

RENDICONTI
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



VOLUME XXI

ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIALE REGINA ELENA, 299 - ANNO 1958

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

DIRETTORE

DOMENICO MAROTTA

CAPIS DEI LABORATORI E DEGLI UFFICI

BIBLIOTECA: BRUNO MANZONE - **BIOLOGIA:** ANTONIO GALAMINI - **CHIMICA:** DOMENICO MAROTTA - **CHIMICA BIOLOGICA:** E. B. CHAIN (Inc.) - **CHIMICA TERAPEUTICA:** DANIELE BOVET - **FISICA:** GIULIO CESARE TRABACCHI - **INGEGNERIA:** EUSEBIO VACINO - **MICROBIOLOGIA:** GIUSEPPE PENSO - **PARASSITOLOGIA:** EZIO MOSNA - **SEGRETERIA DIDATTICA-MUSEO:** MASSIMO PANTALEONI - **UFFICI AMMINISTRATIVI E DEL PERSONALE:** ITALO DOMENICUCCI

CENTRO INTERNAZIONALE DI CHIMICA MICROBIOLOGICA: E. B. CHAIN F.R.S.

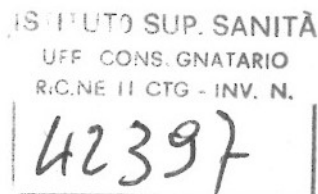
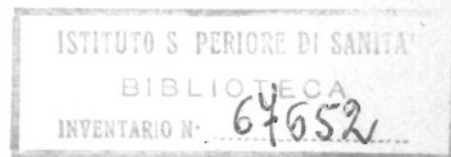
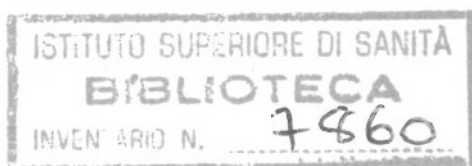
COMITATO SCIENTIFICO

DOMENICO MAROTTA - *Presidente*

GIUSEPPE AMANTEA - GUIDO BARGELLINI - GINO BERGAMI - GIOVAN BATTISTA BONINO - GIUSEPPE CARONIA - GIULIO COTRONEI - PIERO DI MATTEI - BASILIO FOCACCIA - GAETANO MARTINO - SILVIO RANZI

FOTOGRAFIE, TAVOLE, DIAGRAMMI, DISEGNI
ESEGUITI DAI FOTOGRAFI E DISEGNATORI DELL'ISTITUTO

A. PICCIRILLI - A. PACELLI



CARL F. SCHMIDT

UNIVERSITÀ DI PENNSYLVANIA

1. - PSICOFARMACOLOGIA (*)

In questi ultimi anni si è notato un aumentato interesse per il substrato fisiologico delle malattie mentali, sia in America che altrove. A tanto hanno contribuito numerosi fattori. Uno è costituito dal fatto che, mentre la conoscenza della maggioranza di altre malattie è stata grandemente favorita da ricerche su animali ed esseri umani, ciò evidentemente non si è verificato nel campo delle malattie mentali. Quando il Dott. THOMAS FRANCIS, nel marzo scorso, pubblicò una relazione sulle prove preliminari del vaccino Salk contro la poliomielite, tanto lui quanto il Dott. SALK fecero appello ai medici perchè si dedicassero con maggior attività ed applicazione allo studio delle malattie mentali, che essi definirono uno dei più gravi problemi ancora insoluti della medicina moderna. Le circostanze erano tanto drammatiche, da attrarre considerevole attenzione su un campo di ricerca in precedenza trascurato. Un altro motivo d'accresciuto interesse negli Stati Uniti è la decisione presa dalla Ford Foundation di destinare forti somme a lavori di ricerche nel campo delle malattie mentali.

