

# RIVISTA DI PATOLOGIA NERVOSA E MENTALE

(QUADRIMESTRALE)

ORGANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI NEUROLOGIA  
E DELLA ISTITUZIONE C. MONDINO IN PAVIA

Fondata da E. TANZI ed E. LUGARO

Diretta da

O. ROSSI †

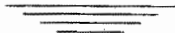
M. ZALLA	V. M. BUSCAINO	A. COPPOLA †
G. C. RIQUIER	C. BERLUCCHI	D. BOLSI
P. OTTONELLO	V. LONGO	F. CARDONA
V. TRONCONI	F. VISINTINI	C. PERO
C. AMBROSETTO	P. E. MASPE	G. GASTALDI

Redattori:

CRISTOFORO RIZZO

F. BARONTINI - S. BERTOZZI - E. CARRARA - E. CHIARAMONTI - F. FABIANI  
M. NISTRI - M. PALAZZUOLI - W. PIAZZESI - R. ROYER - R. SFERLAZZO

ANNO LXV — VOLUME LXXIX



SIENA  
ARTI GRAFICHE TICCI  
1958

**In tema di psicosi modello.**

**Osservazioni chimiche, sperimentali e cliniche sull'adrenocromo**

GASTALDI G.                      DE RENZI E.                      MANZINI B.  
FRANCESCHINI B.                      FADIGA E.

Scopo della presente comunicazione è di rendere noto un gruppo di ricerche chimiche, biologiche e cliniche da noi compiute intorno alla sostanza nota sotto il nome di *adrenocromo* (A.C.).

Non da oggi, certamente, si parla di adrenocromo nei circoli psichiatrici: e se noi abbiamo voluto riprendere in esame le caratteristiche ed il comportamento biologico di questa sostanza, alla quale taluni hanno attribuito un particolare valore psicotigeno o psicotomimetico, è perchè ci è sembrato, per fondati motivi, che le osservazioni fatte in precedenza per la loro esiguità e contraddittorietà lascino ancora parecchi punti oscuri ed incertezze fondamentali. Oltre a ciò è noto che, nei confronti di altri illustri protagonisti alla sbarra della psichiatria — come la mescalina, la L.S.D., ecc. — all'A.C. è stato accordato un interesse tutto particolare proprio a ragione della sua qualità di metabolita, il quale potrebbe, in determinate e tuttora ipotetiche circostanze, divenire patogeno.

E' evidente infatti che l'ipotesi dei metaboliti patogeni, almeno di primo acchito, sembra avvicinarsi alla patologia spontanea assai più della riconosciuta azione psicotomimetica di altre sostanze di valore pressochè esclusivamente sperimentale.

Non è il caso in questa sede di spendere spazio e tempo per richiami bibliografici, d'altronde assai noti: ci sembra invece opportuno ricordare schematicamente i termini della questione tuttora aperta, dalla quale le nostre ricerche prendono si può dire le mosse.

Alle ricerche degli Autori canadesi (Hoffer, Osmond, Smithies, 1, 2, 3, 4, 5) deponenti per una sicura azione psicomimetica — definita «in senso schizogeno» — dell'adrenocromo, hanno fatto riscontro, come si sa, quelle negative di altri autori, segnatamente di Rinkel e coll. (6): ed è noto che una ragione della discrepanza è stata ravvisata nelle diverse caratteristiche di struttura molecolare o di stabilità della sostanza impiegata. L'A.C. impiegato dagli AA. canadesi e preparato da Hutcheon era descritto come «instabile» o addirittura, in una delle esperienze, come probabilmente «deteriorato», mentre quello usato da Rinkel

(1) Comunicazione presentata al 2° Congresso Internazionale di Psichiatria, Zurigo, il 4 settembre 1957.

e coll. era A.C. del commercio trattato come semicarbazide, quindi in realtà un prodotto complesso definibile come adrenocromo-mono-semicarbazone. Ciò suggerisce due legittime ipotesi:

1) l'A.C. preparato da *Hutcheon* e usato dagli AA. canadesi era in realtà A.C. trasformato o degradato ad altre sostanze tossiche (fra le quali probabile l'Adrenoxina secondo l'ipotesi di *Rinkel*): ipotesi che condurrebbe evidentemente a scagionare l'A.C. degli effetti psicotomimetici osservati dagli AA. canadesi;

2) l'A.C. usato da *Rinkel* e coll. a sua volta potrebbe essere stato neutralizzato nella sua azione psicotigena proprio dall'aggiunta della semicarbazide operata a titolo di stabilizzazione: in tal caso nulla ancora impedirebbe di attribuire all'A.C. in quanto tale gli effetti psicotomimetici osservati da *Osmond*, *Smithies*, *Hoffer*.

Ecco allora che il punto fondamentale della questione tuttora aperta in merito all'eventuale azione sul sistema nervoso animale ed umano dell'A.C. iniettato per via parenterale diventa quello di saper bene quale sostanza si adopera e, nella fattispecie, di sapere con sufficiente precisione se la sostanza che noi adoperiamo sia A.C. o no.

Punto di non facile approccio, se si tengono presenti talune incertezze che tuttora esistono sulle caratteristiche e sul comportamento biologico di questa sostanza ottenuta in via chimica, tuttora circondata da alquanto mistero ed i cui elementi di identificazione sono a tutt'oggi scarsi e non tutti sufficientemente documentati.

Comunque, questa è la ragione per la quale ci siamo preoccupati in prima linea di ottenere una sostanza le cui caratteristiche corrispondessero a quelle attribuibili con maggior fondatezza all'A.C., non solo, ma anche di rassicurarci circa una sua stabilità tale da consentirne l'uso senza il pericolo di trasformazioni o di degradazioni che da taluni vengono prospettate per l'A.C. quanto mai facili e rapide.

Questa parte, la più difficile e complessa delle nostre indagini, è stata resa possibile dalla preziosa collaborazione fornitaci disinteressatamente e con larghezza di mezzi dal Centro studi della Casa ERBA di Milano e dai suoi dirigenti, *Capraro* per la parte biologica, *Koester* per la parte chimica, che qui vivamente ringraziamo.

Per brevità riassumiamo in questa tabella le caratteristiche essenziali della sostanza preparata ed impegnata nelle nostre osservazioni: tabella alla quale ci limitiamo di aggiungere un conciso commento.

TAB. N. 1.

CARATTERISTICHE DELL'ADRENOCROMO  
E DELLA SOSTANZA DA NOI USATA

Prove	Dato teorico e letteratura	Sostanza da noi usata
Metodo di preparazione	Secondo Mac Carty (1)	
Punto di fusione	112°-125°	115°
Titolo spettrofotometrico		
a) $\lambda$ 300-E 1%	522 <sup>(1)</sup> -565 <sup>(2)</sup>	430
1 cm		
b) $\lambda$ 470-E 1%	191 <sup>(1)</sup> -290 <sup>(2)</sup>	180
1 cm		
Analisi elementare	% C - 60.40	% C - 60.52
	% H - 5.06	% H - 5.16
	% N - 7.82	% N - 7.7
Identificazione come semicarbazone (punto di fusione)	213°	213°
Stabilità dopo conservazione per 20 gg. a --70°	stabile (3)	Perfetta solubilità in acqua e titolo come semicarbazone costante
Tossicità acuta (ratti)		165 mg/Kg
DL <sub>50</sub> secondo Prigge e Scafer	150 mg/Kg	(150-180)

(1) 1) Mac Carty — Arch. Intern. de Pharmac, 106, 90, 1956.

2) Mac Carty — J. Am. Chem. Ass., 73, 3078.

3) Green e Richter — Bioch. J., 31 596, 1937.

