

C. MONTANARI

G. TONINI

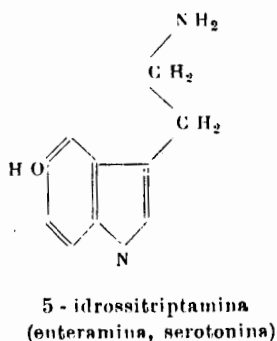
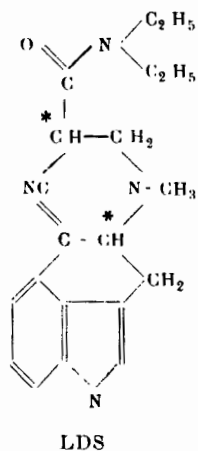
Azioni della 5-idrossitriptamina sul sistema nervoso centrale: suo impiego in psichiatria sperimentale (1)

Nel corso delle nostre ricerche sulle psicosi sperimentali indotte farmacologicamente, abbiamo preso in considerazione, tra le altre sostanze, la 5-idrossitriptamina. Questa sostanza è normale costituente del sistema nervoso centrale ma le nozioni che possediamo sulle funzioni da essa svolte a questo livello sono scarse e spesso contraddittorie (azione emetica, azione stimolante sul centro respiratorio, azione depressiva generale, azione di trasmettitore dell'impulso nervoso).

Un dato della letteratura che ci è sembrato provvisto di un certo interesse, riguarda l'azione antagonista posseduta dalla dietilamide dell'acido d-lisergico (LSD 25) nei confronti di alcuni degli effetti farmacologici della 5-idrossitriptamina. La dietilamide dell'acido d-lisergico è una sostanza chimica capace di esplicare nell'uomo un'azione dissociativa per dosi infinitesime; tra essa e 5-idrossitriptamina v'è affinità di struttura chimica:

Per queste ragioni non ci è sembrato inutile un ulteriore studio delle interferenze tra i due farmaci. Ci siamo accinti a questo compito nella speranza di portare un contributo alla conoscenza delle funzioni fisiologiche e farmacologiche della 5-idrossitriptamina nel sistema nervoso centrale, oltre a quella di poter chiarire il problema fisiopatologico delle psicosi sperimentali.

(1) La realizzazione degli esperimenti riportati in questa nota è stata consentita dalla cortesia dei laboratori scientifici «Sandoz» di Basilea e «Vister» di Casatenovo Brianza i quali ci hanno fornito rispettivamente la «LSD 25» e la «5-idrossitriptamina» in forma, quest'ultima, di solfato doppio di Serotonina e Creatinina (Antemovis).



PREMESSA BIBLIOGRAFICA

La 5-idrossitriptamina è un corpo a nucleo indolico che si identifica con il principio vasocostrittore del siero (Serotonina di Rapport) e costituisce il principio attivo degli estratti gastro-intestinali dell'Erspamer (Enteramina). Essa è componente normale del sangue e di molti organi animali. La sua fisiologia e farmacologia sono delle più complesse e per la loro conoscenza rimandiamo alla recente monografia dell'Erspamer (7), limitando alla nostra esposizione ai dati che più direttamente interessano l'argomento che stiamo svolgendo.

Nel 1953 diversi Autori (Amin, Crawford e Gaddum —1—, Welsh —34—, Florey e Florey —10) estraevano dal tessuto nervoso di vertebrati ed invertebrati discrete quantità di una sostanza attiva sui reattivi biologici della 5-idrossitriptamina. Da queste ricerche gli Autori traevano la conclusione che la sostanza in parola è normale costituente del sistema nervoso centrale. Tali affermazioni lasciavano dubbioso l'Erspamer (7) poichè i procedimenti di identificazioni erano di ordine biologico e non chimico, quindi di per sè insufficienti. Ma indagini più recenti di Welsh (33-35), di Florey e Florey (11) e di Twarog e Page (32) confermavano i dati più antichi mediante l'indagine cro-

matografica su carta accertando così, in modo definitivo, la presenza di 5-idrossitriptamina nel tessuto nervoso.

Ad ulteriore conferma di questo fatto sta la dimostrazione che la sostanza si può liberare dai centri nervosi nel corso di alcune attività funzionali. Così Taylor, Page e Corcoran (31), faradizzando il moncone del pneumogastrico nel cane spinale, ottennero una risposta ipertensiva al sangue reflusso dalla testa in esperimenti di circolazione crociata. Responsabile dell'ipertensione fu ritenuta la 5-idrossitriptamina in quanto il fenomeno veniva soppresso dalla somministrazione di 1-idrazinofalazina nell'animale test. La partecipazione al fenomeno, dell'adrenalina e dell'angiotonina, era stata esclusa con l'uso di appropriati farmaci antagonisti. Welsh (33-35) ha dimostrato che gli antagonisti specifici della 5-idrossitriptamina (derivati dalla Segale Cornuta tra cui particolarmente la LSD 25) rendono il cuore del mollusco *Venus Mercenaria* insensibile alla stimolazione dei nervi acceleratori. In alcuni invertebrati, dunque, pare assodato che l'enteramina agisca come trasmettitore dell'impulso nervoso.

