

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

DIRETTA DAL
Dr. ANTONIO MAZZA

INDICE GENERALE

Vol. LXXXII - 1958



EDITRICE - AGE
Reggio Emilia

Istituto Neuropsichiatrico di "S. Lazzaro" in Reggio Emilia
Direttore Inc : Dott. A. MAZZA

Dott. PIERO BENASSI
Primario e libero docente

Esperienze cliniche sulle attività farmacodinamiche di un antimetabolita della serotonina: il B. A. S.

La validità e l'interesse per gli studi di psichiatria sperimentale, che si avvale di farmaci che agiscono elettivamente o quasi sul sistema nervoso centrale, stanno ottenendo delle conferme sempre più significative e sono confortate da ricerche che certamente permettono di approfondire sempre meglio le nostre conoscenze al riguardo, in quanto offrono delle ipotesi patogenetiche, dei dati clinici ed anche dei risultati terapeutici di indubbio valore. Il recente Congresso sui Farmaci Psicotropi (Milano - 1957) e il secondo Congresso Internazionale di Psichiatria (Zurigo 1957) hanno confermato la validità e l'importanza di questo relativamente nuovo indirizzo di studi che potrà offrire un contributo sempre maggiore alla conoscenza di molti dei problemi tutt'ora insoluti della nostra disciplina.

Inoltre, non può sfuggire l'importanza di potere completare le ricerche sulle attività farmacologiche, neurofisiologiche, biochimiche, di sostanze ad azione psicotropa, con degli studi degli effetti sull'uomo, sano e malato di mente: necessariamente infatti la clinica rappresenta il solo terreno sul quale possa compiutamente attuarsi la sperimentazione di sostanze che provocano variazioni funzionali sulla psiche, anche se, come vedremo in seguito, non esistono delle opinioni concordi sui meccanismi d'azione e sulle funzioni specifiche di dette sostanze. Intendiamo riferirci soprattutto alla 5-idrossitriptamina (serotonina-enteramina di Erspamer) che, come è noto dall'analisi della ricca letteratura riguardante lo studio di questo metabolita intermedio del triptofano, è stata considerata, sul piano della sua attività sul sistema nervoso, con valutazioni spesso contrastanti o contraddittorie.

Una rassegna critica dei dati bibliografici su questo argomento è stata recentemente eseguita da *G. A. Buscaino*, il quale ritiene che al momento attuale non possa essere assolutamente accettato un qualsiasi intervento della 5-idrossi-triptamina nell'eziologia o nella patogenesi delle malattie mentali, e della schizofrenia in particolare.

Le incertezze che tutt'ora regnano sulle funzioni esercitate dalla serotonina al livello del sistema nervoso sono dovute essenzialmente all'enorme difficoltà di interpretare univocamente il gran numero di acquisizioni farmacologiche, biochimiche, neurofisiologiche, cliniche e terapeutiche che si riferiscono a questa sostanza. Molto sinteticamente ne riferiremo alcuni dati, come necessaria premessa alla ricerca da noi eseguita.

Un fatto indiscutibile, è la ricchezza in serotonina del cervello, in particolare dell'ipotalamo (1,75 gamma per gr. di tessuto fresco, secondo *Perrault e Clavel*), mentre *Costa e Coll.* hanno dosato nel neostriato e nel rinencefalo 0,1 - 0,4 gamma per grammo di tessuto, e una quantità leggermente minore nella corteccia e nel paleostriato. *Albrecht e Coll.*, in considerazione dell'elevato tenore di serotonina in corrispondenza della sostanza reticolare, e dell'esistenza di variazioni nictemerali, hanno prospettato l'ipotesi di un ruolo, attivatore o moderatore, sull'attività cerebrale.

Le formazioni ganglionari nervose sono ugualmente ricche in serotonina: la stimolazione di certi nervi periferici sembra provocare la liberazione di serotonina a partire dal cervello o da alcuni gangli (*Taylor, Page e Corcoran*: esperienze di circolazione crociata). Inoltre, la stimolazione elettrica del ganglio viscerale del cuore di *Venus Mercenaria* (*Welsh*) accelera il ritmo cardiaco nello stesso modo della serotonina; di qui l'ipotesi della liberazione di serotonina in caso di stimolazione ganglionare. La serotonina avrebbe importanza nella trasmissione sinaptica cerebrale (*Marazzi e Hart*), intervenendo come mediatore chimico della funzione nervosa con caratteristiche similari all'adrenalina e all'acetilcolina.

Essa può provocare dei disturbi del comportamento che ricordano certi segni di tipo schizofrenico (esperienze di *Feldberg e Sherwood*: iniezioni di serotonina nei ventricoli laterali del gatto) o una sindrome di tipo catatonico (*Sacchi e Coll., Garelli e Dolce; Bonamini e Garelli; Fazio e Sacchi*); *Poloni*, in soggetti schizofrenici, ha notato un aggravamento del quadro morboso dopo somministrazione di serotonina.

Altre ricerche sperimentali dimostrerebbero al contrario che certi disturbi psichici sarebbero in rapporto con un deficit di serotonina. (Ampia letteratura al riguardo è riportata nel già ricordato lavoro di *Buscaino*).

Sinteticamente, sarà sufficiente ricordare che le ipotesi in favore di un deficit in serotonina in corso di disturbi psichici sono basate sul fatto che la maggior parte delle sostanze psicopatogene derivate dalla feniletilamina dovrebbero la loro attività psicogena alle loro proprietà antinietaboliche. *Woolley* e *Shaw*, basandosi sugli effetti dell' LSD e del suo antagonismo con la serotonina, pensano che ci sarebbe una deficienza cerebrale in serotonina nella schizofrenia. A favore di un eccesso di serotonina cerebrale sta l'acquisizione che tra i farmaci così detti tranquillanti, la Cloropromazina e il Frenquel inibiscono la serotonina; la reserpina migliora i disturbi psichici con contemporanea diminuzione del tasso di serotonina, evidenziata dalla sua abbondante eliminazione urinaria (*Pletscher* e *Coll.*). Alcuni antiepilettici (gardenale, bromuri) abbassano il tasso della serotonina cerebrale. Diversi Autori pensano che le sostanze psicopatogene interverrebbero esaltando l'azione della serotonina: esse inibirebbero l'aminossidasi che catabolizza la serotonina (*Delay* e *Thuillier*).

A favore di un meccanismo ambivalente stanno le seguenti considerazioni: per l' LSD è stata prospettata una attività differente: azione diretta sui triptamino-recettori con modalità variabile a seconda della dose usata, cioè di stimolo a dosi deboli, di inibizione a dosi elevate, e ciò spiegherebbe l'antagonismo talora osservato. Possiamo accogliere le conclusioni di *Schwarz* e *Coll.* che con esperienze sul gatto (iniezione intraventricolare di sostanze psicopatogene) non hanno constatato alcun antagonismo tra serotonina e LSD, mescalina e adrenocromo. Un'altra esperienza spiega la complessità di queste ricerche: *Minz* e *Walaszek*, iniettando in conigli del siero di sangue di soggetti schizofrenici, hanno messo in evidenza l'alto tenore del siero di una sostanza P (polipeptide a struttura chimica tutt'ora ignota, le cui proprietà farmacodinamiche differiscono da quelle dei vasodilatatori noti) e la comparsa di una sostanza simile all'adrenalina che inibisce gli effetti della serotonina sull'utero isolato di topo.

Come abbiamo sinteticamente riferito, i risultati sperimentali appaiono tutt'ora assai frammentari e talora contraddittori; essi offrono certamente delle basi biochimiche a una nuova concezione delle psicosi, ma sarebbe certamente prematuro, da questi dati,

risalire a delle conclusioni che, attualmente, sarebbero per lo meno azzardate.

Riteniamo pertanto che sia più opportuno e necessario insistere nello studio e nell'analisi dei dati clinici ottenuti con queste sostanze: la descrizione fenomenologica, anche se, contrariamente ai dati sperimentali, non offre risultati di immediata dimostrabilità, permette tuttavia di registrare e di vagliare delle attività farmacologiche sull'uomo, sano e malato, di accedere nella maniera più immediata sul piano psicopatologico, di valutare eventuali azioni terapeutiche, di studiare più sostanze contemporaneamente, rilevando il loro antagonismo o la loro complementarità di azione farmacodinamica.

Partendo appunto da questi presupposti, abbiamo sperimentato una sostanza ad attività antimetabolica della serotonina, su soggetti sani e su malati di mente, studiando pure la sua azione in contemporanea presenza della LSD.

La funzione degli antimetaboliti è nota già da tempo. Nel 1944 *Woolley* dimostrava che molti composti strutturalmente apparentati in modo specifico a sostanze metabolicamente importanti, hanno dimostrato di produrre dei segni di deficienza del metabolita analogo, o che si poteva inibire, ad esempio, l'azione di vitamine e di ormoni usando composti chimicamente simili, ottenuti cioè modificando in qualche particolare la struttura delle vitamine e degli ormoni. Così alcuni di questi antimetaboliti sono stati ottenuti sinteticamente con lievi modificazioni della struttura chimica di certi ormoni e vitamine, altri sono stati riconosciuti in natura, originati da piante o da animali: in questi ultimi l'analogia strutturale con ormoni e vitamine è generalmente meno chiara rispetto agli antimetaboliti sintetici.

Spettano a *Woolley* le esperienze che qui più ci interessano; questo autore studiò, ad esempio, diversi esteri della N-acetil-diidotirossina, dimostrando la loro azione antagonista sugli effetti letali della tiroxina sui girini. Lo stesso autore studiava più tardi alcuni antimetaboliti della serotonina e la loro possibile applicazione nella cura dell'ipertensione.

Alcune classi di alcaloidi, strutturalmente affini alla serotonina ma con attività antagonista sulla muscolatura liscia e sulla pressione, sono stati particolarmente sperimentati; si tratta di derivati della segale cornuta quali l'ergotamina, l'ergotossina, ecc. (*Woolley* e *Shaw*; *Fingl* e *Gaddum*); gli alcaloidi dell'armala, quali l'armina e l'armalina (*Shaw* e *Woolley*); la yombina (*Shaw* e *Woolley*); la

dietilamide dell'acido lisergico (*Gaddum*, ecc.): l'acido 2-bromo-d-lisergico dietilamide (BOL-148), recentemente studiato da *Rothlin*, pur essendo, come la LSD cui è strutturalmente affine, un potente antagonista di certi effetti della serotonina, non produce alcun effetto psichico, se si eccettua una certa azione sedativa.

Woolley e *Shaw* hanno realizzato la sintesi di un composto derivato dalla serotonina, il "Medmain" (2-metil-etil-5-dimetilanominoindolo), che esercita un'azione antiserotoninica a dosi medie e un effetto proserotoninico a dosi elevate. Anche alcuni neuroplegici dimostrano attività farmacodinamiche antagoniste della serotonina: la reserpina provoca una diminuzione di serotonina nel tessuto nervoso (fino all'80%); ciò spiegherebbe gli effetti ritardati e prolungati della reserpina durante la terapia di malattie mentali (*Himwich*).

Anche la cloropromazina è un'antagonista della serotonina, sia in vivo che in vitro (*Bennditt* e *Rowley*, *Syernek*). Nel gatto, l'azione vasopressoria di 20 gamma pro chilo di serotonina è inibita da un mmg pro chilo di cloropromazina; non si nota, in questi casi, un aumento di eliminazione dell'acido 5-idrossindolacetico (contrariamente a quanto si osserva con la reserpina — *Brodie* e *Coll.*).

Tutti questi composti mostrano dunque un'azione anticontrattile ed anche ipotensiva in antagonismo con l'attività della serotonina: molti di essi influenzano pure le condizioni psichiche sia di soggetti sani che malati di mente, ma alcuni di essi agiscono in un senso, per così dire, eccitante, mentre altri hanno una marcata azione distensiva fino a raggiungere un'attività terapeutica davvero rilevante su alcune malattie mentali (reserpina - cloropromazina); altri infine non influenzano affatto le condizioni psichiche sia di soggetti sani che malati.

Per i motivi sopra ricordati, ed anche per cause facilmente intuibili, è estremamente difficile conoscere se la comune proprietà di questi farmaci di interferire sui meccanismi contrattili della serotonina, si espliciti a livello cerebrale influenzando (aumentando - diminuendo) il metabolismo della serotonina cerebrale. Torneremo su questo appassionante problema a conclusione del nostro lavoro.

Come si è detto, spetta a *Woolley* la sintesi chimica di alcuni antimetaboliti della serotonina, al fine di studiarne la loro possibile applicazione nella cura dell'ipertensione arteriosa. In un dettagliato lavoro, *Woolley* e *Shaw* (1956) hanno riferito sulle azioni farmacologiche ottenute in vitro ed in vivo con alcune metilserotonine, rilevando come la più attiva si sia dimostrata il BAS (cioè —

benzil analogo della serotonina --) o 1-benzil-2,5-dimetilserotonina (v. fig. 1), in paragone ad altre antiserotonine a composizione

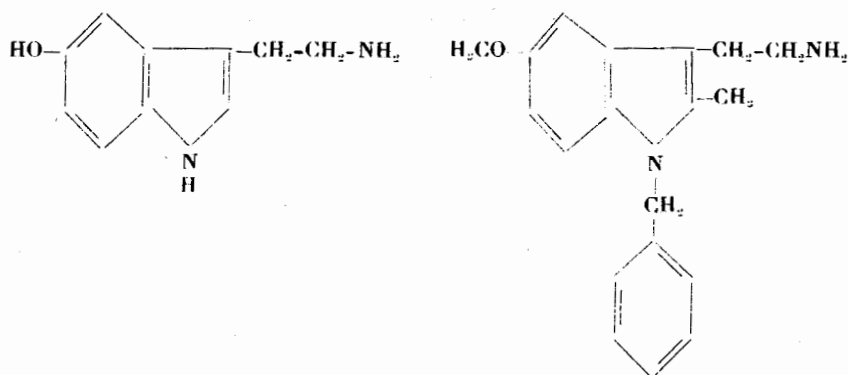


Fig. 1 - Strutture della serotonina e dell' 1-benzil-2,5 dimetil-serotonina (BAS)

chimica assai simile; il BAS dimostrò la sua attività antiserotonica non soltanto sugli anelli arteriosi isolati e sull'utero isolato, ma anche come antagonista all'azione pressoria della serotonina nei cani: il composto era attivo sia per via endovenosa che, in misura minore, per via orale.

Secondo questi Autori l'azione antipressoria si esercita chiaramente attraverso uno specifico meccanismo antiserotonico, perchè il BAS non ha di per sè azione ipotensiva nel cane normale e nell'uomo normoteso, ma protegge l'animale dagli effetti pressori dell'iniezione di serotonina, mentre non lo protegge dagli effetti pressori dell'adrenalina. In base ai risultati sperimentali ottenuti, gli Autori concludono per una attività farmacodinamica di tipo ipotensivo antiserotonico, che permette l'uso clinico del BAS, anche perchè questa sostanza non provoca, secondo i suddetti autori, dei disturbi mentali, mentre diversi composti in cui il gruppo primario amino-alifatico è attaccato in altri punti oppure è altrimenti modificato, determina notevoli cambiamenti nel comportamento psichico degli animali.

