

DANIELE BOVET (*)

Farmaci tranquillanti (**)

Molte volte è accaduto che progressi realizzati nel campo della parassitologia, della farmacologia o della fisiopatologia, siano stati all'origine di ricerche e di sviluppi le cui ripercussioni sono di considerevole importanza nei campi più vari della chimica farmaceutica e industriale.

Risalendo il corso della storia, si ricorderà come la trasmissione all'animale di laboratorio della tripanosomiasi del cammello sia stata all'origine delle ricerche di Ehrlich sulla chemioterapia arsenicale e in quale modo le osservazioni sull'infezione aviaria abbiano permesso lo studio dei farmaci antimalarici di sintesi.

È noto come, più recentemente, i chimici, giovandosi delle conoscenze raggiunte nel campo degli ormoni sessuali, della patogenesi dell'allergia o dei mediatori chimici, abbiano potuto sintetizzare degli estrogeni, degli antistaminici e dei farmaci ipotensivi.

Dopo tante altre, quella che è stata chiamata « la moda » dei tranquillanti, si è impadronita dei medici, dei farmacologi e soprattutto dei malati stessi.

I chimici non possono rimanere immuni, perchè sono i prodotti usciti dai loro laboratori che sono stati all'origine di questa nuova evoluzione della terapia.

In ciò risiede il pretesto o la ragione che mi ha guidato nella scelta dell'argomento per la relazione che il Segretario della Società Chimica Italiana mi ha fatto l'onore di chiedermi.

Desidero innanzi tutto far appello alla vostra indulgenza e mi scuso fin d'ora delle troppo frequenti occasioni che mi saranno offerte di portarvi al di fuori del campo della sintesi chimica, in quelli che vi sono meno familiari della neuro e della psicofisiologia.

So bene che tutti coloro tra voi, e sono molti, che hanno avuto l'occasione d'interessarsi a problemi di chimica terapeutica, si sono già trovati nella necessità di allargare il campo delle loro conoscenze, per essere in grado di interpretare e giudicare il valore ed il significato dei risultati loro pervenuti dai laboratori di biologia e di farmacologia.

Da questo punto di vista, l'argomento dei medicinali tranquillanti e neurolettici si presenta come particolarmente arduo, data la complessità delle reazioni fisiologiche che tali prodotti mettono in gioco, e le difficoltà, facilmente compren-

(*) Accademico.

(**) Conferenza a classi rimate svolta all'VIII Congresso Nazionale di Chimica tenuto congiuntamente con la Society of Chemical Industry di Londra (Torino, 26 maggio-2 giugno 1958).

sibili, che i farmacologi hanno incontrato nello stabilire dei tests che permettono di riconoscere nell'animale un'attività di questo tipo.

La genesi di quella che si è proposto di designare con l'espressione di « era dei tranquillanti » è stata segnata nel 1953 con l'introduzione della clorpromazina e della reserpina, e nel 1954 con l'introduzione del meprobamato.

Da allora il successo che ha incontrato questo nuovo gruppo di farmaci è stato abbondantemente illustrato dal numero di nuove specialità che hanno inondato il mercato farmaceutico, dalle cifre considerevoli della produzione delle quali la stampa ha dato atto, e dalla perplessità nella quale le autorità sanitarie si sono trovate in seguito ad una situazione così nuova ed inattesa.

Sono molti i termini con i quali è stato suggerito di designare questo nuovo gruppo. Una scienza nuova, la neurofarmacologia o la psicofarmacologia, si va creando. In Italia (1950), Di Mattei ha proposto il termine di « psicomimetici »; nei paesi anglosassoni sono state suggerite le espressioni di tranquillanti (Yonkman, Selling, 1955), di atarassici (Fabing, 1956) di antibiotici (Alexander, 1956), ed in Francia quelli di neuroplegici, (Sigwald, 1953) o ancora di narcobiotici (Decourt, 1953), neurolettici (Laborit, 1952, Delay e Deniker, 1952) e neurolettici (Delay e Deniker, 1956).

Le prime osservazioni riguardanti l'azione dei derivati di questo gruppo sul sistema nervoso centrale sono di origine clinica, e si resta stupiti della simultaneità delle prime ricerche in questo campo. A qualche mese di distanza, i farmaci oggi considerati quali tranquillanti, sono nati da ricerche condotte indipendentemente ed in paesi diversi nei vari campi degli antistaminici, degli antiparkinsoniani, delle droghe attive nell'ipertensione ed anche dei farmaci miorellassanti.

Infatti, ed anche se ognuno di questi nuovi farmaci è stato l'oggetto di uno studio farmacologico molto accurato, la loro introduzione nella terapia delle affezioni psichiatriche è stata in parte per lo meno empirica.

Qualsiasi sia la denominazione scelta, i tranquillanti o neuroplegici sono essenzialmente caratterizzati dagli effetti terapeutici che essi esercitano in neuropsichiatria, ed in particolare nel campo delle psicosi, delle melanconie ansiose, dell'eccitazione maniacale, nelle quali la loro azione si esercita sui disturbi della sfera affettiva, sull'ansietà e sull'eccitazione psicomotrice.

Nel corso della rassegna generale che noi presenteremo, esamineremo successivamente :

1) l'elenco dei principali prodotti che rispondono alla definizione clinica che vi è stata proposta ;

2) lo studio dei tests farmacologici che possono essere utilizzati nella ricerca in laboratorio dei farmaci tranquillanti, ed in particolare dei metodi specialmente sensibili rappresentati dalle ricerche elettrofisiologiche sulla sostanza reticolare del tronco cerebrale e lo studio dei tests del comportamento condizionato nell'animale normale ;

3) le linee generali della classificazione farmacologica, d'ora in poi possibile, del gruppo dei tranquillanti ;

4) l'ipotesi di un'azione depressiva o di un effetto competitivo dei farmaci tranquillanti sui mediatori chimici del sistema autonomo e l'interesse che essa può presentare nella ricerca di nuove serie di agenti ad azione centrale.

PRINCIPALI GRUPPI DEI FARMACI TRANQUILLANTI.

I farmaci riuniti sotto la denominazione comune di tranquillanti o di neurolettici appartengono a delle serie chimiche molto diverse. Passeremo brevemente in rivista i più importanti:

- a) derivati della fenotiazina;
- b) alcaloidi della Rauwolfia;
- c) derivati del propandiole;
- d) derivati del difenilmetano.

DERIVATI DELLA FENOTIAZINA (Tab. 1).

Le ammine derivate dalla fenotiazina ed utilizzate in terapia furono descritte da Gilman nel 1944, e da Charpentier che indipendentemente realizzò le sintesi di numerosi rappresentanti di questa nuova serie (1947, 1951, 1952).

Come è stato indicato da Viaud (1954) nella monografia da lui consacrata a queste ricerche, sembrò interessante associare, nella stessa molecola, la fenotiazina — le cui proprietà antielmintiche sono ben conosciute — ad una catena amminica, analoga a quella che esiste nella molecola degli antistaminici.

L'esame delle proprietà chemioterapeutiche doveva rapidamente dimostrare che i derivati preparati erano praticamente privi di attività antimalarica, tripanocida o antielmintica; lo studio effettuato in Francia in altre direzioni si dimostrò al contrario singolarmente fruttuoso.

Nel 1946, infatti, Halpern e Ducrot, attirarono l'attenzione su questo gruppo descrivendo l'intensa attività antistaminica della fenotiazina e della prometazina, il cui interesse clinico fu messo in evidenza da Vallery-Radot; Bovet e Fournel (1946, 1947), segnalavano le proprietà ganglioplegiche della dietazina e dell'isotazina (Fournel, 1950) che Sigwald e Durel (1946, 1950) applicarono con successo al trattamento dei disturbi extrapiramidali della malattia di Parkinson.

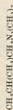
In seguito, Laborit (1950), notò l'interesse che si poteva ricavare dalle proprietà centrali della prometazina e della dietazina, e che si manifestano mediante una attività « potenzializzatrice » nei riguardi degli anestetici generali; in collaborazione con Huguenard (1954) egli propone il loro impiego come coadiuvanti dell'anestesia.

Approfondendo sistematicamente questo studio in laboratorio, Courvoisier, Ducrot, Fournel, Kolsky e Koetschet (1953) scoprirono nella stessa serie composti più adatti allo scopo di Laborit e Huguenard, tra i quali la cloropromazina, proposta per l'impiego clinico. Si sa come il suo uso doveva poi esten-



TABELLA I.
DERIVATI DELLA FENOTIAZINA

Derivato	Nome	R'	R
Diparcol	10-(2'-diethylamminopropil)-fenotiazina	H	H
Plumergan	10-(2'-dimetilamminio-1'-propil)-fenotiazina	H	H
Fargan	10-(2'-diethylamminio-1'-propil)-fenotiazina	H	H
Parasidol	10-(2'-diethylamminio-1'-propil)-fenotiazina	H	H
Sparine	10-(2'-dimetilamminopropil)-fenotiazina	H	H
Thiaminon	10-(2'-dimetilamminio-2'-metil-propil)-fenotiazina	H	H
Temartil	10-(2'-dimetilamminio-2'-metil-propil)-fenotiazina	H	H
Pacatal	10-(1'-metil-3'-piperidil metil)-fenotiazina	H	H
Lorzacil	3-cloro-10-(3'-dimetilamminopropil)-fenotiazina	Cl	Cl
Thorastil	3-cloro-10-(3'-dimetilamminopropil)-fenotiazina	Cl	Cl
Stemetil	3-cloro-10-(3'-1'-metil-4'-piperazinil)-propil)-fenotiazina	Cl	Cl
Compazine	3-cloro-10-(3'-1'-ossietil-4'-piperazinil)-propil)-fenotiazina	Cl	Cl
Trilafon	3-cloro-10-(3'-1'-ossietil-4'-piperazinil)-propil)-fenotiazina	Cl	Cl
Mopazil	3-metossi-10-(3'-dimetilamminopropil)-fenotiazina	OCH ₃	H
Piegofil	3-metossi-10-(3'-dimetilamminopropil)-fenotiazina	OCH ₃	H



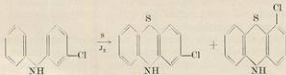
dersi ben oltre il campo chirurgico considerato inizialmente. Delay e Deniker (1953) la introdussero in psichiatria utilizzandola a principio sola od associata per realizzare l'equivalente delle cure del sonno.

