

Fig. 1. — Colinesterasi cerebrale di ratto (*in vitro*). Ascisse: tempo in minuti. Ordinate: variazioni percentuali nella produzione di gas (rispetto ai controlli). Curva A: azione di 1000 μ g di 5-idrossitriptamina (esp. del 5/3/55). Curva B: azione della stessa dose di sostanza previa incubazione per 30 min con l'omogenato di cervello (esp. del 18/3/55).

Nel cervello l'enteramina viene metabolizzata in un corpo ignoto dotato, invece, di effetti depressivi sulla colinesterasi. Si può quindi prospettare l'ipotesi che la sostanza, in virtù di questa ambivalenza, giochi un ruolo equilibratore nel meccanismo della trasmissione nervosa. La dimostrazione dell'inversione dell'effetto dell'enteramina dopo l'elaborazione metabolica potrebbe, forse, renderci ragione di taluni aspetti non univoci e discussi della sua azione.

341

PARTICOLARI ASPETTI DELLE AZIONI CENTRALI DELLE AMMIDI
DELL'ACIDO LISERGICO E DELLA 5-IDROSSITRIPTAMINA (*). — G. TONINI.

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

Sezione di Bologna — Seduta del 1° luglio 1955.

Tra gli agenti che Erspamer ha definito antienteraminici per la loro capacità di sopprimere gli effetti della 5-idrossitriptamina sui suoi reattivi biologici, il più potente risulta essere, come per primo ha dimostrato Gaddum, la dietilammide dell'ac. d-lisergico che è attiva, in questo senso, in quantità di pochi μ g. La dietilammide dell'ac. lisergico (LSD

(*) Le ricerche di cui si riferisce sono state possibili grazie al contributo della SANDOZ SpA, la quale mi ha fornito la LAE 32 e la LSD 25 e della VISTER dalla quale ho ricevuto l'enteramina in forma di sale doppio di 5-idrossitriptamina e creatinina.

25) presenta un'altra peculiarità: somministrata per via orale in dosi di 20-60 μg provoca, nell'uomo sano, una grave sintomatologia psicotica i cui tratti fondamentali sono gli stessi che caratterizzano le sindromi schizofreniche di origine naturale.

Come ho reso noto in altra sede, v'è la possibilità di interrompere questa sintomatologia con dosi appropriate di enteramina. L'antagonismo tra i due farmaci è, dunque, reciproco e rivelabile a diversi livelli strutturali. Il considerarlo è tanto più suggestivo se si pensa che, nella formula dell'ac. lisergico, è rappresentato un nucleo etilamminoindolico, lo stesso che, ossidrillato in posizione 5, definisce la costituzione chimica dell'enteramina. Riflettendo su questi dati e avendo potuto dimostrare che la 5-idrossitriptamina possiede effetti ben definiti sulla colinesterasi cerebrale, mi è sembrato logico studiare se le ammidi dell'ac. lisergico agiscono sull'enzima suddetto o, quanto meno, interferiscono con l'enteramina per il possesso della superficie enzimatica.

La ricerca è stata condotta con l'apparato manometrico di Warburg secondo la tecnica proposta da Ammon; fonte dell'enzima il cervello di ratto albino omogenato con 15 parti di una soluzione di bicarbonato di sodio. La valutazione quantitativa dell'attività esterasica partiva dalla considerazione della velocità di reazione nei 20 min iniziali.

I risultati dell'indagine possono essere riassunti come segue:

1) *Dietilammide dell'ac. lisergico (LSD 25)*: questa sostanza, aggiunta al contenuto delle vaschette manometriche nella quantità di 10-80 μg , risulta potenziare l'attività enzimatica così come accade all'enteramina; in confronto a quest'ultima l'effetto è meno notevole ma più persistente. Esso non si inverte se si incuba la LSD 25 con l'omogenato di cervello, si inverte, invece, per dosi di sostanza più forti di quelle anzidette (fig. 1).

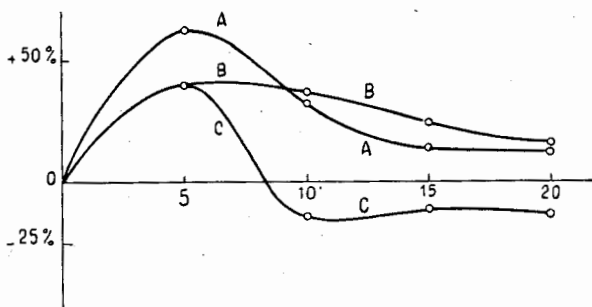


Fig. 1. — Variazioni nell'attività della colinesterasi cerebrale di ratto albino per effetto della 5-idrossitriptamina (40 μg ; curva A) e della LSD 25 (40 μg , curva B; 100 μg , curva C). Ascisse: tempi dall'inizio della reazione. Ordinate: scarti percentuali dalle velocità normale della reazione.

2) *Etilammide dell'ac. lisergico (LAE 32)*: il farmaco, che sulle funzioni mentali svolge le stesse azioni del corrispondente derivato dietilamidico (la durata degli effetti è però minore e, per ottenere lo stesso risultato, sono richieste dosi almeno 10 volte maggiori), aumenta pure la attività colinesterasica del cervello. Le dosi efficaci sono di 100-200 μg . Per dosi superiori (500 μg) si osservano fenomeni di depressione dell'attività enzimatica.

3) *LSD 25 ed enteramina*: dalla nota precedentemente svolta risulta che la 5-idrossitriptamina, alle dosi più svariate, possiede un effetto potenziatore sulla colinesterasi: in tali condizioni, l'aggiunta ai reattivi di quelle quantità di LSD 25 di per sè provviste di azione eccitante sull'enzima, non porta evidenti modificazioni all'effetto enteraminico: esso viene depresso dalle dosi di LSD 25 superiori agli 80 μg .

