

La storia dell'Encefalite Letargica: una cura italiana per una malattia ancora poco conosciuta. L'esperienza dell'Ospedale psichiatrico di Siena nella prima metà del XX secolo in una ricerca museale e d'archivio

Mariano Martini¹, Francesco Brigo², Davide Orsini³

¹Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy; ²Department of Neurology, Hospital of Merano (SABES-ASDAA), Merano, Italy; ³University Museum System of Siena (SIMUS), History of Medicine, University of Siena, Italy

Riassunto. A partire dagli anni '20 del Novecento la cura e gestione di molti pazienti post-encefalitici sopravvissuti alla fase acuta dell'encefalite letargica fu spesso affidata agli Ospedali psichiatrici per i sintomi psichici che la malattia aveva lasciato. Antonio D'Ormea, direttore dell'Ospedale psichiatrico di Siena dal 1909 al 1952, provò a curarli o almeno a stabilizzarli con trattamenti che furono esclusivamente sintomatici, come accadde anche in altre strutture analoghe o centri di cura. La sua fu un'attività meticolosa e che durò alcuni decenni, attraverso la quale egli fece esperienze interessanti e innovative registrando gradualmente e documentando i risultati raggiunti. Mise in atto una serie di procedure e di minuziosa raccolta fotografando e documentando progressi, insuccessi e ogni evento degno di interesse scientifico relativo ai trattamenti effettuati, realizzando così una raccolta archivistica di assoluto valore e unica nel suo genere. Questo articolo documenta la nostra attività di ricerca condotta presso l'archivio storico dell'Ospedale psichiatrico senese. Qui abbiamo individuato materiale anche inedito fra cartelle cliniche impolverate ma ancora integre. Abbiamo così potuto studiare i metodi di cura che furono sperimentati, fra i quali la famosa "Cura bulgara", un rimedio "essenzialmente individuale", come lo descrisse lo stesso Prof. Antonio D'Ormea.

Parole chiave: Encefalite letargica, storia della neurologia, cura bulgara, Atropa Belladonna, Antonio d'Ormea, Arturo Nannizzi

THE HISTORY OF ENCEPHALITIS LETHARGICA: AN ITALIAN CURE FOR A DISEASE STILL LITTLE KNOWN. THE EXPERIENCE OF THE SIENA PSYCHIATRIC HOSPITAL IN THE FIRST HALF OF THE XX CENTURY IN A MUSEUM AND ARCHIVE RESEARCH.

Summary. Starting from the 1920s, the care and management of many post-encephalitis patients who survived the acute phase of encephalitis lethargica were often entrusted to psychiatric hospitals due to the psychic complications of the disease. Antonio D'Ormea, director of the psychiatric hospital of Siena from 1909 to 1952, tried to treat these patients through exclusively symptomatic treatments, as occurred in other similar structures or treatment centers. His meticulous activity lasted several decades and he made interesting and innovative experiences, carefully documenting the results achieved. He implemented a series of procedures, collected photographs, and documented treatment progresses, failures, and scientifically relevant details, thus creating a unique archival collection of absolute value. We were able to retrieve unpublished material from the historical archive of the Sieneese psychiatric hospital by searching among the dusty but still intact medical records. We were thus able to indentify the treatment methods that had been tested, including the famous "Bulgarian cure", a "very individual" remedy, as Prof. Antonio D'Ormea himself described it.

Key words: Encephalitis lethargica, history of neurology, Atropa Belladonna, Antonio d'Ormea, Arturo Nannizzi

Introduzione

Gli anni della prima guerra mondiale si caratterizzano per il diffondersi di varie malattie infettive che vanno a colpire i soldati impegnati al fronte e una popolazione stremata e affamata. Fra tutte rimane nell'ombra, nonostante un alto tasso di mortalità, l'encefalite letargica (EL), che si inserisce tra due eventi di portata devastante, la prima Guerra mondiale e l'influenza di Spagna.

L'encefalite letargica ha carattere epidemico e provoca in Europa, nei primi decenni del Novecento, una vera e propria emergenza sanitaria, per diffondersi poi in tutto il mondo al termine del primo conflitto mondiale, lasciando postumi nei decenni a venire.

Nota anche come "Malattia di Economo" da Constantin von Economo, medico presso la Clinica Neurologica di Vienna che per primo la descrive tra il 1916 e il 1917 (1), *"Encephalitis lethargica remains a puzzling chapter in the recent history of medicine"* (2).

Verso la fine del 1916, Dr Constantin von Economo, mentre si stava occupando di pazienti nella clinica neuro-psichiatrica dell'Università di Vienna, visitò ed esaminò molti pazienti che presentavano anomali sintomi di tipo neurologico. Tali pazienti furono ammessi con diverse tipologie di diagnosi come meningite, sclerosi multipla, e delirium; tuttavia, in nessuno di loro vi era una corrispondenza con un quadro diagnostico chiaro e conosciuto.

In particolare, molti di questi pazienti presentavano una marcata letargia. Von Economo ritenne e considerò l'unicità di questa serie di sintomi come espressione di un'entità nosografica distinta, che egli descrisse nel 1917 nel manoscritto intitolato "Encephalitis Lethargica".

Nello stesso periodo di von Economo, un medico francese, René Cruchet (1875-1959) stava seguendo pazienti in analoghe condizioni in un ospedale militare per malattie neuropsichiatriche.

Anche lo stesso Cruchet credeva che questi casi fossero differenti dai precedenti casi di "encephalomyelitis", e la sua stessa descrizione di malattia fu pubblicata nell'arco di pochi giorni da von Economo (3).

La semeiotica della malattia evidenzia un quadro abbastanza complesso. Si presenta come un esordio graduale di sintomi simil-influenzali e per questo, vi-

sta anche la concomitanza temporale, è stata associata da alcuni studiosi all'influenza Spagnola, della quale costituirebbe una complicanza neurologica (4). Ma la grande differenza a livello di morbilità tra le due malattie è che l'epidemia di encefalite continua a far vittime anche quando la Spagnola è ormai scomparsa; quindi viene esclusa ogni possibilità di legame (5).

