

PSYCHOTROPIC DRUGS

Edited by

S. GARATTINI AND V. GHETTI

MILAN (ITALY)



ELSEVIER PUBLISHING COMPANY

AMSTERDAM - LONDON - NEW YORK - PRINCETON

1957

RAPPORTI TRA ENTERAMINA GASTRO-INTESTINALE ED EMATICA E ENTERAMINA ENCEFALICA

V. ERSPAMER

Istituto di Farmacologia dell'Università di Parma (Italia)

Nel titolo di questa breve relazione si parla di rapporti, intendendosi rapporti biosintetici e funzionali, tra enteramina (5-idrossitriptamina, 5-HT) gastro-intestinale ed ematica da una parte e enteramina encefalica dall'altra. Dobbiamo subito precisare che in realtà non tratteremo che di sfuggita della 5-HT ematica.

I dati finora in nostro possesso ci autorizzano infatti a concludere che, eccezione fatta probabilmente per il sistema nervoso centrale, tutta l'enteramina dell'organismo di mammifero (non solo quella del tratto digerente quindi, ma anche quella delle piastrine, della milza, delle "Mastzellen" e di altri eventuali tessuti ancora) origina dalle cellule enterocromaffini della mucosa gastro-intestinale (ERSPAMER¹⁸).

Per una più adeguata valutazione delle considerazioni che saranno svolte in seguito e per evitare continue tediose ripetizioni è opportuno porre alcune concise premesse.

(1) *Rapporti quantitativi, nei vertebrati, fra 5-HT contenuta nell'encefalo e quella presente in altri organi e tessuti*

Dai dati della letteratura è agevole calcolare che nei comuni mammiferi di laboratorio e verosimilmente anche nell'uomo (si vedano i dati di COSTA, RINALDI E HIMWICH riportati in altra parte di questo volume) non più dell'1 % della 5-HT dell'organismo è contenuta nell'encefalo. Il resto è fuori: nel tratto digerente, nelle piastrine, nella pelle e altrove. Se dai mammiferi passiamo ad altri vertebrati, quell'1 % può anche paurosamente ridursi. Pensiamo agli anfibii. La pelle di *Bombinator pachypus* contiene per kg di peso corporeo circa 150-200 mg (diconsi mg) di 5-HT base; il cervello ne contiene al massimo 1-2 µg/kg, cioè 100.000 volte meno.

(2) *Velocità di metabolismo della 5-HT nell'organismo di mammifero*

Con metodiche varie (determinazione dell'escrezione urinaria dell'acido 5-idrossi-indolilacetico, studi con triptofano radioattivo, impiego di iproniazide, potente inibitore dell'aminossidasi) è stato calcolato che la 5-HT gastro-intestinale si rinnova ogni 8-20 ore (ERSPAMER¹⁸; UDENFRIEND, WEISSBACH E BOGDANSKI³⁵), e quella cerebrale in meno di 20 ore, forse anche ogni 2-6 ore (UDENFRIEND, WEISSBACH E BOGDANSKI³⁵).

Unendo insieme questi dati a quelli precedenti è lecito concludere che al massimo il 3-4 % della 5-HT totale dell'organismo viene metabolizzato nel cervello, il resto fuori del cervello. Ne deriva che, nella migliore delle ipotesi, vale a dire ammettendo, fra il resto, anche una completa permeabilità della barriera emato-encefalica, solo il 3-4 % della 5-HT ematica potrebbe essere di origine cerebrale e, di conseguenza, solo il 3-4 % dell'acido 5-idrossiindolilacetico urinario potrebbe derivare dalla 5-HT cerebrale.

Stando così le cose è ben difficile attendersi che, salvo in casi eccezionali (ad es. tumori cerebrali, finora puramente ipotetici, costituiti da cellule enteraminogene), studi sugli idrossiindoli ematici o urinari possano darci informazioni sul metabolismo della 5-HT cerebrale in condizioni normali o patologiche.

(3) *Istochimica della 5-HT. Esatta identificazione della localizzazione della sostanza nell'interno della cellula*

La 5-HT ha potuto finora essere visualizzata istochimicamente solo nelle cellule del sistema enterocromaffine. E' presumibile che anche *in vivo*, come nel materiale fissato, la sostanza sia raccolta in formazioni granulari, diverse dai mitocondri (cf. BLASCHKO, questo stesso volume).

Per i trombociti e le "Mastzellen" l'analisi istochimica è risultata finora negativa, ma esistono prove irrefutabili che la 5-HT è presente in tali elementi in elevata concentrazione (HARDISTY E STACEY²²; BRACCO, CURTI E GIULIANO⁸; BENDITT, WONG, ARASE E ROEPER³).

