



OSPEDALE NEUROPSICHIATRICO DELLA PROVINCIA DI PAVIA IN VOGHERA

(Direttore incar.: Prof. G. SOGLIANI)

## LA DIETILAMIDE DELL' ACIDO LISERGICO E LA MESCALINA IN PSICHIATRIA

G. SOGLIANI

P. SAGRIPANTI

- 1) *Introduzione. Storia.*
- 2) *Sintomatologia da Mescalina e da LSD nel normale e nel malato.*
- 3) *Modificazioni neurovegetative, biochimiche e anatomopatologiche indotte nell'animale e nell'uomo.*
- 4) *Modificazioni elettroencefalografiche.*
- 5) *Differenze tra Mescalina e LSD.*
- 6) *Sull'azione schizogena o schizofrenosimile.*
- 7) *Utilizzazione a scopo diagnostico, prognostico, terapeutico. —*
- 8) *Antagonismi.*
- 9) *Meccanismo di azione.*
- 10) *Casistica personale.*
- 11) *Conclusioni.*

### 1. — INTRODUZIONE - STORIA.

Il problema patogenetico delle malattie mentali ha sempre affascinato scienziati e profani, che nei vari tempi hanno ricercato, attraverso le vie ufficiali della scienza o quelle empiriche del popolo, le più varie e numerose soluzioni. Ma col cambiar dei tempi cadono le varie soluzioni e vengono via via sostituite da altre, senza che per questo il misterioso problema acquisti maggior luce, perchè è sempre mancato un sicuro fondamento a cui ancorarsi, sia esso anatomopatologico, biologico o biochimico, psicofisico o psicopatologico.

Però da alcuni anni la psichiatria ha affrontato con nuove armi, oltre al problema terapeutico, anche il problema etiopatogenetico; inoltre la neurochirurgia e la psicochirurgia hanno cominciato ad illustrarci in

modo sempre più sicuro le localizzazioni anatomiche non soltanto delle manifestazioni motrici o sensoriali, ma anche di quelle della sfera psichica, col permetterci di scoprire regioni il cui eccitamento o la cui distruzione inducono ad attitudini che accompagnano una sindrome mentale o una tendenza psicologica. La psicofisiologia e la psicofarmacologia si sono associate alla terapia coi farmaci psicotropi per affinare le proprie possibilità ed iniziare così quel capitolo della psichiatria sperimentale che si presenta ricco di promesse. Infatti si può considerare recente lo studio della psichiatria sperimentale, anche se interessanti ricerche su alcuni farmaci psicotropi risalgono già a decine d'anni, perchè è l'insieme di numerose ricerche su un complesso di prodotti forniti dalla psicofarmacologia che ha permesso di avviare su più promettenti vie il complesso problema. Talchè i primi studi sulle proprietà psicopatologiche della mescalina, dovuti a CERONI (1932) e MORSELLI (1936), e quelli sulle psicosi sperimentali iniziati con la provocazione della catatonìa sperimentale da bulbocapnina (BARUK e DE JONG 1930), risalenti ad oltre venti anni orsono, si possono considerare quali precursori che hanno avuto il grande merito di rilevare l'importanza di fattori chimici nella provocazione di disturbi psichici che presentavano qualche sintomo in comune con quelli spontanei umani. E' appunto la suggestiva rassomiglianza con i sintomi della psicopatologia umana che ha reso interessante una serie di preparati, ai quali si sono pertanto attribuite proprietà non di semplici tossici, ma di scatenatori di precise malattie: il che ha dato luogo all'altra suggestiva ipotesi che tali preparati o similari a formula chimica affine potessero costituire il vero fattore etiologico di malattie mentali. Sarà quindi estremamente interessante studiare a fondo, come faremo, la analogia tra la sintomatologia psicotossica provocata dalla mescalina (M.) e dalla dietilamide dell'acido lisergico (LSD) e quella della schizofrenia (poichè di questa malattia si tratta) per cercare di stabilire se veramente tali sostanze si possono considerare schizogene, come vuolsi da una determinata corrente di ricercatori, oppure se ci troviamo di fronte a sostanze che, pur presentando interessanti e suggestive analogie, vanno considerate facenti parte del gruppo dei psicotossici con scatenamento di una reazione esogena aspecifica sul tipo di quella

descritta da BONHOEFER: oppure, ipotesi meno considerata dai vari ricercatori, se le reazioni psicopatologiche rilevate non siano da ascrivere a reazione esogena « specifica », cioè « sui generis », con caratteristiche particolari per ogni sostanza esaminata, anche se molto simili e quasi comuni per alcune di queste.

Qualunque possa essere l'interpretazione data agli effetti di questi farmaci sullo psichismo, la loro suadente somiglianza con la sintomatologia della schizofrenia (per la quale gli stati mentali provocati sono stati chiamati da FISCHER « psicosi modello »), fa sì che essi possano essere utilizzati anche come test per saggiare — mediante la valutazione di azioni antagoniste — l'attività terapeutica di farmaci di impiego psichiatrico, quali per es. gli psicoplegici entrati con tanta fortuna nella terapia psichiatrica.

Verrà accennato anche ad altri prodotti psicotropi di grande attualità in psichiatria sperimentale per la loro composizione chimica e per gli stretti rapporti nel campo della psicopatologia con i due preparati allo studio: la monoetil-amide dell'acido lisergico, l'amide dell'acido lisergico, l'adrenocromo, la 5-idrossitriptamina; sostanze tutte di grande interesse psicofarmacologico perchè, specie per alcune di esse, ne risulta possibile l'origine endogena e la loro attività si manifesta per dosaggi minimi.

Dopo aver sottoposto all'esame critico quanto risulta dalla letteratura sulla sintomatologia nel normale e nel malato, rispettivamente per l'azione della M. e della LSD, sulle modificazioni biochimiche, anatomopatologiche, elettroencefalografiche indotte dalle due sostanze, sulle differenze d'azione tra di esse, sulla loro eventuale azione schizogena, sulla utilizzazione a scopo diagnostico, prognostico e terapeutico, sulle diverse sostanze loro antagoniste e sul discusso meccanismo d'azione, porteremo il nostro contributo personale indirizzato a chiarire i punti ancora maggiormente controversi.

Ci sembra non inutile far precedere allo studio dei vari capitoli alcune notizie storiche sulle due sostanze.

*Mescalina.* — La M. è uno degli alcaloidi contenuto in un cactus (*Echinocactus Williamsii*), detto altrimenti peyotl che si trova al Messico, dove è oggetto di riti da parte di numerose sette. L'ingestione

di elementi di questa pianta rappresenta, durante le danze sacre di alcune tribù, una specie di pasto totemico in uso ancor oggi, malgrado i suoi effetti psicofisiologici e psicopatologici lo rendano, nonostante il nome attraente col quale è stata descritta (la plante qui fait les yeux émerveillés), assai poco adatta all'uso tossicomaniaco. Essa è stata isolata da HEFFTER nel 1894 insieme ad altri alcaloidi contenuti nel peyotl, ed è stata realizzata per sintesi nel 1919 da SPAETH e successivamente nel 1930 da SLOTTA e HELLER. Deriva da una fenilettilamina, possiede cioè quel nucleo aminico considerato, come vedremo, di grande importanza per la provocazione di effetti dissociativi.

La letteratura psicologica e psicopatologica consacrata negli ultimi 20 anni alla M. è estesissima e ne passeremo in rivista i punti principali nel capitolo della sintomatologia; ci limitiamo qui a ricordare che ad una prima autosservazione isolata di SERKO nel 1913, hanno fatto seguito quelle di AA. italiani: del CERONI nel 1932, ed interessantissima per la vivacità e la precisione della descrizione quella del MORSELLI nel 1936, che va considerata fondamentale per lo studio di questa sostanza.

La M., detronizzata negli ultimi anni dopo la comparsa dell'acido lisergico, ha ripreso ultimamente il posto preminente che le spetta nella psichiatria sperimentale, anche per i tentativi di utilizzazione terapeutica nei quali è stata utilizzata.

*Dietilamide dell'acido lisergico (LSD).* — Nel corso degli ultimi anni le pubblicazioni scientifiche dedicate a questa sostanza hanno superato il centinaio, senza dire dell'interesse destato anche presso i profani dalle note divulgative delle riviste settimanali e dei quotidiani. La data di nascita della LSD si può stabilire nel 1943, quando ne venne data la comunicazione chimico-farmacologica da STOLL e HOFFMANN della Casa Sandóz, ma la prima preparazione in laboratorio risale a 5 anni prima. Sono del 1943 anche le prime segnalazioni sugli effetti psichici di questa sostanza, verificatisi accidentalmente sullo stesso HOFFMANN durante studi di laboratorio e che egli così descrive: « Lo scorso venerdì, 16 aprile, dovetti interrompere a metà pomeriggio il mio lavoro in laboratorio, e recarmi a casa per farmi curare, in quanto ero colpito da una strana irrequietezza accompagnata da un lieve senso di vertigine. A casa mi coricai e caddi in uno stato di ebbrezza non

sgradevole, caratterizzata da fantasie straordinariamente vivaci. In stato crepuscolare a occhi chiusi (la luce diurna era avvertita come molestamente abbagliante) mi si presentarono senza interruzione dei quadri fantastici di straordinaria plasticità e con un gioco intenso, caleidoscopico di colori. Dopo circa 2 ore questo stato scomparve». Sospettando che l'origine dei suoi disturbi fosse dovuta al contatto con la LSD, HOFFMANN si sottopose alla prima autoesperimentazione ingerendo mgr 0,25 della droga (dose considerata oggi più che doppia di quella normalmente efficace), ricavandone impressionanti disturbi. In seguito ad altre esperienze, effettuate presso i laboratori Sandoz, STOLL potè pubblicare nel 1947 il primo studio sugli effetti della LSD sul sano e sullo schizofrenico.

## 2. — SINTOMATOLOGIA DA Mescalina E DA DIETILAMIDE DELL'ACIDO LISERGICO NEL NORMALE E NEL MALATO

### *Esperienze nei normali con mescalina*

Le manifestazioni psichiche dell'ebbrezza mescalinica sono soggetto di studio dal lontano 1894.

1913 — SERKO descrive per primo gli effetti dell'intossicazione mescalinica, ma i suoi studi rivestono, oggi, un interesse puramente storico.

1927 — Hanno inizio le prime vere esperienze, effettuate dalla scuola dello JAENSCH che se ne serve per i suoi studi tipologici al fine di differenziare i soggetti eidetici da quelli non eidetici. I risultati dello JAENSCH vennero in parte confermati dal BERINGER, mentre FEREMBERG negò alla droga ogni possibilità di discriminare tipi psicologici.

1932 — Autoesperienza del CERONI.

1936 — Autoesperienza del MORSELLI. Questi ingerisce gr. 0,75 di M. e descrive con fredda obiettività i disturbi che la droga gli provoca. La sua metodica analisi fa ancora testo fra le descrizioni della sintomatologia psichica da M.

1936 — GUTTMANN, a conclusione di 60 esperienze in soggetti normali, insiste sull'utilità dell'autoesperienza da parte dello psichiatra, quale coraggioso tentativo di comprensione del mondo dello psicopatico.

1937 — FAVILLI ed HEYMANN, partendo dal concetto che la M. riduce i freni inibitori e che di conseguenza l'individuo è molto più spontaneo e sincero di quanto non lo sia normalmente, vollero provare se le modificazioni psichiche ottenute con la somministrazione di M. possano valere come rivelatrici della personalità, e giunsero alla conferma di quanto già detto dal BENSHEIM, che cioè, per mezzo dell'ebbrezza mescalina si può arrivare in un tempo brevissimo a una « charakterenthüllung » del soggetto nel senso di una escursione nella personalità.

1938 — Autoesperienza dell'Ev, il quale con gr. 0,50 di droga presenta una sintomatologia molto scarsa: solo qualche illusione e soprattutto disturbi neurovegetativi. Inizia con l'Ev la serie dei punti di vista discordanti su questa sostanza; egli infatti conclude che se anche la M. favorisce lo studio dell'infrastruttura psichica, pur tuttavia le altre sostanze di cui oggi disponiamo a tale scopo (pentothal, amytal sodico, ecc.) sono d'impiego più semplice ed efficace.

1948 — DELAY e GERARD studiano anch'essi l'intossicazione mescalina sperimentale. Questo lavoro è il primo di una serie interessantissima di studi compiuti dal DELAY e collaboratori diversi, sulla M. e sulla LDS negli anni successivi.

1951 — FISCHER, GEORGI e WEBER giungono alla considerazione che con M. si ha « tendenza alla dissimulazione », in antitesi con quanto affermato da FAVILLI ed HEYMANN sulla presunta sincerità dovuta all'effetto della M.

1952 — Autoesperienza del MÁTÉFI, che con l'aiuto di tests di disegno, nota tendenza all'introversione.

1955 — DENBER e RACLOT autoesperimentano la M. Il primo prende gr. 0,4 per os del preparato e descrive accuratamente la sintomatologia presentata. Egli avverte la rottura delle difese psichiche per cui il materiale inconscio può essere utilizzato ai fini psicoterapici. Già mezz'ora dopo l'assunzione della droga, l'A. ha reminiscenze infantili dell'età di due-tre anni, con avversione alla madre; poco dopo si vede trasformato in modo strano; è nudo, i pensieri si susseguono a rapidità tale che non riesce a seguirli; vede un cadavere senza pelle, tutto muscoli e ossa e s'accorge che è il suo corpo; gli vien

fatto di osservare gli armadi nel timore di vederne uscire qualche persona; successivamente non può più coordinare i movimenti delle dita, per cui non può più scrivere e viene colto da una indicibile ansia. A questo punto (1 ora e 45' dopo la assunzione della droga) ingerisce una compressa di Largactil e in pochi minuti ha l'impressione di migliorare. Tuttavia per tre giorni è persistito uno stato di malessere.

RACLOT che ha subito l'introduzione endovenosa di 500 mg di preparato, presenta stato ansioso già dopo pochi minuti, con timore di non poter dominare la situazione pur conservando perfetta lucidità di coscienza. I muri divengono rosa e poi rossi; gli oggetti conservano la loro forma, ma l'insieme dell'ambiente circostante gli sembra irreali. Vede le parole che scrive deformarsi e colorarsi in rosa e in blu. Prova senso di distacco dal proprio corpo, dalle mani e dai piedi come se appartenessero ad un altro. Lo stato dell'umore non è cambiato. Tutta l'esperienza è dominata dalla difesa ansiosa contro l'intossicazione, e all'opposto dal DENBER non nota rottura delle difese psichiche. La clorpromazina fa scomparire in mezz'ora i fenomeni, mentre perdura fino al giorno seguente senso di stanchezza profondissimo.

I due ultimi autoesperimentatori fanno notare l'importanza dei disturbi neurovegetativi e dell'ansia e l'esistenza di un disturbo difficile a definire, ma molto simile ad una sindrome psicotica che viene interpretata come dovuta alla rottura delle difese psichiche con liberazione di un materiale inconscio che può essere utilizzato nei malati a scopo psicoterapico. Essi constatano come un senso di distacco fra il proprio io psichico, l'io somatico e il mondo esterno.

