



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

LAUREA TRIENNALE IN SCIENZE FARMACEUTICHE
APPLICATE

TESI DI LAUREA

**Utilizzo di *Atropa belladonna* L. nella cura del
parkinsonismo postencefalitico (“cura bulgara”)**

Relatore: Prof.ssa Mirella Zancato

Laureanda: Silvia Tosarello

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Abstract

Nel 1916-17 scoppiò un'epidemia di encefalite letargica che si diffuse in tutto il mondo, assumendo i caratteri di una vera e propria pandemia.

Molte terapie furono proposte per prevenire e contenere i sintomi di questa nuova malattia, ma soprattutto per limitarne i postumi che si manifestavano, anche dopo anni dall'attacco acuto, nella forma di parkinsonismo postencefalitico.

Tuttavia, solo una terapia ebbe successo e si diffuse prima in Italia e poi nel resto del mondo: la "cura bulgara", così chiamata perché fu proprio un guaritore bulgaro, di nome Ivan Raev, che la ideò. Questa cura consisteva in un decotto vinoso di radici di *Atropa belladonna* L. e altre piante medicinali.

Il presente lavoro intende fornire un approfondimento bibliografico sulla cosiddetta "cura bulgara" per il trattamento dei postumi dell'encefalite letargica.

I primi capitoli saranno di tipo introduttivo e si concentreranno, in primo luogo, sulla pianta utilizzata per l'allestimento della "cura bulgara", ovvero l'*Atropa belladonna* L., di cui verranno descritte le caratteristiche botaniche, si tratteggerà un breve percorso storico dalle origini del nome agli usi tradizionali, per passare alle sue proprietà chimiche e farmacologiche; si parlerà, poi, della malattia, in particolare verranno prese in considerazione le caratteristiche anatomopatologiche, gli aspetti epidemiologici ed eziologici.

Infine, alla luce di dati di letteratura passata e recente si procederà con la presentazione del tema centrale della tesi, ovvero la terapia passata alla storia come "cura bulgara", della quale si descriveranno le origini, i componenti, la diffusione e gli sviluppi nel tentativo di comprenderne il successo e analizzarne i limiti.

Abstract

In 1916-17, an epidemic of lethargic encephalitis broke out and spread throughout the world, taking on the characteristics of a real pandemic.

Many therapies were proposed to prevent and contain the symptoms of this new disease, but above all to limit the sequelae that manifested themselves, even after years of acute attack, in the form of postencephalitic parkinsonism.

However, only one therapy was successful and it spread first in Italy and then in the rest of the world: the “Bulgarian cure”, so called because it was a Bulgarian healer, named Ivan Raev, who conceived it. This cure consisted of a vinous decoction of *Atropa belladonna* L. roots and other medicinal plants.

This work aims to provide a bibliographic study on the so-called “Bulgarian cure” for the treatment of the after-effects of lethargic encephalitis.

The first chapters will be of an introductory type and will focus, first of all, on the plant used for the preparation of the “Bulgarian cure”, that is the *Atropa belladonna* L., whose botanical characteristics will be described, it will outline a brief historical path from the origins of the name to traditional uses, to pass to its chemical and pharmacological properties; then one will talk about the disease, in particular, anatomopathological characteristics, epidemiological and etiological aspects will be taken into consideration.

Finally, in the light of past and recent literature data, one will proceed with the presentation of the central theme of the thesis, that is the therapy that has gone down in history as “Bulgarian cure”, whose origins, components, diffusion and developments will be described in an attempt to understand its success and analyse its limits.

Indice

1. <i>Atropa belladonna</i> L.....	1
1.1. Descrizione botanica.....	1
1.2. Cenni storici.....	3
1.3. Droga e fitocomplesso.....	8
1.4. Chimica e biosintesi degli alcaloidi tropanici.....	11
1.5. Farmacologia e impiego terapeutico.....	14
2. La malattia.....	23
2.1. La fase acuta: l'encefalite letargica.....	23
2.2. La fase cronica: il parkinsonismo postencefalitico.....	31
2.3. Terapia con alte dosi di atropina.....	35
3. La “cura bulgara”.....	39
3.1. Origine del nome.....	39
3.2. Dalla Bulgaria all'Italia: gli ingredienti della cura.....	43
3.3. Perfezionamento della cura.....	47
3.4. I risultati.....	51
3.5. L'efficacia della cura.....	53
Conclusioni.....	59
Bibliografia.....	61
Sitografia.....	67

1. *Atropa belladonna* L.

1.1. Descrizione botanica

Atropa belladonna L. è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle *Solanaceae*, che può raggiungere un'altezza di 1,5-1,8 m (Capasso, 2011). La pianta è fetida e viscosa (Bruni e Nicoletti, 2003). Il fusto è eretto, robusto, molto ramificato superiormente e pubescente (Maugini *et al.*, 2006).

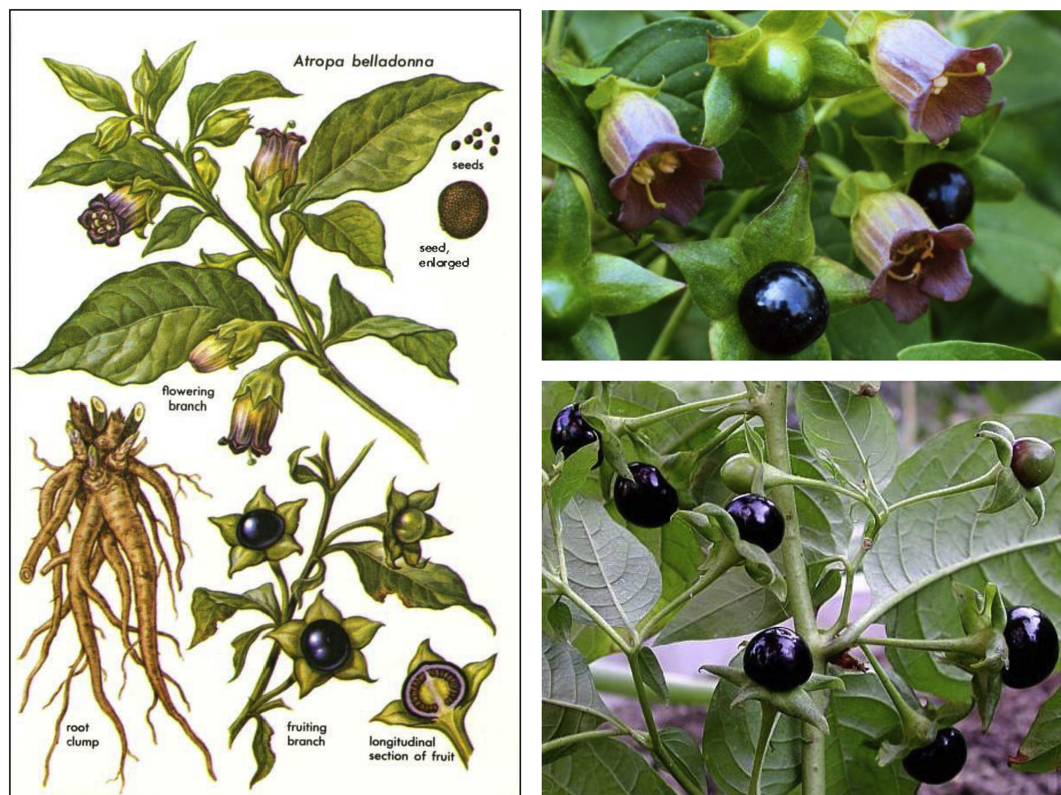


Figura 1.1. Scheda botanica di *Atropa belladonna* L. e particolare di fiori, foglie e frutti.

(Kwakye *et al.*, 2018)

Ha un grosso rizoma lungo circa 10 cm e radici a fittone spesse circa 5-6 cm e lunghe più di 15 cm, cilindriche-fusiformi, di colore grigio chiaro esternamente e dotate di rughe longitudinali (Maugini *et al.*, 2006; Banjari *et al.*, 2018).

Le foglie presentano una lamina di lunghezza variabile da 3 a 18 cm e larga 5-20 cm (Capasso, 2011; Maurya *et al.*, 2020), di forma ovata-lanceolata, con margine intero, apice acuminato, dotate di un picciolo di circa 1,5 cm e alterne (Bruni e Nicoletti, 2003; Maugini *et al.*, 2006; Capasso, 2011). Le foglie superiori sono gemi-

nate, cioè sono presenti in coppie formate da una foglia di grandi dimensioni e una più piccola, disposte in modo da formare un angolo di 90° (Bruni e Nicoletti, 2003; Maugini *et al.*, 2006). La pagina superiore è glabra e di colore verde scuro, mentre quella inferiore è di un verde più pallido per la presenza di peli di rivestimento, soprattutto lungo le nervature e peli ghiandolari di tipo capitato (Pulteney e Watson, 1757; Maugini *et al.*, 2006; Capasso, 2011). La superficie fogliare si rivela al tatto piuttosto ruvida ed è cosparsa di minuscoli punti bianchi simili a sabbia (Capasso, 2011). Ciò è dovuto al fatto che alcune cellule del parenchima contengono ossalato di calcio in forma di sabbia microcristallina (Maugini *et al.*, 2006).

I fiori sono solitari, ascellari, pendenti, con peduncoli lunghi 15-25 mm (Zenari, 1956; Maugini *et al.*, 2006). La corolla è gamopetala, tubuloso-campanulata di circa 20-35 mm, penta-lobata, all'esterno di colore bruno-violaceo, giallo-biancastra o porporino-livida internamente. Il calice è gamosepalo con 5 lacinie di forma ovata-lanceolata. Gli stami sono 5 con lunghi filamenti che si presentano grossi e pelosi alla base, dove si inseriscono alla corolla e glabri superiormente, con antere spesse, gialle e parzialmente sporgenti (Pulteney e Watson, 1757; Zenari, 1956; Maurya *et al.*, 2020). L'ovario è semi-ovato; lo stilo filiforme, verde-violaceo e della stessa lunghezza degli stami; lo stigma è bilobo (Pulteney e Watson, 1757; Zenari, 1956). I fiori sbocciano da maggio a luglio (Bruni e Nicoletti, 2003). All'inizio di settembre produce frutti che sono bacche sferiche di colore rosso-violaceo e nere lucide a maturità che ricordano le ciliege, ma a differenza di queste hanno calice persistente, patente e lievemente accrescente (Zenari, 1956; Bruni e Nicoletti, 2003; Banjari *et al.*, 2018). Le bacche contengono numerosi semi reniformi e un succo viola scuro dal sapore dolce e gradevole (Pulteney e Watson, 1757; Maurya *et al.*, 2020). Quest'ultima caratteristica dei frutti, insieme al loro aspetto attraente sono la causa di frequenti intossicazioni accidentali nei bambini, che li ingeriscono scambiandoli con altre bacche commestibili (Kwakye *et al.*, 2018; Maurya *et al.*, 2020). Infatti tutta la pianta è tossica e 2-3 frutti sono sufficienti a provocare la morte di un bambino, mentre 7-8 bacche possono uccidere un adulto (Capasso, 2011; Banjari *et al.*, 2018).

L'*Atropa belladonna* è originaria dell'Europa, dell'Africa settentrionale e

dell'Asia, dove cresce spontanea, ad eccezione di Inghilterra, Scozia, Germania e India, dove viene coltivata (Capasso, 2011; Banjari *et al.*, 2018). Negli Stati Uniti è coltivata come pianta ornamentale (Kwakye *et al.*, 2018). Si trova prevalentemente nei luoghi incolti e ombrosi (Pulteney e Watson, 1757; Bruni e Nicoletti, 2003; Maugini *et al.*, 2006). Cresce rigogliosa su terreni calcarei e gessosi (Banjari *et al.*, 2018). Si trova nelle zone montane e submontane, nei boschi di latifoglie fino ai 1800 m.s.l.m. (Zenari, 1956; Benigni *et al.*, 1962; Maugini *et al.*, 2006). In Italia è presente sulle Alpi, Appennino ed isole (Benigni *et al.*, 1962; Maugini *et al.*, 2006).

1.2. Cenni storici

Atropa belladonna L. è una pianta con una lunga storia di bellezza, mito, paura, vita e morte (Lee, 2007; Maurya *et al.*, 2020).

Il nome del genere *Atropa* deriva dal greco ἄτροπος che significa crudele, inesorabile, da cui Ἄτροπος una delle tre Moire della mitologia greca o Parche per i romani, le dee del destino, figlie della Notte o di Zeus e Temi, responsabili dei tre momenti fondamentali della vita umana: nascita, matrimonio e morte (Benigni *et al.*, 1962; Capasso, 2011; Enciclopedia Treccani, 2022). Atropo, la sorella maggiore, era anche detta “l'Inesorabile” poiché il suo compito era quello di recidere il filo della vita umana con le sue cesoie. Le proprietà velenose di questa pianta erano note fin dall'antichità, non è un caso, quindi, se Linneo scelse questo nome per identificarla (Forbes, 1977; Lee, 2007; Mazzarello, 2013).

Il nome della specie *belladonna* sembra derivare dalla parlata popolare dei veneziani, che chiamavano la pianta *herba bella donna* (Benigni *et al.*, 1962; Forbes, 1977). Nel XV e XVI secolo, in epoca rinascimentale, le signore veneziane usavano il succo delle bacche sia come collirio per provocare midriasi, ossia dilatazione delle pupille, caratteristica della bellezza femminile allora molto apprezzata; sia come cosmetico (Benigni *et al.*, 1962; Maugini *et al.*, 2006; Capasso, 2011). Il botanico Tournefort (citato in Forbes, 1977), nel 1719, affermava che gli italiani applicavano il succo rosso delle bacche come rossetto. Le dame veneziane adoperavano anche l'acqua distillata della belladonna per abbellire e sbiancare la pelle del viso (Benigni *et al.*, 1962; Forbes, 1977). Di conseguenza, questi preparati usati a

Venezia come cosmetici, divennero noti con il nome “belladonna” (Lee, 2007). Quest’ultimo termine e le usanze accennate in precedenza furono menzionati, per la prima volta, dal medico e naturalista senese Pietro Andrea Mattioli nel suo famoso commentario sull’opera del botanico e medico greco Dioscoride, del 1554 (Forbes, 1977; Holzman, 1998; Lee, 2007). Successivamente, il termine “belladonna” fu definitivamente adottato, nel 1753 (Maurya *et al.*, 2020), da Linneo per identificare la specie di questa pianta (Lee, 2007).

Non è noto se la pianta fosse conosciuta dai «padri della botanica» Teofrasto e Dioscoride (Pulteney e Watson, 1757, p. 63). Spesso *Atropa belladonna* veniva confusa con la mandragora, anch’essa appartenente alla famiglia delle *Solanaceae* (Pulteney e Watson, 1757; Lee, 2007); è probabile che Dioscoride l’avesse identificata e classificata, ma Mattioli (citato in Pulteney e Watson, 1757) era convinto che gli autori greci non la conoscessero.

Quel che è certo è che, nel corso dei secoli, i nomi popolari e scientifici che la pianta ha di volta in volta acquisito, hanno sempre sottolineato il suo carattere tossico e velenoso (Pulteney e Watson, 1757). Ecco allora che in Italia era nota anche come “morella furiosa”; in Germania “*Toll-Kirsche*”, che significa «ciliegia della pazzia» e in Inghilterra “*Deadly Nightshade*”, ovvero «mortale ombra della notte» (Cattabiani, 1998, p. 530; Mazzarello, 2013, p. 44).

Atropa belladonna L. era anche associata a Ecate, divinità greca, signora della notte, dei fantasmi notturni, dea della magia e della stregoneria (Holzman, 1998) e al culto di Dioniso nell’antica Grecia (Lee, 2007). Gli adoratori di quest’ultimo preparavano una “pozione magica” in cui la belladonna, l’edera e altre droghe venivano mescolate con il vino. Coloro che partecipavano a questi rituali, prendevano questo decotto ed entravano in uno stato di trance in cui danzavano e commettevano atti osceni (Lee, 2007). A tal proposito, in epoca medievale, in Francia, l’espressione “*belle-femme*” era usata per indicare le streghe che utilizzavano la belladonna e altre droghe per la preparazione di unguenti rituali (Cattabiani, 1998; Lee, 2007; Mazzarello, 2013).

Dal momento che i principi attivi di *Atropa belladonna* L., in particolare atropina e scopolamina, a dosi intermedie, provocano un’ampia varietà di sintomi tra cui sedazione, delirio, offuscamento mentale e allucinazioni, non è un caso che questa

pianta sia stata associata alla stregoneria nel tardo Medioevo (Capasso, 2011; Mazzarello, 2013). La tradizione vuole che la belladonna fosse una delle piante preferite dal demonio e per questo fosse uno degli ingredienti dei “*Pharmaka diabolica*”, gli unguenti delle streghe (Lee, 2007; Lakstygai *et al.*, 2019). Le droghe presenti in queste “pomate degli stregoni” o “unguenti volanti delle streghe” comprendevano: belladonna, giusquiamo, stramonio, mandragora, cicuta e aconito, tutto miscelato con oli e grassi (Cattabiani, 1998; Lee, 2007; Mazzarello, 2013). Una volta pronto, l’impiastrico veniva strofinato con forza su tutto il corpo e come riporta il filosofo e letterato, nonché alchimista Giovanni Battista Della Porta nel suo *Magia naturalis*, del 1558 (citato in Mazzarello, 2013), queste sedicenti streghe cadevano in un sonno profondo e al risveglio raccontavano di aver vissuto un’esperienza di levitazione, i famigerati «voli notturni» verso il sabba (Cattabiani, 1998; Mazzarello, 2013). In realtà, queste esperienze surreali, altro non erano che «viaggi psichici» indotti dall’azione psicotropa delle droghe inserite in questi unguenti, i cui principi attivi venivano assorbiti attraverso la cute e le mucose (Cattabiani, 1998; Holzman, 1998; Mazzarello, 2013).

A dosi elevate *Atropa belladonna* L. può portare alla morte, ecco perché la pianta è stata a lungo utilizzata per scopi omicidi (Lee, 2007). Storie di avvelenamenti e assassini si succedono dai tempi dell’Impero romano, quando gli arcieri intingevano la punta delle frecce su una pasta velenosa a base di belladonna, ai giorni nostri (Maurya *et al.*, 2020). Lo storico scozzese Buchanan riporta, nel suo *Rerum Scotticarum historia* del 1582 (citato in Pulteney, 1757; Grieve, 2022), il racconto secondo cui nel regno di Duncan I, i soldati scozzesi guidati da Macbeth avvelenarono l’esercito invasore danese contaminando le loro scorte di liquore con il succo delle bacche di belladonna. I danesi bevvero, caddero in un sonno profondo e gli scozzesi ne approfittarono per ucciderli (Pulteney, 1757; Grieve, 2022). Lo stesso episodio fu ripreso anche nella tragedia *Macbeth* di William Shakespeare (Maurya *et al.*, 2020). Nel corso della storia, si sono succeduti anche molti casi di avvelenamenti accidentali, soprattutto nei bambini, che sono attratti dalle bacche nere lucenti di questa pianta e li scambiano per frutti di bosco (Pulteney, 1757; Lee, 2007). Il tipico quadro clinico che si instaura in caso di avvelenamento con *Atropa belladonna* è ben riassunto da una vecchia filastrocca inglese:

caldo come una lepre (febbre), cieco come un pipistrello (midriasi e paralisi dell'accomodazione oculare), secco come un osso (blocco della salivazione, della lacrimazione e della sudorazione), rosso come una barbabietola (rossore del volto e del collo), matto come una gallina (allucinazioni ed eccitazione psicomotoria). (Mazzarello, 2013, p.51).

Si è detto che già i Greci nel periodo omerico, circa 1000 a.C., conoscevano le proprietà velenose della belladonna, ed è proprio in questa epoca che era in uso il termine φάρμακον, ossia “*farmacon*” che assume il significato sia di veleno che di medicamento (Holzman, 1998; Capasso *et al.*, 2006). Forse fu la fatalità che portò l'uomo a comprendere che una stessa pianta poteva essere sia deleteria che utile a fini terapeutici, a seconda della dose e di altri fattori (Pulteney, 1757; Capasso *et al.*, 2006). Quest'ultimo concetto è stato determinante nel momento in cui si è tentato di alleviare il dolore chirurgico. Infatti molte piante appartenenti alla famiglia delle *Solanaceae*, tra cui *Atropa belladonna*, furono utilizzate già a partire dal I secolo d.C. da Dioscoride, che nel suo *De materia medica* (citato in Pioreschi, 2003) descriveva la preparazione di pozioni e decotti finalizzati a produrre insensibilità. Nel Medioevo si preparava la cosiddetta “*spongia somnifera*”, ossia la “spugna soporifera”, utile durante gli interventi chirurgici come ipnotico, per provocare sonnolenza e quindi non sentire dolore (Pioreschi, 2003). Le ricette della spugna variano, ma in linea di massima le droghe utilizzate erano: oppio, mandragora, giusquiamo, cicuta e belladonna. La spugna veniva immersa nei succhi di queste piante e droghe, poi lasciata asciugare al sole e al bisogno veniva messa in acqua calda e poi posta sotto le narici del paziente da operare (Pioreschi, 2003; Olimat, 2021).

