

Lav. neuropsichiatr., Roma
18, 491 (1956).

LSD 376

OSPEDALE PSICHIATRICO PROVINCIALE DI CAGLIARI
Direttore Prof. D. DE CARO

MODIFICAZIONI ELETTROENCEFALOGRAFICHE
PROVOCATE DALLA DIETILAMIDE
DELL'ACIDO LISERGICO (L. S. D.) NELL'UOMO
DURANTE IL SONNO ANESTETICO
(Effetti della L. S. D. associata al Somnifen e al Largactil)

Prof. DIEGO DE CARO

Una serie ormai notevole di ricerche, nel campo clinico e biologico, ha messo in evidenza come anche la dietilamide dell'acido lisergico (L. S. D.), con discreta analogia a quanto è stato dimostrato con altre sostanze organiche basiche di tipo aminico come la bulbocapnina e la mescalina, provoca nell'uomo manifestazioni biochimiche, neurologiche, vegetative e psichiche che, secondo alcuni, giungono ad essere chiaramente sovrapponibili ai quadri della schizofrenia umana. In verità, su questa azione « schizogena » della L. S. D. le opinioni sono alquanto contrastanti. Infatti, mentre un gruppo di AA. (Stoll, Condrau, Becker, Forrer e Goldner, Weyl, Fischer, Georgi e Weber, Rinkel ed altri, e, in Italia, De Giacomo e Belsanti) ha osservato manifestazioni psicopatologiche — allucinazioni, modificazioni della personalità, quadri catatonici, ecc. — di tale entità da fare attribuire a questa sostanza la vera qualità di « schizogena » nel senso di V. M. Buscaino, all'opposto altri AA. ritengono i disturbi percettivi e psicosensoriali provocati dalla L. S. D. non essere affatto assimilabili ai prodotti di un processo schizofrenico. In questo senso si sono espressi (1953) Gamna, Villata e Bonfante, che hanno riferito su autoesperienze. Recentemente anche Callieri e Rivolta (1955) che hanno eseguito un lungo studio su 14 soggetti trattati con L. S. D., concludevano che fra la sindrome indotta dall'acido lisergico e la sintomatologia schizofrenica esistono differenze essenziali « non solo di grado ma di modo ».

Parimenti Gastaut ed altri (1953) hanno osservato in seguito a somministrazione di L. S. D. un comportamento psi-

chico più simile al distimico maniaco-depressivo che a quello schizofrenico. Poichè, in ogni caso, fra le manifestazioni prodotte dalla L. S. D. sembrano più evidenti e costanti i disturbi a carico della sfera psicosensoriale — alterazione nella percezione della forma e dello spazio, illusioni di movimento, fenomeni di audizione colorata, visione di quadri plastici, chiare allucinazioni psicosensoriali, ecc. — appare di evidente interesse esaminare dal punto di vista della EEG i soggetti sotto l'azione della L. S. D., essendo notoriamente l'attività elettrica corticale molto sensibile alle modificazioni che avvengono appunto nella sfera psicosensoriale.

I dati forniti dalla letteratura su questo argomento sono tuttavia molto scarsi e non del tutto concordanti, a parte il fatto che alcuni di essi sono poco utilizzabili per un termine di paragone con i fenomeni dell'uomo, per essere dedotti da esperimenti su animali trattati generalmente con dosi altissime e tossiche della sostanza. È bene comunque ricordare che fra le qualità più sorprendenti di questa sostanza si è osservato che essa agisce in quantità straordinariamente minime: mentre per provocare una sindrome catatonica nell'uomo occorrono 100.000 gamma di bulbo-capnina e 600.000 gamma di mescalina, sarebbero sufficienti 20-30 gamma di L. S. D. per produrre modificazioni psichiche già rilevabili, ed 80-400 gamma (De Giacomo, Belsanti) per ottenere manifestazioni catatoniche.

Delay, Lhermitte e Verdaux nei conigli trattati con L. S. D. per via endovenosa nella dose da 10 a 40 gamma pro Kg. hanno rilevato nell'EEG un appiattimento progressivo del tracciato; alla dose di 40 gamma l'attività elettrica è tanto ridotta da non poter essere più rilevata con le amplificazioni usate in precedenza. Queste modificazioni dell'attività elettrica corticale, evidenti in tutte le derivazioni, compaiono progressivamente dopo 1' dalla iniezione e persistono per circa 1h dopo l'iniezione; la somministrazione in dosi massive di 300-600 gamma non provoca alcuna nuova modificazione, e così pure la somministrazione endorachidea. La fotostimolazione intermittente non modifica l'appiattimento del tracciato. Inoltre mentre i narcotici non barbiturici (uretano, cloralo) non modificano il tracciato appiattito, come pure le sostanze vasodilatatrici (acido nicotinico, alcool, cloridrato di benzilimidazolina) invece i barbiturici e la acetilcolina producono immediatamente il ritorno dei ritmi preesistenti all'introduzione della sostanza.

Più recenti e più vaste sono le ricerche sulle alterazioni dell'EEG eseguite da Buscaino G. A. e Frongia sui cani nel corso dell'intossicazione sperimentale acuta e cronica da L.S.D. Questi AA. hanno osservato che nell'intossicazione acuta (1 mgr. — 1000 gamma di L.S.D. endoven.) si ha subito dopo l'iniezione una maggior evidenza del ritmo « alfa », ma subito dopo l'animale entra in agitazione, ed i tracciati presentano artefatti che ne rendono difficile la lettura. Con 10 mgr. endovena il tracciato presenta subito onde altissime e molto rapide la cui origine centrale è però dubbia; assieme è rilevabile una attività più lenta, 3,5 c.s. in tutte le derivazioni, di grande voltaggio. Dopo circa 2', l'attività rapida diminuisce di voltaggio, mentre continua a dominare in maniera chiara e persistente il ritmo di 3,5 c.s. Dopo circa 10' è presente ancora una attività rapida a basso voltaggio, per comparire poi in cicli isolati di 8-10 onde. Infine tendono a ricomparire, sebbene poco chiaramente, ritmi di tipo « alfa » avviandosi il tracciato a riacquistare le caratteristiche precedenti all'iniezione. Nella intossicazione cronica (100-200 gamma al giorno, per 90 giorni; complessivi 15.300 gamma) si osserva alla fine del trattamento che l'attività « alfa » è assai poco evidente, e si nota la comparsa di frequenze rapide (25 c.s. a bassissimo voltaggio, cosicchè il tracciato risulta in genere assai appiattito. Non si notano più treni regolari di onde ampie.

A parte dunque i reperti EEG ottenuti negli esperimenti sugli animali, più indicativi sebbene molto scarsi sono i risultati ottenuti nella somministrazione della L. S. D. in soggetti umani. De Shon, Rinkel, Solomon (1952) in 15 adulti normali (volontari) trattati con dosi da 20 a 90 gamma di sostanza osservarono durante l'acme della intossicazione — che viene raggiunto in 1-5 ore, e che coincide con la comparsa della sintomatologia nettamente schizofrenica — un netto aumento di frequenza del ritmo « alfa » di 1-3 c.s. In un caso fu osservata la diminuzione di frequenza di 2 c.s. Successivamente Rinkel, De Shon, Hyde e Solomon (1952), trattando soggetti sani e malati sempre alla dose di 1 gamma Kg. hanno rilevato solo una lievissima modificazione del ritmo « alfa », che è apparso più frequente.

Più recentemente Gastaut, Ferrer, Castells ed altri (1953) somministrando per via orale in soggetti normali da 40 a 60 gamma di L. S. D. notarono un comportamento psichico simile più al distimico maniaco-depressivo che a quello schizofrenico. Dal punto di vista EEG riscontrarono l'aumento di frequenza del ritmo « alfa »: a volte questo appariva meno ampio e meno

continuo; inoltre si notò una maggiore ampiezza del ritmo « beta » centrale. Questi fenomeni furono interpretati dagli AA. come l'espressione di una ipereccitabilità dei neuroni, quindi di un aumento dell'attività percettiva e della « più facile trasformazione delle idee in azione ».