Come abbiamo già accennato, la 5-idrossitriptamina sembrerebbe possedere un'azione eccitante sul centro del respiro (6-16-24-20); in verità non esiste accordo tra gli Autori vuoi sulla natura centrale o periferica di questo effetto, vuoi sulla direzione stessa della risposta che varia con il variare della specie animale e nell'ambito della stessa specie. Infatti Correl et al. (5) e Mc Cawley e coll. (18) parlano di una azione depressiva della sostanza consecutiva alla stimolazione iniziale. Baldrighi e Ferrari (2) trovano che la risposta respiratoria alla 5-idrossitriptamina non è costante nell'uomo: talvolta si ha tachipnea, altre volte diminuzioni del numero degli atti respiratori che divengono più profondi. Questo diverso modo di reagire sta probabilmente in rapporto con il tono neurovegetativo del soggetto e con il suo stato emozionale.

E' stato dimostrato (Correl et al. —5—, Mc Cawley e coll. —18—, Erspamer —7) che la somministrazione di dosi di Enteramina, sicuramente atossiche per l'organismo normale, può facilmente portare alla morte l'animale sottoposto a narcosi barbiturica. Se ne è concluso che lo stato

di narcosi aumenta notevolmente la tossicità della 5-idrossitriptamina, ed in particolare, la sua presunta azione depressiva sul centro respiratorio. Secondo una comunicazione dei laboratori Vister, il fenomeno è dovuto, non ad un incremento della tossicità di quest'ultima sostanza, ma ad un potenziamento dell'effetto barbiturico indotto dalla serotonina stessa. A sostegno di quest'ipotesi vengono adottati i seguenti dati sperimentali:

a) la maggior percentuale di casi letali negli animali trattati con barbiturici e successivamente con 5-idrossitriptamina, si ha per dosi di barbiturici tali da indurre il coma o una narcosi molto profonda;

b) il tipo di morte da somministrazione combinata delle due sostanze presenta le caratteristiche tipiche della morte da barbiturici (areflessia, ipotonia, ipotermia, bradipnea, etc.);

c) dosi di barbiturici, di per se inefficaci, divengono ipnogene se alla loro somministrazione si fa seguire immediatamente quella di 5-idrossitriptamina.

Tra le altre azioni che la 5-idrossitriptamina esplica sul sistema nervoso, si deve ricordare la sua attività grangioplegica, completa ma assai fugace, descritta da Marrazzi e Hart (cit. da Page e Mc Cubbin —22), sul ganglio ciliare del cane anestetizzato.

Iniettata per via endovenosa nell'uomo, l'enteramina determinerebbe fenomeni di «stordimento e di confusione mentale» secondo Spies e Stone (27) e Sala (cit. da Erspamer —7). Nel 1954 Feldberg e Sherwood (8), iniettando nel ventricolo laterale del gatto quantità di Enteramina varianti dai 100 ai 200, notarono alterazioni del comportamento dell'animale (tendenza all'ipocinesi ed alla conservazione degli atteggiamenti imposti).

Per completare i dati bibliografici concernenti i rapporti tra 5-idrossitriptamina e sistema nervoso, dobbiamo ricordare che, secondo Wooley e Shaw (39), la sostanza iniettata nel circolo generale, sarebbe incapace di attraversare la barriera emato-encefalica come risulterebbe dalla determinazione quantitativa dell'enteramina cerebrale dopo iniezione parenterale della sostanza. Noi saremmo portati ad attribuire scarso valore a quest'ultimo dato sia per il numero limitato di animali su

cui è stata eseguita la ricerca, sia perchè si può sospettare che in un animale sano ogni eccesso di serotonina venga rapidamente distrutto dalle amino-ossidasi cerebrale per le quali, è ben noto (si veda *Blashko* —3), la 5-idrossitriptamina costituisce uno dei migliori substrati.

Una relazione di natura competitiva tra 5-idrossitriptamina e dietilamide dell'acido d-lisergico è stata messa in luce per la prima volta dal *Gaddum* (12) il quale dimostrò che dosi infinitesimali di LSD 25 inibiscono, in vitro, l'effetto dell'enteramina sul suo reattivo biologico più specifico: l'utero di ratto in estro. Si vide in seguito che la LSD 25 aveva azione inibitrice sul broncospasmo da enteramina nella cavia (*Herxheimer* —15), sugli effetti vasocostrittori esercitati dalla 5-idrossitriptamina sui vari distretti vascolari (*Ginzel e Kottogoda* —14) sulla cardioaccelerazione che la stessa droga produce nella *Venus Mercenaria* (*Welsh* 33-35), sulle azioni che l'enteramina esplica sul preparato di orecchio di coniglio isolato o di ileo di cavia isolato (*Gaddum e Khan Hamed* —13) e, infine sull'antidiuresi enteraminica nel ratto idratato (*Erspamer* —7). L'*Erspamer*, in particolare, giungeva ad affermare che la LSD 25 « è sicuramente il più potente agente antienteraminico finora sperimentato ». L'azione inibitrice sarebbe evidente solo nel caso che la somministrazione di LSD 25 preceda quella della 5-idrossitriptamina (*Erspamer* —7).

Come già si disse, era nostra intenzione studiare le interferenze tra 5-idrossitriptamina e LSD 25 per quel che riguarda le loro azioni psichiche. Unico tentativo in tal senso è stato effettuato da *Shaw and Wooley* (26) i quali, iniettando nel topo 2-metil, 3-etil, 5-dimetilaminoindolo (*Medmain*) e LSD 25, hanno constatato che la serotonina non neutralizzava gli « effetti neurologici » di queste due droghe.