Sulla localizzazione della 5-HT encefalica, invece, sappiamo ben poco: non solo ci troviamo per ora di fronte alla più completa negatività dell'analisi istochimica, ma non abbiamo nemmeno alcuna prova decisiva che la sostanza sia localizzata nel neurone piuttosto che in cellule della glia o, peggio, in altri elementi non specifici del tessuto nervoso. Sappiamo solo, in base a recentissime ricerche di WALASZEK E ABOOD³⁶, che la sostanza sembra nel cervello di ratto legata ai mitocondri (ma di quali elementi?) e, cosa più importante, sappiamo che la 5-HT può essere localizzata al di fuori del pirenoforo. Lo dimostra il fatto che abbondante 5-HT è presente nell'area postrema del cervello di cane, area vascolare priva di cellule nervose ma ricca di nevroglia e di terminazioni nervose (AMIN, CRAWFORD E GADDUM¹), e il fatto che quantitativi elevati di 5-HT (1-2 µg per g di tessuto fresco o 30-66 µg per g di tessuto secco) sono presenti non solo nei gangli degli invertebrati, ma anche nei nervi (FLOREY E FLOREY¹⁹; ERSPAMER, osservazioni inedite).

Si può qui aggiungere che CARLISLE¹⁰ ha recentemente descritta la presenza di due idrossiindolalchilamine, una delle quali forse da identificarsi con una "ortodidrossitriptamina", in estratti di organo pericardiale di crostaceo, organo neuroemale costituito in prevalenza da terminazioni nervose, avviluppate da non molto tessuto connettivo, pescanti libere nel sangue.

(4) *Possibilità dell'esistenza nell'organismo di forme "attive" e forme "inattive" di 5-HT*

Nulla prova che la 5-HT che noi abbiamo allestito per sintesi o che ritroviamo in estratti acetonicici o alcoolici di tessuto, sia l'ormone che esplica le sue funzioni specifiche nell'organismo.

Dati già in nostro possesso documentano ad esempio la possibile esistenza di una forma "inattiva" di enteramina, inattaccabile dall'aminossidasi, meno ricca di gruppi polari, facilissimamente trasformabile nella forma attiva ("enteramina I" descritta da noi fin dal 1940); altri dati, per ora frammentari, ci lasciano intravedere una attività molto maggiore, su certi recettori, della 5-HT endogena circolante in confronto a quella esogena; ricerche di AA. inglesi (BORN⁶; BORN, INGRAM E STACEY⁶) ci prospettano la possibile interferenza dell'ATP nell'immagazzinamento e nella liberazione della 5-HT dai depositi; RAPPORT²⁹, infine, richiama giustamente la nostra attenzione sulla grande tendenza della sostanza a dare complessi.

Al problema ora prospettato, che riteniamo di alto interesse, è dedicata buona parte dell'attività di ricerca del nostro Istituto.

Dopo queste premesse possiamo entrare nel vivo del nostro tema di relazione e esaminare criticamente quanto finora è noto sui rapporti biosintetici e sui rapporti funzionali fra 5-HT gastro-intestinale e 5-HT encefalica.

RAPPORTI BIOSINTETICI FRA 5-HT GASTRO-INTESTINALE E 5-HT CEREBRALE

Precursore remoto della 5-HT, come, del resto, di tutte le altre indolalchilamine, è il L-triptofano. L'esattezza di questa ovvia supposizione è stata sperimentalmente dimostrata da UDENFRIEND e coll.³³

La 5-HT origina dal L-triptofano attraverso due successivi passaggi, catalizzati da enzimi: il primo passaggio comprende l'ossidazione del L-triptofano a L-5-idrossitriptofano (5-HTP) ad opera della triptofano ossidasi; il secondo la decarbossilazione del 5-HTP a 5HT ad opera di una decarbossilasi, la cosiddetta 5-idrossitriptofano-decarbossilasi.

Da tenersi presente che per ora non può essere escluso che, occasionalmente e parzialmente, il processo di biosintesi si svolga secondo lo schema L-triptofano → triptamina → 5-HT.

E' nostra precisa convinzione, condivisa dal DALGLIESH^{13,14}, che il fermento di gran lunga più importante e specifico nella biosintesi della 5-HT sia costituito dalla triptofano ossidasi. Se le prove dirette della esistenza e soprattutto della localizzazione di questo fermento sono troppo scarse per poter essere considerate del tutto convincenti, abbiamo invece al riguardo, come subito vedremo, solidissime prove indirette, le quali non solo documentano che l'enzima effettivamente esiste, ma anche che esso ha una distribuzione estremamente ristretta.