All'opposto di questi reperti positivi, in alcune autoesperienze eseguite recentemente con L. S. D. da Gamna ed altri (1953) il tracciato EEG eseguito in un caso non mostrò modificazioni di alcun genere. Parimenti, nei 6 soggetti studiati da Forrer e Goldner alla dose di 2 gamma/Kg non furono rilevate modificazioni elettroencefalografiche.

Sembra superfluo rilevare la scarsa concordanza dei dati che risultano dalle esperienze riportate, che fra l'altro sono quanto mai scarse; ma l'innegabile interesse che offre lo studio di questa sostanza, sia dal punto di vista clinico che da quello biologico ed EEG, mi ha indotto ad intraprendere una serie di ricerche sistematiche su soggetti normali e psicotici, trattati con L. S. D. associando pure altre sostanze, allo scopo di esaminare comparativamente i risultati ottenuti sia nell'esame clinico e psicopatologico, sia nel rilievo dei potenziali elettrici corticali.

In una prima serie di ricerche elettroencefalografiche (*) che ho eseguito su cinque soggetti ai quali venne somministrata la L. S. D. ho potuto osservare come questa sostanza riduceva prontamente e quindi aboliva del tutto il ritmo « alfa », evocando un ritmo della frequenza attorno ai 20-25 c/s, a basso potenziale, che poteva essere classificato senz'altro come ritmo « beta ». Appariva peraltro chiaro che la L. S. D. evocava potenziali corticali del tutto simili a quelli che si hanno nelle condizioni di attività sensoriale, come per es. durante la reazione di arresto: potenziali desincronizzati, come se sulla corteccia venissero registrati gli stimoli attivatori provenienti dal sistema reticolare a proiezione diffusa.

E poichè la L. S. D. sembrava attivare, in ultima analisi, quella « arousal reaction » che, secondo le ricerche prima di Magoun e poi di Moruzzi, Morrison e Dempsey, è alla base del

(*) v. comunicazione alla Vª Riunione della Sez. Sarda della Soc. Italiana di Neurologia; Cagliari 8-5-1955 (pubblicaz. su « Acta Neurol. »).

meccanismo della veglia attraverso la stimolazione del sistema sensoriale aspecifico, mi è sembrato importante, continuando in questa serie di ricerche di EEG, controllare l'azione della L. S. D. durante il sonno, nella fase del risveglio ed in quella dell'addormentamento, in rapporto all'azione del largactil e del somnifen.

ESPERIMENTI E RISULTATI

Gli esperimenti sono stati eseguiti su 9 soggetti, esaminati in numerose sedute e per registrazioni talora lunghissime: le difficoltà di queste indagini e la necessità di avere a disposizione soggetti particolarmente adatti costringono a limitare le esperienze ad un numero ridotto di individui.

Per le registrazioni EEG mi sono servito, come al solito, dell'apparecchio Alvar-Reega a sei canali dell'O. I. di Cagliari. Come nelle precedenti esperienze, trattandosi di registrazioni di lunga durata durante le quali i soggetti devono rimanere nelle condizioni più comode possibili, ho sostituito il casco a bottoni con elettrodi d'argento, fissati al cuoio capelluto con la pasta alla bentonite secondo la formula di Gibbs e Gibbs, e quindi ricoperti con collodio.

1) Effetti della L. S. D. su soggetti addormentati con somnifen e largactil.

Sono stati esaminati tre soggetti. Il sonno è stato provocato con una iniezione endom. di somnifen (cc. 2,2) seguita più tardi da una iniezione endov. di largactil (mgr. 50, in 18 cc. di sol. fisiol.). La reazione di risveglio è stata provocata con L. S. D., in differente dosaggio, però con la precauzione di infiggere l'ago nella coscia quando il soggetto era del tutto sveglio (contemporaneamente all'iniezione di somnifen; v. Tabella n. 1).

CASO N. 1.

B. Assunta, a. 17; psiconevrosi. È stata a lungo curata con il largactil, giungendo talora al sonno. Il tracciato EEG del soggetto, fuori di ogni trattamento, è riportato alla fig. 1. Si osserva in esso un ritmo fonda-

mentale « alfa » molto chiaro, costituito da treni di onde della frequenza di 10 c/s, della ampiezza di 30-50 microV, che si susseguono ininterrottamente. Il ritmo fondamentale « alfa », molto pronunciato nelle due derivazioni occipitali, è pure presente nelle altre derivazioni.

In questo soggetto, come è stato dimostrato nelle esperienze riferite

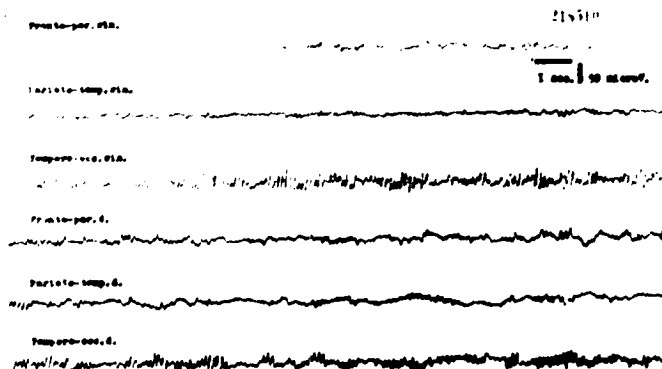


Fig. 1 — Caso n. 1. Tracciato base, prima di ogni trattamento. Ritmo dominante « alfa » di forma regolare a 10 c/s, piuttosto ampio specie nelle derivazioni posteriori.

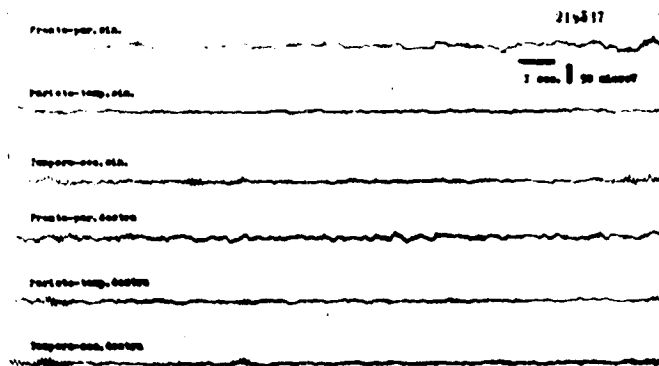


Fig. 2 — Caso n. 1, dopo due iniezioni endom. di 100 gamma ciascuna di L. S. D.; registr. effettuata dopo 1 h dalla seconda iniezione. Il ritmo « alfa », evidentissimo nel tracciato base, scompare per lunghissimi tratti, come nella reazione d'arresto. Registrazione sempre ad occhi chiusi, senza altri stimoli.

nella citata comunicazione, l'iniezione di 100 gamma di L. S. D. produceva la pronta scomparsa del ritmo « alfa » che veniva sostituito, anche nelle derivazioni occipitali, da un ritmo più frequente, attorno ai 25-30 c/s, di modestissima ampiezza, con tutti i caratteri del ritmo « beta » (figg. 1-2).

Per provocare nel soggetto prontamente uno stato di sonno il più possibile simile a quello naturale, si è usato il sonnifen assieme al largactil. Esattamente alle 16 si è praticata una iniezione endom. di sonnifen (2,2 cc.), e contemporaneamente si è infisso un ago nella coscia; dopo 60' si è praticata un'iniezione endovenosa di largactil (50 mgr.). La mala-

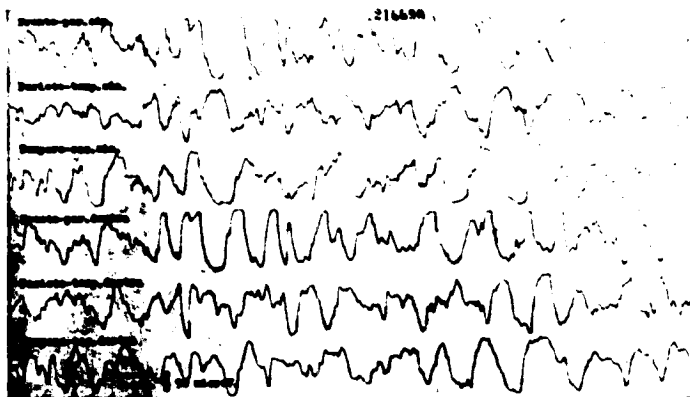


Fig. 3 — Caso n. 1. Registrazione dopo sonnifen e largactil, a distanza di 2 ore. Onde lentissime in tutte le derivazioni, voltaggio fino a 200 microV; soggetto profondamente addormentato.