Il metodo di preparazione adottato è, come si vede, quello illustrato a suo tempo da Hutcheon, McCarty, ecc. E' bene aggiungere che non ci siamo limitati ad una preparazione unica, ma abbiamo proceduto a diverse preparazioni (10 in tutto), sempre attuate con le stesse modalità e nelle identiche condizioni e cioè 1) per evitare eventuali alterazioni della sostanza troppo a lungo conservata; 2) per renderci conto, attraverso gli effetti ottenuti di volta in volta, dello standard consentito dal metodo di preparazione.

La stabilità della sostanza ottenuta può essere considerata buona in determinate condizioni (conservazione allo stato di polvere secca e a bassa temperatura).

Buoni elementi di identificazione del nostro prodotto con A.C. devono essere considerati i dati concernenti il rapporto fra analisi elementare ed analisi teorica e quelli relativi al punto di fusione della sostanza trattata con semicarbazone: dati pressochè coincidenti con quelli generalmente indicati per l'A.C.

Qualche riserva dobbiamo invece avanzare per il titolo rivelato dall'analisi spettrofotometrica, da taluni indicata come utile mezzo

di identificazione anche per l'A.C. In realtà questo metodo, di alto valore per una quantità di altre sostanze, sembra invece poco attendibile per l'A.C., a giudicare da certi sensibili spostamenti dei massimi e dei minimi delle due curve che si osservano durante la lettura.

I dati della tossicità acuta, qui riferiti secondo la norma fra gli elementi di identificazione, ci dovrebbero dire qualche cosa anche sul modo di agire dell'A.C. da noi preparato e introdotto parenteralmente nell'organismo animale. Scorrendo però i protocolli, la fenomenologia osservata rivela aspetti dal nostro punto di vista ben poco significativi.

Una breve fase tremoriforme diffusa, seguita da accasciamento e ipotonia generalizzata immediatamente precedente all'exitus: ecco quanto ci è stato dato di osservare nel corso delle determinazioni della tossicità acuta del nostro prodotto.

Sulla base di tutti questi elementi noi abbiamo raggiunta la convinzione che la sostanza impiegata possiede le caratteristiche fondamentali dell'A.C. e possiamo altresì affermare che tali caratteristiche si sono mantenute costanti in tutte le preparazioni e che essa, conservata in certe condizioni, possiede buoni requisiti di stabilità.

Garantitici in tal modo sulle caratteristiche della sostanza, abbiamo proceduto alla seconda parte delle nostre osservazioni, rivolte a mettere in chiaro se la sostanza manifestasse o no azioni particolari sul sistema nervoso e sul comportamento animale, nonchè infine sulla sfera psichica e neurovegetativa dell'uomo.

Alcune di queste indagini, come ora si vedrà, sono utilizzate come vere e proprie prove di identificazione nei confronti di altre sostanze psicotometiche: altrettanto invece non è consentito fare per l'A.C. sugli effetti e modi di azione biologica del quale esistono tuttora troppe incertezze ed informazioni insufficientemente documentate.

Le osservazioni da noi fatte in questo senso riguardano da un lato l'influenza esercitata dall'A.C. introdotto per via parenterale su talune fondamentali costanti biologiche e precisamente:

1°) *sul metabolismo di base del ratto determinato con il metabolimetro a cellula fotoelettrica di Capraro;*

2°) *sull'attività respiratoria del cervello isolato di ratto misurata al Warburg;*

3°) *sulla temperatura corporea del coniglio;*

4°) *sulla pressione arteriosa pure del coniglio;*

dall'altro le eventuali modificazioni indotte dall'A.C. *sul comportamento di alcuni pesci come la Betta Splendens e sui melanofori*

del *Lebistes Reticulatus*, saggi biologici già usati, e con i noti risultati, per la LSD.

Da ultimo infine abbiamo creduto opportuno saggiare, con adatte tecniche elettro-fisiologiche, l'azione della sostanza iniettata o direttamente applicata sulla trasmissione di impulsi attraverso formazioni nervose elementari, nonchè sull'EEG dell'animale (gatto) opportunamente preparato: compito questo affidato al Dott. Fadiga dell'Istituto di Fisiologia umana della Università di Bologna.