Le manifestazioni della malattia

In una prima fase della malattia, che ha una durata solitamente compresa tra 1 e 4 settimane, il paziente accusa cefalea, malessere, tremori e febbre, anche se il segno distintivo su tutti, rispetto ad altre patologie, è la letargia (6). Proprio da questo "sintomo più saliente e più impressionante che si nota immediatamente", Von Economo la definisce "Encefalite letargica" (7).

A riprova della bizzarria clinica della malattia, sono (però) descritti casi speculari, caratterizzati da insonnia ostinata con eccitamento motorio (8).

Il paziente può essere risvegliato con facilità dallo stato di sonnolenza e presenta uno stato di coscienza modicamente offuscata ma orientata. Lo stato di vigilanza si mantiene per un lasso di tempo assai breve, dopo di che il paziente si riaddormenta. A ciò si associano deliri simili a quelli degli alcolisti, paralisi dei muscoli oculomotori ed elevatori delle palpebre, per poi evolvere in uno stato comatoso che può portare alla morte.

I malati che invece sopravvivono alla fase acuta, dopo un'apparente guarigione, presentano a distanza di mesi – ma anche di anni – un quadro patologico devastante simile al morbo di Parkinson (9).

Per molti è da considerarsi come un "postumo" dell'encefalite ma il professor Giuseppe Panegrossi (1871-1953), direttore da 1934 dell'Istituto provinciale Regina Elena di Roma per lo studio e la cura dell'Encefalite, la considera invece una evoluzione cronica soggetta a riacutizzarsi (10).

Il lungo tempo che può trascorrere fra le manifestazioni acute e quelle croniche dell'encefalite dimostra che il virus determinante la malattia può persistere per anni nei centri nervosi eventualmente senza determinare sintomi evidenti, analogamente a quanto accade per la tubercolosi (11-14) la malaria (15), la sifilide e poi in un dato momento riattivarsi e ricominciare la sua opera distruttiva (10).

Nel suo volume *La così detta "cura bulgara" del parkinsonismo postencefalico*, Panegrossi compie un'attenta diagnosi differenziale tra la malattia di Parkinson e quella che lui definisce "encefalite epidemica cronica a forma parkinsoniana" (10).

Pur essendoci caratteri comuni con il morbo di Parkinson, l'encefalite tuttavia differisce «per non poche particolarità etiologiche, anatomico-patologiche e cliniche» che ne fanno due entità nosologiche distinte (10).

I malati di *Postencephalitic parkinsonism* (PEP) presentano sintomi che conducono a un progressivo "rallentamento motorio". "L'intero corpo curva lievemente in avanti, il capo sul petto, gli avambracci sulle braccia, il tronco sugli arti inferiori", assumendo una postura a "convessità anteriore" (16). I muscoli si contraggono a scatto, dando luogo al fenomeno detto "della ruota dentata" (16). Seguono catalessi e scialorrea, scomparsa della capacità mimica facciale, difficoltà nella dizione. Ma paradossalmente i sintomi possono essere anche completamente diversi e opposti: cinesie paradosse, tremori ritmici, crisi oculogire (8, 16). Particolarmente evidenti e caratteristiche del parkinsonismo post-encefalitico sono le crisi oculogire, che invece non compaiono nella malattia di Parkinson.

Come un'onda lunga nel tempo la malattia determina quindi, dopo la fase acuta e laddove non intervenga la morte, una fase cronica caratterizzata anche da una compromissione di tipo psichiatrico caratterizzata da un rallentamento nell'ideazione (bradifrenia) e nell'esecuzione di movimenti volontari (bradicinesia), e scarsa reattività ed interazione con gli stimoli esterni (apatia) (17).

Una diffusione e una eziologia difficili da comprendere

L'encefalite letargica colpisce a partire dal 1916 per scomparire quasi totalmente nell'arco di un decennio. L'epidemia si diffonde in tempi leggermente diversi nei vari paesi: "in Austria e in Germania ha la massima diffusione tra il 1918 e il 1919; in Inghilterra tra il 1924 e il 1926; negli USA nel 1926" (18, 19).

Resta sconosciuto anche il numero di persone nel mondo che ha contratto l'encefalite letargica durante il periodo epidemico. La stima più alta parla di oltre un milione di malati, soprattutto in età compresa tra i 15 e i 35 anni, con una mortalità intorno al 30%, che in alcuni casi raggiunge il 50%.

Avrebbe dunque ucciso più di 500.000 persone in tutto il mondo. Il dato, tratto da uno studio pubblicato da Ravenholt e Foege su "Lancet", si basa su una ricognizione storica dei dati epidemiologici noti (20).

Tuttavia, i dati non sono certi, soprattutto perché all'inizio della sua diffusione l'encefalite letargica non è una malattia soggetta a denuncia in tutti i paesi, e quindi molti casi non sono segnalati. Dobbiamo però anche dire che talora è diagnosticata sulla base dell'esclusione di altre condizioni, in quanto non ci sono segni o sintomi patognomici o specifici test diagnostici. In questi casi è possibile che la stima sia più alta della reale diffusione della malattia come tende ad affermare il massimo esperto mondiale di EL, Paul Foley.

In Italia negli anni precedenti alla prima guerra mondiale le statistiche non prendono in considerazione in maniera specifica l'encefalite letargica ma la ricomprendono nella voce generica "Encefalite", rendendo così abbastanza incerti i dati relativi alla Encefalite letargica. Il numero di decessi per Encefalite varia di poco anno dopo anno: "nel decennio 1906-1915 ha oscillato fra un minimo di 957 ed un massimo di 1.186" (21), con una media annua nel periodo 1913-1915 di 1045. Dal 1916 in poi, l'andamento della mortalità per encefalite muta improvvisamente: alle piccole oscillazioni subentrano forti sbalzi. [...] In Italia, nell'insieme, il numero dei morti d'encefalite aumenta dell'82%; ma alcune regioni segnano aumenti molto più forti (Campania 199%, Piemonte 160%, Toscana 146%), mentre altre segnano aumenti debolissimi (Veneto 5%, Basilicata e Sardegna 26%) (21).