I principali ammino-derivati della fenotiazina che hanno trovato vasta applicazione terapeutica, costituiscono una famiglia chimica omogenea i cui membri rispondono alla seguente formula generale :



nella quale R rappresenta una catena ammina alifatica ed X, oltre ad H, indica un sostituente quale Cl, $-OCH_3$, $-COCH_3$, CF_3 .

La sintesi del nucleo della fenotiazina segue la via classica della ciclizzazione della difenilammina per fusione di questa con zolfo, in presenza di piccole quantità di jodio (Kehrmann e Dardel, 1922). Nel caso delle fenotiazine-2-sostituite, si è partiti da difenilammine asimmetriche 3-sostituite, le quali però danno luogo, durante la ciclizzazione alla formazione di 2-fenotiazine isomere, rispettivamente 2- o 4-sostituite (Charpentier, Gaillot, Jacob, Gandecheon e Buisson, 1953):



Dopo separazione, per cristallizzazione frazionata delle due fenotiazine isomere da un opportuno solvente, si procede alla successiva alchilazione dell'azoto in posizione 10 facendo reagire in toluene o xilene bollenti la fenotiazina con l'alogenuro alchilico prescelto in presenza di $NaNH_2$.

Le basi vengono infine purificate per distillazione o per cristallizzazione dei sali (cloridrato, ossalato, picrato etc.).

Contemporaneamente, sono state svolte ricerche, particolarmente negli U.S.A., intorno a fenotiazine 3-sostituite per la cui sintesi non si è seguito la via sopra-riportata, ma quella indicata da W. J. Evans e S. Smiler (1935), che rende possibile, attraverso la trasposizione di Smiles, l'ottenimento di fenotiazine 3-sostituite esenti da isomeri.

Le ricerche farmacologiche sistematiche sull'attività tranquillante dei derivati della fenotiazina furono principalmente condotte nei laboratori della Società Rhône Poulenc (Viand, 1954), dove successivamente fu riconosciuta l'attività della cloro-

promazina (Courvoisier e coll., 1953; Courvoisier, 1956; Courvoisier e coll., 1957; e in clinica Brousselle e Dubor, 1956) e della levopromazina (Courvoisier et al., 1957; e in clinica, Sigwald e coll., 1956).

La proclorperazina si forma per azione del N-metil-N'-piperazino-3-cloropropano sulla 3-clorofenotiazina.

Nieschulz ed i suoi coll. (1954-1957), hanno pubblicato i risultati delle ricerche che hanno condotto alla sintesi della pecazina.

Martin e coll. (1956) hanno descritto l'azione centrale dei derivati dei 2-metil e 2-metossifenotiazina-N-sostituiti.

Long e coll. (1957) hanno studiato le fenotiazine-N-sostituite contenenti il nucleo del nortropano.

Rosenkilde e Govier (1957) hanno descritto le proprietà antiemetiche della perfenazina.

ALCALOIDI DELLA RAUWOLFIA - RESERPINA (Tab. II).

Quantunque fosse da secoli conosciuta l'azione sedativa propria della Rauwolfia serpentina, solo nel 1931 si riuscì, da parte dei chimici indiani Siddiqui e Siddiqui ad isolare sotto forma cristallina un alcaloide, la ajmalina. Da allora sono stati identificate oltre venti alcaloidi il più interessante dei quali, la reserpina, fu isolato nel 1952 da Müller, Schlittler e Bein, colla messa in evidenza, da parte dello stesso Bein l'anno seguente, delle proprietà ipotensive e sedative già notate per gli estratti totali di rauwolfia dai clinici indiani Sen e Bose (1931) che avevano impiegato il prodotto nella cura dei malati di mente.

La struttura chimica della reserpina è stata definitivamente chiarita dalle ricerche di Schlittler e coll. (1954) che hanno stabilito la natura indolica dell'alcaloide e la affinità di struttura colla lombina da tempo nota come stimolante centrale e simpaticolitico (Dorfman e coll. 1953, Klohs e coll. 1953, Neuss, Boas e Forbes 1953, Schlittler e coll. 1954, Huebner e Wenkert 1955, MacPhillamy e coll. 1955, Van Tarnelen e Hance 1955).

La sintesi totale dell'alcaloide è stata pubblicata da Woodward e coll. (1956).

Accanto alla reserpina, due altri derivati hanno dimostrato proprietà farmacologiche vicine, la rescinammina (Klohs, Draper e Keller, 1954, 1955) e la deserpidina (canescina, recanescina) (MacPhillamy e coll. 1955, Schlittler e coll. 1955, Slater e coll. 1955, Stoll e Hofmann 1955).

Due altri alcaloidi, la raunescina e la isoraunescina (Hosansky e Smith 1955) sono stati isolati dalla *Rauwolfia canescens*.

Attualmente sono in fase di studio altri derivati della rauwolfia e prodotti naturali e di sintesi analoghi.

L'accurato studio farmacologico è stato anche in questo caso l'oggetto di relazioni riassuntive tra le quali menzioniamo quelle di Bein (1956) e dei vari relatori del Symposium di Milano (1957) e della Conferenza della New York Academy of Sciences (1957).

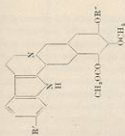


TABELLA II.

DERIVATI DELLA RAUWOLFIA

Eserpina	Serpasil	Trimetossibenzil-reserpato	R' = -OCH ₃	
Aleroxolon	Bantetuin	Frazione alcaloidea della Rauwolfia serpentina		
Resolinammina	Moderil	Trimetossicinnamoli-reserpato	-OCH ₃	
Deserpolina	Harmonil	Trimetossibenzildimetossi-reserpato	-H	

DERIVATI DEL PROPANDIOLO-MEPROBAMATO (Tab. III).

L'attenzione degli psichiatri per le sostanze miiorilassanti data dal giorno della pubblicazione delle ricerche di Berger e Bradley (1947, 1949) sulla mefenesina di cui preconizzavano l'impiego in anestesologia e che ancora occupa un posto nella terapia degli stati spastici. Il gruppo di sostanze dotato di analoghe proprietà che si è proposto di riunire sotto la comune denominazione di « depressori spinali » (spinal cord depressants) e di « agenti bloccanti le sinapsi interneuroniche » (inter-neuronic blocking agents, Berger 1949, King e Unna 1954) comprende anche la dimetilina, il fenaglicodol e la zoxazolamina (2-ammino-5-cloro-benzoxerolo).

È per altro il meprobamato (Berger, 1954, 1957) che rappresenta il prototipo degli agenti psicoterapici a tipo rilassante e sedativo centrale. Esso manifesta nell'animale scarse proprietà ipotensive e spasmodiche al di fuori di ogni antagonismo caratteristico con l'adrenalina, l'acetilcolina e l'istamina. L'azione ipotonica muscolo-rilassante caratteristica rivela essenzialmente un meccanismo di origine midollare e centrale come hanno messo in evidenza Berger e Bradley, Henneman e coll. (1949), Longo e Napolitano (1950).

L'azione ipotermizzante, l'antagonismo al nistagno da rotazione (Napolitano e Longo 1952) e la risposta positiva al test del potenziamento dei barbiturici rappresentano altri aspetti dell'effetto centrale che il prodotto esercita. Ai pari della mefenesina il meprobamato esercita un'azione anticonvulsivante che si traduce nella protezione dell'animale nei confronti degli effetti tossici della stricnina (Berger, 1957).

Le proprietà anticonvulsive degli 1,3-propandioli disostituiti (2,2-dietil-1,3-propandiolo, DEP) sono state descritte in primo luogo da Berger nel 1949, che mise in evidenza l'antagonismo in confronto al pentilentetrazolo, la stricnina e la picro-tossina.

In seguito, Berger (1952) pubblicò i risultati che permisero di riconoscere l'azione più intensa e più prolungata dei monocarbammati e soprattutto dei dicarbammati corrispondenti.

La sintesi del diolo corrispondente al meprobamato è stata realizzata secondo due metodi (Franke 1913, Yale e coll. 1950):

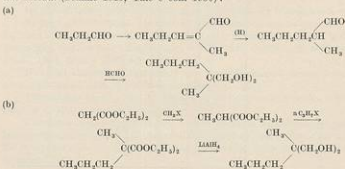
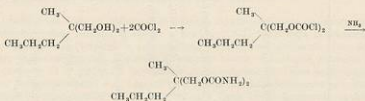


TABELLA III.