A questa localizzazione limitata della triptofano ossidasi si contrappone la diffusa e ricca distribuzione, in svariatisimi tessuti, della 5-idrossitriptofano decarbossilasi, distribuzione tanto ricca e diffusa da contribuire a rinforzare i nostri dubbi sulla specificità di questo fermento e da far di conseguenza ritenere che il 5-HTP non rappresenti che uno dei suoi possibili substrati.

Questo naturalmente quando si voglia accettare l'opinione che gli enzimi siano presenti nei tessuti in cui sono destinati a esplicare una qualche attività catalizzatrice.

Si può ormai considerare pacificamente acquisito che la cellula enterocromaffine dell'intestino dei vertebrati è capace di ossidare il triptofano a 5-idrossitriptofano e di decarbossilare quest'ultimo aminoacido a 5-HT, è capace cioè di una completa sintesi della sostanza, partendo da un aminoacido essenziale alimentare.

Questa affermazione, fatta implicitamente dal VIALLI e da noi fin da quando, quasi venti anni or sono, parlavamo di cellule "enteraminogene" (1939), ha trovato la sua più brillante conferma negli studi sul metabolismo di pazienti affetti da "carcinoidosi".

E' stato infatti provato da SJOERDSMA, WEISSBACH E UDENFRIEND³¹ che nell'argentaffinoma maligno con metastasi, e solo in questo e in nessun altro tumore, il metabolismo del triptofano subisce un profondo perturbamento, tanto che una percentuale elevatissima del triptofano dietetico, fino al 60% al posto del consueto 1%, può essere trasformata in 5-idrossiindoli e essere ritrovata nelle urine sotto forma di acido 5-idrossiindolilacetico. Il tessuto che compie la ossidazione del triptofano a

5-idrossiindoli (essenzialmente 5-HTP e 5-HT) non può evidentemente essere rappresentato che dalle numerosissime cellule enterocromaffini tumorali.

Da rammentarsi anche che in un caso di carcinoma con metastasi renali, SMITH e coll.³² hanno ritrovato nelle urine importanti quantitativi di 5-HTP, prodotto normalmente del tutto assente.

Che cosa vuol dire tutto questo? Che nella cellula enterocromaffine intestinale e, prescindendo per il momento dal sistema nervoso centrale, solo in questa cellula sussistono le condizioni per una completa biosintesi della 5-HT e soprattutto, insistiamo su questo punto, per l'ossidazione del triptofano a 5-HTP.

Quanto si è detto per la cellula enterocromaffine della mucosa digerente vale presumibilmente per tutte le cellule del sistema enterocromaffine, inteso, nel suo senso più lato (cellule cromaffini delle ghiandole cutanee degli anfibii, cellule cromaffini delle ghiandole salivari posteriori degli octopodi e dell'organo ipobranchiale dei Murex, ecc.) (ERSPAMER¹⁸).

Che cosa possiamo dire della 5-HT cerebrale? E' stato dimostrato che il sistema nervoso centrale di mammifero manifesta notevoli attività decarbossilanti nei confronti del 5-HTP, attività più o meno intense a seconda delle diverse regioni e aree, ma nessuno ha mai potuto provare, né direttamente né indirettamente, che esso possiede attività triptofano-ossidasiche.

Mentre, in altre parole, possiamo escludere che l'enteramina gastro-intestinale origini per decarbossilazione, nella cellula enterocromaffine, del 5-HTP sintetizzato al di fuori della cellula enterocromaffine stessa, altrettanto non possiamo dire per la 5-HT cerebrale. Il precursore immediato della 5-HT potrebbe anche provenire dal di fuori della cellula nervosa che ad esso, giova ricordarlo, sembra facilmente permeabile (UDENFRIEND, WEISSBACH E BOGDANSKI³⁴).

Due dati di fatto, tuttavia, nonostante la precisa riserva ora avanzata, tendono ad orientarci verso l'ammissione della possibilità di una biosintesi completa della 5-HT nel tessuto nervoso. Il primo è che esistono invertebrati in cui fino a questo momento (diciamo fino a questo momento) la localizzazione nel tessuto nervoso, gangli e nervi, rappresenta l'unica localizzazione descritta di 5-HT; il secondo che nei mammiferi l'iniezione di 5-HT esogena non accresce il contenuto in sostanza del tessuto nervoso, o lo accresce in modo insignificante. Ora, sembra in linea generale logico attendersi che le cellule endocrine rigettino l'ormone finito da esse elaborato, restando salva la loro capacità di utilizzare i precursori di esso.

Non è da scartarsi l'idea che la cosiddetta impermeabilità o scarsa permeabilità della barriera emato-encefalica alla 5-HT esogena trovi una parziale spiegazione in questo rigetto della sostanza da parte delle cellule secernenti.