Pur nella consapevolezza che questi dati potrebbero essere determinati da una maggiore o minore attenzione al fenomeno e da differenze nella qualità e nella disponibilità dei servizi diagnostici e sanitari in generale, tale aumento potrebbe essere ricondotto al diffondersi dell'epidemia di Encefalite letargica.

Lo statistico Giorgio Mortara, cui si devono questi dati, motiva le grandi disuguaglianze regionali nell'intensità dell'aumento con il carattere epidemico della forma morbosa che al tempo si pensa essere la causa. E, nella ipotesi di un carattere infettivo della malattia, sottolinea che l'epidemia è favorita alle condizioni determinate dal conflitto, con un incessante spostamento di uomini dalle zone del fronte verso il resto del paese e viceversa. Tale considerazione è avva-

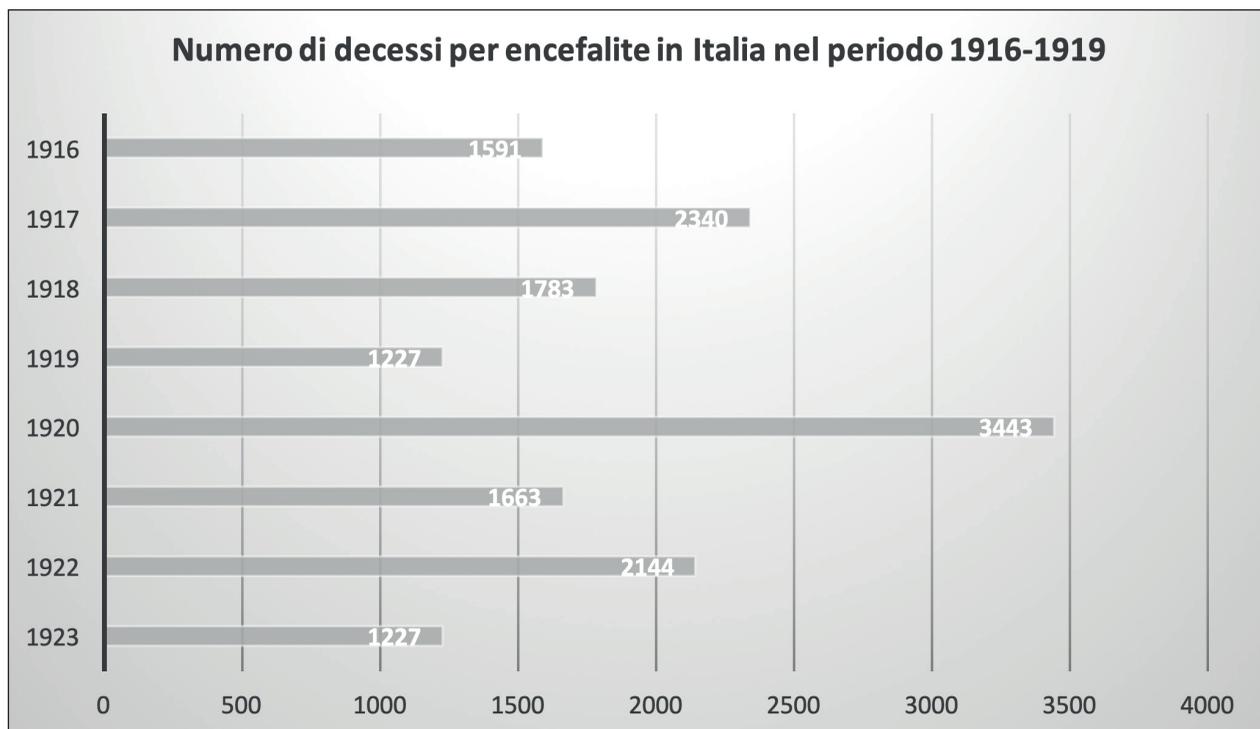


Figura 1. Fonte: Mortara G. A proposito della mortalità italiana durante la guerra. Un'epidemia ignorata di encefalite letargica? Provveditorato generale dello Stato, Libreria, Roma, 1925.

lorata dal fatto che in molte province del Nord già nel triennio precedente lo scoppio della guerra si evidenzia un numero di morti più che doppio rispetto alla media italiana di 29 morti per milione di abitanti:

- Udine 101;
- Brescia 67;
- Treviso 64.

Ciò è evidentemente dovuto – afferma Mortara – alla vicinanza con l'Austria, dove i primi casi di encefalite epidemica sono segnalati a inizio Novecento (21).

Per quanto riguarda l'eziologia di tale malattia, a distanza di oltre un secolo dalla sua comparsa, essa è ancora avvolta nel mistero: “Sebbene siano state proposte un certo numero di teorie, ci sono due principali e plausibili eziologie, una “tossicologica” e l'altra “virale”.

Più di recente, tuttavia si è registrata una sostanziale evidenza nel sostenere una ulteriore terza teoria, quella autoimmune. Nei più recenti studi sull'eziologia dell'encefalite letargica, infatti, Dourmashkin et al. (2012) hanno indicato un enterovirus, possibilmente collegato al poliovirus, come la causa dell'encefalite letargica [...]. Si tratta di uno studio attentamente condotto ma, sfortunatamente, non è stato replicato,

presumibilmente per severe limitations on encephalitis lethargica material”. L'attuale ricerca sull'eziologia dell'encefalite letargica è limitata dalla scarsità e scarsa qualità degli esemplari esistenti del periodo epidemico e rarità di nuovi casi” (3).

Per quanto riguarda l'ipotesi virale, Paul Foley afferma: “*There have been several investigations of antibody levels in living chronic EL patients, and in brain tissue (both historical samples and more recent fresh tissue from recently deceased patients) that have looked for a variety of viruses (including adenovirus, alphaviruses, bunyaviruses, cytomegalovirus, coxsackie A and B, EBV, ECHO-6, flaviviruses, herpes simplex 1 and 2, influenza A and B (including 1918 influenza), LCMV, measles, mumps, parainfluenza 1, polio, rubella, and varicella), and the overall result has been negative. Interestingly, it was reported during the 1920s that it was often difficult to isolate herpes virus from the brains of laboratory animals infected with the virus, for example, suggesting that “auto-sterilization” removed the virus but did not stop the degenerative process it had initiated; indeed, Levaditi in France suggested that the auto-sterilization process itself may have damaged the brain. A similar process in EL is conceivable; many neuro-*

pathologists regarding the degeneration process of chronic EL as being fundamentally different from the acute encephalitic phase that initiated it; acute parkinsonism, for example, was related to inflammation in the substantia nigra, but receded as the inflammation died down, whereas the parkinsonism of chronic EL was related to degeneration of the nigra and was therefore irreversible (17).

