

51. M. M. RAPPORT e M. VIRNO. — Azione della serotonina sul metabolismo del ratto.

Riassunto. — La serotonina, somministrata al ratto albino per via intraperitoneale alla dose di 1-2 mg/kg, deprime il consumo di ossigeno. Analoga azione, ma a dosi maggiori hanno la triptamina e l'istamina che sono entrambe chimicamente analoghe alla prima. Questo effetto deprimente non è stato trovato nel coniglio, nella cavia e nel cane.

Résumé. — La sérotonine, alors qu'elle est administrée au rat albinos par voie intraperitonéale aux doses de 1 à 2 mg/kg, fait baisser la consommation d'oxygène. Une action analogue, bien qu'à des doses plus fortes, est exercée par l'histamine et par la tryptamine qui toutes deux sont chimiquement très voisines de la sérotonine. Cette action dépressive n'a pas été observée ni chez le lapin, ni chez la cobaye ni chez le chien.

Summary. — Serotonin (5-hydroxytryptamine) has been found to depress the rate of oxygen consumption of the albino rat when injected intraperitoneally at dose levels as low as 1 mg/kg. A similar effect was observed with tryptamine and histamine (both of which are structurally related to serotonin) at much higher levels. This effect was not observed in the rabbit, guinea pig, or dog.

Zusammenfassung. — Serotonin vermindert den Sauerstoffverbrauch der Ratte, wenn es in Dosen von 1-2 mg/kg intraperitoneal verabreicht wird. Analoge Wirkung, allerdings erst bei höhern Dosen, zeigen Histamin und Tryptamin, die beide sehr ähnlicher Struktur sind. Dieselbe depressive Wirkung konnte weder beim Kaninchen noch bei Meerschweinchen oder Hund beobachtet werden.

Nel quadro generale dello studio delle proprietà farmacologiche della Serotonina (5-idrossitriptamina), riferiamo in questa nota le osservazioni sull'azione che questa sostanza esercita nel consumo di ossigeno del ratto. E' stata constatata una notevole diminuzione del consumo di

TABELLA

Diminuzione del consumo d'ossigeno dopo iniezione intraperitoneale di serotonina

Ratti Nr.	Peso gr.	Sesso	Temperatura C°	Consumo ossigeno per ora/100 g di ratto (in grammi)	Dose mg/kg	Cambiamento massimo %	Durata Minuti:
1	200	F	24	0.22	0.5	-25	54
2	165	F	23	0.21	0.5	---	--
3	200	M	28	0.16	0.5	-16	14
4	165	F	23	0.24	1.0	-45	40
5	220	M	28	0.19	1.0	-27	60
6	175	F	26	0.14	1.0	-24	12 +
7	210	F	28	0.19	1.0	-29	30
8	205	F	24	0.23	2.0	-53	55
9	160	F	25	0.20	2.0	-30	22
10	200	M	23	0.20	2.0	-48	49
11	215	M	23	0.24	2.0	-48	57
12	165	F	24	0.21	4.0	-40	50
13	185	F	28	0.17	4.0	-44	70 + +
14	210	M	28	0.23	4.0	-41	50
15	170	F	27	0.23	4.0	-56	90
16	180	F	30	0.16	4.0	+32	65
17	180	F	28	0.23	4.0	-40	120
18	195	F	28	0.17	8.0	-60	65
19	220	F	29	0.22	8.0	-45	120 + + +
20	160	F	25	0.23	8.0	-61	90

* Digiuno da 24 ore preceduto da un aumento + 39%.

** Digiuno da 48 ore.

*** Iniezione sottocutanea. Cianosi marcata.

ossigeno che si protrae per più di un'ora. Tale effetto è l'opposto di quello che si era in grado di prevedere dato che la serotonina presenta una struttura chimica molto simile a quella dei simpatomimetici.

Nel corso delle nostre esperienze abbiamo usato ratti Wistar di entrambi i sessi del peso di 160-200 gr. E' stato usato un apparecchio a circuito chiuso con colonne di cloruro di calcio e di Sodasorb per assorbire rispettivamente l'acqua ed il CO₂. La quantità dell'ossigeno consumato veniva misurata ogni dieci minuti riequilibrando la pressione nel sistema con l'aggiunta di gas proveniente da una buretta graduata contenente una soluzione satura di cloruro di sodio.

La Serotonina usata era sintetica e sotto forma di creatinina solfato monoidrato ma tutti i risultati sono stati riferiti al peso in base. Le iniezioni di soluzione acquosa sono state effettuate per via intraperitoneale con un volume costante di 0,5 cm³.

DISCUSSIONE DEI RISULTATI.