A partire dal XVI e XVII secolo, *Atropa belladonna* L. e altre piante della famiglia delle *Solanaceae* hanno cominciato a essere utilizzate da erboristi e speziali per i loro effetti terapeutici (Lee, 2007; Lakstygai *et al.*, 2019). Ecco allora che Mattioli, che conosceva bene questa pianta, la adoperava, dosandola attentamente, in caso di infiammazione dei visceri o per uso esterno per curare l'erisipela, l'herpes zoster (fuoco di sant'Antonio) e altri disturbi infiammatori della cute (Pulteney, 1757). Nello stesso periodo l'erudito e naturalista svizzero Konrad von Gesner (citato in Pulteney, 1757) utilizzò, con successo, uno sciroppo preparato con le bacche di belladonna nei casi di dissenteria. Le foglie furono utilizzate, sotto forma di cataplasma, per curare i tumori, specialmente il cancro al seno (Pulteney,

1757). Richard Pulteney (1757), nella sua breve storia botanica e medica sulla belladonna, riporta un caso del 1745, in cui una donna di 34 anni guarì dal cancro al seno, dopo essersi sottoposta ad un trattamento con «infuso in acqua di foglie di belladonna» (Pulteney, 1757, p. 77). Il medico scozzese Andrew Duncan la incluse nel suo “Dispensario di Edimburgo” (*The Edinburgh New Dispensatory*) del 1803 (citato in Lee, 2007), dove afferma che *Atropa belladonna* può essere usata, rispettando la dose terapeutica, per diverse malattie febbrili come la peste e in malattie nervose come paralisi, apoplessia, epilessia, tosse convulsa, idrofobia, malinconia e mania. Inoltre riporta l’uso della pianta per dilatare la pupilla per consentire una più facile rimozione delle cataratte (Lee, 2007).

La pianta fu anche utilizzata per combattere l’eccessiva sudorazione dei tisici, l’incontinenza urinaria, la scialorrea, le coliche saturnine da intossicazione da piombo, crampi addominali e uterini, l’asma bronchiale (Mazzarello, 2013).

Finché, nel 1832, il farmacista tedesco Heinrich Friedrich Georg Mein isolò l’atropina dalle radici di *Atropa belladonna* L., aprendo la strada all’uso dei farmaci di sintesi, che andarono gradualmente a sostituire le droghe vegetali (Lee, 2007; Behcet, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019).

La «memoria della medicina popolare» si rivelò, però, nuovamente necessaria quando nel primo ventennio del 1900 si affacciò nel continente europeo, e si diffuse poi in tutto il mondo, una malattia misteriosa che venne chiamata “encefalite letargica” (Ivancheva e Stantcheva, 2000). In quel periodo solo una terapia si rivelò efficace nel trattamento dei postumi parkinsoniani di questa malattia: la cosiddetta “cura bulgara”, ossia un decotto vinoso di radici di belladonna, messo a punto da Ivan Raev, un guaritore popolare bulgaro (Petkov, 1986; Ivancheva, Stantcheva, 2000). L’*Atropa belladonna* era utilizzata nella medicina tradizionale bulgara come rimedio per trattare la “malattia del bufalo”, una malattia animale simile all’encefalite letargica (Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2010).

Il ricercatore bulgaro di medicina popolare Tsani Ginchev, nella sua opera *Something on Bulgarian Traditional Medicine*, terzo volume di *Collection of Folklore, Science and Literature* (in bulgaro) del 1890 (citato in Petkov, 1986), parla della “vecchia erba”, detta anche in lingua bulgara *ludo bilé*, che significa “erba pazza” (Leporatti e Ivancheva, 2003; Mazzarello, 2013), ossia *Atropa belladonna*, usata

per curare coloro che rimanevano a letto per molto tempo, che dopo aver assunto la droga, opportunamente preparata in forma di decotto e dosata, prima “impazzivano”, le pupille si dilatavano e poi guarivano (Petkov, 1986; Apostolov e Ivanova, 1991). Ivan Raev, forte della sua esperienza e della consolidata tradizione nell’uso delle erbe, ebbe un successo innegabile in patria e nel resto del mondo (Apostolov e Ivanova, 1991).

Il duplice aspetto di questa pianta: benefica o dannosa, usata per scopi terapeutici o abusata per nuocere si rispecchia negli usi popolari e nelle superstizioni (Cattabiani, 1998; Mazzarello, 2013). Nelle campagne si consigliava di estirparla dall’orto, perché le radici mozzate avrebbero danneggiato le altre piante, ma allo stesso tempo i contadini dicevano che tenere un rametto fiorito di belladonna in casa avrebbe respinto gli spiriti maligni e protetto le loro famiglie e il bestiame (Cattabiani, 1998; Lee, 2007). Oltre alle superstizioni, un proverbio popolare recitava: «devi farti strofinare il corpo con la belladonna», così si diceva, maliziosamente, a chi era solito lamentarsi per ogni piccolo dolore (Cattabiani, 1998, p.531).

1.3. Droga e fitocomplesso

Ogni parte di *Atropa belladonna* L. contiene alcaloidi tropanici (Maugini *et al.*, 2006), tuttavia vengono utilizzate le foglie e le radici che ne contengono in quantità maggiore (Bruni e Nicoletti, 2003).

In particolare, il contenuto in alcaloidi delle foglie varia dallo 0,3 allo 0,6% (Maugini *et al.*, 2006) e, come riportato da Benigni *et al.* (1962), si tratta di: l-iosciamina, il più abbondante, infatti costituisce circa il 90% degli alcaloidi totali (Kuhn e Schäfer, 1938; 1939; Eder e Ruckstuhl, 1943; Gstirner e Stein, 1952); atropina o d,l-iosciamina, che si forma durante il processo di essiccazione della droga per racemizzazione della l-iosciamina; piccole quantità di scopolamina o d,l-ioscina (Eder e Ruckstuhl, 1943) e belladonnina (Hubschmann, 1858; Kraut, 1880; Rusner, 1938; Henry, 1949). Inoltre, sempre basandosi sui dati riportati da Benigni *et al.* (1962), sono stati isolati i seguenti componenti: basi volatili, in particolare piridina, N-metilpirrolina e N-metilpirrolidina (Goris e Larsonseu, 1921), tetrametildiaminobutano (Potjewijd, 1934); dei composti appartenenti al gruppo delle cu-

marine, che presentano lo scheletro dell' α -benzopirone tra cui scopoletina o β -metilesculetina, ossia 6-metossi-7-ossicumarina (Moore, 1911; Reppel, 1954); colina (Paris e Moyse-Mignon, 1956); enzimi del tipo fosfatasi (Courtois, 1951) e oppolifenol-ossidasi (Decock, 1948; 1954); ossalato di calcio (Philipsborn, 1952; 1954). Inoltre nella droga sono presenti anche flavonoidi come kaempferolo e quercetina, oltre a flavoni glucosidici e pseudotannini come l'acido clorogenico (Capasso, 2011).

Per quanto riguarda le radici di *Atropa belladonna* L., esse possono contenere fino all'1% di alcaloidi tropanici (Capasso, 2011) che, sempre secondo quanto riportato da Benigni *et al.* (1962), comprendono: l-iosciamina, anche qui l'alcaloide principale, circa il 90% degli alcaloidi totali (Gstirner e Stein, 1952); il suo racemo atropina; piccole quantità di scopolamina o d,l-ioscina, circa 1/20 di atropina/iosciamina, anch'essa soggetta a racemizzazione, ma la forma attiva è l-ioscina (Bruni e Nicoletti, 2003); belladonnina (Küssner, 1938); apoatropina o atropamina (Hesse, 1893); cuscoigrina (Reinouts Van Haga, 1954); ellaradina, alcaloide attivo presente in tracce (Steinegger e Phokas, 1956); inoltre derivati quali tropina, scopina e scopolina, un glicoside ottenuto dalla scopolamina (Bruni e Nicoletti, 2003), presenti in diverse fasi di crescita della pianta (Romeike, 1953); noriosciamina e noratropina, ossia derivati demetilati dei corrispondenti alcaloidi (Bruni e Nicoletti, 2003). Altri componenti rinvenuti nelle radici sono: β -metilesculetina, ossia scopoletina (Moore, 1911; Reppel, 1954); basi volatili appartenenti al gruppo pirrol-piridinico (Kuhn e Schäfer, 1938; 1939) ed enzimi (Gerber, 1909).

Studi condotti dal professor Nannizzi e riportati nel testo del professor Panegrossi (1940) hanno evidenziato che il rizoma contiene gli stessi alcaloidi presenti nelle radici, ma in quantità minore, vale a dire valori che oscillano tra lo 0,32% e lo 0,52% degli alcaloidi totali, a seconda della provenienza della droga.

Secondo la FU, la droga è costituita dalle foglie essiccate, a volte accompagnate da fiori e frutti di *Atropa belladonna* L., di cui viene riportata la monografia, *Bel-ladonnae folia* (Bruni e Nicoletti, 2003).

Il titolo degli alcaloidi totali, espressi come iosciamina e calcolati con riferimento alla droga essiccata, deve essere superiore o uguale allo 0,30% (Bruni e Nicoletti, 2003). Le foglie devono provenire da piante di circa tre anni, raccolte tra la fine di

giugno e luglio. Il processo di essiccazione deve essere tempestivo per evitare il deterioramento delle foglie. Di solito, le foglie vengono essiccate in strati sottili, partendo da una temperatura di 30-35°C, che poi viene aumentata a 60°C e poi nuovamente diminuita (Capasso, 2011).

I saggi effettuati sulla droga comprendono: cromatografia su strato sottile (TLC), elementi estranei, ceneri e titolo di alcaloidi (Bruni e Nicoletti, 2003).

Gli alcaloidi vengono identificati tramite diverse tecniche cromatografiche come la TLC (cromatografia su strato sottile), la cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC), quest'ultima associata alla spettrometria di massa (HPLC-MS) e la gascromatografia-spettrometria di massa (GC -SM) (Maurya *et al.*, 2020).

Benigni *et al.* (1962) riferiscono diversi studi che mettono in luce come il contenuto in alcaloidi di *Atropa belladonna* L. può essere influenzato da diversi fattori. Per esempio sono state rilevate differenze nel titolo di alcaloidi tra piante spontanee provenienti da zone diverse (Daleff, Stojanoff, Awramowa, Deltscheff e Drenowska, 1956). Invece piante coltivate e spontanee risultano qualitativamente uguali, ma dal punto di vista quantitativo, il titolo appare maggiore per le piante coltivate (Siesto, 1957). Ancora, le foglie giovani e poste nella parte media e superiore del fusto, risultano essere più ricche di alcaloidi rispetto alle foglie vecchie; così come le radici sottili contengono importanti quantità di alcaloidi (*Oxford Medicinal Plants Scheme*, 1942; Manske e Holmes, 1950; Brewer e Hiner, 1950; Daleff, Stojanoff, Awramowa, Deltscheff e Drenowska, 1956).

Altri elementi che favoriscono una buona resa in termini di principi attivi sono: la posizione, infatti, piante che crescono in un luogo soleggiato presentano un contenuto maggiore di alcaloidi; il tipo di terreno, difatti i più adatti sono quelli permeabili, gessosi, argilloso-arenosi, magnesiaci (San Martin, 1950) e la concimazione (Boisio, 1947; Brewer e Hiner, 1950; Gstirner, 1950). Anche le diverse fasi di crescita della pianta possono influenzare la produzione di alcaloidi, essendo maggiore il titolo in primavera, in particolare in corrispondenza della formazione dei boccioli fiorali, segue un periodo in cui il contenuto di principi attivi è altalenante, per poi diminuire durante la maturazione dei frutti (Kuhn e Schäfer, 1938-1939; Daleff, Stojanoff, Awramowa, Deltscheff e Drenowska, 1956).

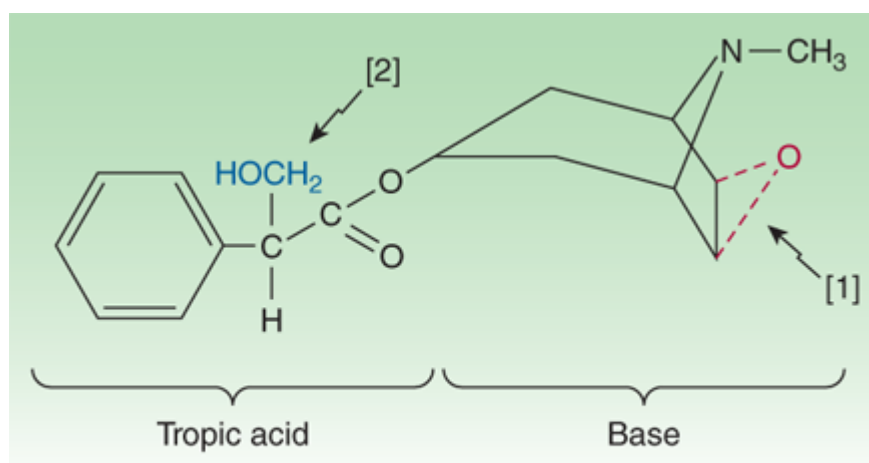
Facendo ancora una volta riferimento al testo del professor Panegrossi (1940), che

riporta i risultati degli studi condotti dal professor Nannizzi sull'*Atropa belladonna*, si apprende che la quantità di alcaloidi nelle radici e nel rizoma è maggiore nelle piante di due o tre anni di età; altri elementi di variabilità sono rappresentati dai metodi di lavorazione e conservazione della droga.

1.4. Chimica e biosintesi degli alcaloidi tropanici

La classe chimica degli alcaloidi ha la caratteristica di provocare importanti effetti farmacologici sull'uomo e sugli animali, anche a basse dosi (Bruni e Nicoletti, 2003); ne consegue che gli alcaloidi tropanici contenuti in molte specie della famiglia delle *Solanaceae*, tra cui *Atropa belladonna* L., sono molto studiati e impiegati a scopo terapeutico.

Da un punto di vista chimico, gli alcaloidi tropanici sono caratterizzati dal nucleo biciclico del tropano formato dalla fusione di un anello piperidinico e uno pirrolidinico uniti da un ponte aminico centrale. Il derivato del tropano con un gruppo ossidrilico in posizione 3 prende il nome di tropanolo o tropina. Quest'ultimo composto esterificato con l'acido tropico dà origine alla struttura di base degli alcaloidi tropanici (Bruni e Nicoletti, 2003; Capasso, 2011).



Source: Bertram G. Katzung, Todd W. Vanderah:
Basic & Clinical Pharmacology, Fifteenth Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Figura 1.2. La struttura chimica dell'atropina, senza l'ossigeno (in rosso nell'immagine, segnalato dalla freccia 1) e della scopolamina, che invece presenta l'atomo di ossigeno. (Vanderah e Pappano, 2021)

Gli alcaloidi tropanici di *Atropa belladonna* L. vengono sintetizzati nelle radici, poi vengono trasportati attraverso i vasi, ossia lo xilema, alle foglie per essere immagazzinati nel succo del vacuolo sotto forma di sali (Bruni e Nicoletti, 2003; Capasso, 2011; Bedewitz *et al.*, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Maurya *et al.* 2020).

Le molecole di partenza per la biosintesi degli alcaloidi tropanici della belladonna sono gli aminoacidi l-ornitina e l-arginina per la formazione del nucleo biciclico del tropano e la l-fenilalanina per costituire l'acido tropico (Bruni e Nicoletti, 2003; Capasso, 2011; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Lakstygala *et al.*, 2019). I passaggi biosintetici principali per la sintesi di iosciamina, l'alcaloide più abbondante della pianta in esame, scopolamina e atropina (Fig. 1.3) vedono la decarbossilazione enzimatica dell'aminoacido l-ornitina per la formazione della poliammina putrescina; se invece la molecola di partenza è l-arginina ha luogo una reazione in più fasi per giungere sempre allo stesso prodotto finale, ossia putrescina (Bedewitz *et al.*, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Lakstygala *et al.*, 2019). Quest'ultima molecola subisce una serie di reazioni catalizzate da enzimi tra cui una metilazione con formazione di N-metilputrescina, una deaminazione ossidativa e una ciclizzazione spontanea che porta alla formazione di un precursore reattivo dell'anello tropanico, il catione N-metilpirrolinio, che viene convertito in tropinone da una sequenza di reazioni enzimatiche (Bedewitz *et al.*, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Lakstygala *et al.*, 2019; Maurya *et al.* 2020).

Il tropinone, che rappresenta il primo intermedio dotato di anello tropanico, viene ridotto dall'enzima tropinone reduttasi II in pseudotropina che porta alla sintesi delle calistegine, che sono degli alcaloidi polioidrossilati, recentemente isolati in diverse specie tra cui *Atropa belladonna* e dotati di attività inibitoria degli enzimi glicosidasi (Bedewitz *et al.*, 2014; Lakstygala *et al.*, 2019; Maurya *et al.*, 2020). Mentre l'enzima tropinone reduttasi I riduce il tropinone a tropina, questa viene condensata con acido fenilattico, che a sua volta deriva dall'aminoacido l-fenilalanina, per formare littorina, un precursore cruciale per la sintesi di iosciamina e altri alcaloidi tropanici (Bedewitz *et al.*, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Lakstygala *et al.*, 2019). Infatti la littorina va incontro ad un riarrangiamento enzimatico con formazione di iosciamina aldeide che per opera di un alcol deidrogeno-

nasi viene convertita in iosciamina (Dewick, 2009; Bedewitz *et al.*, 2014). Poi l'enzima iosciamina 6 β -idrossilasi catalizza una reazione in due fasi che porta alla formazione di scopolamina (Fig. 1.2), la cui porzione tropanica è rappresentata dalla scopina, che si differenzia dalla tropina per la presenza di un gruppo epossidico nei carboni 6 e 7 dell'anello tropanico (Bruni e Nicoletti, 2003; Renner *et al.*, 2005; Bedewitz *et al.*, 2014; Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019; Lakstygai *et al.*, 2019; Maurya *et al.* 2020).

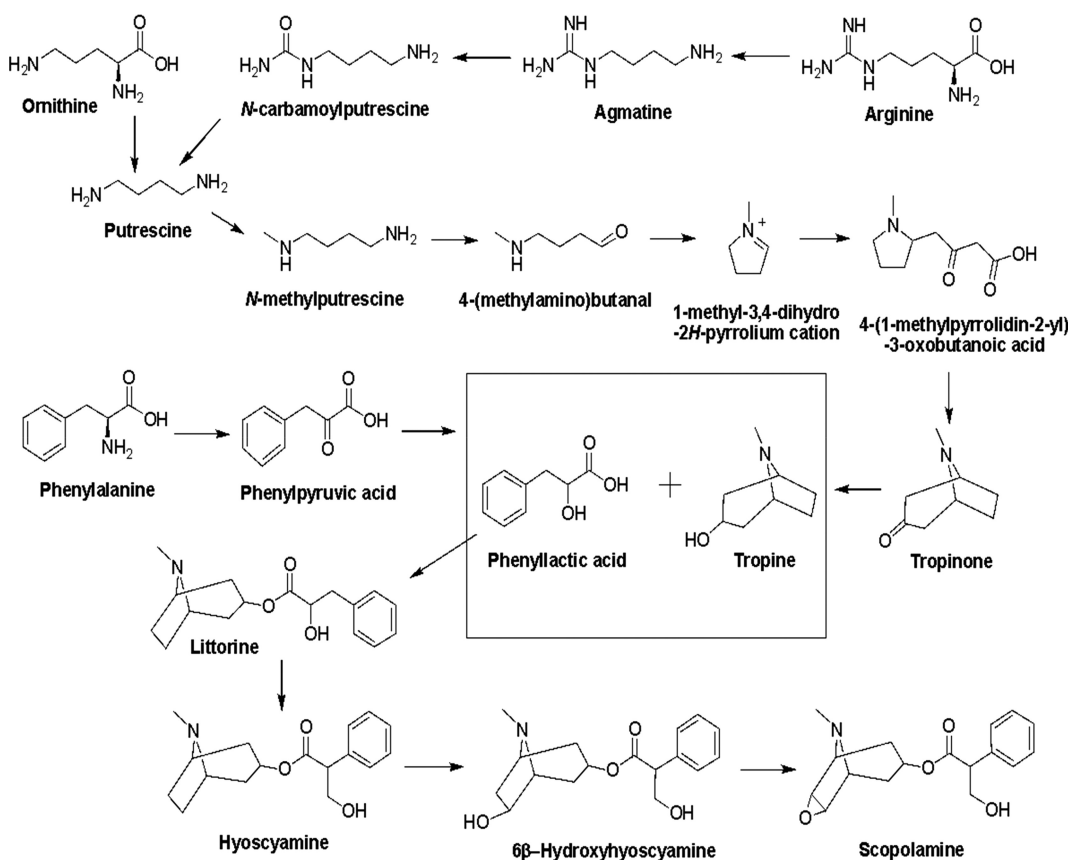


Figura 1.3. Biosintesi degli alcaloidi tropanici di *Atropa belladonna* L.