Una cura esotica

In un primo momento la malattia viene curata somministrando ai soggetti in fase acuta un siero ricco di anticorpi specifici, prelevato da pazienti convalescenti della stessa patologia (22). Ma il medicamento più diffuso per l'encefalite letargica è un decotto vinoso a base di estratto di *Atropa belladonna*, pianta diffusa in tutta Europa, dalle cui radici si estraggono alcaloidi.

L'*Atropa*, usata da tempo antichissimo per le doti spasmolitiche, si rivela efficace per intervenire nella sintomatologia dei postumi della malattia. Un erborista-guaritore bulgaro di nome Ivan Raev (1876-1938), che offre rimedi e consulenze di medicina popolare in Bulgaria, esattamente cento anni fa, nell'estate del 1922, con un decotto di erbe, vino e altre sostanze riesce a migliorare la condizione morbosa di una donna colpita da encefalite letargica. Sempre grazie a tale rimedio Raev cura con successo anche un militare italiano che si trova in Bulgaria ed è colpito da encefalite sviluppando una sindrome 'parkinsoniana' (16). La notizia di questo decotto "miracoloso" comincia a circolare arrivando perfino agli ambienti medici ufficiali e soprattutto viene conosciuta dalla regina d'Italia, Elena di Savoia, che si fa promotrice di questo metodo curativo e nel 1934 promuove a Roma la creazione di una Clinica per post-encefalitici, affidata – come già scritto – al professor Panegrossi. La "Cura bulgara" consiste in un "decocto al 5% di radici e rizomi di belladonna in vino bianco (di pura uva), ottenuto mediante ebollizione per 13-15 m., da somministrarsi a cucchiaini" (10). Dopo l'ebollizione viene filtrato a freddo ma "resta sempre un po' torbido [...] e dà tosto luogo alla formazione di un deposito fiocoso (tannati), più o meno abbondante, che non ispira troppa fiducia agli infermi" (10).

Nonostante si possa riconoscere un buon effetto sulla sintomatologia della malattia, "l'accusa più grave che a questo decotto viene fatta è di variare da una pre-

parazione all'altra nel suo contenuto alcaloideo (diversa qualità, diverso grado di disseccamento delle radici, ecc.), donde la possibile comparsa di fenomeni d'intossicazione in occasione di un suo rinnovo" (10). La dose da somministrare varia da malato a malato, in base alla minore o maggiore tolleranza individuale. Per tal motivo non si possono fissare criteri generali di terapia e la cura è dunque "essenzialmente individuale" (23), perché i disturbi mentali che si verificano subito dopo la somministrazione (confusione, eccitamento, allucinazioni, amnesie e deliri), specie con alte dosi, sono direttamente proporzionali alla quantità somministrata.

L'efficacia della cura nei soggetti affetti da parkinsonismo post-encefalico è dovuta molto realisticamente agli effetti anticolinergici, che hanno effetto in particolare sul tremore, meno sulla acinesia. Tuttora farmaci anticolinergici vengono utilizzati nel trattamento di forme di parkinsonismo.

Gli effetti collaterali, in soggetti che presentano patologie mentali, costituiscono in alcuni casi una assoluta controindicazione alla cura.

Va tuttavia evidenziato che, secondo quanto scrive Panegrossi, "l'estratto o decotto costituisce sì la base del trattamento, ma è ben lungi dal rappresentare tutto ciò che col medesimo è possibile offrire a questi malati" (10). Il suo utilizzo deve essere accompagnato da "un complesso di pratiche igieniche, dietistiche, fisioterapiche e terapeutiche sussidiarie, aventi lo scopo di favorirne la tolleranza e di integrare l'azione" (10): il massaggio fisioterapico, la ginnastica per la correzione degli atteggiamenti viziosi eventualmente assunti dai pazienti a causa della malattia, la psicoterapia, la rieducazione dei movimenti, della parola e della scrittura, l'ergoterapia e anche una dieta "prevalentemente, ma non esageratamente latteo-vegetariana" (10,23).

Si tratta quindi di mettere in atto una "ricostruzione fisica" del paziente mediante "uno straordinario programma di aiuto globale a una categoria di ammalati in grande difficoltà, che va dal piano medicinale a quello riabilitativo nel senso più ampio" (16).

Il contributo senese alla Cura bulgara

Siena è legata alla Cura bulgara grazie a due uomini di scienza: il primo è Antonio D'Ormea (1873-1952), direttore del manicomio senese di San Niccolò

dove sperimenta e utilizza la Cura, il secondo è il botanico Arturo Nannizzi (1887-1961).

Tra il 1934 e il 1936 nel manicomio senese vengono trattati con la Cura bulgara 49 casi di encefalite letargica. In massima parte si tratta di degenti dell'Ospedale psichiatrico, cui si aggiungono pazienti ricoverati spontaneamente per eseguire la Cura. Infine, un esiguo numero viene sottoposto al trattamento in modalità ambulatoriale attraverso il Consultorio di Igiene Mentale, creato da Antonio D'Ormea nel 1933, all'interno del manicomio stesso.

Questi primi anni sono caratterizzati da parte dei medici del San Niccolò da una attenta osservazione degli effetti della somministrazione dell'estratto di *Atropa belladonna*, cui si accompagnano continui aggiustamenti nelle dosi – alla ricerca di quella che viene definita la “dose ottima” – a seconda degli effetti che i diversi pazienti evidenziano.

