects of mescaline, N-allylnormorphine and morphine in man. A pharmacologic analysis of the functions of the spontaneous electrical activity of the cerebral cortex - *Jour. of Nerv. and Ment. Disease* 1954, 120, 157-175.
-