1955 — TONINI e MONTANARI esperimentano la M. in un pittore per saggiare le eventuali modifiche pittoriche sotto l'effetto della droga.

1956 — DELAY compie nuovi studi sull'intossicazione mescalina.

1956 — SCHWARTZ, WAKIM, BICKFORD e LICHTENHELD studiano gli effetti della M. dal punto di vista del reperto elettroencefalografico e psicometrico.

1956 — Per pura curiosità citerò un altro sperimentatore: ALDOUS HUXLEY, che descrive la sua esperienza con l'incantata parola dello esperto uomo di lettere: a lui parve di trovarsi in un « altro mondo »

abitato da esseri mitologici e da animali stranissimi, in una luce meravigliosa dai mille colori indescrivibili. I muri degli edifici di questo nuovo mondo erano incrostati di gemme e i fiori brillavano di luce propria. HUXLEY sembra quasi invidiare coloro che con totale abbandono vivono quel sogno che i normali possono vivere soltanto sotto l'influenza della droga.

Osservando i protocolli numerosi (un centinaio circa), ma necessariamente limitati della letteratura, si notano notevoli differenze dovute molto probabilmente alla diversa capacità di introspezione dei soggetti e anche alla diversa capacità di comunicare le proprie esperienze; tuttavia confrontando l'insieme dei dati raccolti dagli AA. sopracitati, constatiamo che i sintomi più frequenti sono: disturbi neurovegetativi con manifestazioni simpaticotoniche e parasimpaticotoniche; disturbi sensoriali e fra questi particolarmente intense le allucinazioni visive; disturbi percettivi, perdita di controllo della situazione, dissociazione, attività motoria generalmente malaccorta. Coscienza e memoria di solito ben conservate; critica raramente vigile e tale da riconoscere la stranezza dei fenomeni. Effetto transitorio che non dà luogo ad organizzazioni deliranti durature.

Nel soggetto normale lo svolgimento dell'intossicazione da M. ha un aspetto costante:

1° periodo o di latenza:

durata varia da 10' a due ore (secondo la via d'introduzione); manifestazioni simpaticotoniche: scialorrea, bradicardia, nausea, aerofagia, ecc.

La dilatazione pupillare può essere la spia dell'impregnazione dei centri nervosi.

La tachicardia non s'accompagna mai a disturbi del ritmo cardiaco.

2° periodo:

ipergeusia e iperosmia. Modificazioni dell'umore. Sindrome di eccitamento. Questo stato è in relazione con lo stato timico precedente del soggetto.

Allucinazioni elementari: generalmente l'entusiasmo clamoroso per le illusioni visive accompagnato da scoppi di riso gioioso (non



sciocco) depone per un basso livello intellettuale del soggetto, mentre nel soggetto più intellettualmente dotato si ha spesso una tonalità depressiva unita ad ansietà per ciò che accade in lui e che egli giudica con pauroso e penoso stupore, e per la paura irragionevole e angosciata di un pericolo sconosciuto. Il soggetto che sollecita l'esperimento e vi si presta con serenità, diventa in questo secondo periodo euforico e ipomaniaco.

3° periodo: acme sintomatico.

Si intensificano i disturbi psicosensoriali con visioni allucinosiche, distorsioni dei colori, disturbi cenestesici. Iperacusia.

Le sensazioni estetiche, semplici, geometriche, ornamentali e le illusioni di deformazione dello schema corporeo aprono la porta a un mondo strano, seducente, fiabesco, a colori smaglianti e fosforescenti. Il pensiero viene concretizzandosi sul piano sensoriale. Tutte le sensazioni cenestesiche sono vivaci. Questi segni stanno a significare che l'intossicazione si fa più intensa e penetra lo psichismo meno superficiale.

Degradazione dello psichismo.

Il soggetto abbandona l'attitudine sperimentale; ogni resistenza scompare ed egli vive in pieno la sua avventura. Disturbi globali della attività psichica. I pensieri sfuggiti dal quadro logico si manifestano sul piano delle immagini riferentesi più profondamente alla personalità del soggetto. Il soggetto accorda la sua adesione a questo mondo di fantasmi; forse appunto in questa nozione di credenza sta la distinzione fra allucinosi e allucinazione. L'adesione dapprima breve e passiva diventa in un secondo tempo totale, trasformando il fenomeno allucinosico in fenomeno allucinatorio vero e proprio.

Il soggetto ha bisogno di liberare parte della sua personalità, anzi, la totalità della percezione ideativa. Ma si tratta di ideazione del tutto diversa da quella sua normale. Le idee, rappresentate o non, filano via; il campo associativo si sfilaccia, i pensieri ignorano le referenze logiche. Confusione totale, critica sempre più debole.

Fenomeni deliranti.

4° periodo:

Declino graduale di tutta la sintomatologia.

Per tutta la durata dell'esperienza intervengono momenti di attenuazione della sintomatologia con relativo benessere. In genere, nel soggetto normale l'intossicazione mescalina porta ad una esagerazione del carattere fondamentale dell'individuo che a volte ne esce, direi così, caricaturato.

*Esperienze nei malati di mente con mescalina.*

Gli studiosi che si occuparono degli effetti psichici e somatici della M. sull'uomo, dopo le prime osservazioni tratte dalle autoesperienze, condussero le loro ricerche da prima sui soggetti normali, poi sui malati di mente. Plurimi furono gli intendimenti che li guidarono: diagnostici, terapeutici, di ricerca psicopatologica.

1929 — BENSCHHEIM è il primo ad impiegare la M. su un ristretto numero di distimici e schizofrenici. Egli nota che nei distimici le alterazioni psicosensoriali sono più intimamente collegate alla realtà che negli schizofrenici, e conclude di non aver notato dati costanti nella risposta al farmaco tra le due classi di ammalati.

1930 — ZUCKER impiegò la M. nelle schizofrenie allucinatorie, notando che gli ammalati sanno distinguere le allucinazioni dovute alla droga da quelle legate al loro stato morboso. Di qui egli vede la possibilità di differenziare con la M. i due tipi di allucinazioni.

1936 — GUTMANN e McLAY esperimentano la M. a scopo terapeutico in soggetti con spersonalizzazione e derealizzazione.

1949 — DELAY, GÉRARD e ALLAIX seguono e descrivono con ricchezza di particolari la « marcia cronologica dell'impregnazione mescalina ».

1951 — HOCH, somministrando la M. per via endovenosa negli schizofrenici, ha osservato che questa droga può mettere in evidenza il quadro morboso nei casi non conclamati.

1952 — HOCH, CATTEL e PENNES pubblicano il primo lavoro che si occupa degli effetti della M. e della LSD comparativamente negli schizofrenici (analogamente a quanto fatto da FISCHER, GEORGI e WEBER nel 1951 sui soggetti normali). Essi notano che nell'intossicazione mescalina le allucinazioni visive sono più intense e durevoli che non con la LSD.

1953 — DENBER, MERLIS e HUNTER fanno un confronto tra i re-

perti elettroencefalografici e le modificazioni patologiche indotte con la somministrazione di M. in 15 schizofrenici e concludono per la non correlazione tra il reperto elettroencefalografico e i disturbi psicopatologici.

1954 — DENBER e MERLIS pubblicano la prima nota sulla « induced psychosis » a scopo terapeutico, riportando i risultati di 6 guarigioni spettacolari (?) in schizofrenici. Gli AA. somministrano endovena 10 mgr di M. pro Kg a digiuno, e un'ora dopo 50 mgr di cloro promazina.

1954 — CATTEL se ne serve in 59 schizofrenici per una più adeguata precisazione nosologica.

1954 — MAUREL e WILHEM insistono sulla notevole differenza fra la sintomatologia nel malato di mente e nel normale.

1954 — PENNES conduce una ricerca comparativa fra la M. ed altre sostanze in 55 schizofrenici. Egli ottiene identiche risposte con l'impiego delle diverse droghe nel 29% dei casi.

1955 — Un altro lavoro del DENBER su 57 schizofrenici, nei quali ottiene il 50% di remissioni.

1955 — POSTEL e COSSA allargano l'esperienza a 3 deliranti cronici e ad uno psicopatico grave.

1955 — FREDERKING somministra M. a 100 soggetti neurotici a scopo esclusivamente psicoterapeutico.

1956 — SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA descrivono separatamente e comparativamente la sintomatologia presentata da 21 ammalati, ai quali somministrano entrambe le droghe in esperienze separate, e gli aspetti fenomenologici seguiti alla somministrazione di una sola delle due sostanze in 5 ammalati. In un caso la reazione da M. fu particolarmente drammatica: spiccata dissociazione ideativa, incoerenza, stereotipie motorie e verbali, atteggiamenti catatonici; 10 ore dopo l'assunzione della droga l'ammalato presenta ancora stato di agitazione psicomotoria intensa e fatti confusionali. Il quadro restò invariato più giorni.

1956 — DELAY, DENIKER, ROBERT e THUILLIER studiano l'antagonismo fra M. e clorpromazina nelle psicosi modello.

Rivedendo i protocolli degli ammalati studiati e descritti dai succitati AA. con sistematica ma sufficiente precisazione sintomatologica, vengono facili alcune osservazioni non sempre concordanti, comunque sempre interessanti. La più comune ed evidente riguarda la discussa differenza tra i caratteri dell'intossicazione mescalinica nel normale e nel malato di mente. C'è chi sostiene tale differenza (MANUEL e WILHELM) e c'è chi la nega (STOLL). La risposta può essere nell'atteggiamento dell'ammalato di mente, il quale spesso invece di collaborare, dimostra indifferenza alla prova; le sue immagini sono estremamente povere o — forse — male estrinsecate: a volte egli è sonnolento e negativista per tutta la durata della prova, perciò purtroppo non si possono ottenere nè la ricchezza nè l'intensità dei fenomeni descritti dagli AA. che hanno sperimentato la M. in soggetti normali. Inoltre, mentre nel normale si ha risposta tanto più ricca e pittoresca quanto più il soggetto è elevato nella gerarchia mentale, nel malato che spesso è decaduto nulla si ottiene durante l'intossicazione e nulla nemmeno successivamente.

Per quanto dal punto di vista della metodologia scientifica, uno schema riassuntivo possa essere soggetto a critica per molteplici e tutte validi ragioni, pure alcuni dati possono essere ugualmente presi in considerazione.

Periodo di latenza: gli effetti dell'intossicazione piombano sul malato in forma violenta.

Sindrome somatica: abituale l'ipersimpaticotonia (più marcata nei soggetti generalmente vagotonici).

Costante la midriasi. Nausea.

Polso affrettato. Leggera ipertensione.

Riflessi esagerati nella loro ampiezza.

Ipergeusia e iperacusia. Diminuzione del visus in vicinanza, forse per un difetto d'accomodamento dovuto alla midriasi.

Sindrome psichica: disturbi timici, fase d'eccitamento e fase depressiva; passando dall'una all'altra con rapidità e senza motivo apparente. Note ansiose.

Nell'uomo si ha spesso euforia mentre nella donna si hanno crisi di pianto. E' difficile poter stabilire quanto queste oscillazioni del tono

dell'umore siano dovute alla droga e quanto allo stato morboso del soggetto.

Quando l'intossicazione si fa più profonda intervengono i disturbi psicosensoriali mentre si attenuano i disturbi timici. I disturbi psicosensoriali variano dalle semplici modificazioni percettive ai disturbi allucinatori veri e propri sia visivi che acustici analogamente a quanto avviene nei soggetti normali. Le percezioni visive nette e ricche insorgono bruscamente con modificazioni geometriche dell'oggetto: in lunghezza esso ha un aspetto « cerimonioso », in larghezza è grottesco. Il colore domina prepotente: arabeschi, forme, gemme, scene luminose. Spesso il soggetto vede i colori più intensi per qualche giorno. Il soggetto fino a questo momento ha coscienza del fenomeno allucinoso e lo critica.

Depersonalizzazione e deformazione dello schema corporeo.

Degradazione dello psichismo.

Questa fase che nel soggetto normale assume l'aspetto della dissoluzione mescalina, nell'ammalato, specie se delirante, si esteriorizza nell'abituale delirio o nel silenzio. A volte si ha — a distanza di qualche giorno — risposta retrospettiva sul solo ricordo, del tutto superficiale, di un luccicare incomparabile.

Nella tavola sintomatologica annessa, vengono sintetizzate le prin-

	Note ansiose	Arresto psicomorfo	Note distimiche	Depersonalizzazione	Perdita del controllo	Illusioni e allucinazioni	Reazioni emotive immotivate	Dissociazione
4 epilettici . .	1	—	—	—	—	—	—	1
35 psiconevrotici .	20	7	7	8	—	17	—	7
3 deliranti . .	—	—	1	3	—	—	—	—
51 schizofrenici .	41	12	42	21	16	49	15	12
2 psicosi alluc. .	—	1	1	1	—	2	2	—
6 distimici . .	2	2	3	3	2	2	2	—

cipali reazioni psichiche raccolte dalla letteratura nei diversi gruppi di ammalati. Ricordo ancora che nei pazienti più deteriorati, con chiari segni di disgregazione psichica, il quadro psicopatologico non ha subito manifestazioni degne di rilievo.

### *Esperienze nei normali con LSD*

Molto più ricca è la letteratura sulle esperienze effettuate nel soggetto normale con la LSD.

1943 — La serie inizia con l'autoesperienza dell'Hoffman, il quale per un errore dovuto a... mancanza di esperienza, ingerisce mgr 0,25 di droga, cioè una dose di circa 3 volte superiore alla dose comunemente usata ed ha disturbi imponenti. L'episodio verrà riferito nel 1947 e nel 1949 in due lavori di HOFFMAN e STOLL.

1947 — STOLL conduce le sue ricerche su 16 soggetti normali, analizzando la sintomatologia dovuta alla somministrazione della droga.

1949 — Autoesperienze di sette medici, i cui protocolli vengono riferiti dal CONDRAU, secondo il quale il quadro da LSD evoca la sintomatologia delle psicosi esogene del BONHEOFFER.

1949 — BECKER descrive gli aspetti psicopatologici della tossicosi e, in contrasto con lo STOLL, valuta la LSD come « psicotico ».

1950 — RINCKEL è il primo ad occuparsi dell'argomento negli S.U.

1951 — FISCHER, GEORGI e WEBER giungono a riconoscere una sintomatologia comune a tutti i soggetti normali lisergizzati: ipogeusia, acceleramento del decorso ideativo senza compromissione della capacità critica, aumento della capacità di contatto, reazioni emotive immotivate. Nel loro studio comparativo fra gli effetti della ebbrezza mescalinica e quella da LSD, essi trovano tra i due tipi di intossicazione non soltanto differenze quantitative, ma anche qualitative.

1951 — WEYL si sofferma particolarmente sui fenomeni della sensibilità superficiale e profonda e considera l'azione tossica della LSD come specifica, cioè dovuta alle sue qualità farmacologiche.

1951 — MAYER GROSS, MC ADAM e WALKER studiano gli effetti della LSD sui soggetti normali dal punto di vista biochimico.

1952 — DE SHON, RINCKEL e SOLOMON assimilano la sintomatologia da intossicazione lisergica al quadro della sindrome schizofrenica.

