

CLINICA MEDICA GENERALE DELL'UNIVERSITA' DI FIRENZE

Direttore: Prof. E. Greppi

**SPECIFICITA' TERAPEUTICA DEI DERIVATI LISERGICI  
ALLUCINOGENI E NON ALLUCINOGENI NELLE  
CEFALEE VASCOLARI**

F. SICUTERI - G. FRANCHI - B. ANSELMINI

(Estratto dagli «Atti delle giornate internazionali  
sui farmaci psicostimolanti selettivi» - Roma, 25-26 gennaio 1963)

Seguendo una personale ipotesi patogenetica, nel 1959 abbiamo proposto e sperimentato nelle cefalee vascolari un derivato dell'acido lisergico e più precisamente la butanolamide dell'acido l-metil-lisergico (UML-491) (metisergide) (1). I nostri primi risultati favorevoli furono confermati da altri studiosi (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). L'esperimento terapeutico fu appunto condotto con l'idea di utilizzare le elevate proprietà antiserotoniniche del metisergide, partendo dal presupposto che nella patogenesi dell'emigrania e di altre cefalee potesse avere importanza la 5-idrossitriptamina.

In questi anni abbiamo condotto esperienze su larga scala (390 casi) non solo sugli effetti del metisergide ma anche su quelli di altri derivati dell'acido lisergico tra cui la nota LSD-25 (dietilamide dell'acido lisergico), la BOL-48 (2-bromo-dietilamide dell'acido lisergico), la PML-946 (propanolamide dell'acido lisergico), la LAE-32 (monoetil-amide dell'acido lisergico). Come risulta dalla tabella acclusa esiste un certo rapporto tra potere antiserotoninico ed efficacia clinica dei vari derivati lisergici.

Di particolare interesse il fatto che il derivato lisergico a proprietà allucinogene — la dietilamide dell'acido d-lisergico — esplica un sicuro effetto antiemigranico. La LSD-25 deve essere ovviamente usata in posologie molto basse in modo da non provocare reazioni psichiche. È opportuno iniziare con dosi sicuramente non allucinogene (10 mcg due volte al giorno per os) ed aumentare progressivamente (fino a 100 mcg al giorno), approfittando della rapida assuefazione che presenta l'uomo nei riguardi degli effetti psicotropici di questo farmaco. Fenomeni secondari, sono rappresentati da un leggero stato di eccitazione, di ansia, a volte di euforia, di tendenza all'insonnia. Frequentemente i pazienti denunciano un senso di costrizione all'epigastrio. Due sog-

getti con cefalalgia istaminica di *Horton* riferiscono la comparsa di parestesie dolorose nella zona colpita dalle crisi, dopo 30 min. dalla ingestione della LSD-25. Gli effetti antiemicranici sono costituiti dalla scomparsa o rarefazione delle crisi. Si ha l'impressione che potendo utilizzare dosi maggiori del farmaco si conseguano migliori risultati. Infatti proteggendo il paziente dagli effetti psicotropici della LSD-25 con modeste dosi di clorpromazina (10-25 mg/die) si possono somministrare dosi doppie o triple di quelle riferite più sopra, con risultati clinici decisamente più concreti. È interessante segnalare che per quanto riguarda il rapporto dose/effetto, buoni risultati si ottengono con dosi di LSD-25, 10-50 volte inferiori a quelle degli altri derivati lisergici.

Dalla nostra esperienza clinica si trae la convinzione che i derivati lisergici — primo fra tutti il metisergide — hanno azione specifica nelle sindromi cefalalgiche vascolari.

Il trattamento con metisergide, se condotto per un periodo sufficientemente lungo e in dosi adeguate, induce spesso anche in casi ribelli ad ogni terapia, una rarefazione delle crisi che risolvono del tutto o compaiono con minore intensità e durata.

Sorprendente è il miglioramento delle condizioni psichiche e di quelle generali. I pazienti divengono più vivaci, attivi, sereni; in genere con l'aumento dell'appetito si assiste ad un incremento del peso corporeo.

Risultati positivi si ottengono in un terzo dei casi; in un terzo i risultati sono parziali; il rimanente dei soggetti non trae sostanziali benefici dalla terapia.

Prendendo in discussione il meccanismo di azione del farmaco, possono essere ammesse due possibilità:

- 1) *I derivati dell'acido lisergico agiscono in funzione del potere antiserotoninico.*

In favore di questa ipotesi stanno i seguenti dati:

- a) Proporzione tra efficacia clinica e proprietà antiserotoniniche dei derivati lisergici.
- b) Efficacia — secondo la nostra esperienza — nelle cefalee vascolari di un altro antiserotoninico, la ciproptadina, che non ha alcun rapporto di struttura chimica con i derivati lisergici.
- c) Frequente rilievo durante le crisi emicraniche di aumentata eliminazione di acido 5-idrossindolacetico, catabolita della 5-idrossitriptamina (14).