Ancora un'altra ragione riguarda la farmacologia. Un gruppo di farmaci, chiamati Allucinogeni per mancanza di un termine più appropriato, è stato studiato con crescente interesse negli ultimi anni; fra questi il dietilamide dell'acido lisergico (o lisergen) venne aggiunto ai gas neurotropi che erano stati impiegati dopo la cannabina e la mescalina. La recente disponibilità di cortisone e dei suoi derivati metabolici in quantità sufficiente a produrre manifestazioni nervose centrali, e così pure la possibilità che la serotonina sia un importante mediatore chimico nel cervello, aprono la strada a nuove possibilità. Ma forse la ragione più significativa è stata il successo spettacolare dei preparati di Rawvolfia e del Largactil (cloropromazina, thorazina) nel trattamento dei malati mentali. Questo successo ha portato ad una ricerca di sostanze ancora migliori ed al tentativo di spiegare gli effetti benefici di questi farmaci.

(*) Conferenza tenuta nell'Aula Magna dell'Istituto Superiore di Sanità il 24 gennaio 1956.

Una manifestazione dell'interesse largamente diffuso alla psicofarmacologia è la decisione presa dal Comitato del XX Congresso Internazionale di Fisiologia di tenere un Simposio su questo soggetto nell'ultimo giorno del Congresso, che si terrà nel Belgio l'agosto venturo. Questo fatto riconosce sia l'importanza del problema, sia il valore potenziale della farmacologia nel tentativo di risolverlo.

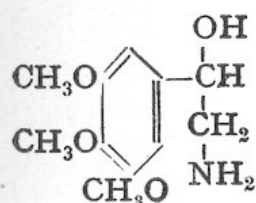
In organi diversi dal cervello, la farmacologia ha fortemente contribuito, principalmente in due modi: primo, studiando l'azione dei farmaci già d'uso comune ha dato al clinico la possibilità di usarli più appropriatamente, contribuendo spesso ad una migliore comprensione della malattia in sè; secondo, ha condotto all'introduzione di nuovi e migliori farmaci, in parte provvedendo i mezzi di saggio per ottenere l'azione desiderata, in parte dimostrando le limitazioni dei farmaci esistenti.

Fino ad oggi si deve ammettere che la farmacologia non ha contribuito sostanzialmente in nessuno di questi due modi ad un migliore trattamento delle malattie mentali. In verità non ha avuto che scarse possibilità di farlo. I procedimenti terapeutici comunemente usati in clinica psichiatrica (elettrochoc, coma insulinico, convulsioni da metrazolo, narcosi, inalazioni di anidride carbonica, e più recentemente reserpina e cloropromazina) vennero introdotti e trovati utili senza uno studio sistematico della loro azione sul sistema nervoso centrale, e gli studi fatti non hanno contribuito in modo significativo ad una migliore conoscenza delle malattie per cui detti procedimenti venivano usati. Pure, se l'esperienza in altri campi ci può essere di guida, è solo tramite questa maggiore conoscenza che si avrà un miglioramento nell'indirizzo terapeutico per malati mentali. E' pertanto desiderabile tentare di porre in relazione tra loro i dati disponibili allo stato attuale, nella speranza che si aprano così nuove vie di studio. Mi propongo ora di fare questo tentativo, secondo le linee seguenti:

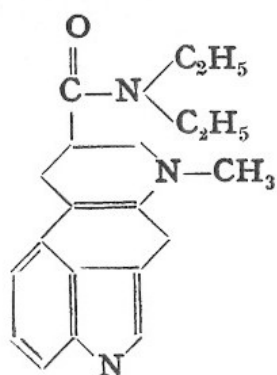
Primo, una breve rassegna delle sostanze che causano allucinazioni;

Secondo, un tentativo di spiegare gli effetti benefici dei farmaci comunemente usati dagli psichiatri.

