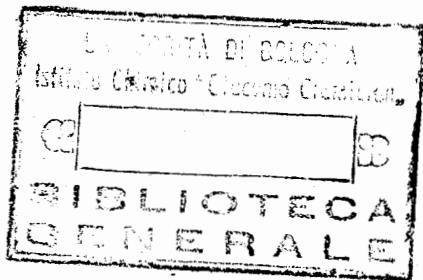


M

BOLLETTINO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI BIOLOGIA SPERIMENTALE

VOLUME XXXII - 1956



Redazione: Segreteria Generale Società
It: *Biologia Sperimentale* - S. An-
drea delle Dame, 21 - Napoli (320)

Amministrazione: Casa Editrice Libra-
ria V. Idelson - Via Enrico De
Marinis, 19 - Napoli (612)

CONSIDERAZIONI SUL MECCANISMO D'AZIONE DELLA DIETILAMIDE
DELL'ACIDO LISERGICO. -- G. TONINI e G. BARBOLINI.

(Dall'Istituto di Farmacologia dell'Università di Bologna).

Sezione di Bologna — Seduta del 13 gennaio 1956.

La presente comunicazione riguarda i risultati di ricerche compiute allo scopo di chiarire alcuni aspetti delle relazioni tra attività farmacologiche della dietilamide dell'ac. lisergico (LSD 25) e della 5-idrossitriptamina (5 Ht).

La LSD 25 oltre a neutralizzare gli effetti che la 5-Ht esercita a livello della muscolatura liscia (vedi per la letteratura Montanari e Tonini, 1) ne sopprime anche gli effetti centrali: potenziamento della narcosi barbiturica (Shore e coll., 2), facilitazione del riflesso flessorio nel gatto spinale (Slater e coll., 3), catalessia da introduzione intracisternale (Sacchi e coll., 4). L'esperimento sull'uomo (Montanari e Tonini, 1 e 5) ha poi dimostrato che, inversamente, la 5-Ht può bloccare, dopo un iniziale periodo di aggravamento, l'evoluzione della psicosi sperimentale da LSD. Quest'ultimo dato pareva venire a conferma della ipotesi che, in base a considerazioni di ordine farmacologico e strutturale, Wooley e Shaw (6) avevano proposto a spiegazione dell'azione centrale della LSD 25. Gli AA. esprimevano la convinzione che il farmaco agisse in quanto antimetabolita della 5-Ht o spostandola dai suoi punti d'attacco o, al contrario, favorendone l'accumulo tramite una azione paralizzante sulle amino-ossidasi, enzimi dai quali la 5-idrossitriptamina stessa viene facilmente degradata. A convalida di quest'ultima affermazione Wooley e Shaw portavano i risultati di Orzechowski (1941) che aveva osservato un'azione inibitrice sulle aminoossidasi di alcuni derivati polipeptidici della segale cornuta i quali riconoscono come nucleo strutturale fondamentale l'acido lisergico.

Noi ci siamo proposti di verificare direttamente, con lo studio degli enzimi preposti alla demolizione ossidativa delle amine, la validità di questa ipotesi.

Come fonte dell'enzima si usava un estratto grezzo di fegato di ratto in tamponi di fosfati a pH 7,4. Esso veniva posto in vaschette manometriche di Warburg e qui fatto reagire, alla temperatura di 38°, previa saturazione dei manometri con O₂, con soluzioni 0,1 m di tiramina o di 5-idrossitriptamina. L'attività del preparato era piuttosto elevata: nelle condizioni sperimentali date, la reazione terminava in ca. 15-25 min con un consumo medio di O₂ di 66 µl/g di tessuto fresco nel caso della tiramina e di 41 nel caso della 5-idrossitriptamina. La LSD 25 veniva posta in alcuni casi nella 2^a delle appendici laterali delle vaschette manometriche mentre, in altri casi, veniva somministrata per iniezione intraperitoneale all'animale vivo 30-60 min prima che questi venisse sacrificato.

Dall'insieme degli esperimenti condotti risulta evidente che la LSD 25 non possiede alcun effetto depressore sull'attività aminoossidica del fegato nè *in vitro* (5-100 µg/g di tessuto fresco) nè *in vivo* (50-200

$\mu\text{g}/\text{kg}$). Ciò anche se come substrato della reazione enzimatica veniva scelta la 5-idrossitriptamina.

In conclusione, come già si poteva pensare per il fatto che l'insieme dei dati della letteratura depone per l'esistenza di un antagonismo reciproco tra LSD 25 e 5 Ht, non sembra che, nel meccanismo genetico della psicosi da dietilamide dell'ac. lisergico, debba essere chiamato in questione un accumulo di 5-Ht indotto dalla LSD 25 attraverso il blocco delle amino-ossidasi.

(1) *Riv. Sper. di Freniatria*, 1955, 79, 465. — (2) *Experientia*, 1955, 11, 272. — (3) *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1955, 113, 48. — (4) *Questo Bollettino*, 1955, 31, 663. — (5) *Riv. Sper. di Freniatria*, 1955, 79, n. 4. — (6) *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 122.

12

AZIONE DELLA 5-IDROSSITRIPTAMINA SULLA GLICOLISI
DEL TESSUTO CEREBRALE *IN VITRO*. — C. DE RISIO (*), G. TONINI e G. BARBOLINI.
(Dall'Istituto di Farmacologia dell'Università di Bologna).
Sezione di Bologna — Seduta del 13 gennaio 1956.

E' stato dimostrato da uno di noi (1) e dal Salgarello (2) che la 5-idrossitriptamina esplica, *in vitro*, un effetto inibitore sulla respirazione di omogenati di tessuto cerebrale sospesi in soluzioni saline. Questa azione è modesta (pari al 20-30% con dosi di enteramina di 1 mg per 0,12 g di tessuto fresco) e tuttavia assai duratura in quanto persiste immutata anche dopo 12 h.

Proseguendo le indagini circa le azioni della 5-idrossitriptamina sul metabolismo del tessuto cerebrale, abbiamo allestito alcuni esperimenti con lo scopo di chiarire le eventuali interferenze di questa sostanza con il ricambio glucidico. Nella presente comunicazione vengono riferiti i primi risultati ottenuti dallo studio della glicolisi.

Per la ricerca sono stati utilizzati omogenati di cervello di ratto albino 1 : 10 (peso/volume) in una soluzione salina (NaCl 0,9%, KCl 1,15%, CaCl₂ 1,22%, MgSO₄ 1,85%) tamponata in modo costante a pH 7,4 con miscela fosfatica e arricchita con glucosio 0,011 M. Le determinazioni del consumo di O₂ sono state eseguite con l'apparato manometrico di Warburg-Barcroft, in ambiente di aria ed alla temperatura di 37,5° C. In queste condizioni i nostri preparati respiravano per molte ore ad un tasso costante (40-50 $\mu\text{l}/\text{h}/\text{g}$ 0,1 di tessuto fresco).

L'effetto esercitato dall'enteramina su questi preparati è apparso molto diverso da quello osservato in assenza di glucosio. Per tutte le dosi usate (da 2000 a 250 μg per 0,2 g di tessuto fresco) è stato constatato:

- 1) un incremento dei processi ossidativi che raggiunge, nei primi 30 min, scarti del 15-30% rispetto ai valori di controllo; tale incremento si esaurisce nel corso di 1 h;
- 2) una successiva graduale depressione della glicolisi fino a va-

(*) Assistente presso la Clinica Neuropsichiatrica dell'Università di Parma.