Queste ricerche sperimentali sono state completamente confermate dai risultati clinici rilevati da *Wilkins* (1956), che, trattando per 6 mesi 25 malati col BAS per via orale (da 40 a 160 mgr. al dì), ha ottenuto in tutti i soggetti una diminuzione costante della pressione, senza alcun effetto collaterale; aumentando la posologia questo Autore ha osservato delle manifestazioni analoghe a quelle

provocate dalla reserpina, e cioè sonnolenza, rallentamento del polso ed aumento della motilità intestinale.

Queste osservazioni sono state pure prospettate da *Hollander* e *Coll.* i quali notarono sia gli effetti ipotensivi che quelli sedativi del BAS, simili a quelli propri della reserpina.

Sull'argomento sono pure comparsi recentemente alcuni lavori di Autori Italiani: *Montezemolo* ha svolto un'acuta analisi critica sulle proprietà e sulle funzioni della serotonina e dei suoi antimetaboliti (in particolare il BAS); *Gallini* e *Cresci* hanno ottenuto col BAS 33 risultati nettamente positivi, 6 discreti e 2 insuccessi in rapporto alla sua attività ipotensiva, soprattutto in soggetti nefropatici: collateralmente osservarono due effetti, definiti indesiderabili: "... una moderata depressione nervosa accusata dalla maggior parte dei pazienti come astenia e sonnolenza, e un'azione stimolante sui movimenti intestinali, che ha determinato diarrea in 4 soggetti...". Anche questi Autori ricordano la somiglianza fra gli effetti del BAS e quelli della reserpina, segnalando la loro somiglianza strutturale (in entrambe le sostanze è presente un nucleo indolico).

Murelli, *Valsecchi* e *Valzelli*, col test del colon isolato di ratto, hanno osservato come il BAS si dimostra ancora più attivo come antiserotoninico che nelle esperienze sull'utero isolato; nessuna attività invece nei confronti degli effetti svolti dalla serotonina sull'orecchietta isolata di cavia; questa differenza di effetti viene interpretata dagli Autori riprendendo una ipotesi di *Gaddum* (che notò come l'LSD inibiva l'azione della serotonina sull'utero isolato ma non sul colon isolato) come dovuta al fatto che verosimilmente ci si trova di fronte a ricettori diversi per la serotonina.

Costa, *Rinaldi* e *Himwich*, iniettando forti dosi di BAS (8-15 mgr pro chilo) nel coniglio sottoposto ad indagine E.E.G., osservarono un'attività rapida corticale di basso voltaggio; sulle regioni ippocampale e diencefalica, in aggiunta ad un ritmo theta regolare, tipico di queste strutture in stato di vigilanza, riscontrarono una attività lenta di alto voltaggio, punte a bouffées ampie e sincrone.

Oltre all'effetto genericamente — sedativo — osservato da altri ricercatori, questi Autori riferiscono che il BAS agisce favorevolmente sui disturbi psichici: notavano infatti come in soggetti schizofrenici si otteneva un'azione efficace sulle allucinazioni, una reintegrazione ed una maggiore coerenza dell'ideazione in malati ebefrenici.

ESPERIENZE CLINICHE

Queste premesse bibliografiche, relative alle conoscenze che noi abbiamo sul BAS, ci sono sembrate più che sufficienti per indurci a studiare gli effetti clinici, in campo psichiatrico, del suddetto composto considerato ad azione antiserotoninica.

Per le prove cliniche ci siamo serviti di compresse di BAS dosate a 25 mgr. (1). Le nostre osservazioni si riferiscono a 21 malati di mente e a 5 soggetti di controllo, questi ultimi affetti da oligofrenia di lieve grado, tutti degenti da tempo presso l'Istituto Neuropsichiatrico di S. Lazzaro. Lo schema posologico è stato il seguente: in tutti i casi abbiamo iniziato la cura con 3 cpr da 25 mgr, aumentando gradatamente le dosi (fino ad un massimo di 10 cpr al dì) cioè fino alla comparsa di modificazioni delle condizioni psichiche preesistenti; la durata delle esperienze ha oscillato tra i 7 e i 30 giorni, a seconda dei risultati ottenuti.

I dati ottenuti si possono così riassumere:

1) Soggetti di controllo (n° 5): in tutti i casi, dopo due-cinque giorni di trattamento, è comparso un certo grado (soggettivamente variabile ma costante) di sonnolenza, di torpore, di rallentamento ideo-motorio, talora accompagnato da senso di pesantezza alla testa, da lieve astenia alle gambe, da senso di freddo alle estremità (raro). Alla sospensione del trattamento tutta la sindrome scompariva dopo 24-48 ore.

2) Stato ipomaniacale o maniacale (4 casi): gli effetti osservati nei soggetti di controllo sono comparsi anche in questi casi, ma in misura assai meno evidente; con un'alta posologia (8-10 cpr.) è stato possibile raggiungere un certo grado di sedazione, seppure in misura meno evidente di quanto si osserva abitualmente con i derivati fenotiazinici (tipo cloropromazina).

3) Catatonia (negativismo, impulsività, inerzia psicomotoria, ecc., 2 casi): nessun effetto apprezzabile; la casistica eccessivamente scarsa non permette naturalmente alcuna considerazione conclusiva su tale forma morbosa.

4) Schizofrenia (forme già stabilizzate con dissociazione, deliri, allucinazioni, disordini del comportamento, ecc. — 12 casi): la risposta non è stata univoca circa gli effetti ottenuti, in quanto in due malati la sindrome è rimasta immodificata, in tre è stato osservato un nettissimo miglioramento delle condizioni psichiche, mentre

(1) Abbiamo impiegato il BASERGON dell'Istituto Farmacologico Serrone, che desideriamo qui ringraziare vivamente per la ricca campionatura offertaci.

negli altri sette la risposta al farmaco è stata variabile ma sempre positiva. In particolare rileveremo un certo riordino ideativo con tendenza a maggiore aderenza alla realtà e all'ambiente, un miglioramento della condotta con minore aggressività e con scomparsa di manifestazioni impulsive; correlativamente abbiamo osservato l'attenuarsi dei disturbi deliranti e psicosensoriali (in un caso sono scomparsi completamente).

In conclusione, pur essendo del tutto prematura qualsiasi affermazione precisa, abbiamo avuto la netta impressione che il composto agisca sui disturbi psicopatologici propri della malattia schizofrenica, migliorando la strutturazione della personalità di questi malati; è ovvio che occorreranno ricchissime casistiche e protratte sperimentazioni per raggiungere una sufficiente valutazione sulle possibilità terapeutiche di questo composto nel trattamento dei malati schizofrenici.

5) Stato ansioso (3 casi): in uno di essi, l'ansia, che era sintoma fondamentale di un delirio ipocondriaco, è scomparsa: negli altri due soggetti (disforici) si è notevolmente attenuata, secondo quanto ci hanno anche detto gli interessati: in tutti i malati l'ansia è ricomparsa al termine del trattamento.

Dato il carattere delle nostre esperienze, non abbiamo sistematicamente studiato nei nostri soggetti (tutti normotesi) l'azione del BAS sulla pressione arteriosa: i valori pressori durante il trattamento sono rimasti invariati oppure sono leggermente diminuiti (da 5 a 20 mm.); in un solo caso è stato necessario associare un analettico cardiocircolatorio a causa di una più marcata ipotensione arteriosa. Tre soggetti hanno lamentato scariche diarroiche, subito dominate con i comuni astringenti intestinali.

Come abbiamo accennato, le prove da noi condotte col BAS vogliono avere soltanto un valore introduttivo allo studio di questo composto, perchè naturalmente occorreranno ben più ampie esperienze prima di potere definire con adeguata esattezza la validità e le possibilità terapeutiche di questo farmaco. I primi risultati, tuttavia, ci sono apparsi incoraggianti: essi concordano complessivamente con quelli rilevati da *Costa, Rinaldi e Himwich* (riferiti sinteticamente al Symposium sui Farmaci Psicotropi - Milano - 1957) nei malati schizofrenici.

Attualmente, crediamo comunque che il BAS possa trovare cittadinanza nell'ormai numerosissima schiera delle sostanze, naturali e sintetiche, ad attività psicotropa, anche se questo composto

è stato studiato e sperimentato in considerazione della sua azione ipotensiva antiserotoninica.

Considerati i risultati ottenuti sia nei soggetti di controllo che nei malati di mente, ci è parso necessario, al fine di conoscere più profondamente l'attività psicodinamica di questo farmaco, di saggiarne l'azione in condizioni sperimentali artificialmente provocate, le quali hanno ormai trovato ampio impiego e larga adesione presso molti studiosi. Ci riferiamo all'uso di quelle sostanze capaci di provocare nell'uomo uno stato psicotossico controllabile, una "model-psychosis" secondo l'ormai classica definizione di Fischer.

A questo scopo ci siamo serviti della dietilamide dell'acido lisergico (LSD-25), di cui la farmacologia generale e le attività psicodinamiche sull'animale e sull'uomo, sano e malato, sono ampiamente documentate da una ormai vasta letteratura, anche italiana (v. fra gli altri, i lavori di *Belsanti*, di *Callieri e Ravetta*, di *Giberti e Gregoretti*, di *Poloni*, di *Sanguineti*, *Zapparoli e Laricchia*, di *Smorto, Corrao e Pagano*, di *Montanari e Tonini*): ci è parso infatti utile ed interessante studiare l'azione dell'LSD in soggetti sottoposti a trattamento con BAS, al fine di indagare se questo composto aveva un'attività complementare, indifferente o competitiva di fronte al derivato dell'acido lisergico. Risulta infatti evidente di quale e di quanto interesse sia dottrinale che pratico possa riuscire la dimostrazione o la conferma dell'attività terapeutica di un farmaco sui sintomi di una psicosi sperimentale, soprattutto nel nostro caso, in cui l'oggetto di studio è un composto che ha dimostrato di esplicare degli effetti antagonisti nei confronti della serotonina.

METODO E MATERIALE DI RICERCA.

Il metodo da noi seguito per questa ricerca è quello usato da tutti gli Autori per studiare un eventuale antagonismo psicofarmacologico tra due sostanze: tutti i soggetti, compresi quelli usati come "controllo" sono stati preventivamente sottoposti ad un accurato esame psichiatrico, al fine di precisarne le condizioni psichiche di partenza; al paziente digiuno venivano somministrati per via endovenosa 100 gamma, cioè il contenuto di una fiala, di LSD-25 (1), diluiti in 10 cc. di soluzione fisiologica; abbiamo preferito questa

(1) Siamo grati ai Laboratori Sandoz, che hanno messo gentilmente a nostra disposizione il farmaco.

via di introduzione perchè, eliminando il lungo periodo di osservazione che si ha con la via orale, lo studio clinico dei soggetti poteva essere effettuato più comodamente e per un maggiore periodo di tempo.

Tutti i pazienti sono stati tenuti sotto costante osservazione, con controlli ogni 15 - 30 minuti, osservando le variazioni vegetative più evidenti e tutte le modificazioni psicopatologiche di sicuro rilievo.

A distanza di alcuni giorni veniva poi iniziato un trattamento a dosi abbastanza elevate (6 - 8 cpr. cioè 150-200 mgr) di BAS e, dopo 4-6 giorni, veniva ripetuta la somministrazione della stessa dose di LSD, sempre iniettata per via venosa. Il confronto tra la sintomatologia della prima e della seconda esperienza lisergica nonché le dichiarazioni dello stesso soggetto in esame nel periodo post-lisergico ci hanno forniti i dati per valutare l'attività del BAS nei confronti dell'LSD.

Come affermano *Giberti e Gregoretti*, riprendendo anche le osservazioni di *Hoch e Coll.*, di *Forrer e Goldner*, di *Deshon e Coll.*, il quadro psicopatologico provocato dall'LSD, mantiene nello stesso soggetto i suoi sintomi fondamentali anche in successive somministrazioni.

Per questa ricerca ci siamo serviti di 10 soggetti, di cui 2 considerati di controllo (si trattava di degenti affetti da una lieve oligofrenia biopatica); i rimanenti 8 erano malati schizofrenici in diversa fase evolutiva (forme floride — forme in remissione) con manifestazioni psicopatologiche diverse.

Riferiamo ora per esteso i protocolli delle nostre esperienze.

OSSERVAZIONE I^a

C. Rubino, 23 anni. Lieve oligofrenia biopatica.

Ritardo dei primi atti fisiologici; ha presentato uno scarso rendimento scolastico. Manifesta saltuarie turbe caratteriali ma abitualmente è tranquillo e abbastanza operoso.

13 gennaio 1958 — Ore 16,15 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,20 — Comincia ad agitarsi, accusa nausea, dice che gli manca l'aria.

Ore 16,30 — Appare assai agitato, grida aiuto, dice di sentirsi ubriaco; vomita. Dichiarava che: "è tutta una scossa che mi danno... sto male, ho bisogno di aria...".

Ore 16,45 — "Sento tutta una scossa tremenda, mi fanno l'elettroshock". Ora appare immobile, prostrato, non risponde alle domande ma continua a lamentarsi, dice di star male, di sentirsi diverso da prima; appare inoltre

subconfuso e disorientato; dichiara di trovarsi al suo paese natio, in un caffè in compagnia di un medico, di essere sposato, ecc.

Ore 17,30 — Continua a parlare in maniera sconclusionata: "anche la televisione è come l'elettroshock..."; si è messo a camminare per la stanza, muove continuamente le braccia, torna nuovamente ad agitarsi, dice di vedere tutti gli oggetti cambiati: "Ma questo manicomio è tutto cambiato". Presenta una espressione fisionomica caratterizzata da grave sofferenza.

Ore 18,15 — E' totalmente disorientato, affaccendato, ansioso; incolpa la televisione dei disturbi attuali. Continua a ripetere stereotipatamente le stesse cose: "E' sera o mattina?; Ho visto troppa televisione...". Si alza, si siede continuamente, col volto atteggiato a sofferenza e a paura.

Ore 18,45 — Comincia lentamente a calmarsi, ma dichiara di non sentirsi ancora bene, di sentirsi diverso da prima, ma non sa specificare come e perchè.

Ore 19,30 — E' del tutto tranquillo, ma accusa un senso di confusione e grande stanchezza.

27 gennaio 1958 — Da sei giorni è in trattamento con 150 mgr di BAS.

Ore 16,10 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 16,20 — Accusa capogiri.

Ore 16,30 — Ripete più volte che gli manca il respiro (è leggermente impallidito); appare tuttavia tranquillo e calmo e risponde adeguatamente alle domande che gli vengono rivolte.

Ore 16,45 — E' tranquillo, sorridente, non accusa dei disturbi ma dice di vedere da per tutto dei colori.