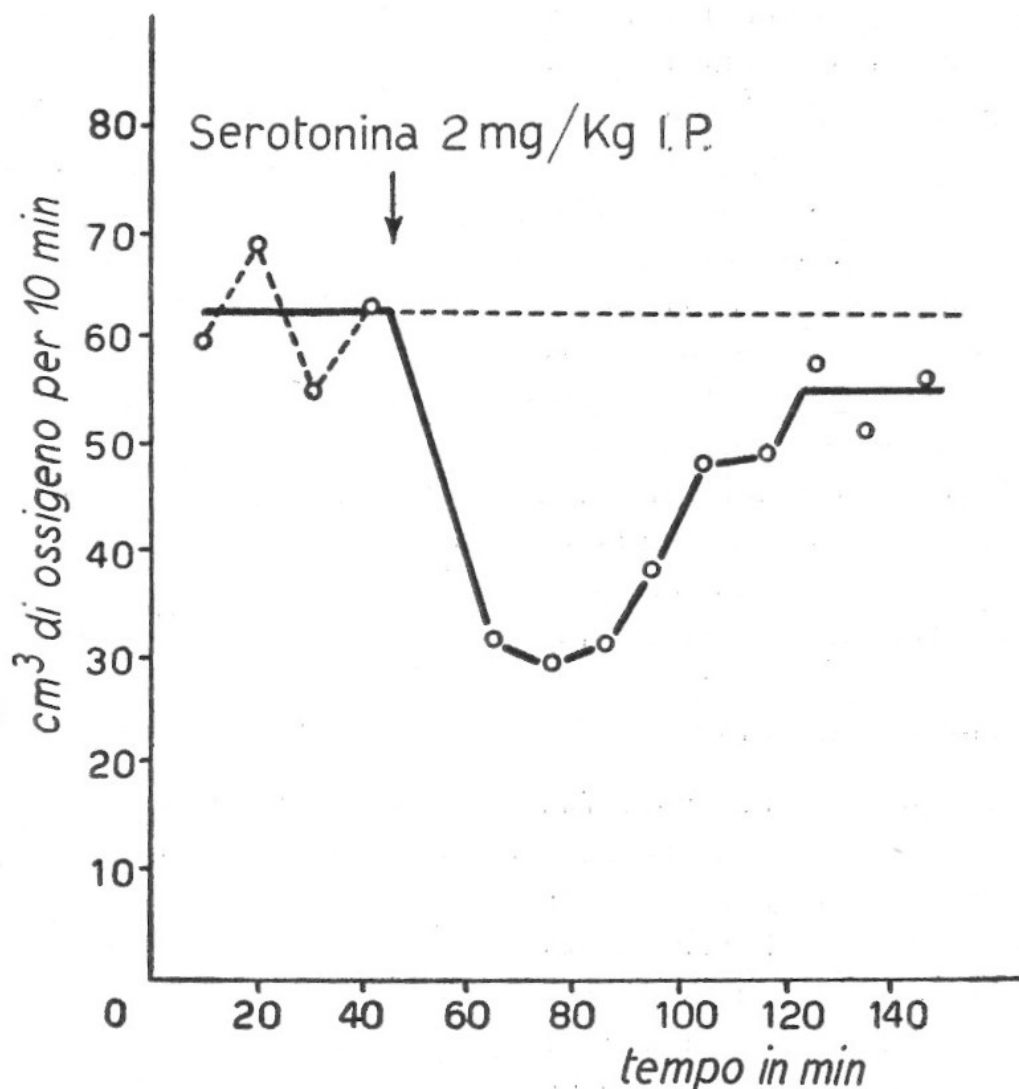
Le osservazioni sono state riassunte nella tabella dove vengono anche riportati il peso, il sesso ed il consumo di ossigeno in grammi per ora per 100 g di peso nel ratto normale; sono indicati inoltre la temperatura ambiente, le dosi iniettate, il massimo effetto osservato sul consumo di ossigeno ed il tempo impiegato per il ritorno a un livello che rappresenta il 50% della differenza di livello massima osservata.

Non venivano presi in considerazione un effetto meno del 20% o una durata inferiore ai 20 minuti. Si può notare che la dose minima attiva della Serotonina varia tra 0,5 e 1,0 mg/kg dato che uno su tre ratti a 0,5 e tre su quattro ratti a 1,0 mg/kg hanno avuto effetti positivi. A dosi più alte l'effetto è più marcato specialmente per quel che riguarda una massima depressione del consumo d'ossigeno che si ha con 2-4 mg/kg. Una tipica esperienza è rappresentata nella figura (ratto Nr. 8 della tabella).

Queste dosi sono molto lontane da quella mortale, che è per il ratto circa 50 mg/kg per via intraperitoneale ⁽¹⁾ e 117 mg/kg per via sottocutanea ⁽²⁾ (Vedi ratto Nr. 19). L'intossicazione si manifesta sui ratti principalmente con movimenti incoordinati e spasmodici degli arti che si presentano sporadicamente. Di solito la frequenza respiratoria diminuisce da 70 a 55 atti respiratori al minuto, ma l'abbassamento del consumo d'ossigeno si nota anche quando la frequenza non cambia o addirittura aumenta.