(Lakstygai *et al.*, 2019)

Come già accennato, l'essiccazione della droga o procedimenti di estrazione portano alla racemizzazione di l-iosciamina, con formazione di atropina, ossia d,l-iosciamina. Infatti l'acido tropico contiene un atomo di carbonio asimmetrico, ovvero un centro chirale, quindi è otticamente attivo e presenta due enantiomeri con configurazione d e l (Bruni e Nicoletti, 2003; Morelli *et al.*, 2005; Renner *et al.*, 2005; Capasso *et al.*, 2006; Capasso, 2011). Anche la scopolamina, chiamata an-

che ioscina, è presente nelle due configurazioni d e l (Eger, 1962; Renner *et al.*, 2005; Capasso, 2011). È bene precisare che solo la configurazione l è dotata di attività biologica, di conseguenza d-ioscina presenta poca o nessuna attività e l'atropina, che è una miscela racemica di d e l iosciamina presenta un'attività farmacologica dimezzata rispetto al suo isomero l (Eger, 1962; Morelli *et al.*, 2005; Capasso *et al.*, 2006; Capasso, 2011).

Iosciamina, atropina e scopolamina sono ammine terziarie con struttura simile all'acetilcolina, caratteristica fondamentale per la loro attività biologica. Anche il gruppo ossidrilico (OH) libero presente nell'acido tropico si è rivelato essenziale per l'attività di questi alcaloidi in determinate terminazioni nervose (Eger, 1962; Morelli *et al.*, 2005; Hillier, 2007; Tullberg, 2007; Brown *et al.*, 2017). La struttura chimica di queste molecole è, perciò, strettamente correlata con la loro attività biologica.

1.5. Farmacologia e impiego terapeutico

Atropina, iosciamina e scopolamina, ossia i principali alcaloidi tropanici di *Atropa belladonna* L., si comportano come antagonisti competitivi e non selettivi del recettore muscarinico dell'acetilcolina (mAChR), agendo sia sul sistema nervoso centrale (SNC) che periferico (Kohnen-Johannsen e Kayser, 2019).

I recettori muscarinici sono recettori accoppiati alle proteine G, detti anche recettori metabotropici o 7M perché costituiti da un singolo filamento aminoacidico che attraversa sette volte la membrana plasmatica. Il legame del neurotrasmettitore acetilcolina (ACh) al recettore provoca l'attivazione della proteina G, che promuove la trasduzione del segnale all'interno della cellula (Dorigo, 2006; Novellino *et al.*, 2017).

Gli alcaloidi della belladonna sono antagonisti competitivi verso tutti i sottotipi di recettori muscarinici: M₁, M₂, M₃, M₄ e M₅ (Novellino *et al.*, 2017; Maurya *et al.*, 2020). I recettori M₁, M₃ e M₅ sono legati a una particolare famiglia di proteine G dette G_q che promuovono l'attivazione dell'enzima fosfolipasi C, il quale catalizza la produzione dei secondi messaggeri diacilglicerolo e inositolo 1,4,5-trifosfato o IP₃ che innescano una cascata di reazioni intracellulari tra cui la mobilitazione di Ca²⁺ all'interno della cellula che, a sua volta, media una serie di risposte. Mentre i

recettori M_2 e M_4 sono accoppiati a una proteina G_i che provoca l'inibizione dell'adenilato ciclasi, enzima deputato alla sintesi di AMPc (adenosina monofosfato ciclico) che si comporta da secondo messaggero attivando specifici canali ionici. La diminuzione di AMPc ha come conseguenza l'inibizione delle membrane eccitabili in seguito a iperpolarizzazione (Nelson e Cox, 2003; Dorigo, 2006; Stanfield e Germann, 2009; Brown *et al.*, 2017; Novellino *et al.*, 2017).

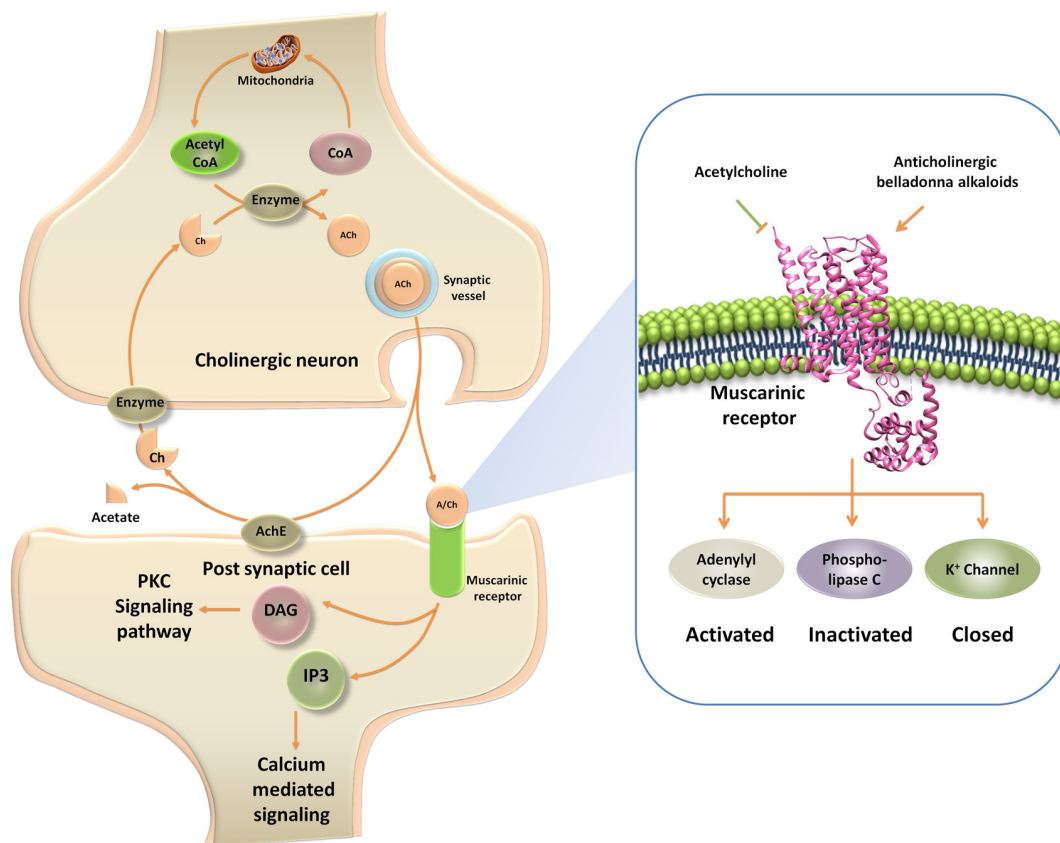


Figura 1.4. Meccanismo d'azione degli alcaloidi della belladonna.

(Maurya *et al.*, 2020)

I cinque sottotipi di recettori muscarinici dell'ACh sono così distribuiti: i recettori M_1 modulano risposte eccitatorie nel SNC e periferico, dove, in quest'ultimo, regolano la secrezione gastrica e salivare; i recettori M_2 provocano risposte inibitorie a livello cardiaco; i recettori M_3 promuovono la contrazione della muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, urinario e dei muscoli bronchiali, la vasodilatazione dei vasi sanguigni, la secrezione delle ghiandole salivari, gastriche ed endocrine e a livello oculare la contrazione del muscolo sfintere pupillare che causa

miosi, ovvero il restringimento della pupilla e del muscolo ciliare del bulbo oculare, ossia l'accomodazione visiva che consente all'occhio la visione a distanze diverse; i recettori M_4 e M_5 si trovano nel SNC e regolano funzioni quali l'apprendimento, la memoria, l'attenzione, l'analgesia, il controllo motorio (Brown *et al.*, 2017; Novellino *et al.*, 2017; Maurya *et al.* 2020).

I recettori muscarinici dell'acetilcolina sono, dunque, distribuiti nella maggior parte delle sinapsi colinergiche del SNC, in particolare nell'ipotalamo, nella corteccia e nel talamo e negli organi effettori innervati dai neuroni postgangliari del sistema nervoso parasimpatico che comprendono il cuore, la muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, dell'occhio, del tratto respiratorio, del tratto genito-urinario, le ghiandole salivari e gastriche. I recettori muscarinici sono presenti anche nelle ghiandole sudoripare innervate dai nervi simpatici postgangliari; nei gangli autonomi e sulle cellule endoteliali vascolari (Pasqualino e Panattoni, 2002; Stanfield e Germann, 2009; Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

Gli antagonisti muscarinici dell'ACh, tra cui iosciamina, atropina e scopolamina sono noti anche con il termine “parasimpaticolitici” in quanto inibiscono le funzioni parasimpatiche (Capasso, 2011; Vanderah e Pappano, 2021).

Gli effetti farmacologici che si verificano in seguito al blocco dei recettori muscarinici da parte degli alcaloidi tropanici della belladonna sono dose-dipendenti, infatti le ghiandole salivari, bronchiali e sudoripare sono più sensibili all'azione antimuscarinica di atropina, iosciamina e scopolamina e già piccole dosi di questi alcaloidi ne deprimono la secrezione. Dosi maggiori provocano dilatazione della pupilla (midriasi); inibizione dell'accomodazione del cristallino alla visione da vicino, che diviene quindi offuscata; aumento della frequenza cardiaca dovuto al blocco degli effetti vagali. Dosi ancora maggiori provocano difficoltà nella minzione e ridotta peristalsi intestinale a causa dell'antagonismo esercitato sul controllo parasimpatico della vescica urinaria e del tratto gastrointestinale. Un ulteriore aumento della dose causa inibizione della motilità, ma soprattutto della secrezione gastrica (Bruni e Nicoletti, 2003; Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

Questa differente sensibilità ai principi attivi della belladonna in siti diversi può dipendere da meccanismi di regolazione del sistema parasimpatico, e non da una diversa affinità degli alcaloidi tropanici per i mAChR in questi distretti, perché

essi non presentano selettività verso i cinque sottotipi recettoriali (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021). Pertanto, il dosaggio degli alcaloidi della belladonna è fondamentale per evitare effetti tossici e sfruttarne l'attività terapeutica (Bruni e Nicoletti, 2003):

- a livello di SNC, dove l'atropina, a dosi terapeutiche, causa una lieve stimolazione dei centri midollari parasimpatici. Mentre dosi tossiche provocano eccitazione, agitazione, allucinazioni che possono sfociare nella depressione e nel coma. Invece la scopolamina ha effetti centrali importanti, provocando sonnolenza e amnesia già a dosi terapeutiche (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021). Per questo motivo è stata sfruttata, all'inizio del XX secolo, per evocare il cosiddetto “sonno crepuscolare”, o in inglese “*twilight sleep*”, un particolare tipo di anestesia, utilizzata durante il parto, che prevedeva l'associazione di scopolamina e morfina per alleviare i dolori del travaglio e permettere alla partoriente di essere vigile. Tecnica in seguito abbandonata per gli effetti collaterali che comprendevano delirio e allucinazioni (Carter, 1996; Novellino *et al.*, 2017; Lakstygal *et al.*, 2019). L'attività centrale più marcata della scopolamina è forse dovuta alla sua maggiore permeabilità attraverso la barriera ematoencefalica, conseguenza del suo debole carattere basico e della sua buona liposolubilità (Renner *et al.*, 2005; Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018). La scopolamina è anche utilizzata nella profilassi della cinetosi (mal d'auto, di mare, ecc.) perché riduce le secrezioni gastrointestinali, salivari e sudoripare, oltre a bloccare le vie neurali che collegano il vestibolo dell'orecchio interno con il centro emetico del tronco dell'encefalo (Brown *et al.*, 2017; Maurya *et al.* 2020; Vanderah e Pappano, 2021). La scopolamina si è dimostrata efficace nel ridurre, in modo rapido, i sintomi della depressione, che tra le sue cause scatenanti vede un'eccessiva attività del sistema colinergico nel SNC (Lakstygal *et al.*, 2019; Maurya *et al.* 2020).
- A livello oculare, atropina e scopolamina bloccano il muscolo costrittore pupillare, provocando midriasi. Inoltre inibiscono la contrazione del muscolo ciliare, paralizzando l'accomodazione, quindi l'occhio non è in grado di mettere a fuoco gli oggetti vicini, fenomeno che prende il nome di cicloplegia (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021). Anche in questo caso la scopolamina

esercita un effetto maggiore (Domino e Corssen, 1967; Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018). Inoltre gli alcaloidi tropanici sono responsabili della riduzione della secrezione lacrimale. La midriasi è sfruttata in oftalmologia perché facilita l'esame della retina. Tuttavia, l'atropina usata sotto forma di collirio ha effetti di lunga durata, addirittura 7-12 giorni, per cui è solitamente usata come midriatico terapeutico, piuttosto che nella pratica oftalmologica. È controindicata in caso di glaucoma ad angolo stretto (Bruni e Nicoletti, 2003; Behcet, 2014; Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

- A livello cardiovascolare, già Domino e Corssen nel loro articolo sugli effetti centrali e periferici degli agenti antimuscarinici (1967) avevano evidenziato che l'atropina ha un maggiore effetto sul cuore rispetto alla scopolamina. Studi più recenti (Kwakye *et al.*, 2018) hanno confermato questo aspetto. In particolare, basse dosi di atropina provocano bradicardia, ovvero rallentamento della frequenza cardiaca, dovuto al blocco dei recettori muscarinici M_1 presinaptici sulle fibre vagali postgangliari situate nel nodo senoatriale (SA) del cuore, che di solito inibiscono il rilascio di ACh (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021). Invece, dosi maggiori di atropina provocano tachicardia, mediante il blocco dei recettori M_2 sul nodo senoatriale, inibendo l'azione del nervo vago sul cuore. Questo fenomeno è sfruttato nel trattamento della bradicardia e nel trattamento iniziale dell'infarto miocardico acuto, dove si osserva bradicardia in seguito a un eccessivo tono vagale o blocco atrioventricolare. In quest'ultimo caso, l'atropina aiuta a ripristinare una frequenza cardiaca normale (Behcet, 2014; Brown *et al.*, 2017). Per quanto riguarda la circolazione, l'atropina non presenta effetti evidenti sulla pressione sanguigna, a causa di una esigua innervazione colinergica dei vasi. Tuttavia, a dosi tossiche provoca vasodilatazione, che può essere una reazione di compensazione all'aumento di temperatura causato dall'atropina in seguito all'inibizione della sudorazione (Brown *et al.*, 2017; Maugini *et al.*, 2006).
- A livello dell'apparato respiratorio gli alcaloidi della belladonna favoriscono una certa broncodilatazione e diminuzione della secrezione tracheobronchiale, in seguito al blocco del tono vagale polmonare. Atropina e scopolamina inibiscono le secrezioni di naso, bocca, faringe e bronchi. Questa azione è stata

sfruttata nella terapia preoperatoria, in quanto veniva utilizzato l'etere come agente anestetico, che provocava irritazione e aumento delle secrezioni bronchiali, oltre a episodi di laringospasmo. Inoltre gli antagonisti muscarinici sono impiegati nella rinorrea allergica o da raffreddore. Questi alcaloidi sono anche utili nella terapia della broncopneumopatia cronica ostruttiva (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

- a livello del tratto gastrointestinale atropina, iosciamina e scopolamina riducono la motilità di stomaco, duodeno, digiuno, ileo e colon attraverso una riduzione del tono e della frequenza delle contrazioni peristaltiche. Tuttavia, sono necessarie forti dosi di questi alcaloidi per determinare il blocco totale della motilità, in quanto il sistema nervoso enterico è in grado di controllare la motilità a prescindere dal sistema nervoso parasimpatico. Allo stesso modo, questi alcaloidi agiscono solo parzialmente sulla secrezione acida, ecco perché sono poco utilizzati nel trattamento dell'ulcera peptica. Gli alcaloidi della belladonna sono, invece, utili nei casi di aumento della motilità gastrointestinale e nei casi di dissenteria lieve. Atropina, iosciamina e scopolamina sono invece molto efficaci nel ridurre, e addirittura abolire, la secrezione salivare, in quanto le cellule gastriche deputate alla secrezione di mucina ed enzimi proteolitici ricevono un maggiore controllo vagale rispetto alle cellule che secernono acido. La secchezza delle fauci è un tipico effetto collaterale, ma è anche una reazione sfruttata nei casi di eccessiva salivazione indotta da farmaci o in seguito all'avvelenamento da metalli pesanti e nel morbo di Parkinson (Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).
- A livello del tratto genito-urinario, l'atropina e gli altri alcaloidi tropanici rallentano lo svuotamento attraverso il rilassamento della muscolatura liscia degli ureteri e della vescica. Questa attività è utile nel trattamento dell'incontinenza urinaria (Vanderah e Pappano, 2021).
- A livello delle ghiandole sudoripare, gli alcaloidi tropanici sono in grado di bloccare i recettori muscarinici posti su tali ghiandole, che ricevono innervazione colinergica simpatica. Il risultato è la soppressione della sudorazione termoregolatrice, pelle calda e secca (Brown *et al.*, 2017).

Gli alcaloidi della belladonna hanno rappresentato la prima forma di terapia per

alleviare i sintomi del morbo di Parkinson, poi sostituiti da analoghi sintetici per tenere sotto controllo gli effetti avversi. Gli antagonisti del recettore muscarinico si sono rivelati utili nelle prime fasi della malattia per ridurre sintomi quali il tremore e la scialorrea, ossia l'eccessiva salivazione. In effetti, il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa causata dalla distruzione dei neuroni dopaminergici localizzati nella *substantia nigra* del mesencefalo, con conseguente squilibrio tra la trasmissione colinergica muscarinica e la neurotrasmissione dopaminergica striatale (Brown *et al.*, 2017; Novellino *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021). L'atropina è anche un antidoto in caso di avvelenamento da insetticidi organofosforici che sono degli inibitori dell'acetilcolinesterasi, l'enzima responsabile della demolizione dell'ACh (Capasso, 2011; Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018).

Recenti studi (Kumar *et al.*, 2020) hanno dimostrato l'efficacia antivirale contro il virus dell'encefalite giapponese di un estratto etanologico, ossia una tintura, di belladonna. Il fatto che atropina e scopolamina siano in grado di attraversare la barriera ematoencefalica è fondamentale per il trattamento di questa patologia. L'analisi dell'estratto di belladonna utilizzato per l'esperimento, ha rivelato la presenza di composti in traccia, oltre alle già citate atropina e scopolamina, che si ritiene abbiano svolto un ruolo sinergico nei meccanismi antivirali (Kumar *et al.*, 2020).

In effetti, la stessa "cura bulgara", usata contro i sintomi del parkinsonismo postencefalitico, consisteva in un decotto vinoso di radici di belladonna e il suo successo fu attribuito proprio ad una presunta sinergia tra i vari componenti attivi presenti nella pianta. Si è visto, infatti, che le foglie e le radici di *Atropa belladonna* contengono anche altri composti oltre agli alcaloidi, che possono sinergizzare, o al contrario antagonizzare l'azione di questi ultimi. È il caso dei flavonoidi, rappresentati da quercetina e kaempferolo, che sono in grado di sinergizzare l'azione spasmolitica degli alcaloidi; ma allo stesso tempo possono antagonizzare l'azione degli alcaloidi sulla vescica. Inoltre, l'acido clorogenico, che viene classificato tra gli pseudotannini, può antagonizzare gli effetti degli alcaloidi a livello del SNC, ma ne sinergizza l'attività antistaminica (Capasso, 2011).

Questo aspetto è stato messo in luce anche nello studio del 1988 di Mazzanti *et al.* (citato in Bettermann *et al.*, 2001) dove vengono messi a confronto gli effetti anti-

colinergici di una tintura di *Atropa belladonna* con l'atropina. I risultati di questo studio suggeriscono la presenza di composti non identificati che contribuiscono ad accrescere l'efficacia dell'estratto rispetto ai principi attivi isolati (Bettermann *et al.*, 2001).