Ore 17,15 — Dice di sentirsi bene: "Capisco che ho digerito male ma adesso mi sento bene". Appare tranquillo, sorridente, parla spontaneamente o quasi (contrariamente al solito). Dichiara di aver visto per qualche minuto un po' confusamente dei colori, ma ora questi fenomeni sono scomparsi.

Ore 17,40 — E' sempre tranquillo e non accusa alcun disturbo particolare; dichiara di sentirsi sempre bene: appare tuttavia un po' pallido.

Ore 18,40 — Invariato: si trova nelle sue condizioni abituali.

Conclusioni: L'LSL ha provocato gravi disturbi vegetativi caratterizzati da intensa nausea, pallore, malessere generale, senso di fame d'aria, vomito, subito seguiti da turbe psichiche contrassegnate da disorientamento, subconfusione, ansia, affaccendamento, fenomeni dispercettivi e lievi disturbi di depersonalizzazione somatopsichica; tutta la sintomatologia, sia vegetativa che psichica, si è affievolita dopo circa tre ore.

In corso di trattamento col BAS la stessa esperienza ha offerto dei risultati sostanzialmente diversi: i fenomeni vegetativi furono infatti assai modesti e di breve durata; i disturbi psichici si sono

limitati a turbe allucinatorie visive elementari rapidamente scomparse, che precedentemente non erano state rilevate o che comunque il soggetto non aveva dichiarato.

OSSERVAZIONE II^a

G. Maria Rosa, 20 anni. Oligofrenia biopatica.

Ritardate le manifestazioni fisiologiche della prima infanzia. Ha presentato enuresi notturna fino all'età di 6 anni. Scarso rendimento scolastico: è riuscita però ad ottenere il diploma di 5^a elementare, frequentando una scuola differenziale. Non ha mai presentato turbe psichiche degne di rilievo, se si eccettua qualche saltuario disturbo caratteriale.

4 febbraio 1958 — Ore 15,15 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 15,20 — Accusa capogiri.

Ore 15,25 — Presenta conati di vomito, piange.

Ore 15,30 — Vomita ed accusa malessere generale: è assai pallida e presenta i segni di una crisi vagotonica.

Ore 15,45 — E' immobile: non parla; ripetutamente interrogata, dichiara: "Mi sembra di vedere le persone che mi girano davanti".

Ore 16 — Presenta uno stato di arresto psicomotorio; non risponde alle domande.

Ore 16,30 — Vomita nuovamente; invariata.

Ore 17 — Presenta tutt'ora uno stato semistuporoso; dichiara di sentire delle "parolacce" e dei "rumori alle orecchie".

Ore 17,30 — Parla a gran fatica, accusa peso alla testa ed astenia diffusa.

Ore 18,15 — Risponde sempre a monosillabi; comincia a riprendere un maggior contatto con l'ambiente.

Ore 19 — Le condizioni vanno gradatamente normalizzandosi.

25 febbraio 1958. — Da alcuni giorni è in trattamento con 150 mgr di BAS.

Ore 16,45 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 17 — Accusa capogiri e senso di peso alla testa.

Ore 17,15 — Persistono i suddetti disturbi; dice di avere l'impressione che gli oggetti davanti a lei si allontanino.

Ore 17,45 — Accusa senso di freddo diffuso, capogiri e nausea; appare tranquilla e risponde adeguatamente alle domande; dichiara che la stanza le sembra ora più piccola.

Ore 18 — Si sente le gambe più piccole e più corte e una grande stanchezza diffusa; non presenta più turbe visive, è sempre tranquilla, piuttosto taciturna; accusa senso di confusione e sonnolenza.

Ore 18,30 — Invariata.

Ore 19 — Sono scomparsi tutti i fenomeni prima descritti; persiste sonnolenza. Dichiara che: "colla puntura di oggi sono stata meno male dell'altra volta".

Conclusioni: i dati da noi raccolti ci appaiono quasi sovrapponibili a quelli rilevati nell'osservazione I^a; infatti, anche in questo caso, sotto l'azione del BAS, i disturbi vegetativi sono risultati assai più modesti (la stessa esplicita dichiarazione dell'interessata ne è una prova); nella seconda esperienza si sono invece evidenziate delle fugaci dispercezioni visive e delle alterazioni dello schema corporeo (le gambe venivano sentite come più corte) che non erano state descritte precedentemente: è da ricordare come durante la prima prova le manifestazioni vegetative e ansiose avevano completamente dominato tutta la sintomatologia in atto.

OSSERVAZIONE III^a

P. Arnaldo, 41 anni. Schizofrenia.

All'età di 21 anni presentò un episodio depressivo che si risolse spontaneamente in pochissimi mesi, seguito però da crisi di eccitamento maniacale accompagnate da manifestazioni deliranti incoerenti e da turbe allucinatorie uditive; queste crisi, ripetute nel tempo, furono anche intercalate da fenomeni sub-catatonici caratterizzati da inerzia psicomotoria, negativismo, impulsività. Dopo, un lungo periodo di completa remissione dei sintomi, recentemente ha manifestato deliri di tipo persecutorio ed allucinazioni uditive accompagnate da saltuarie crisi di agitazione e di impulsività. Attualmente tutta la sindrome psichica è in fase di evidente remissione: si nota soltanto sospettosità e fatuità.

18 febbraio 1958 — Ore 16,20 — Iniezione endovena di 100 gamma di LSD.

Ore 16,30 — Accusa freddo e "qualcosa di indefinibile" ai denti.

Ore 16,40 — Accusa cefalea intensa, capogiri, astenia diffusa, senso di malessere generale: appare assai pallido, e l'espressione fisionomica tradisce uno stato di sofferenza. Dichiarò pure di avvertire un "calore diffuso ai denti" e dice fra l'altro: "Mi sento tutto diverso, la mia testa non è più normale, mi sembra di non riuscire più a ragionare bene... la camera mi sembra adesso più piccola, molto più piccola... i denti li sento tutti caldi e più piccoli... mi sembra di vedere in ritardo, vedo tutto più piccolo... le forze mi vengono a meno... ho male ai denti e sembra che si muovano tutti...".

Ore 17 — Invariato; aggiunge di sentire ora un sapore acido in bocca. Appare assai ansioso, preoccupato e l'espressione fisionomica è atteggiata a sofferenza.

Ore 17,15 — Appare leggermente disorientato e, a tratti, sub-confuso; Continua a lamentarsi dei denti che "sono come tirati e lasciati", e del sapore acido in bocca; inoltre: "se mi guardo le mani mi sembrano più piccole e più grosse...".

Ore 17,45 — "Mi sembra che i suoni vengano da molto lontano e lo stesso la vista, tutte le cose mi sembrano lontane... è un cambiamento continuo di cose che compaiono e scompaiono rapidamente... a momenti il corpo sembra che diventi piccolo poi ritorna normale...".

Ore 18,30 — "Se guardo da una parte, sembra che ci sia qualcosa che sparisce"; risponde a tono alle domande, appare assai più tranquillo e coerente.

Ore 19,30 — Tutta la sintomatologia, sia psichica che neurovegetativa, è pressochè scomparsa.

8 marzo 1958 — E' in trattamento con 200 mgr di BAS.

Ore 16,30 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 16,45 — Accusa capogiri.

Ore 17 — Parla con maggiore facilità e fluidità del solito; è tranquillo, ma si lamenta di "qualcosa di diverso ai denti" e di senso di caldo alla testa.

Ore 17,30 — Appare soddisfatto, sicuro di sè, sorridente, quasi euforico; accusa astenia alle gambe. Così descrive ciò che prova: "Ho dei momenti in cui mi sembra di vederci poco: vedo quell'affare bianco per terra (un pezzo di cotone) che si allarga e si stringe... tutte le cose si ingrandiscono e si rimpiccioliscono, certe cose sembra che si muovano da sole... la stanza è diventata più piccola... mi sembra che tutto cambi da un momento all'altro...". Ha pure l'impressione che il tempo passi più lentamente.

Ore 18 — Quadro psichico invariato; presenta però un aumento del tono emotivo-affettivo: parla con affetto della moglie e dei figli, si commuove e piange al pensiero della recente morte del padre; è però sempre tranquillo, pienamente cosciente ed attento; critica tutte le sensazioni anormali che avverte.

Ore 18,30 — Persistono i fenomeni dispercettivi a carattere visivo, mentre dichiara che ad occhi chiusi non avverte nulla di anormale.

Ore 19 — Continua una certa logorrea ed altre manifestazioni emotive che ricordano, almeno parzialmente, quelle che si ottengono mediante lo shok amfetaminico.

Ore 19,30 — Persiste soltanto una modesta euforia in fase di remissione.

Conclusioni: le esperienze psicopatologiche vissute dal soggetto in esame appaiono qualitativamente quasi sovrapponibili nelle due esperienze, anche se quantitativamente più marcate nella prima, durante la quale i disturbi dello schema corporeo, i fenomeni dispercettivi, visivi ed uditivi, le turbe cenestesiche, ecc., hanno assunto per il soggetto un valore e una intensità ben maggiori.

Rileviamo inoltre come l'LSD da sola ha provocato dei disturbi neurovegetativi e cenestopatici veramente imponenti, uno stato di ansia e di sofferenza, disorientamento, subconfusione, che non sono stati osservati sotto la contemporanea azione del BAS; al contrario, nella seconda prova abbiamo notato uno stato di coscienza perfettamente vigile con critica ed analisi dei fenomeni psichici presentati, accompagnati da un certo stato di euforia e di facilitazione ideativa ed emotivo-affettiva.

OSSERVAZIONE IV^a

T. Agatino, 36 anni. Sindrome schizofrenica.

Personalità premorbosa di tipo chiaramente schizoide. Alcuni anni or sono ha presentato due episodi di tipo depressivo accompagnati da spunti deliranti interpretativi e di riferimento. Recentemente sono comparse diffidenza e sospettosità, con atteggiamenti autistici, seguiti da una sindrome delirante allucinatoria a sfondo persecutorio; ora i disturbi sono pressochè scomparsi: è presente una certa fatuità ed una certa difficoltà ad adeguarsi alla realtà e all'ambiente.

3 gennaio 1958 — Ore 16,15 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,30 — Esce dalla sua abituale freddezza, diventa più comunicativo, più vivace, dice di sentire "qualcosa" in tutto il corpo, un senso di caldo alla schiena; ha l'impressione che la pelle e gli occhi "si ritirino".

Ore 16,45 — Calore diffuso a tutto il corpo, incertezza nel cammino, tremori alle gambe, lieve sudorazione.

Ore 17,30 — Accusa senso di costrizione al torace e alla bocca, freddo al capo, tremori diffusi; è tornato immobile, dice di non riuscire più a muoversi e di faticare molto ad aprire la bocca per parlare.

Ore 18,15 — E' sempre taciturno; muove ritmicamente le sopracciglia in maniera stereotipata; dichiara di sentire il corpo più leggero e di sentirsi come spinto all'indietro.

Ore 19 — Si sente confuso, non riesce a connettere bene le idee, è chiaramente bradipsichico e torpido, dice di non riuscire più a pensare e a parlare.

Ore 20 — Dichiara di sentirsi sempre confuso e disorientato. Vomita.

Ore 20,30 — Va gradatamente riprendendosi.

13 gennaio 1958. — E' in trattamento con 200 mgr di BAS.

Ore 16,30 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 16,45 — Diventa più vivace e, contrariamente al solito, parla spontaneamente.

Ore 17 — Accusa senso di calore diffuso: "Mi sento salire il caldo verso la gola come se il sangue circolasse di più"; accusa sonnolenza: "come se dovessi cominciare a dormire".

Ore 17,45 — Invariato; continua ad accusare sonnolenza.

Ore 18,30 — Tranquillo, parla solo se interrogato, ma risponde perfettamente a tono e non presenta alcun disturbo psichico di rilievo se si eccettua un certo grado di torpore.

Ore 19,30 — Invariato.

Riassumendo: all'inizio le due esperienze hanno dato luogo a fenomeni analoghi, in particolare ad un certo stato di vivacità e di animazione e a un senso di calore diffuso; successivamente, mentre l'LSD ha provocato uno stato subcatatonico con stereotipie, rallentamento ideomotorio, subconfusione, ecc., sotto l'azione del BAS tali fenomeni non sono comparsi, mentre si è notato soltanto un certo grado di torpore e di sonnolenza.

Lo stesso interessato ci dichiara che: "la prima volta sono stato molto peggio, mi sentivo tutto confuso e diverso dal solito".

OSSERVAZIONE V^a

S. Efrem, 30 anni. Schizofrenia.

Da 12 anni presenta idee deliranti di riferimento, di interpretazione, di veneficio e di persecuzione, soprattutto nei riguardi dei familiari; tali manifestazioni si sono sempre mantenute costanti, anche se il malato le manifesta ora solo saltuariamente e con minore convinzione. Si nota pure una marcata ipoaffettività, fatuità e stolidità nell'ideazione e nel comportamento.

18 gennaio 1958 — Ore 16,30 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,55 — Lieve senso di malessere generale.

Ore 17,10 — Accusa nausea e senso di "leggerezza". Dichiara inoltre: "mi sento come un ubriaco; mi sembra di toccare senza conoscere ciò che tocco; come qualcosa di ripugnante in me...".

Ore 17,45 — Appare un po' torpido, lento nell'ideazione, taciturno, preoccupato; dice di aver paura di essere cambiato: "c'è un senso di vago, di irreale in me...".

Ore 18,15 — "Sono come preso da uno spirito diverso dal mio, sento come una mancanza di determinazione..."; appare perplesso, inibito, abulico; parla e risponde a fatica.

Ore 18,45 — Invariato; dice di sentire il suo corpo più leggero.

Ore 19,15 — Ora parla più liberamente e con eloquio facile, ma in maniera un po' sconclusionata, con tendenza ad un linguaggio involuto ed astratto. Affiorano inoltre manifestazioni psicopatologiche finora latenti: rievoca con buona attività mnemonica i presunti torti subiti dai genitori e gradatamente si vivificano le idee deliranti persecutorie ed interpretative nei riguardi dei familiari.

Ore 20 — Persiste l'attività delirante che viene manifestata liberamente senza controllo nè critica. Si accentuano i disturbi affettivi e la fatuità.

Ore 20,30 — La sindrome comincia a regredire.

25 gennaio 1958 — Da alcuni giorni è in trattamento con 200 mgr di BAS.

Ore 15,50 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,15 — "Come se mi venissero dei brividi che poi in verità non mi vengono; mi sento come ubriaco". E' evidente un certo grado di sonnolenza.

Ore 16,45 — Appare tutt'ora tranquillo e abbastanza sereno; accusa una certa frenesia e come un senso di "distacco della mente dal corpo, come se la mia vita spirituale si fosse acuitizzata... i soliti moti dell'animo che ho comunemente ma più spinti... forse sento una maggiore capacità di immaginare e di fantasticare... Mi sembra però che questa volta le reazioni siano meno sensibili dell'altra volta...".