Questi AA. eseguirono i loro esperimenti in 15 soggetti normali adulti, a buona levatura intellettuale.

1952 — BLICKENSTORFER, basandosi sui dati sperimentali ottenuti con la LSD, esprime alcune sue considerazioni sull'etiologia delle psicosi esogene.

1952 — ALEMÀ in un soggetto normale cieco e privo dei bulbi oculari, osserva vivaci allucinazioni visive con lievi modificazioni di colore.

1952 — MAYER GROSS, MC ADAM e WALKER studiano gli effetti della LSD sul metabolismo degli idrati di carbonio.

1952 — Autoesperienza del MÁTEFI. Questi nota che con la LSD i vari tests di disegno evidenziano netta tendenza alla presa di contatto con l'ambiente, il che dimostra come il soggetto lisergizzato divenga spiccatamente estroverso.

1952 — STOLL sottopone ai tests del Rorschach buon numero di soggetti trattati con LSD e constata la liberazione improvvisa di particolari manifestazioni psichiche a spunto schizofrenico.

1952 — RINKEL, DE SHON e SOLOMON riprendono l'argomento.

1953 — ARNOLD e HOFF riscontrano disturbi della coscienza, dell'ideazione e della percezione.

1953 — MAYER GROSS, MC ADAM e WALKER studiano la sintomatologia psichica da LSD.

1953 — GASTAUT, FERRER, CASTELLS e coll. sottopongono ai tests di efficienza 12 soggetti normali trattati con LSD; tutti rivelano distraibilità, incapacità alla sintesi, aumento della socialità.

1954 — Autoesperienza del Perse.

1954 — Autoesperienze di IDDEN e KLALIDI, i quali constatano che i sintomi da intossicazione lisergica sono in diretto rapporto con le strutture fondamentali caratterologiche del soggetto.

1954 — GAMMA, BONFANTI e VILLATA riferiscono le autoesperienze compiute da tre psichiatri. Questi denunciarono: sradicamento « dallo spazio e dal tempo », euforia, allucinazioni visive, tendenza alla ironia e all'aggressività. Questi AA. concludono per l'assoluta impossibilità di confronto fra la sintomatologia da LSD e i sintomi delle malattie mentali; se una rassomiglianza è possibile essa è del tutto grossolana.

1954 — Esperienze di ANDERSON e RAWNSLEY su 44 normali. La loro descrizione è accurata: frequentissimi disturbi visivi, mai allucinazioni complesse, eccezionali le allucinazioni uditive, ipogeusia, insularità spaziale e temporale, sentimento incombente di dissociazione dell'io.

1954 — SLOANE e DOUST non riscontrano nella LSD capacità « eidetiche ».

1955 — TONINI e MONTANARI somministrano più volte LSD in un soggetto pittore di professione. La medesima esperienza effettuano con M. La pittura eseguita durante l'intossicazione non presenta elementi nuovi dal punto di vista creativo, ma rispecchia l'espressione psicopatologica riscontrabile nello schizofrenico.

1956 — BOYD compie studi sul metabolismo della LSD.

Data l'impossibilità (a causa delle indubbe differenze caratterologiche, somatiche e psichiche dei 200 e più soggetti normali presi in considerazione dagli AA.) di descrivere in un quadro unitario la sintomatologia presentata raggrupperò i sintomi più frequentemente e concordemente osservati, in un decorso pseudocronologico (non precisamente cronologico per la contemporanea sommazione e sovrapposizione di più sintomi).

Mi attengo, per lo schema, a quanto esposto nel paragrafo sulle « esperienze nei normali con M. ».

1° periodo o di latenza.

Ha durata varia da 30 a 90' secondo la via d'introduzione.

Pressochè costanti e generalmente intensi i disturbi neurovegetativi (iperidrosi, scialorrea, nausea, dispnea, freddo intenso, raramente vomito, ipertensione).

2° periodo.

Costanti le variazioni del tono dell'umore (in rapporto diretto con la struttura psichica fondamentale del soggetto) con tendenza all'ironia, alla presunzione, all'indulgenza o all'aggressività.

Rari stati alternanti euforici e depressivi.

Costanti i disturbi sensoriali specialmente a carico della vista (colori più vivi e alterati da illusioni di forma, di movimento, di prospettiva) e del gusto che risulta ottuso.

Costante l'aumento della capacità di contatto.



Abbastanza costanti le allucinazioni elementari ottiche. Rare le acustiche.

3° periodo: acme sintomatico.

Frequentissima l'accelerazione del decorso ideativo.

Disturbi psicosensoriali accentuati.

Disorientamento spaziale e temporale con soggettiva impressione d'allungamento del tempo che passa molto lentamente.

Distraibilità estrema.

Idee di riferimento.

Eccitazione graduale crescente, di tipo euforico sciocco, con scoppi di riso immotivato, logorrea, stato ansioso, fase subconfusionale maniaca.

Fenomeni di depersonalizzazione con senso di angoscia indefinibile. Rarissimo il fenomeno di arresto psicomotorio.

4° periodo.

Graduale attenuazione della sintomatologia.

Marcata capacità critica.

Costante capacità di contatto.

I sintomi dell'intossicazione scompaiono gradualmente.

Per quanto tale descrizione riassuntiva possa essere soggetta a critica, pure alcuni dati interessanti balzano in evidenza: quasi tutte le esperienze hanno presentato toni ricchi e vivaci. Il soggetto è perfettamente cosciente del suo comportamento, del suo tono di superiorità, di una certa indulgenza verso gli altri, del suo senso dell'umorismo. Egli inoltre ha coscienza della irrealtà delle cose viste e le critica. A volte è stata notata ostilità verso una persona, ma probabilmente tale ostilità giaceva latente ed era dissimulata nella vita corrente.

Un'osservazione a sè merita la nozione « tempo »: il malato ne acquista una impressione tutta soggettiva. La durata del passato è brevissima, per cui le immagini si formano e svaniscono velocissime, ma questo tempo soggettivo è dissociato dal tempo oggettivo. Infatti il movimento degli oggetti reali sembra a lui infinitamente rallentato e decomposto, ma — paradossalmente — la misurazione del tempo che il soggetto fa sull'orologio è esatta.

Alcuni AA. (HOCH e coll., GIBERTI e coll.) hanno tentato di applicare una classificazione basata sui principi casuali dell'azione psicofarmacologica, distinguendo effetti primari (provocati direttamente dal farmaco) ed effetti secondari (conseguenza delle reazioni individuali agli effetti primari). Pur riconoscendo che la sintomatologia consiste in un complesso associarsi di effetti primari e secondari, GIBERTI e coll. elencano tra gli effetti primari i disturbi della cenestesi e della sensibilità somato-viscerale, i disturbi psicosensoriali di tipo allucinatorio a carattere elementare, alcuni disturbi del pensiero, come la difficoltà a concentrare la propria attività mentale in un rendimento continuativo ed alcuni disturbi della sfera timica immotivati ed incomprensibili, come brusche esplosioni euforiche, improvvisi abbassamenti del tono dell'umore ecc.

#### *Esperienze nei malati di mente con LSD*

Gli AA. sotto citati hanno studiato le modificazioni indotte dalla LSD sulla sintomatologia psichica negli ammalati di mente nel tentativo di spiegare la patogenesi della sindrome tossica da LSD.

1947 — STOLL è il primo a studiare l'azione della LSD in 6 schizofrenici.

1949 — CONDRAU esperimenta la LSD in 97 ammalati di mente e nota che gli effetti sono in essi meno evidenti che nei normali.

1950 — JOHNSON usa la LSD in 80 ammalati.

1950 — BUSH e JOHNSON in 29 psicopatici osservano modificazioni di carattere nel senso euforico con notevole aumento della facilità di contatto col malato.

1950 — ROSTAFINSKI esperimenta la droga negli epilettici notando fenomeni allucinatori diversi da quelli soliti dei pazienti.

In 1 solo caso la LSD non ha determinato allucinazioni.

1950 — DE GIACOMO usa LSD in 5 schizofrenici non catatonici e 2 oligofrenici ed ottiene un quadro catatonico classico, con dosi da 300 a 500  $\gamma$ . Questo lavoro è stato presentato al « Congresso psichiatrico internazionale di Parigi ».

1951 — BENEDETTI esperimenta LSD in un caso di allucinosi alcoolica e nota acutizzazione drammatica del quadro allucinatorio.

1951 — FORRER e GOLDNER formulano l'ipotesi che la LSD, che essi sperimentano in soggetti schizofrenici, agisca liberando le strutture sottocorticali dal controllo della corteccia cerebrale, adducendo a conferma l'azione antitetica dei barbiturici nei riguardi della LSD. Punto di vista, questo, non condiviso dal GASTAUT.

1951 — SAVAGE usa LSD a scopo terapeutico in 15 depressi, proseguendo il trattamento per 1 mese. Egli dichiara d'aver ottenuto 3 guarigioni e 4 miglioramenti.

1952 — RINKEL che sperimenta la LSD in schizofrenici, distimici e paranoici, conferma l'accentuarsi dei sintomi precedenti oppure l'apparire di sintomi schizofrenosimili.

1952 — BELSANTI, che usa la LSD in 14 schizofrenici e 2 frenastenici, propende per una «catena» patogenetica a diversi anelli.

1952 — HOCH, CATTEL e PENNES somministrano LSD in un gruppo di schizofrenici così come già avevano fatto con la M. Essi concludono per l'accentuazione della sintomatologia preesistente con ambedue i farmaci.

1953 — Esperienze di LIDDEL, WEIL e MALHERBE su schizofrenici e depressi. Contro il parere dello STOLL, essi ritengono che la LSD espliciti un'azione specifica elettiva sul diencefalo ed il mesencefalo.

1953 — ARNOLD e HOFF somministrando LSD a soggetti alcoolisti osservano che nell'alcoolismo cronico mancano le manifestazioni allucinatorie così come i disturbi dell'ideazione, delle percezioni e della coscienza dell'io; questi disturbi sono invece presenti nei soggetti sani.

1953 — FREDERKING usa LSD a scopo terapeutico in 100 neurotici e ne nota l'utilità in molti casi ma raccomanda grande prudenza negli ansiosi, poichè il farmaco può accentuare questo stato. Secondo l'A. la LSD, ai fini terapeutici, sarebbe superiore alla M.

1954 — ANDERSON e RAWNSLEY somministrano LSD in 19 psicopatici e fanno una descrizione accuratissima della sintomatologia determinatasi.

1954 — IDDEEN e KLALIDI sostengono la possibilità di servirsi della LSD come sussidio diagnostico.

1954 — SANDISON e coll. sperimentano la LSD in 36 psicopatici, somministrandone 25 gamma la settimana per un anno. Essi sosten-

gono l'utilità del preparato come coadiuvante nella psicoterapia, per le modificazioni emotive che può indurre.

1954 — SLOANE e DOUST concludono per la non capacità eidetica della LSD.

1954 — PENNES somministra LSD in 35 psiconevrotici e nota accentuazione della sintomatologia psichica preesistente.

1955 — ABRAMSON si serve della LSD ai fini terapeutici. Egli considera assolutamente necessaria la preparazione psichica del paziente al farmaco cui sarà sottoposto. L'ABRAMSON studiò comparativamente gli effetti della LSD e di altre droghe.

1955 — KATZENELBOGEN e FANG appartengono al folto gruppo di psichiatri che considerano la LSD utilissima per l'approfondimento psicodiagnostico del soggetto.

1955 — SMORTO, CORRAO e PAGANO esperimentano la LSD in un gruppo di psicopatici. Questi AA., attraverso un'approfondita indagine psicopatologica effettuata anche a mezzo del test del Rorschach e della prova di Zucker, giungono a considerare la LSD quale « amplificatore o rivelatore dei nuclei profondi della personalità psichica ».

1955 — CALLIERI e RAVETTA somministrano LSD per via orale in alcuni ammalati e per via endovena in altri. Essi osservano (come LIDDEL e coll.) che con la somministrazione endovenosa le allucinazioni compaiono molto più raramente che somministrando la droga per os. Questi AA. considerano la LSD quale sussidio psicoterapico sempre utile, ma veramente prezioso per lo studio psicopatologico del « modo di essere del tema ».

1955 — GIBERTI e GREGORETTI ottengono risultati assai scarsi ai fini terapeutici con l'uso della LSD in un folto gruppo di nevrotici trattati più volte con dosi da 40 a 200  $\gamma$ .

1955 — BELSANTI somministra LSD agli schizofrenici, esaminando gli effetti psicopatologici con un'unica dose forte e quelli con dosi medie somistrate per 15 gg. consecutivi.

1955 — BALL in un lavoro esclusivamente dedicato all'assistenza degli psicopatici lisergizzati, dà insegnamenti e consigli tecnici utili ad ogni sperimentatore.

1955 — FREDERKING ancora somministra LSD a un gruppo di ne-

vrotici e giustifica l'impiego di questo farmaco e della M. soltanto quando altri metodi psicoterapeutici sono falliti.

1955 — SAURI e DE ONORATO, dopo somministrazione di LSD invitano i loro ammalati schizofrenici a dipingere ciò che desiderano. Gli ammalati, che prima erano incerti e confusi, esprimono col colore: euforia, contatto col mondo, personalità dinamica.

Secondo gli AA. la LSD non agisce sull'autismo, ma favorisce la riconnessione dell'ammalato con la realtà.

1956 — TERRANA e CORRAO somministrano piccole dosi del preparato, per 60 giorni in soggetti psicotici. Essi notano modificazioni psichiche progressive assai evidenti dopo una settimana di trattamento. Ma « i fondamenti basali del quadro morboso dal punto di vista clinico-diagnostico rimangono costanti ».

1956 — SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA esperimentano la LSD in 36 psicopatici suddivisi in differenti forme morbose.

1956 — GIBERTI, GREGORETTI e BOERI, dopo aver esperimentato la LSD in 35 psiconeurotici, dichiarano d'aver ottenuto risultati terapeutici ottimi (3), buoni (14) e risultati nulli. Essi considerano la LSD particolarmente utile nelle forme ossessive ed isteriche di lunga data, naturalmente accompagnandola con opportuna psicoterapia.

1956 — BALESTRIERI e FONTANARI somministrano LSD a pazienti affetti da epilessia psicomotoria e osservano comparsa di fenomeni psicosensoriali analoghi a quelli osservati durante le crisi spontanee. In alcuni ammalati si ha riproduzione di alcune manifestazioni motorie dell'accesso.

La più notevole fra le caratteristiche della LSD, quella — dirò — che la differenzia dagli altri preparati (mescalina e bulbocapnina) consiste nella sua possibilità d'azione anche a dosi piccolissime; forse appunto per questo la letteratura s'è ampiamente arricchita in pochi anni e le esperienze vengono moltiplicandosi con euforica facilità.

E' quasi impossibile coordinare i 700 e più ammalati descritti nella letteratura, in una tabella riassuntiva. Si tratta di ammalati estremamente eterogenei, colpiti da forme morbose le più diverse. Sarebbe sì di grande utilità potere sinteticamente raccogliere e differenziare le risposte riscontrate, ma (come già detto per le esperienze

sui malati con M.) nel malato la sintomatologia è generalmente meno ricca e meno evidente che nel normale; inoltre molte delle indagini fatte dagli AA. citati, già non erano di per sè sufficientemente approfondite.