Dalle nostre ricerche, in corso di pubblicazione, come da quelle di altri autori, (si veda *Liddel e Wail-Malherbe* —17) risulta che gli effetti psichici dei composti anfetaminici sono molto simili a quelli delle piccole dosi di LSD 25; abbiamo

quindi deciso di studiare anche l'interferenze eventuali tra Entemramina e d-N-metilanfetamina (Methedrine) nelle loro azioni mentali. Nell'uno e nell'altro caso il procedimento sperimentale è stato il seguente: soggetti adulti, di ambo i sessi, normali o psicotici, sono stati sottoposti all'intossicazione sperimentale con LSD 25 e con Methedrine. Veniva osservato il loro comportamento annotando le eventuali manifestazioni psicopatologiche con particolare riguardo alla qualità, intensità e, soprattutto, durata dei fenomeni: il protocollo, alla fine dell'esperimento, era integrato con i dati introspettivi forniti dal soggetto. A distanza di tempo (da una a quattro settimane) si ripeteva la somministrazione di LSD 25 o di Methedrine, associando 5-idrossitriptamina per via intramuscolare o contemporaneamente o, il più delle volte, all'acme delle manifestazioni indotte dalle sostanze anzidette.

PROTOCOLLI DEGLI ESPERIMENTI

1) M. B. di anni 27, medico; peso Kg. 62. Il giorno 20-XI-54 viene sottoposto ad intossicazione sperimentale con 50 γ di LSD 25 per os. Sono le ore 9.50'. Dopo 25' compaiono turbe vegetative e, dal punto di vista psichico, un vivo senso di allarme cenestesico. Alle 10.45' il soggetto appare euforico e stolido, ride fatuamente, alcuni oggetti gli appaiono deformati ed alterati cromaticamente; presenta alterazioni dello schema corporeo. Mentre questo stato aumenta di intensità, compare una tendenza all'isolamento; a tratti esplosioni verbali sprovviste di senso. Dal mezzogiorno alle 14.45' la sintomatologia psichica si dilegua quasi completamente: permangono alcune turbe vegetative (tachicardia, modica dispnea, vasodilatazione periferica) ed una certa preoccupazione sull'ulteriore decorso dell'esperimento. A cinque ore di distanza dall'assunzione del farmaco esplose una bouffée di disturbi mentali che si potrae per due ore, caratterizzata da alterazioni dello schema corporeo, allucinazioni uditive e di movimento, agitazione psicomotoria fino alla pantoclasia, stereotipie mimiche e verbali e spunti deliranti di riferimento.

Sfumata questa crisi il soggetto rimane depresso per l'intera giornata: alle 21 presenta nuovamente disturbi neurovegetativi che si accompagnano ad uno stato angoscioso. Nel timore di ulteriori manifestazioni psicopatiche, sembrandoci il soggetto abbastanza provato, lo disintossichiamo con abbondante soluzione zuccherata.

9-XII-1954: alle ore 10.15' viene somministrata al soggetto, per via orale, una soluzione acquosa contenente 60 γ di LSD 25. L'intossicazione

procede con le stesse modalità del precedente esperimento se si eccettua l'assenza di fatti vegetativi: le manifestazioni psicopatologiche, le quali compaiono dopo mezz'ora dall'assunzione della sostanza, sono particolarmente soffuse di una tonalità piacevole e voluttuosa. Il soggetto è subeccitato ed euforico, alterna a periodi di ipercinosi inconcludente, periodi in cui è fermo come statua, con un'espressione di sconfinata beatitudine dipinta sul volto; a tratti è allucinato. Alle 13.25', le manifestazioni di ordine psichico essendosi accentuate, (agitazione psicomotoria intensa, logorrea sconnessa e stereotipata, allucinazioni cinestesiche, fenomeni illusionali) viene praticata un'iniezione intramuscolare di 20 mgm. di *solfato doppio di Enteramina e Creatinina*. Per un periodo di 10' assistiamo ad un peggioramento della sintomatologia preesistente.

Alle 13.35' il polso cade da 76 a 52 pulsazioni al minuto e diviene dicroto: due minuti dopo è a 110 e la pressione arteriosa max. sale da 125 a 140 mm/Hg. Il soggetto è assai angosciato: poi diviene depresso, astenico, accusa sonnolenza. Dalle 13.45' in poi non si riscontreranno ulteriori turbe mentali.

2) S. G.: Pittore di 30 anni del peso di Kg. 64. Il giorno 10-12-1954 prende oralmente 50 γ di LSD 25 e, dopo soli 5', ha manifestazioni di nervosismo ed avverte una « agitazione interna ». Questi disturbi aumentano gradualmente di intensità e scompaiono solamente dopo due ore per lasciare il posto ad uno stato caratterizzato da benessere, iperattività e facilità ideativa, manifestazioni tutte che si riflettono sui disegni che esegue. Il soggetto stesso compara questo stadio a quello che può conseguire all'ingestione di anfetaminici. A partire dalla quarta ora dall'assunzione del farmaco, e per la durata di due ore, si assiste all'alternarsi di manifestazioni catatoniche (catalessia, conservazione delle attitudini imposte o spontaneamente assunte, negativismo, analgesia), allucinazioni visive (la vasca del giardino viene percepita come distaccata dal resto del paesaggio mentre l'acqua, il verde del fondo ed i pesci sono animati da un moto vorticoso), periodi di normalità e periodi in cui è iperattivo ed aggressivo: iperattività ed aggressività si rivelano soprattutto nel bisogno di disegnare e nel modo stesso con cui disegna. Dalle ore 17 (7h. 30' dall'ingestione della sostanza) non presenta più turbe gravi del contegno ma, fino a notte inoltrata, continua a dipingere con una tecnica che, nel soggetto in questione, è inconfondibile rivelatrice dell'intossicazione da LSD 25. Persiste, contemporaneamente un certo grado di autismo.