Ore 17,15 — "Senso di ebbrezza, mi sento quasi normale, qualche moto allo stomaco ma non disgustoso". Manifesta qualche preoccupazione circa

i suoi precedenti disturbi psichici che però tende a spiegare come dipendenti da pregresse affezioni organiche (nefrite, fegato, foruncolosi, ecc.). Non appare affatto ansioso, anzi è tranquillo, pienamente vigile, lucido; si sente molto sicuro di sé e conversa volentieri sia rievocando il suo passato, sia trattando del presente. Non manifesta alcun disturbo somatico.

Ore 18 — Non accusa alcun disturbo; il contegno è normale; l'ideazione è pronta e la coscienza appare del tutto vigile. Parla con discreta critica dei suoi precedenti disturbi psichici, in particolare dell'idea che i suoi familiari gli avvelenassero il cibo.

Ore 18.45 — Invariato.

Conclusioni: sotto l'azione del BAS, e contrariamente alla prova precedente colla sola LSD, il malato non ha evidenziato tutta la sindrome psicopatologica che gli è propria e che l' LSD aveva chiaramente accentuato e potenziato; anzi mostra una certa critica dei suoi errori ideativi; è pure mancato quello stato di perplessità, di paura, di ansia, di rallentamento ideomotorio, di abulia, che avevano contraddistinto le prime due ore della prima esperienza. Anche i fenomeni vegetativi sono apparsi nella seconda prova notevolmente attenuati.

OSSERVAZIONE VI^a

L. Mirella, 35 anni. Schizofrenia paranoide.

I primi disturbi psichici risalgono a circa 8 anni or sono e furono caratterizzati da interpretazioni ed elaborazioni deliranti a tema persecutorio. Successivamente i contenuti deliranti hanno assunto una ricchezza tematica più vistosa e più varia, per cristallizzarsi quindi sulla propria corporeità, vissuta attraverso esperienze depersonalizzanti spesso mutevoli ma sempre chiaramente espresse, attraverso fenomeni cenestopatici, preoccupazioni ipocondriache e, soprattutto, deliri schematici fantastici ed assurdi. La malata presenta inoltre gravi disordini del comportamento, anaffettività, disforia; attualmente la sindrome psichica è in fase di remissione.

20 gennaio 1958 — Ore 15,10 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 15,15 — Senso di nausea.

Ore 15,20 — Nausea e vomito alimentare; sudorazione, pallore.

Ore 15,30 — Persistono i disturbi vegetativi; accusa fame d'aria: "Mi sento intontita agli occhi al naso e alle orecchie; mi sembra di sentire dei succhi da lontano".

Ore 15,45 — Appare piuttosto euforica pur continuando ad accusare senso di nausea. Sorride e ride stolidamente.

Ore 16: "Non sono più capace di muovermi come prima... Ho delle convulsioni dentro allo stomaco; non riesco neanche a parlare come parlavo prima". La malata manifesta pure dei fenomeni allucinatori visivi vivamente espressi: "un gatto giallo con un fondo blu oltremare; visioni bluastre in mezzo al mare; dei voli di uccelli... viola su bianco a macchie alternate con un po' di azzurro intorno. Macchie gialle, verdi, a forma di cuore.

La mia testa gira, la mia fantasia crea, penso a queste cose e le vedo come un grande quadro che si muove continuamente...".

Ore 16,30 — Aumenta la loquacità; il tono emotivo si è accentuato, ma sempre su un fondo di sofferenza e di ansia; "mi sento tutta rattrappita, non posso espandermi come prima, non posso esprimermi; sento dei brividi su tutta la persona come se avessi la febbre". E' divenuta molto verbosa; dice di vedere macchie viola, gialle con contorno nero, ecc. Inoltre dice di pensare a dei quadri con molti vivaci colori, che vorrebbe dipingere subito (ha studiato pittura); appare ora iperattiva, quasi affaccendata, desiderosa di agire, di fare qualcosa.

Ore 17 — Ride stolidamente con la tipica immotivata "risata liser-gica": "ci sento in maniera diversa, non come prima; mi sembra che sia tanto tempo che sto male, come se fossero 5 o 6 ore; mi sembra di essere diventata più piccola, talmente piccola! Ho consumato tanto tempo a crescere, a farmi una posizione, anni di studio, di sacrifici ed ora non voglio che nessuno mi rubi la mia statura; sono anni ed anni che cerco di crescere; invece di aiutarmi a crescere mi fanno calare! Io ho speso tanti soldi per crescere, per farmi una posizione, per studiare, ed ora ci sto malissimo, mi sento rattrappita, non sono più io, io ero più alta...".

Ora appare eccitata, totalmente assorbita dalle proprie esperienze allucinatorie, staccata dalla realtà che sente sfuggire; ansiosa, quasi sofferente.

Ore 17,30 — E' più tranquilla, ma persistono delle allucinazioni cenes-tesiche: "Se muovo un braccio mi sembra che si snodi, che si muova da sé... mi sento rattrappita, tutta diversa, le parti del mio corpo sono come a pezzi".

Ore 18,15 — Continua a ridere stolidamente, ma la sindrome sopra descritta va gradatamente scomparendo.

4 febbraio 1958 — E' in trattamento con 125 mgr di BAS.

Ore 16 — 100 gamma di LSD endovena.

Ore 16,30 — Accenna a ridere in maniera immotivata, ma poco dopo piange, dichiarando di non sapersi spiegare tali reazioni emotive; è tranquilla, quasi immobile e dice di sentirsi la testa un po' confusa.

Ore 17 — Sorride o ride stolidamente, l'ideazione è un po' lenta, la coscienza torpida, dichiara che starebbe proprio bene se potesse dormire e se non sentisse qualcosa che si muove dentro e che non riesce a comprendere.

Ore 17,30 — "Ci vedo annerbito, ho sonno, mi sento tutta stanca e mi sembra che il mio corpo diventi sempre più piccolo... è una sensazione strana, così non l'ho mai sentita". E' sempre tranquilla; ora è divenuta più seria e più controllata, non ride più.

Ore 18 — "Mi sembra che mi abbiano intossicata... mi sento incapace di parlare, mi sembra di essere venuta qui dall'eternità. Quanto tempo è che sono qui? Mi sento sempre piccola (si mette a piangere) non è possibile crescere?". Messa davanti ad uno specchio, ammette però che la sua statura è sempre invariata. Ora parla più speditamente, l'ideazione è più vivace, la coscienza è vigile; riaffiorano ricordi della sua giovinezza, le sue vicissitudini di casa e di ospedale, ecc.. Si nota uno stato di facilitazione ideativa seguente ai fenomeni di inibizione e di intoppo prima rilevati.

Ore 18,30 — Il quadro psichico sta riprendendo le proporzioni e gli attributi che gli sono propri; persiste saltuariamente un sorriso fatuo ed immotivato.

Concludendo: l' LSD ha provocato disturbi vegetativi con un ricco corteo sintomatologico, pianto e riso immotivati, e soprattutto dei fenomeni allucinatori visivi di tipo elementare con una spiccata attività eidetica con grande ricchezza di colori; i deliri somatognosici, abituali nella paziente, hanno assunto una vivacità tematica ed una ricchezza espositiva rilevanti, con delle modalità pressochè analoghe a quelle da noi rilevate in passato in questa malata mediante lo shok amfetaminico.

Col BAS non abbiamo osservato nè fenomeni vegetativi nè disturbi allucinatori, mentre si sono evidenziati un certo grado di rallentamento psicomotorio con torpore e senso di confusione (seguito dopo circa 2 ore da un effetto di disinibizione e di facilitazione ideativa ed affettiva). I deliri somatognosici, soprattutto in questa seconda fase, si sono nuovamente evidenziati, seppure vissuti con minore elaborazione ed analisi e senza compartecipazione emotiva molto marcata; anche nella seconda prova abbiamo rilevata la presenza del cosiddetto "riso lisergico immotivato".

OSSERVAZIONE VII^a

P. Bruno, 28 anni. Schizofrenia ebefrenica.

Durante la giovinezza manifestò anomalie del comportamento e turbe caratteriali che furono riferite a "personalità schizoide". Due-tre anni or sono cominciò ad apparire sempre più chiuso e isolato, irritabile ed intollerante verso la madre, apatico, abulico. Talora restava a letto tutta la giornata senza recarsi al lavoro; saltuariamente manifestava diffidenza e sospettosità. In qualche occasione ha presentato varie idee a contenuto persecutorio; attualmente è anaffettivo e stolido. Il quadro psichico è stabilizzato.

8 febbraio 1958 — Ore 16,20 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,30 — Ride stolidamente. Accusa capogiri.

Ore 16,40 — "Sento caldo attorno al collo, attorno alle coscie, sento dei capogiri; mi sembra di avere il vomito; la forza mi è sparita". Ride in continuazione stolidamente, cioè senza un qualsiasi attributo timico.

Ore 16,50 — "Sento caldo dappertutto, ho vomito allo stomaco, la vista mi si stanca e gli occhi si chiudono... mi sembra di essere più leggero". Sono comparse delle stereotipie mimiche (alla rima orale) e movimenti stereotipati alle mani.

Ore 17,20 — Continua a ridere quasi in continuazione; appare irrequieto, digrigna e stringe i denti ritmicamente. Appare ansioso: "Mi sembra

di essere in mano ad un polipo, mi sembra di essere toccato, mi sento muovere dentro e fuori, è tutto un movimento...".

Ore 17,50 — Invariato; è irrequieto, ansima, appare ansioso; persistono le stereotipie e i manierismi. "Sento una morsa alla testa, l'udito alle volte sembra lontano, mi sento il corpo inconsistente... mi sento come ubriaco".

Ore 18,20 — "Non mi sento a posto, è tutto un movimento di dentro; mi sembra di avere una biscia dentro che si muove; mi sembra di essere chiuso in una scatola; mi sembra di vedere cose che vengono e che spariscono, sembrano ombre in movimento colorate con tutti i colori che cambiano continuamente, sembrano dei paesaggi, delle luci, dei colori, dei tramonti (tali allucinazioni scompaiono se il malato chiude gli occhi). Ci si sente come travolti, come sconvolti, qualcosa che si agita tutto dentro e che non si riesce a tenere".

Continua a fare dei movimenti ginnici, a fregarsi ritmicamente le mani e a ridere stolidamente.

Ore 19 — Opportunamente interrogato, mostra animosità ed astio verso la madre, parla contro i medici che gli mettono contro la madre; si evidenziano spunti di riferimento e persecutori nei riguardi della madre e dell'ambiente dove lavorava. Si accentua la grave ipoaffettività.

Persiste un lieve stato di irrequietezza (si muove in continuazione), di stolidità con un riso subcontinuo; si nota una tendenza all'euforia. Non accusa più disturbi psicosensoriali e visivi.

Ore 19,30 — Il quadro dell'intossicazione prodotta dall'LSD va gradatamente spugnandosi.

8 febbraio 1958 — Da alcuni giorni è in trattamento con 200 mgr di BAS.

Ore 16,30 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,45 — Accusa capogiri e senso di confusione.

Ore 17 — Compaiono movimenti stereotipati e si accentua l'abituale fatuità. Lamenta senso di sonnolenza.

Ore 17,30 — Continua ad accusare sonnolenza: "La mia testa va per suo conto, mi sembra di essere in un mondo irreali, di sogno, mi sento in un altro mondo più bello... vedo tutti dei colori bianco, blu, verde, che si muovono sempre continuamente...".

E' divenuto taciturno, bisogna talora ripetere più volte le domande per avere risposta. Continua a ridere stolidamente. Le allucinazioni elementari sono evidenti solo ad occhi chiusi.

Si nota una certa accentuazione dello stato psicopatologico preesistente: ora appare infatti stolido, manierato; sono presenti stereotipie.

Ore 18 — E' evidente il rallentamento e la monotonia. Mentre persistono le allucinazioni cromatiche, si evidenziano segni di un'esperienza di tipo estatico con senso di benessere, di beatitudine, in cui le dispercezioni corporee e visive sembrano assumere un ruolo integrativo positivo di questa esperienza.

Ore 18,30 — Persiste un atteggiamento "atarassico". Le dispercezioni sono scomparse.

Ore 19 — E' sempre stolido. Risponde a monosillabi, come gli è abituale; non c'è neoproduttività patologica nè manifestazioni psicopatologiche nuove.

Ore 19,30 — Invariato; persiste la suddetta sintomatologia.

Riassumendo: Anche in questo caso rileviamo delle differenze sostanziali fra le due esperienze: all'inizio della prima sono comparsi dei disturbi vegetativi e uno stato ansioso (non osservati nella seconda prova): l' LSD ha provocato turbe dello schema corporeo ed ha acceso quella tematica persecutoria che è sempre rimasta latente ed inespressa, mentre in associazione col BAS ha provocato uno stato di rallentamento, di monotonia ed una esperienza estatica prima non rilevata. Entrambe le prove hanno accentuato, seppure in diversa misura, i disturbi psicopatologici di fondo, cioè stolidità, stereotipie, anaffettività.

OSSERVAZIONE VIII^a

M. Severino, 32 anni. Schizofrenia parancide.

Quattro anni or sono ha cominciato a manifestare delle preoccupazioni immotivate per una pregressa ferita di guerra già da anni guarita perfettamente. Seguirono elaborazioni rivendicatorie sullo stesso tema (aveva già avuto la pensione di guerra), e gravi anomalie del comportamento. Attualmente è in preda ad un continuo e grave stato ansioso valorizzato da idee deliranti a carattere ipocondriaco e da interpretazioni deliranti a tema persecutorio e di veneficio.

I deliri ipocondriaci investono tutta la personalità provocando anche esperienze depersonalizzanti.

8 gennaio 1958 — E' in trattamento da alcuni giorni con 200 mgr di BAS.

Ore 16,15 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,30 — "Sento come un allontanamento delle voci, come l'udito ostruito e come se il pensiero non riuscisse a fermarsi profondamente su una cosa o su un'altra; mi sento la testa confusa".

Ore 16,45 — "Mi sembra di allontanarmi sempre più dalle cose circostanti; sento peso e soffoco all'addome, ho le gambe irrigidite, la testa è confusa...".

Ore 17,15 — Si sente sollevato, quasi euforico: "che non sarebbe mica il caso con la situazione in cui mi trovo... ho disfunzioni circolatorie, ho una specie di smarrimento che prende dalle gambe alla testa e all'addome, è una sensazione indefinibile"; (il malato tuttavia appare tranquillo e parla con una certa indifferenza delle suddette sensazioni).

Ore 17,30 — Ora ride ed è divenuto chiaramente euforico: "Tutto mi sfugge attorno, ho un po' di annebbiamento alla vista... mi sembra che il mondo sia mio, mi sento quasi bene".

