

LESIONI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE DEL *CARASSIUS AURATUS*
DA 5 HT ED AZIONE PROTETTRICE DELL' LSD.

U. SACCHI, A. BRUSA e G. GIANNIOTTI.

(Dalla Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell' Università di Genova).

Sezione di Genova — Seduta del 25 giugno 1956.

In una precedente seduta (1) Sacchi e Giannioti hanno comunicato sulla possibilità di provocare una grave inibizione dell'iniziativa motrice del pesce (*Carassius auratus*) mediante somministrazione endomuscolare di quantità di 5 HT oscillanti tra 1 e 5 mg. Gli stessi AA. hanno anche riferito sulla possibilità di evidenziare un antagonismo tra LSD e 5 HT, sempre sull'iniziativa motrice del *Carassius*. I risultati hanno dimostrato che la LSD esercita una azione di stimolo sulla motilità spontanea del *Carassius auratus*, che è ben diversa da quella inibente della 5 HT. La LSD inoltre ha una funzione antagonista rispetto alla 5 HT sulle manifestazioni motorie del pesce, purchè sia somministrata prima della 5 HT.

Con questa comunicazione ci ripromettiamo di riferire sui controlli istologici eseguiti sui pesci ai quali è stata somministrata cronicamente: o la sola 5 HT, o la LSD seguita da 5 HT, o, infine, la 5 HT seguita da LSD.

Ci siamo valse di dosi molto elevate, in quanto che il nostro scopo era quello di osservare lesioni anatomiche provocate da queste sostanze.

Materiale e tecnica. — Le ricerche sono state eseguite sul *Carassius auratus* (del peso di circa 20-25 g) al quale sono state somministrate mediante iniezioni nei muscoli del dorso dosi di 5 HT giornaliere oscillanti da 1-5 mg per periodi varianti da 5 a 12 giorni. I due animali che hanno presentato lesioni più evidenti avevano ricevuto giornalmente mg 34 di 5 HT in 11 giorni e mg 25 in 9 giorni rispettivamente. Questi animali sono deceduti quindi dopo un trattamento cronico durante il quale hanno presentato i quadri di inibizione della iniziativa motrice, che sono stati oggetto della precedente comunicazione.

In un 2° gruppo di animali, ai quali è stata somministrata 5 HT a dosi pressochè uguali a quelli del 1° gruppo, veniva fatta precedere di circa 20 min alla iniezione di 5 HT una iniezione endomuscolare di mg 0.05 di LSD. Questi animali sono stati sacrificati dopo 10-12 giorni di esperimento.

A un 3° gruppo di animali è stata somministrata la 5 HT alle solite dosi e dopo circa 20 min la LSD alla dose di mg 0.05. Questi ultimi animali sono deceduti dopo circa 11-12 giorni di trattamento.



Fig. 1.

Fig. 1. — Cellula del centro tegmentale o reticolare pontino. Pesce trattato cronicamente con 5 HT. Nucleo ridotto a vescicola deforme. Protoplasma con vacuoli. Tigrolisi di grado elevato.



Fig. 2.

Fig. 2. — Cellule del centro tegmentale o reticolare pontino. Pesce trattato cronicamente con LSD più 5 HT. Le cellule sono in buone condizioni di conservazione, « protette » dalla LSD.



Fig. 3.

Fig. 3. — Cellule del nucleo oculomotore. Pesce trattato cronicamente con 5 HT. Cellule « fantasma » con vacuolizzazione del protoplasma.



Fig. 4.

Fig. 4. — Cellule del nucleo oculomotore. Pesce trattato cronicamente con LSD + 5 HT. Le cellule sono in discrete condizioni di conservazione.

I cervelli e il primo tratto di midollo spinale furono fissati in formalità al 10%, inclusi in paraffina, tagliati in serie e colorati con tioni-na all'1%. Per avere una visione complessiva oltrechè delle cellule anche delle fibre e dei vasi per alcune serie fu usata la tecnica di colorazione di Kluver e Barrera.

Negli animali sottoposti ad avvelenamento cronico di 5 HT, e che presentarono le gravi alterazioni dell'iniziativa motrice di cui s'è detto, il quadro istologico può essere riassunto nel modo seguente:

1) le lesioni più gravi sono evidenziabili a livello dei nuclei motori dei vari nervi cranici e delle corna anteriori del midollo, nonché nelle cellule dei centri tegmentali o reticolari. A proposito di questi ultimi centri sottolineiamo il fatto che, come scrive il Beccari, « nei bassi vertebrati è conservata la motilità senza telencefalo, perchè i centri rombencefalici, assai maggiori rispetto alle dimensioni dell'encefalo, e più cinetici che nei mammiferi, possono funzionare indipendentemente come neuroni di primo ordine iniziali ed automatici ».