DERIVATI DEL PROPANDIOLO

Mefensina Tolcerol	3-(2'-toloss)-1,2-propandiole	
Mefensina carbammato	2-drossi-3-(2'-toloss)-propil carbammato	
Meprbamato	2-metil-2-propil-1,2-propandiole dicarbammato	
Dimetilina	2,2-diosopropil-4-idrossimetil-3-ossafurano	
Penaglicedol	2-(4'-clorfeil)-3-metil-2,3-butanediole	

Il diolo viene convertito nel dicarbammato nel modo seguente:



La dimetilina, derivato di sostituzione del diossalano, è stata sintetizzata da Boekelheide (1949).

DERIVATI DEL DIFENILMETANO (Tab. IV).

Vari derivati del difenilmetano, che sono stati sintetizzati prendono a modello la molecola della trasentina per le sue proprietà essenzialmente spasmolitiche, e quella della difenildrammina e del dimenidrinato che appartengono a farmaci antistaminici, hanno dimostrato effetti antiemetici (ciclizina, meclizina), tranquillanti e sedativi (idrossizina, azociclonol) o antifobici (benactizina).

Benactizina. — Nel corso di ricerche intorno ai farmaci che potessero essere impiegati come coadiuvanti della psicoterapia, Jacobsen e i suoi collaboratori (1955), partirono dall'ipotesi di lavoro che una sostanza anticolinergica potesse avere l'effetto desiderato per i suoi possibili effetti sul tono muscolare.

La loro attenzione fu attirata dal cloridrato dell'estere dietilammino-etilico dell'acido benzilico (Bertner e Cusic, 1943).

La benactizina si presenta come un prodotto dotato di proprietà atropiniche-parasimpaticolitiche intense e comparabili a quella dell'atropina e della scopolamina. L'azione antifobica è stata messa in evidenza da Jacobsen che, in varie condizioni sperimentali, ha osservato la scomparsa delle situazioni di tensione e la normalizzazione del comportamento dopo somministrazione del prodotto, nel gatto e nel ratto.


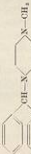



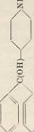
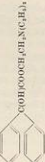
La benactizina non dimostra di possedere una azione sedativa, ma provoca, a dosi subtosiche, uno stato di ipercinesia e fenomeni subconvulsivi.

Idrossizina. — Recenti studi hanno messo in evidenza l'interesse dei farmacologi per i derivati della cloromenzilpiperazina. Sono stati sintetizzati diversi derivati fra i quali uno dei più interessanti si è mostrato il cloridrato del I-(p-clorobenzidril)-4,2'-(2'-idrossietossi) etil-piperazina, o cloridrato di idrossizina (Morren e coll. 1954).

Il prodotto presenta dal punto di vista farmacologico leggeri effetti adrenolitici antiacetilcolinici, ganglioplegici e antistaminici.

TABELLA IV.

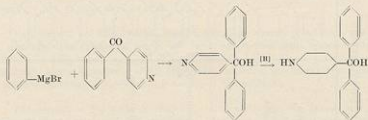
DERIVATI DEL DIFENILMETANO

Difenidramina	Benzdryl	1-(2'-dimetilamminoesil)-benzidrola	
Dimenidrinato	Dramaxina Xamamina	8-cloroesililato di difenidrammina	
Ciclizina	Mareline	1-metil-4-difenilmetil-piperazina	
Meclizina	Bonamine	1-(3-metilbenzozil)-4-(fenil(p-clorofenil)-metil)-piperazina	
Idrossizina	Atarax	1-(2',2'-diidroisossil-etil)-4-(fenil-4''-idrossifenil)-metil-piperazina	
Anaclofona	Fresquel	1-(4'-piperidil)-benzidrola	
Benzocetina	Suavril	benzilato del 2-detilamminoesil	

L'idrossizina ha anche dimostrato parallelamente agli altri tranquillanti, azione ipotermizzante, anticonvulsivante nei confronti della nicotina e del leptazol e il potenziamento dei barbiturici; Levis e coll. (1957) hanno descritto la soppressione dei riflessi condizionati negli animali a cui era stato somministrato.

Azocielinol. — Esperienze di laboratorio e ricerche condotte in clinica impiegando il 1-(2'-piperidil)-benzidrola (pipradrola), avevano dimostrato che questo farmaco era uno stimolante centrale con azione bifasica. Un isomero del prodotto aveva a sua volta dimostrato di prevenire e reprimere gli effetti centrali della stimolazione indotta nel topo da amfetamina e cocaina. Questi risultati hanno incoraggiato altre ricerche fino a che è stato individuato nell'azocielinol (1-(4'-piperidil)-benzidrola) un prodotto ad azione tranquillante (Fabing 1955, Brown e coll. 1956).

La sintesi (Tschitschibabin e Benewolenskaja 1928, Fabing 1955) avviene facendo reagire il bromuro di fenilmagnesio con il chetone del fenil- γ -piridil.



III. PROVE FARMACOLOGICHE DEI TRANQUILLANTI IN LABORATORIO (Screening test).

Le osservazioni compiute nell'uomo sull'azione dei medicamenti tranquillanti, hanno condotto ad una elaborazione dei dati sperimentali, la quale ha permesso di confermare in laboratorio l'esistenza delle azioni sul sistema nervoso centrale precedentemente osservate in clinica. Un certo numero di metodi (screening tests) sono stati messi a punto sull'animale e sono oggi largamente utilizzati nelle ricerche dirette alla ricerca di nuovi medicamenti tranquillanti.

Tali metodi possono dividersi in 4 gruppi:

TEST DEL COMPORTAMENTO NELL'ANIMALE NORMALE.

I tests del comportamento all'animale normale consistono, nella loro più semplice forma, nelle osservazioni dei sintomi nei piccoli mammiferi (ratto e topo) dall'iniezione dei medicamenti tranquillanti.

Essi implicano la ricerca di sintomatologia sedativa o ipnotica, o al contrario, eccitante o convulsivante. Il « test della corda » utilizzato da Courvoisier, si avvera

uno dei più utili. Esso corrisponde ad una atonia muscolare e mostra uno dei sintomi più precoci dell'intossicazione da meprobamato e da clorpromazina. Altri prodotti (proclorperazina) provocano una sindrome catalettica caratteristica.

Sotto una forma più complessa, il test si estende all'osservazione delle reazioni dei mammiferi superiori, in particolare del gatto, del cane o della scimmia, abituati all'ambiente di laboratorio.

Il comportamento delle scimmie è particolarmente istruttivo; a questo scopo si utilizza generalmente il macaco (*macacus rhesus*), il cui atteggiamento aggressivo o pauroso, ma quasi sempre ostile all'uomo, si trasforma completamente sotto l'influenza dei medicamenti tranquillanti.

La misura dell'attività spontanea nell'animale, rappresenta un procedimento la cui messa in opera permette di sostituire la sola osservazione dell'animale da esperienza, con dati quantitativi più precisi. Numerosi metodi sono stati descritti, la maggior parte dei quali sono stati applicati allo studio del comportamento del topo e del ratto. Malgrado la loro varietà e malgrado l'apparente semplicità dei loro principi, i risultati ai quali essi conducono sono spesso di difficile interpretazione. Questi possono essere resi più coerenti dall'associazione dell'osservazione dell'animale normale con una prova di antagonismo farmacologico (particolarmente con l'amfetamina).

Nel ratto, il metodo prescelto sembra essere quello che consiste nell'impiego di un raggio di luce infrarossa e di una cellula fotoelettrica. Nel topo, è stata proposta la misura dell'attività esploratrice dell'animale posto in ambiente nuovo.

Accenneremo solo di sfuggita ai risultati ottenuti sugli infusori (Decourt, 1953), sui ragni (Witt, 1956) e sui pesci (Walaszek, 1956), perchè ci sembrano di scarso rilievo in confronto alle ricerche che mostrano la stretta localizzazione degli effetti farmacologici nell'encefalo dei vertebrati superiori.

TESTS FARMACOLOGICI DEL SINERGISMO E DELL'ANTAGONISMO.

I *tests farmacologici del sinergismo* consistono nell'osservazione dei fenomeni di « potenziamento » che si manifestano quando si amministra contemporaneamente un tranquillante da una parte, e un ipnotico o un analgesico dall'altra, ad uno stesso animale.

Si è visto il vantaggio che la clinica ha potuto ricavare da simili osservazioni nel campo della preanestesia e dell'anestesia potenzializzata.

I fenomeni di potenziamento appaiono particolarmente evidenti in differenti derivati della fenotiazina; nel topo e nel ratto in particolare si esaminerà l'aumento ed il prolungamento dell'azione ipnotica dell'etere o di vari barbiturici, nell'animale trattato con un tranquillante.

Tra i *tests farmacologici di antagonismo* si è ricorso generalmente alla determinazione dell'antagonismo esercitato dai tranquillanti nei confronti dell'amfetamina e degli eccitanti centrali (cocaina, ibogaina, tetraidronaftilamina etc.); l'antagonismo può essere messo in evidenza nell'animale dalla ricerca di un effetto anti-

tossico globale, ma anche dallo studio delle curve termiche, dalla misura del metabolismo basale, o dalla registrazione di una attività spontanea.

Una protezione nei riguardi degli effetti convulsivanti e tossici della stricnina è caratteristica del gruppo delle mefenesine e del meprobamato.