Ore 17,45 — Ride un po' fatuamente; è divenuto logorroico: parla di continuo, il discorso talora tende a divenire sconclusionato; ricorda fatti

ed episodi della sua vita trascorsa con un tono euforico e scherzoso (assai simile alla sindrome moriatica), come in uno stato di ebbrezza; dice che gli è assai difficile di essere obiettivo e di riferire esattamente quanto prova: "Ho l'impressione come se i sensi mi stessero per abbandonare ed entrassi in un mondo sconosciuto, irreale... ma le voci ora le sento bene, vicine...".

Ore 18,15 — "Mi sembra di avere riacquisito il senso della spazialità"; lamenta ora una certa difficoltà a concentrarsi e qualche formicolio agli arti.

Ore 19 — L'euforia è ormai completamente scomparsa; non accusa più alcun disturbo degno di nota.

Ore 19,30 — "Mi sembra di rientrare nel normale"; appare tranquillo, sereno, anche se ha un aspetto stanco.

19 gennaio 1958 — Ore 15,45 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 15,55 — Accusa brividi di freddo e sensazioni cenestopatiche diffuse.

Ore 16,15 — Lamenta senso di pressione ai timpani, peso all'addome, affanno, agitazione, paura di svenire, cardiopalmo, tremori diffusi, nausea. Ha l'impressione che i suoni e i rumori si allontanino. Avverte una sensazione di lontananza e di distacco dalle persone e dall'ambiente.

Ore 16,30 — La sindrome si accentua; appare inoltre piuttosto ansioso, preoccupato, si tocca ripetutamente la testa e la fronte, ansima: "E' come se mi bloccassero la calotta..."; la facies tradisce un intenso stato di sofferenza.

Ore 16,45 — Si guarda ripetutamente le mani, si agita un po', appare chiaramente ansioso, preoccupato, si osserva spesso allo specchio, accusa tremori diffusi a tutto il corpo; dice di riuscire a spiegarsi male e di sentire "uno sconvolgimento psichico per cui non riesco a riconoscermi più".

Ore 17,15 — Manifesta una certa difficoltà espositiva, inizia un discorso e poi si ferma; dice di sentirsi: "tutto sconvolto... il mio cuore sta per fermarsi"; appare perplesso, preoccupato, irrequieto; le gambe sono tutte indolenzite e la testa confusa. Dice di non riuscire più a spiegarsi e incolpa di tutto "l'agitazione"; si accorge di parlare confusamente e di non riuscire a connettere bene.

"L'altra volta mi sembrava di avere un maggior senso dell'euforia, questa volta mi sembra di avvertire tutta la drammaticità della cosa".

Ore 17,30 — Continua a parlare a monosillabi, ad apparire oltremodo ansioso, con una facies angosciata che tradisce un senso di profondo e diffuso malessere.

Ore 18 — Si sente peggiorato: "tutto un malessere, una specie di orgasmo, un irrigidimento delle gambe come quando andai all'Ospedale ferito alle gambe... è come se le gambe fossero senza forze, come se non circolasse il sangue, il tessuto bloccato... mi si accentua ora la sensazione al cuore di affanno, di ipertensione, ma a momenti, non in continuazione, mentre l'altra volta non avevo avuto questa sensazione...". Appare tutt'ora chiaramente ansioso.

Ore 18,30 — Lo stato ansioso è diminuito: parla con maggior facilità,

con veemenza, con enfasi, ma è tutto preso completamente dai disturbi sopra ricordati: "Ho una specie di sonnolenza, di torpore, di stanchezza alla calotta... mi sento tutto intirizzito, stanco, esausto, non ne posso più... sento odore di morte, cuore sgradevole di carne morta: è una sensazione che provo alla mattina quando sto male, mi sembra di morire e ho il cuore debolissimo, mi sembra proprio di morire, mi aiuti lei...".

Ore 18,45 — "Stavolta l'iniezione ha provocato in me delle sensazioni che mi hanno sconvolto; hanno messo davanti a me l'impressione della morte... non riesco più a respirare, il cuore non va... il tempo impiega molto a passare... mi sembra di vedere tutto più piccolo".

Ore 19 — Il quadro lisergico persiste pressoché immodificato.

Ore 20 — La sindrome va gradatamente attenuandosi; si nota tutt'ora un certo stato di ansia.

Conclusioni: in questo soggetto abbiamo sperimentato prima l'associazione BAS+LSD, successivamente l'LSD da sola: le due esperienze hanno evidenziato dei quadri clinici assai differenti.

Con la premedicazione con BAS abbiamo ottenuto delle percezioni temporali e, soprattutto spaziali, cenestopatie variabili e diffuse e, circa un'ora dopo l'iniezione della LSD, un progressivo stato euforico e di benessere con fenomeni a carattere ipomaniacale che davano un colorito piacevole ai disturbi percettivi e somatognosici.

L'esperienza con la sola LSD ci è apparsa contrassegnata da uno stato di diffusa sofferenza vegetativa correlata ad uno stato di ansia che ha raggiunto elevate tonalità: questa sindrome ha influenzato in misura drammatica le sensazioni cenestopatiche, le preoccupazioni ipocondriache, i deliri somatici propri del soggetto, a cui si sono aggiunte delle allucinazioni olfattive di "odore di morte".

Il malato ha trovato nel grave turbamento vegetativo e nell'ansia (che, in una certa misura, gli è abituale) il pabulum ricco ed abbondante per alimentare nuovamente ed ingigantire le proprie esperienze deliranti dissomatognosiche e le proprie tendenze ipocondriache: si è sentito vicino alla morte, ne ha "sentito l'odore" ha chiesto aiuto al medico perché lo liberasse dalla terribile realtà che gli si prospettava imminente; capiva che le ultime difese della sua personalità stavano crollando.

OSSERVAZIONE IX^a

M. Anna, 50 anni. Schizofrenia.

Le prime manifestazioni psicopatologiche, insorte circa 15 anni or sono, erano caratterizzate da un delirio persecutorio e di gelosia seguito da allucinazioni acustiche; l'affettività è andata mano a mano affievolendosi,

Attualmente la malattia, che non ha subito remissioni, ha portato ad un certo grado di disintegrazione della personalità del soggetto, che presenta deliri incoerenti e disorganizzati, aggressività ed impulsività talora motivati da suggestioni deliranti e da allucinazioni acustiche imperative.

20 gennaio 1958 — Ore 15,15 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 15,30 — Comincia a lamentarsi perchè non si sente bene, ad agitarsi, ad apparire ansiosa e preoccupata: "Sento alle orecchie che devo andare in clinica, sto male, ho bisogno di curarmi...".

Ore 16 — Si lamenta in continuazione; l'espressione fisionomica appare chiaramente sofferente; si agita, è ansiosa.

Ore 16,30 — Condizioni invariate; parla di suicidio: "Sto troppo male, non ne posso più, datemi un coltello che mi voglio ammazzare...".

Ore 17 — Si è messa a bisbigliare delle parole incomprensibili, ha perso completamente il contatto con l'ambiente, presenta dei fenomeni di automatismo mentale; verosimilmente è dominata da disturbi psicosensoriali, ma non è possibile ottenere delle spiegazioni adeguate o comprensibili. E' divenuta più tranquilla, sebbene l'espressione fisionomica tradisca uno stato di sofferenza e di paura; risponde a monosillabi e non sembra che riesca a cogliere il senso delle domande che le vengono poste.

Ore 17,30 — Sintomatologia invariata.

Ore 18 — Non è più ansiosa, risponde ma non sempre in maniera coerente. Riaffermano delle esperienze deliranti confuse e disordinate; dice di avere ucciso un figlio neonato; afferma che tutti si rivolgono a lei per farle del male, per insultarla, per danneggiarla, ecc.

Ore 18,30 — Il quadro psichico è invariato.

Ore 19 — La sindrome comincia ad affievolirsi.

4 febbraio 1958. — Da cinque giorni prende 150 mgr di BAS.

Ore 16 — 100 gamma endovena di LSD.

Ore 16,20 — Ride stolidamente.

Ore 16,45 — Presenta uno stato di notevole labilità emotiva: ora piange, ora ride, benchè accusi un certo senso di malessere indefinibile.

Ore 17,15 — Continua a lamentarsi, ma a bassa voce, monotonamente, dice di non sentirsi bene ma di non sapersi spiegare di preciso che cosa avverta di diverso dal solito. L'espressione fisionomica tradisce comunque una certa sofferenza ed ansietà. Dichiara di sentirsi stanca, di avvertire un malessere generale; insiste per andare a letto.

Ore 17,45 — "Non mi sembra di essere più io... mi sembra quasi di non esserci"; parla lentamente, quasi a monosillabi, appare come disorientata e con reazioni torpide.

Ore 18,15 — Afferma di sentire la voce del padre nelle orecchie, anche lui gli dice di andare a letto, di riposarsi, di dormire; continua a lamentarsi; è sempre tranquilla, ma in uno stato di semiarresto psicomotorio; risponde alle domande, ma dopo lunghe pause; sembra che faccia uno sforzo a concentrarsi e a parlare.

Ore 18,45 — Il quadro psichico è invariato.

Ore 19,30 — Non si lamenta più, è andata a letto, dice di lasciarla dormire perchè ha sonno.

Conclusioni: Durante la seconda prova tutta la sintomatologia già presentata durante la prima esperienza è apparsa assai più ridotta e sfocata: così i disturbi vegetativi e l'ansia, pur presenti, avevano una intensità assai meno marcata: la sindrome dissociativa con i deliri e le allucinazioni ha avuto nella seconda prova una assai scarsa attivazione, il contatto con il mondo ambiente è risultato possibile seppure più allentato del solito. La personalità globale ha mantenuto assai meglio una propria strutturazione, seppure patologica.

OSSERVAZIONE X^a

S. Ezio, 31 anni. Schizofrenia paranoide.

Da oltre 6 anni presenta delle saltuarie crisi di intensa agitazione caratterizzate da aggressività, iracondia, tendenza a pantoclastia, profondo senso di apprensione, inquietudine e paura; durante queste crisi (tutte dominate in qualche giorno con adeguata terapia) il malato appare in preda a idee deliranti a prevalente contenuto persecutorio, accompagnate da vivaci turbe psicosensoriali visive ed uditive.

Al di fuori di queste manifestazioni acute, la personalità del paziente è dominata da tendenze interpretative di riferimento e persecutorie, da idee di grandezza anche fantastiche, da sentimenti di profonda insicurezza e timore, riferiti all'integrità del proprio Io somatico: quest'ultime manifestazioni si accompagnano talora ad uno stato di ansia.

27 gennaio 1958 — La prima esperienza con l' LSD viene compiuta quando il soggetto è già in trattamento con BAS (da 8 giorni 200 mgr al dì).

Ore 16,10 — 200 gamma di LSD endovena (è stata usata una dose doppia dell' LSD, in considerazione del peso corporeo del soggetto in esame, di gran lunga superiore ai valori medi degli altri malati).

Ore 16,40 — E' tranquillo, ma dice di sentirsi male, ha l'impressione di stare per morire. L'ideazione diventa più vivace, parla spontaneamente evidenziando un ricco substrato patologico: si sente un grande inventore, un grande uomo, tutti si ricorderanno di lui, ha fatto grandi cose che non sono mai state riconosciute, ecc."

Ore 17,10 — Inizia un'esperienza di tipo estatico; è commosso, sotto l'influenza di vivaci allucinazioni cromatiche: "Ho come delle visioni celestiali, titaniche, fantasmagoriche... statue gigantesche, basiliche colossali, scene di grande forza e potenza, ricche di luci, di colori, di sfarzo... accompagnate da musiche angeliche, melodiose... è come un quadro michelangiolesco ricco di figure e di luci..."

Ore 17,20 — La bouffée allucinatoria si è spenta: appare tranquillo, sereno, sorridente; accusa un senso di fastidio e di peso allo stomaco, ma non parla più di morire; anzi si sente sicuro di sè, euforico: "Il mio corpo lo sento più grande, più potente, più forte...", inoltre dice di vederci un po' confuso (presenta una intensa midriasi).

Ore 17,50 — Ora appare chiaramente euforico, sicuro di sè, contento.

Ad occhi chiusi dice di vedere oggetti, ville e giardini che già conosceva e che gli procurano un senso di benessere e di gioia.

Dichiara di avere sempre avuto delle intuizioni geniali, di avere sempre immaginato delle cose che ora gli riesce di vedere, di essere un grande uomo.

Ore 18,30 — I fenomeni allucinatori si vanno nuovamente spegnendo. Si nota una tendenza alla logorrea, con frasi involute talora di difficile comprensione, con tendenza ad astrazioni e a neologismi.

Ore 19,15 — La sindrome acuta si è praticamente dissolta; persistono, forse un po' accentuati, i disturbi psichici di fondo.

25 febbraio 1957 — Ore 15,35 — 200 gamma endovena dell' LSD.

Ore 15,40 — Si massaggia gli arti perchè sente che gli viene un po' di freddo.

Ore 15,45 — "Sento che la mia personalità va scomparendo, non mi riconosco più, sento un altro corpo... si ricordi che Ezio è stato un genio, ha sempre agito per il bene dell'umanità e del mondo... vedo qualche cosa che non riesco a capire; mi sento male, molto male... se dovrò morire, morirò per il bene dell'umanità, io morirò in buona fede... Ho sempre aiutato l'umanità e il progresso...".

La facies appare piuttosto sofferente.

Ore 16,05 — Ora parla in maniera enfatica e con un tono altamente patetico: "Le mie forze cominciano ad affievolirsi, ho tutto un tremolio davanti agli occhi; sento avvicinarsi dei suoni forti, dei battiti di uscì, dei rumori strani; non capisco più cosa sia...".

Ore 16,40 — Dichiara di sentirsi sconvolto: "Mi si ha in mano la mia personalità... vedo troppi movimenti doppi, tremolii, colori baluginanti... se sono utile alla medicina, lo faccio volentieri per il bene dell'umanità... vedo tremolare le immagini con rifrazioni più o meno variate di colori; le sfumature cambiano e si accavallano...".

Appare preoccupato, assai ansioso, tutto preso dalle sensazioni che avverte e che gli impediscono di pensare ad altro.

Ore 17,25 — Appare ancora più ansioso e sofferente; dice di sentirsi tutto scombussolato, disorientato; parla di sensazioni che si trasformano, di emozioni che lo prendono. E' tutto sudato. Manifesta preoccupazioni per la propria salute; dichiara di non sentire più la padronanza di sé stesso.

Parla meno, talora non risponde, tende ad isolarsi ed a perdere il contatto con l'ambiente.

Ore 17,50 — A seguito di una precisa domanda dichiara che: "questa iniezione è più scombussolante, l'altra mi è sembrata più debole". E' oltrremodo preoccupato della sua salute, dice di non sentire più la minima forza muscolare. Insiste sulla sua insicurezza, sul suo bisogno di aiuto, di comprensione, di consiglio; si sente debole, indifeso, insufficiente, inferiore, debole: "Mi aiuti, ne ho bisogno, sono un bravo ragazzo, non ho mai fatto male a nessuno, mi aiuti, si ricordi di me...".

Ore 18,20 — Dichiara che i disturbi cominciano a diminuire. Parla con maggiore facilità, insistendo sulla sua nota tematica delirante.