Quando la 5-idrossitriptamina agisce come inibitore enzimatico, essendo stata precedentemente metabolizzata dalla poltiglia d'organo, sono sufficienti allora piccole quantità di LSD 25 per ristabilire, al livello normale, l'attività del fermento. Un nitido esempio di quanto vengo affermando si ha nell'esperimento riassunto nella tabella e graficato nella fig. 2.

TABELLA. — *Attività colinesterasica di omogenati di cervello di ratto in vitro. Effetti della 5-idrossitriptamina, della LSD 25 e delle due sostanze assieme. (I dati sono espressi in % rispetto ai manometri di controllo).*

Tempi	5-idrossitriptamina 1000 μg (previa incubazione con l'omogenato per 30')	LSD 25 40 μg (nessuna incubazione)	LSD 25 (40 μg) +5-idrossitriptamina (1000 μg) precedentemente incubata
5'	- 11,4 %	+ 53,3 %	+ 20 %
10'	- 23,4 "	+ 15,0 "	+ 11,6 "
15'	- 30,5 "	+ 10,8 "	- 3,5 "
20'	- 25,0 "	+ 11,6 "	- 3,4 "

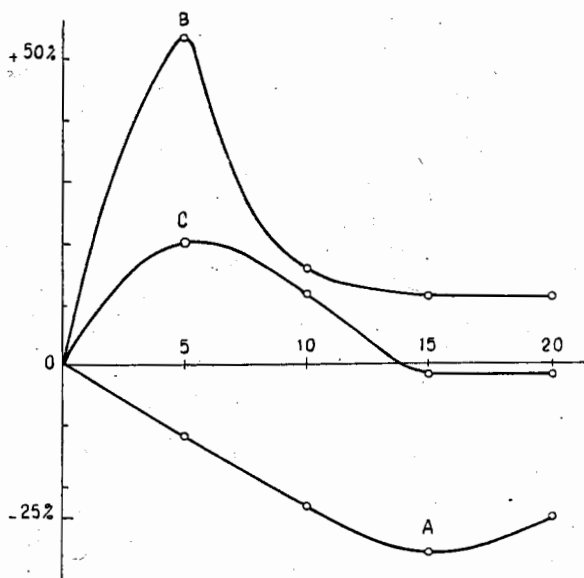


Fig. 2. — Rappresentazione grafica dei dati di cui alla tabella. Assise ed ordinate come per la precedente figura. Azione di 1000 μg di 5-idrossitriptamina, previa incubazione (A), di 40 μg di LSD 25 (B) e delle stesse quantità delle due sostanze contemporaneamente (C).

Penso che i risultati sperimentali finora esposti autorizzino le seguenti conclusioni ed ipotesi:

1) Le ammidi dell'ac. lisergico, alle minori dosi usate, potenziano l'attività colinesterasica del cervello; assieme all'enteramina, costituiscono un gruppo di corpi, parzialmente analoghi dal punto di vista strutturale, i quali possono venire definiti come « attivatori della colinesterasi ».

2) Si può quindi prospettare che, almeno in parte, l'azione centrale di questi farmaci possa essere spiegata con il loro punto d'attacco colinesterasico. Viene da pensare che essi tendano a possedere la superficie enzimatica entrando in competizione con la 5-idrossitriptamina che, da canto suo, è normale costituente del cervello.

3) Mentre l'azione colinesterasica dell'enteramina è di breve durata, quella posseduta dalle ammidi dell'acido lisergico è assai prolungata. Il metabolismo cerebrale non interviene che lentamente a sopprimere l'azione del farmaco.

4) L'enteramina viene invece rapidamente metabolizzata, in condizioni di laboratorio, dal sistema nervoso centrale. Il prodotto di degradazione che ne risulta antagonizza gli effetti dell'enteramina sulla colinesterasi e ad esso, almeno in parte, si può attribuire l'antagonismo tra gli stessi farmaci dimostrato con l'esperimento sull'uomo. Il fatto sopra ricordato, che il potenziamento della colinesterasi ottenibile con l'enteramina non viene aumentato dai derivati della segale cornuta, conferma anche l'esistenza di un diretto antagonismo competitivo tra essi e la 5-idrossitriptamina.

342

STUDIO COMPARATIVO SULLE ATTIVITA' ANTICOLINESTERASICHE DEI FARMACI ANALGESICI. — G. TONENI.

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

Sezione di Bologna — Seduta del 1° luglio 1955.

Da quando, nel 1936, Kahane e Levj da un lato e i coniugi Bernheim dall'altro, studiando rispettivamente l'attività colinesterasica del siero di sangue e del cervello, resero noto che essa viene inibita dalla morfina, fu spesso riproposta una teoria secondo la quale il meccanismo della analgesia consiste nell'accumulo dell'acetilcolina a livello dell'apparato trasmettitore di alcuni sistemi neuronici a causa dell'azione enzimatica specifica dei farmaci. Ad incoraggiare i sostenitori di questa teoria, di per sé sospettabile di un certo semplicismo, e a rendere dubbiosi gli avversari, intervenne, in seguito di tempo, la dimostrazione di un sinergismo farmacologico e tossico tra morfina e specifici inibitori della colinesterasi quali l'eserina e la prostigmina.

Non è qui il caso di riassumere i dati numerosi che la letteratura porta sull'argomento; mi limiterò a dire che essi apparivano talmente contraddittori da giustificare pienamente un riesame della questione. Il primo passo sulla strada di questo riesame è consistito nel saggiare si-