I due gruppi di metodi da noi ora esaminati, permettono già al chimico di realizzare una prima selezione approssimativa dei nuovi derivati preparati in vista del loro studio quali «tranquillanti», ma essi ci insegnano poco o nulla sulla natura ed il meccanismo dell'azione esercitata.

Infatti, un'indagine più precisa degli effetti centrali implica la messa in opera di altre tecniche il cui impiego in farmacologia si è recentemente sviluppato: lo studio del comportamento condizionato e l'applicazione delle tecniche elettrofisiologiche alla ricerca della formazione reticolare del tronco cerebrale.

TEST DEL COMPORTAMENTO CONDIZIONATO. — Decondizionamento della « pole climbing response » e studio dello stato di ansietà durante la « lever pressing response ».

Aggiungendo alla semplice osservazione del comportamento dell'animale di laboratorio, una ricerca condotta in maniera sistematica su animali precedentemente addestrati, le cui reazioni nei riguardi dell'ambiente e degli stimoli esterni sono accuratamente registrate, il farmacologo ha realizzato un progresso considerevole nello studio della farmacologia del sistema nervoso centrale ed in particolare nella comprensione dei meccanismi messi in gioco dall'azione, apparentemente così complessa, dei farmaci tranquillanti.

L'esposizione dei concetti sui quali si fondano i recenti studi dei farmacologi sul comportamento condizionato, ci porterebbe ai di fuori del quadro che ci siamo proposti; ci limiteremo a ricordare due nomi, quello di Watson (1925) lo psicologo americano fondatore del « behaviourism » e quello di Pavlov (1922), il fisiologo russo i cui studi classici sui riflessi condizionati hanno condotto al concetto delle « nevrosi sperimentali » nell'animale.

Nel campo della psicofarmacologia le ricerche sono state condotte su diverse specie di animali, gli uccelli (Blough, 1957), gli piccoli roditori, gli hamster (Norton, 1957), e il gatto (Jacobsen e coll. 1955, Norton, 1957).

Vogliamo anche ricordare brevemente le belle esperienze fatte sul cane di Malmejac (1955) impiegando la clorpromazina, pur limitando al ratto la descrizione dei fenomeni osservati e da noi stessi registrati.

Infatti nel tentativo di mettere a punto nuove tecniche o di modificarne altre al fine di ottenere nell'animale quelle manifestazioni psiconeurotiche che si intendeva combattere nell'uomo coi nuovi farmaci psicoterapici, si è notato come anche in questa occasione il ratto si dimostri un ottimo soggetto di esperimento.

In base a questi principi sono state messe a punto tecniche utili ai fini dello studio dei fenomeni di allenamento nelle « nevrosi sperimentali », e precisamente le tecniche della « pole climbing response » e della « lever pressing response », che

rappresentano la prima una modifica dei metodi di Winter, Courvoisier e Cook, o la seconda una modifica delle tecniche e di Skinner e Brady.

La tecnica della « pole climbing response » consiste nell'addestrare il ratto a salire lungo il palo al fine di evitare la corrente elettrica che passa nella griglia for-

APPARECCHIO PER LA RISPOSTA DI FUGA

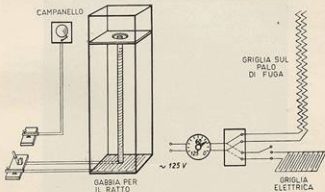


FIG. — Tecnica della risposta di fuga del ratto. Schema dell'apparecchio.

mante il pavimento della gabbia. Uno stimolo condizionato (campanello) avverte l'animale che dopo cinque secondi verrà immessa una corrente di discreta tensione (60 volts) nel pavimento; esso, per evitare questo choc, deve arrampicarsi sul palo al quale per altro è avvolta una resistenza elettrica in cui viene tolta la corrente solo al momento del suono (Gatti, 1957). In questo caso la « situazione d'ansia » viene registrata come l'atteggiamento che l'animale assume tra il suono del campanello e il momento in cui spicca il primo balzo per l'arrampicata. Il decondizionamento si traduce con la riproduzione degli atteggiamenti assunti prima dell'addestramento, o con l'assenza di risposta allo stimolo condizionato.

La tecnica della « lever pressing response » consiste nell'addestramento del ratto ad un esercizio che gli impone di abbassare una leva al fine di procurarsi una goccia di soluzione glucosata. Quando il ratto è sufficientemente addestrato si sovrappone a questo esercizio un riflesso condizionato. Un suono di campanello avverte l'animale che dopo cinque secondi viene immessa nella griglia che forma il pavimento della gabbia una debole corrente elettrica (10 volts di corrente alternata) per la durata di un secondo. L'animale al suono del campanello sospende il lavoro e lo riprende regolarmente dopo il passaggio della corrente. L'atteggiamento che il ratto prende durante l'attesa dell'immissione della corrente viene considerato come « stato d'ansia » del soggetto.

In questo caso, l'addestramento, che risulta di una notevole complessità, viene facilmente dimenticato in seguito all'effetto di piccole dosi di farmaci; la reazione dell'animale assume notevole differenza, con rallentamento del lavoro e indifferenza allo stimolo acustico ed elettrico, con ritorno ad un atteggiamento nel quale l'ani-

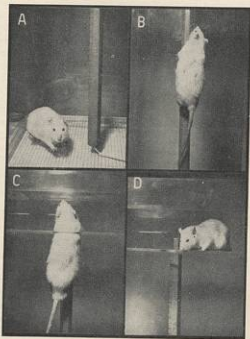


FIG. 2. — Tecnica della risposta di fuga. Risposte dell'animale condizionato al segnale di fuga.

male si comporta come se l'ambiente circostante fosse per lui completamente nuovo; a volte l'animale preme la leva senza curarsi di raccogliere la soluzione glucosata, a volte l'animale si dirige verso la fontanella dimenticando di premere la leva.

Lo studio dell'azione dei tranquillanti nelle neurosi sperimentali propriamente dette, si è rivelato di una particolare complessità; sarebbe perciò ancora prematuro introdurlo come « screening test » farmacologico nello studio dei tranquillanti.

APPARECCHIO PER LA RISPOSTA OPERATIVA

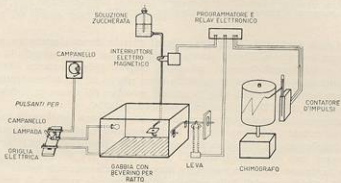


FIG. 3. — Tecnica della risposta operativa del ratto. Schema dell'apparecchio.

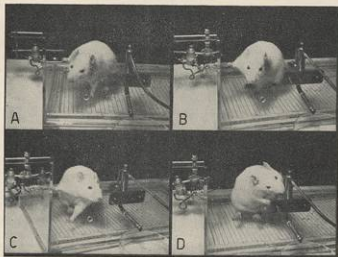


FIG. 4. — Tecnica della risposta operativa. Comportamento dell'animale condizionato: azionando la leva (a, b) e bevendo l'acqua (c, d).

TESTI ELETTROFISIOLOGICI. — Ricerca sull'attività elettrica cerebrale (elettroencefalogramma) e funzione della formazione reticolare del tronco cerebrale.

Nel corso degli ultimi anni una serie di ricerche farmacologiche ha potuto confermare e precisare l'ipotesi emessa inizialmente dai clinici, secondo la quale l'azione sedativa particolarmente intensa dei derivati della fenotiazina (dietazine e cloropromazina) e della reserpina poteva essere riferita ad una azione deprimente che questi farmaci esercitano sulla formazione reticolare del tronco encefalico (Sigwald e Boutier, 1953, Delay e Deniker, 1953, Terzian, 1954).

I progressi delle nostre conoscenze in questo campo sono legati particolarmente al perfezionamento delle tecniche che hanno permesso di relizzare delle stimolazioni e delle lesioni o di raccogliere potenziali elettrici a livello dei centri subcorticali e in alcuni casi delle cellule isolate.

La formazione reticolare costituisce accanto alla via sensoriale lemniscale che porta gli stimoli sensoriali dalla periferia all'area corticale specifica di proiezione sensitiva, una via parallela aspecifica, attraverso la quale gli stessi stimoli provengono, con tempi di latenza più lunghi, ai centri associativi della corteccia.

Sul piano sperimentale, le prime dimostrazioni di un'azione ascendente della formazione reticolare, sono state fornite da Moruzzi e Magoun (1949) i quali, avendo fissato degli elettrodi nel mesencefalo del gatto, constatarono come ad ogni stimolo della sostanza reticolare, corrispondeva, nell'animale una risposta elettroencefalografica che si poteva osservare sia nella formazione reticolare stessa che sull'insieme della corteccia cerebrale.

Registando nell'animale da esperimento (gatto, coniglio) l'attività elettrica cerebrale spontanea della corteccia (elettroencefalogramma), è stato osservato come al tracciato sincronizzato ricco di onde lente (2-3 c/sec.) e con numerosi fusi (spindles) ad alto voltaggio, caratteristico del riposo e del sonno, segue, durante la stimolazione elettrica diretta o in seguito a stimoli sensoriali, un tracciato desincronizzato appiattito, uniforme, composto in maggior parte di onde di elevata frequenza (25-30 c/sec.).

