ROMA

MONOGRAFIE MEDICO-CHIRURGICHE D'ATTUALITÀ

COLLEZIONE DEL "POLICLINICO,,

70

70

BIBLIOTECA MEDICA STATALE ROMA

Dott. BEPPINO DISERTORI
Direttore del Centro per encefalitici dell'Ospedale Civile di Trento

La cura bulgaro-italiana dell'Encefalite cronica

Prefazione del Prof. CARLO BESTA
Direttore della Clinica Neuro-psichiatrica della R. Università di Milano

Clinica R
63.8

MEDICA ROMA R. ESER.

:: ROMA :: LUIGI POZZI, Editore :: ROMA ::

Dott. BEPPINO DISERTORI
Direttore del Centro per encefalitici dell'Ospedale Civile di Trento

La cura bulgaro-italiana dell'Encefalite cronica

Prefazione del Prof. CARLO BESTA
Direttore della Clinica Neuro-psichiatrica della R. Università di Milano

LUIGI POZZI, EDITORE
N. 14 — Via Sistina — N. 14
ROMA

1938-XVI

Dello stesso Autore:

Saggio di Fisiologia del liquido cerebro-spinale

Prefazione del Prof. **CARLO BESTA**

Direttore della Clinica delle Malattie Nervose e Mentali della R. Università di Milano.

Volume di pagine 180 con 22 illustrazioni e 5 tabelle nel testo.

Opera premiata dalla Società Italiana di Psichiatria.

Editore LUIGI POZZI, Roma.

PROPRIETÀ LETTERARIA

Roma, Stab. Tip. Ditta Armani di M. Courrier.

A

SUA MAESTÀ

ELENA

REGINA IMPERATRICE

PREFAZIONE

« Il mio allievo dott. Disertori ha raccolto nella presente monografia l'esperienza fatta in due anni di direzione del Comparto speciale per la cura dei postumi di encefalite letargica, creato presso l'Ospedale di Trento per il benemerito interessamento della nostra graziosa Regina e Imperatrice. A Lei, spetta come è noto in tutto il mondo, il merito grandissimo non solo di aver intuito il valore della cura di tale terribile malattia, ma di averla fatta controllare e studiare con criteri rigorosamente scientifici, di averla fatta applicare su larga scala e di aver ottenuto anzi l'intervento attivo dello Stato. I risultati raggiunti hanno debellato lo scetticismo di chi sapeva, per dolorosa esperienza, quanto vane riuscissero, a lungo andare, le cure anteriormente praticate.

« È stato così possibile riportare a condizioni normali e restituire al lavoro ed alla società molte e molte centinaia di tali ammalati; un numero anche maggiore è passato da una condizione di completa infermità, che rendeva necessaria una continua assistenza famigliare od ospedaliera, ad uno stato di miglioramento tale da bastare almeno alla cura della propria persona con conseguente emancipazione dalla umiliante dipendenza dagli infermieri o dalle persone di famiglia.

« I casi già curati sono ormai migliaia, ma molti di più aspettano ancora il benefico intervento curativo, al che attendono le amministrazioni provinciali, alle quali è stato assegnato tale compito. L'applicazione della cura in ambienti clinici e ospedalieri bene attrrezzati ha poi costituito l'occasione di vaste osservazioni cliniche e scientifiche di grande interesse, non solo perchè le nostre conoscenze sulla malattia ne hanno avuto un effettivo incremento, ma perchè è stato possibile allargare le esperienze così acquistate ad altri processi patologici del sistema nervoso.

« Bene ha fatto quindi il Disertori, che mi compiaccio di annoverare fra gli allievi della mia Scuola, a raccogliere e illustrare i risultati delle sue personali ricerche e osservazioni, insieme al succo di quelle fatte da altri Autori italiani, aggiornando completamente l'importante argomento.

« Si avrà così l'occasione di constatare quanto impulso di lavoro fecondo per una nobile causa sia derivato dalla felice intuizione e dall'opera assidua della elettissima Donna che con tenace volontà ha predisposto ed attuato quest'opera vastissima e feconda di umana bontà e di redenzione sociale.

30 dicembre 1937-XVI.