- d) Possibilità di scatenare l'attacco negli emicranici con una dose relativamente piccola di reserpina per via venosa. La reserpina è un liberatore di 5-idrossitriptamina e di catecolamine.
- e) La 5-HT è la sostanza più potentemente algogena conosciuta (15). Nell'emicrania il sintoma dolore è predominante.
- f) La 5-HT è potentemente attiva sui capillari, che dilata e permeabilizza. Le cefalee vascolari sono così denominate per la larga comparsa di turbe circolatorie, specie microvasali durante gli attacchi.
- g) La 5-HT ha importanti attività sulla funzione nervosa ed in specie sulla trasmissione sinaptica. Nella crisi emicranica i fenomeni nervosi (turbe psichiche, timiche, vegetative ed eccezionalmente motorie) sono costantemente presenti. Non di rado si ha durante l'attacco un rialzo termico; la 5-HT — secondo recenti ricerche — sembra avere importanza nella regolazione della temperatura corporea. La iperpiressia da 5-idrossitriptamina e da reserpina (serotonino-liberatrice) viene inibita dagli antiserotoninici.

Ammettendo che i derivati dell'acido lisergico agiscano in funzione delle loro proprietà anti-5-HT, rimane difficile precisare se quest'azione si svolge a livello del S.N.C. o alla periferia, specie sulla funzione vascolare. La dimostrata attività della LSD-25 (16) nell'emicrania, giustificherebbe l'ipotesi di una azione centrale, data l'esiguità delle dosi con cui agisce. Suggestivo in favore di una azione centrale è anche il fatto che il metisergide migliora le alterazioni elettroencefalografiche dell'epilessia (18) e corregge quelle frequentemente rilevabili nella emicrania (12). D'altronde il metisergide — il più attivo della serie — secondo recenti ricerche farmacologiche (23) si distribuisce nei tessuti periferici, e solo il 13% del farmaco si ritrova nel tessuto nervoso centrale. Anche l'azione psicotropa del metisergide è praticamente negativa; in molti casi con risultati clinici favorevolissimi anche al più attento esame non si riesce a cogliere un effetto psichico. La nostra esperienza in sindromi depressive o ansiose non mette in luce una definita azione psicotropa del metisergide. Pertanto oggi come oggi non è possibile precisare — ammessa una correlazione tra effetti clinici e proprietà antiserotoniniche — se i derivati lisergici agiscono alla periferia oppure a livello nervoso centrale.

- 2) *I derivati dell'acido lisergico agiscono nelle cefalee vascolari indipendentemente dagli effetti antiserotoninici.*

In favore di questa ipotesi esiste un dato importante e cioè l'efficacia dell'ergotamina, che comprende nella struttura chimica il nucleo lisergico, ma non possiede se non in minima parte azione antiserotoninica. Va inoltre precisato che l'ergotamina si differenzia dal metisergide in quanto agisce soprattutto sintomaticamente. Può avere anche un effetto profilattico sulle crisi, ma non è raro osservare in seguito ad un trattamento prolungato con ergotamina un infittirsi delle crisi fino al cosiddetto « stato di male emicranico ». L'azione dell'ergotamina potrebbe essere correlata alle proprietà vasocostrittrici, proprietà non possedute dal metisergide.

In effetti è difficile pensare ad altre azioni dei derivati dell'acido lisergico che non siano quelle antiserotoniniche; bisognerebbe inoltre presumere — se queste azioni esistono — che esse siano legate al comune nucleo lisergico. Potrebbe trattarsi di una azione centrale, specie a livello dei centri vegetativi superiori la cui funzione è quasi sempre coinvolta nell'accesso emicranico. Oppure potrebbe trattarsi di un effetto periferico; ad esempio questi farmaci non hanno — come abbiamo detto — azione vasocostrittrice diretta, ma sembra che potenzino sensibilmente gli effetti dei farmaci vasocostrittori (6). Nostre ricerche in corso confermano questo rilievo nei riguardi della nor-adrenalina: l'effetto ipertensivo catecolaminico viene incrementato dal trattamento con metisergide. D'altronde una certa azione sul sistema vascolare può essere dimostrata per il metisergide e consiste nella spiccata ipotensione ortostatica documentabile dopo pochi minuti dalla iniezione venosa del farmaco; questo fenomeno dura in genere pochi giorni e risolve proprio quando cominciano a comparire i benefici del trattamento (19).