Accanto a questa reazione elettroencefalografica che si esercita in direzione rostrale, le stimolazioni della formazione reticolare, provocano, in direzione caudale, altre reazioni che erano già state oggetto di numerosi studi soprattutto nel campo neurologico, prima ancora che il significato della formazione reticolare fosse stato chiaramente riconosciuto dagli elettrofisiologi. Esse consistono, oltre che in effetti vegetativi, anche in reazioni organizzate e complesse, come le cosiddette reazioni di allarme, di fuga nel coniglio o di attacco nel gatto.

Nel corso di un quadro riassuntivo sulla farmacologia della sostanza reticolare del tronco encefalico (Bovet e Longo, 1956) si è potuto chiarire come lo studio dei differenti effetti esercitati dai diversi medicinali sulle influenze rostrali della formazione reticolare, permette di distinguere due grandi gruppi di prodotti: i sincronizzanti e i desincronizzanti, che differiscono tra loro per l'azione propria che esercitano sulla forma del tracciato EEG e per le interferenze che sono in grado di por-

tare sulla reazione di attivazione provocata da stimoli esterni o da stimoli elettrici sulla formazione reticolare.

In linea assolutamente generale, i farmaci tranquillanti possono essere classificati nel gruppo degli agenti sincronizzanti.

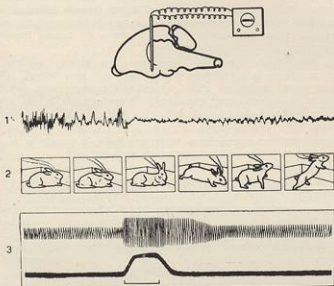


Fig. 5. — Risposte del coniglio alla stimolazione elettrica della formazione reticolare.

1. - Attivazione dell'elettroencefalogramma
2. - Reazioni di allarme e di fuga
3. - Reazione neurovegetativa: polipnea e ipertensione.

Nello studio dei farmaci tranquillanti, i criteri seguenti si dimostrano di un notevole interesse:

- a) effetto del farmaco sull'attività elettrica cerebrale nell'animale normale (derivazione superficiale e profonda);
- b) effetto del farmaco sulle reazioni di attivazione che seguono nell'animale normale, le stimolazioni sensoriali, tattili o acustiche;
- c) effetto del farmaco sulle reazioni di arresto provocate dalle stimolazioni della sostanza reticolare, nelle stimolazioni ipotalamiche e talamiche;
- d) effetto del farmaco sugli effetti caudali delle stimolazioni della formazione reticolare e particolarmente sulle reazioni di allarme e di fuga, normalmente osservate nel coniglio.

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI PSICOTERAPICI IN BASE ALLA LORO ATTIVITÀ SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

A questo punto ci si potrebbe chiedere se l'insieme dei tests dell'azione centrale e dei metodi di ricerca, da noi esaminati, permettono di dare una definizione fisiofarmacologica fondata sulla ricerca animale al gruppo dei farmaci tranquillanti, così come sono stati caratterizzati dai clinici.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze e per quanto è possibile caratterizzare un gruppo di farmaci che presenta dei limiti poco definiti, agli occhi dei clinici stessi, sembra già che i tranquillanti possano essere definiti, dal punto di vista farmacologico, quali agenti decondizionanti la cui azione si esplica principalmente al livello delle formazioni reticolari del tronco cerebrale e del talamo.

Questa definizione generale deve essere completata da uno studio più preciso dei differenti tipi di tranquillanti attualmente conosciuti.

Il fatto che, alla varietà delle formule chimiche, corrisponde una netta diversità dell'azione centrale dei prodotti psicoterapici è stato riconosciuto dalla generalità degli autori.

In base a considerazioni terapeutiche e cliniche Alexander (1956) ha proposto una classificazione degli agenti psicoterapici in quattro gruppi: a) i tranquillanti (tranquillizing drugs) - tipo clorpromazina e reserpina - trovano la loro maggiore indicazione, secondo questo autore, nel trattamento degli stati ansiosi, di agitazione e di ipereccebilità, in particolare nelle psicomanie e negli stati maniacotossici; b) i rilassanti (relaxing drugs) - tipo meprobamato e mefenesina - esercitano una azione tranquillante con effetti meno marcati e sono indicati nella cura degli stati di eccitazione psichica dove hanno il vantaggio di non provocare un ulteriore aggravio dello stato di depressione; c) gli atarassici o deconfusionanti (ataraxie drugs) - tipo azacienol e idrossizina - privi di azione ipnotica, regolano l'equilibrio neuro-psichico; d) gli antifobici (antiphobic drugs) - tipo benactizina - manifestano una attività antidepressiva.

Delay e Deniker (1957) hanno invece proposto di suddividere in tre gruppi i farmaci psicoterapici seguendo un criterio di efficacia globale. In ordine di attività decrescente vengono: a) i neurolettici; b) i tranquizzanti, meno potenti, e c) i sedativi.

Berger (1957) ha suggerito la distinzione fra deprimenti del sistema autonomo (autonomic depressants) e rilassanti centrali (central relaxants).

Al fine di evitare confusioni sembra opportuno lasciare a ciascun gruppo una sua denominazione originale e questa è stata la ragione per la quale noi qui, pur mantenendo la divisione in quattro gruppi proposta da Alexander siamo stati indotti ad usare una nomenclatura che tiene conto dei lavori degli autori di lingua latina e di lingua anglosassone. Conserviamo invece la denominazione di «farmaci psicoterapici» o quella più familiare di «tranquillanti» per l'insieme dei quattro gruppi.

Una classificazione dunque che tenga conto di tutto questo potrebbe essere la seguente :

- a) neurolettici (Delay e Deniker, 1956) tipo cloropromazina e reserpina ;
- b) antifobici (Alexander, 1956) tipo benactizina ;
- c) rilassanti centrali (Berger, 1957) tipo meprobamato ;
- d) atarassici o deconfusionanti (Alexander, 1956) tipo azociclonol e idrosizina.

I due primi gruppi costituiscono, presi insieme, i farmaci che sono stati descritti da Berger (1957), in contrasto con i rilassanti centrali, come « deprimenti del sistema autonomo ».

Per quanto riguarda il quarto gruppo, quello degli atarassici, si può sottolineare il fatto che l'attività terapeutica dei prodotti che esso comprende non è stata caratterizzata nemmeno dal punto di vista clinico molto chiaramente ; gli atarassici potrebbero forse entrare nella serie dei sedativi, definiti da Delay e Deniker (1957). Dal punto di vista farmacologico essi partecipano in parte sia alle proprietà dei neurolettici che a quelle dei rilassanti centrali.



FIG. 6. — Azione della cloropromazina sull'elettroencefalogramma e sulla reazione di allarme nel coniglio. Dopo la somministrazione di 2 mg/kg e.v. del farmaco, le onde lente ed i fusi diventano più evidenti ; la reazione di allarme da stimoli esterni (battimento delle mani al punto delle frecce) non appare più nel tracciato.

TABELLA V.

AZIONE DEI FARMACI TRANQUILLANTI SUL COMPORTAMENTO DEI RATTI CONDIZIONATI (Dose mg/kg i.p.).

	Comportamento generale	Risposta allo stimolo condizionato (Campanello)	Risposta allo stimolo incondizionato (shock elettrico)	
<i>Neurolettici</i>				
Clorpromazina (1-5 mg/kg)	Depressione	Mancata reazione di attenzione	Risposta coordinata di fuga	Decondizionamento da associazione per l'ambiente
Risperidina (0.5-2 mg/kg)	Catatonia	Mancata reazione di fuga		
<i>Antipsicotici</i>				
Benazetina (0.5-2 mg/kg)	Eccitazione	Reazione di attenzione Mancata reazione di fuga	Mancata risposta di fuga incoordinata ed insufficiente	Decondizionamento da dissociazione per l'ambiente
<i>Zinossani centrali</i>				
Meprobamato (20-50 mg/kg)	Depressione	Reazione di attenzione Reazione di fuga ritardata		Agente non decondizionante

In generale l'effetto dei differenti gruppi di farmaci tranquillanti sul comportamento condizionato che, come abbiamo già indicato, costituisce uno dei metodi prescelti per la ricerca in questo campo, mette in evidenza la varietà degli atteggiamenti manifestati dagli animali trattati con le diverse sostanze.

La clorpromazina e la reserpina provocano un decondizionamento da indif-

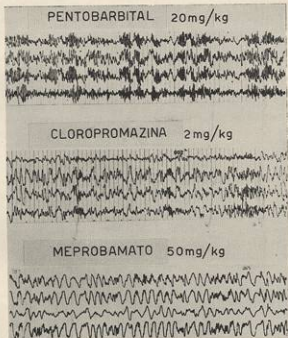


FIG. 7. — Aspetti caratteristici dei traccati elettroencefalografici nei conigli trattati con pentobarbital (20 mg/kg) clorpromazina (2 mg/kg) e meprobamato (50 mg./kg)

ferenza dell'ambiente, durante il quale mancano i segni di attenzione allo stimolo condizionato (campanello) e non si effettua la fuga.

La benactizina provoca decondizionamento da dissociazione dell'ambiente; lo stimolo condizionato è lungi dal provocare le reazioni di fuga, risveglia nel ratto i caratteristici atteggiamenti di difesa che sono propri dei primi giorni di addestramento.

TABELLA VI.
 AZIONE DEI FARMACI TRANQUILLANTI SUL COMPORTAMENTO E SULL'ATTIVITA' ELETTRICA CEREBRALE
 DEL CONIGLIO.
 RISPOSTA ALLA STIMOLAZIONE ELETTRICA DELLA SOSTANZA RETICOLARE (Dose mg/kg c.v.).