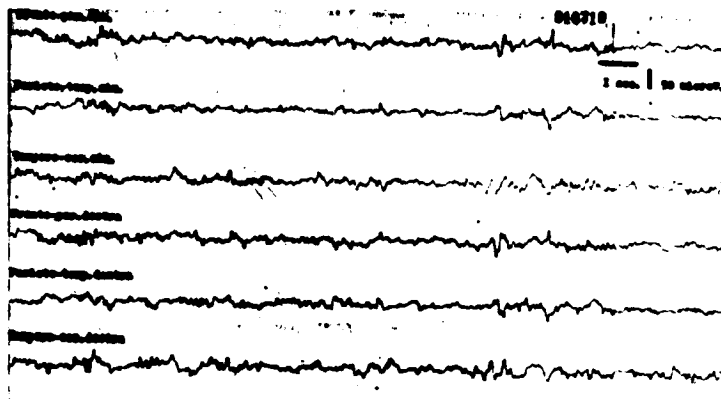


Fig. 4 — Caso n. 1. Stessa registrazione dopo 45' dall'iniezione di 50 gamma di L. S. D. Il soggetto è sempre addormentato ma il tracciato non ha caratteristiche del sonno profondo. « Spindles » a 14 c/s miste con onde irregolari e lente, di ampiezza notevolmente ridotta.

ta si assopisce rapidamente ed il tracciato, dopo un primo periodo di attività ad elevato voltaggio probabilmente dovuta al barbiturico, presenta subito i caratteristici potenziali di sonno leggero, e poi di sonno sempre più profondo. Alle 18,30 il tracciato EEG ha le inconfondibili caratteri-

atiche del sonno molto profondo (fig. 3), con onde di grande ampiezza e lentissime (1-2 c/s); anche clinicamente il soggetto è profondamente addormentato e non risponde ai comuni stimoli. Alle 18,45 vengono iniettati nell'ago già pronto 50 gamma di L.S.D.; il soggetto non si sveglia, nè mostra segni di attenuazione dello stato di incoscienza. Il tracciato da sonno profondo continua per circa 45' sempre con onde di ampiezza di

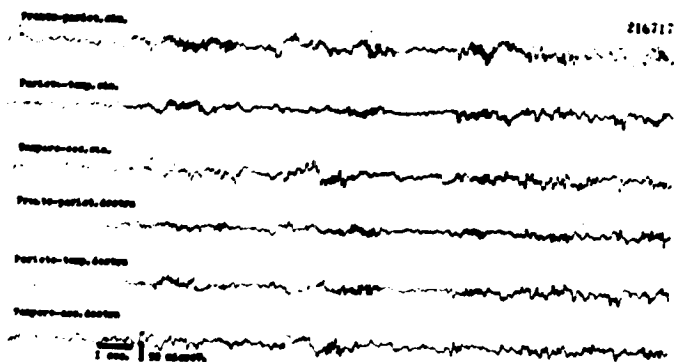


Fig. 5 - Caso n. 1. Registrations della fig. precedente, dopo pochi minuti. Tracciato da risveglio; frequenti «spindles» in tutte le derivazioni; sequenze di onde a 10 c/s; ulteriore riduzione dei potenziali da sonno. Il soggetto è ancora addormentato.

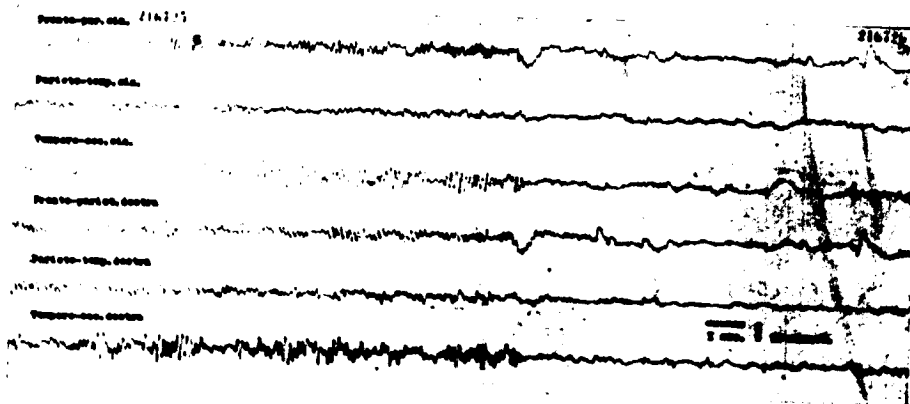


Fig. 6 - Caso n. 1. Risveglio completo dopo 55' dall'iniezione di L.S.D. Il tracciato è preso alcuni secondi dopo il precedente della fig. 5. Si osserva il pronto ritorno del ritmo «alfa» persistente, e la tipica reazione di arresto.

circa 200 microV, frequenza 1-2 c/s; alle 19,45, cioè dopo 1h circa dall'iniezione della L.S.D. si modifica rapidamente (figg. 4,5,6).

Il ritmo lento da sonno profondo è sostituito da un ritmo fondamentale più rapido (8-10 c/s con potenziali di 20-50 microV; sono evidenti «spindles» isolate di 12-14 c/s. Poco dopo (fig. 5), continuando il sog-

getto a dormire, compaiono tipici complessi di risveglio costituiti da un'onda rapida seguita da una seconda onda molto ampia e a volte difasica; gli «spindles» si fanno più frequenti. Dopo 1h dall'iniezione di L. S. D. il soggetto si sveglia spontaneamente e presenta subito uno stato di piena vigilanza. Il tracciato EEG presenta immediatamente i caratteri del ritmo di base, con un ritmo «alfa» ampio e regolare; la reazione di arresto è tipica e pronta (fig. 6).

CASO N. 2.

C. Maria, a. 30. Schizofrenica curata a lungo con E. S. e Shock insulinico; in periodo di notevole remissione; non ha praticato mai cure di sonno.

Anche in questo soggetto, in precedenti esperienze, l'acido lisergico produceva una desincronizzazione rapida del ritmo «alfa». Nel soggetto si è iniettato il sonnifen (2,2 cc) alle 16,15 ed il largactil alle 17 (50 mgr.,

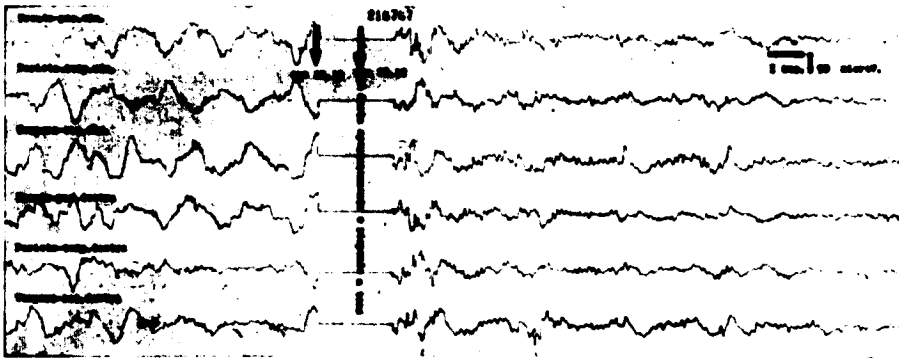


Fig. 7 — Caso n. 2. Registrazione dopo sonnifen e largactil, sonno alle ore 19, iniezione di 100 gamma di L. S. alla 20. Sonno profondo fino alle 20,30; quindi rapido risveglio spontaneo in 2 minuti, con un pronto ripristino a ritmo a 10 cis pressistente.

endov.); contemporaneamente si è infisso un ago nella coscia, che è rimasto coperto con garza sterile senza il minimo fastidio per il soggetto.