Un altro dato negativo ai fini di un quadro riassuntivo unitario sta nella diversa via d'introduzione e nel diverso dosaggio usato, poichè — secondo alcuni AA. — gli effetti aumentano in proporzione diretta col dosaggio, per quanto SAVAGE sostenga di ottenere risposte ricchissime con piccolissime dosi (20 gamma per os.). Comunque la dose media generalmente usata è di circa 1 gamma pro Kg. Qualche A. ha usato dosi ben più alte, fino a 600 gamma per os (DE GIACOMO) senza peraltro aver mai constatato alcun inconveniente. Gli schizofrenici, specie i catatonici, sono i malati che dimostrano la maggior tolleranza.

La LSD può essere somministrata per via orale (usata abitualmente fino al 1953), intramuscolare, endovenosa (iniziata dal LIDDEL per abbreviare il periodo di latenza) ed endorachidea. Sia il primo periodo dell'intossicazione, quello denominato « di latenza », sia la durata complessiva dell'episodio varia secondo la via d'introduzione. Per la via endovenosa i primi sintomi compaiono in genere dopo 5'-10', raggiungono l'acme dopo 30'-40', per poi diminuire gradualmente e cessare dopo circa 3 ore. LIDDEL notò subito che i fenomeni allucinatori si presentavano meno frequentemente usando questa via per l'introduzione del preparato. Invece nella somministrazione per os gli effetti cominciano dopo 20'-30'-60' (con sintomi non perfettamente sovrapponibili a quelli da introduzione endovenosa), raggiungono il massimo livello dopo 3-5 ore e scompaiono dopo 12 ore circa. Recentemente è stata sperimentata dal HOCH anche la via intrarachidea; questo A. ha riferito che in tal modo la sintomatologia psichica appare immediatamente dopo l'introduzione.

L'intossicazione da LSD ha, anche nel malato così come nel normale, un decorso costante: periodo di latenza con il solito corteo di disturbi somatici, acme sintomatologica, fase di decremento.

Gli elementi più probativamente e concordemente riscontrati sono:

*Sindrome somatica*: gli stessi disturbi somatici, circolatori, neu-

rologici, cerebrotibolari riscontrati nel normale, ma non costanti e più leggeri. A volte mancano del tutto.

*Sindrome psichica*: accentuazione del quadro psichico preesistente, ma con maggior emozionabilità. Costante aumento della capacità di contatto.

Rievocazioni mnemoniche.

Arresto psicomotorio (raro).

Quasi costanti le allucinazioni elementari visive, rare le acustiche e le fantastico-oniriche.

Rari disturbi psicosensoriali di tipo allucinatorio vero e proprio. I soggetti, che presentano tali manifestazioni riescono a differenziare le allucinazioni sperimentalmente provocate da quelle dovute alla loro sintomatologia morbosa (ZUCKER, SANGUINETI e coll.).

Frequentissima sindrome ansiosa.

Rara la depersonalizzazione.

Aggressività con lieve stato di eccitazione.

Reazioni emotive immotivate.

(In qualche caso la sintomatologia psichica manca totalmente, le manifestazioni apprezzabili limitandosi a lieve sensazione di malessere).

Questi i fenomeni più superficialmente apprezzati, ma soltanto la loro interpretazione, messa in rapporto con gli elementi che costituiscono la personalità del soggetto, potrà fornire un giudizio significativo sull'utilità e l'efficacia diagnostica, diagnostico-differenziale e terapeutica della LSD nella pratica psichiatrica.

Merita di essere ricordata anche la sintomatologia psicopatologica provocata da altri derivati dell'acido lisergico, la monoetilamide (LAE 32) e l'amide (LA 111). La LAE 32 è stata studiata dal punto di vista farmacologico nei laboratori SANDOZ, mentre in clinica se ne sono occupati SOLMS e CALLIERI-RAVETTA. La dose necessaria a provocare una sintomatologia è notevolmente superiore a quella della LSD: occorrono mgr 0,50 - 0,75 (e si può giungere a 2 mgr) di LAE 32 per ottenere una sintomatologia dapprima neurovegetativa, che può raggiungere una intensità maggiore di quella dovuta alla LSD, e successivamente psichica, di tipo diverso da quello indotto dalla LSD e

precisamente evolventesi nel senso della riduzione dell'attività con bradifrenia, adinamia ed apatia, indifferenza, ottusità stuporosa, debolezza della sfera istintiva e volitiva, fenomeni di depersonalizzazione somatopsichica e allopsichica, alterazioni dello schema corporeo. Le illusioni e pseudo-allucinazioni ottiche possono comparire per le dosi maggiori di LAE 32, ma sempre in misura modesta.

Elettroencefalograficamente la LAE 32 induce un rafforzamento della sincronizzazione del ritmo alfa, cioè un segno elettrico di distensione.

Callieri e Ravetta si soffermano sull'azione adinamizzante e di indifferenza, come quella che serve a differenziare l'effetto della LAE 32 da quello della LSD e a far considerare l'effetto della LAE 32 più psicotico di quello della LSD, in quanto è tale azione che induce il distacco dall'ambiente e, sul piano antropologico « attraverso profonde scissioni dell'ambiente, dislocazioni dell'organizzazione temporale dell'Erleben e spazializzazioni geometriche dell'esperienza della durata, induce ad un disseccamento esistenziale, ad un abbandono del « progetto » del mondo, ad una vera e propria anacoresi ». La LAE 32 realizza cioè una sindrome catatoniforme che CALLIERI e RAVETTA ritengono « minore e spuria » e non paragonabile alla catatonìa clinica.

Sul piano diagnostico-differenziale, CALLIERI e RAVETTA ritengono che la LAE 32 possa favorire la distinzione tra la struttura psicopatologica maniacale di tipo distimico e quella di tipo schizofrenico; sul piano terapeutico sembra agli stessi AA. che, più che l'effetto sedativo, transitorio e fittizio, possa essere utilizzato a scopo psicoterapico lo studio degli effetti psichici secondari.

L'amide dell'acido lisergico (LA 111) è attiva alle stesse dosi della LAE, ma determina, oltre all'indifferenza ed apatia, bisogno di sonno, crescente obnubilamento del sensorio che, dopo circa mezza ora, si trasforma in un sonno dal quale il soggetto può essere risvegliato.

L'aumento delle dosi non si accompagna alla comparsa di sintomi allucinosici ma a disturbi vegetativi fino al limite della tolleranza. Sembra quindi esistere un rapporto tra i gruppi etilici presenti nell'amide dell'acido lisergico e l'attività allucinosica della sostanza;



quest'ultima proprietà sembra infatti aumentare coll'accrescersi dei gruppi etilici stessi.

Come abbiamo ricordato la sintomatologia provocata dalla LAE 32 e dalla LA 111, diamo anche un cenno della sintomatologia da adrenocromo, che viene considerato oggi da alcuni come il preparato maggiormente « schizogeno ». Sembra infatti che esperienze con adrenocromo, effettuate in America, avrebbero portato per la prima volta alla produzione di allucinazioni con eliminazione della coscienza del proprio stato di intossicazione, provocando una condizione mentale analoga a quella della psicosi spontanea. E' noto che l'adrenocromo è uno dei termini di passaggio nel processo di ossidazione dell'adrenalina ed è di conseguenza una sostanza estremamente labile (si conserva al massimo 1-2 m'). Solo bloccando un atomo di ossigeno chinonico e trasformando il prodotto nel monosemicarbazone corrispondente si ottiene una sostanza di elevata stabilità e di minore solubilità, che pare conservi inalterate le proprietà farmacologiche, le quali si manifestano però con minor prontezza (ossia si deve lasciar il tempo all'adrenocromo monosemicarbazone, introdotto nello organismo, di liberare l'adrenocromo stesso). La facilità dell'adrenocromo ad alterarsi ha indotto altri AA. ad attribuire l'azione psicotica ad una sua impurezza: l'adrenossina.

### 3. — MODIFICAZIONI NEUROVEGETATIVE, BIOCHIMICHE E ANATOMOPATOLOGICHE

Le ricerche sulle modificazioni indotte dai due preparati che ci interessano nell'animale e nell'uomo sono di questi ultimi anni. Tutti gli AA. che hanno fatto uso di questi due prodotti sono stati colpiti prima di tutto dalle *modificazioni neurovegetative*, spiccate e precoci. Infatti, bastano pochi minuti dopo l'iniezione endovenosa di M. per mettere in evidenza delle note di ipersimpaticotonia, midriasi, aumento delle secrezioni sudoripare e salivari, arrossamento del volto, piloerezione, più nette nei soggetti abitualmente vagotonici. Soprattutto la midriasi, con torpore della reazione pupillare alla luce fino alla rigidità completa, viene denunciata da tutti gli AA. come costante, precoce (3-5'), e duratura, esaurendosi con l'attenuarsi della

sintomatologia clinica, tanto che la durata di essa potrebbe essere presa come elemento valutativo della durata degli effetti del farmaco.

Sono attribuite alla brusca modificazione del tono vegetativo anche le sensazioni di nausea e di vertigini avvertite dai malati all'inizio della esperienza. E' stato descritto anche vomito. Il malessere può scomparire in 10-15 m' o perdurare per qualche ora. A carico dell'apparato circolatorio si avverte modesto aumento della frequenza del polso e della pressione arteriosa, senza alterazione del ritmo cardiaco, per lo meno nei soggetti sani; viene denunciata anche polipnea (20-30 respiri al m') a volte esagerata dall'ansia.

Midriasi, torpida del riflesso pilomotore, ipertensione e tachicardia, modesta iniezione congiuntivale ed aumento della secrezione sudoripara e lacrimale, iperglobulia con neutrofilia, accenno a nausea e inappetenza vengono descritte anche per la somministrazione della LSD.

Gli effetti farmacologici osservabili nel cane consistono secondo A. CERLETTI (dei Laboratori Sandoz di Basilea) in modificazioni neurovegetative di origine centrale, rappresentate principalmente da forte dilatazione pupillare, reazione pilomotrice, ipertermia e, meno costantemente, da alterazioni del respiro, soprattutto in forma di attacchi di iperpernea. Con dosi superiori a 50  $\gamma$ /Kg si nota anche salivazione, lacrimazione e compaiono fenomeni motori (atassia e spesso paresi del treno posteriore di breve durata). Per quanto riguarda la frequenza del polso, CERLETTI ritiene che l'accelerazione notata clinicamente nell'uomo non sia dovuta alle proprietà farmacologiche della LSD, la quale ha al contrario un'azione bradicardica per stimolazione vagale, ma che essa si verifichi secondariamente, cioè come conseguenza delle modificazioni psichiche di LSD. L'effetto piretogeno, caratteristico dei derivati ergotinici negli animali, nell'uomo invece non è stato segnalato.

La LSD scompare rapidamente dal sangue e dai tessuti e sembra che negli animali l'eliminazione avvenga per mezzo della bile (CERLETTI). Si accordano con questo dato le osservazioni di reazioni prolungate alla LSD (come pure alla M. e all'adrenocromo) in soggetti che avevano sofferto precedentemente di ittero (FISCHER, OSMOND).

I rapporti fra modificazioni neurovegetative e manifestazioni psi-

chiche rimangono piuttosto oscuri, poichè, mentre le prime appaiono in relazione con la presenza nell'organismo della LSD, le seconde raggiungono il massimo quando la sostanza è quasi del tutto inattivata (CERLETTI).

Scarsi sono gli studi sulle alterazioni biochimiche indotte dalla M.. Sono state riscontrate soprattutto alterazioni della funzione epatica con positività della reazione di Quick sulla escrezione dell'acido ippurico (FISCHER, GEORGI, WEBER). Prove di funzionalità epatica (bilirulinemia, curva glicemica, dosaggio della colinesterasi) vennero effettuate tanto per la M. che per la LSD, da SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA, i quali confermano per ambedue le sostanze la presenza di segni di sofferenza epatica.

Secondo POLONI e MAFFEZZONI l'attività colinergica del tessuto cerebrale non viene modificata nella cavia dopo M.

Molto più numerose sono le ricerche in rapporto all'LSD. Sempre da FISCHER, GEORGI e WEBER, è stata riscontrata positiva, in gran parte dei casi, un'altra prova che denuncia compromissione epatica: quella di SNAPPER SALTZMANN all'acido cinnamico.

La stessa positività è stata riscontrata in proporzione dell'80 %, anche da BELSANTI, il quale inoltre riscontra anche positiva, come già in precedenza DE GIACOMO, la reazione nera di BUSCAINO. Alterazioni a carico della funzione epatica vennero poi accertate da BUSCAINO e FRONGIA in conigli intossicati in modo acuto e cronico con LSD (positività della reazione di WELTMANN, positività della reazione di KUNKEL, aumento della bilirulinemia, positività della reazione nera di BUSCAINO). Questi AA. hanno riscontrato inoltre alterazioni istologiche del fegato (disegno lobulare assai confuso, rigonfiamento del citoplasma, focolaietti di necrobiosi) e del rene (rigonfiamento torbido degli elementi tubolari, congestione glomerulare, confusione del disegno delle anse) più evidenti nei casi intossicati acutamente.

Sembra opportuna una breve digressione sulla « tossicità » della LSD. La dose letale risulta, secondo BLICKEN-STORFER, di 300 gamma per Kg. di peso, introdotta endovena, nei conigli; mentre secondo FORRER e GOLDNER e secondo le ricerche effettuate presso la casa SANDOZ, sarebbe di 65 mgr/Kg., cioè 65.000 gamma per Kg., nel topo, se iniettata endovena, e di 260.000 gamma per Kg. se iniettata sottocute.

BUSCAINO e FRONGIA hanno iniettato ai cani, endovena, dosi di 10.000 gamma, senza rilevare altro che modeste alterazioni biochimiche e istopatologiche: il che viene a confermare che la tossicità della LSD è assai modesta alle dosi solitamente usate, capaci di indurre modificazioni psicopatologiche.

BUSCAINO e FRONGIA hanno riscontrato alterazioni istochimiche nell'encefalo dei cani intossicati con LSD, più evidenti per l'intossicazione acuta, per quanto riguarda la fosfatasi alcalina (fibre e cellule «tinte più in scuro» che nel controllo) come pure per quanto riguarda la fosfatasi acida («molto meno impregnati gli elementi più voluminosi, le cellule di Purkinje e le fibre»).

POLONI e MAFFEZZONI hanno osservato aumento dell'attività colinergica del tessuto cerebrale nella cavia dopo somministrazione di 200-400 gamma di LSD per via sottocutanea.

Alterazioni vennero riscontrate nel metabolismo glicidico: la glicemia venne trovata normale da BUSCH e JOHNSON e da FORRER e GOLDNER, aumentata da BELSANTI e da MAYER GROSS, ADAM e WALKER, diminuita, ma soltanto nei cani intossicati cronicamente, da BUSCAINO e FRONGIA. Secondo MAYER GROSS, ADAM e WALKER la LSD blocca il metabolismo glicidico: la combustione del glicogeno non supera la fase dell'esosiomonofosfato. Sembra che questo blocco sia responsabile (per lo meno in parte) della genesi dei sintomi psichici, in quanto l'apporto diretto di glucosio modifica notevolmente la sintomatologia psichica, facendola in parte scomparire.