Per quanto riguarda la farmacocinetica, atropina, iosciamina e scopolamina vengono facilmente assorbite dalle mucose del tratto gastrointestinale e dalle membrane congiuntivali. L'assorbimento cutaneo è limitato, a meno che non vengano applicati con veicolo adatto, come nel caso dei cerotti transdermici a base di scopolamina per prevenire la cinetosi (Bruni e Nicoletti, 2003; Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018; Maurya *et al.* 2020; Vanderah e Pappano, 2021).

L'atropina e gli altri alcaloidi tropanici della belladonna vengono rapidamente distribuiti attraverso il circolo sanguigno. In particolare, la scopolamina viene rapidamente distribuita nel SNC (Bruni e Nicoletti, 2003; Brown *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

L'emivita di eliminazione è di 2-4 ore e circa il 50% di atropina viene escreto immodificato nelle urine, il resto appare come prodotti di idrolisi e coniugazione. L'effetto parasimpatico diminuisce rapidamente in tutti gli organi, tranne l'occhio dove può perdurare per più di 72 ore. Nel caso della scopolamina, solo il 3% viene escreto immodificato nelle urine, questo fatto suggerisce che abbia luogo un metabolismo di primo passaggio, in seguito alla somministrazione orale di scopolamina. La biodisponibilità della scopolamina per via orale è, quindi, limitata (Renner *et al.*, 2005; Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018; Maurya *et al.* 2020; Vanderah e Pappano, 2021). La iosciamina, a sua volta, presenta scarsa biodisponibilità, intorno al 43%, e come atropina e scopolamina viene rapidamente distribuita in tutto il corpo. Grazie al basso peso molecolare e alla loro lipofilia, atropina, scopolamina e iosciamina attraversano la barriera ematoencefalica e la placenta. Inoltre, tracce di iosciamina si ritrovano nel latte materno (Hillier, 2007; Lakstygal *et al.*, 2019; Maurya *et al.* 2020).

Dosi di atropina, scopolamina e iosciamina superiori a 1,5 mg provocano effetti tossici, che hanno luogo entro 30-60 minuti dall'ingestione di *A. belladonna*. La sindrome da avvelenamento che si manifesta con midriasi, secchezza del cavo orale, tachicardia, pelle calda e arrossata, piresia, agitazione e delirio può protrar-

si per 24-48 ore o più a causa di rallentamenti nell'assorbimento dei principi attivi della pianta, che possono verificarsi in seguito all'effetto colinergico degli alcaloidi tropanici nell'intestino (Brown *et al.*, 2017; Kwakye *et al.*, 2018; Vanderah e Pappano, 2021). La tossicità varia tra gli organismi di specie diverse. Infatti gli erbivori sono meno soggetti agli effetti tossici della pianta rispetto ai carnivori, che invece possono avvelenarsi in seguito al consumo di carne di conigli e bovini che hanno ingerito belladonna (Lee, 2007; Kwakye *et al.*, 2018).

2. La malattia

2.1. La fase acuta: l'encefalite letargica

Tra il 1916 e il 1917 Constantin von Economo, medico presso la Clinica psichiatrica di Vienna, descrisse per primo una serie di casi caratterizzati da sintomi neurologici inusuali, nessuno dei quali era coerente con qualsiasi quadro clinico allora noto (Mazzarello, 2010; 2013; Hoffman e Vilensky, 2017).

Tuttavia, von Economo osservò che, in questo singolare quadro morboso, la sonnolenza era il sintomo dominante. Perciò, la malattia prese il nome di “encefalite letargica di von Economo”, definizione che catturava l'essenza di questa patologia, dominata da sonno, letargia e torpore (Mazzarello, 2010; 2013).

Il sonno, però, non era né l'unico, né il primo sintomo della malattia, che spesso era preceduta da un breve periodo prodromico caratterizzato da cefalea, malessere, tremori, a volte febbre, vertigini e vomito (Pistacchio, 1998; Mazzarello, 2010; 2013; Hoffman e Vilensky, 2017).

La sonnolenza poteva essere accompagnata da deliri; contrazioni muscolari talvolta dolorose, ossia mioclonie; disturbi della motilità oculare e del movimento. Inoltre, la sonnolenza non era un sintomo costante, difatti alcuni pazienti lamentavano l'esatto contrario, ovvero un'insonnia ostinata con eccitamento motorio (Pistacchio, 1998; Hoffman e Vilensky, 2017).

Dunque l'encefalite letargica (EL) era una malattia polimorfa, caratterizzata da manifestazioni contraddittorie. I medici dell'epoca si trovarono di fronte a pazienti con volti inespressivi, senza mimica, simili a maschere e con sguardo assente, che all'improvviso erano scossi da movimenti esagerati che ricordavano un attacco epilettico (Mazzarello, 2010; 2013).

Casi di questo tipo furono descritti nel 1917 in Francia dal medico René Cruchet e, l'anno seguente, il batteriologo francese Netter osservò pazienti con sintomatologia riconducibile all'EL a Parigi. Nel 1918 Wilfred Harris e Arthur J. Hall, due medici inglesi, riferirono la presenza di casi con un analogo quadro clinico in Inghilterra. Nel 1919, il medico Bassoe per primo riconobbe casi di EL negli Stati Uniti (Bramwell e Miller, 1920; Pistacchio, 1998).

Il carattere oscuro e misterioso di questa nuova malattia catturò l'interesse di me-

dici, neurologi, batteriologi e altri professionisti di quel tempo che contribuirono ad arricchire la letteratura sull'argomento. Tra questi, il medico e docente di neurologia e medicina clinica presso l'Università di Edimburgo Edwin Bramwell (1920), nel suo articolo sull'encefalite letargica, chiamata anche encefalite epidemica, pubblicato nella rivista scientifica *The Lancet*, insiste sulla difficoltà di effettuare una diagnosi definitiva per i malati di EL. Bramwell (1920), infatti, afferma che molti sintomi erano comuni ad altre patologie, tanto che i primi casi di EL nel Regno Unito furono scambiati per botulismo, un'intossicazione alimentare che presenta sintomi simili alla malattia in esame. Furono riscontrate somiglianze anche con la poliomielite, ma poi si concluse che le due malattie avevano troppe differenze per poter essere collegate, tra cui la diffusione nella popolazione, infatti l'EL colpiva individui di tutte le età, ma la fascia d'età maggiormente colpita era quella tra i 20 e i 40 anni, mentre la poliomielite si registrava soprattutto nei bambini e nei giovani adulti; diversa era anche l'incidenza stagionale, con focolai di EL che si verificavano prevalentemente nei mesi invernali, tra febbraio e marzo, mentre l'incidenza della poliomielite era più alta nella tarda estate e in autunno (Hall, 1918; Bramwell e Miller, 1920; Reid *et al.*, 2001; Foley, 2009b). Inoltre, non tutti i casi presentavano la stessa sintomatologia; errori diagnostici erano, perciò, molto frequenti (Bramwell e Miller, 1920).

Nonostante queste difficoltà, Bramwell (1920) tenta di delineare un quadro clinico caratteristico, sostenendo che l'insorgenza della malattia era diversa da caso a caso, ma, in generale, i sintomi si manifestavano gradualmente nell'arco di pochi giorni o una o due settimane, anche nei casi più gravi. I primi sintomi che il medico inglese ritiene patognomonic, ovvero tipici della malattia, comprendono: sonnolenza anormale, i pazienti potevano addormentarsi mentre stavano leggendo o lavorando; diplopia, ossia il fenomeno per cui si vedono le immagini doppie; difetti visivi quali la paralisi dell'accomodazione; sensazione di stordimento; perdita del controllo emotivo; stipsi; difficoltà di minzione e gravi dolori periferici, simili a neuriti (Bramwell e Miller, 1920; Enciclopedia Treccani, 2022).

Anche il professore di medicina presso l'Università di Sheffield, Arthur J. Hall (1918), descrivendo i primi casi di encefalite epidemica nel Regno Unito, afferma che malgrado la notevole variabilità nella modalità di insorgenza della patologia,

che poteva essere improvvisa o più spesso graduale, i tre segni cardinali che consentivano di formulare una diagnosi di EL erano: la letargia; l'astenia, uno stato, quindi, di debolezza generale e la paralisi dei nervi cranici. Inoltre, Hall (1918) descrive un quadro clinico in cui il paziente è dominato da immobilità con il tipico volto simile a una maschera.

La domanda ricorrente tra i testimoni di questa epidemia che si diffuse in Europa e nel resto del mondo tra il 1916 e il 1930, assumendo i caratteri di una vera e propria pandemia, che si stima abbia colpito più di un milione di persone in tutto il mondo (Ravenholt e Foege, citato in Hoffman e Vilensky, 2017) è se si trattasse di una nuova malattia, o se si fosse già manifestata in passato in forma non epidemica (Hall, 1918; Pistacchio, 1998).

A questo proposito il neurologo americano Crookshank (citato in Pistacchio, 1998; Foley, 2009b; Hoffman e Vilensky, 2017), nel 1918, tentò di ripercorrere la storia delle epidemie con caratteristiche affini all'EL: dai "sudori inglesi" che colpirono a più riprese l'Inghilterra nel corso del XVI secolo, i cui sintomi comprendevano sudorazione profusa e maleodorante, febbre alta, cefalea e sonno; alla "nona", una malattia misteriosa caratterizzata da sonnolenza che colpì l'Italia settentrionale e l'Europa centrale tra il 1889 e il 1890, ma che seppur simile all'EL, non poteva essere associata a questa, sia perché poco documentata, sia perché i sintomi non erano completamente sovrapponibili a quelli dell'EL. Infatti i pazienti affetti da nona difficilmente si svegliavano, mentre era straordinariamente facile svegliare i malati di EL, i quali erano colpiti anche da sintomi oculari, che erano invece assenti nella nona (Pistacchio, 1998; Foley, 2009b; Hoffman e Vilensky, 2017).

Il fatto che l'encefalite letargica fosse presente quasi contemporaneamente alla pandemia di influenza spagnola del 1918/1919, ha rafforzato l'ipotesi che il virus responsabile di quest'ultima fosse anche l'agente eziologico dell'EL (Reid *et al.*, 2001; McCall *et al.*, 2008; Foley, 2009a; 2009b; 2009c).

In effetti, diversi fattori avvalorano questa tesi, ad esempio il fatto che le due malattie, oltre a essere, come già detto, quasi contemporanee, non si sono più ripresentate. Tuttavia, recenti studi hanno concluso che le due patologie non erano correlate per una serie di motivi (Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017):

- in primo luogo, i primi casi di EL erano già presenti in Europa nell'inverno 1916/1917, mentre la prima ondata di influenza pandemica si verificò in Europa nel maggio del 1918, quasi un anno dopo. Inoltre la terza ondata di influenza abbandonò il continente europeo all'inizio del 1919, prima che l'EL avesse raggiunto il suo apice in molti paesi (Foley, 2009b; Hoffman e Vilensky, 2017).
- I sintomi delle due malattie erano solo parzialmente sovrapponibili. Infatti le complicanze neurologiche secondarie all'influenza erano frequenti, ma l'EL sembrava colpire zone specifiche del cervello. Come osservò lo stesso von Economo dall'analisi dei cervelli dei pazienti affetti da EL deceduti, le lesioni comunemente riscontrate erano: a carico dei gangli della base, in particolare la *substantia nigra*, una zona di cellule pigmentate che si trova nel mesencefalo, che risultava fortemente impoverita, lesione questa tipicamente riscontrata nel morbo di Parkinson (Reid *et al.*, 2001; Mazzarello, 2010; 2013; Hoffman e Vilensky, 2017); la presenza di un processo infiammatorio con infiltrazioni linfocitarie diffuso nell'encefalo, in particolare nel mesencefalo, negli acuedotti cerebrali, nel diencefalo ventrale e a livello del quarto ventricolo (Pistacchio, 1998; Foley, 2009c; Mazzarello, 2010; 2013); la neuronofagia, ossia fenomeni di fagocitosi dei neuroni alterati (Foley, 2009c; Mazzarello, 2010; 2013); il carattere non emorragico e la predilezione per la materia grigia del cervello, caratteristica che aveva permesso un collegamento tra l'EL e la poliomielite (Reid *et al.*, 2001; Foley, 2009c).
- Pochi casi di EL erano emersi dopo un attacco di influenza (Bramwell e Miller, 1920; Reid *et al.*, 2001).
- L'andamento delle due malattie era diverso, quindi mancava anche una relazione di tipo epidemiologico. Infatti, l'influenza si è diffusa e ha raggiunto il picco molto più velocemente dell'EL, data anche la sua elevata contagiosità, che invece era molto bassa per l'EL, con pochissime prove di trasmissione tra individui (Bramwell e Miller, 1920; Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017).
- Il fatto che i sopravvissuti all'attacco acuto di EL manifestavano sequele neurologiche di tipo parkinsoniano, il cosiddetto parkinsonismo postencefalitico,

che rappresentava la fase cronica della malattia e che non era mai stato riscontrato, prima di allora, in nessun'altra epidemia influenzale, compresa l'influenza spagnola (Reid *et al.*, 2001; Foley, 2009b; 2009c).

- Recenti studi di tipo sierologico, che hanno analizzato il siero di pazienti post-encefalitici, alla ricerca di anticorpi contro il virus dell'influenza; studi che hanno messo in campo test di amplificazione genica come la reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR) per verificare la presenza di RNA virale nei campioni di tessuto cerebrale e studi di immunistoichimica che hanno utilizzato anticorpi contro il virus dell'influenza allo scopo di trovare proteine influenzali nei campioni d'archivio hanno avuto, perlopiù, esito negativo, confutando l'ipotesi di una relazione causale tra l'influenza pandemica e l'EL (Reid *et al.*, 2001; Dale *et al.*, 2004; Hoffman e Vilensky, 2017).
- Inoltre il virus dell'influenza del 1918 era incapace di riprodursi al di fuori del tratto respiratorio, non presentava dunque neurotropismo (Taubenberger *et al.*, citato in Dale *et al.*, 2004).

Tutto ciò ha portato alla conclusione che la connessione proposta tra le due malattie era una spiegazione conveniente per colmare il vuoto, il mistero intorno all'eziologia dell'EL (Foley, 2009c; Hoffman e Vilensky, 2017).

Come si è detto, l'EL non si è più ripresentata in forma epidemica, tuttavia casi sporadici, con fenotipo simile all'EL storica, si verificano ancora ai giorni nostri. Questo ha permesso a Dale *et al.* (2004) di formulare una teoria moderna sull'eziologia dell'EL. Gli autori di questo studio hanno avanzato l'ipotesi che l'EL potrebbe essere il risultato di un disturbo autoimmune post-infettivo del sistema nervoso centrale. Infatti, nel 95% dei pazienti presi in esame in questo studio è stata rilevata la presenza di autoanticorpi reattivi contro gli antigeni dei gangli della base. Questi pazienti mostravano sintomi simil-EL, quali disturbi del sonno, letargia, movimenti extrapiramidali di tipo parkinsoniano o movimenti anomali e involontari noti come discinesie oltre a disturbi neuropsichiatrici, come disturbi ossessivi-compulsivi, catatonia, mutismo, apatia e disturbi della condotta. Questo quadro clinico era riscontrabile a seguito di infezioni faringee da streptococco di gruppo A. L'ipotesi degli autori è che in seguito a infezione da streptococco di gruppo A, vengono liberati anticorpi che reagiscono con i componenti dei gangli

della base; questo spiegherebbe il quadro clinico caratterizzato da disturbi del movimento e psichiatrici (Dale *et al.*, 2004). Gli autori hanno, perciò, concluso che un fenotipo simile a quello dell'EL può avere luogo in seguito ad «autoimmunità postinfettiva con apparente vulnerabilità dei neuroni della materia grigia profonda» (Dale *et al.*, 2004, p. 32).

Le considerazioni fatte finora hanno lo scopo di mettere in luce le difficoltà diagnostiche che hanno dovuto affrontare i medici che per primi hanno avuto a che fare con questa patologia. Allo scopo di facilitare la diagnosi di EL, Constantin von Economo, che per primo la descrisse, cercò di identificare tre forme principali della malattia (Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017):

- 1) la forma sonnolento-oftalmoplegica, la più comune, era caratterizzata da una breve fase prodromica con sintomi aspecifici simil-influenzali. Il paziente era stordito, confuso e manifestava una forte sonnolenza che poteva sfociare in un sonno profondo dal quale, se stimolato, si svegliava facilmente e completamente, dimostrandosi orientato e cosciente, ma in cui ricadeva se abbandonato a se stesso. La sonnolenza poteva durare una o due settimane o più e aggravarsi fino al coma e alla morte, oppure regredire fino al recupero. Caratteristiche comuni erano le paralisi dei nervi cranici con conseguente oftalmoplegia, ossia alterazione della motilità oculare; anomalie pupillari; ptosi, cioè caduta della palpebra superiore e diplopia. Altri sintomi erano debolezza e rigidità muscolari, oltre alla, già citata, faccia inespressiva, simile a una maschera. Questa forma presentava un tasso di mortalità superiore alle altre, si aggirava infatti intorno al 50%. Tra i sopravvissuti raramente si manifestavano sequele di lungo termine (Dickman, 2001; Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017; Vocabolario Treccani, 2022).
- 2) La forma ipercinetica era caratterizzata da una fase iniziale maniaca, dove predominava uno stato d'irrequietezza, che dava luogo a contrazioni miocloniche, movimenti involontari, improvvisi, rapidi, a scatti, che ricordavano la corea, una malattia del sistema extrapiramidale (Enciclopedia Treccani, 2022); il paziente sperimentava anche vocalizzazioni e mioritmie, ovvero contrazioni ritmiche dei muscoli oculari e masticatori. A questa fase maniaca ne seguiva una caratterizzata da ipomania, in cui il paziente era dominato da uno stato d'irre-

quietezza, debolezza e stanchezza che durava giorni; inoltre i pazienti manifestavano dolore nevralgico al viso, agli arti e alla schiena, allucinazioni di tipo visivo e tattile e un'inversione del ciclo sonno-veglia. Il tasso di mortalità era del 40% circa, quindi inferiore alle altre forme di EL, ma nelle fasi iniziali la morte improvvisa era frequente, con un tasso di mortalità che superava quello della forma sonnolento-oftalmoplegica. Inoltre, raramente la guarigione era completa (Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017).

- 3) La forma amiostatico-acinetica era la meno frequente. I sintomi tipici di questa forma di EL erano la rigidità e l'assenza di movimento, senza particolare debolezza. I movimenti diventavano lenti e minimi, si assisteva al fenomeno noto come "flessibilità cerea", in cui la rigidità era superata imprimendo al malato dei movimenti passivi, come se fosse di cera. La rigidità e l'immobilità potevano protrarsi per lunghi periodi. Le emozioni dei pazienti erano appena percettibili, pur essendo intatte nella loro mente, a causa della loro faccia simile a una maschera. La mortalità di questa forma era inferiore alle altre, ma le sequele croniche molto più comuni (Dickman, 2001; Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017).

Proprio la fase cronica, caratterizzata dal cosiddetto parkinsonismo postencefalitico, permise di distinguere l'EL dalle altre malattie, rendendola un'entità nosologica distinta. Difatti, sia analizzando le diverse prove che hanno permesso di scartare l'ipotesi di un'eziologia comune per l'EL e l'influenza spagnola, sia elencando le diverse forme dell'EL, descritte da von Economo per aiutare a formulare una diagnosi, è emerso che ciò che rendeva l'EL distinguibile dalle altre malattie erano le sequele croniche di tipo parkinsoniano (Reid *et al.*, 2001; Foley, 2009b; 2009c).