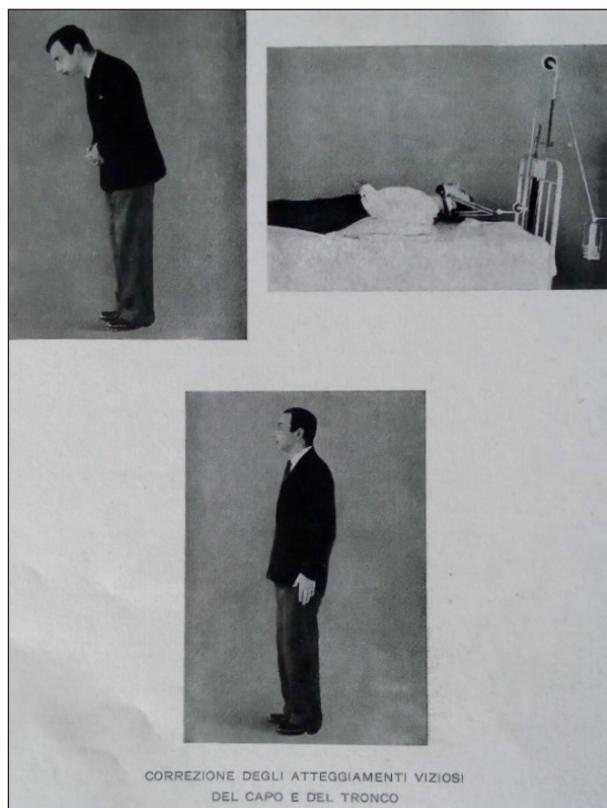


Figura 2. Correzione degli atteggiamenti viziosi del capo e del tronco in soggetto affetto da parkinsonismo post-encefalitico. Fonte: Panegrossi G. La cosiddetta “Cura bulgara” del parkinsonismo postencefalitico. Provveditorato generale dello Stato, Libreria, Roma, 1925.

Una testimonianza particolarmente interessante sulla Cura è data dall'articolo *La Cura bulgara nei postumi nervosi e psichici della Encefalite letargica (Osservazioni ed esperienze cliniche)* che Antonio D'Ormea e il suo assistente Eldo Broggi pubblicano nel 1936 sulla rivista “Rassegna di Studi Psichiatrici” (23). L'articolo è corredato anche da foto di 7 pazienti (4 uomini e 3 donne) ritratti più volte, “prima della cura”, “durante la cura”, “al termine della cura”, a mezzo busto e a figura intera nuda. Da quanto emerge dalle cartelle cliniche di tali pazienti sono tutti “soggetti affetti da postumi neurologici e mentali di encefalite letargica” (23). In “forme gravi” e “forme di media gravità”, avendo contratto l'encefalite negli anni fra il 1918 e il 1922.

D'Ormea e Broggi, come altri studiosi dell'epoca, distinguono le forme dei postumi dell'encefalite letargica in 5 categorie:

- *Forme gravissime;*
- *Forme gravi;*
- *Forme di media gravità;*
- *Forme leggere;*
- *Forme prevalentemente costituite da postumi mentali gravi.*

Nelle cartelle cliniche annotano miglioramenti nella sintomatologia già dopo pochissimi mesi dall'inizio del trattamento; essi annotano: “*Il tremore in una buona percentuale dei casi si modifica nel senso che, pur non scomparendo del tutto, diminuisce in intensità, in maniera più o meno decisa in molti malati, o diventa intermittente. Solo in casi molto leggeri abbiamo visto scomparire completamente il tremore*”(23).

“*Tra i fenomeni ipercinetici, oltre il tremore, le crisi toniche oculogire durante il periodo di cura o non si verificano affatto o molto raramente: si ripresentano anche subito se il malato diminuisce le dosi o sospende la cura. [...] Tra i sintomi che più si avvantaggiano dalla cura sono quelli dipendenti dalla ipertonia: miglioramento e finanche scomparsa della rigidità, se non troppo accentuata, delle contratture, dell'impossibilità dei movimenti*” (23).

Miglioramenti sono evidenziati per quanto riguarda la scialorrea - chiaro effetto dovuto all'azione anticolinergica dell'*Atropa* - e i disturbi del sonno. Modificato in positivo è anche “il disturbo della loquela: qualcuno che prima si esprimeva in modo inintelligibile, può ora farsi capire e bene; qualche altro non parla più a scatti, ma correttamente” (23).

Molti pazienti, grazie alla Cura, sono di nuovo in grado di svolgere attività lavorative di maggior impegno.

“L’azione del decotto – affermano D’Ormea e Broggi – è quindi in linea generale sintomaticamente più efficace e duratura di altri farmaci. Pertanto tra le cure sintomatiche è certo la migliore” (23).

In maniera molto corretta il professor D’Ormea fa però presente che è opportuno rilevare anche aspetti non particolarmente positivi o addirittura negativi nella terapia:

“1°) come il miglioramento obiettivamente constatato sia in realtà a volte molto modico;

2°) l’inevitabile deperimento fisico spesso osservato;

3°) i disturbi a volte provocati dalla somministrazione del decotto” (23).

La cura bulgara e Arturo Nannizzi: uno scienziato “sui generis” alla Corte di SM la Regina Elena

Un ulteriore legame tra la Cura bulgara e la città di Siena esiste per il tramite di Arturo Nannizzi (1887-1961), che lo storico della Medicina Paolo Mazzarello definisce “un singolare scienziato senese”. Provvisto della sola licenza elementare, Nannizzi è un attivo ricercatore in ambito botanico e micologico e “acquisisce

una solida reputazione negli ambienti accademici” che lo porta “alla libera docenza, all’insegnamento retribuito in botanica farmaceutica e alla direzione dell’Orto Botanico dell’Università di Siena”(16).

Ma un avvenimento è destinato a consacrarlo tra gli esponenti più in vista negli studi italiani di botanica. Il 1° luglio 1936 la regina Elena lo convoca a Roma per affidargli un’importante missione: recarsi in Bulgaria per acquisire tutte le informazioni necessarie a iniziare la coltivazione in Italia di piante di *Atropa belladonna*, per curare i pazienti affetti da encefalite letargica.

Nannizzi in realtà ha già avuto nel 1935 “un contatto con un erborista bulgaro, Bonu Manoloff, di Kran, il quale gli ha spedito un protocollo sperimentale per la terapia della letargia” (24).