Altre ricerche (quadro ematico, curva glicemica da carico, azotemia, potassiemia, calcemia, natriemia, lattacidemia e piruvemia, fosforemia, reazione di Takata ecc.) non meritano di essere riportate, perchè effettuate su scala ridotta e perchè hanno dato risultati che si discostano ben poco dalla norma. I reperti urinari sono risultati normali.

HOAGLAND, RINKEL e HYDE studiando il comportamento dei fosfati inorganici in soggetti normali lisergizzati ed in schizofrenici, trovano interessanti analogie, soprattutto nei riguardi della diminuita risposta alla corticotropina.

Si può concludere che le alterazioni biochimiche e anatomopatologiche indotte dalla intossicazione acuta e cronica della LSD sono di poco conto: le stesse alterazioni epatiche, che risultano lievi e fugaci

secondo gli AA. surriferiti, sono addirittura negate da FORRER e GOLDNER.

Ci risulta degna di essere riportata una osservazione riferita ad una esperienza di ordine biologico, che ha dato luogo ad una particolare interpretazione su cui discuteremo più avanti: intendiamo alludere alle ricerche di WITT sul ragno. Questo A. nutriva ragni con insetti impregnati di LSD e di M. e osservava che la tela confezionata da questi animali era costituita da un filo molto più fine nel primo caso, mentre riusciva disorganizzata nel secondo caso.

Un'altra esperienza biologica condotta da ABRAMSON e EVANS permette di rilevare la presenza di dosi infinitesimali di LSD. Un pesce, la Betta splendens, se posto in un liquido contenente anche soltanto gamma 0,1 per litro di LSD, modifica la propria motricità in modo caratteristico con cambiamenti di posizione non normali e tra l'altro con uno stato di immobilità che può far pensare all'arresto psicomotorio riscontrabile negli animali superiori.

#### 4. — MODIFICAZIONI ELETTROENCEFALOGRAFICHE

La sindrome elettroencefalografica da M. venne studiata già nel 1937, agli albori della elettroencefalografia, da CHWEITZER e coll., e negli ultimi anni da DENBER e coll. - VERDEAUX e MARTY - WIKLER - POSTEL e COSSA - SANGUINETI, NEGRI e LARICCHIA nell'uomo, e da SCHWARTZ e coll. - MARRAZZI e HART - HYDE, BECKETT e GELLHORN nell'animale.

I primi, sia pure con mezzi elettroencefalografici primitivi, riscontrarono già alcune alterazioni che si protraevano anche nei giorni successivi a quello della somministrazione, allorchè erano scomparsi tutti i disturbi psicopatologici.

DENBER e coll., su 16 schizofrenici, hanno trovato per lo più diminuzione o scomparsa del ritmo alfa, ma qualche volta aumento dello stesso.

POSTEL e COSSA hanno seguito il tracciato anche quando, al termine dell'esperienza mescalinica, somministravano il largactil, traendone le seguenti deduzioni:

1) qualche m' dopo l'iniezione endovenosa di M., l'ampiezza del ritmo alfa diminuisce considerevolmente e giunge fino all'aspetto di

tracciato piatto: i ritmi non sembrano modificati. Durante le allucinazioni esiste una reazione di arresto con appiattimento più o meno completo del tracciato. Le modificazioni sono più nette nelle regioni occipitali.

2) l'iniezione di largactil fa riapparire progressivamente un tracciato normale senza che si possano notare anomalie particolari di transizione. Una sola volta è stato notato un netto rallentamento del ritmo.

Secondo VERDEAUX e MARTY non vi sarebbero alterazioni nei soggetti a tracciato normale.

SCHWARTZ, WAKIN, BICKFORD e LICHTENHELD hanno iniettato la M. per via intraventricolare al gatto, ottenendo un basso voltaggio con crisi di punte che sembrano in rapporto con l'eccitazione diretta della base del III ventricolo. Essi iniettano in un secondo tempo della serotonina senza ottenere cambiamenti essenziali. HYDE e coll. trovano che l'applicazione locale di M. sulla corteccia cerebrale dà luogo alla comparsa di punte. Per quanto riguarda le correlazioni chimico-elettroencefalografiche ricordiamo le ricerche di WIKLER su tossicomani, secondo le quali le alterazioni elettroencefalografiche compaiono soltanto in presenza delle modificazioni neurovegetative o psicopatologiche. In sintonia con sintomi di iperattività corticale (ansia, allucinazione) comparirebbero alterazioni nel senso della desincronizzazione, mentre con una sintomatologia clinica che denuncia diminuzione dell'attività corticale (rilassamento, sonnolenza) si accompagnerebbero alterazioni elettroencefalografiche nel senso della sincronizzazione. Così secondo VERDEAUX e MARTY le allucinazioni indotte da M. inducono appiattimento del ritmo del tipo della reazione di arresto, come si verifica negli schizofrenici; secondo RINKEL in soggetti rilasciati si avrebbe rallentamento del ritmo alfa (1-2 c/s); secondo CHWEITZER si avrebbero « silenzi elettrici » in coincidenza con la comparsa di disturbi psicosensoriali visivi o con stato di sogno. DENBER non ha trovato correlazioni; SANGUINETI e coll. ritengono di non avere dati sufficienti per una valutazione di questo genere.

La bibliografia che riguarda la LSD è più recente di quella che riguarda la M.

DELAY, LHERMITTE e VERDEAUX hanno derivato il tracciato elet-

trocorticografico nel coniglio lisergizzato; BUSCAINO e FRONGIA tracciati elettroencefalografici in cani intossicati in modo acuto, con dosi di 1000 e di 10.000 gamma di LSD endovena, ed in modo cronico, con dosi medie ripetute. Soprattutto in questi ultimi riscontrarono riduzione dell'attività alfa e comparsa di frequenze rapide sui 25 c/s, a bassissimo voltaggio: appiattimento del tracciato venne trovato anche dai primi AA.

Nell'uomo DE SHON, RINKEL e SOLOMON, con dosi da 20 a 290 gamma di sostanza in 15 soggetti normali, riscontrano alterazioni molto lievi (aumento di frequenza del ritmo alfa di 1-3 c/s).

GASTAUT, FERRER e GOSTELLES con dosi di 40-60 gamma in 12 soggetti normali notarono accelerazione del ritmo alfa e comparsa del ritmo beta, riferibili secondo gli AA. a una ipereccitabilità neuronica con diminuzione del filtraggio dei segnali trasmessi ai centri nervosi e « più facile trasformazione delle idee in azione ».

Nessuna alterazione venne riscontrata in un caso di GAMNA, BONFANTI e VILLATA ed in 6 casi di FORRER e GOLDNER con dosi di 2 gamma per Kg di peso.

DE CARO rileva, in 5 schizofrenici (lievi od in periodo di remissione) con dosi di 50-200 gamma, che il ritmo alfa viene sostituito dal ritmo beta con tali aspetti che può parlarsi di una vera « desincronizzazione » dei potenziali corticali di riposo, come se la LSD producesse un fenomeno analogo a quello che avviene durante la comune reazione di arresto. Tale reazione, costante, è poco influenzabile dalla quantità della sostanza iniettata.

SANGUINETI, NEGRI, LARICCHIA hanno somministrato a 15 ricoverati in Ospedale Psichiatrico, M e LSD separatamente, coi seguenti risultati: mancanza di variazioni, o variazioni modeste, piuttosto nel senso dell'aumento del ritmo alfa per azione della LSD, in ugual misura aumento o riduzione per azione della M. Detti rilievi non risultano quindi nè specifici nè uniformi.

I risultati di SANGUINETI e coll. concordano in linea di massima con gli altri e si possono considerare per il momento conclusivi. Per quanto riguarda il punto interessante della correlazione tra manifestazioni psicopatologiche ed aspetto dei ritmi cerebrali, pensiamo che essa non si possa ancora ritenere accertata, per la scarsità e la mo-

destia dei risultati ottenuti dagli AA. che ne hanno riconosciuto la esistenza.

##### 5. — DIFFERENZE FRA MESCALINA E LSD

E' difficile fare un'analisi discriminativa tra la sintomatologia dell'intossicazione mescalina e quella lisergica e ancor più fra la sintomatologia presentata dal soggetto normale e da quello ammalato, in seguito alla somministrazione dell'una o dell'altra droga.

Gli aspetti fenomenologici dovuti ai due preparati e nelle due categorie di soggetti trattati sono simili, ma non sovrapponibili, perchè qualche elemento, a volte soltanto qualche sfumatura, modifica il quadro.

Per le ragioni già esposte nei singoli paragrafi, il quadro psichico indotto da entrambe le droghe è nel soggetto normale più definito e più clamoroso che nel malato; nel malato la risposta non è in rapporto con la gravità della psicosi. Gli effetti della M. sono più intensi e duraturi di quelli indotti dalla LSD. Intensi con ambedue le droghe sono nel normale i disturbi neurovegetativi, più leggeri nel malato lisergizzato. Mentre con la M. si ha, sia nel normale che nel malato, ipergeusia e nel normale anche iperosmia, con la LSD si ha nel normale (secondo la maggioranza degli AA. consultati) ipogeusia.

Le modificazioni dell'umore sono sempre presenti, però con la LSD esse tendono più all'euforia, un'euforia sciocca, con scoppi di riso che definirei « coatto ».

Frequente con entrambe le droghe la nota ansiosa e i disturbi psicosensoriali: il DELAY nota componente ansiosa nel 75% dei soggetti trattati con M.

Sempre presenti le allucinazioni elementari visive, anzi con la M. si possono avere, sia pure eccezionalmente, allucinazioni acustiche. Le allucinazioni visive colorate sono più evidenti, più vivaci e più ricche con la M. che con la LSD. Come nel normale, così nel malato, le allucinazioni prodotte dalla LSD vengono spesso riconosciute e criticate. Queste allucinazioni sono meno frequenti se la somministrazione del preparato avviene per via endovenosa. Anche l'arresto psicomotorio, che non è costante (il che fa supporre che lo si riscontri



soltanto negli ammalati che presentano uno stato catatonico potenziale non clinicamente evidenziabile) è più raro nella somministrazione endovenosa.

La fuga delle idee è più facile nel normale che nel malato sia con la M. che con la LSD.

I fenomeni di depersonalizzazione psicosomatica presenti frequentemente con la M., sono rarissimi nel normale lisergizzato, meno rari nel malato; infatti 4 schizofrenici lisergizzati ebbero allucinazioni cenestesiche: impressione di essere un pesce e di vivere e respirare sott'acqua. Altri schizofrenici, sempre con la LSD, manifestarono fenomeni di pseudolevitazione: sensazione di diventare sempre più leggeri, di sollevarsi da terra, di volare tra le nuvole.

Stati alternanti che passano bruscamente dall'euforia alla depressione si hanno sia nel soggetto normale che nel malato con ambedue le droghe, ma più facilmente con la LSD.

La degradazione dello psichismo che porta ai fenomeni allucinatorii, alla confusione ed a volte ai fenomeni deliranti (sarebbe forse più esatto parlare di stati deliranti pseudoconfusionali), si ha frequentemente con la M. e qualche volta, nel normale, anche con la LSD. Con la LSD si presentano: rievocazioni mnemoniche specie nel malato; disorientamento spaziale e temporale nel normale; grande distraibilità, idee di riferimento, reazioni emotive immotivate nel normale e nel malato; sovente accentuazione del quadro psichico morboso precedente. A volte, come già detto nei rispettivi paragrafi, nel soggetto malato può mancare del tutto la sindrome somatica oppure la sindrome psichica. BELSANTI nei 14 ammalati trattati con la LSD non ha mai notato disturbi psicosensoriali e così altri AA. DE BOOR sottolinea la rarità con cui, nell'intossicazione sia da M. che da LSD si manifestano quei particolari contenuti della melanconia spontanea quali: idee di colpa, di rovina, ecc.

Che i due preparati possano servire per meglio conoscere la personalità presa in esame è indubbio, ma non possono essere considerati quali comuni e specifici agenti farmaco-dinamici d'esplorazione per l'impossibilità a determinare in anticipo la suscettibilità del soggetto e per la loro irregolarità d'azione. Ed anche perchè, fatto curioso, mentre nella narcoanalisi la fase utile si ha durante

l'azione del preparato, con la LSD la fase utile è quella postlisergica quando si possa attuare una obiettiva, cordiale, serena discussione col malato a qualche giorno di distanza (1-2 gg) dall'assunzione della droga. Fra i due preparati la LSD è la più adatta allo scopo; infatti sono ormai assodate dalla maggior parte degli AA. la riduzione dell'autismo e la possibilità di contatto adeguato col medico ottenibile con la LSD, e le sue proprietà euforizzanti ed iperattivanti. Ma non è pensabile che soggetti depressi o in preda ad idee ossessive possano beneficiare della droga, poichè il tema doloroso del depresso o l'idea ossessiva vigilante vi appariranno; anzi se v'è deficienza del controllo tali idee possono riapparire ingrandite e trionfanti.

La M. invece, da quanto desunto dall'insieme della letteratura nonostante qualche voce contraria, altera i rapporti col mondo esterno, provoca inflazione dell'io, crea una personalità infiltrata di soggettività; infatti nella 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> ora dall'assunzione della droga per os si instaura il senso di estraneità e si presenta il senso d'irrealtà; poi il primo aumenta, incalza, arriva al culmine nella 4<sup>a</sup> ora accompagnato a confusione mentale. Anche il senso di irrealtà aumenta nella 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> ora e si insedia quella sindrome ansiosa già citata che si presenta, in media nel 6% dei normali trattati e nel 18% dei neurotici e psicotici. L'ansietà fissa il pensiero e lo irrigidisce in maniera non più comunicabile separando il soggetto dal mondo oggettivo.

Ormai dal punto di vista sintomatologico il quadro offerto dalla M. e dalla LSD può considerarsi completo; più interessanti perciò sono i tentativi della loro applicazione nella diagnostica e nella terapia, poichè i risultati fin qui ottenuti sono scarsi o — almeno — non del tutto indicativi. Ogni via per raggiungere il miglioramento e la guarigione dei nostri ammalati deve essere tentata, e dette esperienze stanno appunto a significare la necessità di ulteriormente approfondire gli studi sugli effetti psicopatologici prodotti dai due preparati. Devono inoltre essere ancora studiati i risultati ottenibili con la somministrazione del farmaco per lunghi periodi di tempo così come fatto dal Sandison (58 trattamenti nel medesimo ammalato) e da altri AA. con un trattamento durato qualche mese. Anche il dosaggio è ancora incerto: c'è chi usa sistematicamente 100-200 gamma per soggetto, chi si appoggia ad 1 gamma pro Kg di peso corporeo,

chi arriva a 400-500-600 gamma; dal che si deduce che la dose ottimale non è ancora precisata. Per il dosaggio ci limitiamo alla LSD in quanto gli studi e le esperienze con questo preparato sono più numerosi e profondi, essendo oggi assai più usato della M. Dalla letteratura consultata possiamo trarre le seguenti conclusioni in merito: 60-100 gamma per os è considerata dose « euforizzante, disinibente » utile perciò in psicoterapia; nel soggetto catatonico, però, i risultati sono nulli. 100-150 gamma può essere considerata dose rientrante nella norma, ma con tale dose le successive somministrazioni è bene avvengano a distanza di almeno una settimana l'una dall'altra. 200-300 gamma possono provocare confusione mentale e rallentamento psicomotorio. 500-600 gamma sono stati somministrati da alcuni AA. senza aver mai riscontrato disturbi permanenti; i soggetti trattati presentarono: dissociazione ideo-affettiva, disturbi a carico della volontà, sindrome catatonoide.