Dobbiamo dire subito, in sintesi, che tutta questa serie di ricerche non ci ha permesso di raggiungere alcun risultato significativo, deponente cioè per una positiva azione della sostanza sul sistema nervoso e sul comportamento animale.

Contrariamente all'opinione espressa da taluni circa una influenza dell'A.C. sul metabolismo di base — con aumento del consumo di  $O_2$  — e sull'attività respiratoria del cervello isolato con inibizione del consumo di  $O_2$  superiore all'80% secondo Woodford, citato da Osmond (3)), le nostre ricerche sul ratto ci hanno rivelato:

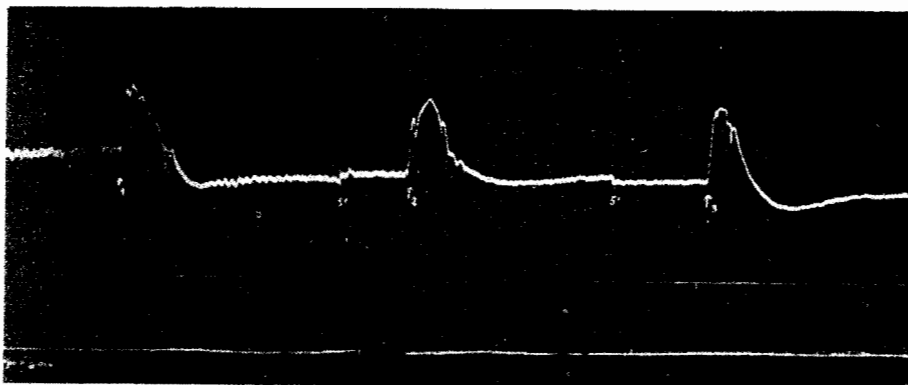
1°) una riduzione media del 6,3% del consumo di  $O_2$  su 9 animali impiegati per una dose media di 38 mmg. di sostanza pro kilo per via intraperitoneale, un valore quindi non significativo;

2°) variazioni della attività respiratoria del cervello isolato rappresentate da un aumento del consumo di  $O_2$  superiore ad una media dell'8,3% ( $\pm 2,22$ ) per la sostanza appena preparata (concentrazione 77 mmg.%) e da una diminuzione non superiore al 5,7% ( $\pm 0,33$ ) per la sostanza conservata da 24 h, valori entrambi nettamente al disotto della media minima significativa (25-30%).

La temperatura corporea del coniglio (peso medio Kg. 2,500) ha rivelato dal canto suo scarse e non univoche variazioni in seguito a somministrazione endovena di 100 mmg. di sostanza.

Per quanto riguarda infine la *pressione arteriosa* possiamo presentare il seguente tracciato (pag. 230) nel quale sono chiaramente indicate le variazioni pressorie ottenute nel coniglio uretanizzato rispettivamente con la iniezione in vena di 25  $\gamma$  di adrenalina (1-3) e con l'iniezione parimenti in vena di 50 mmg. della nostra sostanza (2).

Come si vede vi è corrispondenza pressochè completa quanto ad intensità e durata della variazione. Ciò ci consente di affermare che l'aumento pressorio provocato da 50 mmg. della nostra sostanza, in quanto corrispondente a quello provocato da una dose di 25  $\gamma$  di adrenalina, tradisce un contenuto adrenalिनico pressochè trascurabile, non superiore cioè al 0,05%.



Azione sulla pressione di coniglio

↑ 1	25 $\mu$	adrenalina	(via endovenosa)
↑ 2	50 mg	adrenocromo	» »
↑ 3	25 $\mu$	adrenalina	» »

*Qualche dettaglio in merito alle ricerche sui pesci.*

Sulla *Betta Splendens* — pesce come è noto assai sensibile alla azione della LSD come dimostra la ricca varietà dei movimenti e degli atteggiamenti particolari descritti da vari AA. (Abrams on, Evans, ecc. 8, 9) — solo con l'aggiunta all'acqua di vasca di quantità elevate di sostanza (circa 130 mmg. su 500 cc. di acqua) siamo riusciti ad osservare evidenti modificazioni del comportamento di questi animali: ma si è trattato di modificazioni assolutamente aspecifiche interpretabili a nostro avviso come manifestazioni di sofferenza (grave immobilità con la testa alla superficie, immobilità contro la parete in posizione orizzontale. ecc.).