Dopo circa 30' compare già un ritmo lento, con onde irregolari della frequenza da 4-5 c/s, potenziali fra 50 e 100 microV. Alle ore 19, cioè dopo due ore dal sonnifen, il soggetto dorme profondamente, ed il tracciato presenta gli inequivocabili ritmi da sonno profondo. Alle ore 20 vengono iniettati con ogni cautela 100 gamma di L. S. D. nell'ago già preparato che si lascia in sito: non si ha la minima reazione del soggetto che continua a dormire, ed il tracciato presenta, anche 15' dopo, più accentuati i segni del sonno profondo: onde lentissime, potenziali di circa 200 microV.

Alle ore 20,32 il soggetto si desta improvvisamente e subito si presenta vigile: sorride e dice che si sente benissimo. Il tracciato si modifica contemporaneamente: i potenziali diminuiscono, si osservano dei complessi tipici da risveglio, alcune «spindles» a 14 c/s; rapidamente compare il ritmo «alfa» di base (fig. 7).

Il comportamento EEG osservato nella malata C. M. si è ripetuto negli identici termini in una successiva esperienza.

Caso N. 2.

Po. M. B., a. 23; schizofrenia in fase di remissione; non ha mai praticato cure di sonno.

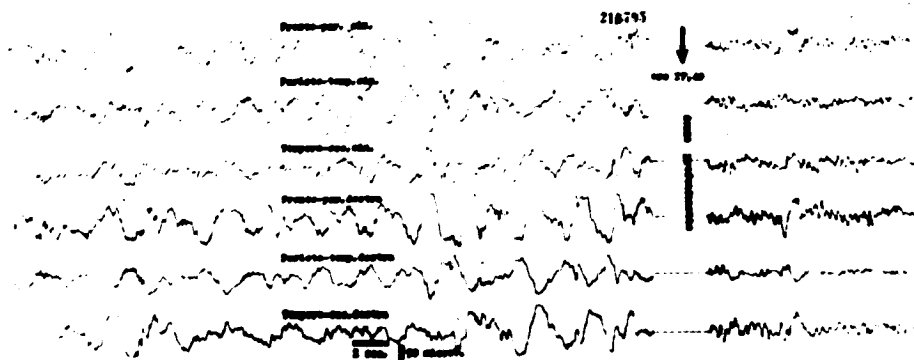


Fig. 8 - Caso n. 2. Tipici ritmi da sonno profondo da somnifen - largactil, iniettati alle ore 16 e alle 16,45. Alle 17,35 si iniettano 50 gamma di L. S. D. (ago già infuso); il soggetto continua a dormire, ma il tracciato si modifica in pochi minuti.

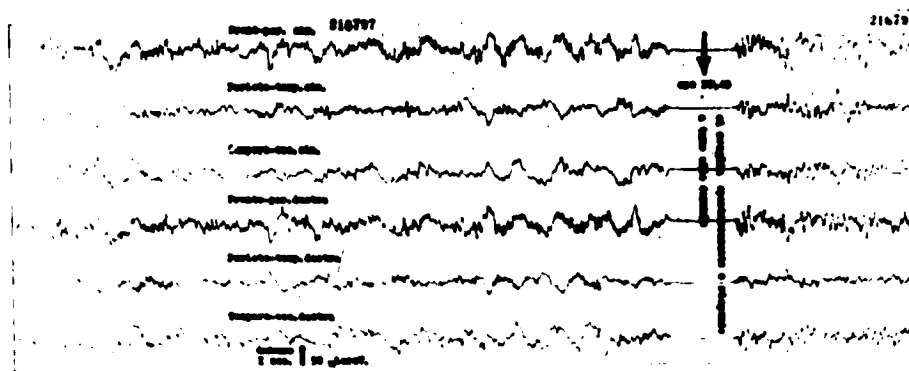


Fig. 9 - Caso n. 2, continuazione del tracciato precedente. In 9', scomparsa delle onde lente ad alto voltaggio; comparsa di onde lente irregolari, onde rapide seguite da onde ampie defasiche. Dopo 14' dall'iniezione di L. S. D. il soggetto si risveglia spontaneamente.

Anche in questo soggetto si pratica una iniezione endomuscolare di somnifen (cc. 2,2) alle ore 16; alle 16,45 si pratica una iniezione endovenosa di largactil (50 mgr.); contemporaneamente si infolge un ago nella natica, per la successiva iniezione durante il sonno. Dopo un breve periodo

di eccitamento, il soggetto è preso da improvvisa sonnolenza dopo solo 15' e alle 17,10 comincia a dormire. Il tracciato EEG segue fedelmente la trasformazione dello stato di vigilanza del soggetto. All'inizio del sonno si osserva un aumento generale dei potenziali con una prevalenza di onde ad alto voltaggio, attorno a 100-150 microV, e con frequenza di 5-6 c/s; ma rapidamente la frequenza del ritmo fondamentale diminuisce e alle 17,30 si instaura un tipico ritmo da sonno profondo costituito, come di consueto, da onde molto ampie e lentissime (1-2 c/s, potenziali di 200 microV), sulle quali compaiono sovrapposti periodicamente gruppi di onde più rapide e di minore voltaggio (fig. 8).

Alle 17,35 viene praticata attraverso l'ago già infisso un'iniezione di 50 gamma di L. S. D., il soggetto continua a dormire profondamente, ed anche il tracciato presenta sempre le stesse caratteristiche del sonno profondo, che sembrano, se mai, più accentuate. Dopo 5 minuti dalla iniezione, esattamente alle 17,40, pur continuando la malata a dormire in apparenza profondamente, il tracciato si modifica radicalmente. Scompaiono i ritmi lentissimi ed ampi del sonno profondo e si osserva la comparsa di onde lente irregolari e di onde rapide seguite da un'onda ampia difasica.

Dopo 2', alle 17,42, la malata apre gli occhi senza il minimo stimolo, emette qualche lamento e alle 17,49 è completamente sveglia. Il tracciato alle 17,50 presenta subito le identiche caratteristiche che aveva prima di iniziare tutto l'esperimento. La fig. 9 mostra chiaramente le varie successioni dal sonno profondo al sonno leggero prima del risveglio e al ritorno dello stato di vigilanza con il ripristino del tracciato che preesisteva. È da rilevare che la fase che precede il risveglio, pur nella sua brevissima durata, presenta una successione di potenziali corticali identici a quelli che si hanno nel risveglio naturale.

TABELLA N. 1

CASI	EFFETTI EEG DELLA L.S.D. (*)	TRATTAMENTO CON IPNOTICI	RISPOSTA EEG	TRATTAMENTO DI ALLERTA	RISPOSTA EEG
1) B. Assunta a. 17	Desincronizzazione completa ritmo α - sostituito dal ritmo rapido di allerta	Somnifen 2,2 cc. endomuscol.; dopo 60', largactil 50 mgr. endovena	Tracciato da sonno profondo	L.S.D. 50 gamma durante il sonno (ago già infisso)	Dopo 45' scomparsa onde delta, poi spindles a 14 c/s; risveglio spontaneo dopo 1h dalla iniez. di L. S. D.
2) C. Maria a. 20	Desincronizzazione ritmo α -	Somnifen 2,2 cc. endomuscol.; dopo 45' largactil 50 mgr. endovena	Tracciato da sonno profondo	L.S.D. 100 gamma durante il sonno (ago già infisso)	Dopo 30' dalla iniez. di L. S. D. il tracciato passa dal sonno profondo al ritmo di 10 c/s. In 2', con immediato risveglio
3) P. M. Benaria a. 22	Desincronizzazione ritmo α -	Somnifen 2,2 cc. endomuscol.; dopo 45' largactil 50 mgr. endovena	Tracciato da sonno profondo	L.S.D. 50 gamma durante il sonno (ago già infisso)	Dopo 5' dalla iniez. di L. S. D. trasformazione in 2' del ritmo da sonno in ritmo a 10 c/s, con immediato risveglio

(*) Ottenuti in precedenti esperimenti.