D'altro canto meritano di essere menzionati gli effetti che l'EL aveva nei bambini. Si è detto che l'EL colpiva tutte le età, ma la fascia maggiormente colpita era quella tra i 20 e i 40 anni (Reid *et al.*, 2001), senza distinzione di genere (Hall, 1918), tuttavia alcuni autori (Vilensky *et al.*, 2007; Mazzarello 2010; 2013; Vyas e De Jesus, 2021) affermano che l'EL colpiva individui di ogni età, con maggiore incidenza tra i 10 e i 30/40 anni (Fig. 2.1). Nei bambini l'EL aveva tutte le caratteristiche sopra descritte, ma a rendere il quadro clinico ancora più desolante e per

questo più facilmente riconoscibile erano gli effetti psichiatrici (Vilensky *et al.*, 2007). Lo stesso von Economo nel 1929 (citato in Vilensky *et al.*, 2007) rilevò la singolarità degli effetti dell'EL nei bambini. Nonostante le lesioni neurologiche fossero le stesse sia negli adulti, che nei bambini, in questi ultimi si assisteva a drammatici cambiamenti comportamentali e di personalità come: crisi di eccitazione con manifestazioni di agitazione, urla e insonnia; impulsività; sessualità infantile o precoce; tic di automutilazione; vandalismo; crudeltà; furto; inclinazione alla fuga e violenza (Panegrossi, 1940; Vilensky *et al.*, 2007; Mazzarello, 2010; 2013). Tutto ciò ha avuto, ovviamente, conseguenze di natura medico-legale e sociale, in quanto i bambini, non più gestibili in famiglia, venivano rinchiusi nei riformatori o in istituzioni psichiatriche, arrestati e imprigionati per i loro comportamenti devianti, o, peggio, sottoposti a interventi di leucotomia, che consistevano nella sezione delle fibre nervose della corteccia frontale, per eliminare il comportamento aggressivo (Vilensky *et al.*, 2007; Mazzarello, 2010; 2013).

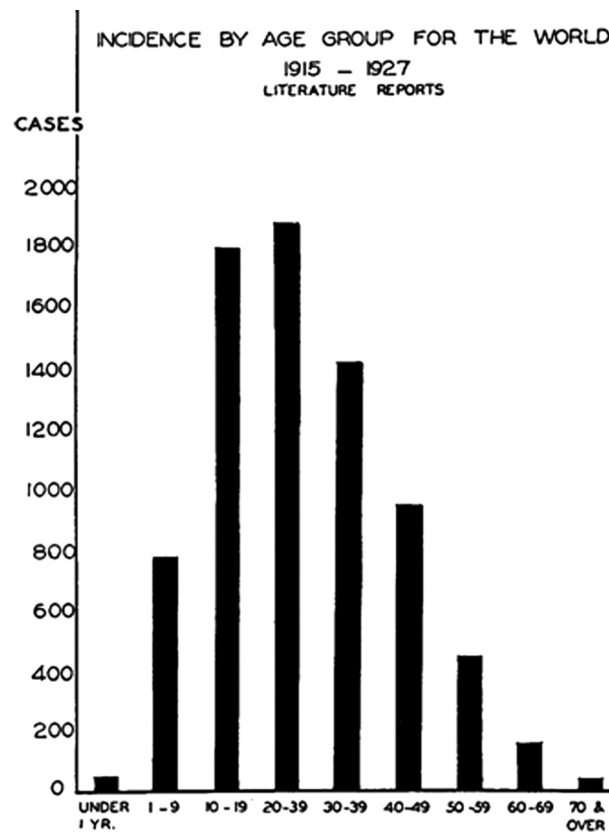


Figura 2.1. Incidenza per età dell'encefalite letargica.
(Vilensky *et al.*, 2007)

2.2. La fase cronica: il parkinsonismo postencefalitico

Nel 1920, a pochi anni dalla sua prima comparsa, l'encefalite letargica era considerata, a ragione, una malattia pericolosa e letale (Dickman, 2001).

Il tasso di mortalità era elevato, tra il 30 e il 50%; solo il 14% dei casi guariva completamente (von Economo citato in Dickman, 2001); tutti gli altri presentavano le manifestazioni tardive, croniche della malattia, con caratteristiche parkinsoniane (Mazzarello, 2010; 2013).

Von Economo rilevò i primi casi di parkinsonismo postencefalitico già nel 1920, tra pazienti che erano, in apparenza, completamente guariti (Dickman, 2001).

Il professor Giuseppe Panegrossi, docente di neuropatologia presso l'Università di Roma e dal 1934 direttore del grande "Istituto Regina Elena per lo studio e la cura dell'encefalite" di Roma, come von Economo, aveva assistito alla comparsa dei primi casi dell'epidemia acuta di encefalite letargica in Italia e, nella seconda metà degli anni Venti, fu testimone della diminuzione dei casi acuti e del progressivo aumento dei casi di parkinsonismo postencefalitico (Mazzarello, 2010; 2013).

Il professor Panegrossi (1940) riteneva che la sindrome parkinsoniana dovesse essere considerata «una forma protratta» dell'encefalite letargica, che egli chiamava «encefalite epidemica cronica a forma parkinsoniana» (Panegrossi, 1940, p. 15).

Nel 1935, durante una conferenza, il professor Panegrossi, descrivendo le caratteristiche della malattia, mise a confronto la fase acuta con quella cronica dal punto di vista neuropatologico e notò che mentre l'EL acuta rappresentava la fase infettiva della patologia, in cui prevalevano i processi infiammatori; nella fase cronica erano presenti processi di tipo degenerativo (Mazzarello, 2010; 2013).

Infatti i cervelli dei malati postencefalitici deceduti hanno evidenziato segni di atrofia, oltre a lesioni dovute a processi infiammatori recenti e pregressi, sintomo di infezione duratura (Panegrossi, 1940; Hoffman e Vilensky, 2017).

Oggi come allora si ritiene che l'EL sia stata causata da un virus, che però non è mai stato identificato (Reid *et al.*, 2001; Vilensky *et al.*, 2010b; Hoffman e Vilensky, 2017).

Le caratteristiche neuropatologiche del parkinsonismo postencefalitico comprendono la perdita neuronale e la degenerazione della neuroglia, nota come gliosi, che interessa il tronco encefalico e in particolare la *substantia nigra* e il *locus coe-*

ruleus. Inoltre sono stati rinvenuti grovigli neurofibrillari, dovuti alla degradazione del citoscheletro neuronale e indice di processi neurodegenerativi, nella *substantia nigra* e in altri nuclei del tronco cerebrale (Reid *et al.*, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017).

Questo quadro patologico permetteva di distinguere la malattia dal Parkinson idiopatico, ovvero dal morbo di Parkinson. Infatti entrambe le patologie presentano lesioni a livello della *substantia nigra*, ma nel morbo di Parkinson si osservano corpi di Lewy neuronali, dovuti, anche in questo caso, alla disorganizzazione del citoscheletro dei neuroni, che invece sono assenti nel parkinsonismo postencefalitico (Reid *et al.*, 2001; Mazzarello, 2010; 2013).

Le differenze anatomopatologiche tra il morbo di Parkinson e il parkinsonismo postencefalitico si riflettevano, ovviamente, nelle manifestazioni cliniche delle due malattie; tuttavia, a volte, la diagnosi differenziale poteva presentare delle difficoltà (Panegrossi, 1940).

Infatti una peculiarità del parkinsonismo postencefalitico era che poteva manifestarsi immediatamente dopo la fase acuta, ma anche mesi o addirittura anni dopo l'attacco di EL (Panegrossi, 1940; Dickman, 2001; Vilensky *et al.*, 2010a).

Panegrossi (1940), parlando della sua esperienza, segnala intervalli di tempo tra la fase acuta e cronica di 14 anni o più, il che rendeva difficile collegare la sindrome parkinsoniana a un antecedente episodio di EL. Inoltre, spesso l'episodio encefalitico acuto era di tipo asintomatico (Panegrossi, 1940).

Quest'ultimo aspetto è stato preso in considerazione, in tempi recenti, da Vilensky *et al.* (2010a; 2010b) che hanno messo in dubbio la relazione diretta tra EL e parkinsonismo postencefalitico, concludendo che l'instaurarsi di una sindrome parkinsoniana sarebbe dovuto a cause multifattoriali e non solo a una precedente infezione di EL.

Panegrossi (1940), che invece sosteneva un rapporto diretto tra le due fasi, afferma che questo «periodo di latenza» era probabilmente dovuto alla riattivazione del virus dell'encefalite, che era rimasto nel sistema nervoso senza causare sintomi; un'altra teoria era che la fase cronica fosse causata dalle tossine liberate dal virus, posizione questa sostenuta da von Economo.

Ad ogni modo i malati di parkinsonismo postencefalitico presentavano un quadro

clinico particolare che permetteva di distinguerlo dal Parkinson classico (Panegrossi, 1940), nonostante le difficoltà di cui si è parlato.

Innanzitutto, ciò che caratterizzava il parkinsonismo postencefalitico era la sintomatologia polimorfa, così come svariate erano le manifestazioni dell'EL. I malati erano quindi uno diverso dall'altro (Panegrossi, 1940).

Uno dei primi sintomi della sindrome parkinsoniana era la rigidità, caratterizzata da bradicinesia, ovvero da un progressivo rallentamento dei movimenti volontari e l'amimia, cioè l'assenza di espressività (Panegrossi, 1940).

I pazienti presentavano la tipica postura a «convessità anteriore» (Mazzarello, 2010, p. 559; 2013, p. 19), con il corpo curvato in avanti e presentavano il cosiddetto «fenomeno della troclea o ruota dentata» con decontrazione muscolare difficoltosa e per questo «a scatto» (Panegrossi, 1940, p. 19; Mazzarello, 2010; 2013).

I postencefalitici erano colpiti da un tremore ad ampie scosse, che si aggravava nell'atto di compiere movimenti volontari; al contrario di quanto avviene nel morbo di Parkinson, in cui il tremore si ferma momentaneamente durante il compimento di movimenti volontari (Panegrossi, 1940). Inoltre il tremore non era l'unico fenomeno ipercinetico, infatti i malati erano scossi da contrazioni miocloniche, spasmi muscolari, tic, miotonie ovvero contratture, convulsioni e spasmi di torsione. Tra gli spasmi muscolari, patognomonic della malattia erano le crisi oculogire, che consistevano in spasmi tonici dei muscoli elevatori dei globi oculari, che costringevano il paziente a guardare verso l'alto e di lato finché la convulsione non era finita. Questi accessi erano delle vere e proprie crisi che potevano durare da pochi minuti a delle ore e potevano essere accompagnate da altri fenomeni psichici e somatici (Panegrossi, 1940; Dickman, 2001; Hoffman e Vilensky, 2017).

Tipici erano gli atteggiamenti viziosi delle mani e delle dita, dovuti a contratture; la *facies* amimica, ovvero la faccia simile a una maschera inespressiva. Sintomi dovuti ad alterazione delle funzioni vegetative erano la scialorrea, l'eccessiva sudorazione, le crisi lacrimali, l'aumento della secrezione sebacea che rendeva il volto untuoso (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2010; 2013).

Nel parkinsonismo postencefalitico si assisteva al fenomeno noto come braditeleoecinesia, cioè l'interruzione improvvisa di un movimento volontario. Comuni erano le alterazioni psichiatriche che rientravano nel quadro clinico della catato-

nia, che consistevano nel conservare le posizioni e della catalessia con fenomeni di flessibilità cerea, che consistevano nel mantenimento passivo delle posizioni impresse da altri (Panegrossi, 1940).



Figura 2.2. Una fotografia tratta dall'opera di Arthur J. Hall “*Epidemic encephalitis (encephalitis lethargica)*” del 1924, in cui è ritratta una paziente con il tipico volto inespressivo e il fenomeno noto come flessibilità cerea. (Kroker, 2021)

La voce diventava monotona e inespressiva come il volto e si assisteva a fenomeni di mutismo o di palilalia, cioè la ripetizione della stessa parola. Come il linguaggio, anche la scrittura diventava ripetitiva, disturbo noto come paligrafia, e minuscola (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2010; 2013).

Altri disturbi tipici delle lesioni a livello del sistema extrapiramidale e rilevati nei pazienti postencefalitici erano le “cinesie paradosse”, in cui il paziente, che presentava impaccio nei movimenti, improvvisamente iniziava a muoversi velocemente senza riuscire a fermarsi (Mazzarello, 2010; 2013; Hoffman e Vilensky,

2017).

Anche lo stato psichico era compromesso con rigidità e rallentamento dei processi psichici, mancanza di volontà e di iniziativa e nei bambini cambiamenti caratteriali in senso negativo (Panegrossi, 1940), a cui si è fatto cenno descrivendo le manifestazioni cliniche della fase acuta.

Un altro aspetto che permetteva di distinguere il parkinsonismo postencefalitico dal morbo di Parkinson era l'età di insorgenza dei sintomi. Infatti il Parkinson classico era solitamente diagnosticato dopo i 50 anni, mentre il parkinsonismo postencefalitico poteva verificarsi a tutte le età, anche nei bambini (Panegrossi, 1940; Reid *et al.*, 2001).

Molte furono le terapie proposte per alleviare questa costellazione di sintomi. La più promettente fu quella a base di dosi elevate di atropina, ma ben presto mostrò i suoi limiti (Mazzarello, 2010; 2013).

2.3. Terapia con alte dosi di atropina

Gli alcaloidi della belladonna, in particolare l'atropina, erano utilizzati per alleviare i sintomi del morbo di Parkinson già a partire dalla seconda metà dell'Ottocento, tra gli altri, dal neurologo francese Jean-Martin Charcot. Tuttavia i risultati erano scarsi e i pazienti lamentavano effetti collaterali così importanti, da impedire loro di proseguire la terapia (Mazzarello, 2010; 2013).

Nel 1925 il dottor Friedrich Bremer, internista presso la Clinica medica dell'Università di Monaco, mise in luce il fatto che i malati di parkinsonismo postencefalitico tolleravano meglio il trattamento con gli alcaloidi della belladonna, in particolare l'atropina, mostrando meno effetti collaterali e risultati migliori anche a dosi elevate dell'alcaloide (Hall, 1937; Mazzarello, 2010; 2013).

Nel 1929 due medici che lavoravano nel sanatorio di Hirsau, in Germania, Carl Römer e Anna Maria Kleeman introdussero un metodo di cura con alte dosi di atropina, che si basava proprio sulle osservazioni di Bremer (Hall, 1937; Mazzarello, 2010; 2013).

Il metodo consisteva in un graduale e quotidiano aumento della dose di atropina, fino al raggiungimento della massima dose che provocava un miglioramento oggettivo e soggettivo dei sintomi, e oltre la quale non venivano riscontrati ulteriori

miglioramenti. Dopo di che veniva valutata la dose ottimale attraverso una progressiva e graduale diminuzione della dose massima, fino al ritorno dei sintomi. A questo punto la dose veniva aumentata leggermente e questa rappresentava la dose ottimale, che per i casi leggeri era di 3-7 mg di atropina quotidiana, mentre per i più gravi si raggiungevano i 26 mg in un giorno (Hall, 1935).

Oltre all'atropina venivano utilizzati anche la scopolamina o tinture a base di stramonio. Gli alcaloidi venivano somministrati sotto forma di pillole per garantire la *compliance* del paziente (Hall, 1935).

I miglioramenti più marcati, anche nei casi più gravi, erano quelli a carico del linguaggio che da sussurro diventava ben udibile; dei movimenti che si facevano più liberi; un sollievo notevole si aveva nei casi di scialorrea; le crisi oculogire si riducevano quantitativamente e nell'intensità dell'attacco e si assisteva a un miglioramento del tremore (Hall, 1935).

Arthur J. Hall (1937) riferisce che la massima dose di atropina raggiunta dall'ideatrice del metodo, Anna Maria Kleeman, arrivava addirittura a 54 mg. Ovviamente dosi così elevate causavano effetti collaterali quali: confusione mentale, delirio, vertigini; disturbi visivi come paralisi dell'accomodazione; secchezza della bocca e della gola con difficoltà di deglutizione, secchezza delle mucose in genere; disturbi gastrointestinali come vomito e diarrea; difficoltà nella minzione e infine iperpiressia (Hall, 1937).

Un altro aspetto negativo della cura atropinica, rilevato dal professor Panegrossi (1940) era la comparsa di sintomi da astinenza o dei sintomi propri della malattia in caso di ritardo nella somministrazione del farmaco o diminuzione della dose abituale (Panegrossi, 1940). L'uso prolungato di dosi così elevate poteva anche portare alla morte del paziente (Hall, 1937; Mazzarello, 2010; 2013).

Già Kleeman nel 1929, seguita da Hall (1937), introdussero l'integrazione del trattamento farmacologico con la terapia occupazionale, ovvero una sorta di riabilitazione sia mentale che fisica con misure da attuarsi in istituzioni specializzate per parkinsoniani, che miravano a tenere occupati la mente e il corpo del paziente con esercizi fisici, semplici mansioni, giochi, gare, bagni e massaggi. Hall (1937) fa notare che molti pazienti che erano molto migliorati in ospedale con questa terapia multidisciplinare, sono regrediti una volta tornati nell'ambiente domestico,

in assenza di stimoli. Hall (1937) afferma, comunque, che questo trattamento portava a un notevole miglioramento solo in certi casi di parkinsonismo postencefalitico; infatti nei casi di grave disabilità psichica il trattamento non ha avuto grandi benefici (Hall, 1937).

L'aspetto interessante è che lo stesso approccio multidisciplinare fu adottato anche dal professor Panegrossi nel tentativo di alleviare le sofferenze dei malati di parkinsonismo postencefalitico; tuttavia, egli sostituì la terapia farmacologica con alte dosi di atropina con una nuova terapia, originaria della Bulgaria, e introdotta in Italia grazie all'intercessione della regina Elena di Savoia: la "cura bulgara".

3. La “cura bulgara”

3.1. Origine del nome

La “cura bulgara” deve il suo nome a colui che la ideò: il medico popolare bulgaro Ivan Raev (Apostolov e Ivanova, 1991).



Figura 3.1. Ivan Raev (1876-1938)

(Dalev, 2016. Disponibile su: <https://www.168chasa.bg/article/5886902>)

Raev nacque nel 1876 a Sopot, un villaggio montano della Bulgaria, in una famiglia appassionata di piante e rimedi vegetali. In effetti, a quel tempo in Bulgaria, molti si dilettevano nella raccolta di erbe con proprietà terapeutiche, tanto da diventare esperti raccoglitori e guaritori popolari, che mettevano la propria conoscenza del mondo vegetale al servizio altrui (Mazzarello, 2010; 2013).

Anche il padre di Ivan Raev, Rajo Atanasov, era un raccoglitore e commerciante di erbe, che amava sperimentare nell’ambito della medicina veterinaria. Grazie a questo, divenne celebre come medico popolare ed ebbe più volte l’occasione di utilizzare l’*Atropa belladonna*, nota in Bulgaria con l’espressione «*staro bilé*» che significa «vecchia erba», nella cura di una malattia nervosa caratterizzata da sonnolenza e sintomi affini all’encefalite letargica che colpiva gli animali ed era chiamata «malattia del bufalo» (Apostolov e Ivanova, 1991, p. 198; Mazzarello, 2013, p. 35).

Lo stesso Ivan Raev, sulle orme del padre, divenne commerciante e venditore di erbe medicinali e col tempo diventò un abile medico popolare, grazie anche a un viaggio che lo portò a Costantinopoli nel 1900, dove ebbe modo di apprendere le nozioni della medicina occidentale più all'avanguardia e nuove conoscenze sui metodi di cura tradizionali, che lo portarono ad ampliare e ad applicare in patria la sua rinnovata cultura in ambito terapeutico (Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2010; 2013).

Il 1922 può essere considerato l'anno di svolta nella vita di Ivan Raev, che era ormai diventato un famoso e rispettato medico popolare, richiesto nei vari villaggi della Bulgaria (Mazzarello, 2010; 2013).

In quell'anno, come si è visto nel capitolo precedente, l'encefalite letargica si era già diffusa in Europa e negli Stati Uniti e i medici erano alle prese con un'importante emergenza sanitaria (Mazzarello, 2013).

Una sera del 1922, Ivan Raev offrì il suo aiuto a una donna che giaceva a letto sofferente e presentava i tipici sintomi dell'encefalite letargica, ovvero sonnolenza e immobilità (Mazzarello, 2013).

L'esperienza del padre che curava gli animali affetti dalla «malattia del bufalo»; il caso di un ragazzo, curato dallo stesso Raev poco tempo prima, che presentava una sorta di «malattia del sonno» e che era guarito dopo aver ingerito accidentalmente bacche di belladonna; l'uso tradizionale della pianta che in Bulgaria veniva impiegata nelle malattie caratterizzate da sonnolenza e in genere nei disturbi di tipo neurologico, tanto che il nome popolare della belladonna in certi distretti della Bulgaria era «*ludo bilé*» ossia «erba pazza», indicativo dell'effetto curativo della pianta, visto che quando veniva somministrata i malati presentavano, momentaneamente, segni di pazzia seguiti dalla guarigione; tutto questo unito all'esperienza accumulata da Raev in anni di attività, lo portarono a intuire che l'erba adatta per quell'occasione era proprio l'*Atropa belladonna* (Petkov, 1986, p. 122; Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello 2010; 2013, p. 42). Così prese una piccola quantità di radici di belladonna, che era particolarmente diffusa nei boschi della Bulgaria, ne preparò un decotto e lo somministrò alla paziente che iniziò a peggiorare, manifestando agitazione e convulsioni. Poi all'improvviso i sintomi regredirono e la donna iniziò a sentirsi meglio (Mazzarello, 2010; 2013). A questo punto

Raev continuò a somministrare dosi non tossiche dell'estratto di belladonna alla paziente che migliorò ulteriormente (Mazzarello, 2013).