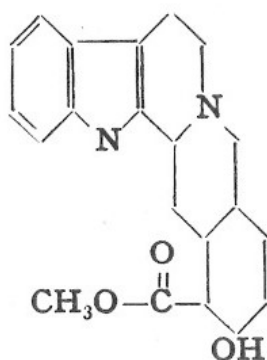
Gli Allucinogeni, o almeno quelli più conosciuti, non hanno nulla in comune tra di loro, nè chimicamente, nè farmacologicamente. I più noti, mescalina, lisergen, yoimbina e cannabina, appartengono a gruppi chimici diversi. La mescalina è affine all'adrenalina, ma non ha alcuna importante proprietà simpatico-mimetica. Il lisergen è affine al gruppo ergotaminico degli alcaloidi che hanno proprietà adrenalino-simili, e questi sono anche presenti nella yoimbina, mentre mancano completamente nella mescalina e cannabina. I gas neurotropi, che pure possono pro-



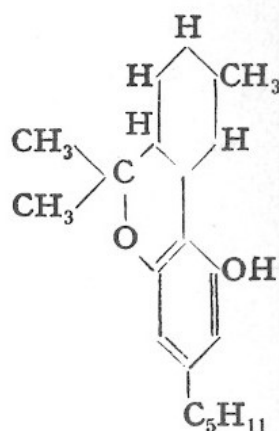
MESCALINA



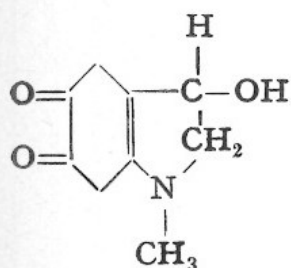
ACIDO LISERGICO
DIETILAMIDE
(LISERGEN, LSD)



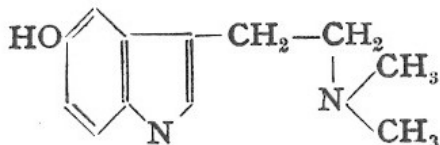
YOIMBINA



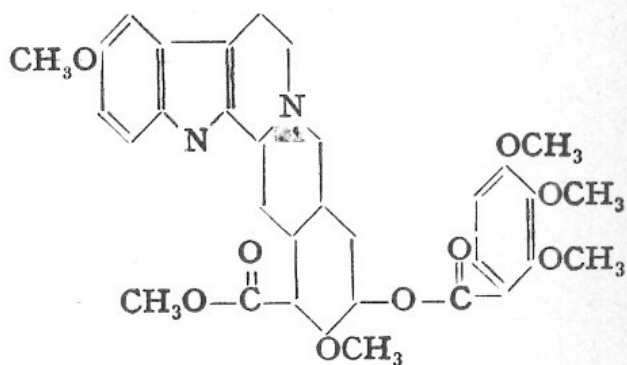
TETRAIDROCANNABINA



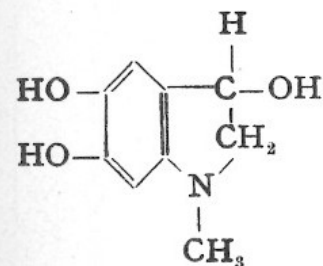
ADRENOCROMO



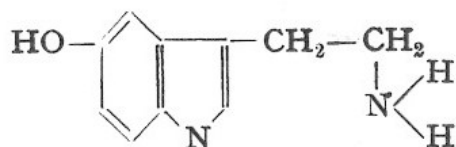
BUFOTENINA



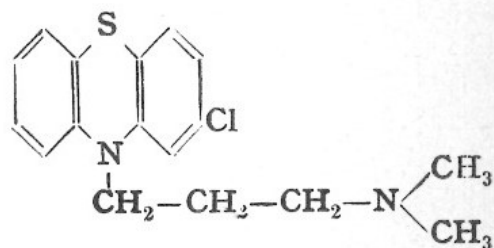
RESERPINA



LEUCOADRENOCROMO

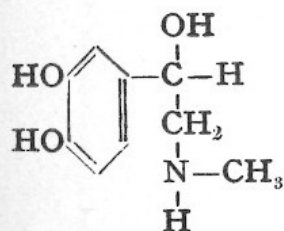


SEROTONINA



IBOGAINA ?
VOACANGINA ?