Risultati parimenti negativi abbiamo ottenuto saggiando un altro test biologico valido, per es., per la LSD, cioè quello delle variazioni del pigmento del *Lebister reticulatus* (10): con l'aggiunta di quantità di sostanza pari a 75 mmg. per 100 cc. di acqua, non si sono infatti osservate sensibili variazioni macro- o microscopiche.

#### OSSERVAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE.

Nel gatto sono stati studiati gli effetti della somministrazione di A.C. 1) sull'EEG a « cervello » ed a « encefalo isolato »; 2) sulla risposta derivabile dall'area striata per stimolazione fotica; 3) sulla risposta transcallosale, vale a dire sulla risposta elettrica evocabile da un'area cortico-cerebrale per stimolazione dell'area corrispondente

dell'altro emisfero, scelta come mezzo per saggiare l'eventuale azione sinaptolitica dell'A.C.

I risultati ottenuti sono stati nel complesso negativi, ove si eccettui una scarsa ed incerta attivazione EEG ottenuta sul preparato « encefalo isolato » mediante l'impiego di dosi relativamente elevate (1 mmg. pro kilo per via endovenosa). Va rilevato che l'assenza di modificazioni della risposta transcallosale da noi rilevata contrasta con i risultati positivi segnalati del tutto recentemente da *Marrazzi* (11) e che le ragioni di questa discrepanza vanno probabilmente ricercate: 1) nel fatto che *Marrazzi* ha operato, diversamente da noi, in animali nembutalizzati (il Nembutal secondo *Evans* sensibilizza i preparati all'azione dell'A.C.); 2) nelle differenti dosi impiegate (2 mmg. pro kilo per via intracarotidea contro la dose massima da noi impiegata di 1 mmg. per via endovenosa).

Inoltre nei tracciati esposti da *Marrazzi* si può osservare che le modificazioni indotte dall'A.C. consistono in una diminuzione di entrambe le componenti e non della sola componente negativa della risposta, di quella cioè avente il preciso significato di potenziale post-sinaptico. Ciò indurrebbe a pensare che quello segnalato da *Marrazzi* non sia che un effetto depressivo di natura aspecifica provocato dall'introduzione di una dose elevata della sostanza nel circolo cerebrale. Lo stesso *Marrazzi*, d'altronde, riferendosi alle dosi massicce necessarie per ottenere l'effetto, ha come è noto concluso che l'A.C. « sembra un assai improbabile candidato al ruolo di psicotigeno endogeno ».

#### OSSERVAZIONI SULL'UOMO.

Nella tabella n. 2 sono elencate le osservazioni da noi compiute — in tutto 7 — su pazienti affetti da forme morbose diverse. Aggiungiamo a titolo di breve commento che:

1) i soggetti sono stati selezionati soprattutto in ordine alle loro capacità di autosservarsi e di descrivere i propri stati d'animo;

2) essi non hanno ricevuto alcun preavviso particolare, ma solo una generica informazione che veniva loro praticata una iniezione a titolo curativo;

3) per cautelarsi circa i possibili effetti dannosi di una sostanza a noi sotto questo riguardo ignota, abbiamo adottato il procedimento delle dosi gradualmente crescenti da un minimo di 2 mmg ad un massimo di 50 mmg;

4) nessun disturbo soggettivo ci è stato denunciato, ad eccezione di un fugacissimo dolore al braccio avvertito dal paziente n. 7;



TAB. 2.