Raev sapeva bene che l'*Atropa belladonna* era una pianta estremamente pericolosa, era quindi importante determinarne le condizioni di utilizzo, vale a dire, innanzitutto, definire la dose terapeutica dell'estratto, in modo da evitare gli effetti tossici. Il guaritore raggiunse questo scopo empiricamente, aumentando gradualmente la dose del decotto. Altro aspetto fondamentale era stabilire quale fosse il solvente più adatto per l'estrazione dei principi attivi della pianta (Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2010; 2013).

A questo proposito è interessante sottolineare che i metodi di preparazione più utilizzati dalla medicina tradizionale bulgara sono: infusi, decotti per radici e cortecce e il vino medicato, che prevedeva la macerazione delle droghe per diversi giorni nel «vino rosso dolce o nel vino bianco secco» (Ivancheva e Stantcheva, 2000, p. 167; Leporatti e Ivancheva, 2003). Fu proprio quest'ultimo metodo quello scelto da Ivan Raev, che decise di preparare un decotto in vino bianco di radici di *Atropa belladonna* L. (Mazzarello, 2010; 2013).

Un ulteriore aspetto da prendere in considerazione era la possibilità di aggiungere altre sostanze con lo scopo di sinergizzare gli effetti terapeutici dell'estratto e ridurre gli effetti avversi (Mazzarello, 2010; 2013).

Dopo aver messo a punto tutti questi aspetti, Raev sperimentò la cura sui suoi pazienti e il successo maggiore si ebbe con coloro che presentavano i postumi della fase acuta di encefalite letargica, ossia i parkinsoniani postencefalitici (Mazzarello, 2010; 2013).

Molti erano i casi di encefalite anche in Bulgaria e tra questi anche un colonnello italiano che risiedeva nel Paese balcanico fu colpito dall'encefalite letargica e manifestò i postumi parkinsoniani, perciò, vista la fama che il metodo curativo di Ivan Raev aveva raggiunto localmente, fu richiesto il suo intervento per aiutare il militare, che grazie alla cura del medico popolare bulgaro riacquistò la salute.

Presto la notizia del successo di Raev raggiunse lo zar di Bulgaria Boris III, anche lui appassionato di zoologia e botanica, che dunque venne ben presto a conoscenza della pianta utilizzata dal guaritore per curare i malati postencefalitici. Boris III aveva preso in moglie nel 1930 Giovanna di Savoia, quartogenita di Vittorio Ema-

nuele III ed Elena del Montenegro, rispettivamente re e regina d'Italia. Fu così che la notizia entrò in Italia e trovò terreno fertile proprio nella persona della regina Elena, appassionata di medicina e cure tradizionali, che tante volte era stata in prima linea per aiutare il prossimo (Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2010; 2013).



Figura 3.2. La regina Elena del Montenegro

(Disponibile su:

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/62/Formal_portrait_of_Queen_Elena_of_Montenegro.jpg/307px-Formal_portrait_of_Queen_Elena_of_Montenegro.jpg)

3.2. Dalla Bulgaria all'Italia: gli ingredienti della cura

Per far sì che il metodo di cura di Ivan Raev attecchisse anche in Italia era necessario che la regina Elena facesse da tramite per suscitare l'interesse di qualche autorevole medico italiano, per poter ottenere credibilità nella comunità scientifica e sanitaria (Mazzarello, 2010; 2013).

Il medico in questione fu proprio il professor Giuseppe Panegrossi che, d'accordo con la Regina, diede la sua disponibilità per iniziare la sperimentazione clinica in Italia con la cosiddetta "cura bulgara" (Mazzarello, 2010; 2013).

La Regina, grazie ai contatti con la figlia e il genero Boris III, reali di Bulgaria, fece in modo di ottenere un rifornimento di radice di belladonna dalla Bulgaria per dare inizio al progetto di sperimentazione. Dall'altra parte Ivan Raev, vista la crescente richiesta di radici, aveva organizzato i cosiddetti «*Magasin Raev*» per lo stoccaggio e la distribuzione del prodotto e aveva formato degli esperti raccoglitori (Mazzarello, 2013, p. 101).



Figura 3.3. Radici di *Atropa belladonna* L.

(Centro MUSA. Disponibile su:

<https://www.centromusa.it/images/carlo-erba/BELLADONNA%20-%20radice.jpg>)

La droga veniva sistemata in scatole insieme agli altri componenti del trattamento e spedita in Italia (Mazzarello, 2013). Il materiale inviato da Raev era accompagnato da istruzioni per il suo corretto utilizzo, inoltre grazie alle analisi effettuate in Italia e in Bulgaria si è potuto stabilire la sua composizione (Panegrossi, 1940; Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2013). La “cura bulgara” prevedeva quattro ingredienti (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013):

- 1) il primo era denominato «*Racine n. 1*» ed era costituito da radici e rizomi di *Atropa belladonna* L., raccolti da piante spontanee di 2 o 3 anni, nel periodo della fioritura. Si presentavano in pezzi dello spessore di 0,8-1 cm e della lunghezza di 1-2 cm (Panegrossi, 1940, p. 30; Mazzarello, 2013, p. 60)
- 2) Il secondo ingrediente arrivava in cartine su cui si leggeva la dicitura «*Poudre n. 2*» e consisteva in carbone animale, o secondo altre interpretazioni si trattava di carbone vegetale impuro. Ogni cartina pesava 0,10-0,15 g (Panegrossi, 1940, p. 33; Mazzarello, 2013, p.61). Secondo le istruzioni di Raev, questa polvere doveva essere aggiunta al decotto di «*Racine n. 1*» e doveva agire come carminativo, per ridurre i gas intestinali dovuti all’azione spasmolitica della belladonna. Questa polvere fu subito scartata dal professor Panegrossi, perché ritenuta inutile ai fini della terapia (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013).
- 3) Per quanto riguarda il terzo ingrediente, che si presentava in forma di pillole ed era denominato «*Pillules n. 3*», ci sono diverse interpretazioni sulla sua composizione, che era incostante. Panegrossi (1940, p. 33) afferma che secondo le analisi dell’Istituto Botanico di Roma le pillole erano costituite da «polvere di molluschi disseccati aromatizzata con canfora o cannella». Secondo altri studi le pillole erano costituite da mollica di pane di frumento. Altre interpretazioni le ritenevano aromatizzate con noce moscata o mescolate a polvere di corteccia di cannella (Panegrossi, 1940). Secondo le conoscenze di Raev sulle proprietà delle erbe medicinali, la noce moscata (*Myristica fragrans* Houtt.) doveva servire per mitigare la nausea e il vomito, causati dalla belladonna, e per calmare il paziente (Mazzarello, 2013). Anche in questo caso, il professor Panegrossi non ritenne questo ingrediente utile ai fini terapeutici (Panegrossi, 1940).

4) L'ultimo ingrediente, chiamato «*Racine n. 4*», era il rizoma del calamo aromatico (*Acorus calamus* L.). Il calamo aromatico era utilizzato come digestivo; come stimolante della secrezione salivare, dal momento che uno degli effetti collaterali più fastidiosi provocati dagli alcaloidi della belladonna è proprio la secchezza delle mucose orali; inoltre era utile come stimolante della secrezione gastrica, anche questa ridotta dall'azione degli alcaloidi tropanici. Tuttavia anche questo ingrediente fu abbandonato da Panegrossi perché procurava disturbi gastrointestinali, perciò non risultò vantaggioso per i pazienti (Panegrossi, 1940, p. 34; Mazzarello, 2013, pp. 59-61).

Ivan Raev allegava agli ingredienti anche le istruzioni per una corretta preparazione del trattamento, che prevedeva la decozione di 30 g di «*Racine n. 1*», ovvero di radici e rizomi di belladonna, in 600 ml di vino bianco secco. La droga doveva bollire per 13-15 minuti, dopodiché il decotto doveva essere arricchito con la «*Poudre n. 2*», cioè il carbone animale. Una volta raffreddato, il decotto veniva filtrato e conservato in ghiacciaia al riparo dall'aria. Il preparato andava somministrato prendendo come unità di misura un cucchiaino (Panegrossi, 1940, p.37; Mazzarello, 2013, p.61).

Naturalmente questo tipo di preparazione presentava dei limiti (Panegrossi, 1940):

- innanzitutto l'aspetto non era particolarmente invitante per i pazienti. Difatti il decotto si presentava come un liquido di colore giallo-ambra, torbido, che subito formava un deposito «fioccoso» dovuto alla reazione dei tannini presenti nel vino con gli alcaloidi tropanici della belladonna (atropina, iosciamina e scopolamina), con conseguente formazione di sali insolubili, ovvero i tannati dei rispettivi alcaloidi, che precipitavano (Ben. e Man., 1930; Panegrossi, 1940, p. 37; Mazzarello, 2013, p. 61).
- Altro problema era la necessità di conservare l'estratto in luogo fresco, indice del facile deterioramento e della scarsa stabilità del prodotto (Panegrossi, 1940).
- Inoltre durante l'ebollizione parte dell'alcol e dell'acqua naturalmente contenuti nel vino evaporavano. A questo problema si è posto rimedio con strumenti di laboratorio che permettevano la condensazione del vapore e di conseguenza il suo recupero (Panegrossi, 1940).

- Spesso il metodo di cura è stato criticato per il fatto di non avere un titolo in alcaloidi costante, a causa di diversi standard di qualità della materia prima, ovvero le radici e i rizomi di *Atropa belladonna* (Panegrossi, 1940).

Per far fronte a questi problemi si è cercato di sostituire il decotto, che dimostrò molto presto la sua efficacia, con preparazioni in grado di garantire l'efficacia terapeutica e, allo stesso tempo, offrire requisiti di stabilità chimico-biologica, facile utilizzo e trasporto, adeguata forma farmaceutica e titolo in principi attivi costante, che consentissero alla “cura bulgara” di perdere quell'aura di mistero, che il suo stesso inventore alimentava, e guadagnare credibilità in ambito scientifico (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013).

Per far questo si è provveduto alla realizzazione di prodotti, sia in Italia che all'estero, che rispondessero a questi requisiti. Nell'Istituto di Roma, diretto dal professor Panegrossi, si utilizzava «un estratto acquoso a freddo ottenuto mediante macerazione della droga in una soluzione tartarico-salicilica» (Panegrossi, 1940, p. 39). Anche a Londra, il medico Denis Hill (1938), nel centro neurologico di Maida Vale nella City of Westminster, sostituì il vino con una soluzione contenente per il 10% alcol e 0,5% di acido tartarico, che si riteneva comparabile alla composizione del vino bianco (Mazzarello, 2013, p. 149).

L'Istituto sieroterapico milanese puntò, invece, sull'estratto secco di belladonna e iniziò a produrre delle compresse che ottennero risultati variabili, infatti alcuni pazienti mostravano miglioramenti, altri rispondevano meglio al decotto (Panegrossi, 1940, pp. 38-39; Mazzarello, 2013, p. 120).

Inoltre venne progressivamente sostituita la droga di provenienza bulgara con le radici nazionali raccolte nei vari Paesi europei dove la cura si diffuse: Germania, Gran Bretagna, Austria, Francia, Belgio e a poco a poco in tutti gli altri Stati europei fino a raggiungere gli Stati Uniti (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013).

A questo proposito, il professor Panegrossi (1940) commissionò studi di tipo botanico e farmacologico, i quali conclusero che la droga bulgara e quella italiana avevano lo stesso valore terapeutico; la variabilità nel titolo di alcaloidi dipendeva dalle diverse tipologie di terreno, dal clima, dal periodo di raccolta delle radici e dalla loro conservazione, come si è visto nel primo capitolo dedicato alla pianta.

Anche negli altri Paesi fu presto evidente che i risultati terapeutici positivi si rag-

giungevano usando belladonna proveniente da qualsiasi luogo (Mazzarello, 2013).

3.3. Perfezionamento della cura

Già Ivan Raev si era reso conto che per il successo della cura non era sufficiente la sola terapia farmacologica, ma erano necessari degli accorgimenti per ottenere risultati migliori, ad esempio il guaritore prescriveva una dieta latte per i primi giorni di cura; iniziava il trattamento con «un cucchiaino da zuppa di decotto» (Mazzarello, 2013, pp. 61-62) per poi passare, gradualmente, a due e tre cucchiaini (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013); la somministrazione del decotto avveniva a tarda sera, a stomaco vuoto, a causa degli effetti collaterali che così si manifestavano durante le ore di sonno del paziente; al risveglio veniva somministrata la «*Pillule n. 3*» e prima di colazione dei lassativi; durante il giorno, ad intervalli di due ore circa, il paziente doveva masticare e inghiottire il rizoma di calamo aromatico, ossia la «*Racine n. 4*» (Hill, 1938; Mazzarello, 2013). Inoltre Raev consigliava una dieta semplice, in cui erano vietati alcolici, carne rossa, spezie, condimenti; oltre all'astensione dal fumo (Hill, 1938; Mazzarello, 2013).

Tutte queste prescrizioni furono ulteriormente perfezionate dal professor Panegrossi, che per prima cosa sostituì l'unità di misura per il decotto: da «cucchiaini» a centimetri cubi (Panegrossi, 1940, p. 40).

Poi il professor Panegrossi (1940, p. 40) introdusse il metodo delle «dosi progressive», che consisteva nella somministrazione di quantità molto piccole di decotto, dell'ordine di 1-2 cm³ equivalenti a 1-2 ml o addirittura poche gocce, all'inizio del trattamento per poi aumentare la dose gradualmente di 1-2 ml al giorno, fino al raggiungimento della «dose ottima» per il paziente, ovvero la dose efficace meglio tollerata dal paziente. A questo metodo si affiancava quello delle «dosi frazionate», cioè, come spiega il professor Panegrossi (1940, p. 43), le singole dosi venivano divise in due o più parti e somministrate nell'arco delle 24 ore, a vantaggio del paziente che così assumeva quantità giornaliere di estratto importanti e i sintomi più invalidanti potevano essere tenuti sotto controllo dall'azione immediata del medicamento.

Panegrossi (1940), in accordo con le istruzioni di Ivan Raev, somministrava la dose maggiore di decotto alla sera per far coincidere i sintomi, come la secchezza

delle fauci, col sonno notturno; ma, al contrario di Raev, Panegrossi ne prescriveva l'assunzione a stomaco pieno, appena finito di mangiare, per non svegliare i pazienti a tre ore dal pasto per la dose serale.

Una considerazione a parte meritavano i pazienti assuefatti a dosi massive di alcaloidi, che erano stati precedentemente sottoposti alla cura con alte dosi di atropina (Panegrossi, 1940), di cui si è parlato nel capitolo precedente. Per questi pazienti Panegrossi prescriveva la sostituzione graduale del nuovo medicamento, tenendo presente che 5 ml di estratto contenevano 1 mg di alcaloidi totali di *Atropa belladonna* (Panegrossi, 1940, p. 44).

Panegrossi (1940, p. 45) era fermamente convinto che la condizione indispensabile per il successo e la tolleranza da parte dei pazienti del trattamento fosse l'integrazione della terapia farmacologica, rappresentata dal decotto di radici di belladonna, con opportune pratiche igieniche, dietetiche, fisioterapiche e psicoterapiche come (Mazzarello, 2013):

- l'abolizione di fumo, alcolici, caffè, tè e cioccolato, nella convinzione espressa dal professor Panegrossi (1940, p. 46) che: «se si vuole far tollerare a un individuo un veleno in dosi elevate, è necessario eliminare il più possibile tutti gli altri».
- Altre pratiche igieniche da adottare affinché la cura provocasse meno effetti collaterali e più effetti desiderabili comprendevano: moto quotidiano; privilegiare la vita all'aperto; regolarità intestinale, per evitare effetti tossici dovuti alla lunga permanenza della droga nel tratto gastrointestinale; evitare le temperature elevate, le forti emozioni e ogni tipo di affaticamento mentale e fisico (Panegrossi, 1940).
- La dieta doveva essere leggera, soprattutto «ovo-latteo-vegetariana» (Panegrossi, 1940, p. 47).
- Indispensabile era la fisioterapia o chinesiterapia per riattivare i muscoli e le articolazioni, correggere gli atteggiamenti viziosi e riacquisire i movimenti automatici attraverso un programma preciso che prevedeva massaggi e ginnastica passiva per migliorare e riacquistare la mobilità del capo, del tronco e degli arti (Figg. 3.4-3.5); per la correzione degli atteggiamenti viziosi si poteva ricorrere a speciali dispositivi ortopedici o a operazioni chirurgiche; si passava

poi alla ginnastica attiva per riattivare i muscoli facciali, oculari, fonatori; la ginnastica respiratoria; la ginnastica collettiva per far sì che i malati si imitassero l'un l'altro. La ginnastica attiva prevedeva anche la rieducazione dei movimenti automatici, della parola e della scrittura (Panegrossi, 1940, pp. 48-51; Mazzarello, 2013).

- Un ulteriore mezzo per integrare il processo di guarigione era la psicoterapia. Importante era risollevare il morale di questi pazienti che manifestavano apatia, depressione e mancanza d'iniziativa e creare intorno a loro un ambiente sano e positivo (Panegrossi, 1940, p. 53; Mazzarello, 2013).
- Tutte queste pratiche erano associate all'ergoterapia, ossia la terapia basata sul coinvolgimento dei pazienti in attività manuali, laboratori, collaborazione con il personale sanitario nell'aiuto dei malati più gravi, nella pulizia, nella preparazione dei pasti, attività di giardinaggio, ecc. Insomma tutte quelle attività utili a rieducare il malato a una qualche attività lavorativa, nella speranza di un ritorno alla vita normale (Panegrossi, 1940, p. 54).
- Importante, secondo Panegrossi, era anche l'associazione della cura bulgara con altri rimedi di tipo ricostituente, come l'olio di fegato di merluzzo; cardiocinetici per migliorare la funzionalità cardiaca; tonici e nervini per combattere l'astenia dei pazienti; calmanti per contrastare l'irritabilità; lassativi e sostanze antibiotiche in caso di riacutizzazioni della fase infettiva della malattia; nella speranza di convertire la cura, per citare Panegrossi (1940, p. 56), «da sintomatica in radicale».

Un programma sanitario così ambizioso richiedeva una struttura attrezzata in grado di accogliere e seguire un gran numero di pazienti (Mazzarello, 2010; 2013).

Questo si concretizzò nell'aprile del 1934, quando «l'amministrazione degli Ospedali riuniti di Roma» autorizzò l'allestimento di un reparto speciale per i malati di parkinsonismo postencefalitico presso il Policlinico Umberto I di Roma. All'inizio del progetto il reparto contava solo 15 letti, ma ben presto si dovette ampliare diventando «il grande Istituto Regina Elena per lo studio e la cura dell'encefalite», in grado di accogliere circa 250 pazienti e fornito di un'esemplare strumentazione tecnica e scientifica, la cui direzione fu affidata al professor Panegrossi, sempre sostenuto in questo progetto dalla Regina d'Italia (Panegrossi, 1940, p. 12; Maz-

zarelli, 2013, pp. 103-104).

Altri centri vennero aperti in molte regioni italiane e successivamente in diversi Paesi europei e tutti sul modello dell'Istituto romano (Panegrossi, 1940; Mazzarello, 2013).

La regina Elena intervenne anche per dare credito al progetto sanitario dal punto di vista legislativo. Tanto che il 29 ottobre 1936 fu varato un decreto legge che sanciva l'obbligatorietà della nuova terapia e stabiliva l'istituzione di reparti speciali per i pazienti affetti dalla fase acuta della malattia e di convalescenziari per i malati cronici, non ancora in grado di riprendere la vita sociale. Inoltre i malati poveri potevano usufruire dell'assistenza gratuita, le spese erano, infatti, a carico della provincia dove era situato il comune di domicilio del paziente (Panegrossi, 1940, p. 13; Mazzarello, 2013, p. 116).

Nel febbraio 1937 un altro decreto legge stabilì una nuova organizzazione statale per la distribuzione della cura, che fino a quel momento era stata totalmente a carico della Regina, anche dal punto di vista economico. La competenza passò alla «Direzione generale della Sanità pubblica» che si occupava, così, di distribuire la cura agli ospedali italiani (Panegrossi, 1940, p. 35; Mazzarello, 2013, p. 124).