CLOROPROMAZINA
(THORAZINA, LARGACTIL)



ADRENALINA
(EPINEFRINA)

Fig. 1.

durre allucinazioni, sono esteri organici alifatici dell'acido fosforico e, per quanto si sa, devono la loro azione interamente alla loro capacità di combinarsi irreversibilmente con la colinesterasi, una proprietà che non è mai molto evidente, quando non manca interamente, negli altri allucinogeni.

Vi sono però dei suggerimenti interessanti per ulteriori studi sugli ormoni delle glandole surrenali, riguardanti sia gli steroidi adrenalinici, sia quelli corticali. Circa 5 anni fa, HOFFER ed i suoi colleghi in Saskatchewan (Canadà), proseguendo alcune osservazioni puramente accidentali fatte durante l'uso, in tempo di guerra, di soluzioni di adrenalina deteriorate, constatarono che l'adrenocromo riesce a produrre manifestazioni tipicamente schizofreniche in individui normali. L'adrenocromo è uno dei prodotti di ossidazione dell'adrenalina, che potrebbe facilmente essere elaborato nell'organismo. L'ipotesi che la schizofrenia potesse essere causata dalla presenza di quantità anormali di adrenocromo era ovvia e molto suggestiva. Sfortunatamente, sembra che l'adrenocromo puro sintetico non provochi sintomi schizofrenici, benchè lo facciano le soluzioni alterate di adrenalina. Così, l'identità dell'agente, o degli agenti responsabili è, per ora, in dubbio. Il problema è reso più complicato dalla grande instabilità di queste sostanze. KETY ed i suoi colleghi se ne stanno già occupando all'Istituto Nazionale per le Malattie Nervose in Washington e da tali studi ci possiamo attendere ulteriori sviluppi.

Nel campo degli ormoni adreno-corticali, già vi sono parecchi casi di psicosi più o meno gravi associate all'uso di forti dosi di questi farmaci in malattie come, ad esempio, il lupus eritematoso, l'asma ribelle, e particolarmente l'artrite reumatoide. Dato che questi farmaci producono anche gravi disturbi nel metabolismo minerale, particolarmente la ritenzione di sodio e la perdita di potassio, si prospetta la possibilità che i sintomi mentali siano causati da uno squilibrio dei minerali. In uno dei recenti simposi sulla corteccia surrenale fu fatta una comunicazione sulla totale scomparsa di una di queste forme di psicosi dopo la somministrazione endovenosa di cloruro di potassio. Questo fatto attende ancora ulteriore conferma, ma indica un altro campo di studio.

Infine, uno dei più recenti e più interessanti sviluppi riguarda la serotonina-5-idrossitriptamina, che adesso sembra sia l'agente di trasmissione dell'impulso nervoso nel sistema nervoso centrale. La serotonina non è un allucinogeno, ma lo è il suo derivato metilato, l'anfotenina. Questa è anche un'antagonista della serotonina, presumibilmente perchè compete per gli stessi recettori in virtù della sua affinità chimica. Qui pure c'è un'altra grande possibilità di ulteriore studio. E' interes-

sante notare come recentemente GADDUM ha trovato che anche il lisergin è un antagonista della serotonina; si deve però ancora accertare se questa proprietà sia comune a tutti gli allucinogeni.

Ancora un commento sugli allucinogeni, e cioè la frequente comparsa in questi farmaci del nucleo indolico. Esso è presente nell'adrenocromo, nella yoimbina, nella potenina e nel lisergin, sebbene anche con grandi sforzi dell'immaginazione non esista nella cannabina e nei gas neurotropi. E' anche presente nella reserpina, che rappresenta in realtà una fusione quasi perfetta delle molecole della mescalina e della yoimbina.