La somministrazione quotidiana prolungata di dosi basse: 60-80 gamma dà, secondo alcuni AA. (FICHER, HOCH, CATTEL), assuefazione; secondo altri (SAVAGE, BELSANTI) è da considerarsi nociva all'organismo umano. Le dosi basse inducono uno stato euforico di iperattività dovuta ad una ipereccitabilità neuronica (GASTAUT), le dosi forti — al contrario — inibiscono le funzioni psichiche e psicomotorie e possono produrre un vero stato catatonico (BELSANTI).

Nei soggetti non schizofrenici, il quadro dissociativo ottenuto con prolungate somministrazioni di LSD si è dimostrato reversibile poiché con la sospensione della droga si ha graduale ritorno alla norma.

Le due esperienze sono effettivamente diverse fra loro, se non per le differenze sintomatologiche quantitative, almeno per qualche differenza qualitativa, così come una differenza qualitativa è rilevabile tra i sintomi dovuti al preparato e quelli propri della malattia. Le manifestazioni riscontrate con l'una o l'altra droga sono molto varie: dalla coscienza critica quasi normale si arriva ad una psicopatologia gravissima a tipo dissociativo. Le due sostanze infatti differiscono fra loro psicopatologicamente. In merito alla LSD possono così riassumersi le due principali correnti di valutazione: eidetico del gruppo dei fantastici (STOLL), psicotico (BECKER). In merito alla M. FISCHER e MATEFI, così come numerosi altri AA., sostengono che

questo preparato provoca un quadro catatonosimile con gravi alterazioni del pensiero e l'impressione di realtà del disturbo sensoriale (come l'adenocromo: BALESTRIERI). Secondo questi medesimi AA. la LSD, invece, dà un quadro ebfrenosimile con coscienza della irrealtà delle cose viste e della situazione sperimentale.

Naturalmente le succitate osservazioni non hanno che un valore indicativo d'orientamento. Soltanto l'approfondimento degli studi ed il loro ulteriore sviluppo ci permetteranno di formulare un giudizio più probante sull'una o sull'altra droga nei suoi molteplici aspetti e nelle sue possibilità.

#### 6. — SULL'AZIONE SCHIZOGENA O SCHIZOFRENOSIMILE

Le modeste differenze riscontrate tra la M. e la LSD ci consentono di considerare le due sostanze insieme, anzichè separatamente per quanto riguarda lo studio della loro eventuale azione schizogena o schizofrenosimile. Problema grosso, di fronte al quale i ricercatori si dividono in campi opposti e dal quale dipende gran parte dell'importanza attribuita a queste due sostanze. Tanto maggiore è infatti l'interesse per queste quanto più si può loro attribuire un ruolo importante nella genesi della schizofrenia o per lo meno nella provocazione di sindromi molto simili a quelle schizofreniche; mentre, viceversa, scemerebbe il loro prestigio se dovessero essere considerate semplicemente psicotossiche, cioè capaci di scatenare sindromi psichiche generiche, comuni a tossici vari con sintomatologia, come detto da alcuni AA., del tipo della reazione esogena del BONHOEFER, o specifiche, vale a dire « psicosi mescaliniche o lisergiche ».

Le difficoltà nascono in primo luogo dal problema della delimitazione nosologica della schizofrenia, vale a dire dai limiti che si devono porre alla diagnosi di schizofrenia. Infatti si potrebbero chiamare senz'altro schizogene se per dare loro tale etichetta ci dovessimo accontentare della messa in evidenza di qualche nota dissociativa, di manifestazioni psicosensoriali di tipo allucinosico od anche allucinatorio, di manifestazioni a tipo di depersonalizzazione somatopsichica o di temporanee difficoltà nella valutazione del tempo e dello spazio.

Ma dobbiamo tener presente che la complessa sindrome « schizo-

irenica » non può essere rapportata semplicemente ad un disturbo delle facoltà considerate tradizionali in psicologia normale: intelligenza, sentimento, volontà. Nè l'abulia, nè l'indifferenza o la carenza di emotività, nè ancor meno l'indebolimento intellettuale sono caratteristiche della schizofrenia nè della demenza precoce: si tratta se mai di eclissi elettive di ciascuna di queste facoltà che si producono in rapporto ad alcune situazioni ambientali, più che della loro abolizione globale. Occorre ricordare le espressioni come « discordanza » (CHASLIN), « atassia intrapsichica » (STRANSKI), « disarmonia intrapsichica » (URSTEIN), « perdita dell'unità interna » (KRAEPELIN), « perdita del contatto con la realtà » (MINKOWSKY), tutte espressioni che implicano l'idea che il disturbo è dovuto non ad una o all'altra funzione, ma alla loro coesione, al loro equilibrio armonico nel suo insieme. Noi non riusciamo ancora a farci un'idea netta del disturbo fondamentale della schizofrenia perchè non sappiamo ancora a quale fattore dello psichismo normale deve essere rapportato.

Non è questa la sede per una elaborazione psicologica del quadro schizofrenico: ma non possiamo tralasciare di ricordare, sotto l'aspetto elencativo, quelli che sono considerati gli elementi psicopatologici primari del « processo » schizofrenico, specialmente dagli AA. che considerano la schizofrenia come una malattia organica ed endogena:

- 1) dissociazione del pensiero;
- 2) disturbi dell'affettività e dell'attività;
- 3) delirio primario con o senza allucinazioni;
- 4) disturbi psicomotori;
- 5) disturbi della coscienza dell'io.

Questi elementi hanno il carattere comune di essere incomprendibili alla normale psicologia e si manifestano in quadri clinici molto variabili non solo fenomenologicamente, ma anche nel loro decorso (progressivo, a poussées, acuto, subacuto o cronico) e nell'esito (remissione totale o con difetto residuo); essi dovrebbero essere sempre presenti nella sindrome schizofrenica processuale, mentre potrebbero anche mancare nelle schizofrenie di evoluzione su base schizoide (secondo BLEULER e KRETSCHMER, dovute ad evoluzione di caratteristiche psicopatologiche premorbide).

Concludendo, la schizofrenia va oggi concepita come una co-

struzione psicopatologica clinica, e non come una malattia etiopatogeneticamente definita, alla quale possiamo adattare la nosografia Krepeliniana come traccia che ci consente di avere sempre un'idea chiara, senza dimenticare il valore della concezione Bleuleriana e Kretschmeriana (dell'evoluzione su base schizoide) e quella dei moderni psicodinamisti: tenendo presente che se dobbiamo ricercare gli elementi primari del processo schizofrenico, non dobbiamo però dimenticare di valutare appropriatamente i vari elementi che possono comparire anche in quadri non schizofrenici, ricercando, soprattutto per quanto riguarda i disturbi della coscienza dell'io, quella disarmonia o atassia intrapsichica che si manifesta per lo più con i segni della depersonalizzazione autopsichica.

Per quanto riguarda il nostro studio, per la valutazione dell'effetto schizofrenizzante delle droghe in esame, ci troviamo di fronte ad un'altra grave difficoltà che va sempre tenuta presente: gli AA. che hanno sperimentato queste droghe le hanno somministrate, salvo qualche eccezione, una o pochissime volte a ciascun soggetto: la sintomatologia è stata quindi di breve durata e non ha potuto acquisire tutti gli elementi della sindrome conclamata; essa andrà se mai raffrontata alle forme iniziali della schizofrenia, ben più difficili a diagnosticare delle forme più avanzate. Accennerò soltanto, per esemplificare, al disturbo dell'affettività nella fase preprocessuale o prodromica della schizofrenia: le manifestazioni di queste fasi sono spesso nel senso dell'accentuazione anzichè della riduzione: si verificano infatti stati ansiosi, turbe dei sentimenti vitali e della cenestesi, determinanti particolari, strane, inusitate sensazioni affettive avvertite come sgradevoli. Esistono astenia, sonnolenza, brusche variazioni dell'umore; seguono gli stati di smarrimento e di depersonalizzazione, le note impulsive e da ultimo l'indifferenza schizofrenica.

Ci soffermeremo ora sugli argomenti addotti da diversi AA. pro e contro la cosiddetta proprietà schizogena della M. e dell'LSD.

Risalendo al 1927 troviamo BERINGER che paragonò la intossicazione mescalina a una schizofrenia sperimentale. DESCHAMP nel 1932, LINDEMANN e MALAMUD nel 1934, dimostrarono che la M. aggrava notevolmente i segni della serie schizofrenica.

HOCH, CATTELL e PENNES trovarono che la M. accentua il qua-

dro schizofrenico e negli schizofrenici pseudoneurotici fa comparire il quadro schizofrenico tipico. Dopo un intervento psichirurgico la M. ha determinato la ricomparsa del quadro psicotico nei pazienti migliorati. Anche secondo STOKINGS esiste l'azione schizogena, ma rilevabile soltanto nei soggetti schizotimici.

Nel 1952 OSMOND e SMYTHIES, raffrontando il quadro psicopatologico indotto dall'intossicazione mescalina a quello della schizofrenia acuta, vi riscontrarono numerosi punti di contatto.

Abbiamo già ricordato l'impressione di FISCHER, GEORGI e WEBER sulla differente azione della M. e dell'LSD, ambedue però tendenti a dare, nel sano, manifestazioni di tipo schizofrenico (ebefrenico con LSD e catatonico da M.).

LIDDEL e WEIL-MALHERBE con la LSD endovena in psicopatici riscontrarono aggravamento della sintomatologia dominante e, per quanto riguarda la schizofrenia, aggravamento o scatenamento della sintomatologia catatonica.

BUSCAINO e FRONGIA trovano che la LSD provoca nel cane una sintomatologia subiettiva e obbiettiva per molti aspetti sovrapponibile a quella degli schizofrenici nonchè reazioni umorali del tipo di quelle osservabili in schizofrenici.

Secondo BELSANTI la LSD sarebbe dotata di azione prettamente schizogena, provocando in schizofrenici accentuazione della sintomatologia ed in non schizofrenici, se somministrata a dosi basse ma a lungo, quadro dissociativo, reversibile con la sua sospensione. A dosi alte si avrebbe azione catatonizzante e confusione mentale; non avrebbero invece azione schizofrenizzante le basse dosi somministrate una sola volta. Le alterazioni epatiche riscontrate da BELSANTI, lo inducono ad appoggiarsi alla teoria di Buscaino sull'azione epatotossica della sostanza schizogena. Va qui ricordato DE GIACOMO che con dosi elevate di LSD in schizofrenici ottenne la comparsa di quadri catatonici. Per l'azione schizogena in senso stretto della LSD, attribuita ad alterazione del metabolismo aminico, sono anche HOAGLAND, RINKEL, HYDE e MÀTÉFI: quest'ultimo attraverso autoesperienze sarebbe giunto alle stesse conclusioni di FISCHER, GEORGI e WEBER sulla differente azione della LSD e della M.

Infine, P. H. H. (le sole iniziali vengono menzionate in calce al

lavoro) riferisce che M. e LSD determinano comparsa di sintomatologia psichica che rassomiglia a quella della schizofrenia: allucinazioni, deliri, disturbi dello schema corporeo e dell'unità della personalità, disorganizzazione delle funzioni dell'io. La sintomatologia psichica compare più precocemente ed in modo più evidente in soggetti schizofrenici o «schizofrenici latenti» rispetto ai normali. La risposta è molto più pronta e di intensità molto maggiore nelle forme acute di schizofrenia che non nelle forme croniche o nelle fasi demenziali.

In contrapposto ai precedenti abbiamo gli AA. che sono di opinione che le nostre droghe non siano affatto schizogene. A proposito della M. così si esprimono POSTEL e COSSA: nel normale i disturbi psichici provocati sono tanto più ricchi e pittoreschi quanto più il soggetto è colto. Nel malato di mente la droga non sembra provocare molto di nuovo: nel nevrotico esteriorizza i temi della nevrosi; nelle psicosi che comportano un delirio ben strutturato, essa stimola l'esposizione dei temi del malato; nelle dissociazioni profonde non si ottiene più nulla.

Secondo BENSCHHEIM la LSD provoca una reazione autistica negli schizotimici, una risposta euforica o depressiva nei ciclotimici. STOLL la considera un «eidetico» capace di determinare reazioni acute aspecifiche paragonabili al tipo esogeno acuto. Così pure BLICKENSTORFER e DE BOOR. Secondo BECKER e più recentemente SOLMS la LSD è uno «psicotico», cioè induce manifestazioni paragonabili a quelle delle psicosi endogene e della schizofrenia, senza essere propriamente schizogeno.

Anche secondo WALTHER-BUEL la sindrome da LSD presenta soltanto analogia sintomatologica oggettiva e soggettiva con quella schizofrenica, ma non esisterebbe identità etiologica fra psicosi endogene e psicosi lisergica. Così pure concludono le loro 4 autoesperienze GAMMA, BONFANTI, VILLATA: «la sindrome da LSD non ci pare assimilabile in alcun modo ai disturbi prodotti dalle malattie mentali, e forse si può ritenere soltanto avvicicabile, ma in modo grossolano, a quel gruppo di sindromi oniroidi, con coscienza conservata ma crepuscolare, con stati allucinosici e sognanti, con sintomatologia generale di una precoce intossicazione, che sono frequenti ad osservarsi».

Contro l'azione schizogena, ma semplicemente per una azione di risveglio di note patologiche latenti od in fase di remissione, sarebbero



le osservazioni di BENEDETTI, che in un alcoolista ha riscontrato con la LSD la riaccensione della sindrome allucinatoria già spontaneamente presente e momentaneamente sopita: e di BALESTRERI, che ha riferito di analoghe osservazioni in epilettici psicomotori. DELAY, in base all'azione sull'individuo normale, conferma che queste sostanze non sono schizogene, pur provocando disturbi difficili da definire ma simili ad una sindrome psicotica.

CALLIERI e RAVETTA, avendo riscontrato in schizofrenici lisergizzati l'arricchimento tematico della sintomatologia preesistente, ma non produzioni ex novo di sintomi processuali primari negano alla LSD la proprietà schizofrenizzante attribuendole invece il valore di « eide-tico » del gruppo dei fantastici (STOLL) nel normale, e quello di psicotico (BECKER) nel malato. In appoggio alle loro deduzioni questi AA. fanno notare che « nessuna osservazione è stata fatta circa il disturbo primario del pensiero (furto e diffusione sonora del pensiero, coscienza di significato, idee deliranti di influenzamento) e circa quel disturbo che oggi possiamo ritenere primario in senso processuale e che è costituito dalla depersonalizzazione autopsichica ».