In conclusione: è probabile, ma non dimostrato, che la 5-HT encefalica si sintetizzi dal triptofano nell'ambito del tessuto nervoso stesso; è verosimile che 5-HT cerebrale o nervosa e 5-HT gastro-intestinale ed ematica siano tra loro biosinteticamente indipendenti. Se un dubbio comunque sussiste è che la 5-HT cerebrale dipenda in qualche modo dalla cellula enterocromaffine, non il contrario.

RAPPORTI FUNZIONALI FRA 5-HT GASTRO-INTESTINALE E 5-HT CEREBRALE

Chiarito il nostro pensiero su questo primo punto, ci resta da affrontare il secondo più difficile problema: quello dei possibili rapporti funzionali tra le due localizzazioni

enteraminiche. Con maggior chiarezza il problema può essere posto così: la 5-HT sintetizzata nelle cellule enterocromaffini e da queste riversata nel sangue, dal quale viene assorbita e captata dalle piastrine, dalle "Mastzellen" e forse da altri elementi cellulari ancora, è capace di valicare la barriera emato-encefalica, di penetrare nella cellula nervosa o nella cellula gliale, e, dopo questa penetrazione, di spiegare azioni mediatrici neuromorali, di aiutarci anch'essa, come vogliono alcuni, a "mantenerci sani di mente"? E di converso, la 5-HT prodotta nell'encefalo può passare nel torrente circolatorio e giungere a produrre qualche azione, azione diretta, ormonale, ben s'intende, al di fuori del sistema nervoso?

Diciamo subito che è ben difficile immaginare che quello scarso 3-4% della 5-HT totale dell'organismo che viene sintetizzato nell'encefalo possa giungere a influenzare in modo diretto organi o funzioni posti al di fuori del sistema nervoso centrale. Nessun dato sperimentale ci autorizza finora a una simile supposizione. Fra il resto, il liquor normale non contiene quantità dosabili né di 5-HT né di alcun altro derivato 5-idrossiindolico (SJOERDSMA, WEISSBACH E UDENFRIEND³¹; AMIN, CRAWFORD E GADDUM¹).

Ben diversamente stanno le cose nel caso della 5-HT gastro-intestinale, veicolata ovunque, in quantitativi notevolissimi, dal torrente circolatorio. Può questa 5-HT valicare la barriera emato-encefalica e giungere ad agire direttamente sul neurone?

Si tratta di una domanda che sfortunatamente è destinata a rimanere in larga misura senza risposta.

Esistono accurate esperienze (MARRAZZI E HART²⁶; MARRAZZI²⁷; MANTEGAZZINI²⁵; PURPURA²⁸; GOMIRATO²¹) che documentano come quantitativi anche piccolissimi di 5-HT, di ordine "fisiologico" (si tratta di μg o frazioni di μg), sono capaci di produrre, se iniettati in carotide o in vertebrale, pronte modificazioni di attività di zone diverse del sistema nervoso centrale.

Se ne dovrebbe concludere che la 5-HT valica con notevole rapidità e facilità la barriera emato-encefalica e con altrettanta facilità penetra nel neurone.

Purtroppo la validità di una simile conclusione è, per ora almeno, infirmata da alcuni grossi dubbi: quello che la sostanza possa agire sul sistema nervoso centrale per via indiretta, o attraverso modificazioni circolatorie, magari circoscritte ad aree nervose ristrette (CREPAX E INFANTELLINA^{12b}), o attraverso stimolazione di zone vasali chemiosensibili poste più perifericamente, in senso vascolare, del glomo carotideo, e quello che gli effetti centrali si effettuino attraverso la mediazione della glia. Fin dal 1954 AMIN, CRAWFORD E GADDUM¹ avanzavano la supposizione, ripresa dal GADDUM³⁰ nel 1956, che "one of the functions of neuroglia might be to act as a chemoreceptor for substances in the blood stream (5-HT) and to convert messages received in this way into nervous impulses"; del tutto recentemente (1957) WOOLLEY E SHAW³⁷ ribadivano il concetto che una delle funzioni della 5-HT potesse essere quella di provocare una contrazione delle cellule della oligodendrogliia, con conseguenti modificazioni nella circolazione del liquido interstiziale del tessuto nervoso e nella nutrizione del neurone.

E' pacificamente acquisita, d'altro canto, la nozione che dosi anche cospicue di 5-HT iniettate endovena o sottocute sono del tutto prive di azioni centrali o provocano reazioni incostanti, modeste, aspecifiche, spesso estremamente discutibili nel loro meccanismo causale. Quanti Autori nel descrivere l'azione "sedativa" o "potenziatrice della nacosri barbiturica" provocata da dosi parenterali di 5-HT dell'ordine di 1-2-10-50 mg/kg disinvolatamente ignorano che questi enormi apporti di sostanza

possono far crollare, per decine di minuti o ore, la pressione sistemica a livelli di shock e provocano anche cospicui abbassamenti della temperatura corporea (FASTIER, SPEDEN E WAAL^{18b})!