PROF. CARLO BESTA

Direttore della R. Clinica Neuro-psichiatrica
di Milano

INDICE

PREFAZIONE . . . . . Pag. 5

CAPITOLO I. *Nozioni generali* . . . . . » 9

» II. *Tecnica della cura* . . . . . » 16

» III. *Disturbi da belladonna e fenomeni di intolleranza* . . » 24

a) Sintomatologia . . . . . » 24

b) Patogenesi e questioni di fisiopatologia . . » 30

c) Terapia . . . . . » 36

» IV. *Effetti curativi* . . . . . » 40

» V. *Indicazioni* . . . . . » 70

Controindicazioni . . . . . » 70

Prognosi . . . . . » 73

Meccanismo d'azione . . . . . » 74

BIBLIOGRAFIA . . . . . » 84

CAPITOLO I.

NOZIONI GENERALI

Riferisco i risultati terapeutici del cosidetto trattamento bulgaro con le relative conclusioni fisiopatologiche, che vennero da me ottenuti in un periodo di circa due anni nel Centro per encefalitici di Trento, istituito per l'interessamento e la benevole fiducia accordatami da S. M. la Regina Imperatrice.

Si tratta di oltre un centinaio di ammalati sottoposti a quella cura bulgara cui possiamo ormai dare, e a buon diritto, anche il nome di italiana, perchè in Italia per la geniale intuizione e per il generoso intervento della Sovrana questa cura venne largamente sperimentata, studiata e perfezionata con criteri prettamente scientifici e sancita infine da una apposita legge, che, mettendo a carico delle Amministrazioni Provinciali l'onere dell'assistenza e della cura degli encefalitici poveri, rende possibile la sistematica applicazione del nuovo trattamento terapeutico in vari centri a tal fine designati dalla Direzione generale di Sanità.

La cura è fondamentalmente farmacologica, ma è integrata da un trattamento igienico-dietetico-fisioterapico. Già la cura originaria, secondo le norme dell'erborista bulgaro Ivan Raeff, è basata sull'associazione di elementi terapeutici. Infatti egli fa seguire ai pazienti sottoposti alla terapia medicamentosa norme igieniche di vita e impone un apposito e dettagliato regime dietetico, che, nei primi giorni di cura, si riduce a dieta lattea.

Le scatole originali, confezionate e fornite dal Raeff, contengono radici (contrassegnate con il num. 1), una busta con

cartine di polvere (num. 2), e un'altra busta con pillole (num. 3), un'ultima busta con un'altra radice (num. 4). Il decotto che si prepara, facendo bollire per circa 13 minuti 30 gr. di radice (num. 1) in 600 gr. di vino bianco, previa aggiunta di una cartina della polvere num. 2, va somministrato, secondo le istruzioni originarie, la prima volta alla dose di un cucchiaio alle ore 23, la sera successiva alla dose di due cucchiai e quindi di tre; quest'ultima dose viene poi mantenuta per un lungo periodo di tempo. Alle ore 5 del mattino, il Raeff invita il paziente ad inghiottire una pillola num. 3 e a masticare un frammento di radice num. 4 della grossezza di un chicco di frumento; ripete questa somministrazione alle ore 8, alle 11 e alle 20.

Dagli studi dei chimici, farmacologi e botanici italiani risulta in modo certo che l'unico componente farmacologicamente attivo è rappresentato dalla radice num. 1, costituita da pezzetti di radice e di rizoma di Atropa belladonna; la polvere num. 2 è fatta di carbone vegetale; le pillole num. 3 sono composte di amido o di mollica di pane e aromatizzate con essenza di noce moscata o di cannella; la radice num. 4 è costituita dal rizoma dell'*Acorus calamus*, una droga amaro-aromatica, capace, se mai, di svolgere un'azione stimolante sulla secrezione salivare e gastrica.

Se solo al decotto va ascritta l'azione medicamentosa per la presenza in esso dei princìpi attivi, non si può disconoscere che le modalità della somministrazione dei vari medicamenti, di misteriosa e ignota composizione, unitamente alla fiduciosa attesa per i decantati risultati di questa cura empirica ed esotica, possono costituire mezzi suggestivi capaci di valorizzare al massimo le nuove possibilità statiche e cinetiche create dall'azione farmacologica.

Del resto gli encefalitici sono particolarmente suggestionabili ed emotivi, per cui le cause psichiche riescono a provocare l'accentuazione parossistica di vari sintomi e in ispecie del tremore e persino a scatenare le crisi oculogire, fenomeni tutti sostenuti dalle fondamentali lesioni anatomiche ma notoriamente influenzabili da fattori psichici; così, d'altra parte, condizioni psicologiche favorevoli possono agire in senso benefico sia direttamente, sia indirettamente per la eliminazione di gravi fattori psicogeni che partecipano alla maggiore estrinse-

cazione della sintomatologia organica di questi ammalati (1).