Anche GRAHAM, IDDEEN KHALIDI sono del parere che con la LSD si abbia nei normali euforia o blocco psicomotorio (in rapporto alle strutture caratterologiche fondamentali), nei malati di mente intensificazione del quadro psicopatologico di base.

CONDRAU, dopo aver sperimentato il preparato su 97 malati di mente e 7 medici riporta il quadro lisergico alla sintomatologia delle psicosi esogene di BONHOEFER.

Lo stesso BLEULER afferma che i fenomeni lisergici appartengono al quadro delle psicosi sintomatologiche e non alla schizofrenia. SMORTO, CORRAO e PAGANO concludono le loro esperienze condotte su 12 schizofrenici come STOLL e BLICKENSTORFER: la LSD provoca in soggetti psicotici, come nei normali, una intossicazione acuta definibile come reazione aspecifica di tipo esogeno.

Alle stesse conclusioni giungono SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA e, sempre nel 1956, RUIZ-OGARA e collaboratori. Questi ultimi denunciano nel normale e nei soggetti neurotici un quadro di psicosi uniforme, caratteristico e costante (euforia o disforia, allucinazioni visive, accelerazione dell'ideazione, agitazione, ecc.); nei malati di mente invece evi-

denziamento della sindrome specifica: negli schizofrenici accentuazione della sindrome dissociativa; nel delirium tremens tendenza alla allucinosa alcoolica, ecc.

Abbiamo, infine, anche AA. (GASTAUT e coll.) i quali attribuiscono alle due sostanze la proprietà di determinare una sintomatologia che ricorda più quella della psicosi maniaco-depressiva che quella dello schizofrenico.

Potremmo riassumere le varie tendenze surriferite nei quattro seguenti paragrafi:

- 1) azione schizogena;
- 2) azione schizofrenosimile;
- 3) azione psicotossica aspecifica;
- 4) azione psicotossica specifica.

Gli elementi sintomatologici, nonchè quelli d'ordine biochimico esaminati nella letteratura, non consentono ancora a nostro avviso, di poter etichettare la M. e la LSD come sostanze schizogene vere e proprie, soprattutto se teniamo presenti le considerazioni effettuate all'inizio di questo capitolo sulle disparità di opinioni dovute alle diverse e talora confuse concezioni nosografiche attualmente esistenti nel campo della psichiatria, particolarmente riguardo ai reali limiti da assegnare al quadro della sindrome schizofrenica. Infatti lo schizofrenico ha soprattutto un modo di essere e di vivere la sua malattia diverso da quello dell'intossicato. Le stesse osservazioni ci inducono però ad accettare senz'altro l'azione schizofrenosimile delle due sostanze.

Non siamo inoltre del parere di poter ammettere una azione psicotossica aspecifica nel senso della reazione esogena di BONHOEFER, in quanto molto spesso mancano, nelle sindromi lisergiche e mescaliniche, alcuni fra i sintomi obbligatori o fondamentali posti da STERTZ per il riconoscimento di questa reazione, vale a dire l'ottundimento della coscienza ed il disturbo della memoria. Malgrado la grande variabilità dei sintomi e l'impossibilità di ridurre ad un quadro unitario la sintomatologia prodotta dalla M. e dalla LSD, noi pensiamo che la loro azione possa invece essere considerata psicotossica specifica, che si determinano, in altre parole, delle psicosi lisergiche e mescaliniche con caratteristiche di reattività specifica che ne consen-

tono un inquadramento diagnostico: tenendo conto naturalmente della grande importanza che si deve attribuire sempre, ed in particolare in queste forme, alla influenza di disturbi preesistenti, della personalità premorboza, dell'ambiente, dell'età e di altri eventuali fattori; in modo che, personalità premorboza, ambiente ecc. permettendo, si può giungere alla realizzazione psicogena schizofreniforme, cioè ad una tipica reazione psicogena con caratteri patoplastici di tipo schizofrenico, che rivelano una disposizione latente (STUMME ANLAGE), oppure manifesta, di tipo schizoide. Sappiamo come questa possibilità sia ammessa come una vera rarità dagli organicisti ad oltranza, che considerano queste forme come appartenenti alla schizofrenia vera e propria. E con questo la schizofrenia, scacciata dalla porta, rientra dalla finestra. A proposito della possibilità di considerare i farmaci in esame come reattivi del temperamento, citeremo le teorie di WOLFF, secondo le quali i soggetti che non presentano reazione alla assunzione delle droghe sarebbero dei sintoni perfettamente costituiti; le allucinazioni visive comparirebbero nei soggetti con tendenza alla schizoidia passiva e mitomaniaca, in cui le manifestazioni mentali sostituiscono le reazioni somatiche; le allucinazioni uditive invece comparirebbero nei soggetti di tipo paranoide. Le tendenze impulsive si manifesterebbero negli schizoidi a tipo aggressivo.

Ricordiamo ancora come le psicosi lisergiche e mescaliniche sono dovute a reazione dell'organismo ad una od a poche introduzioni della droga, il che ci pone in quella situazione sperimentale particolare, ben diversa dalla situazione schizofrenica vera e propria; e ricordiamo anche i contrastanti risultati ottenuti dal BELSANTI e dal SAVAGE con l'introduzione prolungata di LSD. BELSANTI ha descritto un quadro definito dissociativo, SAVAGE invece, con la somministrazione quotidiana di 20-100 gamma in 15 depressi per il periodo di un mese, ha ottenuto non aggravamento e tanto meno la comparsa di note schizoidi, ma piuttosto miglioramento (tre guarigioni - 4 miglioramenti).

Queste varie considerazioni ci inducono a concludere che al punto attuale delle nostre conoscenze non possiamo considerare le psicosi lisergiche e mescaliniche perfettamente sovrapponibili a quelle schizofreniche; il problema rimane aperto a nuovi studi che potranno por-

tare interessanti chiarificazioni, in quanto ci troviamo di fronte a sostanze di estremo interesse per l'approfondimento delle indagini psicopatologiche sulle malattie mentali.

#### 7. — UTILIZZAZIONE A SCOPO DIAGNOSTICO, PROGNOSTICO, TERAPEUTICO.

I contrasti e le discussioni che abbiamo visto dividere i vari Autori che si sono interessati al nostro tema nello studio della azione schizogena, risorgono se affrontiamo l'altro tema, dell'utilità della M. e dell'LSD nel campo diagnostico differenziale, prognostico, terapeutico.

Per conservare la maggior chiarezza all'esposizione, cercheremo di esaminare separatamente ciascuno di questi elementi, pur riconoscendo però che spesso essi appaiono indissociabili perchè, ad es. un'indagine effettuata a scopo diagnostico permette a volte di esprimere anche un più preciso giudizio prognostico ed agisce come elemento terapeutico attraverso l'approfondimento dei rapporti col malato e la sua migliore conoscenza; così come un preparato, somministrato a scopo terapeutico, può rivelare un insospettabile interesse diagnostico sollecitando manifestazioni sintomatologiche che possono chiarire o correggere incertezze diagnostiche, specie nel campo tanto infido delle forme marginali.

Nel trattar le nostre sostanze, uno dei primi quesiti che ci si pone è il seguente: lo stato mescalिनico o lisergico dei malati mentali, confrontato a quello dei soggetti normali, possiede dei caratteri specifici che consentono la diagnosi di affezione psichica preesistente?

Ey e successivamente DELAY si mostrano scettici sulla utilizzazione della M. a scopo diagnostico nelle psicosi: per lo meno considerano che il suo impiego non possa dare molto di più di quello che, più semplicemente, si può ottenere con un narco-esame di amytal sodico e con uno shock anfetaminico; non sembrano modificati qualitativamente i sintomi delle malattie mentali ed il contenuto delle allucinazioni non appare rivelatore di nuovi elementi della personalità nè della psicosi.

Nelle psiconeurosi, invece, DELAY e coll. ammettono che la prova

mescalina appaia di notevole interesse tanto dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

POSTEL e COSSA negano alla M. l'efficacia di mezzo di esplorazione dello psichismo del malato e di mezzo di trattamento efficace. Agli stessi risultati negativi giungono SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA per quanto riguarda ambedue le sostanze: premesso che la psicoterapia eseguita con sussidi farmacologici è tuttora oggetto di vive polemiche, essi concludono che « i farmaci in esame forniscono risultati meno brillanti di quelli ottenibili con taluni barbiturici e con le anfetamine, che oltre tutto non danno luogo agli inevitabili e sgradevoli disturbi neurovegetativi ». Così pure CONDRAU esclude la possibilità di impiego della LSD ai fini diagnostici.

Al contrario, secondo SAVAGE le allucinazioni prodotte dal farmaco potrebbero rivelare importanti componenti inconscie; e BERINGER già nel 1931, più tardi BENSCHHEIM e nel 1937 FAVILLI e HEYMANN, accennarono all'importanza della M. come rivelatrice della personalità tanto nel normale come nel nevrotico.

ZUCKER constatò che gli schizofrenici sono sempre in grado di distinguere i loro abituali disturbi da quelli dovuti all'azione della M. Però se i pazienti oltre che allucinati sono anche deliranti, non riescono a realizzare questa distinzione: c'è quindi possibilità di utilizzare la M. allo scopo di differenziare le allucinazioni isolate da quelle inserite in una struttura delirante.

Secondo MANUEL e WILHEIM la M. serve a scopo diagnostico ed a valutare la stabilità della guarigione clinica: le reazioni osservabili nei normali differiscono sostanzialmente, perchè assai più definite e clamorose, da quelle che si osservano nei malati di mente. Recentemente WILHEIM conclude, dopo un'esplorazione sistematica di diverse categorie di ammalati, che nella grande maggioranza dei casi la M. esagera il quadro clinico nel senso della psicosi preesistente, facilitando o confermando la diagnosi psichiatrica. Così si accentua la reazione autistica negli schizofrenici e la risposta euforica o depressiva nei clottimici.

HOCH osserva che negli schizofrenici pseudoneurotici con la M. compare quadro schizofrenico tipico. STOCKINGS afferma che soltanto gli schizotimici possono presentare sintomatologia schizofrenica.

Per CATTEL e per KATZENELBOGEN e AIDINGFAND la M. determina maggior evidenziazione del materiale dinamico: il suo impiego può pertanto servire ad indagare la struttura della personalità in soggetti anormali. FORRER e GOLDNER riscontrano euforia a tipo accessuale, aumento della accessibilità e della socialità. Per SLOANE, LOVETT e DOUST la LSD costituisce un sussidio diagnostico idoneo a favorire la carriera in psicoterapia; per SMORTO, CORRAO e PAGANO è rivelatrice dei nuclei profondi delle strutture endotimiche. RUIZ-OGARA e coll. ammettono implicitamente una possibilità diagnostica quando affermano che con la LSD gli schizofrenici presentano una accentuazione della sindrome dissociativa e che nel delirium tremens si ha una forma di allucinosis alcoolica.

Abbiamo infine gli interessanti studi di CALLIERI e RAVETTA e di GIBERTI, GREGORETTI, BOERI: i primi hanno usato la LSD negli schizofrenici e la ritengono utile clinicamente per la diagnosi differenziale nell'ambito delle forme processuali iniziali; i secondi l'hanno usata nei psiconeurotici e ne mettono in rilievo l'utilità diagnostica, specificando però che l'aspetto diagnostico non può essere disgiunto da quello terapeutico. Anche il giudizio prognostico è spesso legato a quello diagnostico ed all'indirizzo terapeutico: la possibilità di approfondimento delle indagini diagnostiche, su cui abbiamo or ora riferito, si ripercuote quindi sulla possibilità di esprimere una prognosi più sicura e precisa. Alcuni AA. però si sono preoccupati in modo specifico di questo tema. Tra questi HOCH rileva che la M. facilita il giudizio prognostico negli schizofrenici, perchè induce un quadro psicotico tanto più accentuato quanto più i disturbi sono recenti e il deterioramento meno spiccato. In rapporto ad alcune terapie (leucotomia, sismoterapia) risulta che il miglioramento ottenuto lascia spesso qualitativamente intatto, anche se quantitativamente migliorato, il nucleo psicotico, che riappare sotto M. Si può in tal modo far rivivere all'ammalato un'esperienza delirante clinicamente dissimulata dal trattamento.

Numerosi ed interessanti, anche se discordanti, sono i risultati terapeutici descritti.

Negano valore terapeutico a queste sostanze CATTEL (M.), CON-

DRAU (LSD) in psicotici, SANGUINETI, ZAPPAROLI e LARICCHIA (M. e LSD) in psicotici e psiconeurotici.

Recentemente POSTEL e COSSA hanno usato la tecnica suggerita ed instaurata da DENBER e MERLIS nel 1954 (M. seguita da cloropromazina) in 21 ammalati (17 schizofrenici - tre deliranti cronici - 1 psiconeurotico grave) con risultati « deludenti ».

Veniamo ora ai risultati positivi. DENBER e MERLIS usano sistematicamente l'associazione M.-cloropromazina (iniettando la cloropromazina 1 ora - 1 ora e mezza dopo l'iniezione di M.), allo scopo di provocare la psicosi mescalina e di bloccarla successivamente, nella speranza di veder scomparire, coi fenomeni deliranti e allucinatori provocati artificialmente, anche quelli presentati dalla forma morbosa. Secondo loro, la mescalina rallenta le forze repressive dell'inconscio e permette una libera espressione del materiale conflittuale; la cloropromazina permette al medico di esaminare questo nuovo materiale con calma e di parlarne liberamente in seguito. DENBER e MERLIS pubblicarono nel 1954 una nota sulla guarigione spettacolare di 6 schizofrenici trattati col loro metodo; e DENBER l'anno successivo riferì di aver ottenuto il 50 % di remissioni su 57 ammalati, quasi tutti schizofrenici.

Tentativi psicoterapici in schizofrenici durante e dopo il periodo parossistico dell'intossicazione da M. vennero effettuati già nel 1936 da GUTTMANN e MACLAY (si ottiene un più congruo contatto ambientale), nel 1940 da STOCKINGS (non si pronuncia sull'effetto terapeutico); FREDERKING nel 1955, con la M. e la LSD effettua delle psicoterapie rapide, ottenendo un miglioramento del contatto specie in nevrotici. SANDISON sostiene l'utilità dell'impiego della LSD come coadiuvante della psicoterapia analitica, e ripete l'introduzione del medicamento più volte (da 2 a 14 — in un caso fino a 58).

SAVAGE ha ottenuto 3 guarigioni e 4 miglioramenti su 15 depressi trattati continuamente per un mese.

DELAY e coll. hanno ottenuto qualche risultato interessante in schizofrenici con iniezioni di M. ripetute per alcune volte ogni settimana: però la seconda e la terza iniezione furono seguite da risultati sempre più scarsi; nella psicosi maniaco-depressiva i risultati sono più modesti; « di notevole interesse » invece vengono considerati nelle psiconeurosi.

antagonismi al fine di studiare le psicosi-modello provocate dai psicotossici e l'efficacia su di esse degli antagonisti.