Se ne dovrebbe dedurre che la 5-HT circolante non penetra, per una ragione o per l'altra, nel tessuto nervoso, nonostante essa possa essere presente, dopo iniezione parenterale, libera nel plasma, anche per ore e in quantitativi cospicui (ERSPAMER¹⁷). E questa mancata penetrazione sembrerebbe comprovata anche dalla constatazione che l'apporto di 5-HT esogena non modifica, come altrove s'è detto, il contenuto in 5-HT del tessuto nervoso (UDENFRIEND, WEISSBACH E BOGDANSKI⁸⁴).*

Si potrebbe obiettare alle precedenti osservazioni che la 5-HT esogena non è necessariamente identica a quella endogena e che la scarsa attività centrale del nostro solfato doppio di 5-HT e creatinina è imputabile a questa circostanza.

A questa obiezione tuttavia sembrano adeguatamente rispondere i pazienti affetti da carcinoma maligno metastatico che, come è noto, presentano livelli serici e plasmatici di 5-HT elevatissimi (fino a 20 volte superiori alla norma per il siero, fino a 2-6 $\mu\text{g/ml}$ per il plasma) e un metabolismo della sostanza che può essere fino a 100 volte superiore alla norma. Orbene: nei malati in parola non si manifesta alcuna alterazione nervosa o psichica che possa essere ascritta a questo eccesso di enteramina, questa volta di squisita origine endogena e come tale godente di tutti i requisiti per presentarsi ai gruppi ricettori nella forma più "fisiologica".

E allora? Allora l'enteramina non penetra mai nel tessuto nervoso o questo tessuto si è, nei malati di carcinoidosi, adattato all'eccesso di 5-HT libera nel plasma (MARRAZZI²⁷). Ma come si è adattato? Evidentemente o rendendosi impermeabile a una sostanza a cui prima era permeabile o perdendo, in un modo o nell'altro, la capacità di reagire ad essa. E' infatti ammissibile che anche la 5-HT appartenga alla discussa categoria dei "Potenzialgifte", dei veleni cioè agenti solo in coincidenza di una loro brusca variazione di concentrazione. Ma se le cose stessero così, come potrebbe poi la cellula nervosa essere regolata, influenzata dalla 5-HT di origine autoctona, ovviamente sommersa, da un punto di vista quantitativo, da quella, pure endogena, di origine enterocromaffine? Perché insomma il carcinoidoso non diventa mai, per tutti i lunghi anni per cui di solito si protrae la malattia, un malato di mente?

Tutto sommato, si è tentati di orientarsi verso una indipendenza funzionale, oltre che biosintetica, della 5-HT cerebrale da quella gastrointestinale. Ma in ogni caso bisogna scegliere: o la 5-HT cerebrale è praticamente indipendente da quella gastro-intestinale o le due localizzazioni sono interdipendenti. E bisogna tirare le logiche conseguenze da questa scelta. Se si ammette l'indipendenza è ovvio che qualsiasi effetto psichico o neurologico provocato da 5-HT esogena non può essere considerato che come effetto "farmacologico" della sostanza o come effetto "indiretto", ed è logico che bisogna tener sempre distinte le due localizzazioni, evitando di fare tra esse confusioni di comodo (noi, per es., manteniamo rigorosamente distinte, dal punto di vista biosintetico e funzionale, le localizzazioni gastro-intestinale e cutanea della 5-HT negli anfibi). Se viceversa si ammette una interdipendenza fra le due

* In esperienze di perfusione attraverso il cervello isolato di coniglio, COSTA E APRISON¹² osservarono che l'iniezione di 80 mg di iproniazide e di 4 mg di 5-HT nel sangue diretto all'encefalo provocava un rilevante aumento (da 4 a 6 volte) della 5-HT encefalica. Si può osservare che nulla autorizza a ritenere normale la barriera emato-encefalica dopo queste enormi dosi di 5-HT, sicuramente attive sul calibro e forse anche sulla permeabilità dei vasi cerebrali (SCARINCI³⁰; BARUCCI²; BULLE⁹; MALCOLM⁸⁴).

localizzazioni gastro-intestinale e cerebrale di 5-HT, allora bisogna proprio cercare una spiegazione plausibile al fatto che la 5-HT plasmatica, sia di provenienza esogena che endogena, esplicata azioni centrali modeste o insignificanti e che il cervello può continuare a funzionare normalmente, per anni, in presenza di una autentica inondazione di 5-HT endogena di provenienza enterocromaffine.