TABELLA N. 1

Casi (*)	TRATTAMENTO DI ALLERTA	RISPOSTA EEG	TRATTAMENTO CON IPROTECT	SINTOMI CLINICI	RISPOSTA EEG
4) Al. Teresa a. 19	100 gamma di L. S. D.	Dopo 30' modica riduz. ritmo - alfa.	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h.	Modica sonnolenza subito dopo il largactil; mai sonno per 2h di osservazione	Dopo 30' dal largactil ritmo a 10 c/s, di amp. maggiore che nei tracciati di allerta; mai ritmo da sonno
5) R. Giulia a. 41	100 gamma di S. L. D.	Ritmo base - alfa - di piccola amp. con numer. potenz. muscol.; dopo L. S. D. riduz. am- piezza ritmo - alfa.	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h.	Sonnolenza eplezia dopo largactil; mai scano profon- do	Scomparsa potenz. musco- lari; subito dopo il lar- gactil; per qualche minuto ritmi a 5-6 c/s, a piccolo potenziale; mai ritmi da sonno
6) B. A. Maria a. 17 (**)	1) 50 gamma 2) 100 gamma L. S. D.	Rapida desincro- nizzaz. ritmo - alfa - sostituito dal ritmo di al- lerta	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h.	Modicissima sonnolenza di breve durata	Persistenza dei potenziali rapidi, a basso voltaggio; scarsi treni di onde a 8-9 c/s di maggiore ampiezza subito dopo il largactil; mai ritmi da sonno
7) P. M. Bonaria a. 35 (**)	1) 50 gamma 2) 150 gamma	Rapida desincro- nizzaz. ritmo - alfa - sostituito dal ritmo rapido di allerta	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h.	Sonnolenza accentuata; sonno leggero intermittente	Comparsa di ritmi a 8-9 c/s, ampiezza inferiore a 50 mV, irregolari, discontinui; mai ritmi da sonno
8) O. Rosina a. 38	100 + 100 gamma	Dopo 30' sostitu- zione per lunghi tratti del ritmo - alfa - con il ritmo di allerta	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h. 30'	Sonnolenza e tratti son- no leggero	Ritmi di piccolo voltaggio piuttosto rapidi, inter- rotti da treni di onde - alfa - di grande ampiezza. Più tardi, ritmi rapidissimi sovrapposti ad onde di voltaggio attorno ai 30 mi- cro V, di frequenza 5-6 c/s.
9) Ats. Angela a. 18	100 gamma L. S. D.	Riduzione e par- ziale desincroni- zaz. ritmo - alfa -	2 cc. sonnifen + 50 mgr. largactil endove- na, dopo 1h. 45'	Sonnolenza eplezia; mai sonno	Ritmo della frequenza di 4-5 c/s, di ampiezza infe- riore ai 30 microV, nel quale si inserisce un ritmo più rapido, di piccolo vol- taggio

(*) Nei casi riportati, in precedenti esperimenti l'iniezione di 2 cc. di sonnifen endom. seguita da 50 mgr. largactil endove-na ha provocato costantemente un sonno completo, accompagnato da un tracciato EEG tipico di sonno profondo.

(**) Sono state fatte 2 prove, in sedute differenti.

2) - Azione del somnifen e del largactil in soggetti già in condizione di allerta da L. S. D.

La comparsa di ritmi corticli « da risveglio » per effetto della L. S. D. in soggetti che presentavano ritmi da sonno in seguito alla azione del somnifen e del largactil, mi ha indotto a provare se la preventiva stimolazione con l'acido lisergico del sistema che regola la « arousal reaction » fosse capace di impedire o modificare la comparsa del sonno, naturalmente negli stessi soggetti nei quali il somnifen ed il largactil provocavano la comparsa di un tipico tracciato EEG da sonno. A questo scopo ho preso in esame sei soggetti scelti fra un gruppo di malati già esaminati alla EEG, che più si prestavano per un'accurata indagine, e nei quali avevo trovato preventivamente che un'iniezione endovenosa di 50 mgr. di largactil provocava prontamente un completo stato di sonno, accompagnato dai classici tracciati EEG da sonno profondo. In questi soggetti sono stati iniettati 100 ovvero 200 gamma di L. S. D. Come nelle esperienze precedenti, in tutti i casi si è osservato entro breve tempo, da 30' fino a 1h, una riduzione del ritmo « alfa » e quindi in alcuni di essi la completa sostituzione di questo con il solito ritmo rapido, da risveglio. A distanza di tempo variabile da 30' ad 1h dall'iniezione, quando cioè le modificazioni del ritmo « alfa » cominciavano ad essere bene evidenti, è stata praticata ai soggetti un'iniezione endomuscolare di 2 cc. di somnifen, seguita dopo circa 1h da un'iniezione endovenosa di 50 mgr. largactil (diluito in 18 cc. di sol. fis.).

In tutti i casi, meno uno, è mancato lo stato di sonno quale si era ottenuto precedentemente senza il preventivo trattamento con L. S. D.; nel caso nel quale si è osservato un sonno abbastanza profondo è mancato, come in tutti gli altri, il tracciato EEG caratteristico del sonno profondo. Nei sei soggetti invece si è osservato solo uno stato di sonnolenza più o meno spiccata accompagnata da particolari modificazioni EEG che in qualche caso presentavano i caratteri del « drowsiness » di Gibbs e Gibbs.

Nei particolari, come risulta dalla tabella riassuntiva n. 2,

mentre la desincronizzazione del ritmo «alfa» è mancata nel caso 4, ed è stata minima nel caso 5, il sonno è mancato in 5 dei 6 casi. Confrontando i tracciati di ogni singolo caso, senza l'acido lisergico e con l'acido lisergico, le differenze della risposta e. e. grafica sono di tutta evidenza. Nel primo caso in tutti i soggetti si è ottenuto, come di regola, uno stato di sonno (dopo l'iniezione di somnifen e dopo pochi minuti, talora anche durante l'iniezione endovenosa di largactil) ac-

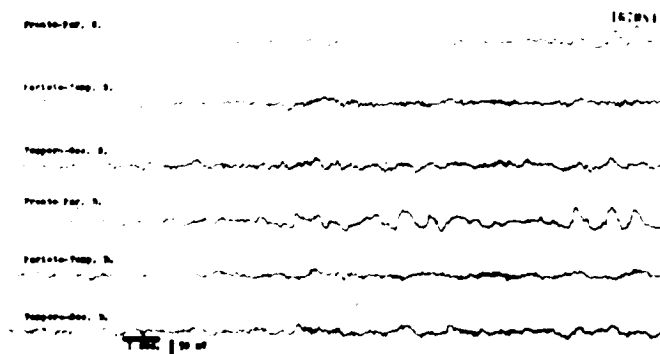


Fig. 10 - Caso n. 4. Registrazione eseguita dopo 30' dall'iniezione di 100 gamma di acido lisergico. Il ritmo «alfa» è riconoscibile solo in qualche breve sequenza; prevale un ritmo rapido di piccola ampiezza, molto irregolare e difficilmente esaminabile.

compagnato da un inequivocabile tracciato da sonno profondo; quando invece i soggetti erano stati trattati con L. S. D. si è avuto solo una sonnolenza, più o meno marcata, che non è giunta mai al sonno vero e proprio. Si è osservato che tutti i soggetti sentivano il «bisogno» di dormire, ma non riuscivano a dormire perchè «qualche cosa» li teneva desti. Le risposte e. e. grafiche da sonno profondo mancano anche nei casi nei quali l'acido lisergico non aveva provocato un'accentuata desincronizzazione del ritmo «alfa». Nel caso n. 4, il somnifen ed il largactil ha provocato in pochi minuti il sonno profondo; il tracciato registrato dopo circa 1h e 30' dall'iniezione di somnifen e dopo 15' dall'iniezione endov. di largactil mostra la presenza delle tipiche onde lente ed ampie da sonno profondo. Allo stesso soggetto, in altra seduta, sono state iniettati 100 gamma di acido lisergico alle ore 16,30. Alle ore 17 il

ritmo « alfa » è irregolare, asincrono, discontinuo, ridotto d'ampiezza, ma ancora presente (fig. 10). Alle 17,15 si inietta il sonnifen e alle 19 il largactil endovena. Il tracciato riportato alla fig. 11, registrato alla stessa distanza di tempo dopo il largactil del tracciato da sonno profondo, presenta niente altro che una più frequente comparsa di un ritmo a 10 c/s di ampiezza peraltro sotto i 50 micro V: fino alle ore 21 i tracciati registrati non hanno presentato mai modificazioni rife-

