

C. Piovelia
A. De Silvestri
L. Fratti
S. Fontana

**« REGOLAZIONE DELLA CIRCOLAZIONE
TERMINALE DA SEROTONINICI E DA
ANTISEROTONINICI ».**

Le possibilità di una regolazione del flusso capillare da parte di alcune amine biologiche, quali l'istamina, la 5-idrossitriptamina o serotonina o enteramina, la bradichinina e le catecolamine, sono state variamente interpretate e documentate (Merlen, Copley, Swank, von Euler, Sicuteri, Page).

In questa nota vengono esposte le osservazioni biomicroscopiche praticate sul circolo terminale della congiuntiva bulbare umana dopo introduzione di serotonina e di alcuni tra i più noti antiserotoninici (butanolamide dell'acido 1-metil-D-lisergico o Deserril, dietilamide dell'acido lisergico (o Delysid), e dietilamide dell'acido 2 bromo-lisergico o BOL-148.

Metodologia

La tecnica di osservazione biomicroscopica della congiuntiva bulbare e i criteri di valutazione della microcircolazione nell'uomo sono state già descritte in note precedenti. Per brevità accenniamo soltanto alle dosi impiegate, che per la serotonina era in media 10 microgrammi per kg. di peso corporeo per via endovenosa, per l'UML 491 o Deserril era di 0,5 mg. e per il Delysid o LSD 25 era di 25 gamma (ossia un quarto di fiala) sempre per via endovenosa. L'osservazione biomicroscopica era praticata prima e durante l'introduzione delle sostanze vasoattive, quindi ad intervalli di 2-3 min. fino a un massimo di 30 min. dopo l'iniezione, quando cioè si era sicuramente ritornati alle condizioni vascolari di base. Le ricerche sono state praticate su 5 studenti volontari e 2 convalescenti di broncopolmonite, selezionati previamente in base alla normalità delle condizioni microcircolatorie congiuntivali.

Risultati

La 5-idrossitriptamina non sempre ha indotto una vasocostrizione con aumento pressorio nel soggetto normale: la biomicroscopia ha dimostrato risposte arteriolari non univoche e talora paradosse, con apertura cioè di anastomosi arteriolo-venulari e conseguente rovesciamento della direzione del flusso venulare, talora invece con chiusura delle AAV prima aperte e funzionanti.

Caratteristica invece comune a tutti i casi studiati era l'aumento spiccato dell'aggregazione intravascolare delle emazie, percepibile già dopo pochi secondi dall'introduzione dell'amina in vena e stabile per almeno 12-15 min.

La butanolamide dell'acido 1-metil-D-lisergico o UML 491 ha dimostrato una pressochè costante attività vasoconstrictrice immediata e prolungata (10-20 min), sia arteriolare sia venulare. L'assenza nel soggetto normale di una aggregazione intravasale degli eritrociti non ha permesso evidentemente di valutare la caratteristica azione antisludge dell'UML 491, già descritta in altra nota (7).

Invece la dietilamide dell'acido lisergico o LSD 25, pur dimostrando un'attività pari all'UML 491 sul circolo terminale congiuntivale, e cioè vasoconstrizione di tipo adrenalinico, non si era rivelata altrettanto attiva quale agente antisludge nei soggetti portatori di tonsilliti croniche in fase attiva, e che perciò presentavano una spiccata aggregazione intravasale delle emazie.

Come è noto, il Delysid è un farmaco allucinante, che aumenta il livello tissutale della serotonina (Siva Sankar), ma diminuisce i livelli dell'istamina e della noradrenalina nel coniglio: la sua azione sarebbe di tipo adrenergico (ergotropo), con liberazione di noradrenalina e depressione dell'attività serotoninica per probabile coniugazione di essa.

L'altro derivato lisergico studiato, e cioè la dietilamide dell'acido 2 bromo - lisergico (Bol-148, iniettato in dosi di 0,5 mg per via endovenosa, non ha provocato modificazioni significative sul circolo terminale, almeno per dosi singole endovena, se si esclude una modesta vasoconstrizione del tutto fugace e non differenziabile da quella provocata normalmente dalla semplice puntura endovenosa di soluzione fisiologica.