La cura bulgara, quale viene praticata dal Raeff, presenta notevoli pericoli, perchè la repentina somministrazione di elevate dosi di decotto di belladonna può determinare la comparsa di violenti fenomeni di intossicazione.

Il Panegrossi nell'attuare, per incarico della Regina, la razionalizzazione della cura, ha eliminato i medicamenti inutili, somministrando il solo decotto, e ha ridotto al minimo la pericolosità, sia con lo stabilire le contro-indicazioni, sia con l'attuare la somministrazione a dosi gradatamente progressive, cominciando con dosi di gran lunga inferiore a quelle consigliate dal Raeff, pur raggiungendo, durante la cura, e in certi casi, dosi massime anche assai più elevate delle massime del botanico bulgaro.

Le pratiche fisioterapiche del massaggio, della ginnastica attiva e passiva e della meccanoterapia vengono ad integrare la cura medicamentosa, poichè, man mano che la dose svolge la sua azione sull'ipertonia muscolare extrapiramidale e sulla bradicinesia, occorre appunto sfruttare con la fisioterapia le ricuperate possibilità di movimento.

L'opportunità di un regime di vita igienico e disintossicante è evidente, in quanto si tratta di pazienti le cui condizioni generali sono di solito scadenti e spesso pessime; ad essi occorre far tollerare forti dosi d'una droga eroica, che indiscutibilmente svolge anche un'azione tossica: è razionale quindi di togliere, per quanto possibile, ogni altro fattore di intossicazione. Per ciò si pratica la soppressione del fumo, degli alcoolici, del caffè e si attua una dieta prevalentemente latteo-vegetariana, la quale giova anche in quanto contrasta quell'orientamento acidosico del plasma sanguigno, che è favorito non solo dalla malattia, ma persino dalla cura stessa a base di belladonna. Infatti il parasimpatico svolge sugli umori organici un'azione nel senso alcalosico, a differenza dell'ortosimpatico che esercita un'azione nel senso acidosico; ora, come è noto, l'atropina inibisce il tono del parasimpatico e favorisce quindi un orientamento umorale nel senso acidosico, che rappresenta un effetto secondario non desiderabile del trattamento a base di belladonna.

(1) Sul significato della influenzabilità di certi sintomi extrapiramidali da parte di fattori psichici e sulle deduzioni teoriche che ne derivano nei rapporti delle moderne concezioni dell'isterismo, *vedi al capitolo V*.

Gli ottimi risultati della cura bulgara razionalizzata, ottenuti dal Panegrossi nel Reparto Regina Elena del Policlinico di Roma, vennero ben presto confermati dal mio Maestro Besta, da Zalla, da Ferranini, da Ceni, da Riquier, da F. Negro e da altri illustri neurologi nei vari centri specializzati per la cura della encefalite, anche essi sorti, come quello primogenito di Roma, per l'alto interessamento e per il diretto appoggio morale e materiale della Regina.

Si confermò la superiorità del nuovo metodo di cura su tutti gli altri finora tentati per combattere la sintomatologia del parkinsonismo; anche il metodo affine, praticato con successo da Roemer in Germania e basato sulla somministrazione di solfato d'atropina a dosi progressivamente crescenti fino a valori molto elevati, si dimostrò, al vaglio dell'esperienza clinica, meno efficace della cura bulgara, essendo inoltre molto più frequente la intolleranza individuale alle dosi elevate di solfato d'atropina che non al decotto di radice di belladonna, per cui con la cura bulgara si possono ottenere notevoli vantaggi su pazienti cui era stato necessario sospendere la cura atropinica prima di aver raggiunto dosi sufficentemente efficaci sui sintomi parkinsoniani (Alessi e di Frisco). Questo differente comportamento della droga rispetto all'alcaloide puro, non ci deve sorprendere troppo, se si pensa che la droga non si riduce alla sola atropina, ma contiene altri alcaloidi (1), il cui complesso sinergismo interviene probabilmente nell'effetto curativo, e se si tien conto anche di quella vecchia esperienza clinica che spesso riscontra in vari campi della terapia una superiorità dei prodotti genuini della natura rispetto ai principi estrattivi, senza che di questo fatto empirico sia nota a noi l'intima ragione.