La comprensione del meccanismo terapeutico dei derivati lisergici è di grande interesse in quanto può fornirci importanti elementi per lo studio della patogenesi dell'emicrania, della cefalalgia istaminica di *Horton* e di altre cefalee vascolari. Da tenere presente che queste sono le uniche definite indicazioni di questi preparati. Abbiamo conseguito sicuri risultati terapeutici anche in alcuni casi di epilessia, sindrome che forse ha degli addentellati patogenetici con l'emicrania. Al contrario di altri Autori non abbiamo osservato una sicura influenza nell'artrite reumatoide, nell'asma bronchiale e nelle malattie allergiche in senso lato, anche se abbiamo dimostrato l'antagonismo del metisergide nei confronti del liberatore di istamina 48/80 (22). In conclusione i derivati dell'acido lisergico hanno, a parte l'epilessia di recente insorgenza,

una unica e precisa indicazione terapeutica e cioè le sindromi dolorose accessionali vascolari della testa. Nella sua linearità e semplicità questo dato è suggestivo e propone interessanti considerazioni ed illazioni nel campo della etiologia e della patogenesi di queste sindromi.

TABELLA

Farmaco	Attività anti-5HT (LSD = 100)		Posologia media clin.	Efficacia clinica
	* test dell'edema	** test del broncospasmo		
LSD-25 Dietilamide dell'acido d-lisergico	100	100	50-100 mcg	++
BOL-148 2-bromo-LSD	28,9	5	2-4 mg	+
LAE-32 Etilamide dell'acido d-lisergico	22,1	—	1-3 mg	+
PML-946 Propanolamide dell'acido 1-metil-lisergico	259,4	—	1-3 mg	+++
UML-491 Butanolamide dell'acido 1-metil-lisergico	440,3	200	2-6 mg	++++

\* Doepfner W. e Cerletti A.: 1958.

\*\* Sicuteri F., Franchi G. e Michelacci S.: 1960.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Sicuteri F. - Int. Arch. Allergy, 15, 300, 1959.
- 2) Bourguignan M. e Seilhean A. - Presse Méd., 56; 2176, 1960.
- 3) Dalessio D. J., Camp W. A., Goodel H. e Wolff H. G. - A. M. A. Arch. Neurol. Psych. 4, 241, 1961.
- 4) Friedman A. P. - Amer. Practit., 8, 94, 1957.
- 5) Friedman A. P. - Angiology, 11, 364, 1960.

- 6) *Friedman A. P. e Losin S.* - A. M. A. Arch. Neurol. Psych., 4, 241, 1961.
- 7) *Gelfand M. D. e West G. B.* - Int. Arch. Allergy, 18, 286, 1961.
- 8) *Graham J. R.* - New Engl. J. Med. 263, 1273, 1960.
- 9) *Heyck H.* - Schweiz. med. Wschr., 90, 303, 1960.
- 10) *Heyck H.* - Hippokrates, 33, 6, 1962.
- 11) *Stowell A.* - Neurology, 12, 298, 1962.
- 12) *Hale A. R. e Reed A. F.* - Am. J. Med. Sc. 243, 146, 1962.
- 13) *Harris M. C.* - Allergie u. Asthma, 7, 287, 1961.
- 14) *Sicuteri F., Testi A. e Anselmi B.* - Int. Arch. Allergy, 19, 55, 1961.
- 15) *Armstrong D., Jepson J. B., Keele C. A. e Stewart J. W.* - J. Physiol. 135, 350, 1957.
- 16) *Canal N. e Ornesi A.* - Atti Acad. Med. Lombarda, 16, 64, 1961.
- 17) *Sicuteri F., Michelacci S. e Franchi G.* - Atti V Congr. Naz. Soc. Ital. Allergol., Pisa 2-3 ott. 1961.
- 18) *Sicuteri F. e Cossio M.* - Min. Med., 51, 1591, 1960.
- 19) *Sicuteri F.* - Clin. Terap., 21, 394, 1961.
- 20) *Doepfner W. e Cerletti A.* - Int. Arch. Allergy, 12, 9, 1958.
- 21) *Sicuteri F., Franchi G. e Michelacci S.* - Med. Exper., 3, 89, 1960.
- 22) *Sicuteri F., Michelacci S. e Franchi G.* - Int. Arch. Allergy, 15, 291, 1959.
- 23) *Doepfner W.* - Experientia, 18, 256, 1962.