Se questo abbia o no a che fare con gli effetti sedativi sul sistema nervoso centrale, rimane ancora da assodare, ma la possibilità di una inibizione competitiva dei recettori eccitati dagli altri agenti è un fenomeno interessante. Sfortunatamente la clorpromazina ha una struttura completamente diversa, così che le generalizzazioni sono azzardate allo stato attuale.

Questo è tutto ciò che vi posso dire per ora sugli allucinogeni. E' ovvio che la materia dev'essere ulteriormente studiata, ma vi sono linee interessanti da seguire, e già vari studiosi dedicano la loro attività a questo campo.

Arriviamo adesso alla seconda parte dello studio, ossia al tentativo di spiegare, alla luce delle attuali conoscenze, i risultati benefici ottenuti dai farmaci che si adoperano oggi nella cura delle malattie mentali. I più recenti, e forse i più efficaci di tali farmaci, la reserpina e la clorpromazina, sono già stati ricordati ed io ho poco da aggiungere, specie alla presenza del Prof. BOVER che tanto ha contribuito alla conoscenza della farmacologia del cervello e che ne sa molto più di me intorno a questi prodotti. Dovrei ricordare tuttavia che poco prima di lasciare Filadelfia nel luglio scorso, uno dei miei giovani colleghi, il Dott. KRIVAY, ha ottenuto prove che tanto la reserpina quanto la clorpromazina hanno la non comune proprietà di bloccare selettivamente la conduzione per vie monosinaptiche (in confronto con le polisynaptiche, che sono più resistenti a questi farmaci) nel midollo spinale dei gatti. Questa osservazione aspetta di essere confermata, ma in ogni caso la sua relazione con i particolari effetti di questi farmaci sul cervello mi resta tuttora oscura.

Le terapie di cui intendo parlarvi sono quelle più vecchie, ossia la choc-terapia (prodotta con insulina, metrazolo o con corrente elettrica), la narcosi (di solito mediante barbiturici) e l'inalazione di forti concentrazioni di anidride carbonica in ossigeno. Tutte queste terapie vennero introdotte in psichiatria senza alcun tentativo di sperimentarle su animali

ed il loro valore, senza dubbio grande, non è stato mai spiegato in termini basilari di neurofisiologia.

Sarebbe del tutto inopportuno per chi ha, come me, scarsa conoscenza della neurofisiologia il tentare una spiegazione esatta. Tuttavia il tentativo di formulare un'ipotesi spesso apporta un miglioramento delle conoscenze in un campo qualsiasi, ed ha perciò un'utilità pratica, anche se l'ipotesi si dimostra completamente errata.

E' soltanto per questa ragione che io tenterò l'esposizione che segue. Vorrei porre due punti fondamentali.

Il primo è che la funzione del cervello dipende principalmente dalla disponibilità di energia libera nelle cellule nervose, e per conseguenza dalla loro attività metabolica. Un corollario a questo sarebbe che l'attività metabolica del cervello varia direttamente con la sua attività funzionale.

Questo è vero per gli altri organi, ed in qualche caso pare che ciò si verifichi anche nel cervello. I miei colleghi ed io abbiamo potuto dimostrare, mediante controlli diretti sulle scimmie, che il consumo di ossigeno nel cervello aumentava di oltre il 60% durante una convul-

TABELLA I.

Consumo di ossigeno e circolazione sanguigna del cervello nelle scimmie di Rhesus.

Condizione	Consumo di ossigeno del cervello	Circolazione sanguigna nel cervello
	cm/100g/min.	cm/100g/min.
Normale media	3.7	47
Convulsione da picrotossina	6.5	91
Estrema con ripresa dopo emorragia .	1.85	13

sione prodotta da picrotossina o da metrazolo, e diminuiva di circa la metà dopo emorragia. Abbiamo concluso che la modificazione fisiologica del consumo di ossigeno nel cervello della scimmia varia da circa metà a quasi il doppio del livello basale di riposo.