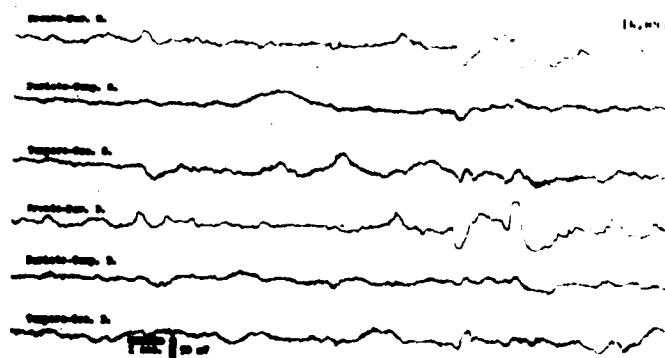


Fig. 11 — Caso n. 4. Registrazione della fig. prec., dopo L. S. D. — sonnifen e largactil. Dopo l'acido lisergico il soggetto ha ricevuto il sonnifen e il largactil. Malgrado i due ipnotici, non si rilevano ritmi da sonno. Sono presenti solo brevi sequenze a 10 c/s, di piccola ampiezza, che si perdono nel ritmo rapido desincronizzato dell'acido lisergico. Il soggetto non dorme.

ribili agli effetti delle sostanze ipnotiche iniettate dopo l'acido lisergico.

La quantità di acido lisergico iniettata non sembra influisca, almeno entro certi limiti, in modo sensibile sulla desincronizzazione e sugli effetti del sonnifen e del largactil. Nei casi n. 6 e 7 sono state fatte due prove, una prima volta con 50 gamma ed una seconda volta con 100 e 150 gamma di acido lisergico. La desincronizzazione è stata pressochè simile con i vari dosaggi, mentre dopo il sonnifen ed il largactil si è avuto, nei quattro esperimenti, più o meno lo stesso sonno molto leggero.

Forse effetti più marcati si possono osservare se assieme al sonnifen ed al largactil, si inietta nuovamente l'acido liser-

gico. Infatti nel caso n. 8, una prima iniezione di 100 gamma di acido lisergico ha provocato dopo circa 30' una tipica desincronizzazione del ritmo « alfa » di base (fig. 12). Iniettato il sonnifen, dopo 1h si iniettano altri 100 gamma di L. S. D. Il

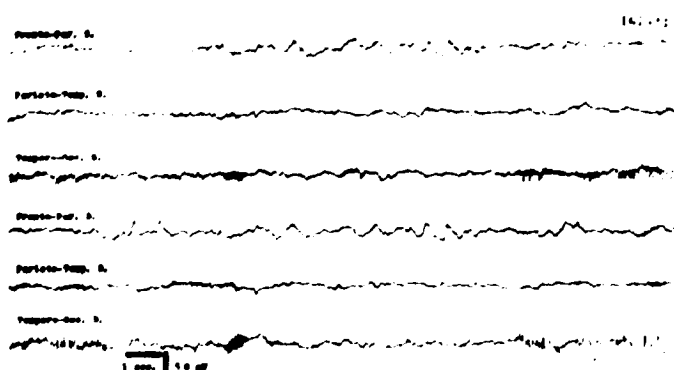


Fig. 12 — Caso n. 8. Registrazione eseguita a 40' dall'iniezione di 100 gamma di L. S. D.: tipica desincronizzazione del ritmo « alfa ».

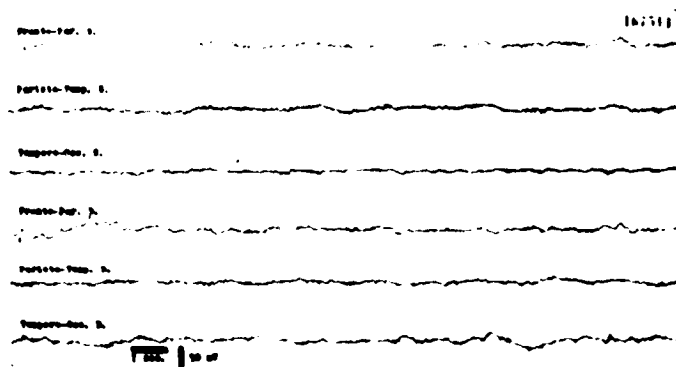


Fig. 13 — Continuazione della registrazione prec., dopo 1h e 30' dall'iniezione di sonnifen e dopo altri 100 gamma di L. S. D. Il ritmo « alfa » è ridotto a brevi sequenze di modestissima ampiezza dominate da un ritmo assai più rapido, di minima ampiezza. Soggetto vigile.

ritmo « alfa », prima ancora evidente e di notevole ampiezza, scompare quasi completamente dal tracciato. La fig. n. 13 riproduce un tracciato registrato dopo 30' dalla 2ª iniezione di acido lisergico: il ritmo « alfa » è ridotto a brevi sequenze di modestissima ampiezza, del tutto dominato da un ritmo molto

rapido, irregolare, che non si analizza facilmente. Iniettato il largactil, il soggetto ha una notevole sonnolenza e a tratti un sonno molto leggero. Il tracciato (fig. 14) si presenta fortemente aritmico e asincrono per la presenza di varie componenti che ne rendono disordinati i ritmi. Si può tuttavia rilevare in esso una componente lenta, della frequenza di 5-6 c.s.,

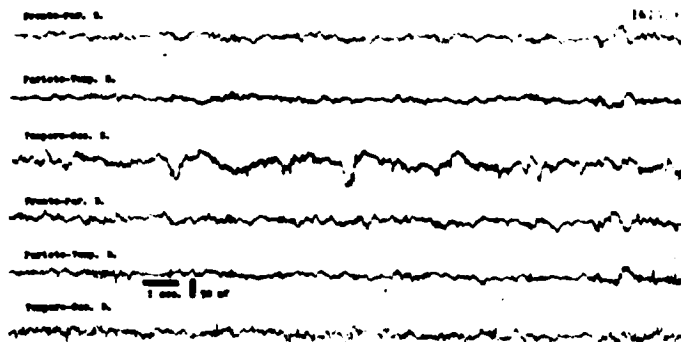


Fig 14 — Continuazione della registrazione prec., dopo 15' la endovenosa di largactil. Tracciato molto aritmico e asincrono; si rilevano almeno due frequenze fondamentali: una lenta di 5-6 c.s., attorno ai 50 microV, ed una molto più rapida di voltaggio variabile, inserita sulla prima; qualche brevissima frequenza di ritmo a 9-10 c.s. Soggetto sempre desto.

di ampiezza attorno a 50 microV, sulla quale si inseriscono frequenze molto più rapide, di voltaggio molto variabile; rarissime sono le sequenze a 9-10 c.s., del tipo delle onde « alfa ». E' probabile che gli effetti della notevole quantità dell'acido lisergico iniettato (100 : 100 gamma) devono fortemente interferire, con le frequenze rapide da desincronizzazione, con i ritmi tendenzialmente lenti dovuti al largactil.