26-XII-1954: h. 10.00: assunzione orale di 70 γ di LSD 25 in soluzione acquosa. Assenti le manifestazioni di irrequietezza e di allarme. Dopo circa un'ora compaiono allucinazioni cinestesiche; lo stato psichico è caratterizzato da ipobulia, estrema indecisione e tendenza all'autismo.

Il disegno è quanto mai alterato. Compagno in seguito disgnosie corporee, tendenze catalettiche, manifestazioni allucinatorie. L'autismo è sempre più grave e si alterna a qualche breve periodo in cui gli è facile comunicare: riferisce allora che in queste schiarite si sente come un ammalato di mente. Dopo tre ore dall'assunzione del farmaco (H. 13) viene praticata al soggetto un'iniezione intramuscolare di 15 *mgm* di *solfato doppio di Enteramina e Creatinina*. All'iniezione non conseguono disturbi vegetativi di sorta se si esclude un'abbondante poliuria e quasi immediatamente, il comportamento si normalizza; scompare qualsiasi manifestazione psicopatologica. Il pensiero è lucido e chiaro ed il soggetto può discutere facilmente ed intelligentemente di ogni argomento; tranquillo è il sonno notturno.

3) C. G., medico di 28 anni; peso corporeo Kg. 70. Il giorno 19-XII-1954 alle ore 10 prende per bocca 50 γ di *LSD 25*. Dop un'ora sente il suo corpo diventare leggerissimo, è euforico, mostra una forte tendenza alle illusioni visive ed è pervaso da un senso di piacere cutaneo e muscolare. Questo stato si trasforma, a due ore e mezzo dall'assunzione della droga, in un altro caratterizzato da idee di riferimento, dubbio sulla realtà e sulla natura delle impressioni sensoriali che riceve, sentimento di dissociazione tra pensiero ed azione, eautoscopia, vision caricaturale delle persone e delle situazioni. Il soggetto crede di poter assumere atteggiamenti tipici degli ammalati di mente: ha l'impressione, tutta psichica, che un'enorme ragnatela di pensieri colleghi lui agli altri e gli altri tra di loro. Alle 13.30' l'euforia viene sostituita da una depressione di umore senza apparente motivo e compagno allucinazioni visive. Guardandosi nello specchio il soggetto si vede deformato ed alterato. Dopo cinque ore si ha la completa normalizzazione psichica.

2-I-55. Ore 10.40': somministrazione di 75 γ *LSD 25* per bocca in soluzione acquosa. Dopo un'ora alterazioni nella percezione dell'ambiente e senso di estraneità: «mi sento, come in certi sogni, cosciente e, nello stesso tempo, incapace di modificare le azioni in corso di svolgimento». Il soggetto giunge a compiere delle azioni (per es. salire una scala) acquistandone coscienza solo dopo averle effettuate. A tratti asomatognosia. Poi compare una manifestazione allucinatoria che era presente anche nella precedente intossicazione: la visione cioè di un «mosaico» di teste, di occhi e di labbra. Si sente sempre più distaccato dall'ambiente, in un mondo che non è più quello di chi lo sta ad osservare, padrone di un linguaggio che gli «permette di comprendere gli schizofrenici». Numerosi i fatti illusionali ed allucinatorii uditivi e visivi, non escluse manifestazioni eautoscopiche. Il discorso è dissociato, attorcigliato, a momenti sconnesso. L'umore non è euforico nè depresso. In certi mo-

menti v'è un'aggressività immotivata verso l'osservatore. A parte la comparsa di sintomi di influenzamento l'ideazione è sempre più disturbata nel senso della dissociazione. Il soggetto si sente anaffettivo e pervaso da un flusso di idee incoerenti. A tre ore di distanza dalla presa della LSD 25 gli vengono somministrati per via intramuscolare, 15 *mgm di solfato doppio di enteramina e creatinina*. Mancano completamente disturbi delle funzioni vegetative ad eccezione di una certa poliuria. Quasi istantaneamente inizia, uno dopo l'altro, più ragionamenti lasciandoli tutti a metà. Di questo fatto permane amnesia.

A mezz'ora dall'iniezione sono rimaste solo le seguenti manifestazioni: distraibilità, tendenza al facile riso, un certo disinteresse per quanto accade. Non v'è più dissociazione nei discorsi e nel comportamento e sono scomparsi i fenomeni allucinatori ed illusionali. Per tutto il pomeriggio rimane però ipobulico e, per quanto esegua le sue funzioni lavorative, si sente notevolmente distaccato dall'ambiente.

4) B. A., donna di anni 21, del peso di Kg. 58, ricoverata nel nostro ospedale con diagnosi di «psicopatia costituzionale»: da tempo non presenta alterazioni psicopatologiche evidenti. Il 5-11-1955, alle ore 11.15', le viene praticata una iniezione endovenosa di LSD 25 alla dose di 60 γ . (Polso 84). Nel corso dei primi trenta minuti ha disturbi vegetativi con senso di angoscia e diminuzione dell'iniziativa motrice. Dopo 45' fatuità, scoppi di riso automatico e visione caricaturale delle situazioni e delle persone; indi manifestazioni illusionali ottiche e allucinazioni di movimento: si sente «circondata dall'ambiente» che le è divenuto ostile. Alle 12.30' inizia una fase molto produttiva nel corso della quale la paziente diviene accessibile e confidenziale come non era mai stata in precedenza. A poco a poco la sua loquacità si trasforma in una vera logorrea sconclusionata mentre il comportamento si altera nel senso di un eccitamento a tipo ebefrenico: vi sono stereotipie, risa fragorose immotivate, allucinazioni visive ed uditive. E' difficile seguire le sue argomentazioni rappresentate da un'insalata di parole prive di senso.