Osservazioni che riguardano ed ampliano questi dati sono state fatte in seguito nell'uomo con il metodo di « intraossidazione » sviluppato dal mio giovane collega Kety. Sfortunatamente il metodo non può essere usato durante una convulsione, cosicchè noi non siamo sicuri se l'au-

TABELLA II.

Rapporto fra il consumo di ossigeno del cervello e l'attività mentale nell'uomo.

Condizione	Stato mentale	Media della press. arter.	Circol. sang.	Consumo di ossigeno	Resistenza vasale
		mm Hg	cerebrali		
			cm ³ /100 g/min.	cm ³ /100 g/min.	Press. ÷ circolaz.
Normale in giovani adulti .	Lucido, normale	85	54	3,3	1,6
Schizofrenici	Lucido, inaccessibile	95	54	3,3	1,8
idem - sotto narcosintesi .	Lucido, più accessibile	95	54	3,3	1,8
Anziani (media 68 anni) senza disturbi vascolari . . .	Lucido, normale	136	52	3,1	2,6
Arteriosclerosi cerebrale . .	Confusionale	131	41	2,8	3,0
Tossiemia da gravidanza . .	Confusionale (sotto convulsioni)	124	51	2,8	2,5
Acidosi diabetica	Confusionale	86	45	2,7	2,1
Ipoglicemia insulinica . . .	Confusionale	86	61	2,6	1,4
Tumore cerebrale	Comatoso	122	34	2,5	3,6
Demenza paralitica	Confusionale	96	42	2,2	2,4
Uremia	Confusionale (sotto convulsioni)	100	58	2,2	1,8
Anestesia da tiopental . . .	Comatoso	78	60	2,1	1,3
Coma insulinico	Comatoso	93	63	1,9	1,5
Coma diabetico	Comatoso	66	65	1,7	1,1

(Modificato da KETY, American Journal of Medicine, 8: 205, 1950).

mento del consumo di ossigeno del cervello, riscontrato nelle scimmie, sia presente anche nell'uomo; ma sembrerebbe una deduzione plausibile. In linea decrescente, però, vi è un lontano parallelismo tra l'attività cerebrale ed il consumo di ossigeno del cervello. Sembra che vi sia un livello critico a circa 3 cm^3 per 100 g al minuto, sotto il quale la funzione mentale normale non è più presente. Vi è pure un altro livello critico a circa 2 cm^3 per 100 g al minuto, al disotto del quale compare un coma profondo. Da notarsi che in tutti i casi in cui le misurazioni venivano fatte poco dopo la convulsione, prima che le funzioni mentali fossero completamente ripristinate, vi era una diminuzione del consumo di ossigeno del cervello molto al disotto del livello normale. Ciò è probabilmente dovuto ad anossia da superutilizzazione, intendendo con questo che il consumo di ossigeno s'era tanto accresciuto durante la convulsione da rendere la somministrazione insufficiente, e perciò il cervello era esposto sicuramente ad anossia, proprio come se la somministrazione di ossigeno fosse ridotta. Il risultato può essere spiegato brevemente ed adeguatamente con le parole di HALDANE: « L'anossia non solo ferma la macchina, ma distrugge anche il macchinario ».

Il secondo punto fondamentale è costituito dalla teoria di HIGGLINGS JACKSON sulla depressione discendente. Secondo questa teoria, la reattività delle varie parti del sistema nervoso centrale all'azione deprimente di narcotici o all'anossia, varia direttamente con il loro grado di differenziazione funzionale. Così le funzioni della corteccia cerebrale (critica, memoria, responsabilità, ecc.) sono le più sensibili, quelle delle aree subcorticali e dei gangli basali (percezioni sensitive, controllo della circolazione e della temperatura, attività muscolare ecc.) vengono subito dopo; seguono quelle del midollo spinale (attività e tono muscolare), mentre quelle del midollo allungato (controllo del respiro e della pressione sanguigna) sono le più resistenti. Il grado di sensibilità diminuisce lungo il neurasse fino a quando si raggiunge il midollo allungato, che è più resistente del midollo spinale. Jackson attribuisce ciò al fatto che le funzioni midollari sono quelle primitive, mentre le funzioni della corteccia cerebrale sono quelle di più recente acquisizione nella scala evolutiva. In generale, dunque, la sensibilità di una funzione nervosa centrale alla narcosi o anossia varia direttamente a seconda dell'acquisizione più o meno recente, in senso filogenetico.