Un'organizzazione così scrupolosa presupponeva tempi di degenza piuttosto lunghi, che oscillavano, infatti, dai tre ai sei mesi, e questo era dovuto a una serie di motivi tra cui: la potenziale letalità della droga che richiedeva la supervisione di personale competente; il fatto che potevano essere necessari mesi per trovare la «dose ottima» che risultava diversa per ciascun malato e poteva essere di pochi millilitri di estratto, fino a 300 ml, raggiunti da Panegrossi in pochi casi gravi; la necessità, da parte del personale sanitario, di abituare il malato alle nuove pratiche igieniche, dietetiche, ecc.; inoltre le pratiche fisioterapiche e psicoterapeutiche erano svolte da personale specializzato e, infine, l'esigenza di rendere i pazienti capaci di proseguire la cura a domicilio (Panegrossi, 1940, pp. 80-81; Mazzarello, 2013, p. 112).

Dunque, un programma sanitario completo e organizzato, che aveva come obiettivo il recupero di un particolare tipo di malati cronici (Mazzarello, 2013).

3.4. I risultati

Il professor Panegrossi ebbe in cura, nel periodo compreso tra maggio 1934 e settembre 1939, quasi 2000 malati e, come lui stesso afferma (Panegrossi, 1940, pp. 62-63), i risultati migliori si sono ottenuti nei malati affetti dalle forme più leggere della malattia, i quali manifestavano lieve ipertonia con o senza manifestazioni ipercinetiche, che, tuttavia, non li rendeva inabili al lavoro e, soprattutto, in quei pazienti in cui la malattia oltre a essere meno grave, era anche recente e a lento decorso.

I malati più gravi, che presentavano una marcata acinesia, dovuta a una generale rigidità di muscoli e articolazioni e non più autosufficienti, rispondevano in misura minore al trattamento; in questi casi la malattia aveva provocato, evidentemente, importanti danni e le riacutizzazioni confermavano la presenza di un processo infettivo ancora in atto (Panegrossi, 1940, p. 63).

È necessario sottolineare che Panegrossi (1940, p. 61) introduce il concetto di «guarigione virtuale», nel senso che la guarigione, che apparentemente era completa, persisteva solo a condizione che si continuasse la cura e non mancavano ricadute. Ad ogni modo, per i malati leggeri la percentuale dei «virtualmente guariti» era del 68%, quella dei pazienti in cui si notava un notevole miglioramento era del 18%, questo ha concretamente portato i pazienti a essere nuovamente capaci di muoversi e di camminare, di essere autosufficienti e, nei casi più fortunati, di riprendere le loro occupazioni (Panegrossi, 1940, p. 62).

Per i malati molto gravi la percentuale di guarigione «virtuale» era di poco superiore al 14%. Comunque, anche in questi casi, l'applicazione della cura, seppur arrivata in ritardo, non era inutile, infatti poco più del 48% dei casi sperimentava un notevole miglioramento. Tuttavia, molte erano le eccezioni e ogni caso era unico (Panegrossi, 1940, pp. 62-63; Mazzarello, 2013, pp. 112-113).

Sempre secondo Panegrossi (1940, pp. 63-65), il sintomo che ha tratto maggiore vantaggio dall'applicazione della cura bulgara è stato la rigidità muscolare. In molti pazienti questo ha significato la progressiva perdita della tipica faccia amica, la diminuzione della bradicinesia, delle manifestazioni catalettiche e catatoniche; la diminuzione del “fenomeno della ruota dentata”, il miglioramento della postura (Figg. 3.4-3.5). Anche sintomi come la scialorrea e l'eccessiva sudorazio-

ne sono migliorati, risultati attribuibili all'azione degli alcaloidi tropanici della belladonna.

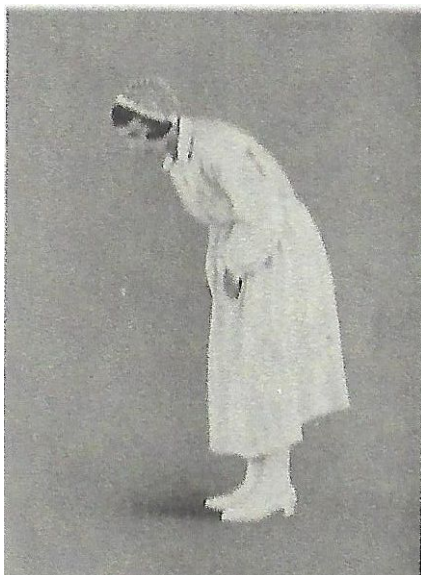


Figura 3.4. Correzione degli atteggiamenti viziosi del tronco (prima della somministrazione della cura bulgara)
(Panegrossi, 1940, p. 83)

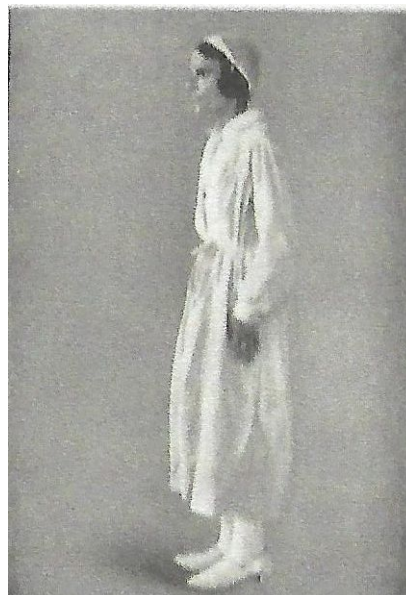


Figura 3.5. Correzione degli atteggiamenti viziosi del tronco (dopo la somministrazione della cura bulgara)
(Panegrossi, 1940, p. 83)

Il tremore, invece, ha avuto risultati contrastanti: in certi casi è scomparso in modo rapido; più frequentemente si è attenuato in maniera graduale fino a scomparire, per poi ricomparire in seguito a emozioni; mentre in altri casi è rimasto invariato (Panegrossi, 1940, pp. 65-66).

Risultati positivi sono stati ottenuti nei riguardi di altri sintomi ipercinetici come tic, spasmi di torsione, spasmi muscolari, in particolare le crisi oculogire, che sono diminuite di intensità, frequenza e durata (Panegrossi, 1940, p. 69).

Altri sintomi come i dolori (algie), le vertigini, le crisi lacrimali, l'aumento della secrezione sebacea, i disturbi del sonno hanno avuto un sollievo più o meno marcato (Panegrossi, 1940, p. 71).

Risultati deludenti si sono ottenuti per quanto riguarda le paralisi della muscolatura oculare con perdita dell'accomodazione e del riflesso pupillare agli stimoli luminosi (Panegrossi, 1940, p. 72).

I sintomi che traevano minor vantaggio dalla cura erano i disturbi psichici, anche

in questo caso con le dovute eccezioni (Mazzarello, 2013). Panegrossi (1940, pp. 72-73), d'accordo con altri colleghi, notava, infatti, un'attenuazione della depressione; una diminuzione del rallentamento psichico, dell'indifferenza, della svogliezza e, in generale, un miglioramento del tono dell'umore.

Il miglioramento era, solitamente, rapido all'inizio della terapia, per poi rallentare. Variabilità sono state riscontrate anche nella tolleranza al trattamento tra i vari pazienti e addirittura nello stesso paziente durante il percorso terapeutico (Panegrossi, 1940, pp. 78-79). Da qui la necessità di adattare di volta in volta il dosaggio dell'estratto (Mazzarello, 2013, p. 114).

Ad ogni modo, la maggior parte dei medici che ebbero modo di sperimentare la cura bulgara, in Italia e all'estero, furono positivamente sorpresi dai risultati ottenuti e soprattutto dal fatto, piuttosto singolare, che la terapia era molto ben tollerata dai parkinsoniani postencefalitici, anche se si aumentavano notevolmente le dosi (Mazzarello, 2013).

Lo stesso Panegrossi (1940, p. 127) afferma che la scarsa tolleranza e il minor effetto terapeutico che si osservavano in seguito alla somministrazione della cura bulgara ai malati di Parkinson classico, potevano essere due criteri utili per distinguere un malato affetto da morbo di Parkinson da un parkinsoniano postencefalitico, nel caso in cui la diagnosi differenziale risultasse ardua.

3.5. L'efficacia della cura

Un fatto metteva d'accordo la maggior parte dei clinici dell'epoca, e cioè che la cura bulgara aveva dimostrato la sua superiorità su ogni altro metodo terapeutico adottato per alleviare i sintomi del parkinsonismo postencefalitico (Panegrossi, 1940; Apostolov e Ivanova, 1991; Mazzarello, 2010; 2013).

In altri termini la droga, con il suo insieme di sostanze più o meno farmacologicamente attive, ovvero il suo fitocomplesso, era più efficace degli alcaloidi puri e isolati, nel contrastare i sintomi di questa malattia (Capasso *et al.*, 2006; Mazzarello, 2010; 2013).

Molte furono le teorie proposte per tentare di spiegare questo fatto:

- innanzitutto la cura consisteva in un decotto vinoso di radici di belladonna. Il vino è costituito principalmente da acqua, nella quale sono disciolti altri com-

ponenti come: alcol, in particolare etanolo, acidi, zuccheri, sostanze volatili, sostanze azotate, polifenoli e in minima quantità pectine, gomme, mucillagini, sali minerali e vitamine (Cappelli e Vannucchi, 2005). Come si è visto, nella pianta gli alcaloidi si trovano sotto forma di sali, di conseguenza il loro passaggio nel vino, che è una soluzione acquosa, ne è favorito (Capasso, 2011). Il dottor Nicolov, docente dell'Accademia delle Scienze bulgare, che analizzò l'estratto vinoso di Raev, sosteneva che alcuni componenti del vino potevano contribuire all'attività terapeutica (Apostolov e Ivanova, 1991). Infatti i sali che si formano tra i componenti della belladonna e gli acidi acetico e tartarico contenuti nel vino presentano elevata solubilità e sono, di conseguenza, meglio assorbiti (Apostolov e Ivanova, 1991, p. 200; Mazzarello, 2013, p. 58).

- La teoria del professor Panegrossi (1940, p. 135) era che nelle radici di *Atropa belladonna*, oltre ai noti alcaloidi tropanici, fossero presenti altri componenti, di cui si ignorava o meno l'esistenza, che venivano assorbiti ed eliminati più lentamente rispetto ai singoli alcaloidi, perciò, rimanendo per un tempo più lungo nell'organismo, favorivano un'azione più blanda e duratura (Mazzarello, 2013, p.126).
- Dal momento che la droga aveva dimostrato una maggiore efficacia rispetto agli alcaloidi puri, si presumeva che i singoli alcaloidi presenti nelle radici della belladonna si potenziassero l'un l'altro e bilanciassero le loro rispettive azioni. Si ipotizzava, quindi, un'azione sinergica tra gli alcaloidi (Panegrossi, 1940, p. 136).
- Un'altra teoria proponeva la presenza di sostanze di natura diversa dagli alcaloidi che favorivano l'assorbimento e l'azione degli alcaloidi, o ancora sostanze diverse dagli alcaloidi, ma con la medesima attività parasimpaticolitica (Panegrossi, 1940, pp. 135-136).
- Il medico Francesco Giugni affermava che le terapie tentate con gli alcaloidi isolati della belladonna si erano dimostrate effimere e problematiche per il gran numero di effetti collaterali. Il grande pregio della cura bulgara era di essere durevole nel tempo. Quindi, probabilmente, l'assorbimento più lento attraverso il tratto gastrointestinale ne permetteva un più facile accumulo (Mazzarello, 2013, p. 128). La continuità degli effetti terapeutici dell'estratto è ben

spiegata da un caso seguito dal dottor Giugni, riportato nel 1935 (citato in Mazzarello, 2013, pp. 128-129) di un paziente che presentava *facies* amimica, eccessiva sudorazione, scialorrea, dolori intensi e forti contrazioni agli arti. Curato con 10-12 iniezioni quotidiane di «siero Venco», una preparazione farmaceutica a base di scopolamina e acido tropico, si riusciva a tenere sotto controllo i sintomi per due ore dopo ogni iniezione. Una volta iniziato il trattamento con la cura bulgara furono subito evidenti i vantaggi, infatti due cucchiaini di decotto di belladonna erano in grado di alleviare i sintomi per 16-18 ore.

- Anche i medici Neuwahl e Fenwick in seguito ai risultati positivi ottenuti con le radici di belladonna bulgara, nel 1937 pubblicarono un articolo nella rivista medica *The Lancet*, in cui affermano che la cura bulgara era superiore a ogni altro trattamento tentato per i malati di parkinsonismo postencefalitico e, in seguito ai risultati ottenuti dalla sperimentazione clinica da loro stessi condotta, confermano che l'estrazione con vino bianco provocava meno effetti collaterali. L'ipotesi dei due medici riguarda la possibile presenza di prodotti intermedi degli alcaloidi, che si formerebbero durante il processo di decozione della droga, o la presenza di «sostanze tampone che contribuiscono a ridurre la tossicità, bilanciare l'assorbimento e prolungare l'effetto dei principi attivi» (Neuwahl e Fenwick, 1937, p. 619). Inoltre affermano che alcuni medici preferivano la preparazione empirica rappresentata dal decotto al posto dei singoli alcaloidi a titolazione esatta, in quanto il metodo di Raev ha dimostrato di essere meglio tollerato dai pazienti, di avere un'azione più duratura dovuta al più lento assorbimento e minor tossicità (Neuwahl e Fenwick, 1937, p. 619).

Il lento assorbimento dei principi attivi contenuti nell'estratto di belladonna si spiega anche con la stessa attività anticolinergica degli alcaloidi tropanici, che riducendo la motilità del tratto gastrointestinale, possono ritardare l'assorbimento e l'eliminazione dei principi attivi (Kwakye *et al.*, 2018).

Gli stessi sali di acidi organici formati dalla reazione tra i componenti del vino e quelli della belladonna, come anche le sostanze tanniche contenute sia nel vino che nella droga possono aver favorito l'assorbimento dei principi attivi del decotto, dal momento che queste sostanze sono in grado di inibire i movimenti peristal-

tici intestinali e possono anche influenzare le secrezioni biliari. Sostanze non rilevanti dal punto di vista farmacologico come le vitamine e le mucillagini possono, comunque, influire sull'assorbimento dei principi attivi attraverso cambiamenti delle mucose gastrointestinali (Capasso *et al.*, 2006).

Come si è già visto parlando dell'impiego terapeutico di *Atropa belladonna*, anche uno studio del 1988 di Mazzanti *et al.* (citato in Bettermann *et al.*, 2001) ha confermato la maggiore attività di una tintura della pianta rispetto all'atropina, suggerendo che il fitocomplesso di una pianta che comprende sostanze più o meno attive a livello farmacologico è il vero responsabile dell'attività terapeutica, che attraverso sinergismi e antagonismi tra le sostanze modula l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione dei principi attivi, favorendone l'effetto terapeutico o contrastando gli effetti dannosi (Capasso *et al.*, 2006).

È probabile che la somministrazione degli alcaloidi puri avesse un'azione più violenta con un gran numero di effetti collaterali, perché si raggiungevano più velocemente le dosi tossiche, mentre il fitocomplesso della droga è in grado di modulare l'assorbimento e quindi l'azione (Capasso *et al.*, 2006). Per giunta, la complessa composizione chimica del vino ha contribuito a esercitare quest'azione regolatrice sull'attività dell'estratto.

Uno studio del 2018 condotto da Oberai *et al.* (citato in Saxena *et al.*, 2019; Maurya *et al.*, 2020) ha valutato l'efficacia di preparazioni omeopatiche di belladonna contro la sindrome da encefalite acuta nei bambini, ottenendo risultati clinici positivi. Lo studio randomizzato, controllato con placebo, ha coinvolto bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 18 anni, ai quali, accanto alla terapia farmacologica convenzionale, sono stati somministrati rimedi omeopatici tra cui una preparazione a base di belladonna. I risultati dello studio hanno dimostrato l'efficacia dei preparati omeopatici nella gestione della sindrome da encefalite acuta rispetto al placebo (Saxena *et al.*, 2019; Maurya *et al.*, 2020). Per gli studi sono state utilizzate formulazioni ultra-diluite (Saxena *et al.*, 2019), che in qualche modo possono essere paragonate alle «dosi frazionate» del professor Panegrossi, utilizzate per minimizzare gli effetti avversi. Ancora una volta è l'estratto di belladonna a dimostrare la sua attività terapeutica e non i singoli costituenti.

L'efficacia terapeutica della cura bulgara nei riguardi dei sintomi parkinsoniani si

spiega, ancora una volta, con l'attività anticolinergica degli alcaloidi tropanici. Si è visto che il parkinsonismo è dovuto alla distruzione dei neuroni dopaminergici che si trovano nella *substantia nigra* del mesencefalo, zona deputata al controllo dei movimenti. La coordinazione delle vie nervose proprie della *substantia nigra*, dette vie nigro-striatali, è data dall'equilibrio tra il tono dopaminergico e quello colinergico. Di conseguenza, nelle malattie parkinsoniane, la perdita dei neuroni dopaminergici genera uno squilibrio, dovuto alla diminuzione della trasmissione dopaminergica. Il primo approccio terapeutico è proprio orientato all'aumento della trasmissione dopaminergica, attraverso farmaci come la levodopa, che è un precursore della dopamina, oppure farmaci che aumentano il rilascio di dopamina, o ne rallentano il metabolismo o ancora farmaci agonisti dopaminergici. Tuttavia, un secondo approccio prevede l'utilizzo di farmaci ad attività anticolinergica, come gli alcaloidi tropanici, allo scopo di ridurre il tono colinergico e riacquisire il controllo e la coordinazione dei movimenti (Novellino *et al.*, 2017; Vanderah e Pappano, 2021).

Gli antagonisti dei recettori muscarinici, tra cui gli alcaloidi tropanici, sono dunque in grado di tenere sotto controllo il tremore, la scialorrea e i sintomi extrapiramidali tipici del parkinsonismo (Brown *et al.*, 2017; Maurya *et al.*, 2020).

La cura bulgara fu efficace non solo dal punto di vista terapeutico, ma anche dal punto di vista umano. Infatti, nel 1940 in Germania era diventato operativo un programma di eliminazione fisica promosso da Hitler, chiamato «*Aktion T₄*», che conferiva ai medici la facoltà di decidere della vita delle persone con problemi fisici e psichici, ritenuti un peso per la società. Alcuni dei medici che diedero fiducia alla cura bulgara e la introdussero nei loro reparti, due su tutti il neurologo Heinrich D. von Witzleben e il dottor Walther Völler, salvarono molti malati postencefalitici dal programma di soppressione fisica a cui erano destinati, dimostrando che grazie alla cura i malati miglioravano notevolmente e potevano essere riammessi nel mondo del lavoro (Mazzarello, 2013, pp. 140-149).

La cura bulgara continuò a essere applicata fino agli anni Cinquanta e, nonostante qualche voce a sfavore, in particolare il neurologo statunitense Hermann Vollmer che preferì alla formulazione empirica gli alcaloidi purificati della belladonna, e la sua progressiva sostituzione con terapie sintetiche, rappresentò comunque il tratta-

mento più efficace per la gestione dei sintomi del parkinsonismo postencefalitico. La graduale diminuzione dei casi di parkinsonismo postencefalitico dopo gli anni Cinquanta e la scarsa efficacia della cura bulgara negli stadi avanzati della malattia, contribuirono a farla cadere nell'oblio (Mazzarello, 2010; 2013).

Conclusioni

La “cura bulgara” si dimostrò la terapia più efficace nel trattamento del parkinsonismo postencefalitico.

Questo fatto permette una serie di considerazioni:

- innanzitutto ciò che emerge dalla trattazione è il dialogo tra la medicina popolare bulgara e la medicina ufficiale. Una malattia complessa come l'encefalite letargica con le sue manifestazioni tardive, ovvero il parkinsonismo postencefalitico, ha obbligato il mondo scientifico ad affidarsi all'unico metodo di cura che dimostrò risultati concreti, nonostante il suo empirismo. Questo ribadisce l'importanza di attingere alle tradizioni popolari per la messa a punto di strategie terapeutiche utili ai fini della salvaguardia della salute umana.
- Altro aspetto interessante che è emerso da questo approfondimento bibliografico è, parlando della pianta in esame ovvero *Atropa belladonna* L., la necessità e l'importanza di stabilire, per citare Pulteney (1757, p. 87): «in quali quantità e in quali circostanze, il veleno finisce, e dove comincia il farmaco». Questione che, come si è visto, è stata di fondamentale importanza e subito affrontata sia dalla medicina popolare, rappresentata da Ivan Raev, che da quella ufficiale rappresentata dal professor Panegrossi. Una pianta potenzialmente mortale, come *Atropa belladonna*, correttamente gestita può portare a risultati sorprendenti, in assenza di altri mezzi. Questo sottolinea l'importanza dell'evidenza sperimentale e clinica per la realizzazione di terapie efficaci e sicure.
- La maggiore efficacia del fitocomplesso rispetto ai principi attivi isolati e purificati. L'importanza, perciò, di considerare la droga nel suo complesso, nella quale sono contenute sia sostanze significative dal punto di vista farmacologico, sia sostanze ritenute con scarsa o nessuna attività terapeutica, ma che in certi casi possono essere determinanti nel decretare il successo di una terapia. Quindi, se da un lato è vantaggioso ottenere principi attivi isolati per garantire standard di sicurezza, efficacia, affidabilità e stabilità, dall'altro lato non bisogna trascurare la ricchezza della droga vegetale. In questo caso l'azione più blanda dell'estratto, favorita dal fitocomplesso in esso contenuto, ha contribuito al successo della cura bulgara.