Questo lo favorisce certamente nelle sue ricerche in Bulgaria nella missione organizzata da Giovanni Petraghani (1893-1969), direttore generale della Sanità pubblica presso il Ministero dell’Interno. Nannizzi conosce sicuramente molto bene Petraghani che dal 1930 ricopre la cattedra di Igiene e batteriologia dell’Università di Siena, rimasta vacante in seguito alla scomparsa del suo maestro, Achille Sclavo (1861-1930). Rettore dal 1932, Petraghani si dimette nel lu-



Figura 3. Foto paziente affetta da postumi neurologici e mentali di encefalite letargica, realizzata durante la Cura bulgara. Fonte: Archivio Storico Ex Ospedale Psichiatrico San Niccolò di Siena

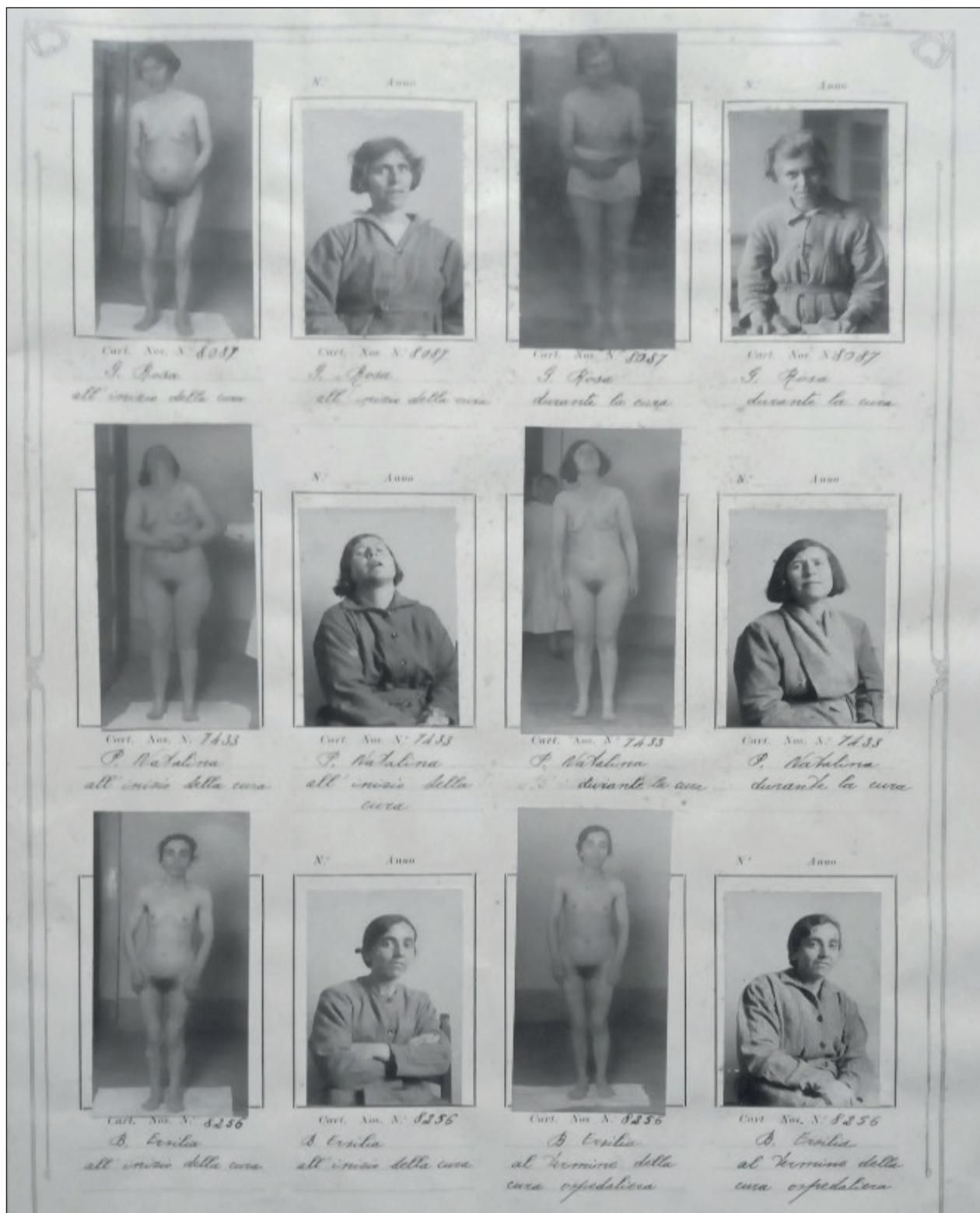


Figura 4. Album di foto di pazienti affette da postumi neurologici e mentali di encefalite letargica, realizzate durante la Cura bulgara. Fonte: Archivio Storico Ex Ospedale Psichiatrico San Niccolò di Siena.

glio 1935 per assumere l'incarico presso il Ministero degli Interni.

Nannizzi esplora le regioni montuose della Bulgaria dove la *Belladonna* viene coltivata, ne osserva la raccolta e il trattamento di pulitura ed essiccazione. Esamina molti campioni preparati da Raev, classificandoli in maniera accurata, distinguendo tra parti del rizoma e delle radici.

Dopo il soggiorno in Bulgaria lo studioso senese perviene alla conclusione che la *Belladonna* coltivata in Italia abbia la medesima efficacia terapeutica di quella bulgara. A chi fa notare che la pianta italiana sia meno ricca di principi attivi risponde con queste parole: "Ciò è esatto, ma solo quando la coltivazione viene fatta in terreni che non si confanno alla pianta e in condizioni sfavorevoli. [...] In Italia le coltivazioni di *Belladonna* possono farsi in montagna dai 900 ai 1500 metri, oppure nelle regioni collinari e perfino in pianura. Nel primo caso si avranno sempre ottimi risultati dal momento che poniamo le piante nelle identiche condizioni di terreno e di clima di quelle spontanee. Le colture in terreni collinari o di pianura potranno dare pure risultati soddisfacenti, a condizione però di disporre di terreni adatti, ricchi di materie organiche o convenientemente concimati se trattasi di terreni poveri" (25).