Naturalmente l'ultima parte di questo discorso sarebbe inutile se un bel giorno si dovesse giungere alla conclusione che né eccessi né difetti nella produzione o liberazione della 5-HT cerebrale giocano una parte di qualche rilievo nella regolazione della funzione normale dell'encefalo e che solamente eventuali deviazioni qualitative nella biosintesi o metabolismo della 5-HT possono essere chiamate in causa, come fattori causali o coadiuvanti, nella provocazione di anomalie psichiche o neurologiche.

Prima di finire vorrei anch'io unirmi al dr. BLASCHKO nel richiamare l'attenzione sulle multiple e strettissime analogie esistenti fra fenilalchil- e fenilalcanolamine da una parte e indolalchilamine dall'altra.

Tutte queste amine derivano da decarbossilazione di aminoacidi aromatici comuni, assai vicini; fenilalchilamine e indolalchilamine spesso coesistono in uno stesso tessuto (sistema nervoso centrale, piastrine, pelle di anfibio, ghiandole salivari posteriori di octopode ecc.); le catecolamine si formano e si depositano in larga misura nel tessuto cromaffine surrenale, ma prendono origine e si depositano anche nel sistema nervoso centrale e periferico, le indolalchilamine si formano preponderantemente nel tessuto enterocromaffine, ma pur esse possono essere reperite nel sistema nervoso centrale e in nervi periferici; la reserpina libera dai depositi tanto le catecolamine che le indolalchilamine; l'adenosintrifosfato interviene nella captazione e nel deposito tanto della 5-HT che delle catecolamine (HILLARP e coll.²³; BLASCHKO e coll.⁴); esistono sindromi disendocrine da tumori di tessuto cromaffine surrenale e esistono sindromi disendocrine da tumori di cellule enterocromaffini: entrambe sono caratterizzate da assenza di disturbi psichici.

Sono analogie che vanno tenute presenti. E anche per la catecolamine sussistono gli stessi problemi che abbiamo in questa relazione prospettati per le indolalchilamine: quelli dei rapporti biosintetici e funzionali fra la localizzazione nella midollare surrenale (e nel sangue) e la localizzazione nel sistema nervoso centrale.

RIASSUNTO

Dopo alcune premesse sui rapporti quantitativi, nei vertebrati, fra 5-HT contenuta nell'encefalo e quella presente in altri organi e tessuti, sulla velocità di metabolismo della 5-HT nell'organismo di mammifero, sulla istochimica dell'enteramina e sulla esatta localizzazione della sostanza nell'interno della cellula, nonché sulla possibile esistenza nell'organismo di forme "attive" e forme "inattive" di 5-HT, vengono prospettati i possibili rapporti biosintetici e funzionali tra enteramina gastro-intestinale ed ematica e enteramina encefalica.

In base ai dati finora disponibili, l'A. ritiene dimostrato che praticamente tutta la 5-HT dell'organismo di mammifero, localizzata al di fuori del sistema nervoso centrale, origina nelle cellule enterocromaffini della mucosa gastro-intestinale, nelle quali sono sicuramente presenti entrambi i sistemi enzimatici catalizzanti i due passaggi biosintetici che dal L-triptofano dietetico portano alla 5-HT. E' probabile, ma per ora non dimostrato, che una biosintesi completa della 5-HT possa aver luogo anche nell'ambito del sistema nervoso centrale.

Molti dati inducono a far ritenere che, oltre che dal punto di vista della biosintesi, 5-HT di origine enterocromaffine e 5-HT cerebrale siano tra loro largamente indipendenti anche dal punto di vista della funzione. E' certo infatti che finora non esiste la minima prova sperimentale che ci autorizzi ad ammettere una qualsiasi azione diretta, ormonale, della 5-HT cerebrale al di fuori dell'ambito dell'encefalo; è probabile, d'altro lato, che la 5-HT extracerebrale endogena non giunga a influenzare, o per una ragione o per l'altra, le funzioni del sistema nervoso centrale.

Semplici considerazioni quantitative fanno seriamente dubitare che titolazioni della 5-HT ematica o dell'acido 5-idrossiindolilacetico urinario possano darci informazioni attendibili sul metabolismo della 5-HT cerebrale in condizioni normali o patologiche.

SUMMARY

After some premises on the quantitative relation, in vertebrates, of the 5-hydroxytryptamine (5-HT) contained in the brain to that present in other organs and tissues, on the rate of metabolism of 5-HT in mammals, on the histochemistry of enteramine, on the exact localization of the substance in the interior of the cell, and, finally, on the possible existence in the organism of "active" and "inactive" forms of 5-HT, the author discusses the possible biosynthetic and functional interdependence between gastrointestinal and blood 5-HT on the one hand and cerebral 5-HT on the other.

