

AZIONE DELLA DIETILAMIDE DELL'ACIDO LISERGICO (LSD)
SULL'ATTIVITA' MONOAMINOSSIDASICA (MAO) DEL FEGATO, DEL RENE
E DEL CERVELLO IN PRESENZA DI 5-OSSITRIPTAMINA (5-HT).

L. DE GIUSEPPE e B. CASTELLI

(Dal Laboratorio Ricerche Vister - Casatenovo Brianza).

E' noto l'interesse destato in questi ultimi tempi dalle possibili relazioni tra 5-HT e sistema nervoso centrale (S.N.C.).

Gli studi a tale riguardo hanno preso fra l'altro lo spunto dalla osservazione che alcune droghe capaci di influenzare la funzione del S.N.C. hanno azione antagonista nei confronti della 5-HT.

In particolare l'attenzione si è soffermata sulla LSD di cui è nota l'azione schizofrenizzante e che d'altra parte è un potente e specifico antagonista della 5-HT. Infatti la LSD inibisce, ad es., anche in piccolissime dosi, l'azione stimolante l'utero di ratto e l'azione vasocostrittrice sull'orecchio di coniglio perfuso della 5-HT (Gaddum, 1; Gaddum e Hameed, 2).

Sulla base di questi rilievi nel 1954 Woolley e Shaw (3) ammisero come ipotesi di lavoro che l'azione schizofrenizzante della LSD potesse essere dovuta ad un suo antagonismo per la 5-HT a livello del S.N.C. In tal caso i disturbi manifestantisi nella schizofrenia sperimentale si sarebbero potuti far risalire ad una carenza della attività della 5-HT stessa.

D'altro canto però Woolley e Shaw facevano osservare che la spiegazione poteva anche essere un'altra. Era infatti possibile ammettere che la LSD inibisse la monoamino-ossidasi (MAO), enzima responsabile della metabolizzazione della 5-HT ad acido 5-ossindolacetico (5-H-IA), con conseguente accumulo nel S.N.C. della 5-HT. I disturbi a tipo schizofrenico potrebbero allora essere correlati con un aumento della 5-HT a livello dei centri nervosi.

Come si vede le due ipotesi sono nettamente contrastanti e d'altra parte il problema non è risolvibile studiando l'effetto di somministrazioni esogene di 5-HT, in quanto secondo gli AA. sopracitati essa non passerebbe attraverso la barriera emato-encefalica.

La seconda supposizione poteva tuttavia trovare una convalida o una smentita, stabilendo se la LSD possedesse un'azione inibente l'attività MAO tissulare.

Avendo già precedentemente condotto ricerche sull'attività monoamino-ossidasi di vari tessuti in presenza di 5-HT, abbiamo ritenuto opportuno, dato l'interesse dell'argomento, di intraprendere delle ricerche a questo riguardo, studiando l'eventuale influenza di dosi varianti di LSD sull'attività MAO di diversi tessuti, compreso il tessuto nervoso. La tecnica da noi adottata è quella descritta in un nostro precedente lavoro (4).

L'azione della LSD fu studiata in una prima serie di prove (tabella I) aggiungendo dosi varianti di 5-HT (*) (da 2 mg a 0.5 mg

(*) 5-HT: Vister LSD: Sandoz, Basilea.

nei 2 ml di sospensione) ad omogenati di fegato di ratto che erano stati posti nelle vaschette del Warburg assieme a quantità diverse di LSD (varianti da 40 a 20 μ g nei 2 ml di sospensione).

Si avevano così dei rapporti 1:100, 1:50, 1:25, 1:10 tra LSD e la 5-HT presente.

TABELLA I.

μ l O ₂ a 37,5° consumati da 1 g di tessuto nei primi 30 min			
Tipo di tessuto	in presenza di 5-HT	in presenza di LSD e 5-HT	Rapp. LSD : 5-HT
Fegato di ratto	488	504	1 : 100
	359	365	1 : 50
	292	312	1 : 25
	117	113	1 : 10

I valori dell'attività MAO riportati in questa e nelle tabelle successive sono da intendersi corretti per la quantità di O₂ consumata dal solo omogenato e da questo in presenza di sola LSD. Questi ultimi due valori sono d'altra parte praticamente eguali.

La perfetta concordanza dei risultati ottenuti dimostra in modo inequivocabile come non esista alcuna dimostrabile inibizione della LSD sull'attività MAO, anche per dosi proporzionalmente molte elevate.

Le ricerche sono state successivamente estese anche al cervello e al rene di ratto e di maiale (tabella II e III). In questi casi abbiamo condotto le nostre determinazioni tenendo le dosi di LSD e 5-HT nel rapporto di 1:50.

TABELLA II.

μ l O ₂ consumati da 1 g di tessuto nei primi 30 min.		
Tipo di tessuto	in presenza di 5-HT	in presenza di 5-HT e LSD
Fegato	360	385
Rene	381	342
Cervello	89,3	74,2
Cervello (sost. grigia)	122,5	130

TABELLA III.

Tipo di tessuto	ml O ₂ consumati da 1 g di tessuto nei primi 30 min.	
	in presenza di 5-HT	in presenza di 5-HT e LSD
Fegato	358,8	365
Rene	106,2	127,5
Cervello	135,3	132

Come era da attendersi, anche in queste prove non è stata posta in rilievo alcuna apprezzabile differenza tra l'attività MAO sia in presenza che in assenza della LSD.

Se si considera che sia nell'uomo che negli animali la LSD determina disturbi a tipo schizofrenico, già a dosi minime (nell'uomo 0,5 µg per Kg oralmente), e che quindi la concentrazione di questa sostanza nei centri nervosi è certamente inferiore a quelle da noi usate, riteniamo si possa escludere che i disturbi nervosi causati dalla LSD siano da attribuirsi ad un accumulo di 5-HT conseguente al blocco dell'attività MAO.

(1) GADDUM J. H., *J. Physiol.*, 1953, 121, 15 P. — (2) GADDUM J. H. e HAMERD. K. A., *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 240. — (3) WOOLLEY D. W. e SHAW E., *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 122. — (4) CASTELLI B. e DE GIUSEPPE I., *Il Farmaco*, ed. sc., 1955, 10, 1011.