## RIASSUNTO

**F. SICUTERI, G. FRANCHI, B. ANSELMI**

**Specificità terapeutica dei derivati lisergici allucinogeni e non allucinogeni nelle cefalee vascolari**

Alcuni derivati dell'acido lisergico hanno una specifica azione nelle cefalee vascolari. Questa proprietà terapeutica è posseduta tanto dai derivati lisergici a spiccate proprietà psicotrope come da quelli sprovvisti di tale azione. I farmaci studiati dagli Autori possiedono tre caratteristiche in comune: 1) hanno nella loro struttura chimica il nucleo lisergico. 2) hanno più o meno spiccate proprietà antiserotoniniche. 3) hanno come unica e specifica indicazione terapeutica — a parte l'epilessia di recente insorgenza — la emicrania ed altre sindromi dolorose vascolari accessionali del capo. Vengono discusse e considerate le correlazioni tra queste tre caratteristiche.

## RÉSUMÉ

F. SICUTERI, G. FRANCHI, B. ANSELMI

### Spécificité thérapeutique des dérivés lysergiques hallucinogènes et non hallucinogènes dans les céphalées vasculaires

Certains dérivés de l'acide lysergique ont une action spécifique dans les céphalées vasculaires. Cette propriété thérapeutique est tout aussi bien propre des dérivés lysergiques à action nettement psychotropes que des dérivés dépourvus de cette action. Les médicaments étudiés par les Auteurs possèdent trois caractéristiques communes: 1) leur structure chimique comprend le noyau lysergique, 2) ils exercent une action antisérotoninique plus ou moins marquée, 3) leur indication thérapeutique unique et spécifique est constituée — à part les cas d'épilepsie récente — par la migraine et d'autres syndromes vasculaires prenant la forme d'accès céphalalgique douloureux. Les auteurs discutent les corrélations s'interposant entre ces trois caractéristiques.

## ZUSAMMENFASSUNG

F. SICUTERI, G. FRANCHI, B. ANSELMI

### Therapeutische Spezifität der Lysergsäurederivate mit und ohne haluzinogener Wirkung bei gefässbedingten Kopfschmerzen

Einige Derivate der Lysergsäure haben eine spezifische Wirkung bei gefässbedingten Kopfschmerzen. Diese therapeutische Eigenschaft kommt sowohl den Lysergsäurederivaten mit ausgesprochener psychotroper Wirkung zu als auch jenen, welche eine solche Wirkung nicht besitzen. Die von den Verff. geprüften Medikamente haben drei gemeinsame Merkmale: 1) sie enthalten in ihrer chemischen Struktur einen Lysergsäure-Kern. 2) sie üben mehr oder weniger starke Antiserotoninwirkungen aus. 3) sie haben als einzige und spezifische Indikation — abgesehen von der vor kurzem ausgebrochenen Epilepsie — die Migräne und andere schmerzhaftes Gefässsyndrome, die anfallsweise den Kopf betreffen. Die Beziehungen zwischen diesen drei Eigenheiten werden in Betracht gezogen und besprochen.

## SUMMARY

F. SICUTERI, G. FRANCHI, B. ANSELMI

### Therapeutic specificity of hallucination-producing and non producing lysergic acid derivatives in vascular cephalaea

Some lysergic acid derivatives have a specific action in vascular headaches. This therapeutic property is possessed by both the lysergic derivatives of marked psychotropic effect and those free from this action. The drugs studied by the Authors possess three characteristics in com-

mon: 1) they have the lysergic acid nucleus in their chemical structure; 2) they have more or less marked anti-serotonin properties; 3) they have as their only and specific therapeutic indication — apart from epilepsy of recent onset — migraine and other vascular headaches. The correlations between these three properties are discussed.

## RESUMEN

F. SICUTERI, G. FRANCHI, B. ANSELMINI

### **Especificidad terapéutica de los derivados lisérgicos alucinógenos y no alucinógenos en las cefaleas vasculares**

Algunos derivados del ácido lisérgico poseen un efecto específico sobre las cefaleas vasculares. Esta propiedad terapéutica es poseída tanto por los derivados lisérgicos provistos de destacados efectos psicotrópicos como por los que carecen de tal acción. Los fármacos estudiados por los Autores presentan, en común, tres características: 1) contienen en su estructura química el núcleo lisérgico; 2) poseen propiedades antiserotonínicas más o menos notables; 3) están indicados única y específicamente — exceptuando la epilepsia de reciente aparición — en la jaqueca y otros síndromes dolorosos vasculares accesorios de la cabeza. Se discuten y se examinan detenidamente las correlaciones existentes entre estas tres características.