La superiorità terapeutica del decotto trova anche un riscontro farmacologico nelle ricerche del Trabucchi, il quale ha elaborato un metodo di dosaggio biologico basato sull'antagonismo della soluzione alcaloidea in esame verso l'acetilcolina, esperimentando sopra il cuore isolato di rana. Con tale metodo egli ha constatato che l'attività biologica del decotto di belladonna è a volte più che doppia rispetto a quella corrispondente al tasso determinato chimicamente degli alcaloidi totali, espressi

(1) Gli alcaloidi totali della droga sono costituiti in massima parte da atropina e iosciamina, in minima parte da scopolamina (ioscina), belladonnina e duboisina.

come atropina. E a spiegare tale discordanza non basta, secondo Trabucchi, ammettere che fra gli alcaloidi del decotto prevalga la iosciamina, più attiva dell'atropina, ma è necessario ricorrere ad una delle due seguenti ipotesi: o il decotto contiene sostanze, che possono favorire la penetrazione degli alcaloidi entro gli organi su cui devono esercitare la loro attività, oppure contiene sostanze antivagali già preesistenti nella droga, ma che non passano come basi alcaloidee nell'etere durante l'estrazione e che quindi non compaiono nel dosaggio chimico degli alcaloidi.

Il riconoscimento della bontà e superiorità della cura bulgara-italiana venne poi formulato in modo ufficiale dai Direttori di tutti i Reparti per encefalitici d'Italia, fra cui molti illustri clinici, nel raduno presieduto da S. E. Petragnani, Direttore Generale della Sanità, nel maggio 1936: in tale occasione venne affermato ad unanimità essere la cura con radici di belladonna la migliore terapia del parkinsonismo encefalitico allo stato attuale delle nostre conoscenze.

Dagli esperimenti terapeutici di Ferranini, Ceni, Trabucchi risulta inoltre che non è necessario valersi delle radici di belladonna coltivate e raccolte dall'erborista Raeff nei Balcani centrali, in quanto i detti autori hanno ottenuto anche con radice nostrana ottimi effetti curativi.

Dal punto di vista botanico si tratta sempre di Atropa belladonna, ma dal punto di vista farmacologico potrebbe esservi tuttavia una differenza, legata a molteplici fattori: il terreno su cui la pianta cresce, azioni climatiche diverse, il periodo vegetativo in cui si pratica la raccolta e, in fine, le modalità tecniche dell'allestimento e della stabilizzazione della droga.

Ora, fin dalle prime ricerche compiute dal Di Mattei, dal Coronedi, nonchè nei laboratori della Direzione Generale di Sanità, è risultato che la radice di provenienza bulgara non si distingue da quella nostrana nè per diversità qualitativa degli alcaloidi contenuti, che sono sempre i medesimi, nè, a quanto pare, per la presenza di altri princìpi attivi non identificati. Più di recente l'Antolini, della scuola di Panegrossi, provvide a eseguire, per incarico della Direzione generale di Sanità, determinazioni comparative del tasso d'alcaloidi totali sulle radici e sui rizomi di provenienza bulgara e su campioni inviati dai Comandi di varie circoscrizioni forestali d'Italia. In tutti i campioni italiani l'autore riscontrò un titolo d'alcaloidi totali

inferiore a quello del prodotto bulgaro. Questa inferiorità della radice nostrana dipenderebbe in gran parte dallo stato in cui si trovavano le droghe pervenute all'Antolini, poichè i campioni non erano stati raccolti, tagliati e disseccati secondo giuste norme ed erano invasi da muffe e da altri microrganismi agenti della putrefazione e della fermentazione, i quali vennero riscontrati all'esame microscopico (Nannizzi).

Si osservarono inoltre notevoli differenze del tasso alcaloideo totale tra i diversi campioni di radice nostrana provenienti dalle varie parti d'Italia, dovute non solo al grado di secchezza, ma anche al periodo vegetativo della raccolta e alla natura del terreno.

Conclude quindi l'Antolini con l'affermare che anche in Italia si potranno ottenere radici di belladonna tali da eguagliare il prodotto estero, purchè si adottino gli opportuni accorgimenti nella raccolta e preparazione del materiale.