CONSIDERAZIONI

Le modificazioni e.e. grafiche che sono state riportate in seguito a somministrazione di L. S. D. sembrano chiaramente accordarsi, per quanto provvisorie possono essere le conclusioni di queste prime esperienze, con gli effetti psicopatologici che sono stati osservati per effetto dell'azione dell'acido liser-

gico. Infatti, mentre gli effetti clinici di questa amina basica coincidono, in sostanza, in una generale attivazione delle funzioni percettive o meglio — come si esprime Gastaut — nella « più facile trasformazione delle idee in azione », i ritmi corticali registrati nelle mie esperienze dimostrano, concordemente nei differenti esami, che la L. S. D. provoca prontamente l'attivazione di quei ritmi rapidi e molto frequenti che di solito si rilevano durante gli stati di più viva attività psicosensoriale, nel lavoro mentale, o per effetto di afferenze sensoriali, come pure durante la reazione di arresto. Riferendoci alle recenti acquisizioni della neuroelettrofisiologia sulla funzione della formazione reticolare ascendente, ed ai dati ottenuti dalle ricerche prima di Magoun e poi di Morrison, Dempsey e Moruzzi su questo importante sistema sensoriale a protezione diffusa e aspecifico, la risposta E. E. G. all'azione della L. S. D. è analoga agli effetti di stimolazione della formazione reticolare, che risponde evocando potenziali corticali di risveglio: la reazione di Berger rappresenta, come è noto, un caso particolare di desincronizzazione corticale (arousal reaction) con sostituzione dei potenziali di riposo con un'attività elettrica rapida tipo « beta ». All'opposto, Morrison e Dempsey hanno dimostrato come la stimolazione della formazione reticolare con frequenza da 6 a 10 sec. provoca con una risposta a reclutamento la sincronizzazione dei potenziali corticali, con ritmi di 8-12 c/s; effetti analoghi con ritmi sincronizzati e da sonno si sono ottenuti (Magoun, Lindsey, Bowden) mediante la coagulazione della sostanza reticolare, ovvero mediante la sua interruzione a livello del mesencefalo.

Gli effetti sedativi ed ipnotici provocati dal Largactil sono stati messi in rapporto (Terzian) con un'azione depressiva esercitata sulla sezione afferente del sistema reticolare ascendente, cioè: inibizione del tono di questa struttura dalla quale dipende la veglia (a differenza dei barbiturici la cui azione si esplicherebbe, almeno all'inizio del sonno, prevalentemente sulla corteccia) e blocco delle afferenze che dalla corteccia giungono alla funzione reticolare (deafferentazione corticale, Terzian). D'altra parte è stato dimostrato (Bremer), con la preparazione dello « *encéphale isolé* » del gatto, che il risveglio si può otte-

nere anche mediante stimoli elettrici non epilettogeni sulla corteccia, come se l'influsso partendo da un punto della corteccia mettesse in allerta il sistema reticolare. Cosicché, scrive Bremer « la formazione reticolare concentrerebbe ed amplificherebbe tutti gli stimoli di risveglio: quelli trasmessi dalle vie ascendenti lemniscali e quelli corticifughi nati nelle aree di proiezione e di associazione della corteccia ».

Pertanto, in base ai risultati dei miei esperimenti si può essere indotti a pensare che la L. S. D., la cui azione elettiva sulla corteccia dovrebbe essere ammessa per alcune manifestazioni psicopatologiche e percettive che indirizzano tipicamente verso una sede corticale (alterazione della percezione di forma e del rilievo, illusioni di movimento, spersonalizzazione, ecc.) produce un'attivazione generale di tutte le afferenze sensoriali che dalla corteccia giungono alla formazione reticolare ascendente: il « bombardamento » prodotto dagli stimoli su questa formazione spiegherebbe la pronta ed inequivocabile comparsa dei ritmi corticali « da risveglio » che sostituiscono interamente, come si è dimostrato, i ritmi corticali sincronizzati o da riposo. La dimostrazione di questa ipotesi, a mio avviso, sarebbe abbastanza chiara se si considera l'effetto della L. S. D. durante il sonno. Infatti, degli esperimenti sui primi 3 casi si deduce che la L. S. D. interrompe prontamente lo stato di sonno profondo, trasformando in pochi minuti i ritmi da sonno nei ritmi base dei soggetti, prima della somministrazione del largactil. È evidente infatti che se il largactil blocca al livello della formazione reticolare ascendente le afferenze viscerali e sensoriali che giungono dalla periferia, resta efficiente l'attività sensoriale della corteccia potenziata dalla L. S. D. che agirebbe quando la formazione reticolare è in condizione di blocco (sonno da largactil), provocando una situazione da risveglio.

L'attivazione del sistema reticolare provocata dall'acido lisergico nei soggetti addormentati è confermata dagli effetti osservati negli altri sei soggetti nei quali essendo stato prodotto con l'acido lisergico un preventivo potenziamento dell'attività sensoriale della corteccia, il somnifen ed il largactil non sono capaci di provocare uno stato di sonno, sebbene negli stessi soggetti senza L. S. D. avessero già provocato un sonno

profondo. È evidente infatti che pur bloccando con il largactil le afferenze sensoriali periferiche che giungono alla formazione reticolare, resta sempre efficiente l'attività sensoriale della corteccia sulla quale il largactil sembra non possa agire.

I risultati di queste mie ricerche concordano in parte con i citati risultati ottenuti da Buscaino e Frongia nella intossicazione speriment. sui cani con L. S. D.: infatti i dati EEG più chiari ed evidenti ottenuti da questi AA. nell'intossicazione cronica consistono in una notevole diminuzione del ritmo « alfa », e la comparsa di frequenze rapide (25 c/s) a bassissimo voltaggio, che rende il tracciato assai appiattito.

Per quanto riguarda l'azione della L. S. D. sui barbiturici, devo ricordare che anche nelle ricerche di Gastaut, già ricordate, nei soggetti in trattamento con L. S. D. per os. venne iniettato il Pentothal. E sebbene gli AA. affermano che « l'effet du Pentothal n'a pas été différent, pendant l'action du L. S. D., de ce que est abtuelment », si può rilevare che in tre dei cinque soggetti trattati con Pentothal dopo L. S. D. non si ebbe il sonno, ma uno stato confusionale, mentre i tracciati mostravano « des fuseaux d'ondes rapides »; mentre solo negli altri due casi comparvero le onde lente da sonno anestetico. E si deve anche rilevare che, a differenza dei miei esperimenti, nei casi di Gastaut la L. S. D. fu somministrata per os, e venne usato il Pentothal, che è il barbiturico ad azione più sicura e più rapida.

RIASSUNTO. — L. A., continuando una serie di ricerche sugli effetti della L. S. D. sull'attività elettrica della corteccia dell'uomo, ha esaminato in 9 soggetti gli effetti EEG che seguono alla somministrazione di L. S. D. per via parenterale durante il sonno da somnifen e largactil, e gli effetti che hanno queste due sostanze sui soggetti già sotto gli effetti della L. S. D.

L. A. ha potuto osservare che, nei soggetti addormentati l'acido lisergico produce prontamente il risveglio, con la sostituzione dei ritmi da sonno con ritmi da risveglio; d'altra parte, in soggetti sotto l'effetto dell'acido lisergico, il somnifen ed il largactil non hanno provocato uno stato di sonno, sebbene negli stessi soggetti senza L. S. D. i due ipnotici avessero già provocato un sonno profondo con le relative risposte EEG.

In base a questi risultati e a quelli delle precedenti ricerche, l' A. conclude che la L.S.D. produce un'attivazione delle funzioni sensoriali della corteccia e delle afferenze che dalla corteccia giungono alla formazione reticolare ascendente, provocando una desincronizzazione del ritmo «alfa» ed una risposta EEG del tutto simile a quella che si ha nella «arousal reaction».

RÉSUMÉ. — En continuant une série de recherches sur les effets de la L.S.D. sur l'activité électrique du cortex cérébral humain, l'A. a examiné sur 9 sujets les effets EEG après administration parentérale de L.S.D. pendant le sommeil provoqué par Somnifen et Largactil, et les effets qu'ont ces deux substances sur les sujets qui se trouvent déjà sous l'influence de la L.S.D.

L'A. a pu observer que dans les sujets endormis l'acide lisergique provoque rapidement le réveil, avec la substitution des rythmes du sommeil par les rythmes du réveil; d'autre part, dans les sujets qui se trouvent sous l'influence de l'acide lisergique, le somnifen et le Largactil n'ont pas provoqué un état de sommeil, quoique dans les mêmes sujets, sans L.S.D., les deux hypnotiques eussent déjà provoqué un sommeil profond avec les relatives réponses EEG.

A la suite de ces résultats et de ceux des précédentes recherches, l'A. conclue que la L.S.D. produit une activation des fonctions sensorielles du cortex cérébral et des impulsions afférentes qui du cortex arrivent à la formation réticulaire ascendente, provoquant une désynchronisation du rythme «alpha» et une réponse EEG complètement semblable à celle qu'on observe dans la «arousal reaction».