Ore 18,40 — Le condizioni psichiche vanno normalizzandosi. Parla

con minori inibizioni; sembra meno preoccupato e meno ansioso. La sudorazione si è molto attenuata. Appare tuttavia preoccupato: "Per tutto quello che mi è successo, la puntura, l'andirivieni, gli infermieri, non capisco quello che mi è successo..."

Conclusioni: Anche in questo caso la premedicazione con BAS ha modificato il quadro tossico acuto indotto dall'LSD: l'associazione farmacologica ha innanzitutto potenziato, e in misura notevole, tutti quei fenomeni psicopatologici propri del processo schizofrenico del malato, suscitando inoltre un'attività allucinatoria riccamente esteriorizzata, decorsa in due bouffées successive, accompagnatasi a esperienze di tipo estatico con tendenza a benessere e a euforia fino ad uno stato di lieve eccitamento con logorrea.

Da sola, l'LSD ha provocato minori esperienze psicosensoriali o, comunque, extracorporee (o, per lo meno, sono state espresse con minore lucidità e immediatezza), tendendo a far risentire la sua azione soprattutto sulla cenestesi e sulla somatognosi, suscitando evidenti turbe vegetative ed uno stato di intensa ansia; di conseguenza, le dispercezioni si sono localizzate sulla propria corporeità, mettendo a fuoco e valorizzando quei sentimenti di insicurezza, di inferiorità, ecc., che già in passato erano stati segnalati.

EPICRISI

Le esperienze sopra riferite sono state effettuate su 10 soggetti di cui due (osservazione I^a e II^a) considerati come "controlli" in quanto non presentavano dei disturbi psichici di rilievo, se si eccettua un lieve difetto dello sviluppo intellettuale.

Possiamo innanzi tutto affermare, come dimostrano chiaramente i protocolli sopra riportati, che le risposte ottenute con l'LSD da sola e associata al BAS divergono in tutti i soggetti esaminati, ivi compresi i soggetti di controllo: risulta in maniera altrettanto evidente come ogni soggetto offra delle reazioni, almeno fino a un certo punto, strettamente individuali: questa osservazione appare del resto già scontata ed è stata ampiamente confermata dai numerosi studiosi che si sono occupati dei quadri psichici indotti dall'LSD, sia nei sani che nei malati di mente.

Tuttavia, anche nei nostri casi, gli effetti rilevati coll'LSD possono ricondursi a manifestazioni già segnalate e abbastanza bene conosciute; ricorderemo i fenomeni di maggior rilievo da noi osservati al fine di confrontarli poi con quelli ottenuti con la premedicazione con BAS.

Innanzitutto rileviamo la comparsa dei primi segni neurovegetativi già dopo 5-15 minuti dopo l'iniezione dell'LSD, caratterizzati da midriasi più o meno marcata, pallore, tachicardia, talora sudorazione ed aumento della secrezione salivare e sudorale, ecc.; tutti questi fenomeni (che noi non abbiamo sistematicamente esaminato nei nostri soggetti in quanto preferivamo studiarne gli aspetti comportamentali e psicopatologici) si sono sempre accompagnati ad una serie di disturbi soggettivi di varia intensità che tendevano ad interessare parte o tutto il corpo, provocando nel soggetto uno stato penoso di malessere, di nausea (talora seguita da vomito), di brividi, di tremori più o meno diffusi, di irrequietezza, ecc. Tali disturbi erano immediatamente seguiti da sensazioni cenestesiche anormali ed abnormi, che spesso provocavano uno stato di allarme ed anche di ansia o addirittura, di angoscia.

Secondo le nostre osservazioni, esiste una evidente correlazione tra lo stress neurovegetativo provocato dall'LSD e i disturbi cenestesici e, anche, dissomatognosici, con la reazione ansiosa: detta reazione può anche rappresentare il risultato di tutte le improvvise sensazioni anormali da cui viene colpito il soggetto che, incapace di fronteggiare e di adattarsi ad una nuova, ben diversa e penosa situazione corporea, reagisce con una risposta a forte contenuto ansioso che costituisce appunto il segnale del profondo turbamento somatico.

Una simile interpretazione fu del resto già prospettata da *Wilker* per spiegare le reazioni emotive osservate a seguito dello shock amfetaminico e dell'azione di altri farmaci psicotossici: lo stato ansioso intervenuto improvvisamente può essere accettato e compreso, oppure no, dal soggetto; secondo questo Autore il meccanismo psicodinamico dell'ansietà così prodotta deve spiegarsi come una reazione dell'organismo ad un grave e pericoloso stress; riferendosi alle modificazioni dell'ideazione e del comportamento, *Wikler* spiega le diverse risposte individuali secondo un meccanismo di "release" e di "compensation" conseguenti ad un indebolimento del controllo dell'Io; il grado di tale indebolimento dipenderebbe dal tipo e dal dosaggio del farmaco e dalla forza delle difese individuali.

Detta sindrome deve pure interpretarsi come un disturbo della regolazione di centri encefalici, in particolare del sistema nervoso autonomo.

Su questa sindrome iniziale, si innestano una serie di fenomeni

psicopatologici che, come abbiamo rilevato, sono variabili da caso a caso seppure abbastanza uniformi.

L'azione dell'LSD sul tono dell'umore è stata piuttosto variabile, ma in genere non abbiamo osservato quell'effetto euforizzante descritto da numerosi Autori; rileviamo piuttosto una generica e talora specifica attività di rinforzo della direttiva timica già in atto, che tende ad aumentare gradatamente fino a raggiungere l'acme, per poi esaurirsi lentamente. Nei nostri soggetti, l'accentuazione del fondo timico si è spesso evidenziata sotto forma di uno stato di subeccitamento o di eccitamento, accompagnato da chiari disturbi della somatognosi anche a tipo depersonalizzante, spesso vissuti con tonalità penose o drammatiche, ed associati a disturbi della coscienza a carattere subconfusionale, con disorientamento e con tendenza a perdere il contatto con il reale: più di rado abbiamo notato un semplice effetto euforizzante.

In tutti gli schizofrenici l'LSD ha provocato un'accentuazione della sintomatologia processuale e, nei casi in cui la sindrome era in fase di notevole remissione (osservazioni III^a, IV^a, V^a e VI^a) ha rinnovato e rinverdito delle manifestazioni psicopatologiche che sembravano scomparse, oppure ha provocato dei disturbi dispercettivi, dei fenomeni dissomatognosici o delle modificazioni timopsichiche e della coscienza, che però rappresentavano soltanto l'effetto dell'azione psicotossica transitoria dell'LSD.

Negli schizofrenici con sintomatologia in atto (osservazioni VII^a, VIII^a, IX^a e X^a), abbiamo invece osservato sia un potenziarsi dei fenomeni processuali schizofrenici che, contemporaneamente, la comparsa di fenomeni psicopatologici diversi e tipici dell'azione psicotossica dell'LSD: complessivamente quindi, in questi ultimi malati l'attività lisergica si è manifestata in forma ben più grave e talora drammatica, rispetto agli altri malati e ai soggetti di controllo.

Come abbiamo accennato, la premedicazione con BAS ha modificato quel quadro psichico che avevamo osservato con la sola LSD: in tutti dieci i soggetti abbiamo notato un'attività farmacodinamica univoca, quella cioè di inibire o di ridurre in misura assai evidente gli effetti neurovegetativi provocati dall'LSD, con tutti i suoi correlati somatici; la sintomatologia da sofferenza vegetativa, i disturbi cenestopatici, le reazioni ansiose o non si sono evidenziate oppure sono comparse dopo una latenza maggiore, sono state di intensità minore e si sono esaurite più rapidamente. Inoltre col BAS non abbiamo osservato disturbi dello stato della

coscienza, cioè non sono comparsi nè fenomeni subconfusionali o confusionali nè di disorientamento, nè perdita di contatto colla realtà. In tre casi (osservazioni IV^a, VI^a e VII^a) si è notato una tendenza alla sonnolenza e ad un certo rallentamento ideomotorio (assenti nella prima esperienza), mentre in tre soggetti (osservazioni III^a, IX^a e X^a) è comparso uno stato di facilitazione ideativa e di aumento del tono emotivo a carattere di euforia e di lieve eccitamento (che dovrebbero essere propri dell' LSD). Quattro soggetti (osservazioni I^a, II^a, III^a e VIII^a) hanno presentato turbe dispercettive o allucinazioni, o fenomeni dissomatognosici, per altro esteriorizzati con minore drammaticità e di minore durata; infine, solo nel caso n° 10 si è avuto un potenziamento dei fenomeni psicopatologici propri del malato simile a quello osservato colla sola LSD: in tutti gli altri casi il quadro psichico del soggetto è rimasto sostanzialmente invariato o si è rinforzato, ma in misura nettamente minore rispetto a quello osservato dopo la prova con la sola LSD.

In conclusione, sebbene ci manchino dei dati di valore assoluto e determinante (come del resto si osserva sempre nelle esperienze con farmaci psicotropi) possiamo così sintetizzare l'attività farmacodinamica del BAS confrontata con quella ormai ben nota dell' LSD:

- 1) netta azione antagonista sui fenomeni vegetativi e sui disturbi somatici correlati.
- 2) Evidente e marcato effetto antiausia.
- 3) Attività "protettiva" sullo stato di coscienza, in particolare sulla confusione e sul disorientamento.
- 4) Diminuzione dei disturbi dello schema corporeo, delle dispercuzioni, delle allucinazioni.
- 5) Minore accentuazione o attività antagonista sul potenziamento della sintomatologia processuale schizofrenica provocato dall' LSD.

Tutti i soggetti da noi interrogati in merito (v. protocolli) hanno concordemente affermato, sia durante le esperienze che dopo, che la prova eseguita durante il trattamento con BAS era risultata per essi assai meno penosa e più sopportabile sia per l'assenza di alcuni disturbi che per la minore intensità e durata di altri.

Le esperienze che abbiamo ora riferite ci propongono la prima questione se il BAS debba essere considerato, e fino a qual punto, un antagonista dell' LSD: pensiamo di potere rispondere in maniera affermativa, e ciò per quanto abbiamo sopra riferito; in effetti,

gran parte della sintomatologia scatenata dall' LSD è risultata o inibita o ridotta o modificata; di invariato o quasi rimangono infatti soltanto, in certi casi, dei fenomeni sensoriali (dissomatosie, allucinazioni, dispercezioni). Ci preme sottolineare infine l'attività "protettiva" del BAS sui disturbi psicopatologici propri dei malati schizofrenici: questo rilievo è confermato anche dai nostri risultati ottenuti trattando per un certo periodo di tempo dei schizofrenici col BAS (v. sopra), e dalle esperienze segnalate da Costa e Coll..

Diversi Autori hanno studiato l'attività farmacodinamica di sostanze psicotrope di fronte all' LSD: alcuni composti hanno dimostrato un'azione antagonista nei confronti dell'acido lisergico.

Agnew e Hoffer, basandosi sulla constatazione di Mayer - Gross (che notò una modificazione ed una temporanea e parziale scomparsa della sintomatologia lisergica dopo iniezioni endovenose di glucosio), che l' LSD interferisce sul metabolismo intermedio dei carboidrati, e che l'acido nicotinico viene usato nel trattamento di disturbi psichici da pellagra, nell'encefalopatie da carenza vitaminica, negli stati depressivi, in sindromi psicosiche senili e in forme confusionali da alcoolismo e da altre sostanze tossiche, studiarono appunto l'azione dell'acido nicotinico sulla psicosi tossica da LSD: ne dimostrarono un'attività competitiva sui disturbi propriocettivi, percettivi, conoscitivi e motori, nessun effetto sui disturbi affettivi.

In soggetti normali, Fabing ha rilevato che gli effetti psichici, ma non quelli viscerali, dell' LSD possono essere inibiti somministrando il gamma isomero dell'alfa (4-piperidil) benzidrola cloridrato. È noto inoltre che i barbiturici hanno un effetto neutralizzante sull'attività della LSD (Bush e Johnson: Sandison e Coll.).

In maniera analoga, è stato dimostrato come il succinato di sodio per via endovenosa ha una azione antagonista di fronte ad un farmaco psicotossico ad attività assai simile all' LSD: la mescalina; Stevenson e Sanchez definiscono infatti il succinato di sodio come antidoto alla mescalina, sebbene gli effetti ottenuti siano assai transitori: questi Autori pensano che il succinato agisca come un substrato attivante l'ossidazione del tessuto cerebrale allorchè l'ossidazione di certi substrati (glucosio, lattato, piruvato, ecc.) risulti diminuita per effetto della mescalina. Esperienze similari ed uguali conclusioni sono state descritte anche da Schueler.

Per altri farmaci, i risultati ottenuti dai diversi Autori circa la loro attività antilisergica appaiono talora contrastanti: con

l'azaciclono (Frenquel) *Fabing* ottenne la scomparsa della psicosi sperimentale da LSD e da mescalina, mentre *Isbell* e *Logan* non osservarono alcuna modificazione del quadro psichico. *Bonivento* e *Donini* concludono affermando che: "il Frenquel ci ha dimostrato un effettivo antagonismo sull'LSD senza una particolare predilezione per l'uno o per l'altro tipo di reazione presentata, però non certo in maniera così spettacolare come riferito dagli Autori americani (*Fabing*, *Rinaldi* e *Coll.*)". *Rinaldi* e *Himwich* osservarono infatti che le modificazioni E.E.G. provocate nel coniglio dall'LSD e dalla mescalina erano eliminate dal Frenquel.

Denberg e *Merlis* diminuirono notevolmente il quadro mescalinetico mediante l'iniezione intramuscolare di Cloropromazina: *Giberti* e *Gregoretti* così sintetizzarono le loro ricerche: "Nei 5 casi trattati con LSD e Cloropromazina e nei 10 trattati con LSD e Reserpina è stata osservata una notevole attenuazione della sintomatologia lisergica rivelata dalla riduzione dei sintomi di eccitamento e di blocco psicomotorio, dell'irrequietudine e dell'iperattività, dal miglioramento delle possibilità di comunicare con l'ambiente, da una limitazione delle reazioni emotive e, in grado minore, dei disturbi cenestopatici e neurovegetativi. Mentre la Cloropromazina è apparsa più attiva nell'attenuare le alterazioni dell'umore e dell'affettività, la reserpina sembra avere una maggiore influenza sui disturbi concernenti la sfera condottuale e psicomotoria. Assai meno modificati sono apparsi i disturbi propriocettivi e percettivi, le rievocazioni mnemoniche oniroidi ed i fenomeni spersonalizzanti, difficilmente dominabili l'astenia e la cefalea da parte di entrambi i farmaci".