Rimangono però ancora da eseguire, per quanto io sappia, gli accertamenti analitici del tasso dei diversi alcaloidi (e in modo speciale dell'atropina e dell'iosciamina, componenti fondamentali) comparativamente sulle radici nostrane e su quelle bulgare, in quanto la rispettiva proporzione dei singoli alcaloidi potrebbe variare da radice a radice indipendentemente dal comportamento del tasso d'alcaloidi totali e ciò non mancherebbe di importanza ai fini dell'effetto farmacodinamico della droga totale.

Altre ricerche dell'Antolini sono dirette a rendere possibile la sostituzione del decotto vinoso originario con estratti di radice rigorosamente titolati, in modo da ottenere effetti eguali e confrontabili; così la cura sarebbe resa non solo più scientifica, ma anche di più pratico impiego, venendo facilitata la spedizione del medicamento ai malati dimessi dai reparti e garantita la perfetta conservazione del prodotto.

Naturalmente è una condizione indispensabile che le preparazioni debbano conservare intatta l'attività terapeutica del decotto originario. L'Antolini è già riuscito ad allestire estratti concentrati dal decotto vinoso e soluzioni idro-alcooliche acide di radice di belladonna bulgara, le quali preparazioni vennero sperimentate dal Panegrossi in malati del Reparto Regina Elena di Roma con ottimi risultati clinici. A loro volta il Soldi e il Trabucchi hanno preparato, secondo un metodo della Farmacopea Ufficiale, un estratto fluido titolato (sia della ra-

dice bulgara che della nostrana), con il quale hanno raggiunto effetti curativi paragonabili a quelli del decotto vinoso, cui il detto estratto sarebbe superiore in quanto realizzerebbe quelle condizioni di esattezza e stabilità desiderabili sempre nell'estrazione di una droga eroica.

Nel Convegno di Roma del gennaio 1937 presso la Direzione Generale della Sanità Pubblica l'Antolini ha reso noto di avere avviato altre ricerche dirette a ottenere la riduzione allo stato secco dell'estratto liquido, ricavato dalle radici di belladonna, e ad allestire compresse mediante un eccipiente, che pur mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica garantisca una perfetta solubilità al momento dell'uso e una sicura conservabilità; sarebbe così facilitata la spedizione del medicamento anche a grandi distanze.

CAPITOLO II.

TECNICA DELLA CURA

Nell'eseguire il trattamento bulgaro-italiano mi sono valso fino a qualche mese fa esclusivamente della radice bulgara donata dalla Regina Imperatrice e solo da ultimo della radice fornita, secondo le nuove disposizioni, dalla Direzione Generale di Sanità. Ho impiegato il decotto vinoso preparato secondo le già menzionate norme del Raeff, e cioè facendo bollire per 13 minuti 30 gr. di radice num. 1 in 600 gr. di vino bianco purissimo, provvedendo però, secondo quanto consiglia il Panegrossi, alla successiva filtrazione attraverso cotone ben stipato in un imbuto. La decozione così allestita, che non viene riportata a volume, ha un tenore di alcaloidi totale di circa 0,20 per mille, come risulta dalle accurate analisi dell'Antolini; in altri termini 1 cc. di decotto equivale a 0,0002 grammi di alcaloidi. Il decotto va conservato in ghiacciaia ed è così pronto per l'uso.

Al carbone (num. 2), che andrebbe aggiunto durante la preparazione del decotto, si potrebbero attribuire proprietà adsorbenti sopra sostanze contenute nella decozione, ma la esigua quantità (0,20-0,30 gr. per cartina) lascia presumere che un'azione del genere non possa essere che trascurabile. Ho allestito contemporaneamente due decotti, valendomi di una medesima scatola di radici e impiegando una tecnica identica, ma aggiungendo la cartina di carbone solo ad uno di essi; seguendo quindi un consiglio del Trabucchi ho somministrato i due tipi di decotto ad un gruppo di ammalati a settimane alternate, scegliendo pazienti in cui la dose quotidiana del decotto era già stabilizzata e costante; non ho potuto riscontrare la menoma diversità d'azione curativa fra i due tipi di decotto. Soldi e Trabucchi hanno anche praticato il dosaggio degli alcaloidi totali sul filtrato dei decotti preparati con o senza l'aggiunta della cartina di carbone: il tasso alcaloideo è risultato praticamente identico nei vari campioni.

Un effetto benefico potrebbe svolgere il carbone sui disturbi intestinali, che si verificano a volte durante la cura, ma è ovvio che la dose di 0,20-0,30 gr. dispersa in 600 gr. di vino

si riduce a una quantità minima in rapporto ai cc. somministrati ai pazienti.