On the basis of the available data the author maintains that virtually all the 5-HT which occurs in mammals outside the central nervous system originates in the enterochromaffin cells of the gastrointestinal mucosa. These cells, indeed, contain both of the enzymic systems necessary for the two-step passage leading from dietary L-tryptophan to 5-HT. It is probable, but as yet not demonstrated, that a complete biosynthesis of 5-HT may take place even within the central nervous system.

Considerable evidence supports the opinion that, not only from the biosynthetic point of view, but also from the point of view of function, 5-HT of enterochromaffin origin is largely independent of cerebral 5-HT. In fact, there is so far no experimental evidence that cerebral 5-HT exerts direct hormonal action outside the central nervous system; gastrointestinal 5-HT, in its turn, does not seem capable of penetrating into the brain in substantial amounts and of exerting there any regulatory function.

Purely quantitative considerations make it very doubtful that estimations of 5-HT in blood or of 5-hydroxyindoleacetic acid in the urine can give reliable information about the metabolism of encephalic 5-HT under normal or pathological conditions.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ A. H. AMIN, T. B. B. CRAWFORD e J. H. GADDUM, *J. Physiol. (London)*, 126 (1954) 596.
- ² M. BARUCCI, *Rass. studi psichiat.*, 45 (1956) 893.
- ³ E. P. BENDITT, R. L. WONG, M. ARASE e E. ROEPER, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 90 (1955) 303.
- ⁴ H. BLASCHKO, G. V. R. BORN, A. D'IORIO e N. R. EADLE, *Biochem. J.*, 62 (1956) 18P.
- ⁵ G. V. R. BORN, *J. Physiol. (London)*, 133 (1956) 61P.
- ⁶ G. V. R. BORN, G. I. C. INGRAM e R. S. STACEY, *J. Physiol. (London)*, 135 (1957) 63P.
- ⁷ G. V. R. BORN e O. HORNYKIEWICZ, *J. Physiol. (London)*, 136 (1957) 30P.
- ⁸ M. BRACCO, P. C. CURTI e E. GIULIANO, *Experientia*, 12 (1956) 31.
- ⁹ P. H. BULLE, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 94 (1957) 553.
- ¹⁰ D. B. CARLISLE, *Biochem. J.*, 63 (1956) 32P.
- ¹¹ A. CARLSSON e N. A. HILLARP, *Acta Physiol. Scand.*, 37 (1956) 235.
- ¹² E. COSTA e M. H. APRISON, *Federation Proc.*, 16 (1957) 25.
- ^{12b} P. CREPAX e F. INFANTELLINA, *Arch. sci. biol. (Bologna)*, 41 (1957) 207.
- ¹³ C. E. DALGLIESH e R. W. DUTTON, *Biochem. J.* 65 (1957) 21P.
- ¹⁴ C. E. DALGLIESH, Comunicazione personale, 1957.
- ¹⁵ V. ERSPAMER, *Arch. exptl. Pathol. Pharmacol.*, 200 (1942) 60.
- ¹⁶ V. ERSPAMER, *J. Physiol. (London)*, 127 (1955) 118.
- ¹⁷ V. ERSPAMER, *J. Physiol. (London)*, 133 (1956) 1.
- ¹⁸ V. ERSPAMER, *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.*, (in stampa).
- ^{18b} F. N. FASTIER, R. N. SPEDEN e H. WAAL, *Brit. J. Pharmacol.*, 12 (1957) 251.
- ¹⁹ E. FLOREY e E. FLOREY, *Z. Naturforsch.*, 9b²(1954) 58.
- ²⁰ J. H. GADDUM, *Intern. Physiol. Congr., 20th Congr. Bruxelles, 1956, Abstr. Reus.*, pp. 442-454.
- ²¹ G. GOMIRATO, Comunicazione personale, 1957.
- ²² R. M. HARDISTY e R. S. STACEY, *J. Physiol. (London)*, 130 (1955) 711.
- ²³ N. A. HILLARP, B. NILSSON e B. HÖGGERG, *Nature*, 176 (1955) 1032.
- ²⁴ J. L. MALCOLM, *Symposium on 5-Hydroxytryptamine, London, April, 1957.*
- ²⁵ P. MANTEGAZZINI, *Naturwissenschaften*, 44 (1957) 41; *Arch. intern. pharmacodynamie*, (in stampa).
- ²⁶ A. S. MARRAZZI e E. R. HART, *Science* 121 (1955) 365.
- ²⁷ A. S. MARRAZZI, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66 (3) (1957) 496.
- ²⁸ D. P. PURPURA, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66 (3) (1957) 515.
- ²⁹ M. M. RAPPORT, Discussione del lavoro di D. W. WOOLLEY e E. N. SHAW, citato nella presente rassegna bibliografica.