	Comportamento	Eeg	Risposta alla stimolazione elettrica della sostanza reticolare	
			Reazione Eeg di risveglio	Reazione motoria di allarme o di fuga
<i>Neurolettici</i> Clorpromazina (2-5 mg/kg) Risperidone (0,2-2 mg/kg)	<i>Sedazione</i> Eccitamento seguito da sedazione	<i>Sincronizzazione</i> Desincronizzazione seguita da sincronizzazione	<i>Blocco</i> Inibizione durante la fase di sincronizzazione	<i>Blocco</i> Inibizione tardiva
<i>Anfipolici</i> Benazetina (0,05 mg/kg)	<i>Eccitazione</i>	<i>Sincronizzazione</i>	<i>Blocco</i>	Nessun effetto
<i>Bitarassanti centrali</i> Meprobamato (10-100 mg/kg)	<i>Relassamento muscolare</i>	<i>Onde lente</i>	<i>Blocco parziale</i> (quattro di desattivazione)	<i>Blocco</i>

Dopo il meprobamato, anche se persiste la risposta motoria dopo piccole dosi, la fuga avviene ritardata; la situazione di ansia si trasforma in assoluta indifferenza dell'animale agli stimoli condizionati, e incondizionati.

Analoghe differenze appaiono nelle prove elettrofisiologiche.

L'effetto della cloropromazina sull'elettroencefalogramma è caratterizzato dall'apparizione delle onde lente e regolari che somigliano alle onde del sonno e differiscono dall'attività fusale simmetrica prodotta dai barbiturici. L'azione propriamente caratteristica sta nel fatto che a questo stadio l'animale, a cui è stata somministrata la cloropromazina, non mostra più le reazioni elettroencefalografiche di attivazione e di desincronizzazione che seguono, nell'animale normale, le stimolazioni sensoriali, tattili o auditive (Longo, Berger e Boyet, 1954; Terzian, 1954; Monnier e Gangloff, 1956; Hiebel, Bonvallet e Dell, 1954).

In modo schematico si può parlare di un blocco delle reazioni di risveglio EEG provocate dagli stimoli esterni o dall'attenzione, e di un blocco della reazione di desincronizzazione e delle reazioni di arresto provocate dalla stimolazione elettrica della sostanza reticolare. Per quello che riguarda il blocco degli effetti caudali della stimolazione, l'effetto della cloropromazina, che attenua o fa del tutto sparire le reazioni di allarme o di fuga normalmente osservate nelle prove di stimolazione della formazione reticolare, nel coniglio, è particolarmente dimostrativo (Longo e Napolitano, 1955).

Se si considerano gli altri gruppi di medicinali psicoterapici passati in rassegna, la loro azione sulla formazione reticolare appare assai differente.

La benactizina, tipo di farmaco antifobico che si avvicina, per le sue proprietà farmacologiche, come abbiamo già ricordato, all'atropina e alla scopolamina, esercita, sulla formazione reticolare una attività caratterizzata da una sincronizzazione intensa del tracciato EEG e un blocco completo della reazione di desincronizzazione che segue normalmente la stimolazione della formazione reticolare; la reazione di allarme e di fuga non è in alcun modo modificata.

La caratteristica dissociazione che essa provoca delle risposte rostrale e caudale della stimolazione reticolare può essere messa in rapporto con le proprietà di quei prodotti che generano un tracciato EEG perfettamente sincronizzato — il sonno elettrico — in un animale nel quale il comportamento attivo, e sovente ipereccepibile, non è per nulla mutato in uno stato di quiete o riposo.

L'effetto del meprobamato, farmaco rilassante, si traduce a dosi elevate, in una azione di sincronizzazione sull'EEG. (Hendley e coll., 1954, Berger, 1952). La reazione di arresto consecutiva agli stimoli sensoriali non è generalmente bloccata, ma diminuisce in intensità; a forti dosi si osserva una reazione di disattivazione simile a quella provocata da barbiturici. D'altra parte il meprobamato diminuisce la reazione di allarme e di fuga provocata dalla stimolazione dell'ipotalamo. Nell'insieme i farmaci di questo gruppo mostrano un'azione sul sistema reticolo-attivatore ascendente e in particolare sul relais costituito dal nucleo reticolare talamico, che si viene sommando all'azione inibitrice che esercita assai chiaramente sui riflessi polisinnaptici a livello spinale (Berger, 1949).

Il gruppo dei farmaci atarassici comprende dei prodotti che hanno a volte le caratteristiche delle azioni dei neurolettici e a volte dei rilassanti. Il blocco della

reazione di arresto EEG provocato dalla stimolazione diretta o indiretta della formazione reticolare è soltanto parziale e lo stesso avviene per la reazione di allarme e di fuga che si ha dopo la stimolazione elettrica dell'ipotalamo.

Ritornando al tema che, per il chimico, presenta una particolare importanza, della scelta della tecnica di prova (screening test) dei medicinali tranquillanti, si concluderà in primo luogo che tale scelta dipenderà soprattutto dal tipo dell'azione tranquillante considerata.

Nello studio dei *neurolettici*, la tecnica « del ratto allenato a salire sul palo », o lo studio EEG del blocco della reazione di arresto si rivelano ambedue metodi precisi la cui interpretazione non può dar luogo a nessuna difficoltà; vi si aggiungono le prove più facili a realizzare in serie, basate sull'azione ipotermica propria dei prodotti, oppure sul sinergismo che essi presentano con gli effetti ipnotici dei barbiturici.

Nello studio dei *rilassanti centrali* il semplice esame dell'EEG rivelerà l'azione centrale caratteristica del prodotto; dal punto di vista delle prove del comportamento si darà un significato particolare a quelle suscettibili di mettere in evidenza l'atonìa muscolare, e la paralisi dei riflessi polisinnattici: lo studio dell'attività operativa nella prova della leva distributrice (lever pressing response methode) si rivela quale test particolarmente sensibile, in special modo quando si trova associata alla produzione di stati di ansietà.

È importante sottolineare come, nelle varie prove del comportamento condizionato, l'azione dei farmaci tranquillanti appaia più chiaramente, tanto più il precedente allenamento al quale è stato sottoposto l'animale da esperienza sia stato complesso.

Si noterà infatti che, ricorrendo ad adeguate tecniche, le dosi dei tranquillanti somministrati all'animale, non differiscono sostanzialmente da quelle somministrate dal clinico al malato.

TRANQUILLANTI CONSIDERATI QUALI ANTAGONISTI DEI MEDIATORI CHIMICI AL LIVELLO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

Al di fuori di quelle interpretazioni che potremmo qualificare come topografiche e nelle quali si è cercato di localizzare su questo o quel centro o di riferire a questo o a quel sistema particolare l'azione centrale dei medicinali tranquillanti, diversi gruppi di ricercatori hanno cercato di dare al meccanismo d'azione dei tranquillanti una interpretazione biochimica.

Abbiamo precedentemente indicato come Berger (1957) abbia proposto di dividere i tranquillanti in due gruppi distinti:

- a) i depressivi autonomi (autonomic depressants), comprendenti gli antifobici ed i neurolettici;
- b) i rilassanti centrali (central relaxants) rappresentati dal meprobamato.

Tale distinzione merita di essere considerata, perchè essa indica che i dati farmacologici e chimici portano a collegare i tranquillanti del primo gruppo (antifobici

e neurolettici) ai parasimpatolici e simpatolici, ed a collegare i rilassanti centrali ai sedativi, agli ipnotici ed ai barbiturici in particolare.

La nozione dei tranquillanti che agiscono quali « depressivi autonomi » si basa sull'estensione, al sistema nervoso centrale della concezione umorale degli ormoni locali e dei « mediatori chimici » della transizione sinattica.

Le azioni centrali esercitate dai prodotti di questo gruppo, non rappresenterebbero in definitiva che un aspetto particolare delle proprietà bloccanti, antiacetilcoliniche o adrenolitiche che essi esercitano al livello, del sistema nervoso autonomo.

Tale concezione è stata messa in rapporto con la presenza dei differenti mediatori chimici — adrenalina, acetilcolina, istamina, 5-idrossitriptamina — nel sistema nervoso centrale, ed in particolare nei nuclei della base e con le osservazioni ancora frammentarie che possediamo sul ruolo dell'adrenalina e dell'acetilcolina in particolare sulla trasmissione a questo livello.

Senza entrare in dettagli, ricorderò qui soltanto la brillante sintesi e gli originali contributi della scuola di Feldberg (1953) e di Vogt (1956).

La concezione di un blocco colinergico si presenta con particolare chiarezza nel caso della scopolamina e della benactizina (antifobici), dove gli antagonismi centrali, con l'eserina in particolare, sembrano l'esatta replica degli antagonismi periferici corrispondenti.

Essa è stata egualmente sostenuta nel caso di certi derivati della fenotiazina, costituenti il gruppo dei « medicamenti antiparkinsoniani » o ganglioplegici centrali » (Longo, von Berger e Bovet, 1954).

Un'altra ipotesi, inizialmente formulata da Hiebel e coll. (1954) nel caso della clorpromazina, suggerisce che l'azione dei neurolettici propriamente detti, potrebbe dipendere da un'azione adrenolitica. È il caso di soffermarci su questo punto, perchè esso presenta agli occhi del chimico il merito di fornire un punto di partenza per nuove sintesi.