Perciò tralascio l'aggiunta del carbone nella preparazione del decotto, riservandomi di somministrare direttamente del carbone, nelle comuni dosi prescritte dalla terapia, in quei casi, abbastanza frequenti, in cui la presenza di disturbi intestinali ne dimostri l'indicazione.

Le pillole num. 3 non le somministro neppure esse, data la loro ovvia inutilità.

Invece in qualche caso faccio masticare a volte i pezzetti di rizoma di calamo aromatico (num. 4), quando cioè i pazienti stessi di propria iniziativa esprimano il desiderio che vengano loro somministrate sostanze amare per togliere la sgradevole sensazione che hanno alla bocca; in questi casi il calamo svolge effettivamente un effetto benefico sui detti disturbi soggettivi, forse attraverso l'azione eccitante sulle glandole salivari, che allevia la secchezza provocata dalla solanacea; in qualche caso esso è sembrato giovare anche contro l'anoressia, che a volte si verifica durante la cura e che è imputabile all'azione inibente degli alcaloidi sulla secrezione gastrica.

Nella posologia del decotto di belladonna seguo in via di massima le modalità indicate da Panegrossi. Inizio la cura con la somministrazione di dosi minime e cioè con 1/2 o 1 cc. di decotto per saggiare la tolleranza individuale, poi cresco progressivamente di 1 o 2 cc. al giorno. Nel primo periodo di cura do solo una dose quotidiana e precisamente alla sera verso le ore 20, dopo 3 ore di digiuno assoluto; raggiunta la posologia di 25-30 cc. procedo a somministrare il decotto anche a mezzogiorno, invitando l'ammalato a iniziare la colazione immediatamente dopo assunta la droga e cioè prima che si manifestino effetti secondari spiacevoli, i quali possono provocare un certo ostacolo all'ingestione dei cibi, in quanto diminuisce o s'arresta la secrezione salivare e insorge una sensazione d'occlusione alla gola. Anche alla dose meridiana si fanno precedere le tre ore di digiuno assoluto. Questa dose resta di regola inferiore a quella della sera, anche perchè i lievi disturbi soggettivi da decotto passano più facilmente inavvertiti di notte, purchè il paziente riesca a prender sonno. Ed è questa anche la ragione per cui nel primo periodo di cura ci si limita alla sola somministrazione notturna.

Si raggiunge in media, sempre crescendo progressivamente, una dose di 15-20 cc. a mezzodì, che, sommata a quella

serotina di 25-30 cc., implica una dose quotidiana eguale a 40-50 cc., cioè a 0,008-0,012 gr. di alcaloidi totali.

Questa posologia non rappresenta però che uno schema generico. In pratica a volte si supera la dose di 50 cc.; il Panegrossi è riuscito in certi casi a far tollerare la dose fenomenale di 200 cc. praticando l'accrescimento progressivo con la massima lentezza e attenzione.

Altre volte invece è sufficente somministrare dosi assai minori alla media giornaliera di 40-50 cc., tanto che su certi pazienti bastano addirittura pochi cc. al giorno per raggiungere l'effetto curativo desiderato.

A volte i fenomeni secondari di intolleranza sono così intensi e ribelli che rendono impossibile l'aumento delle dosi; essi possono comparire assai spiccati anche per dosi minime. In un mio paziente che presentava lievi tremori e fatti di intensa sudorazione per esiti di un episodio acuto di encefalite, decorso 15 anni prima con il quadro tipico della forma algomioclonica, la ingestione di 1 cc. di decotto fu sufficente a determinare l'insorgenza di noiosissime mioclonie e sopratutto di miochimie, che rammentavano quelle del periodo acuto dell'encefalite. Solo dopo vari mesi di cura il paziente si adattò alla dose quotidiana di 5-6 cc. che fu sufficente a far scomparire ogni sintomo morboso senza più provocare effetti secondari spiacevoli.

Quando compaiono i fenomeni di intolleranza è bene abbassare subito la dose di diversi cc. per tornare eventualmente ad aumentare nei giorni successivi, sempre gradatamente. In tal modo si riesce di frequente a superare l'ostacolo dell'intolleranza, ma altre volte invece i disturbi sono persistentemente tenaci, per cui è prudenza di rinunciare definitivamente all'aumento della dose e conviene accontentarsi dei risultati terapeutici già acquisiti.