Dal punto di vista vegetativo: iperemia cutanea, midriasi estrema, tachipnea, toni cardiaci scuotenti, polso 74, questa sintomatologia non accenna a diminuire ma progredisce ed è assai grave alle ore 15.20' momento in cui viene praticata una iniezione intramuscolare di 20 *mgm di solfato di enteramina-creatinina*. Dopo 4' il polso è a 120, ritmico, il respiro è più profondo, la paziente parla meno, ride, si rifà silenziosa, ha gli occhi lucidi, è rossa in viso e sbuffa di continuo: «Quando penso al mio passato! Invece di me sarebbe stato meglio fosse nato un gatto.... eh! Che naso rosso hai!» (rivolta alla malata che è al suo fianco e

che ha realmente il naso rosso). Il soggetto, duque, riprende coscienza di sè e dell'ambiente, in modo transitorio però in quanto, poco dopo, è nuovamente fatuo, logorroico e rumoroso. Alle 15.40' dice: «Però! Si comincia a stare meglio!...» e sembra che, per un attimo ancora, si vada incontro alla normalizzazione. Ma questo ritorno alla normalità viene più volte interrotto da successive esplosioni dissociative. Esse sono sempre più brevi e scompaiono definitivamente alle 16.35'.

Il 12-II-1955 la paziente viene sottoposta ad intossicazione con *LSD 25* alla dose di 60 γ per via endovenosa: si osservano praticamente le stesse manifestazioni morbose. Esse si prolungano nel tempo per otto ore dal momento della iniezione. A differenza che nel precedente esperimento vi sono postumi rappresentati da irrequietezza ed insonnia.

5) G. E., donna di anni 53, peso Kg. 64, ricoverata da 5 anni con diagnosi di «schizofrenia». Fino a 15 giorni prima dell'esperimento era continuamente mutacica, completamente irresponsiva all'ambiente, spesso in preda a fatti di eccitamento. Un ciclo di terapia con il sonno aveva portato alla guarigione clinica. Il 5-II-55 viene praticata alla paziente una iniezione endovenosa di 80 γ di *LSD 25*. Dopo 10' trascorsi nella normalità, si osserva una manifestazione depressiva improvvisa con pianto ed espressioni di autoaccusa. A poco a poco la malata diviene torpida, inerte, mutacista e si presenta, infine, con quadro indistinguibile da quello dalla fase di malattia. Ad 1h/15' dalla somministrazione della sostanza, viene praticata alla paziente un'iniezione intramuscolare di 10 *mgm.* di *solfato doppio di enteramina e creatinina*. Non essendosi notata alcuna modificazione del quadro suddescritto si iniettano altri 10 *mgm.* del farmaco, questa volta per via endovenosa (1h.30' dall'iniezione di *LSD 25*). Nel corso della seconda iniezione di enteramina il soggetto cade in uno stato ansioso che tuttavia si placa nel volgere di pochi istanti per lasciare posto al sonno. Il risveglio (2h/30' dall'iniezione di *LSD 25*, un'ora dalla seconda somministrazione di enteramina) avviene in uno stato di completo ristabilimento delle condizioni psichiche.

Il 12-II-1955 si danno nuovamente 80 γ di *LSD 25* endovena. Anche questa volta, a circa mezz'ora di distanza, si ha una sindrome depressiva con rallentamento psicomotorio, simile in tutto a quella del precedente esperimento. La sintomatologia si risolve completamente nel volgere di sei-sette ore.

* * *

Per corredare i risultati ottenuti nell'uomo somministrando l'Enteramina all'acme delle manifestazioni indotte dalla dietilamide dell'acido d-lisergico, abbiamo eseguito, con tecnica ana-

loga, la stessa ricerca sull'animale. Di questi esperimenti non riteniamo utile riportare i protocolli integrati. Ci limitiamo a dire che, anche in questo caso, si è potuto mettere in evidenza l'azione antagonista dell'Enteramina sugli effetti psichici della LSD 25: 8-15 mgm/Kg di 5-idrossitriptamina iniettati soltanto a 60-90 minuti dall'inizio dell'esperimento, sono stati sufficienti a determinare, in 10'-30', la scomparsa graduale delle turbe del comportamento provocate in quattro gatti adulti da dosi di LSD 25 varianti tre 20 e 60 /Kg. (s. c.). Tali idisturbi consistevano in tendenza all'isolamento, deficienza o alterazione della reattività agli usuali stimoli ambientali, bradicinesia fino alla catalessia, stereotipie mimiche, di movimento e foniche, atteggiamenti ed espressioni insolite, tali da far supporre l'esistenza di turbe percettive. Le stesse dosi di Enteramina non hanno invece modificato la sintomatologia catatonica indotta, sempre nel gatto, dal *cloridrato di Bulbocapnina* (0,05-0,1 gr/Kg s. c.).

