

RIVISTA SPERIMENTALE

DI

F R E N I A T R I A

DIRETTA DAL

Prof. VIRGINIO PORTA

INDICE GENERALE

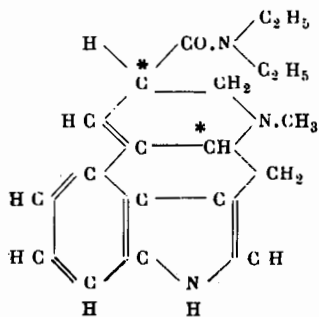
Vol. LXXIX - Anno 1955

il largactil non inibisce la diffusione della ialuronidasi. E' bene invece ricordare, per i casi in cui si rende necessaria l'associazione largactil-fargan, che quest'ultimo medicamento nelle stesse condizioni è capace di svolgere azione inibitoria sul fattore diffusore.

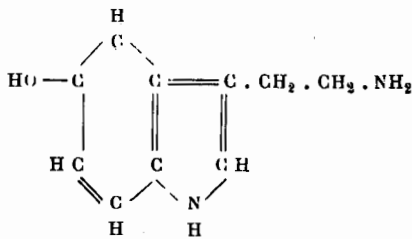
Per concludere è bene tener presente che l'impiego del largactil ha oggi varcato i confini delle nostre cliniche e dei nostri istituti. Già molti liberi professionisti e medici condotti si interessano di questo farmaco e alcuni lo usano nelle loro comuni prescrizioni. Anche se il largactil non ci ha mai dato degli inconvenienti veramente gravi è pur vero che rimane sempre un mezzo da usare con cautela e sotto continuo controllo e la sua terapia, se tale vuole essere, dovrà sempre essere praticata soltanto in ambiente ospedaliero.

C. MONTANARI e G. TONINI (Imola) — La 5-idrossitriptamina in psichiatria.

Dopo la scoperta e l'isolamento in forma pura della 5-idrossitriptamina (Enteramina di Erspamer, Serotonina di Rapport), i farmacologi hanno prestato grande attenzione agli antagonisti biologici di questo corpo. Tra essi è in primo piano la dietilammide dell'acido d-lisergico, nota anche come LSD 25; questo farmaco semisintetico ottenuto dai Laboratori Sandoz di Basilea partendo dall'acido lisergico, nucleo fondamentale degli alcaloidi della *Claviceps Purpurea*, neutralizza, alla dose di qualche milionesimo di grammo, gli effetti uterocontrittori, antidiuretici, vascolari, bronchiali ed intestinali della 5-idrossitriptamina. Il fenomeno acquista maggior interesse se si prende in considerazione la struttura chimica dei due composti.



Dietilammide dell'acido lisergico
(LSD 25)



5-idrossitriptamina
(Enteramina, Serotonina)

E' facile constatare che la molecola della LSD 25 contiene un nucleo etilaminoindolico. Si sa da tempo (Stoll e molti altri) che, nell'uomo sano, questo farmaco induce, alle stesse infinitesime dosi per le quali esplica azione antagonista sulla Enteramina al livello dei recettori periferici, disturbi caratterizzati da una profonda alienazione mentale; l'intossicazione sperimentale, per quanto abbiamo potuto apprendere da una estesa casistica personale non ancora pubblicata, indirizza, la personalità verso un autismo profondo mentre il contenuto ideativo si dissocia creandosi una frattura tra il pensiero e l'azione. Attorno a questo sintomo fondamentale, in virtù del quale gli effetti psichici della LSD 25 si può dire costituiscano un « modello » di psicosi schizofrenica, ne gravitano molti altri: regressione della personalità alla prima infanzia, incoerenza verbale e del comportamento, turbe percettive e dello schema corporeo, deliri lucidi, tutta la gamma dei disturbi psicomotori, etc. L'orientamento spazio-temporale e la memoria non vengono minimamente intaccati.