In tutte queste cellule abbiamo potuto osservare vari stadi di degenerazione, fino alla completa scomparsa dell'elemento colpito. Solitamente il processo è caratterizzato dalla cromatolisi con rigonfiamento e vacuolizzazione del protoplasma accompagnati da una progressiva scomparsa della sostanza cromofila con conseguente perdita della proprietà delle zolle cromofile ad assumere i coloranti basici; ne segue una grave alterazione della morfologia cellulare da meritare il nome comunemente usato per questi elementi alterati di cellule « fantasma ».

Accanto a questa forma, che ricorda la degenerazione edematosa di Nissl, soltanto raramente abbiamo notato elementi motori in preda al fenomeno del raggrinzamento cellulare.

Negli stadi meno gravi di rigonfiamento cellulare abbiamo notato lo spostamento del nucleo alla periferia, con scomparsa del nucleolo e alterazioni della colorabilità delle zolle di cromatina. Nelle lesioni di gravità intermedia queste alterazioni erano quantitativamente più importanti, cosicchè il nucleo assumeva l'aspetto di una vescicola vuota e a contorni irregolari e spesso non riconoscibile nella massa protoplasmatica rigonfiata e scarsamente colorata.

L'entità del danno non è uniforme in tutte le cellule: nell'ambito di uno stesso raggruppamento cellulare è dato osservare contemporaneamente i vari stadi del processo degenerativo.

Negli animali cronicamente trattati con 5 HT non è possibile osservare nei nuclei motori lesi la presenza di elementi cellulari di aspetto sicuramente normale, cioè di aspetto simile alle cellule costituenti gli stessi nuclei negli animali di controllo.

Oltre che le lesioni dei pirenofori sono anche evidenti sia l'aumento degli elementi gliali che notevole dilatazione e stasi anche dei piccoli vasi.

2) Lesioni meno gravi sono reperibili a carico delle cellule di Purkinje del cervelletto dove, a differenza che nei nuclei motori, la maggior parte degli elementi cellulari è ancora presente; essi mostrano semplicemente alterazioni della sostanza cromofila che appare omogenea e scarsamente colorabile, mentre non rari sono i nuclei ancora ben visibili.

3) A carico dei neuroni sensitivi (ganglio di Gasser) si nota che soltanto un molto scarso numero di elementi presenta alterazioni riferibili ad un processo di cromatolisi iniziale. Si tratta quindi di lesioni di modesta entità.

4) Aspetto praticamente normale presentano le cellule dei nuclei

del diencefalo e telencefalo: non abbiamo infatti potuto mettere in evidenza differenze rispetto ai controlli.

Nei pesci che sono stati sottoposti a somministrazione preventiva di LSD prima dell'iniezione di 5 HT (alle stesse dosi di quelle che hanno prodotto le lesioni sopradescritte) i quadri istologici hanno dimostrato che non erano più evidenziabili lesioni altrettanto gravi. Anche le cellule dei nuclei motori presentavano nel complesso una buona conservazione della loro morfologia come pure di quella della sostanza cromofila e delle caratteristiche del nucleo e nucleolo; solo in alcuni elementi, numericamente scarsi, era evidenziabile una modesta cromatolisi con spostamento del nucleo alla periferia della cellula. Lo stesso può ripetersi per le cellule di Purkinje, cioè per quegli elementi che, con le cellule dei nuclei motori e della reticolare, sembrano più esposti alla azione lesiva della 5 HT.

Completamente diverso è il quadro istologico che è determinato dalla somministrazione di 5 HT (alle dosi di mg 1-mg 5 per 10-12 giorni consecutivi) cui sia fatta seguire alla distanza di una ventina di minuti una iniezione di LSD (mg 0,05). In questi casi i reperti non differiscono per nulla da quelli già descritti come determinati dalla somministrazione della sola 5 HT.

Per controllo sono stati eseguiti i preparati istologici di un gruppo di animali trattati con la sola LSD alle stesse dosi di mg 0,05 *pro die* per 12 giorni; non sono state dimostrate alterazioni degne di nota. Inoltre sono stati sacrificati per controllo animali tenuti a lungo nelle stesse condizioni ambientali e alimentari di quelli trattati.

(1) Questo Bollettino, 1956, 32, 175 e 177.