* * *

In due soggetti, gli stessi dei protocolli n. 2 e n. 5, Serotonina e LSD 25 sono state somministrate contemporaneamente. (Dosi rispettive: 20 mgm s. c. e 80 i. v.). In ambedue i casi si sono ottenute manifestazioni psicotiche tipiche riportabili all'azione della LSD 25; esse erano però ridotte nell'intensità e nella durata e, per certi aspetti si presentavano qualitativamente diverse. Infatti, nel caso n. 2, si sono potute riscontrare le seguenti differenze: a) assenza totale di turbe vegetative; b) sonnolenza per tutta la durata dell'esperimento; c) maggiore uniformità dell'andamento psicopatologico: scarse o assenti le manifestazioni di aggressività ed aumentata attività; d) il disegno non è alterato in modo tipico; e) mancano completamente fenomeni postumi (insonnia, iperattività prolungata).

* * *

Dati scarsi e contrastanti possiamo riferire sulle interferenze tra Methedrine e 5-idrossitriptamina. Come è noto, intensità e durata d'azione della d-N-mentilamfetamina variano notevolmente da individuo a individuo; dallo shock anfetaminico di

breve durata si giunge, per gradi, ad uno stato di ipereccitabilità psichica che può protrarsi per ore riflettendosi chiaramente sul comportamento in certi soggetti, in altri essendo vissuto piuttosto soggettivamente. In quest'ultimo caso è assai difficile, per l'osservatore, giudicare del grado di intossicazione anfetaminica e ancor più difficile gli risulta l'annotare l'azione della Serotonina sugli effetti del Methedrine.

In quattro soggetti (2 normali, un vecchio parafrenico ed uno psicopatico costituzionale) in cui l'effetto del Methedrine (30 mgm i. v.) era ben evidente, la successiva somministrazione intramuscolare di 10 mgm. di solfato di Enteramina e creatinina, non ha determinato risultati univoci: mentre in due casi si è potuto registrare un'azione antagonista abbastanza nitida, nei rimanenti non si ottene nessuna modificazione della preesistente sintomatologia. Ci riserviamo quindi di ritornare sull'argomento con metodi più sicuri: ci proponiamo in particolare di studiare gli effetti della Serotonina sulle tipiche modificazioni dei ritmi cerebrali che si ottengono con gli anfetaminici.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Dai dati sperimentali raccolti si possono trarre queste conclusioni:

1) la 5-idrossitriptamina è antagonista degli effetti dissociativi che la dietilamide dell'acido d-lisergico induce nell'uomo e negli animali;

2) questo effetto è particolarmente evidente se l'Enteramina viene somministrata quando l'azione psicotica della LSD 25 è in pieno sviluppo; un antagonismo più attenuante si rivela anche nel caso della introduzione contemporanea delle due sostanze;

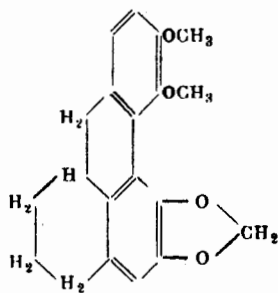
3) la LSD 25 ha spesso la proprietà di aggravare una sintomatologia psicotica preesistente e di rattivare un processo morboso clinicamente spento; anche qui la Serotonina esplica la sua azione antagonista (protocollo n. 5);

4) nullo è risultato l'effetto dell'Enteramina sulla intossicazione da Bulbocapnina;

5) non possediamo elementi sufficienti a stabilire i rapporti che possono intercorrere tra Enteramina e anfetaminici.

Nel considerare questi risultati ci chiediamo, anzitutto, se l'azione esplicata dall'Enteramina sugli effetti centrali della LSD 25 sia da attribuire ad un antagonismo di natura competitiva, data l'affinità chimica delle due sostanze, o non sia piuttosto dovuta ad una vera e propria attività sedativa dell'Enteramina stessa.

Riteniamo dover attribuire valore ad ambedue le ipotesi. L'importanza del fattore competizione di ordine chimico è suffragata da più dati sperimentali i quali dimostrano la possibilità che la Serotonina neutralizzi, o venga neutralizzata nei suoi effetti periferici, da molte sostanze le quali contengono, nella loro formula, il nucleo dell'indolo con una catena laterale aminoetilica in posizione 3: per esempio i derivati dell'acido lisergico, l'armina, la joimbina etc. (Erspamer —7, Wooley e Shaw —36—38.; per quel che riguarda, in particolare, i derivati della segale cornuta si vedano Wooley e Shaw —37, Shaw e Wooley —25, Fingl e Gaddum —9). *A conferma ulteriore di quanto affermiamo* è ancora il fatto, da noi dimostrato, che gli effetti della Bulbocapnina non vengono influenzati dalla Serotonina.



Bulbocapnina

E' possibile dimostrare, d'altra parte, che l'Enteramina esplica un'azione sedativa, o comunque depressiva, sul sistema nervoso. Infatti: a) essa potenzia la narcosi barbiturica ed abbassa l'eccitabilità del centro respiratorio (5-18-7); b) inibisce, in vitro, la respirazione del tessuto nervoso (risultati inediti di uno di noi); c) come risulta dal protocollo n. 5, la sostanza in questione talora induce il sonno e questo meccanismo ipnogeno

può, nel caso particolare, essere ritenuto parzialmente responsabile della azione inibitrice sulle LSD 25; d) da nostre ricerche in corso di pubblicazione, emerge, infine, che la somministrazione di sola Serotonina in dosi discrete (20 mgm. s. c. o i. v.) determina senso di svogliatezza con astenia e sonnolenza nel soggetto normale, la sedazione di stati di eccitamento nello psicotico; nell'uno e nell'altro caso, come abbiamo già detto, può portare direttamente al sonno, soprattutto se la via usata è quella endovenosa.