Espressa in forma volontariamente schematica, l'ipotesi lascia immaginare due gruppi di agenti farmacodinamici; gli uni adrenalino simili o simpatomimetici, gli altri antiadrenolitici o simpatolitici, i cui effetti si manifesterebbero al livello dei centri, mediante effetti diametralmente opposti. Gli uni agiscono come stimolanti e analettici e gli altri come tranquillanti e neurolettici.

Infatti un'azione centrale stimolante, relativamente poco apparente e della cui realtà è anche permesso di dubitare nella molecola dell'adrenalina, è stata riconosciuta in numerosi derivati che presentano con l'adrenalina delle evidenti analogie di struttura, quali l'efedrina, le amfetamine, la mescalina, la β -tetraidronaftilamina, e il LSD (diethylamide dell'acido lisergico). Tutti esercitano sui centri una attività che si traduce nell'animale in un aumento dell'attività spontanea, in una ipotermia, in un aumento del metabolismo basale, e nell'uomo in effetti psicotonici, in azione analettica e spesso in proprietà euforiche, snervanti e allucinogene.

Tra i derivati psicomimetici recentemente studiati, possono essere citati:

a) nella serie delle ammine simpatomimetiche, la mefentermina, la fenpropetamina, la dibemetina, il messifanimium e la metossifedrina; nel gruppo delle

ammine derivate dal cicloesano: la mefetadrina e la propilesadrina, e nel gruppo delle ammine alifatiche, la metilesanamina ed il 2-amminoeptano.

b) nella serie morfolinica, un certo numero delle ammine studiate per il controllo dell'appetito, ed in particolare due gruppi di derivati della fenilmorfolina, le cui attività sono state descritte da Thomä e Wick (1951) e Hengen e Siemer (1955).

c) nella serie piperidinica, il fenidilato (cloridrato dell'acido fenilpiperidil-2-acetico) e il pipradol, (α (piperidil-2)benzidrol).

Per quel che riguarda i *neurolettici* le ragioni che incitano ad attribuire una parte almeno delle loro proprietà ad un blocco funzionale degli effetti dell'adrenalina — o più probabilmente della noradrenalina — al livello dei centri, consistono in 2 gruppi di osservazioni:

a) da una parte nella constatazione dell'antagonismo che essi esercitano verso gli effetti centrali delle ammine psicotomiche.

b) e d'altra parte nel fatto che i più attivi di essi manifestano, accanto ai loro effetti sui centri, degli effetti simpaticolitici, antidrossitriptaminici od interferiscono con qualche altro meccanismo sul metabolismo della noradrenalina.

Per quel che riguarda l'azione antagonista dei neurolettici verso i prodotti psicotomici e «psicopatogeni» ricorderemo soltanto l'esistenza di un'abbondante letteratura riguardante i dati sperimentali (Brucke, 1956; Longo, 1956; Courvoisier, 1956; Tripod, 1957).

Le osservazioni cliniche riferentesi all'azione antagonista dei neurolettici verso gli effetti della mescalina e della dietilamide dell'acido lisergico non sono meno dimostrative. Hoch (1957) ha mostrato che i disturbi mentali e le alterazioni elettroencefalografiche provocate dall'una o l'altra potevano essere corrette da piccole dosi di clorpromazina. Denber e Merlis (1954, 1957) hanno sottolineato l'effetto protettivo della clorpromazina verso l'intossicazione mescalinica. Delay e Deniker (1956) hanno messo in evidenza che le fenotiazine mettono fine allo « choc mescalinico » e considerano questo antagonismo come uno dei test più specifici dell'azione curativa. La reserpina agisce nello stesso senso come è stato dimostrato da Hoch (1957) e da Gilberti e Gregoretti (1955).

Rapporti di struttura analoghi a quelli che sono stati frequentemente osservati tra simpatomimetici e simpatolitici possono essere osservati tra le ammine psicotomiche e le neurolettiche.

Anche se i due gruppi che costituiscono i farmaci del sistema vegetativo simpatico periferico e quelli la cui azione sembra esplicarsi principalmente al livello della formazione reticolare del tronco cerebrale non si sovrappongono interamente, esistono tra di loro rapporti dai quali si è cercato di trarre vantaggio nella preparazione di nuovi derivati.

Nella serie delle molecole di crescente complessità che permettono di passare dalla feniletilamina agli alcaloidi della segale cornuta, non si osserva solamente, come ci saremmo potuti attendere, una progressiva attenuazione delle proprietà simpatomimetiche e l'apparizione di proprietà simpatolitiche sempre più intense; il passaggio dallo stadio fenilisopropilamina (amfetamina) alla β -tetraidronaftila-

mina corrisponde anche all'apparizione di nuove caratteristiche proprie a questo gruppo e cioè una intensa azione analettica centrale.

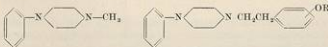
L'attività eccitante centrale si attenua fino a scomparire solo nei termini più complessi della serie, ed in particolare nella N-(2-tetrali-N-metil-N'-alaninamide (916 I.S.) e negli alcaloidi polipeptidici della segale cornuta.

Per ciò che riguarda i rapporti di struttura tra le molecole che presentano delle attività centrali opposte, si può ricordare il contrasto esistente tra la dietilamide dell'acido lisergico, allucinogeno, e gli alcaloidi polipeptidici della segale cornuta, sedativi.

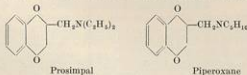
Accanto al pipradol (α -(piperidil-2)-benzidrola) che esercita un'azione stimolante centrale, l'azaciclonofo (α -(piperidil-4)-benzidrola) che rappresenta l'isomero gamma dello psicotonico, ha richiamato l'attenzione dei ricercatori per le sue proprietà anti-allucinogene (Fabing, 1956; Brown 1956).

L'esistenza dei rapporti di struttura tra i prodotti tranquillanti e simpatolitici ha suscitato un insieme di nuove ricerche nel campo della chimica terapeutica.

Sul modello della fenilpiperazina, la cui azione simpatolitica era stata precedentemente riconosciuta (Bovet e Bovet-Nitti, 1947), Mills e coll. (1957) hanno studiato una serie di N-fenil-N'-feniletil-piperazina alla quale essi hanno riscontrato delle proprietà neurolettiche.



Da diverse parti, d'altronde, sono state iniziate delle ricerche per arricchire lo studio degli aminometilbenzodiossani, le cui proprietà farmacologiche erano già state oggetto di lavori della scuola di Fourneau nel 1936. Il Prosimpal (2-dietilaminometil-1,4-benzodiossano, 883 F) ed il piperossano (2-piperidinometil-1,4-benzodiossano, 933 F) esercitano accanto ad una intensa attività simpatolitica periferica,



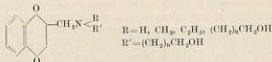
un insieme di effetti che si possono attribuire ad una stimolazione centrale (Fourneau e Bovet, 1936, Bovet e Simon 1937).

Le ricerche recentemente iniziate in questo campo sono sfociate in due direzioni principali: cioè, a) l'introduzione di nuovi radicali sulla funzione amminica e b) le sostituzioni di differenti gruppi realizzate in diverse posizioni sul nucleo aromatico del benzodiossano.

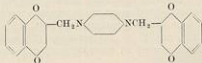
Per quanto riguarda l'introduzione dei radicali sull'ammina del 2-aminometil-1,4-benzodiossano, menzioneremo:

a) la sintesi delle glicinamidi e β -alaninamidi della serie del 2-metil-1,4-benzodiossano (Marini-Bettòlo, Landi-Vittory e Bovet, 1953): tra questi alcuni hanno mostrato delle proprietà simpatolitiche particolarmente interessanti (N(1,4-benzodiossano-2-ilmetil-N'-metil- β -alaninamide, Gatti e Bovet, 1956), mentre altre contenenti l'anello della morfolina presentano azione piú tipicamente centrale (Landi-Vittory e Marini-Bettòlo, 1955).

b) Allo scopo di estendere lo studio di questa proprietà sono stati sintetizzati successivamente, accanto ai derivati morfolinici i corrispondenti dialcoli e quindi l'intera serie degli alcoli sostituiti (Marini-Bettòlo, Renzi, Landi-Vittory e Bovet, 1957). La preparazione di alcuni derivati era anche stata descritta in precedenza in un brevetto di Kerwin (1952) nel quale gli amminoalcoli compaiono come prodotti intermedi:



e) è stata descritta da Swain e Naegele (1954) la sintesi di derivati raddoppiati del 2-aminoetil-1,4-benzodiossano, fra i quali la N,N'-bis-(1,4-benzodiossano-2-ilmetil-N,N'-diethylendiammina, e il dibozano (1,4-bis-(1,4-benzodiossano-2-ilmetil)-piperazina); è interessante notare



come le prove cliniche del dibozano abbiano dimostrato accanto agli effetti simpatolitici, anche una spiccata attività centrale.