- ³⁰ V. SCARINCI, *Arch. ital. sci. farmacol.*, 5 (1955) 265.
³¹ A. SJOERDSMA, H. WEISSBACH e S. UDENFRIEND, *Am. J. Med.*, 20 (1956) 520.
³² A. N. SMITH, L. M. NYHUS, C. E. DALGLIESH, R. W. DUTTON, B. LENNOX e P. S. MACFARLANE, *Scot. Med. J.*, 2 (1957) 24.
³³ S. UDENFRIEND, E. TITUS, H. WEISSBACH e R. E. PETERSON, *J. Biol. Chem.*, 219 (1956) 335.
³⁴ S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH e D. F. BOGDANSKI, *J. Biol. Chem.*, 224 (1957) 803.
³⁵ S. UDENFRIEND, H. WEISSBACH e D. F. BOGDANSKI, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66 (3) (1957) 602.
³⁶ E. J. WALASZEK e L. G. ABOOD, *Federation Proc.*, 16 (1957) 133.
³⁷ D. W. WOOLLEY e E. N. SHAW, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 66 (3) (1957) 649.

DISCUSSION

G. A. BUSCAINO, *Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso, Siena (Italia)*

Dalla valutazione dei dati "pro" e "contro" l'ipotesi di un'alterazione del metabolismo della 5-idrossitriptamina (5-HT), o per eccesso o per difetto, nel determinismo di certi disturbi psichici è indubbio che fino ad ora non si possa assolutamente ammettere come dimostrata la partecipazione della 5-HT alla genesi dei disturbi psichici.

Personalmente ritengo poco probabile che la 5-HT abbia una particolare importanza: altre sostanze aminiche a nucleo indolico forse sì, ma non la 5-HT.

Ritengo inoltre azzardato affermare che il meccanismo di azione di queste altre sostanze aminiche, a nucleo indolico (o non), avvenga esclusivamente attraverso modificazioni dell'attività della serotonina, *primo* perchè non esiste alcuna prova certa che la 5-HT abbia una particolare importanza sulla funzionalità del sistema nervoso; *secondo* perchè bisogna guardarsi bene dall'accettare senza riserve tutte le ricerche praticate *in vitro* sull'antagonismo farmacologico e dal concludere che le interazioni sul muscolo liscio *in vitro* fra 5-HT e sostanze che la antagonizzano debbano essere identiche anche *in vivo*; *terzo* perchè la somministrazione di 5-HT, anche per endorachide (PLATANIA e coll.), non provoca nessuna modificazione psichica in soggetti normali e nessun peggioramento o miglioramento in psicopatici; *quarto* perchè portatori di carcinoma intestinale maligno, i quali presentano un alto tasso di 5-HT in circolo, non hanno mai mostrato disturbi psichici, ed in essi, inoltre, la somministrazione di LSD dà quadri psicosici, che non si discostano per nulla da quelli normali; *quinto* perchè da ricerche personali, in coll. con STEFANACHI, risulta che la somministrazione di triptofano -che aumenta, in maniera però meno spiccata del 5-idrossitriptofano, il contenuto serotoninico cerebrale in animali- non ha mai provocato negli schizofrenici aggravamento dei disturbi, pur portando verosimilmente ad un aumento della formazione di 5-HT; ed in *sesto* luogo, perchè ricerche personali in coll. con STEFANACHI (su circa 200 schizofrenici ed altrettanti fra psicopatici non schizofrenici, malati neurologici ed individui normali) hanno documentato la mancanza di particolari differenze nel comportamento dei metaboliti della 5-HT sia per quello che riguarda i dati cromatografici sulla eliminazione urinaria dell'ac. 5-idrossi-indolacetico, unico metabolita finora noto della 5-HT, sia per quello che riguarda analoghi dati cromatografici dopo carico, per via intramuscolare, con 5-HT.

Piuttosto, dalle più recenti ricerche in campo di biologia della schizofrenia, sono da sottolineare gli studi di LEACH e HEATH, di ACKERFELDT, di HOFER e coll., di RINKEL e coll., di OZEK, di BIRKHAUSER, di CARTWRIGHT e coll., di BUSCAINO G. A., ecc. dai quali risulta l'esistenza di un'esaltata attività nel siero di enzimi a tipo aminosidasi. Tale attività sembra anzitutto in contrasto con la possibilità di accumulo di 5-HT nel cervello; inoltre, sommata alle alterazioni di cri fermenti, già segnalate in tali ammalati nella letteratura, potrebbe contribuire a spiegare parecchi dati della psichiatria sperimentale e numerosi reperti biochimici, pure già noti da tempo in campo di schizofrenia.