EFFETTI OSSERVATI CON LA SOMMINISTRAZIONE DI A.C.  
IN SOGGETTI UMANI (endovena)

Osservazione	Sesso	Età	Diagnosi	Dose	Modificazioni psichiche	Modificazioni neuro-vegetative	Altri effetti
1	♂	55	Psiconevrosi ipocondriaca	2 mmg	—	—	—
2	♀	27	Psiconevrosi ossessiva	5 mmg	—	—	—
3	♂	17	Schizofrenia simplex	10 mmg	—	lieve, fugacissimo aumento P.A.	—
4	♂	32	Neurastenia	20 mmg	—	—	—
5	♂	43	Alcoolismo	30 mmg	—	—	—
6	♂	28	Psiconevrosi d'ansia	40 mmg	—	lieve, fugace aumento P.A.	—
7	♂	52	Distimia depressiva	40 mmg 50 mmg	— —	— —	fugace sensazione dolorosa al braccio

(1) Osservazione ripetuta a distanza di 24 ore: nessuna modificazione pressoria.

5) l'unica variazione neurovegetativa registrabile fu rappresentata da un lieve e fugace aumento della pressione arteriosa di dubbio significato (osservazioni 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup>).

In nessuno dei soggetti trattati sono comparse modificazioni psichiche da essi soggettivamente avvertite o obiettivamente riscontrabili nel loro comportamento o, comunque, accertabili attraverso ripetuti e particolareggiati interrogatori.

Questo dato negativo acquista particolare importanza ove si tenga presente: 1) che le dosi massime da noi raggiunte non sono state superate da nessuna delle ricerche finora rese note, ad eccezione di quella isolata dello Schwarz e coll. (75 mmg.) nella quale però non è stata presa in considerazione la sintomatologia psichica; 2) che le dosi responsabili degli effetti positivi nelle osservazioni descritte dagli AA. canadesi corrispondono press'a poco alle dosi *minime* da noi usate.

## COMMENTO E CONSIDERAZIONI GENERALI.

Nell'esposizione che precede si può trovare discutibile la proporzione fra i molti dettagli tecnici da noi forniti sulle ricerche eseguite e la sostanziale negatività dei loro risultati sperimentali e clinici. Essa tuttavia risponde ad un obbiettivo ben preciso.

Particolarmente per quanto riguarda gli argomenti sui quali si fonda la nostra convinzione che la sostanza preparata ed impiegata nelle presenti ricerche possenga le caratteristiche dell'A.C., noi abbiamo voluto inaugurare un metodo che non ci risulta sia stato seguito nelle precedenti ricerche sulla supposta azione psicotomimetica dell'A.C.: quello cioè di una illustrazione il più possibile dettagliata del procedimento seguito nella preparazione e delle caratteristiche chimiche essenziali del prodotto ottenuto. Senza di ciò, e cioè con riferimenti incompleti ed approssimativi non è possibile, ovviamente, arrivare a conclusioni definitive, stabilendo fra l'altro opportuni e precisi confronti di sufficiente valore orientativo fra i diversi risultati ottenuti.

Sotto questo aspetto infatti la situazione nella quale oggi ci troviamo è questa: che in mancanza di sufficienti informazioni sulla sostanza impiegata come A.C. dagli AA. che ci hanno preceduto, non ci è possibile dire in quale preciso rapporto stia la sostanza da noi impiegata con quella indicata come A.C. dagli altri AA., particolarmente dagli AA. canadesi.

Possiamo soltanto dire — con buoni argomenti a nostra favore — *che il preparato da noi ottenuto ha dimostrato al vaglio di diverse prove di possedere le caratteristiche chimiche essenziali oggi attribuibili all'A.C.: e che, ciò nonostante, esso non ha rivelato alcuna positiva azione sul sistema nervoso, nè sul piano sperimentale, nè su quello clinico.*

Possiamo allora mettere definitivamente fuori causa l'A.C. ed escluderlo dal novero delle sostanze incriminabili in senso psicotomimetico?