Per quanto riguarda i nostri due preparati vennero considerati soprattutto gli antagonismi serotonina-LSD, LSD-cloropromazina e reserpina, M.-barbiturici, ed altri minori, cui accenneremo.

Il più efficace antidoto della LSD è la stessa LSD, che quindi potrebbe essere chiamata « autodoto », secondo ABRAMSON. Per questo A. l'effetto di una determinata dose di LSD, che venga somministrata quotidianamente, si riduce ogni giorno della metà: ad esempio, l'effetto di 100 gamma usati quotidianamente, corrisponde a 100 gamma il primo giorno, a 50 il secondo, a 25 il terzo. Sospendendo la somministrazione di LSD, la tolleranza in tal modo acquisita scompare completamente nel periodo di alcuni giorni (da 3 a 5 secondo ABRAMSON).

La Serotonina, isolata da RAPPORT, GREEN e PAGE nel 1948 dal siero di bue, è stata riconosciuta, insieme all'adrenalina ed alla acetilcolina, come il terzo grande mediatore chimico della funzione nervosa; è un complesso equimolecolare di creatinina, di acido solforico e di una base a nucleo indolico, la 5-idrossi-triptamina, corrispondente alla enteramina di ERSPAMER, da questi trovata nella mucosa intestinale. Si trova nell'organismo umano in tasso assai variabile nei diversi organi; è formata nell'organismo a partire dal triptofano: degradata, si elimina per le urine sottoforma di acido 5-idrossindol-acetico, il che lascia supporre l'esistenza di una aminoossidasi. La Serotonina è poco tossica: la sua azione farmacodinamica più notevole consiste nel provocare le contrazioni dei muscoli lisci. Oltre a numerose azioni sugli apparati cardiovascolare, respiratorio, urinario, ecc. la Serotonina sembra agire elettivamente sui ricettori specifici che Gaddum ha chiamato triptaminoriceptori. Studiando la reattività dell'utero di topa alla serotonina ERSPAMER ha trovato che alcune sostanze si oppongono elettivamente all'azione di questo ormone. Fra queste sostanze la LSD si rivelò in un primo tempo il più potente antagonista della serotonina. In tale senso concludono il loro lavoro MONTANARI e TONINI, i quali riscontrano un evidente effetto antagonista della serotonina sulle manifestazioni psicopatologiche indotte dalla LSD nell'uomo se la serotonina viene somministrata ad azione psicotica in pieno sviluppo; antagonismo meno spiccato se le due sostanze vengono iniettate contemporaneamente.



MONTANARI e TONINI attribuiscono, come GADDUM, quest'azione ad un antagonismo di natura competitiva, data l'affinità chimica delle due sostanze, pur non escludendo che possa intervenire anche un'azione sedativa, o comunque depressiva, della serotonina sul sistema nervoso. I due AA. ritengono inoltre che la serotonina serva anche a proteggere il S. N. V. dall'azione di sostanze tossiche a derivazione indolica.

Studi sperimentali sull'antagonismo serotonina-LSD furono eseguiti anche da GARELLO e DOLCE: dopo aver ottenuto una catalessia in un cane con l'introduzione nella cisterna magna di serotonina, ne determinavano lo sblocco con la LSD e con la metilamfetamina. Diversa però sarebbe, secondo gli AA., la spiegazione dell'antagonismo nei due casi: la LSD devierebbe la demolizione della molecola di serotonina verso composti inattivi riguardo al sintomo catalessia; la metedrina invece agirebbe come farmaco risolvente la catalessia da serotonina in quanto ecciterebbe in maniera parossistica l'iniziativa dell'animale.

L'iniezione endovenosa di serotonina nell'uomo normale determinerebbe fenomeni di stordimento e di confusione mentale secondo SPIES e STONE, senso di svogliatezza con astenia e sonnolenza secondo MONTANARI e TONINI.

Controversa è l'azione della serotonina sulle manifestazioni mentali: PLATANIA, CATANZARO, DI STEFANO, dopo aver effettuato introduzione endorachidea ed endovenosa di serotonina a schizofrenici, le negano qualsiasi attività schizogena. Invece POLONI iniettando serotonina per via parenterale riscontra aggravamento, tanto nell'uomo quanto nell'animale, del quadro psicopatologico prodotto dalla LSD e dalla M.; come pure riscontra un aggravamento del quadro morboso degli schizofrenici, per lo meno in una prima fase, mentre in un secondo tempo si ha una più rapida scomparsa dei fenomeni morbosi. POLONI insiste anche sugli effetti contrastanti che possono risultare dalla somministrazione delle due droghe a seconda delle dosi impiegate e del momento farmacologico in cui queste vengono somministrate.

Sull'antagonismo serotonina-LSD sono degni di nota gli studi compiuti da SHAW e WOLLEY: dopo aver considerato, nel 1954, la LSD come antimetabolita della serotonina, in uno studio più recente gli stessi AA. hanno osservato che in alcuni casi la LSD dimostra più un'attività serotonino-simile che antagonista. Il fenomeno è stato ri-

scontrato nel cuore isolato di *venus mercenaria* e nel cane anestetizzato nel quale il farmaco, come la serotonina (anzi più attivo con rapporto di 1 a 3) era in grado di produrre un aumento della pressione sanguigna con la stessa variabilità di risposte che si osserva nel caso della serotonina stessa. MARRAZZI ed HART hanno inoltre descritto un altro tipo di esperimento in cui la LSD presenta un'azione serotoninosa: l'inibizione della trasmissione sinaptica nella corteccia ottica del gatto. Se ne può desumere, secondo SHAW e WOOLLEY, che la LSD può presentare ambedue i tipi di azione, cioè antagonista o serotoninosa. La duplice opposta azione serotoninica potrebbe ricevere miglior luce e spiegazione considerando il meccanismo d'azione competitivo per l'afinità chimica delle due sostanze.

DELAY va più in là: in seguito ad esperimento *in vitro* giunge alla conclusione che la LSD, agendo direttamente sui triptaminorecettori, esalti a piccole dosi l'azione della serotonina e la inibisca a forti dosi.

CERLETTI ammette un antagonismo della LSD nei riguardi della serotonina, come viene chiaramente provato da diversi metodi biologici, ma ritiene tutt'altro che fondata l'ipotesi inversa di un antagonismo della serotonina verso la LSD.

Questo insieme di ricerche ci permette di intravedere l'importanza del ricambio serotoninico nell'origine dei disturbi psichici, ma non consente ancora di stabilire se alla base di questi stia l'eccesso o la deficienza della serotonina.

Un altro dato che rende più oscuri i rapporti fra serotonina ed attività psichica è costituito dal fatto che alcuni derivati della LSD sono più forti antagonisti della serotonina, ma non determinano disturbi psichici. Non si può quindi sostenere l'ipotesi che la LSD produca sintomi di tipo psicotico in quanto sostanza antagonista della serotonina.

Altro antagonismo interessante è quello constatato da GIBERTI e GREGORETTI della cloropromazina e della reserpina sugli effetti psicopatologici della LSD: in 15 casi essi hanno constatato con questi due farmaci una notevole attenuazione della sintomatologia lisergica, in modo più specifico per la cloropromazina nell'attenuazione delle alterazioni dell'umore e dell'affettività, e per la reserpina sui disturbi concernenti la sfera condottuale e psicomotoria. Meno modificati sono apparsi i

disturbi propriocettivi e percettivi, le rievocazioni mnemoniche oniroidi ed i fenomeni spersonalizzanti, l'astenia e la cefalea.

ABRAMSON notò una diversità di azione della clorpromazina data per os alla dose di 50 mgr. a seconda del momento in cui questa veniva somministrata, cioè se prima, contemporaneamente o dopo la LSD. Dando contemporaneamente le due sostanze, l'effetto della LSD risultò in alcuni casi potenziato.

HOCH, dopo aver constatato l'inefficacia della clorpromazina per via orale di fronte ad alte dosi di LSD, ricorse all'iniezione endovenosa di 50 mg. di detta sostanza e poté ottenere la scomparsa delle manifestazioni psichiche da LSD.

In questi ultimi anni sono state compiute altre ricerche sulle proprietà antagoniste di determinati farmaci in rapporto alle manifestazioni lisergiche. MAYER GROSS e coll. descrissero l'attenuazione della sintomatologia lisergica dopo introduzione endovenosa di glucosio. SANDISON e coll. e altri hanno constatato l'azione antagonista dei barbiturici; AGNEW e HOFFER quella dell'acido nicotinico, tanto se somministrato mentre la sindrome lisergica è in corso quanto se somministrato prima; HOWARD D. FABING denuncia lo stesso risultato col frenquel (cloruro di 2-piperidil-benzidrola). Altri hanno riscontrato l'efficacia del succinato di sodio e della pervitina.

Pressochè analoghi a quelli della LSD sono stati riconosciuti gli antagonismi della M.: clorpromazina e reserpina, barbiturici, frenquel, pervitina. Diversi sono risultati invece i rapporti fra serotonina e M., nel senso che non si verifica mai antagonismo, ma sempre sinergismo: la M. infatti rinforza l'azione della serotonina (DELAY, GADDUM). DELAY e THULLIER, studiando diverse concentrazioni di M., hanno potuto dimostrare che non soltanto la M. permette di raddoppiare, in alcuni casi, la forza delle contrazioni dei muscoli dell'utero di topo provocate dalla serotonina, ma che dosi inefficaci di serotonina acquistano azione netta grazie all'aggiunta preventiva di M.

L'antagonismo M.-clorpromazina ha dato luogo ai tentativi terapeutici cui già si è fatto cenno.

L'azione della M. è stata potenziata anche con mezzi fisici: WHEATLEY e SCHNELER hanno dimostrato che la M., somministrata in dose

insufficiente a scatenare disturbi psicosensoriali, riesce a scatenarli se potenziata dalla stimolazione luminosa intermittente alla frequenza del ritmo alfa.

#### 9. — MECCANISMO D'AZIONE.

Lo studio delle proprietà della M., della LSD, della Serotonina, dell'adrenocromo ci porta nel campo attualmente più interessante della psicofarmacologia; soprattutto perchè ci si trova di fronte a sostanze di possibile origine endogena, talora attive a dosaggi minimi, che possono antagonizzarsi anche per fenomeni di sostituzione competitiva, data la presenza di elementi comuni (indolo) nella loro molecola. Ecco perchè l'interesse per il loro meccanismo d'azione va di pari passo con l'interesse per le loro proprietà psicostimolanti.

Ricorderemo anzitutto che da tempo la scuola di BUSCAINO insiste sull'azione schizogena di sostanze aminiche, ed attribuisce pertanto l'azione schizogena e catatonizzante della LSD alla sua derivazione dall'etilamina ed al contenuto di una base azotata con un gruppo iminico, l'indolo, nella sua molecola. BUSCAINO, in base anche al riscontro di alterazioni della funzione epatica con la LSD e la M. simili a quelle già riscontrate nella schizofrenia, ipotizza che nella schizofrenia siano presenti in circolo prodotti metabolici dello stesso tipo di queste sostanze.

FERRER e GOLDNER ritengono che la LSD agisca inizialmente sulla corteccia, diminuendo la inibizione da questa esercitata sui centri sottocorticali, che vengono liberati: i barbiturici, che deprimono questi centri, producono la scomparsa delle manifestazioni psichiche da LSD.

GASTAUT ritiene che gli effetti dell'acido lisergico siano l'espressione di una ipereccitabilità neuronica legata ad un « accorciamento del ciclo dell'attività neuronica »; questo fenomeno diminuirebbe la fase refrattaria e farebbe passare un maggior numero di segnali. Da qui un eccesso di informazioni che il cervello trasforma in percezioni, idee ed azioni.

Secondo DE CARO la LSD determina « una attivazione di tutte le afferenze sensoriali che dalla corteccia giungono assieme a quelle provenienti dalla periferia, sulla formazione reticolare mesencefalo-diencefalica », provocando una desincronizzazione dei ritmi corticali

e la sostituzione dei normali ritmi di riposo con ritmi di risveglio. « L'azione della LSD sarebbe quindi antagonista a quella dei barbiturici e del largactil che producono, come è stato dimostrato, una depressione del tono della formazione reticolare e la comparsa di ritmi corticali da riposo e da sonno ».

Per *MAYER GROSS* e coll. responsabile, almeno in parte, della genesi dei disturbi psichici sarebbe il blocco del metabolismo glicidico dovuto alla LSD: infatti con la LSD la combustione del glicogeno non supera la tappe dell'esosiomonofosfato e l'apporto di glucosio riduce notevolmente la sintomatologia psichica. L'ipotesi del *MAYER GROSS* sarebbe confermata dalle osservazioni del *SAVAGE* circa la diminuzione delle richieste di insulina nei diabetici lisergizzati e si inquadrebbe nel concetto di blocco adrenergico da stimolazione eccessiva del simpatico.

*RINKEL, HYDE* e *SOLOMON*, considerando che la selettività di azione della LSD sul sistema nervoso non può operarsi che per un meccanismo di catalisi enzimatica altamente specifico, hanno emesso l'ipotesi che il meccanismo enzimatico in causa dovesse essere in relazione col ciclo dell'adrenalina nell'organismo. Esperienze su animali davano qualche credito a questa concezione, in particolare gli studi del *WITT* sul ragno. Questo A. nutriva ragni con insetti impregnati di LSD e di M. e osservava che la tela confezionata da questi animali era fatta da un filo molto più fine che le tele di animali testimoni. Poichè si pensa che l'adrenalina intervenga nella produzione del filo di ragno, sembrerebbe che l'intossicazione con droghe psicopatologiche esaurisca le riserve in adrenalina dell'animale. Questa ipotesi merita qualche critica: in effetti non è provato che l'adrenalina o uno dei suoi metaboliti siano costituenti della tela, mentre è interessante sottolineare che le ghiandole salivari posteriori degli ottopodi racchiudono il più alto tasso di serotonina mai riscontrato in un tessuto animale: punto, questo, interessante per le ipotesi fondate sulla serotonina. Ricordiamo infatti come l'azione psicotossica della LSD sia stata ricondotta ad un deficit serotoninico nel cervello e come si ritenga da alcuni che quasi tutti i composti che provocano allucinazioni o disturbi psichici agiscono in conseguenza dei loro rapporti con la serotonina. Ultime in ordine di tempo, ma non meno interessanti, sono le ipotesi

sulla perturbazione del ciclo adrenalino. E' stato considerato dapprima l'adrenocromo, prodotto di derivazione adrenalina racchiudente un nucleo indolico e di struttura chimica analoga a quella della serotonina, l'elemento capace di indurre psicosi simili a quelle provocate da M. e da LSD; successivamente la considerazione che le soluzioni di adrenocromo sono instabili e facilmente deteriorabili ha fatto trasferire l'attenzione sul prodotto di ossidazione di esso, l'adrenossina. La teoria indolica delle psicosi è stata recentemente criticata da TURNER, MERLIS e CARL, i quali, attraverso una analisi critica dei lavori di HOFFER e coll., limitano l'azione psicopatologica e la validità della teoria stessa alla mescalina e all'acido lisergico.