A questi casi di relativa intolleranza fanno riscontro altri in cui la tolleranza alla droga è eccezionalmente spiccata. Così in un'ammalata affetta da tipico parkinsonismo encefalitico, in cui si raggiunse la dose di 60 cc., si poteva sospendere bruscamente la somministrazione della droga per poi ritornare pure bruscamente in un periodo di pochissimi giorni alla dose suddetta senza che comparisse nessun disturbo subbiettivo o obbiettivo; esisteva dunque una autentica condizione di anergia vegetativa rispetto alla belladonna; purtroppo mancava, in questo caso, anche qualsiasi effetto benefico sulla sintomato-

logia morbosa, a prescindere dalla diminuzione della scialorrea; si ebbe l'impressione di trovarci di fronte ad un organismo del tutto refrattario alla solanacea.

In certi casi conviene somministrare la droga più di due volte al giorno. Per esempio, quando il paziente non tollera al mezzodì una dose sufficente per causa dei fenomeni secondari che ostacolano la successiva ingestione dei cibi, si dà una dose di decotto anche di buon mattino. Pure vantaggiosa può riuscire la somministrazione in tre volte nel caso di tremori parkinsoniani che cedono o s'attenuano solo nelle prime ore successive all'ingestione della droga. In fine, in certi casi di crisi oculogire con orario fisso, si può riuscire a prevenire l'accesso, somministrando una dose supplementare, se pur piccola, qualche ora prima di quella in cui suol insorgere la crisi.

Quando in un ammalato si è raggiunta la dose massima individuale e cioè: o quella sufficente a inibire la sintomatologia morbosa o quella che non si giudica prudente di oltrepassare a cagione dei fatti tenaci di intolleranza, allora si abbassa la dose stessa di vari cc., senza che per questo, almeno di solito, abbia ad essere compromesso il beneficio terapeutico acquisito. Si stabilisce così una dose individuale ottimale, che andrà somministrata per un lungo periodo di tempo e con la quale il malato può venir dimesso dall'ospedale senza il pericolo di fenomeni tossici secondari.

La dose ottimale si aggira frequentemente sui 35-45 cc. giornalieri (25-30 cc. alla sera e 10-15 cc. a mezzodì); molto di rado dimetto dal Reparto ammalati con dosi stabilizzate superiori a queste, in quanto ho riscontrato che i pazienti licenziati con dosi maggiori si ripresentano spesso dopo qualche mese con fenomeni secondari spiacevoli di cronica intossicazione, per cui occorre ridurre di molto la posologia ed è poi più difficile riabituare detti pazienti a dosi di sufficente efficacia terapeutica.

Molte volte la dose ottimale è notevolmente inferiore ai 40 cc. quotidiani, come risulta dalla tabella allegata al capitolo IV.

Al momento della dimissione i malati ricevono un modulo stampato con le istruzioni necessarie per la prosecuzione della cura a casa, nel quale si aggiunge la cifra delle dosi individuali che il paziente dovrà continuare a prendere; si fornisce inoltre un bicchierino graduato affinchè non avvengano errori di posologia. In caso della comparsa di disturbi secondari il paziente

dovrà subito abbassare la dose, che verrà decurtata di metà, o anche più, qualora avesse a insorgere una malattia febbrile accidentale; in tali casi il paziente stesso o il medico curante faranno bene a mettersi al più presto in comunicazione con i medici del centro specializzato, che potranno fornire utili consigli o richiedere una nuova spedalizzazione.

Va notato che la somministrazione del decotto non potrà mai essere sospesa bruscamente causa il pericolo di gravi disturbi di carenza.

Un fatto molto importante, e che si verifica in molti casi, è quello che dopo un certo periodo di mesi gli ammalati stessi abbassano spontaneamente la dose quotidiana anche in grado molto notevole, perchè si accorgono che essa pur ridotta è tuttavia sufficente a conservare il beneficio acquisito. In ammalati lungamente degenti nel Reparto ho potuto così ridurre la loro dose ottimale, che si aggirava su 40-45 cc., portandola a 15-20 cc., senza danno di sorta. Risulta quindi che, nonostante l'uso prolungato della droga, non si stabilisce in genere una assuefazione al medicamento per quanto riguarda la sua virtù curativa, mentre invece i disturbi tossici secondari vanno gradatamente attenuandosi per l'instaurarsi di uno stato di relativa mitridatizzazione.