Osserviamo incidentalmente che, in realtà, questa conclusione avrebbe a suo sostegno non soltanto la negatività dei risultati da noi ottenuti, ma anche altre considerazioni, non ultimo, per es., il fatto che a ormai tre anni di distanza dalle prime osservazioni rese note, la casistica « positiva » dell'A.C. rimane assolutamente esigua e gli stessi AA. canadesi, che per primi hanno richiamato l'attenzione sull'azione psicotomimetica dell'A.C., non hanno successivamente fornito altre e persuasive documentazioni in questo senso.

Ad onta di ciò, tuttavia, noi riteniamo che a tutt'oggi una conclusione assoluta non sia giustificata.

A prescindere infatti dalla eseguità della nostra casistica — che per ragioni facilmente comprensibili non ci è stato possibile ampliare — e dalla possibile azione patogena ottenibile con dosi ancora maggiori di quelle da noi impiegate, a favore di un atteggiamento cauto militano anche argomenti di ordine generale, fra i quali ci preme di sottolineare quello relativo al procedimento da noi e da altri finora adottato in ricerche di questo tipo ed ai suoi limiti.

Premettiamo che ciò non significa per nulla contestare l'utilità di un modo di procedere, di valore generale e come tale insopprimibile, consistente nell'introdurre una sostanza X nell'organismo, animale od umano, e nello studiare gli effetti ad essa conseguenti: ma, più modestamente, richiamare l'attenzione sul fatto che diverso è il valore euristico del procedimento — e diverse le conclusioni che se ne possono ricavare — a seconda del tipo di sostanza impiegata.

Per attenerci al nostro specifico argomento, non è detto infatti che questo modo di procedere, tanto fruttuoso quando si tratta di vagliare gli effetti psicomimetici di una sostanza estranea all'organismo — vedi, per es., la mescalina, la L.S.D., l'anfetamina, ecc. — sia da ritenere in partenza altrettanto idoneo e fruttuoso quando il prodotto in esame possiede le caratteristiche di una sostanza a produzione endogena, come è appunto il caso dell'A.C.

In questo secondo caso infatti le condizioni che possono determinare l'azione patogena della sostanza sono probabilmente molto diverse da quelle che noi realizziamo con gli esperimenti mediante la sua introduzione orale o parenterale. Anzitutto si prospetta la possibilità che, proprio perchè la sostanza da noi preparata artificialmente corrisponde nelle sue caratteristiche chimiche fondamentali ad un componente il circolo metabolico dell'organismo ricevente, essa, una volta introdotta parenteralmente o addirittura — come noi abbiamo fatto — nel torrente sanguigno, venga distrutta, trasformata o degradata con particolare rapidità. E, detto fra parentesi, l'osservazione di Fischer (9), citato da Hoffer (5), che l'A.C. posto estemporaneamente a contatto con l'urina viene rapidamente trasformato, porta uno specifico e suggestivo argomento a favore di questo modo di vedere.

Ma, a parte questa considerazione che come tale può in via presuntiva estendersi più a meno a tutte le sostanze introdotte nell'organismo con la stessa modalità (ricordiamo qui la questione tuttora aperta, se l'azione psicotigena di talune sostanze esogene, come la stessa mescalina, la L.S.D., ecc. sia interpretabile come una azione diretta delle sostanze come tali sulle strutture nervose o non

invece dovuta a modificazioni da esse indotte in circoli enzimatici e metabolici con la conseguente comparsa di metaboliti abnormi e patogeni o di quantità abnormi e patologene di metaboliti fisiologici), vi è pur sempre da osservare che l'ipotesi di metaboliti, di sostanze cioè di produzione endogena, ad azione patogena e più specificamente, nel nostro caso, psicotomimetica, implica in sè la valorizzazione di condizioni di fronte alle quali quella realizzata con l'introduzione dall'esterno non è che una copia quanto mai imperfetta o addirittura artificiosa.

Basta infatti considerare che l'errore metabolico instaurantesi più o meno progressivamente non si limita per lo più alla produzione di uno o più metaboliti nocivi, ma implica l'instaurarsi di conseguenze ben più complesse: vedi lo stabilirsi di nuovi equilibri enzimatici, di catene di reazioni e ripercussioni legate a meccanismi di difesa generici e specifici, ecc.