Partendo da queste constatazioni abbiamo ritenuto non privo di interesse saggiare se l'antagonismo LSD 25-Enteramina si esplica anche a livello dei centri nervosi più elevati. Ed è quanto abbiamo fatto. Quattro volontari, psichicamente sani, sono stati sottoposti ad intossicazione con dietilammide dell'acido lisergico (50-80 γ per os o i.v.). Una volta stabilita per ognuno la qualità e la durata delle turbe psicotiche, si ripeteva, a debita distanza di tempo, la somministrazione del tossico; raggiunta l'acme della sintomatologia, il soggetto veniva trattato con solfato doppio di Enteramina e creatinina alla dose di 15-20 mgm. per via intramuscolare. Ebbene, in tutti i casi, le manifestazioni psicotiche sono regredite nello spazio di 15-50 minuti. Con effetti del tutto simili, l'esperimento è stato ripetuto su ammalati di schizofrenia (nei quali la dietilammide dell'acido lisergico induce spesso un aggravamento della sintomatologia preesistente) e sull'animale. Prove di controllo hanno permesso di constatare, inoltre, che l'effetto della 5-idrossitriptamina è molto meno importante quando la sostanza viene somministrata contemporaneamente alla LSD 25.

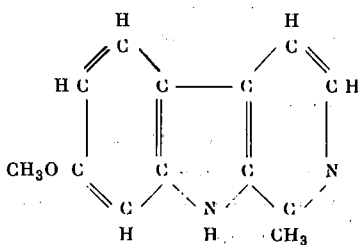
Possiamo quindi affermare che la 5 idrossitriptamina è *antagonista specifico* degli effetti centrali esercitati dalla dietilammide dell'acido lisergico. Possiamo usare a buon diritto l'aggettivo specifico data la parentela strutturale che lega le due sostanze. Infatti la sintomatologia psicotica indotta dalla Bulbocapnina, la quale chimicamente appartiene alla famiglia della Apomorfina, non viene minimamente influenzata dalla droga in questione.

A questo punto è necessario ricordare che la 5-idrossitriptamina è un normale costituente del sistema nervoso: nel cervello del cane sarebbe presente alla concentrazione di 0,01-0,35 γ per grammo di tessuto fresco. Quale sia il ruolo che essa giuoca nella normale funzionalità nervosa non

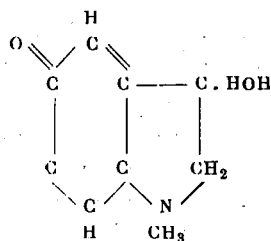
ci è dato ancora sapere, a parte la nozione che l'Enteramina parrebbe essere la sostanza acceleratrice cardiaca di alcuni invertebrati. I dati della letteratura sulle azioni centrali della 5-idrossitriptamina sono piuttosto contrastanti poichè vi è chi la definisce come provvista di azione eccitante mentre altri ne sottolineano gli effetti depressivi. Sembra assodato che l'Enteramina potenzia gli effetti ipnotici e narcotici dei barbiturici.

Senza voler entrare ulteriormente nel merito della questione, noi pensiamo possa avere un certo valore l'ipotesi che la sostanza abbia un ruolo nel meccanismo della produzione delle psicosi sperimentali e, forse, di certe psicosi umane; la sua presenza nel sistema nervoso potrebbe essere concepita come quella di un intermedio del ricambio (la sua parentela con il Triptofano è chiaramente stabilita) provvisto di funzioni protettive nei riguardi di certi tossici a struttura indolica, l'azione dei tossici anzidetti potrebbe, in parte, essere dovuta alla loro natura di antimetabolici della Serotonina. A sostenere questa ipotesi si possono svolgere le seguenti considerazioni:

1) Le sostanze ad azione elettivamente psicotica ed allucinogena sono assai poche: la LSD 25, l'Armina, l'Ibocaina, l'Haschisch, l'Adrenocromo (particolarmente importante perchè si può formare nell'organismo dalla ossidazione fenolica dell'adrenalina) e la Mescalina. Abbiamo già visto la formula di struttura della LSD 25; ecco di seguito quelle dell'Armina e dell'Adrenocromo.