Anche *Isbell* e *Logan* hanno compiuto delle ricerche simili a quelle di *Giberti* e *Gregoretti*, eseguite con svariate modalità e con molteplici dosaggi: essi giungono a delle conclusioni che ritengono bene documentate, affermando che la Cloropromazina, somministrata sia prima che subito dopo l'LSD, migliora parzialmente la sintomatologia lisergica in quanto diminuisce l'ansietà, l'attività psicomotoria, le allucinazioni e i fenomeni dispercettivi, mentre persistono immutati la confusione e la difficoltà di pensiero e di concentrazione: la reserpina invece non ha modificato la sintomatologia lisergica: i malati che avevano ricevuto una combinazione di reserpina e LSD presentavano un quadro psichico più marcato di quello ottenuto quando le due sostanze erano date separatamente. *Purpura* ha osservato che la reserpina antagonizza ad un tempo le risposte elettriche della corteccia di gatto, sia a

carattere di facilitazione che di inibizione, ottenute mediante stimoli uditivi.

Abramson e *Coll.* hanno studiato le modificazioni del comportamento del pesce lottatore siamese in presenza di varie concentrazioni di estratto cerebrale puro: a forti concentrazioni si ottiene l'inibizione degli effetti provocati dall'LSD; in un recentissimo lavoro (1958) i suddetti Autori hanno studiato gli effetti, sia nel suddetto pesce che nell'uomo, di alcuni farmaci nei confronti dell'LSD: la premedicazione con 350 gamma di 1-metil-d-dietilamide dell'acido lisergico (MLD-41) protegge completamente il soggetto in esame dagli effetti di 100 gamma di LSD presa per bocca; il BOL-148 (2-bromo-d-dietilamide dell'acido lisergico) mostra invece un'attività anti-LSD pari a circa un terzo rispetto a quella osservata con il MLD-41.

Rothlin ha compiuto numerose ed accurate esperienze sui rapporti tra BOL-148 e LSD-25, ampiamente riferite in due recenti lavori: a noi basterà ricordare che il suddetto autore ha ampiamente documentata l'azione antagonista del BOL nei riguardi dell'LSD, sia sul sistema neurovegetativo che sui fenomeni psichici; preso da solo, il BOL-148 ha un effetto sedativo, diminuisce leggermente la pressione arteriosa, dà un senso di astenia e talora di nausea.

Molte esperienze sono pure state eseguite al fine di conoscere i rapporti esistenti fra l'LSD e la serotonina; le conclusioni cui sono giunti diversi Autori appaiono talora discordanti o addirittura contrastanti, e ciò può essere comprensibile tenute presenti le varie tecniche, il materiale usato e le differenti posologie. E' noto come l'LSD venga considerata la tipica antagonista della serotonina (v. fra gli altri, i noti lavori di *Woolley* e *Shaw* e di *Gaddum*); per altro, gli stessi *Shaw* e *Woolley* hanno recentemente modificato le loro opinioni; inoltre, *Sjoerdsma*, *Kornetsky* e *Evarts* hanno osservato che nei portatori di carcinoide cromaffine del tenue, che come è noto produce notevoli quantità di serotonina ed una marcata iperserotoninemia, la psicosi-modello da LSD non mostra affatto variazioni qualitativamente o quantitativamente apprezzabili, cioè provoca un quadro analogo a quello ottenuto nei soggetti con serotoninemia normale. In queste esperienze si deve peraltro porre la questione se e fino a qual punto la serotonina ematica attraversa la barriera ematoencefalica, se influenza il contenuto di serotonina cerebrale, se, in sintesi, (problema affrontato da *Erspamer*) esiste un rapporto e di che natura tra serotonina ematica ed encefalica. *Erspamer* parla infatti di indipendenza tra le due serotonine, sia

dal punto di vista della biosintesi che del loro significato fisiologico.

Secondo *Montanari e Tonini*, la serotonina: "è antagonista degli effetti dissociativi che la LSD induce negli uomini e negli animali; inoltre questo effetto è particolarmente evidente se l'enteramina viene somministrata quando l'azione dell'LSD è in pieno sviluppo".

Secondo *Poloni*, la serotonina: "introdotta per via generale a piccole dosi sia nell'uomo che nell'animale, determina in un primo tempo un aggravamento del quadro neuropsichico prodotto dalle diverse sostanze così dette schizogene, mentre in un secondo tempo si ha una rapida scomparsa dei fenomeni morbosi".

Casentini e Galli, studiando la motilità gastrica dello stomaco di gatto sotto l'azione della serotonina, notarono come l'LSD ne antagonizzava completamente l'azione.

La LSD, oltre a neutralizzare gli effetti che la serotonina esercita a livello della muscolatura liscia, ne sopprime anche gli effetti centrali: 1) Potenziamiento della narcosi barbiturica (*Shore e Coll.*); 2) Facilitazione del riflesso flessorio nel gatto spinale (*Slater e Coll.*); 3) Catalessia da introduzione endocisternale (*Sacchi e Coll.*).

Sacchi e Giannotti hanno osservato che nel pesce (*Carassius auratus*) l'LSD esercita un'azione sull'iniziativa motrice ben diversa da quella inibente della serotonina, e cioè nel senso di una ipercinesi: detta funzione antagonista ha luogo purchè l'LSD sia somministrata prima della serotonina.

Mariazzi e Hart, con complesse esperienze di elettrofisiologia, giungono alla conclusione che sia l'LSD che la serotonina producono una inibizione sinaptica e che non è dimostrato un antagonismo sul cervello fra le due sostanze.

Recentemente *Delay e Thuillier* hanno dimostrato che l'LSD agisce invece esaltando l'azione della serotonina, se usata con particolare posologia; apparentemente senza azione sulla amino-ossidasi, l'LSD agirebbe sui triptamino-recettori come la nicotina sui gangli: eccitante in una prima fase e poi paralizzante a forte dosi.

Come osservano giustamente *Callieri e Ravetta*, la discordanza dei risultati delle ricerche da noi ricordate (e di altre che, per brevità, tralasciamo) può almeno in parte essere spiegata tenendo presenti la variabilità e l'instabilità delle interrelazioni esistenti fra meccanismi inibitori adrenergici ed eccitanti colinergici: l'equilibrio di questi meccanismi può evidentemente essere turbato da vari

fattori. Sembrerebbe quindi giustificabile chiamare in causa, nell'azione di allucinogeni che diventano inibitori e di inibitori che diventano allucinogeni, l'inibizione centrale sinaptica che, come è noto, subisce l'azione tanto di meccanismi adrenergici che colinergici. Ricerche di *Marazzi* e *Hart* hanno dimostrato infatti che l'LSD, la mescalina, l'adrenalina e ancor più la serotonina hanno qualitativamente la stessa azione inibitoria sinaptica, e possono essere definiti come attivatori della colinesterasi (*Montanari* e *Tonini*).

Preferiamo non addentrarci in una analisi critica delle ipotesi, delle interpretazioni, dei problemi, soprattutto di ordine biochimico, neurofisiologico e farmacologico che i risultati delle numerose ricerche in proposito potrebbero condurre: riteniamo infatti che a tutt'oggi sia assai difficile o aleatorio o azzardato riuscire ad inquadrare in maniera adeguata e soddisfacente i nostri risultati con tutti gli altri a nostra conoscenza. Come scrissero già *Giberti* e *Gregoretti* a proposito dell'attività della clorpromazina e della reserpina nei confronti dell'LSD, riteniamo che non sia tutt'ora possibile conoscere se l'effetto antagonista del BAS sia a prevalente svolgimento periferico o centrale, se un tale antagonismo utilizzi meccanismi competitivi in stretto senso farmacodinamico (v. il concetto di antimetabolita secondo *Woolley* e *Shaw*) o semplicemente utilizzi delle azioni farmacologiche antitetiche sviluppantesi in sedi e livelli diversi e con meccanismi differenti.

Inoltre, della sostanza da noi usata mancano tutt'ora completamente dei dati sulla sua attività sul sistema nervoso centrale, in quanto ne sono note soltanto le azioni a livello dei visceri, sui quali appunto è dimostrata la sua attività antiserotoninica: del resto, a proposito della stessa serotonina, recentemente *G. A. Buscaino*, riportandone i dati sperimentali che la illustrano, mette in rilievo numerose incertezze e contraddizioni circa l'entità della sua importanza nell'eziologia e nella patogenesi delle malattie mentali e della schizofrenia in primo luogo.

Ricorderemo pure, come abbiamo accennato anche all'inizio del nostro lavoro, come fra le numerose sostanze a sicura attività antiserotoninica, ne esistono alcune "indifferenti" nei riguardi di un effetto sullo stato psichico, altre ad azione "eccitante" ed altre ad effetto "sedativo" (il BAS deve comunque essere posto in quest'ultima categoria).

Di fronte a questo comportamento, almeno apparentemente contraddittorio, *Shaw* e *Woolley* hanno recentemente proposto una nuova interpretazione, studiando l'acido lisergico: delle prove fatte

colla stimolazione del cuore isolato della Venus Mercenaria e sull'aumento di pressione nel canale anestetizzato, concludono che l'LSD, se agisce in alcune circostanze come antiserotonina, dimostra per lo più di avere la proprietà di potenziare la serotonina.

Questi Autori interpretano i loro risultati sperimentali supponendo che la serotonina agisca sui vari tessuti per mezzo di diversi ricettori; a seconda della qualità dei ricettori, che varia leggermente da tessuto a tessuto, varierebbe la possibilità degli antimetaboliti a combinarsi con essi.

Partendo dal presupposto che le alterazioni mentali siano legate ad un eccesso di serotonina (come abbiamo visto vi sono però dei dati sperimentali che dimostrerebbero la tesi opposta) *Montezemolo* pensa che si possa spiegare l'azione contraria dei due gruppi di antiserotonine, quelle eccitanti e quelle calmanti, ammettendo che la loro azione competitiva avvenga per il primo gruppo verso la parte distruttiva della serotonina, inibendo non la sostanza in sé ma il suo enzima e favorendo così l'accumulo del metabolita e la sua azione eccitante, mentre il secondo gruppo eserciterebbe la sua competizione verso la parte funzionale positiva della serotonina, annullandola, e riportando perciò alla norma i processi mentali alterati.

Se noi ora cerchiamo di spiegare i risultati ottenuti con il BAS sui malati di mente e la sua attività, almeno in parte, antagonista nei confronti della LSD, tenute presenti le conoscenze finora raggiunte sulla serotonina, sugli antimetaboliti della serotonina e in particolare sull' LSD, rischiamo o di prospettare ipotesi troppo semplicistiche oppure eccessivamente elaborate e complesse, qualora si voglia tentare di ricondurre ad alcune acquisizioni sicuramente accertate una congerie di dati che richiedono tutt'ora una serie di verifiche e di controprove perchè possano assumere un valore scientificamente soddisfacente.

Per quanto riguarda il BAS, oggetto del nostro studio, abbiamo dei dati sulla sua attività antagonista della serotonina al livello di effettori periferici, ma non conosciamo se o fino a qual punto interferisca sulla serotonina cerebrale, o mobilizzandola (con conseguente passaggio dalla forma legata alla forma libera) forma nella quale essa è più facilmente aggredita e distrutta dal suo enzima monoaminoossidasi, oppure che la serotonina liberata sia fisiologicamente più attiva, e che in tale forma essa sia capace di normalizzare l'attività di mediatori chimici o di regolarizzare i

fenomeni di eccitazione e di inibizione del sistema nervoso centrale, o di correggere un eventuale errore metabolico.

In via analogica, anche se ipotetica, ricordiamo come due derivati dell'LSD, strutturalmente assai simili ad essa, il BOL-148 e il MLD-41 (v. sopra) antagonizzano completamente molti effetti della serotonina e, contrariamente all'LSD, non provocano alcun disturbo psichico dimostrando un'azione chiaramente sedativa; così anche il BAS, dimetil-derivato della serotonina, antiserotoninico come l'LSD, antagonizza l'LSD e produce effetti sedativi. Questi dati portano, a nostro parere, a rivedere per lo meno l'ipotesi delle funzioni cerebrali della serotonina basate in gran parte sul fatto che l'LSD sia un potente antagonista della serotonina stessa; il semplice fenomeno di un antagonismo farmacologico fra LSD e serotonina, infatti, non è sufficiente a sostenere l'ipotesi che l'inibizione della serotonina del cervello sia la causa di disturbi psichici.

Infine, riteniamo utile per una migliore comprensione dei risultati delle nostre esperienze, ricordare come gli effetti certamente più appariscenti e di gran lunga più costanti del BAS nei confronti dell'LSD sono stati quelli ottenuti a carico del sistema neurovegetativo: sono noti da numerose esperienze sull'animale e anche sull'uomo (v. bibliografia in *Rothlin* e in *Haley*), gli effetti dell'LSD sul sistema autonomo: midriasi, iperglicemia, piloerezione, ecc.; tali fenomeni sono di natura simpatica e di origine centrale perchè la premedicazione sia con ganglioplegici (esametonio) che con simpaticolitici (hydergina) li inibisce; ma l'LSD provoca pure un'attività parasimpatica determinando salivazione e lacrimazione specie nel cane, con nausea e vomito. Nell'uomo, dosi da 100 gamma o più determinano intense reazioni vegetative di varia natura ed intensità non sempre esattamente controllabili o valutabili.

Pensiamo che il BAS, di cui sono abbastanza noti gli effetti sul sistema vegetativo periferico e di cui presumiamo effetti centrali per la sua documentata azione sedativa e favorevole sui disturbi psichici, di "protezione" sul potenziamento del quadro schizofrenico indotto dall'LSD, agisca forse prevalentemente con un'attività regolatrice o inibitrice su quell'esaltamento dei fenomeni vegetativi provocato dall'LSD, sia sui centri cerebrali che sugli effettori periferici.

A tutt'oggi ci è impossibile sapere se il BAS eserciti un'azione reserpino-simile, possibilità già prospettata da alcuni Autori: anche

se osserviamo degli effetti simili fra le due sostanze, detta ipotesi avrà bisogno di ben più fondate conferme.

Infine, un'ultima considerazione sull'attività del BAS ci è offerta dai seguenti dati: l'LSD (ed altri composti che provocano quadri psicotossici) inibisce le sinapsi cerebrali connesse con il fascio transcalloso; l'LSD e la bufotenina bloccano la trasmissione del nucleo genicolato laterale del gatto; la serotonina ha un identico meccanismo d'azione ed è da 6 a 8 volte più potente dell'LSD (Marazzi e Hart): è possibile che il BAS, in quanto antiserotoninico ad effetto antilisergico, inibisca questi fenomeni appunto per le sue attività competitive.

Abbiamo soltanto accennato a delle ipotesi, che non vogliono nè possono andare al di là di semplici supposizioni: altre se ne potrebbero prospettare, ma non è scopo del nostro lavoro quello di addentrarci in problemi che, allo stato delle nostre conoscenze, mancano tutt'ora di dati per una sufficiente soluzione. Inoltre, riteniamo che, almeno per noi clinici, sia doveroso attenerci alle direttive della descrizione fenomenologica che, anche se non sempre feconda di risultati inoppugnabili e di chiare dimostrazioni, permette tuttavia di conoscere in maniera abbastanza soddisfacente l'attività farmacodinamica di sostanze che interferiscono sulle condizioni psichiche; farmacologi, neurofisiologi, biochimici, anche in base ai dati clinici, potranno illuminarci meglio sui meccanismi di azione, sulle interferenze, sulle attività competitive o sinergiche di questi composti.