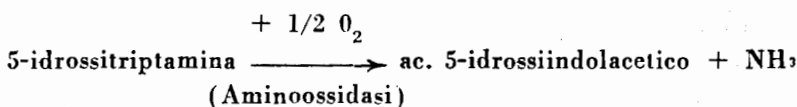
Dovendo ora emettere un giudizio sul meccanismo del fenomeno di antagonismo da noi dimostrato, siamo portati a dare maggior valore al fattore competizione di ordine chimico. Nella generalità dei casi, infatti, se è vero che la somministrazione di Enteramina ha fatto scomparire i disturbi psichici dovuti alla LSD 25, è anche vero che, essendo stati i soggetti previamente trattati con il farmaco ad effetto psicotico, alla successiva introduzione di 5-idrossitriptamina non sono conseguiti i tipici sintomi dovuti a questa sostanza (sonnolenza, astenia, senso di incertezza, etc.). In alcuni esperimenti, tuttavia, poteva essere chiamata in causa anche la attività sedativa dell'Enteramina: essa pare essere stata predominante (oltre che nel caso descritto nel protocollo n. 5 soprattutto quando le due sostanze venivano somministrate contemporaneamente: vi era allora sonnolenza per tutta la durata dell'esperimento e, della sintomatologia da LSD 25, erano sopresse particolarmente le manifestazioni ipercinetiche ed aggressive.

I fatti descritti in questa nota vanno accostati a quei dati della letteratura (Shaw e Wooley —26, Wooley e Shaw —40, Moser e coll. —19) i quali dimostrano che altri farmaci antienteraminici, strutturalmente vicini alla 5-idrossitriptamina come il Medmain (2-metil, 3-etil, 5-dimetilamino indolo), la I-Idrazinoftalazina, l'Armina, possono provocare disturbi mentali e neurologici.

Procedendo da questa considerazione si può giungere alla formulazione di due ipotesi: a) che il meccanismo di azione dei farmaci ora citati riconosca un punto di attacco ad essi comune e che sarebbe rappresentato dai presunti recettori enteraminici; b) che una delle funzioni della Enteramina presente

nel sistema nervoso centrale consista nella protezione del tessuto stesso dall'azione nociva di sostanze tossiche a nucleo indolico.

Woolley e Shaw (40) partendo dalla constatazione che la LSD 25 è un farmaco antienteraminico e che l'Enteramina stessa è un costituente del sistema nervoso, avevano posto il problema se la 5-idrossitriptamina possa giocare il ruolo nel meccanismo fisio-patologico delle psicosi sperimentali e della stessa schizofrenia. Essi avevano proposto, in via di ipotesi, due schemi. Secondo il primo di questi, i disturbi psicotici dovuti alla LSD 25 (o alle altre sostanze antienteraminiche) sarebbero da attribuire ad un accumolo di Serotonina cerebrale in virtù di un blocco che i farmaci stessi eserciterebbero sulle aminoossidasi, cioè su quegli enzimi che catalizzano la degradazione ossidativa delle amine (3). Tale degradazione, nel caso particolare, si può esprimere come segue:



Questa ipotesi è in parte sostenuta dalla dimostrazione fornita da Orzechowski (21) che i derivati della segale cornuta sono, in vitro, degli inibitori delle amino ossidasi. Secondo l'altra possibilità intravista dagli Autori americani, la LSD 25 agirebbe spostando l'Enteramina cerebrale per un fenomeno di antagonismo da competizione.

Pensiamo sia azzardato, attualmente, dare un giudizio definitivo sulla validità di queste ipotesi e sulla realtà dei meccanismi postulati. Tuttavia siamo convinti di aver contribuito, sia pure modestamente, al progresso del problema delle psicosi sperimentali. Questo contributo consiste nell'aver dimostrato che la 5-idrossitriptamina (*Enteramina, Serotonina*), componente normale del tessuto nervoso è antagonista specifico della LSD 25 per quel che riguarda i suoi effetti centrali.

La grande importanza dell'azione farmacologica della dietilamide dell'acido lisergico consiste nella capacità che ha questa droga di riprodurre quadri morbosi simili a quelli della schizofrenia (Stoll - 28 - 29 - 30) o secondo alcuni (p. es.

Buscaino —4) del tutto identificabili con essi. E' quindi possibile che ulteriori ricerche sui rapporti tra Enteramina e sostanze enteraminosimili e attività nervose portino a sconfinare nel terreno della eziopatogenesi della schizofrenia.