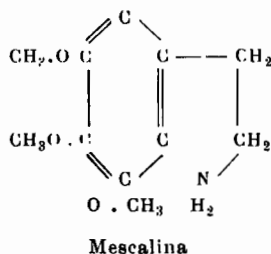


Armina



Adrenocromo

La struttura dell'alcaloide allucinogeno dell'Haschisch non è, al giorno d'oggi, ancora nota; anche l'Ibogaina, tuttavia, viene compresa tra gli alcaloidi a nucleo indolico. Per quel che riguarda la Mescalina la sua costruzione è quella di una β - feniletilamina. Non è difficile immaginare una chiusura della sua catena laterale analogamente a quanto avviene nella conversione dell'Adrenalina in Adrenocromo:



Certo è che la Mescalina deve andare incontro a dei rimaneggiamenti strutturali nell'organismo, se si pensa che il tempo di latenza con cui compaiono i disturbi psicotici è certamente maggiore che per la LSD 25: ancora: per ottenere con la Mescalina quella depressione della respirazione aerobia in vitro che l'Adrenocromo dà immediatamente, sono necessarie ore di incubazione del farmaco con la sostanza cerebrale. Sembrerebbe, insomma, che, come fa rilevare Hoffer, «l'anello indolico sia associato con le proprietà allucinogene».

A chi obiettasse che le sostanze indoliche sono molte, mentre i farmaci allucinogeni sono assai pochi, si può sempre rispondere con Hoffer che non a tutti i corpi indolici è possibile attraversare la barriera ematoencefalica. Per concludere, i farmaci ora elencati hanno in comune con l'idrossitriptamina il nucleo indolico, fondamento strutturale della loro molecola. Due di esse anzi, e sono l'Armina e la LSD 25, contengono addirittura il gruppo etilamminoindolico e sono noti agenti antienteraminici sui reattivi biologici della Serotonina. Un legame di natura biologica deve esistere anche tra Adrenotromo ed Enteramina visto che ambedue le sostanze possiedono una potente azione antiemorragica.

2) Diversi farmaci antagonisti dell'Enteramina possono produrre disturbi mentali e neurologici; oltre ai già ricordati LSD 25 ed Armina, sono stati descritti disturbi mentali nell'intossicazione da 1-idrazinoflazina (Moser et Al.) e manifestazioni critiche nel topo trattato con Medmain (Woolley e Shaw), corpo quest'ultimo strettamente analogo alla 5-idrossitriptamina.

Incoraggiati dalla dimostrazione dell'azione soppressiva che l'Enteramina ha mostrato nei riguardi della psicosi sperimentale da LSD 25, abbiamo voluto osservare quali fossero i risultati della somministrazione di questa sostanza nell'ammalato di mente. Naturalmente abbiamo fatto precedere questo studio da quello del comportamento dell'uomo normale trattato con la sostanza. Si deve premettere subito, però, che non abbiamo potuto condurre questo genere di sperimentazione in modo abbastanza esteso

poichè avevamo a disposizione un quantitativo assai limitato di 5-idrossitriptamina.

Nell'individuo che non presenta evidenti alterazioni psichiche, la iniezione intramuscolare, alle dosi di 15-20 mgm., induce astenia, svogliatezza e sonnolenza per la durata di tre — quattro ore; se le condizioni ambientali lo permettono si giunge addirittura al sonno. Usando questa via di somministrazione non abbiamo mai visto comparire gravi perturbazioni funzionali del sistema nervoso vegetativo.