I risultati ottenuti con le amine considerate in questa nota sono riassunti nella tabella I.

amina	Costrizione arteriolare	azione sulle AAV	azione antisludge	azione aggregante
5-idrossitriptamina (serotonina)	+ -	apertura	-	+ + +
butanolamide dell' a. 1-metil-D-lisergico (UML 491)	+ +	bifasica	+ + +	-
dietilamide dell' a. lisergico (LSD 25)	+ +	?	+ -	-
dietilamide dell' a. 2 bromo - lisergico (BOL-148)	+ -	?	-	-

Commento

I risultati esposti sinteticamente in questa nota confermano la già nota azione aggregante sugli eritrociti circolanti operata dalla 5-idrossitriptamina (Swank) e l'azione antisludge della butanolamide dell'acido 1-metil-D-lisergico, il

più potente degli antiserotoninici oggi noti. Questa azione sugli eritrociti circolanti potrebbe avere un significato non indifferente nella regolazione del circolo terminale, se si consideri la concomitante azione sulle anastomosi arteriolo-venulari esplicita da queste amine. Non è noto ancora il meccanismo bioumorale o nervoso che regola l'apertura e la chiusura delle AAV (Curri), benché sia accettato il concetto che la vagotomia induca una dilatazione notevole delle AAV (Pellegrini, Allegri e Piovella, Curri e Tischendorf, Maggi) nell'esperimento (padiglione auricolare del coniglio e mesentere del ratto).

In effetti se la soppressione brusca dell'impulso vagale provoca nell'animale l'apertura massiva di numerose anastomosi arteriolo-venulari, di calibro oscillante tra i 25 e gli 80 micron, non altrettanto univoca è la risposta delle AAV alla stimolazione elettrica del simpatico (azione bifasica?), benché predomini la vasodilatazione dei cortocircuiti terminali, sia pure con variazioni distrettuali e d'organo (4,7, 10).

Riassunto

Tra le amine vasoattive la 5-idrossitriptamina o serotonina sembra possedere un ruolo non trascurabile nella angioregolazione periferica e conseguente attività sulla permeabilità vasale. L'azione della serotonina si esplicherebbe con due meccanismi, l'induzione di aggregati eritrocitari intravasali e la dilatazione delle anastomosi arteriolo-venulari terminali; sono esposti i risultati ottenuti su alcuni soggetti normali dopo introduzione endovenosa di serotonina e di antiserotoninici, con lo studio della biomicroscopia congiuntivale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Merlen J. F. e Coget J. - Capillary estimation of regional blood flow. IIIrd European Conf. Microcircul. 1964.
- 2) Merlen J. F. - Pathologie clinique des corrélations vasculo-tissulaires. Ed. Sipo. Parigi 1959.
- 3) Copley A.L. - Capillary permeability versus fragility and the significance of fibrin as a physiologic cement of the blood vessel wall. *Bibliotheca Anatom.* 8: 3, 1964.
- 4) Swank R. L., Fellman J. H. e Hissen W. W. - Aggregation of blood cells by 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Circul. Research* 13: 392, 1963.
- 5) Sicuteri F. - Prophylactic and therapeutic properties of l-methyl-d-lysergic acid butanolamide in migraine. *Int. Arch. Allergy* 15: 300, 1959.
- 6) Page I. H. - Cardiovascular actions of serotonin. Londra «5-hydroxytryptamine» ed. G. P. Lewis, Pergamon Press 1959.
- 7) Piovella C. e De Silvestri A. - Aggregazione eritrocitaria intravascolare e butanolamide dell'acido D, lisergico (deseril). *Cuore e circolazione* 47: 179, 1963.
- 8) Siva Sankar D. V. - Biogenic amines and the mechanism of action of LSD-25. *The New York Academy of Sciences* 14: 3, 1963.
- 9) Curri S. - Sostanze neuromimetiche e anastomosi arterovenose. *Acta Neurovegetativa* 18: 242, 1958.
- 10) Pellegrini G., Piovella C. e Allegri A. - Sulla regolazione neurovegetativa della circolazione nei piccoli vasi del mesentere: 1) modificazioni indotte dalla stimolazione e dalla resezione del simpatico e del parasimpatico addominale. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.* 33: 399, 1957.
- 11) Taccola A., Straneo G. e Contrino F. - La serotonina nelle modificazioni vascolari periferiche nel normale e nei soggetti con fenomeno di Raynaud. *Bibliotheca Anatom.* 8: 308, 1964.