Sulla base di tali considerazioni e in un'ottica di "difesa sociale" e autarchia – concetti all'epoca assai

cari al Governo – si dedica pertanto alla preparazione di una "droga italianissima" (25), iniziando la semina di *Atropa Belladonna* in varie regioni.

Esegue queste attività personalmente anche a Siena, nell'Orto Botanico, seminando i semi acquistati a Sofia. In realtà, nel suo Orto, aveva iniziato a coltivarla già dal 1934.

"In questa fase di trasformazione del trattamento, basato ormai sulla pianta italiana, la sua competenza di botanica applicata diventa essenziale" (16).

E per la sua capacità divulgativa viene ancora una volta chiamato dalla regina Elena per recarsi in Germania per far conoscere la cura con l'*Atropa Belladonna*.

Nel settembre 1937 Nannizzi inaugura a Kassel, dove vive Mafalda di Savoia, figlia dei sovrani italiani, il nuovo ospedale per la cura dei malati di encefalite letargica. Come il padiglione gemello di Roma, anche l'ospedale tedesco viene intitolato alla regina Elena.

Gli effetti della cura con *Atropa Belladonna*

Della cura con l'*Atropa Belladonna*, che per anni è stata somministrata ai malati, restano dati importanti che ne attestano l'efficacia nei riguardi di una sintomatologia così ampia e diversificata, in anni nei quali i moderni farmaci non erano ancora stati sintetizzati.

Il professor Panegrossi ha trattato con la Cura bulgara 1988 pazienti nel periodo compreso tra maggio 1934 e settembre 1939. I risultati sono soddisfacenti, nonostante esso presenti effetti molto diversi a seconda della gravità della malattia e della sintomatologia.



Figura 5. Arturo Nannizzi ritratto dinanzi a un negozio di erboristeria a Sofia. Fonte: Nannizzi A. *La Belladonna (Atropa Belladonna L.)* nella cura del parkinsonismo postencefalitico.



Figura 6. Piante di *Atropa Belladonna* coltivate da Nannizzi nell'Orto Botanico di Siena. Fonte: Nannizzi A. *La Belladonna (Atropa Belladonna L.)* nella cura del parkinsonismo postencefalitico.

“I malati gravissimi hanno beneficiato della cura in proporzioni naturalmente assai più modeste” (10).

A Siena i numeri dei pazienti trattati da D’Ormea con la Cura bulgara sono in numero notevolmente minore. Si evidenziano anche in questi casi effetti positivi.

“Non considerando le forme puramente mentali, su 40 casi trattati si è avuto in 27 un miglioramento più o meno manifesto [...] e cioè nel 67,5% dei casi. Si dovette interrompere la cura in 8 casi: o per le estreme condizioni di depauperamento fisico o per assoluta intolleranza, cioè nel 20%.

Cinque casi possono considerarsi stazionari (12,5%). [...]

Queste percentuali sono un po’ meno favorevoli di quelle date da altri Autori, ma qualora si consideri il genere dei nostri malati, da anni ed anni degenti in Ospedale, con forme gravi, deformanti, quasi tutti con spiccati disturbi mentali, anche refrattari alle più varie

terapie sintomatiche, dobbiamo anzi essere lusingati dei risultati ottenuti, risultati ai quali non eravamo certo abituati” (23).

La rappresentazione nella cultura di massa di una malattia ancora sconosciuta

Dalla fine degli anni Venti l’encefalite letargica non si presenta più nella forma epidemica.

In molti la considerano debellata. Ma in realtà non è così. L’eziologia è ancora sconosciuta, anche se prove crescenti su una causa autoimmune stanno guadagnando forza. A tutt’oggi rimane comunque un mistero irrisolto della medicina. L’esperienza della Cura bulgara è però consegnata alla storia, così come la medicina tradizionale e i guaritori. Restano tuttavia non pochi esempi di come questa malattia con la sua straordinaria sintomatologia sia stata rappresentata in letteratura, nel teatro e nel cinema, sovrapponendo testimonianze storico-mediche a visioni dell’immaginario collettivo: una ricca e interessante eredità socio-culturale dell’encefalite letargica e del parkinsonismo post-encefalitico (26).

Conclusioni

L’encefalite letargica e il parkinsonismo ad essa conseguente rappresentarono una sfida diagnostica e terapeutica per la Medicina dell’inizio del secolo scorso. L’Italia ebbe un ruolo centrale nello studio dell’efficacia e dell’applicazione su vasta scala della “cura bulgara”, che per molti anni rimase la terapia di riferimento. A tale proposito, il contributo senese alla sperimentazione clinica di questo trattamento, finora non sufficientemente studiato a livello storiografico, fu notevole. A Siena, il clinico Antonio D’Ormea e i suoi collaboratori hanno lasciato preziose testimonianze degli effetti della somministrazione dell’estratto di *Atropa belladonna*, mentre Arturo Nannizzi contribuì ad implementare la coltivazione di questa pianta in varie regioni italiane, permettendo così un’ulteriore diffusione della “cura bulgara” nel nostro paese.

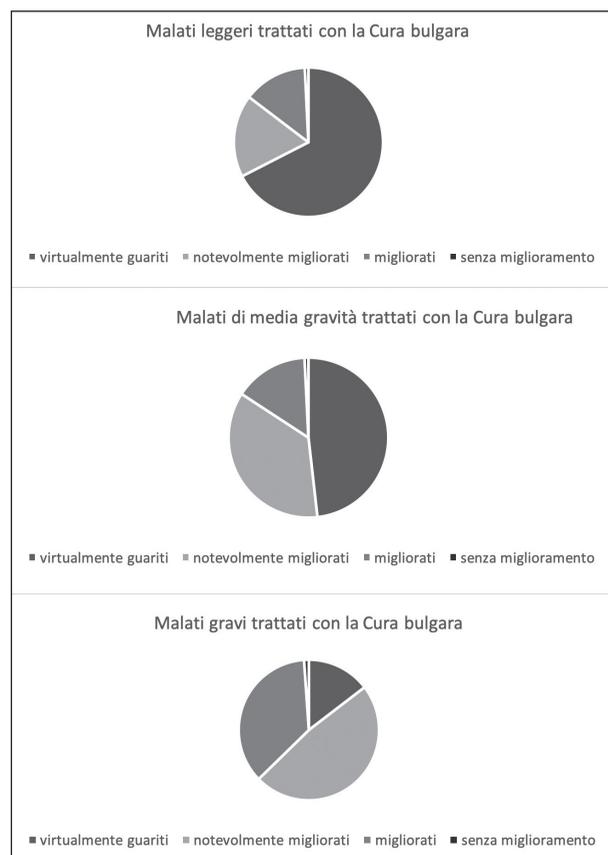


Figura 7. Fonte: Panegrossi G. La così detta “Cura bulgara” del parkinsonismo postencefalitico.