In un gruppo di 10 malate, degenti da lungo tempo nel nostro Ospedale con la diagnosi di schizofrenia, abbiamo pure praticato singole iniezioni, intramuscolari o endovenose, del farmaco sempre in dosi di 15-20 mgm. per volta. All'iniezione endovenosa conseguono turbe vegetative piuttosto imponenti: tachicardia, dispnea con tosse stizzosa, lacrimazione, cianosi del volto spesso accompagnata da vasocostrizione dell'estremità. Nel corso dell'iniezione le pazienti si mostravano notevolmente angosciate; l'angoscia scompariva quasi istantaneamente per lasciare il posto, il più delle volte, a manifestazioni di tipo depressivo come attutimento o estensione di stati d'eccitamento preesistenti, sonnolenza, sonno. L'introduzione per via intramuscolare determinava prevalenti effetti sedativi con una latenza di 15-20 m'. Fanno eccezione due casi in cui la droga provocò un aggravamento della sintomatologia mentale portando al parossismo blande sindromi psicomotorie.

A causa delle difficoltà sopra accennate possiamo riferire, attualmente, su due soli casi di schizofrenia trattati in maniera prolungata con Entoramina; pochi in realtà, ma abbastanza dimostrativi.

1) I. M., donna di anni 45; entrata in Ospedale in stato di eccitamento schizofrenico grave (incoerenza, agitazione psicomotoria, stereotipie, manierismi, etc.), praticò un primo ciclo terapeutico con 45 - 60 RP senza ricavarne alcun giovamento. Il trattamento con 5-idrossitriptamina, invece, determinava un netto miglioramento già in seconda giornata e portava alla completa normalizzazione psichica nel corso di una settimana. Le dosi erano di 45 mgm. pro die, refratti in tre volte.

2) G. P., donna di 39 anni. Da un paio di mesi era in preda ad un delirio sistematizzato, allucinatorio, iniziato in coincidenza con un sogno. Essa dormiva, al massimo, una o due ore al giorno ed era anche notevolmente ansiosa. Dopo una lunga terapia con barbiturici associati a Largactil, la sintomatologia rimase del tutto invariata; questi farmaci non riuscivano neppure ad aumentare le ore di sonno giornaliere. Usando l'Enteramina, alle dosi indicate per il caso precedente, si normalizzò, anzitutto, il ritmo veglia sonno; poi, gradualmente, si ebbe la scomparsa delle false convinzioni e dell'ansia.

Infine, avendo notato che la 5-idrossitriptamina esplica spesso una azione depressiva sul sistema nervoso centrale, e tenendo in considerazione i dati della letteratura che parlano in favore di un potenziamento della azione barbiturica esercitato dalla stessa, abbiamo intrapreso alcune terapie di sonno usando minime dosi di barbiturici (Amital Na 10 ctgr. tre volte al giorno) ed associandovi la somministrazione di 45 mgm. di Enteramina pro die e per via intramuscolare. Quest'ultimo tipo di cura è stato completato finora in cinque malati. Senza entrare a considerare i risultati, ci limiteremo ad osservare che con le dosi suddette si otteneva un sonno oscillante tra le 18 e le 21 ore giornaliere. In tutti i casi, la sostituzione della Enteramina con un placebo determinò una netta diminuzione delle ore di sonno ad una media di 8-10 ore.

I dati riportati nella presente nota dimostrano che l'Enteramina può bloccare gli effetti deleteri che esercitano sul cervello certe sostanze a nucleo aminoindolico; dimostrano ancora che l'Enteramina può agire come sedativo e trovare applicazione pratica nella terapia delle malattie mentali semprechè si proceda ad una sperimentazione più estesa. Queste poche notizie che abbiamo riportato sull'azione dell'idrossitriptamina nell'uomo non si prestano, naturalmente, ad una chiara elaborazione teorica alla luce dei problemi che nascono dalla constatata presenza della sostanza nel sistema nervoso centrale. Solo il tempo ci porterà a chiarirli. Ma fin d'ora appare evidente la necessità di studiare ulteriormente questo farmaco che ha dimostrato i suoi effetti terapeutici sia sperimentalmente che clinicamente.