RIASSUNTO

L'Autore ha sperimentato un antimetabolita della serotonina, il BAS, sia su dei soggetti normali che con disturbi psichici, rilevandone l'attività sedativa, antiansia ed alcuni effetti favorevoli su dei disturbi processuali schizofrenici. Questi rilievi sono stati confermati dall'azione antagonista del BAS nei confronti del quadro psicotossico provocato dalla LSD-25: in particolare l'Autore ha osservato un'attività competitiva di fronte ai disturbi vegetativi, alle reazioni ansiose, ai turbamenti cenestesici, ai fenomeni subconfusionali postlisergerici; inoltre il BAS impedisce il potenziamento del quadro psicopatologico schizofrenico provocato dall'LSD-25.

L'Autore illustra i risultati e il significato di queste ricerche inquadrando colle attuali conoscenze relative alla serotonina e ai suoi numerosi antimetaboliti, in particolare al BAS e alla LSD-25, della quale vengono ricordati gli antagonismi psicofarmacologici finora noti.

Viene riaffermato il valore della descrizione fenomenologica che per-

mette di valutare, almeno da un punto di vista clinico, l'attività di farmaci psicotropi, le cui conoscenze farmacologiche, neurofisiologiche e biochimiche sono tutt'ora lontane da una precisazione scientificamente soddisfacente; per quanto si riferisce al BAS, le esperienze cliniche lasciano presupporre un'attività farmacodinamica di indubbio significato sia dottrinale che pratico.

SUMMARY

The A. has chosen both normal volunteers and psychotic patients for an experimental study on BAS, an antagonist of serotonin, showing its sedative action in anxiety and some favorable effects in schizophrenia. These data were confirmed with the antagonistic action of BAS in the psychotic effects of LSD-25: in autonomic effects, anxious reactions, cenessthetic troubles, sub-confusional post-lysergic phenomena, the antagonistic effects of BAS are very remarkable; moreover BAS has a clearly antagonizing influence in the psychopathological schizophrenic state produced by LSD-25.

The A. considers the relation of the results and the signification of this experimental study to the general problem concerning serotonin and its antagonists, especially BAS and LSD-25, whose psychopharmacological antagonisms as yet known are mentioned.

The importance of a phenomenological description is affirmed, in order to value, at least clinically, the activity of psychotropic drugs whose pharmacological neurophysiological and biochemical knowledge is not yet scientifically specified.

Clinical investigations about BAS suggest a pharmacodynamic activity whose importance both in science and in practice is indiscussed.

BIBLIOGRAFIA

- ABRAMSON H. A., SKLAROFKY B., BARON M. O., FREMONT-SMITH N. — Lysergic Acid Diethylamide antagonists. — *Arch. Neur. Psych.*, 77, 439, 1957 e 79, 201, 1958.
- AGNEW N., HOFFER A. — Nicotinic Acid Modified Lysergic Acid Diethylamide Psychosis. — *J. Ment. Sci.*, 101, 12, 1955.
- ALBRECHT P., VINCHER M. B., BITTNER J. J. — Citati da LABET.
- BELSANTI R. — Nuove ricerche in Psichiatria sperimentale con la dietilamide dell'acido lisergico. — *Acta Neurol.*, 10, 460, 1955.
- BENDITT E. P., ROWLEY D. A. — Antagonism of 5-Hydroxytryptamine by Chlorpromazine. — *Science*, 123, 24, 1956.
- BONAMINI F., GARELLO G. — Citati da BUSCAINO.
- BONIVENTO M., DONINI G. — Esperienze sull'antagonismo tra un nuovo tranquillizzante: l'Azaciclono e l'LSD-25. — *Lav. Neuropsich.*, 20, 283, 1957.

- BRODIE B. B. e Coll. — Serotonin — Releasing Activity Limited to Rauwolfia alkaloids with tranquillizing action. — *Science*, 123, 992, 1956.
- BUSCAINO G. A. — Ha effettivamente importanza la 5-idrossitriptamina sull'equilibrio psichico umano e sull'insorgenza delle malattie mentali? — *Acta Neurol.*, 4, 592, 1957.
- BUSCH A. H., JOHNSON W. C. — LSD-25 as an aid in Psychotherapy. — *Dis. Nerv. System.*, 11, 241, 1950.
- CALLIERI B., RAVETTA M. — Esperienze psicopatologiche sull'azione combinata della mono e della dietilamide dell'acido lisergico. — *Riv. Sper. Freniatria*, 81, 267, 1957.
- CASENTINI S., GALLI G. — Serotonina, antiserotonina e motilità gastrica. — *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 12, 1640, 1956.
- CERLETTI A., ROTHLIN E. — Role of 5-Hydroxytryptamine in mental diseases and its antagonism to lysergic acid derivatives. — *Nature*, 176, 785, 1955.
- COSTA E., RINALDI F., HIMWICH H. E. — Some relationships between tranquillisation, indolalkylamines and brain structure. — *Psychotropic Drugs* — Elsevier ed. — 1957 — pg. 21.
- DELAY J., THUILLIER J. — Psychiatrie expérimentale et Psychopharmacologie. — *Sem. Hôp. Paris*, 32, 3187, 1956.
- DENBER H. C., MERLIS S. — A note on some therapeutic implications of the mescaline induced state. — *Psych. Quart.*, 28, 635, 1954.
- DESHON H. J., RINKEL M., SOLOMON H. C. — Mental changes experimentally produced by LSD. — *Psychiatr. Quart.*, 26, 33, 1952.
- ERSPAMER V. — Rapporti tra enteramina gastro-intestinale ed ematica ed esteramina encefalica. — *Psychotropic Drugs* — Elsevier Ed. — 1957, pg. 414.
- FABING H. D. — Frenquel, a blocking agent against experimental LSD-25 and Mescaline psychoses. — *Neurology*, 5, 319, 1955.
- FABING H. D. — A new agent against LSD-25 psychoses. — *Science*, 121, 208, 1955.
- FAZIO C., SACCHI U. — Catalessia sperimentale da sostanze introdotte negli spazi subaracnoidi e nei ventricoli. — *Psychotropic Drugs* — Elsevier ed., 1957, pg. 104.
- FELDBERG W., SHERWOOD S. L. — Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat. — *J. Physiol.*, 123, 148, 1957.
- FINGL E., GADDUM J. H. — Citati da WOOLLEY e SHAW.
- FORRER G. R., GOLDNER R. D. — Experimental physiological studies with LSD-25. — *Arch. Neur. Psych.*, 65, 581, 1951.
- GADDUM J. H. — Antagonism between LSD and 5-Hydroxytryptamine. — *J. Physiol.*, 121, 15, 1953.
- GADDUM J. H. — Drugs antagonistic to 5-Hydroxytryptamine. Ciba Foundation Symposium Hypertension. — Little Brown, Boston, 1954, pag. 75.
- GALLINI R., CRESCI E. — Il BAS nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. — *La Settimana Medica*, 45, 405, 1957.
- GARELLO L., DOLCE G. — Citati da BUSCAINO.

- GIBERTI F., GREGORETTI L. — Prime esperienze di antagonismo psicofarmacologico. Psicosi sperimentale da LSD e trattamento con cloropromazina e reserpina. — *Sistema Nervoso*, 4, 301, 1955.
- HALEY T. J. — Pharmacological actions from intracerebral drug injections. — *Psychotropic Drugs* — Elsevier ed., 1957, pg. 313.
- HESS — Citato da SUTTER e PELICIER.
- HIMWICH H. — Prospects in Psychopharmacology. — *J. Nerv. Ment. Dis.*, 122, 413, 1956.
- HOCH P. H., CATTELL J. P., PENNES H. H. — Effect of mescaline and lysergic acid. — *Am. J. Psychiat.*, 108, 8, 579, 1952.
- HOLLANDER W., MICHELSON A. L., WILKINS R. W. — Citati da WOOLLEY e SHAW.
- ISBELL H., LOGAN C. R. — Studies on LSD 25. — *Arch. Neur. Psych.*, 77, 350, 1957.
- LABET R. — La serotonine — *Enc. Méd.Chir.-Psychiatrie*, vol. I, 1957.
- MARAZZI S. A., HART E. R. — Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. — *Science*, 121, 365, 1955.
- MARAZZI A. S., HART E. R. — The possible role of inhibition at adrenergic synapses in the mechanism of hallucinogenic and related drug actions. — *J. Nerv. e Ment. Dis.*, 122, 453, 1956.
- MAYER-GROSS W. e Coll. — Further observations on the effects of LSD-25. — *J. Ment. Science*, 99, 804, 1953.
- MINTZ D., WALASZEK E. J. — Citati da LABET.
- MONTANARI C., TONINI G. — Azione della 5-idrossitriptamina sul sistema nervoso centrale: suo impiego in psichiatria sperimentale. — *Riv. Sper. Freniatr.*, 79, 465, 1955.
- MONTEZEMOLO R. — Su un antimetabolita della serotonina: l'1-Benzil-2,5 dimetil serotonina (BAS) — *Rassegna Clinica, Terapia e Scienze Affini*, 55, 4, 1956.
- MURELLI B., VALSECCHI A., VALZELLI L. — Sulle attività del BAS su alcuni organi isolati e sulla diuresi. — *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 23, 359, 1957.
- MURELLI B., VALSECCHI A. e VALZELLI L. — Alcune attività del BAS sul sistema nervoso centrale. — *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 23, 863, 1957.
- PERRAULT M., CLAVEL B. — Actualité de la serotonine. — *Sem. Hôp. Paris*, 12, 391, 1956.
- PLETSCHER A., SHOORE P. A., BRODIE B. B. — Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. — *Science*, 122, 374, 1955.
- POLONI A. — Serotonina e schizofrenia. Rilievi sperimentali in favore dell'ipotesi di una tossicosi da 5-idrossitriptamina della schizofrenia. — *Il Cervello*, 31, 231, 1955.
- POLONI A. — Serotonina e schizofrenia. Osservazioni sulle interferenze tra l'azione della serotonina e della LSD-25, mescalina e bulbo-capnina nell'uomo e nell'animale. — *Il Cervello*, 31, 271, 1955.
- PURPURA D. P. — Citato da BUSCAINO.

- RINALDI F., RUDY L. H., HIMWICH H. E. — The use of Frenquel in the treatment of disturbed patients with psychoses of long duration. — *Am. J. Psychiat.*, 112, 342, 1955.
- RINALDI F., HIMWICH H. E. — Frenquel corrects certain cerebral electrographic changes. — *Science*, 121, 198, 1955.
- ROTHLIN E. — Pharmacology of LSD and some of its related compounds. — *J. Pharmacy a. Pharmacology*, 9, 567, 1957.
- ROTHLIN E. — Pharmacology of LSD and some of its related compounds. — *Psychotropic Drugs* — Elsevier ed., 1957, pg. 36.
- SACCHI U., GIANNOTTI G. — Antagonismo tra LSD e 5-HT su l'iniziativa motrice del pesce (*Carassius auratus*). — *Bol. Soc. It. Biol. Sper.*, 3, 177, 1956.
- SACCHI U., BONAMINI F., GARELLO L., DOLCE G. — Studio dell'azione catalettizzante della 5-HT per introduzione nel sistema ventricolare del cane. — *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 3, 179, 1956.
- SANDISON R. A., SPENCER A. M., WHITELAW J. D. — The therapeutic value of LSD in mental illness. — *J. Ment. Sci.*, 100, 491, 1954.
- SANGUINETI I., ZAPPAROLI G. C., LARICCHIA R. — Studio clinico-biologico delle reazioni indotte dal solfato di mescalina e dall'acido lisergico in malati di mente. — *Riv. Sper. Freniatr.*, 80, 887, 1956.
- SCHUELER F. W. — The effect of succinate in mescaline hallucination. — *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 1297, 1948.
- SCHWARZ B. e Coll. — Behavioral and E.E.G. effects of hallucinogenic drugs. — *Arch. Neur. Psychiat.*, 75, 83, 1956.
- SHAW E., WOOLLEY D. W. — Citati da MONTEZEMOLO.
- SHORE P. A. e Coll. — Interaction of serotonin and LSD in the central nervous system. — *Experientia*, 11, 282, 1955.
- SJOERDSMA A. e Coll. — Metabolism of serotonin by monoamine oxidase. — *Proc. Soc. Expe. Biol. Med.*, 89, 36, 1955.
- SJOERDSMA A., KORNETSKY C., EVARTS E. V. — LSD in patients with excess serotonin. — *Arch. Neur. Psychiat.*, 75, 488, 1956.
- SLATER A. e Coll. — Citati da TONINI e BARBOLINI in "Considerazioni sul meccanismo d'azione dell'LSD". — *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1, 25, 1956.
- SMORTO G., CORRAO F., PAGANO M. — Sulle modificazioni psicopatologiche indotte dall'LSD-25 — *Il Pisani*, 69, 1, 1955.
- STEVENSON J., SANCHEZ A. J. — The antidotal action of sodium succinate in the mescaline psychosis. — *Am. J. Psychiat.*, 114, 328, 1957.
- SUTTER J. M., PELICIER Y. — Les substances hallucinogènes. — *Enc. Med. Chir.-Psychiatrie*, vol. II, 1957.
- SYERMEK A. — Citato da SUTTER e PELICIER.
- TAYLOR R. D., PAGE J. H., CORCORAN A. G. — A hormonal, neurogenic vasopressor mechanism. — *Arch. Int. Med.*, 83, 1, 1957.
- TONINI G. — Particolari aspetti delle azioni centrali delle ammidi del-

l'acido lisergico e della 5-idrossitriptamina. — *Bol. Soc. It. Biol. Sper.*, 31, 768, 1955.

WELSCH M. — Citato da LABET.

WIKLER A. — Mechanism of action of drugs that modify personality function. — *Am. J. Psychiat.*, 108, 590, 1951-1952.

WILKINS R. W. — Serotonin, antiserotonins and hypertension. — *New Eng. J. Med.*, 255, 115, 1956.

WOOLLEY W. — A study of antimetabolites. — Wiley ed. — N. Y., 1952.

WOOLLEY D. W. — Serotonin in mental Disorders — Hormones, Brain function and Behavior — N. Y. Acad. Press, 1957.

WOOLLEY D. W., SHAW E. — Some neurophysiological aspects of serotonin. — *Brit. Med. J.*, 2, 122, 1954.

WOOLLEY D. W., SHAW E. — Antimetabolites of serotonin. — *J. Biol. Chem.*, 203, 69, 1953.

WOOLLEY D. W., SHAW E. — A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. — *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 40, 228, 1954.

WOOLLEY D. W., SHAW E. — Antiserotonins in hypertension and the Antimetabolite Approach to chemotherapy. — *Science*, 124, 34, 1956.