References

- Riatti F. Encefalite letargica acuta e cronica. Milano: F. Vallardi ed. 1935, 3.
- Foley PB. Encephalitis lethargica and influenza. I. The role of the influenza virus in the influenza pandemic of 1918/1919. *J Neural Transm* 2009a; 116, 143-150 (2009a). <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0161-1>
- Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain*, 2017; 140(8):2246-2251, <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>
- Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, Barberis I. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *J Prev Med Hyg* 2019;60:E64-E67. <https://doi.org/10.15167/2F2421-4248%2Fjpmh2019.60.1.1205>.
- McCall S, Vilensky JA, Gilman S, Taubenberger JK. The relationship between encephalitis lethargica and influenza: a critical analysis. *J Neurovirol*. 2008 May;14(3):177-85. doi: 10.1080/13550280801995445.
- Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Martini M, Perricone C, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. *Clin Rheumatol* 2018 May;37(5):1161-70. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4009-2>. Epub 2018 Feb 7.
- Economo (von) C. L'encefalite letargica. *Il Policlinico. Sezione medica*, 1920; 27: 93-148.
- Mazzarello P. Dalla Bulgaria all'Italia: la "cura bulgara" dell'encefalite letargica. *Medicina nei Secoli. Arte e Scienza* 2010; 22/1-3: 553-584.
- Orsini D, Di Piazza S, Zotti M, Martini M. "Giuseppe Bianchini (1888-1973): the father of Italian forensic mycology". *IJM - Italian Journal of Mycology*. Vol. 51 (2022): 66-74
- Panegrossi G. La cosiddetta "Cura bulgara" del parkinsonismo postencefalitico. Roma: Universitas Società Ed 1940-XVIII; 15-28, 37,38; 45-53.
- Martini M, Barberis I, Besozzi. The never-ending story of the fight against tuberculosis: from Koch's bacillus to global control programs. *J Prev Med Hyg*. 2018 Sep 28;59(3):E241-E247. [doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.3.1051. eCollection 2018].
- Martini M, Gazzaniga V, Behzadifar M, Bragazzi NL., Barberis I. The history of tuberculosis: The social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19 th century and the middle of the 20 th. *J Prev Med and Hyg*. Volume 59-4, E323 - E327, 2018. [doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1103. eCollection 2018 Dec.]
- Martini M, Barberis I, Bragazzi NL, Paluan F. The fight against tuberculosis in the mid-nineteenth century: The pivotal contribution of Edoardo Maragliano (1849-1940). *Adv. Exp Med Biol*. Vol. 1057, Pages 95 - 100, 2018. [doi: 10.1007/5584_2017_125].
- Canetti D, Riccardi N, Martini M, Villa S, Di Biagio A, Codecaca L, Castagna A, Barberis I, Gazzaniga I, Besozzi G. HIV and tuberculosis: The paradox of dual illnesses and the challenges of their fighting in the history. *Tuberculosis (Edinb)*. 2020 May;122:101921. [doi: 10.1016/j.tube.2020.101921].
- Martini M, Angheben A, Riccardi N, Orsini D. Fifty years after the eradication of Malaria in Italy. The long pathway toward this great goal and the current health risks of imported malaria. *Pathog Glob Health*. 2021 Jun;115(4):215-223. [doi: 10.1080/20477724.2021.1894394].
- Mazzarello P. L'erba della regina. *Storia di un decotto miracoloso*. Torino: Bollati Beringhieri 2013; 18-21, 63, 11-115, 131-137.
- Foley PB. Encephalitis Lethargica. *The Mind and Brain Virus*. Springer New York, NY 2018. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0384-9>.
- Pistacchio E. L'encefalite letargica di Costantin Von Economo. *Le Infezioni in Medicina* 1998; 3:164-167.
- Foley PB. Encephalitis lethargica and the influenza virus. II. The influenza pandemic of 1918/19 and encephalitis lethargica: epidemiology and symptoms. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009b;116(10):1295-1308. doi: 10.1007/s00702-009-0295-9.
- Ravenholt RT, Foegen WH. 1918 influenza, encephalitis lethargica, parkinsonism. *Lancet*. 1982 Oct 16;2(8303):860-4. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90820-0.
- Mortara G. "A proposito della mortalità italiana durante la guerra. Un'epidemia ignorata di encefalite letargica?" *Provveditorato generale dello Stato, Libreria, Roma*: 1925; 4-6.
- Manson M. Lethargic encephalitis. *Glasgow Medical Journal*, 1921; 96: 1-27.
- D'Ormea A, Broggi E. La "Cura Bulgara" nei postumi nervosi e psichici della encefalite letargica. *Rassegna di Studi Psichiatrici*, 1936; XXV:125-150.
- Cintorino M, Leoncini P. La bellezza della scienza. *Arturo Nannizzi il signore delle erbe*. Siena: Betti Ed, Siena 2021; 92.
- Nannizzi A. La Belladonna (*Atropa Belladonna L.*) nella cura del parkinsonismo postencefalitico. *Siena: Stabilimento tipografico ex Combattenti* 1938; 49-79
- Brigo F, Lorusso L, Martini M. L'eredità socio-culturale dell'encefalite letargica e la sua rappresentazione nella cultura popolare e di massa. *Conf. Cephalal. et Neurol.* 2022; Vol. 32, N. 1: e2022004.

Correspondence:

Mariano Martini
 Department of Health Sciences, University of Genoa
 Largo R. Benzi, 1 -16132 Genoa (GE)
 E mail mariano.yy@gmail.com
 mariano.martini@unige.it