⁽¹⁾ Osservazione non pubblicata.

⁽²⁾ FREYBOURGER W. A., GRAHAM B. E., RAPPORT M. M., SEAY P. H., GOVIER W. M., SWOAP O. F., VANDERBROOK M. J.: *J. Pharm. and Exper. Therap.* 105, 80 (1952).



Azione della serotonina sul consumo di ossigeno nel ratto.

Quasi una metà dei ratti trattati mostravano un'irritazione diffusa della pelle e delle mucose visibili la quale si traduceva con un intenso grattamento. Quando questa irritazione era abbastanza marcata il periodo di abbassamento nel consumo di ossigeno era di breve durata.

I sintomi di tale irritazione sono stati particolarmente notevoli nel ratto Nr. 9 in cui il periodo della depressione metabolica era seguito da un aumento del consumo d'ossigeno che raggiungeva un livello di + 38 per cento.

L'abbassamento del consumo d'ossigeno non è sempre legato alla tossicità dato che due dei ratti (Nr. 7 — 14) hanno avuto una notevole depressione pur senza manifestazioni di tossicità, mentre il ratto Nr. 16, l'unico che ha avuto un aumento del consumo d'ossigeno, ha mostrato analoga sintomatologia. Nel ratto Nr. 20 al quale abbiamo preso la misura della temperatura rettale prima dell'iniezione e durante il periodo dell'abbassamento massimo del metabolismo è stata osservata una caduta della temperatura corporea da 37°,4 a 33°,2.

DISCUSSIONE.

La prima domanda che sorge è se questa azione della Serotonina sul metabolismo è legata ad un effetto ormonico oppure se deriva da un'azione farmacologica. Un argomento che favorisce l'azione ormonica è dato dal fatto che la sostanza è largamente reperibile sui vertebrati ed invertebrati ⁽³⁾ e che l'attività si può mettere in evidenza con dosi molto piccole (1 mg/kg per via intraperitoneale) di una sostanza che è rapidamente inattivata dalla monoammino ossidasi ⁽²⁾.

D'altra parte a favore dell'effetto farmacologico depone il fatto che non si osserva nessun effetto sul consumo d'ossigeno nelle altre tre specie di mammiferi: cavia, 20 mg/kg via intraperitoneale; coniglio, 10 mg/kg via endovenosa 4 e 50 mg/kg intraperitoneale, cane cloralosato, 2 mg/kg e.v. e 10 mg/kg intraperitoneale. Questa differenza d'azione sulle diverse specie potrebbe attribuirsi al fatto che il rene di ratto contiene pochissima amminossidasi.

Anche se è noto che la Serotonina ha delle azioni farmacologiche periferiche che possono contribuire ad un abbassamento del consumo d'ossigeno, si può prendere in considerazione l'ipotesi che questo effetto risulti egualmente da un'azione sul sistema nervoso centrale o sulle arterie del cervello che nel ratto si può mettere particolarmente in evidenza.

Il ratto Nr. 18 mostrava una paralisi degli arti anteriori e posteriori come se fosse sotto l'azione di un narcotico. La paralisi degli arti anteriori durava circa un'ora mentre la paralisi posteriore e il torpore svanivano solo il giorno dopo. Altre osservazioni che potrebbero deporre per un meccanismo d'azione centrale sono:

1) La tossicità acuta della Serotonina aumenta sensibilmente nel ratto sotto anestesia ⁽⁴⁾.

2) E' stato dimostrato che le arterie del cervello del ratto sono sensibili alla Serotonina ⁽⁵⁾.

E' stato osservato un uguale abbassamento del consumo d'ossigeno dopo iniezione intraperitoneale nel ratto di triptamina e d'istamina.

Le dosi attive di queste due sostanze, le quali hanno entrambe una

⁽³⁾ ESPAMER V., ASERO B.: *Ricerca scientifica* 21, 2132 (1951).

⁽⁴⁾ WEISBLAT, D. I.: *Comunicazione privata*.

⁽⁵⁾ BRUN, C. C.: *Acta Pharm.* 6, 74 (1950).

struttura molto vicina alla 5-idrossitriptamina, sono state dieci volte maggiori.

I sintomi di tossicità dopo iniezione di triptamina sono simili a quelli che si notano con la Serotonina mentre nessun sintomo di tossicità si osserva dopo istamina.

Al contrario che con la Serotonina, con la triptamina l'abbassamento del consumo d'ossigeno si notava solo dopo 20-25 minuti dalla iniezione. Con l'istamina il ritardo nella comparsa dell'azione era ancora più lungo, e la durata dell'effetto si protraeva per due ore e più.

Roma — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di chimica terapeutica.