RIASSUNTO

Gli Autori dimostrano la funzione di antagonista specifico che la 5-idrossitriptamina può esercitare sugli effetti psichici indotti dalla LSD 25.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Amin. A., Crawford T. B. B. and Gaddum J. H.: The distribution of 5-hydroxytryptamine and substance P in the central nervous system. XIX Internat. Physiol. Congress Montreal 1953; Abstr. of Papers, p. 165.
- 2) Baldrighi V. e Ferrari V.: in corso di stampa.
- 3) Blashko H.: Amine-oxidase and amine metabolism. *Pharmacol. Rev. IV*^o, 415, 1952.
- 4) Buscaino V. M.: Psichiatria sperimentale. *Gazzetta Sanitaria XX*^o, 417, 1949.
- 5) Correl J. T., Lyth L. F., Long S. and Vanderpoel J. C.: Some physiologic responses to 5-hydroxytryptamine-creatinine sulfate. *Amer. J. Physiol.* CLXIX, 537, 1952.
- 6) Douglas W. W. and Tho C. C.: The respiratory stimulant action of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the dog. *J. Physiol.* CXX, 311, 1953.
- 7) Erspamer V.: Il sistema cellulare enterocramaffine e l'enteramina. *Rend. Sc. Farmitalia I*^o, 1, 1954.
- 8) Feldberg W. and Sherwood S. D.: Intraventricular injections of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol.* CXX, 12P, 1953.
- 9) Fingl E. and Gaddum J. H.: 5-hydroxytryptamine blockade by dihydroergotamine in vitro. *Fed. Proc.* XII, 320, 1953.
- 10) Florey E. und Florey E.: Über die bedeutung von 5-hydroxytryptamine als nervöse Aktionssubstanz bei Cephalopoden und Dekapoden Crustaceen. *Naturwiss.* XL, 413, 1953.
- 11) Florey E. und Florey E.: *Z. Naturf.* XCVI, 58, 1954.
- 12) Gaddum J. H.: Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol.* CXXI, 15P, 1953.
- 13) Gaddum J. H. and Khan A. Hamed.: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamina. *Brit. J. Pharmacol.* IX, 240, 1954.
- 14) Ginzl K. H. and Kottogoda S. R.: A study of the vascular actions of 5-hydroxytryptamine, tryptamine, adrenaline and noradrenaline. *Quart. J. of Exptl. Physiol.* XXXVIII, 225, 1953.
- 15) Herxheimer H.: Influence of 5-hydroxytryptamine on bronchial function. *J. Physiol.* CXII, 49P, 1953.

- 16) Heymans C.: Van Den Heuvel; Heymans G.:
Arch. Int. Pharmacodyn. XCIII, 95, 1953.
- 17) Liddel D. W. and Weil-Malherbe H.: The effects
of methedrine and of lysergic acid diethylamide on mental processes
and on the blood adrenaline level. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*
XVI, 7, 1953.
- 18) Mc Cawley E. L., Leveque P. E. and Dich H.
L. H.: Certain actions of serotonin (5-hydroxytryptamine-creati-
nine sulfate) on cardiac rhythm. *J. Pharmacol.* CVI, 406, 1952.
- 19) Moser M., Lyner J., Malits S. and Mattingly
T. W.: *J. Amer. Med. Ass.* CLII, 1329, 1953.
- 20) Mott J. C. and Paintal A. S.: The actions of 5-hydroxy-
tryptamine on pulmonary and cardiovascular vagal afferent fibres and
its reflex respiratory effects. *Brit. J. Pharmacol.* VIII, 238, 1953.
- 21) Orzechowski G.: *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* CXCVIII, 27,
1941.
- 22) Page I. H. and Mc Cubbin J. W.: The variable arte-
rial pressure response to serotonin in laboratory animals and man.
Circulation Res. I^o, 354, 1953.
- 23) Reid G.: Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol.*
CXVIII, 435, 1952.
- 24) Schneider J. A. and Yonkman F. F.: Action of se-
rotonin (5-hydroxytryptamine) on vagal afferent impulses in the cat.
Amer. J. Physiol. CLXXIV, 125, 1953.
- 25) Shaw E. and Woolcy D. W.: *J. Biol. Chem.* CCIII, 979,
1953.
- 26) S. S. A. A.: *J. Pharmacol.* CXI, 43, 1954.
- 27) Spies T. D. and Stones R. E.: Effect of serotonin on
blood pressure and lack of effect of antimetabolite. *J. Amer. Med.*
Ass. CL, 1599, 1952.
- 28) Stoll W. A.: Lyserdsäure diethylamid, ein Phantasticum aus
der Mutterkorn gruppe. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* LX, 1, 1947.
- 29) Stoll W. A. und Hofman O.: Partialsynthese von alka-
loiden von Typus des Ergobasins. *Helv. Chem. Acta* XXVI, 944, 1943.
- 30) Stoll W. A.: Premier Congres International de Psychiatrie
Paris 1950. C. R. des Seances vol II^o, 242.
- 31) Taylor R. D., Page J. H. and Corcoran A. C.:
A hormonal, neurogenic vasopressor mechanism. *Arch. Int. Med.*
LXXXVIII, 1, 1951.
- 32) Twarog B. M. and Page J. H.: Serotonin content of
some mammals tissues and urines. *Amer. J. Physiol.* CLXXV,
157, 1953.

- 33) Welsh J. H.: Marine invertebrate preparation useful in the Bioassay of Acetylcholine and 5-hydroxytryptamine. *Nature* CLXXV, 995, 1954.
 - 34) Welsh J. H.: Comunicazione personale ad Erspamer (7).
 - 35) Welsh J. H.: Hydroxytryptamine: a neurohormone in the invertebrates. *Fed. Proc.* XIII, 162, 1954.
 - 36) Wooley D. W.: A study of antimetabolites. Wiley, N. Y. 1952.
 - 37) Wooley D. W.: and Shaw E.: Yohimbine and ergotoxin as naturally occurring antimetabolites of serotonin. *Fed. Proc.* XII, 293, 1953.
 - 38) S.S.A.A.: Antimetabolites of serotonin. *J. Bibl. Chem.* CCIII, LXIX, 1953.
 - 39) S.S.A.A.: *Proc. Acad. Nat. Sci. Wash.* XL, 228, 1954.
 - 40) S.S.A.A.: Some neurophysiological aspects of Serotonin. *Brit. Med. J.* II, 122, 1954.
-