Se si applica questo concetto allo stato mentale anormale di uno schizofrenico, non è irragionevole ammettere che questo quadro funzionale è ancor più recentemente acquisito rispetto alla funzione normale del cervello. Perciò dovrebbe essere più vulnerabile dalla narcosi ed anossia. E veramente si trova qualche conferma di ciò nella cosiddetta

Metabolismo cerebrale e malattia mentale.

TABELLA III.

Condizione	Stato mentale	Media della pressione	Circolaz. sanguigna	Consumo di ossigeno	Resist. vasale
				cerebrali	
Normale in uomo giovane .	Lucido, normale	85	54	3,3	1,6
Epilettici - prima dell'attacco	Lucido, normale	86	55	3,3	1,6
Epilettici - dopo l'attacco .	Confusionale	94	39	2,9	2,4
Normale in anziani (media 68 anni)	Lucido, normale	136	52	3,1	2,6
Arteriosclerosi cerebrale . .	Confusionale	131	41	2,8	3,0
Schizofrenici	Inaccessibile	95	54	3,3	1,8
— sotto narcosintesi . . .	Accessibile	95	54	3,3	1,8
— dopo elettrochoc . . .	Confusionale	97	39	2,5	2,5
— in coma insulinico leggero	Confusionale	86	61	2,6	1,4
— in coma insulinico pro- fondo	Comatoso	93	63	1,9	1,5
Anestesia da pentotal . .	Comatoso	78	60	2,1	1,3

« narcosintesi ». Questa implica la somministrazione di piccole dosi di barbiturici, che aboliscono in gran parte il quadro di anormalità, specie nella schizofrenia catatonica, e producono uno stato mentale quasi normale. Nello stesso tempo non vi è una modificazione sensibile nel metabolismo cerebrale totale, stando così ad indicare che la porzione del tessuto cerebrale colpito deve essere molto piccola, o il grado di depressione assai lieve, o entrambe le condizioni.

Però in interventi più seri, come l'anossia da violente convulsioni oppure l'eccessiva ipoglicemia da insulina, si osserva la rottura di quel meccanismo cui alludeva Haldane. Le parti più vulnerabili del meccanismo sarebbero più gravemente affette. Il soggetto psicotico anormale dovrebbe quindi soffrirne più del soggetto normale ed anche rimettersi più lentamente. Se l'anormalità viene inattivata in modo permanente senza danni alla normalità sottostante, si avrebbe una cura completa;

tuttavia ciò è molto raro ed inoltre esiste sempre il pericolo di recar danno alle funzioni normali.

La terapia con narcosi agisce in quanto concede un riposo alle cellule cerebrali superaffaticate. Poichè queste cellule presentano una diminuita attività ed un minor consumo di ossigeno, questa terapia risulta migliore di quella convulsante, nella quale si ha un aumento notevole del consumo di ossigeno ed in cui la susseguente depressione è imputabile all'incapacità dell'ossigeno disponibile a soddisfare l'aumentata richiesta.