- Infine è interessante notare come un approccio multidisciplinare, fortemente sostenuto dal professor Panegrossi e diventato modello all'estero, sia stato determinante nell'alleviare i sintomi di una malattia proteiforme come l'encefalite letargica nella sua fase cronica. Si può concludere che la malattia è stata gestita da un lato con «un complesso e ben coordinato sistema terapeutico» (Panegrossi, 1940, p. 99) e, dall'altro lato, l'intero complesso di sostanze contenute nella droga, con i loro sinergismi e potenziamenti, hanno contribuito al successo della cura bulgara.

Bibliografia

- APOSTOLOV M. E IVANOVA P., 1991. Bulgaria-Italy Medical Relationships. *Medicina nei Secoli*, [in linea] 3(2-3), pp.191-206. Disponibile su: https://rosa.uniroma1.it/rosa01/medicina_nei_secoli/article/view/1114/1027 [Consultato il 20 giugno 2021].
- BANJARI I., MARČEK T., TOMIĆ S., WAISUNDARA V.Y., 2018. Forestalling the Epidemics of Parkinson's Disease Through Plant-Based Remedies. *Frontiers in Nutrition*, [in linea] 5, p.95. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00095>.
- BEDEWITZ M.A., GÓNGORA-CASTILLO E., UEBLER J.B., GONZALES-VIGIL E., WIEGERT-RININGER K.E., CHILDS K.L., HAMILTON J.P., VAILLANCOURT B., YEO Y.-S., CHAPPELL J., DELLAPENNA D., JONES A.D., BUELL C.R., BARRY C.S., 2014. A Root-Expressed l-Phenylalanine:4-Hydroxyphenylpyruvate Aminotransferase Is Required for Tropane Alkaloid Biosynthesis in *Atropa belladonna*. *The Plant Cell*, [in linea] 26(9), pp.3745-3762. Disponibile su: <https://doi.org/10.1105/tpc.114.130534>.
- BEHCET AL., 2014. The Source-Synthesis- History and Use of Atropine. *The Journal of Academic Emergency Medicine*, 13(1), pp.2-3. Disponibile su: <https://doi.org/10.5152/jaem.2014.1120141>.
- BEN. A. E MAN. L., 1930. ATROPINA in 'Enciclopedia Italiana'. [in linea] Disponibile su: [https://www.treccani.it/enciclopedia/atropina_\(Enciclopedia-Italiana\)](https://www.treccani.it/enciclopedia/atropina_(Enciclopedia-Italiana)) [Consultato il 14 marzo 2022].
- BENIGNI R., CAPRA C. E CATTORINI P.E., 1962. *Piante medicinali: chimica, farmacologia e terapia*. Milano: Inverni & Della Beffa, pp.133-137.
- BETTERMANN H., CYSARZ D., PORTSTEFFEN A., KÜMMELL H.C., 2001. Bimodal dose-dependent effect on autonomic, cardiac control after oral administration of *Atropa belladonna*. *Autonomic Neuroscience*, [in linea] 90(1), pp.132-137. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00279-X](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00279-X).
- BRAMWELL E. E MILLER J., 1920. Encephalitis Lethargica (Epidemic Encephalitis). *The Lancet*, [in linea] 195(5048), pp.1152-1158. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)92412-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)92412-7).
- BROWN J.H., BRANDL K. E WESS J., 2017. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: L.L. BRUNTON, R. HILAL-DANDAN E B.C. KNOLLMANN, eds. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13^a ed. [in linea] New York, NY: McGraw-Hill Education. Disponibile su: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162533953> [Consultato il 5 aprile 2022].
- BRUNI A. E NICOLETTI M., 2003. *Dizionario ragionato di erboristeria e di fitoterapia*. Padova: Piccin, pp. 47-53, 134-135, 160-162, 612, 939

- BRUNTON L.L., KNOLLMANN B.C., HILAL-DANDAN R., GOODMAN L.S. E GILMAN A.G., 2018. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13^a Edizione ed. AccessMedicine. New York: McGraw Hill Medical.
- BYLUND D.B. E ENNA S.J., 2008. *xPharm the comprehensive pharmacology reference*. New York: Elsevier Inc.
- CAPASSO F., 2011. *Farmacognosia Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*. 2^a ed. 2011. ed. Milano: Springer-Verlag, pp.263, 264, 293–295, 320–323. Disponibile su: <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1652-1>.
- CAPASSO F., GRANDOLINI G. E IZZO A.A., 2006. *Fitoterapia Impiego razionale delle droghe vegetali*. 3^a ed. 2006. ed. Milano: Springer-Verlag, pp. 9–11, 23–25, 63–65, 87–97, 715. Disponibile su: <https://doi.org/10.1007/88-470-0505-1>.
- CAPPELLI P. E VANNUCCHI V., 2005. *Chimica degli alimenti: conservazione e trasformazioni*. 3^a ed. ed. Bologna: Zanichelli, pp. 659–663.
- CARTER A.J., 1996. Narcosis and nightshade. *BMJ*, [in linea] 313(7072), pp.1630–1632. Disponibile su: <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7072.1630>.
- CATTABIANI A., 1998. *Florario: miti, leggende e simboli di fiori e piante*. Oscar saggi. Milano: A. mondadori, pp. 362, 529–531.
- DALE R.C., CHURCH A.J., SURTEES R.A.H., LEES A.J., ADCOCK J.E., HARDING B., NEVILLE B.G.R., GIOVANNONI G., 2004. Encephalitis lethargica syndrome: 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity. *Brain*, [in linea] 127(1), pp.21–33. <https://doi.org/10.1093/brain/awh008>.
- DALEV P., 2016. Как билкарят на Цар Борис спаси цяла Италия от опасна епидемия (Come l'erborista dello zar Boris salvò l'Italia intera da una pericolosa epidemia). *168 Часа | Ву Проф. Пенчо Далев (168 ore)*. [in linea]. (In bulgaro). Disponibile su: <<https://www.168chasa.bg/article/5886902>> [Consultato il 13 giugno 2022].
- DEWICK P.M., 2009. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 3^a ed. [in linea] ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, pp.311-326. Disponibile su: <https://doi.org/10.1002/9780470742761.ch6>.
- DICKMAN M.S., 2001. von Economo Encephalitis. *Archives of Neurology*, [in linea] 58(10), pp.1696–1698. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1696>.
- DOMINO E.F. E CORSEN G., 1967. Central and Peripheral Effects of Muscarinic Cholinergic Blocking Agents in Man. *Anesthesiology*, [in linea] 28(3), pp.568–574. <https://doi.org/10.1097/0000542-196705000-00013>.
- DORIGO P., 2006. *Farmacologia generale*. 3^a ed ed. Padova: CEDAM, pp.46–53

- EGER E.I., 1962. Atropine, Scopolamine, and Related Compounds. *Anesthesiology*, [in linea] 23(3), pp.365–383. Disponibile su: <https://doi.org/10.1097/00000542-196205000-00012>.
- FIRENZUOLI F., 2008. *Fitoterapia: guida all'uso clinico delle piante medicinali*. 4^a ed ed. Milano: Elsevier Masson.
- FOLEY P.B., 2009a. Encephalitis lethargica and influenza. I. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *Journal of Neural Transmission*, [in linea] 116(2), pp.143–150. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0161-1>.
- FOLEY P.B., 2009b. Encephalitis lethargica and the influenza virus. II. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: epidemiology and symptoms. *Journal of Neural Transmission*, [in linea] 116(10), pp.1295–1308. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0295-9>.
- FOLEY P.B., 2009c. Encephalitis lethargica and the influenza virus. III. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: neuropathology and discussion. *Journal of Neural Transmission*, [in linea] 116(10), pp.1309–1321. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0296-8>.
- FORBES T.R., 1977. Why is it called ‘beautiful lady’? A note on belladonna. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, [in linea] 53(4), pp.403–406. Disponibile su: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1807294/>> [Consultato l'11 novembre 2021].
- GRIEVE M., 2022. *A Modern Herbal | Nightshade, Deadly*. [in linea] Disponibile su: <<http://www.botanical.com/botanical/mgmh/n/nighde05.html>> [Consultato l'11 febbraio 2022].
- HALL A.J., 1918. Epidemic Encephalitis. *British Medical Journal*, [in linea] 2(3017), pp.461–463. Disponibile su: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2341936/>> [Consultato il 30 novembre 2021].
- HALL A.J., 1935. The Post-Encephalitic Parkinsonian. *British Medical Journal*, [in linea] 2(3898), pp.555–556. Disponibile su: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2461066/>> [Consultato il 10 settembre 2021].
- HALL A.J., 1937. High Atropine Dosage in Chronic Epidemic Encephalitis. *British Medical Journal*, [in linea] 1(3980), pp.795–799. Disponibile su: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2088616/>> [Consultato il 4 settembre 2021].
- HILL D., 1938. Bulgarian Treatment Of Post-Encephalitic Parkinsonism A Comparison With English Belladonna. *The Lancet*, [in linea] 232(6010), pp.1048–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)41784-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)41784-8).

- HILLIER K., 2007. Atropine. In: S.J. ENNA E D.B. BYLUND, eds. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. [in linea] New York: Elsevier. pp.1–5. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61267-X>.
- HOFFMAN L.A. E VILENSKY J.A., 2017. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*, [in linea] 140(8), pp.2246–2251. Disponibile su: <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>.
- HOLZMAN R.S., 1998. The Legacy of Atropos, the Fate Who Cut the Thread of Life. *Anesthesiology*, [in linea] 89(1), pp.241–249. Disponibile su: <https://doi.org/10.1097/00000542-199807000-00030>.
- IVANCHEVA S. E STANTCHEVA B., 2000. Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. *Journal of Ethnopharmacology*, [in linea] 69(2), pp.165–172. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00129-4).
- KATZUNG B.G. E VANDERAH T.W., 2021. *Basic & Clinical Pharmacology*. McGraw-Hill's AccessMedicine. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC.
- KOHNEN-JOHANNSEN K.L. E KAYSER O., 2019. Tropane Alkaloids: Chemistry, Pharmacology, Biosynthesis and Production. *Molecules*, [in linea] 24(4), p.796. Disponibile su: <https://doi.org/10.3390/molecules24040796>.
- KROKER K., 2021. Encephalitis lethargica: Last century's long haulers? *CMAJ*, [in linea] 193(37), pp.E1468–E1470. Disponibile su: <https://doi.org/10.1503/cmaj.210807>.
- KUMAR S., MAURYA V.K., KABIR R., NAYAK D., KHURANA A., MANCHANDA R.K., GADUGU S., SHANKER K., SAXENA S.K., 2020. Antiviral Activity of Belladonna During Japanese Encephalitis Virus Infection via Inhibition of Microglia Activation and Inflammation Leading to Neuronal Cell Survival. *ACS Chemical Neuroscience*, [in linea] 11(21), pp.3683–3696. Disponibile su: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00603>.
- KWAKYE G.F., JIMÉNEZ J., JIMÉNEZ J.A., ASCHNER M., 2018. Atropa belladonna neurotoxicity: Implications to neurological disorders. *Food and Chemical Toxicology*, [in linea] 116, pp.346–353. Disponibile su: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.04.022>.
- LAKSTYGAL A.M., KOLESNIKOVA T.O., KHATSKO S.L., ZABEGALOV K.N., VOLGIN A.D., DEMIN K.A., SHEVYRIN V.A., WAPPLER-GUZZETTA E.A., KALUEFF A.V., 2019. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Atropine, Scopolamine, and Other Anticholinergic Deliriant Hallucinogens. *ACS Chemical Neuroscience*, [in linea] 10(5), pp.2144–2159. Disponibile su: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00615>.
- LEE M.R., 2007. Solanaceae IV: Atropa belladonna, Deadly Nightshade. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 37(1), pp.77–84.

- LEPORATTI M.L. E IVANCHEVA S., 2003. Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, [in linea] 87(2), pp.123–142. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00047-3](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00047-3).
- MAUGINI E., MARIOTTI LIPPI M. E MALECI BINI L., 2006. *Manuale di botanica farmaceutica*. 8^a ed ed. Padova: Piccin, pp. 481–483
- MAURYA V.K., KUMAR S., KABIR R., SHRIVASTAVA G., SHANKER K., NAYAK D., KHURANA A., MANCHANDA R.K., GADUGU S., KAR S.K., VERMA A.K., SAXENA S.K., 2020. Dark Classics in Chemical Neuroscience: An Evidence-Based Systematic Review of Belladonna. *ACS Chemical Neuroscience*, [in linea] 11(23), pp.3937–3954. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00413>.
- MAZZARELLO P., 2010. From Bulgaria to Italy: ‘The Bulgarian Cure’ of Encephalitis Lethargica. *Medicina nei Secoli*, [in linea] 22(1–3), pp.553–584. <https://rosa.uniroma1.it/rosa01/medicina_nei_secoli/article/view/93> [Consultato il 21 giugno 2021].
- MAZZARELLO P., 2013. *L'erba della regina: storia di un decotto miracoloso*. Nuova cultura. Torino: Bollati Boringhieri.
- MCCALL S., VILENSKY J.A., GILMA S., TAUBENBERGER J.K., 2008. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: A critical analysis. *Journal of NeuroVirology*, [in linea] 14(3), pp.177–185. Disponibile su: <https://doi.org/10.1080/13550280801995445>.
- MORELLI I., FLAMINI G. E PISTELLI L., 2005. *Manuale dell'erborista: biosintesi, estrazione e identificazione delle sostanze di origine vegetale*. Tecnica farmaceutica & cosmetica. Milano: Tecniche nuove, pp. 33–40.
- NELSON D.L. E COX M.M., 2003. *Introduzione alla biochimica di Lehninger*. 3^a ed ed. Bologna: Zanichelli, pp.142–147.
- NEUWAHL F.J., 1939. Treatment Of Postencephalitic Parkinsonism With Bulgarian Belladonna. *The Lancet*, [in linea] 233(6030), pp.693–695. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)60315-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)60315-X).
- NEUWAHL F.J. E FENWICK C.C., 1937. Bulgarian Treatment Of Post-Encephalitic Parkinsonism. *The Lancet*, [in linea] 230(5950), pp.619–621. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88585-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88585-2).
- NOVELLINO E., COLONNA R., SEPE I., CAMERA M., ESPOSITO, F.A., 2017. *Chimica farmaceutica: farmaci sistemici: Lezioni del prof: Ettore Novellino*. FedOA - Federico II University Press, pp. 405–432, 455, 456, 561–587, 680. Disponibile su: <https://doi.org/10.6093/978-88-6887-015-7>.
- OLIMAT S., 2021. The Spongia Somnifera: A Review Article. *Journal of Tropical Diseases & Public Health*, [in linea] 9(5), pp.1–4. Disponibile su: <https://www.walshmedicalmedia.com/abstract/the-spongia-somnifera>.

- PANEGROSSI G., 1940. *La così detta 'cura bulgara' del parkinsonismo postencefalitico*. Roma: Universitas.
- PASQUALINO A. E PANATTONI G.L., 2002. *Anatomia umana: citologia, istologia, embriologia, anatomia sistematica*. Torino: UTET, pp. 219, 220.
- PETKOV V., 1986. Bulgarian traditional medicine: A source of ideas for phytopharmacological investigations. *Journal of Ethnopharmacology*, [in linea] 15(2), pp.121–132. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(86\)90149-2](https://doi.org/10.1016/0378-8741(86)90149-2).
- PISTACCHIO E., 1998. L'encefalite letargica di Costantin von Economo. *Le Infezioni in Medicina*, 6(3), pp.164–167.
- PRIORESCHI P., 2003. Medieval anesthesia – the spongia somnifera. *Medical Hypotheses*, [in linea] 61(2), pp.213–219. Disponibile su: [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00113-0](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00113-0).
- PULTENEY R. E WATSON W., 1757. XII. A brief botanical and medical history of the solanum lethale, bella-donna, or deadly nightshade. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, [in linea] 50, pp.62–88. Disponibile su: <https://doi.org/10.1098/rstl.1757.0013>.
- REID A.H., MCCALL S., HENRY J.M. E TAUBENBERGER, J.K., 2001. Experimenting on the Past: The Enigma of von Economo's Encephalitis Lethargica. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, [in linea] 60(7), pp.663–670. Disponibile su: <https://doi.org/10.1093/jnen/60.7.663>.
- RENNER UD, OERTEL R, E KIRCH W, 2005. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Clinical Use of Scopolamine. *The Drug Monit*, [in linea] 27(5), pp.655–665. Disponibile su: <https://oce.ovid.com/article/00007691-200510000-00019/HTML> [Consultato il 27 dicembre 2021].
- SAXENA S.K., KUMAR S. AND MAURYA V.K., 2019. Pathogen-associated acute encephalitis syndrome: therapeutics and management. *Future Microbiology*, [in linea] 14(4), pp.259–262. <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0334>.
- STANFIELD C.L. E GERMANN W.J., 2009. *Fisiologia*. 3^a ed ed. Napoli: Edises, pp. 199, 200, 208, 209, 217, 240, 242, 273, 293 307-309, 386.
- TULLBERG S., 2007. Scopolamine. In: S.J. ENNA E D.B. BYLUND, eds. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. [in linea] New York: Elsevier. pp.1–6. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61903-8>.
- VANDERAH T.W. E PAPPANO A.J., 2021. Cholinoceptor-Blocking Drugs. In: B.G. KATZUNG E T.W. VANDERAH, eds. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15^a ed. [in linea] New York, NY: McGraw-Hill. Disponibile su: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1176462075> [Consultato 5 April 2022].
- VILENSKY J.A., FOLEY P. E GILMAN, S., 2007. Children and Encephalitis Le-

thargica: A Historical Review. *Pediatric Neurology*, [in linea] 37(2), pp.79–84. Disponibile su: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.04.012>.

- VILENSKY J.A., GILMAN S. E MCCALL S., 2010a. A historical analysis of the relationship between encephalitis lethargica and postencephalitic parkinsonism: A complex rather than a direct relationship. *Movement Disorders*, [in linea] 25(9), pp.1116–1123. <https://doi.org/10.1002/mds.22908>.
- VILENSKY J.A., GILMAN S. E MCCALL S., 2010b. Does the historical literature on encephalitis lethargica support a simple (direct) relationship with postencephalitic Parkinsonism? *Movement Disorders*, [in linea] 25(9), pp.1124–1130. <https://doi.org/10.1002/mds.22991>.
- VYAS A. E JESUS O.D., 2022. *Von Economo Encephalitis*. [in linea] *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567791/> [Consultato il 20 giugno 2022].
- ZENARI S., 1956. *Flora escursionistica: chiave botanica analitica per la determinazione delle principali specie vegetali dell'alta Italia*. Padova: R. Zanoni, p.378.

Sitografia

- Anon. n.d. «corea» nell'Enciclopedia Treccani. [in linea] Disponibile su: https://www.treccani.it/enciclopedia/corea_res-57732f53-962b-11de-baff-0016357eee51 [Consultato il 26 febbraio 2022].
- Anon. n.d. «diplopia» nell'Enciclopedia Treccani. [in linea] Disponibile su: <https://www.treccani.it/enciclopedia/diplopia> [Consultato il 26 febbraio 2022].
- Anon. n.d. «Moire» nell'Enciclopedia Treccani. [in linea] Disponibile su: <https://www.treccani.it/enciclopedia/moire> [Consultato il 26 febbraio 2022].
- Anon. n.d. «oftalmoplegia» in Vocabolario - Treccani. [in linea] Disponibile su: <https://www.treccani.it/vocabolario/oftalmoplegia> [Consultato il 26 febbraio 2022].
- Anon. n.d. «ptòsi» in Vocabolario - Treccani. [in linea] Disponibile su: <https://www.treccani.it/vocabolario/ptosi> [Consultato il 26 febbraio 2022].