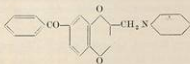
La sintesi dei derivati degli aminometil-1,4-benzodiossani sostituiti nell'anello benzenico, pone un problema piú complesso, a causa della difficoltà che presenta la determinazione della posizione dei sostituenti:

a) un primo tentativo in questo senso è quello di Gruen e Geigy (1945) che hanno descritto in un brevetto la preparazione di diversi derivati $-CH_2Cl$, $-CH_3$, $-COCH_3$, per i quali la posizione dei sostituenti non è stabilita;

b) riprendendo il problema Marini-Bettòlo e Landi-Vittory (1957) hanno descritto la sintesi dei 2-amminometilbenzodiossani sostituiti in posizione 7 da un

gruppo NH_2 , OH , OCH_3 , Cl e COOH , ottenuto a partire dai nitroderivati, dimostrandone successivamente la struttura con prove di demolizione;

c) in Francia, Funke, Poulsen e Cibrario (1957) hanno preparato con sintesi di Friedel e Craft, diversi derivati del 2-amminometil-6-benzoil-benzodiossano dotati di una azione analgesica (2-piperidinometil-7-benzoil-1,4-benzodiossano 3570 CT; 2-morfolinometil-7-p-metossibenzoil-1,4-benzodiossano, 3669 C.T.; Funke, Cibrario e Jacob, 1957; Jacob, Blozovski e Echinard Garin 1958);



d) negli Stati Uniti, Mills (1957), nel quadro di ricerche delle quali sono a nostra disposizione solo i dati preliminari, hanno descritto la preparazione di una serie di 2-alcilaminometil-8-alcossi-1,4-benzodiossani; uno dei termini più attivi sarebbe rappresentato dall'etossibutamoazano.

CONCLUSIONI

Per concludere, vorrei prima di tutto sottolineare il fatto che l'arma chimica, dopo aver quasi sgominato l'esercito dei microbi, è oggi in grado di debellare i fantasmi più inafferrabili ancora delle nostre ossessioni e delle nostre allucinazioni, costituendo in tal modo una fonte di meraviglia ed un soggetto per noi di profonda meditazione.

Informazioni che giungono dagli Stati Uniti indicano da un lato che per l'anno 1956 i farmaci tranquillanti sono stati prescritti in 34 milioni di ricette e che d'altra parte e per la prima volta dopo molti anni, il numero dei pazienti ricoverati nelle cliniche psichiatriche è sensibilmente diminuito. Nel 1956 infatti negli ospedali statunitensi vi sono stati 7000 pazienti in meno del 1955.

Delay, Deniker e Robert (1956) che sono stati in Francia tra i promotori di questa nuova forma di terapia, hanno realizzato una statistica della durata media di internamento per gli stessi soggetti, riportandola a tre tappe successive della terapia psichiatrica, dimostrando come questa durata, che prima dell'elettroshock era di 122 giorni, si è abbassata a 95 giorni con il trattamento per elettroshock e si è ridotta di più della metà, a 59 giorni, in seguito all'introduzione della clorpromazina.

Queste cifre, per quanto eloquenti, non esprimono che in parte l'interesse che presenta la nuova terapia quale metodo di assistenza ai malati mentali, e l'aiuto che i nuovi farmaci possono portare « nella ricerca di nuovi contatti umani e di migliore avvicinamento col malato » (Delay, 1956; Baruk, 1959).

Un secolo e mezzo fa, Pinel in Francia, difendendo la causa degli alienati, chiedeva che venissero liberati dalle loro catene. È infatti alla realizzazione di un desi-

derio oggi unanime a cui andiamo assistendo, rallegrandoci di constatare che la psichiatria possa beneficiare a sua volta dei farmaci psicoterapeutici a grande raggio d'azione.

Anche se in avvenire l'introduzione di tali farmaci porrà nuovi problemi, non possiamo dubitare dei progressi che si otterranno sia dal punto di vista pratico che da quello teorico. Il contributo dei chimici ci porterà a maggiori conquiste e ad un nuovo punto di incontro della farmacologia, della neurofisiologia e della psicologia in questo inesplorato ed affascinante campo di ricerche che, sotto alcuni aspetti, sembra confinare col limite estremo del reale e del conoscibile.

BIBLIOGRAFIA

La bibliografia comprende soltanto Conferenze generali e rassegne o Simposi sull'argomento:

- Brain Mechanism and Consciousness, ed. by J. E. Delafresnaye; C. C. Thomas, Springfield 1954.
Cerebral Mechanism in Behaviour. The Hixon Symposium, ed. by L. A. Jeffress; Wiley, New York (1951).
Chlorpromazine and Mental Health, Lea and Febiger, Philadelphia (1955).
Colloque International sur la Chlorpromazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique, *Encéphale*, numéro spécial, Paris (1956).
I. Coloquio Internacional sobre la Terapéutica Neurobiótica. *Revista de Psiqu. y Psicol. Med. Eur. y Amer. lat.* 2, n. 3, Barcellona (1955).
Comparative conditioned Neourse, *Ann. New York Ac. Sci.*, **57**, 141 (1953).
Ergotaminestil di sintesi, *Rendiconti Ist. Super. Sanità*, **15**, 723 (1952).
International Symposium on Chlorpromazine, *J. Clin. Exper. Psychopat. and Quart. Rev. Psych. and Neur.*, **17**, 15 (1956).
Lysergic acid, Diethylamine and Mescaline in experimental Psychiatry, ed. by L. Cholden; Grene and Stratton, New York (1956).
Metabolism of nervous System, International Neurochemical Symposium; Pergamon Press, London (1957).
Meprobamate and other agents used in mental disturbance. *Ann. New York. Acad. Sci.*, **67**, 671 (1957).
Neuropharmacology, Transactions of the I-IV Conference, The Josiah Macy Jr. Foundation, Madison, N.J. (1954).
Neurochemistry, ed. by K. A. C. Elliot, I. H. Page and J. H. Quastel; C. C. Thomas, Springfield (1953).
Pharmacology of psychomimetic and psychotherapeutic Drugs. *Ann. New York, Acad. Sci.*, **66**, 417 (1957).
Psychotropic Drugs, Proc. Intern. Symposium Milano, ed. by S. Garattini & Ghetti; Elsevier, Amsterdam (1957).
Reserpine (Serpassil) and other alkaloids of *Rauwolfia serpentina*, *Ann. New York, Acad. Sci.*, **59**, I (1954).
Reserpine in the Treatment of neuropsychiatric, neurological and related Clinical Problems, *Ann. New York, Acad. Sci.*, **61**, I (1955).
Symposium on sedative and hypnotic Drugs; Williams and Wilkins, Baltimore (1954).
Symposium sulla Reserpina e la Chlorpromazine in neuropsichiatria. *Milano, Arch. Psich. Neurol. e Psichiat.*, **17**, 115 (1956).
H. BARUK, *Traité de Psychiatrie*, T. I et II; Masson, Paris (1959).
H. J. BRIN, *The pharmacology of Rauwolfia*, *Pharmac. Rev.*, **8**, 435 (1956).
D. BOVEY et F. BOVEY-NITTI, *Rapports de structure entre sympathomimétiques et sympatholytiques*, in R. HAZARD, *Actualités Pharmacologiques*, **6**, 21 (1953).
D. BOVEY et G. L. GATTI, *Introduzione farmacologica all'impiego dei tranquillanti e dei neurolettici in clinica psichiatrica*, *la Clinica Terapeutica*, **13**, 475 (1957).
D. BOVEY et V. G. LONGO, *Pharmacologie de la substance réticulée du tronc cérébral*, *Res. Rap. XX Congr. int. Physiol.*, Bruxelles, **1**, 306 (1956).
F. BRÜCKE, *The actions of chlorpromazine on the central nervous system*, *Res. Rap. XX Congr. int. Physiol.*, Bruxelles, **1**, 465 (1956).
S. COURVOISIER, J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY et P. KOETSCHET, *Propriété pharmacodynamiques du Chlorhydrate de Chloro-3-(diméthyl-amino-3-propyl)-10-phénothiazine (4560 R.P.)*, *Arch. Inst. Pharmacodyn. et Ther.*, **92**, 305 (1953).
J. DELAY et P. DENIKER, *Psychopharmacologie et médicaments psychiatriques*, *Acquisitions Médicales Récentes*, Flammarion, Paris (1957).

- J. C. ECCLES, The neurophysiological basis of mind. Oxford University Press, London (1953).
- W. FELDBERG, The role acetylcholine in the central nervous system, Brit. Med. Bull., **6**, 312 (1950).
- M. GORDON and G. E. ULLYOT, Psychopharmacological agents, Encyclopedia of Chemical Technology, I Suppl. Volume, Interscience, New York (1957).
- G. B. MARINI-BETTIOLO, D. BOVET, E. LANDI-VITTORY, L. PAOLONI and L. RENZI, Ricerche nella dell'1,4-benzodiossano, I-XIII, Gazz. chim. ital., **83**, 144 (1953) and the following.
- G. MORUZZI and H. W. MAGOUS, Brainstem formation and activation of the EEG, EEG Clin. Neurophysiol. I, 455 (1949).
- N. L. MUNN, Handbook of psychological Research on the Rat, Houghton Mifflin Co, Boston (1950).
- I. P. PAVLOV, Les réflexes conditionnels, Alcan, Paris (1957).
- E. SCHLITZER, H. B. MAC PHILLAMY, L. DORFMAN and al., Chemistry of Rauwolfia Alkaloids including Reserpine, Ann. New York, Acad. Sci., **56**, I (1954).
- B. P. SKINNER, The behaviour of organisms. An experimental analysis; Appleton Century Co., New York (1938).
- P. VIAUD, Les amines dérivées de la phénothiazine, J. Pharmacy Pharmacol., **6**, 361 (1954).
- A. WISLER, The relation of psychiatry to pharmacology, Baltimore (1957).