Queste considerazioni appena abbozzate spiegano a sufficienza perchè il problema di una eventuale azione psicotomimetica dell'adrenocromo o di altri metaboliti con esso in qualche modo collegati, come per es. l'adrenoxina, l'adrenolutina, ecc., o, in termini ancor più generali, di qualunque sostanza a produzione endogena, non può ritenersi risolto sulla sola base dei risultati negativi ottenuti mediante l'introduzione della sostanza dall'esterno e perchè, allo stato attuale, possano ritenersi aperte altre strade di approccio, quale ad esempio quella, che segnaliamo a titolo di esemplificazione, tendente a realizzare artificialmente — per es. per via enzimatica — una deviazione metabolica consistente in un blocco del circolo metabolico ad una fase corrispondente alla produzione o all'accumulo del metabolita in questione: procedimento di realizzazione ancora attualmente assai arduo, del quale oggi si intravedono solo i primi malcerti fondamenti ma che indubbiamente ci consentirebbe di accostarci assai meglio alle condizioni biologiche ipotizzate dalla concezione dei metaboliti patogeni e, per attenerci al nostro caso, da quella dell'azione psicotomimetica svolta dal metabolita adrenocromo. Che poi siffatta concezione non possa circoscrivere la sua visuale ad una supposta azione patogena del metabolita come tale, ma debba tener conto della possibilità di azioni più complesse che l'errore metabolico trascina più o meno fatalmente con sè, è una questione che potrebbe essere affrontata se mai in un secondo tempo, una volta cioè accertata la possibilità di realizzare artificialmente, per la via indicata o per altre tendenti allo stesso scopo, errori metabolici patogeni in senso psicotomimetico.

Dopo ciò, e considerati i limiti da noi stessi imposti alla valutazione dei risultati ottenuti nelle nostre osservazioni, è superfluo

aggiungere che essi non ci consentono di discutere la concezione generale dell'azione psicotomimetica, e più propriamente schizogena, attribuita a sostanze esogene ed endogene a nucleo indolico: concezione che conserva a tutt'oggi un notevole valore, se non altro come ipotesi di lavoro e come stimolo alla ricerca in un campo indubbiamente affascinante.

---

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Osmond H. a. Smithies J. — J. J. Med. Sc., 98, 309, 1952.
  - 2) Hoffer A. — Arch. Neur. a. Psych., 71, 80, 1954.
  - 3) Hoffer A., Osmond H., Smithies J. — J. J. Med. Sc., 100, 29, 1954.
  - 4) Osmond H. — *Research on schizophrenia*. In Neuropharmacology. 2 Conference. The Josiah Macy, Jr Foundation. N. Y. 1955.
  - 5) Hoffer A. — *Adrenolutin as a psychosomatic agent*. In Hormones, Brain Function and Behavior. Accad. Press. Inc. Publishers, N. Y., 1957.
  - 6) Rinkel M., Hyde R.W., Solomon H.C., Hoagland H. — The Amer. Journ. of Psych., 11, 881, 1955.
  - 7) Hutcheon D.E. e collab. — Arch. Int. Pharmacodyn, 106, 90, 1956.
  - 8) Abramson H.A. e collab. — Science, 120, 990, 1954.
  - 9) Evans L.T. — Science, 123, 26, 1956.
  - 10) Cerletti U. e collab. — Experientia, 11, 312, 1955.
  - 11) Marrazzi A.S. — Ann. N.Y. Med. Sc., 66, 496, 1957.
  - 12) Green D.E. a. Rielter — Biochem. Journ., 31, 596, 1937.
  - 13) Wieland O. u. Suyter M. — Klin. Wschr., 34, 647, 1956.
  - 14) Randall L.O. — Journal. Biol. Chem., 165, 733, 1946.
  - 15) Hart E.R. e coll. — Federation Proceedings, 15, 88, 1956.
-