Siamo infine arrivati all'anidride carbonica. Questa sostanza, classificata da tempo fra gli anestetici, fu introdotta nel campo della psichia-

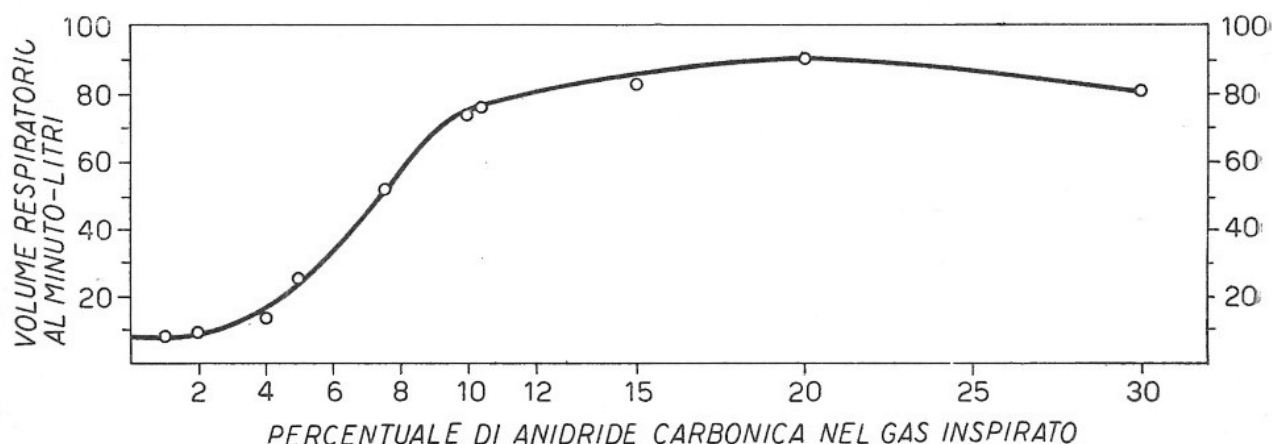


Fig. 2

tria presumendo che avrebbe agito come un narcotico. Si suppone che l'anidride carbonica ecciti entro certi limiti (fase « eccitazione » nella narcosi) e in seguito deprima.

Vi è da stupirsi che questo procedimento sia stato usato su così larga scala, trascurando in pratica di misurare i suoi effetti sulla respirazione e sulla circolazione. I miei colleghi, con recenti esperimenti, hanno trovato che concentrazioni fino al 30% di anidride carbonica non causano una notevole depressione respiratoria. Lo stato di coscienza è obnubilato a circa il 10% e cessa intorno al 15%. All'incirca a questo livello ed al disopra di esso, appaiono la rigidità muscolare ed i movimenti convulsivi che interferiscono coi movimenti in- ed espiratori, ma anche intorno al 30% la respirazione continua ad un alto livello durante le pause degli attacchi convulsivi, per tutta la durata delle osservazioni fino a 20 minuti. In breve, l'anidride carbonica al 30% si comporta più come un convulsante che causa la perdita della conoscenza (come in generale fanno i convulsanti che agiscono sul sistema centrale), che come un narcotico con una fase di eccitamento insolitamente vasta e mar-

cata. Poichè l'anidride carbonica causa anche un notevole aumento della circolazione sanguigna nel cervello, è molto probabile che una miscela contenente il 30% di anidride carbonica ed il 70% di ossigeno produca un aumento notevole della tensione media di ossigeno nel cervello. Se ciò abbia a che fare con gli effetti sui malati mentali, non si sa ancora. I miei colleghi hanno in progetto un ulteriore approfondimento degli studi su questa traccia, in collaborazione con gli psichiatri.

Ho tentato di mettere in rilievo alcune delle attuali vie di ricerca nel campo della psicofarmacologia. I risultati sono ben lungi dall'essere soddisfacenti, ma è importante il fatto che si sia ridestato un considerevole interesse e che metodi nuovi facilitino ulteriori studi. In altri campi di ricerca tali fattori sono stati sufficienti per far compiere veri progressi. Possiamo soltanto sperare che ciò avvenga anche in questo campo, che può dirsi il meno esplorato ed il più difficile della ricerca medica.