SUMMARY. — Continuing a series of researches about the effects of the L.S.D. on the electric activity of the cerebral cortex of man, the A. has examined on 9 patients the effects on the EEG after the parenteral administration of L.S.D. during sleep induced by Somnifen and Largactil, and the effects of these two drugs on persons who are already under the influence of the L.S.D.

The A. observed that in persons who were already asleep, the lisergic acid caused a quick awakening, with substitution of the sleep-rhythms with the arousal-rhythms; on the other hand, in persons who were under the effects of lisergic acid, Somnifen and Largactil did not induce sleep, although in the same persons without L.S.D., both hypnotics had induced a profound sleep with relative EEG-reactions.

Considering these results and those of former researches, the A. conclude that the L.S.D. causes an activation of the sensorial functions of the cerebral cortex and of the afferent impulses which from it reach the ascending reticular formations, producing a dissynchronisation of the «Alpha-rhythms» and on EEG-reaction completely similar to that observed in the «arousal-reaction».

ZUSAMMENFASSUNG. — Bei Fortführung einer Serie von Untersuchungen über die Wirkungen des L.S.D. auf die elektrische Tätigkeit der Hirnrinde des Menschen, hat der Verf. bei 9 Probanden die EEG-Wirkung nach parenteraler Verabreichung von L.S.D. während eines durch Somnifen und Larguetyl verursachten Schlafes untersucht, sowie die Wirkung dieser zwei Mittel auf Personen die sich bereits unter dem Einflusse von L.S.D. befinden.

Der Verf. hat beobachten können dass bei schlafenden Personen die lisergische Säure ein rasches Erwachen zu Folge hat, mit Veränderung der Schlafrythmen in Erwachungsrythmen; andererseits haben bei Personen die sich unter der Wirkung der lisergischen Säure befanden, das Somnifen und das Larguetyl nicht einen Schlafzustand hervorgerufen, obwohl bei den gleichen Personen ohne L.S.D., die zwei Hypnotika schon einen tiefen Schlaf mit dementsprechenden EEG-Reaktionen bewirkt hatten.

Auf Grund dieser Ergebnisse und jener der früheren Untersuchungen, schließt der Verf. dass das L.S.D. eine Aktivierung der sensorischen Funktionen der Hirnrinde und der afferenten Impulse die von der Rinde zu den aufsteigenden retikulären Bildungen kommen bewirkt, wodurch eine Desynchronisierung des « Alpha-Rhythmus » und eine EEG-Reaktion ausgelöst werden, die vollkommen den bei der « arousal-reaction » vorhandenen gleichen.

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Alemà G.* — Allucinazioni da L. S. D. in cieco senza bulbi oculari. — *Riv. di Neurol.* **22**, 220, 1952.
- (2) *Belanti R.* — Modificazioni neuro-psico-biochimiche indotte dalla dietilamide dell'acido lisergico in schizofrenici e frenastenici. — *Acta Neurol.*, **7**, 340, 1952.
- (3) *Bradley P. B.* — The effects of some drugs on the electrical activity of the brain in the cat. — *E. E. G. and Clin. Neurophysiol.* **5**, 471, 1953.
- (4) *Bradley P. B. - Elkes J.* — The effects of amphetamine and L. S. D. on the electrical activity of the brain in the conscious cat. — *J. Physiol.*, **120**, 13, 1953.
- (5) *Bradley P. B. - Elkes J. - Elkes C.* — On effects of L. S. D. in normal volunteers. — *J. Physiol.*, **121**, 50, 1953.
- (6) *Bremer F. - Terzuolo G.* — Rôle de l'écorce cérébrale dans le processus du réveil. — *Arch. Int. Physiol.*, **60**, 228, 1952.
- (7) *Bucacino G. A. - Frongia N.* — Modificazioni biochimiche, elettroencefalografiche, istochimiche ed istopatologiche in cani durante la intossicazione sperimentale acuta e cronica da dietilamide del l'acido lisergico. — *Acta Neurol.*, a. VII, 641, 1953.

- (7) *Ruscaino V. M.* — Psichiatria sperimentale. — *Acta Neurol.*, n. VI, 507, 1951.
- (8) *Callieri B. - Ravetta M.* — Effetti della dietilamide dell'acido lisergico sulla sintomatologia psichica e schizofrenica. Studio psicopatologico. — *Rass. St. Psich.*, 44, 40, 1955.
- (9) *Cazzullo C. L. - Guareschi A.* — Influenza di un derivato della fenotiazina (largaetil) sull'attività elettrica dell'encefalo del cane — *Riv. di Neurol.*, 24, 603, 1954.
- (10) *Condram G.* — Klinische Erfahrungen an Geisteskranken mit L. S. D. — *Acta Psych. et Neurol. Scandiv.*, 24, 9, 1949.
- (11) *De Giacomo U.* — L'action psychopharmacologique de la diéthylamide de l'acide lysergique — *Atti del I Congresso di Int. di Psichiatria, Parigi 1950*.
- (12) *De Giacomo U.* — Les catatonies toxiques experimentales — *Acta neurol.*, 6, 11, 1951.
- (13) *Delay J. - Lhermitte F. e Verdeaux G.* — Modifications de l'électrocardiogramme du lapin par la diéthylamide de l'acide d'lysergique. — *Rev. Neurol.*, 86, 81, 1952.
- (14) *De Shon J. - Rinkel M. e Solomon H.* — Mental changes experimentally produced by L. S. D. — *Psych. Quart.*, 26, 33, 1952.
- (15) *Forrer G. - Goldner R.* — Experimental physiological studies with lysergic acid diethylamid (L. S. D. 25) — *Arch. for. Neur. u. Psych.*, 65, 581, 1951.
- (16) *Frederking W.* — Ueber die Verwendung von Rauschdrogen (Mescaline und Lysergsaurediethylamid in der Psychotherapie — *Psyche*, 6, 1953-54.
- (17) *Gammì G. - Bonfante B. - Villati E.* — Autoesperienze con L. S. D. — *Rass. St. Psr.*; XLIII, 979, 1954.
- (18) *Gastaut H. - Ferrer S. - Castells C. - Lesevre N. - Luschnat K.* — Action de la diéthylamide de l'acide lysergique sur le fonctions psychiques et l'EEG. — *Confinia Neurol.*, 13, 102, 1953.
- (19) *Gibbs F. - Gibbs E.* — Atlas of Electroencephalography; Vol. I — *Addison e Wesley, Cambridge (Massach.)*, 1952.
- (20) *Hill D. - Parr G.* — Electroencephalography — *MacDonald e Mac Millan - Londra, New York*, 1952.
- (21) *Hoch P. - Cattel J.* — Effects of mescaline and lysergic acid (d-L.S.D.) — *Amer. Journ. of Psych.*, 108, 579, 1952.
- (22) *Morin G.* — Physiologie du Système Nerveux Central — *Masson; Parigi*, 1955.
- (23) *Rinkel M. - De Shon J. - Hyde R. e Solomon H.* — Experimental schizophrenia-like symptoms — *Amer. Journ. of Psych.*, 108, 572, 1952.

24. *Sinquinetti I., Negri V. e Laricchia R.* - Le modificazioni dell'E.E.G. in malati di mente sottoposti all'azione di un derivato della Fenotiazina (Largactil Farmitalia). - *Soc. It. di E. E. G.*; *pubb. in: Riv. di Neurol.*, **24**, 603, 1954.
- (25) *Stoll W. A.* - Lysergsaure diathylamid, ein Phantasticum aus der Mutterkorngruppe. - *Schweiz. Arch. Neur. u. Psych.*, **60**, 1, 1947.
- (26) *Terzian H.* - Studio elettroencefalografico dell'azione centrale del Largactil (4500 RP). - *Russ. Neurol. Vegetat.*, **9**, 212, 1952.
- (27) *Terzian H. e Ruberti R.* - Studio sperimentale dell'azione del Largactil e del Pendiomid sull'attività elettrica cerebrale del coniglio. *Soc. Ital. E. E. G.*; *pubb. su: Riv. di Neurol.*, **24**, 686, 1954.
- (28) *Winkler A.* - Mechanisms of action of drugs that modify personality function. - *Amer. Journ. of Psych.*, **108**, 590, 1952.