Questo è certo un gran vantaggio della cura bulgaro-italiana, dato che i fenomeni di assuefazione all'effetto terapeutico si verificano invece ben frequentemente con l'uso degli alcaloidi puri quali l'atropina, la scopolamina e la iosciamina.

Particolari norme vanno seguite nell'attuare la terapia bulgaro-italiana nel caso di ammalati che stiano già praticando cure a base di alcaloidi, sia sotto forma galenica o di specialità, sia per via enterale che parenterale. In tali pazienti non tolgo bruscamente il farmaco, cui essi sono abituati, a meno che si tratti di dosi piccole, e ciò allo scopo di evitare la comparsa di fenomeni di carenza con accentuazione della sintomatologia parkinsoniana; di solito mi limito a ridurre rapidamente e progressivamente la dose quotidiana del medicamento in questione, che decurto di metà fin dal primo giorno; inizio contemporaneamente la cura con il decotto di cui somministro fin dalla prima sera 2-3 cc., crescendo gradualmente nei giorni successivi. Sopprimo del tutto la vecchia medicina quando la dose di decotto corrisponde ad un contenuto d'alcaloidi totali equivalente a circa 1/3 della dose di alcaloidi che il paziente pren-

deva al suo ingresso in ospedale; tutto ciò come schema e in via di massima. Poi proseguo la cura come con gli altri pazienti.

Di solito la sostituzione con la droga viene dunque realizzata in pochissimi giorni; solo nel caso di una paziente (n. 10 della tabella) che era abituata ad altissime dosi di bromidrato di scopolamina, introdotte per via parenterale, e cioè oltre 2 ctgr. al giorno, la graduale sostituzione non potè venir attuata prima di un mese, dati gli imponenti sintomi di carenza, che richiesero l'uso energico di sedativi e di analettici.

* * *

Il trattamento del parkinsonismo con il decotto di radice di belladonna, che può parere ad un primo giudizio di una semplicità addirittura sconcertante, è in realtà notevolmente complesso e delicato, perchè non è possibile attenersi in pratica ad una qualsiasi schematizzazione, ma è necessario determinare quella dose ottimale che varia a seconda delle individualità e che in ogni singolo caso va cercata con prudenza e ostinazione ad un tempo, in ripetuti tentativi di incremento, seguiti da eventuali regressioni a seconda dell'effetto terapeutico e dell'insorgenza, persistenza e gravità dei proteiformi disturbi e dei segni di intolleranza.

In quest'arte di dosare volta per volta il medicamento sta il segreto per ottenere successi anche in casi che di primo acchito e dopo i primi tentativi si direbbero del tutto inadatti alla cura. E per questo è indispensabile che la terapia in questione venga praticata solo in appositi centri, dove i malati possano venir tenuti per un lungo periodo (almeno due, o tre mesi) sotto il controllo di medici specificamente esperti nella materia.

* * *

La cura di belladonna a forti dosi non esclude punto l'impiego di medicamenti sussidiari, specie quando la dose individuale del medicamento è già stabilizzata, ma nemmeno durante la fase iniziale di assuefazione, quando ve ne sia più immediato bisogno. Negli encefalitici frequentemente denutriti, a volte persino cachettici, conviene fare largo uso di iniezioni ricostituenti a base di lecitina; la somministrazione parenterale di gluconato di calcio e di magnesio è indicata oltre allo scopo rimineralizzante anche per l'azione sedativa sugli spasmi, che

viene a sommarsi a quella della droga. L'arsenico è invece controindicato (Panegrossi). A volte e proprio all'inizio della cura conviene ricorrere moderatamente agli analettici del tipo della canfora e succedanei. Piccole dosi di stricnina per os possono giovare contro l'astenia muscolare, che a volte si accentua con l'uso prolungato della belladonna. I vari sedativi del sistema nervoso (valeriana, bromici, barbiturici, ecc.) si possono impiegare a combattere eventuali fenomeni di eccitamento psichico e a mitigare i disturbi del sonno, i quali ultimi però presentano spesso una spiccatissima resistenza ai medicamenti in questione.

Vari farmaci sintomatici vanno poi utilizzati nei diversi casi, quando insorgono disturbi da decotto o fenomeni di vera intolleranza, come sarà esposto dettagliatamente nel successivo capitolo.

Ricorro infine frequentemente a cure con preparati epatici, per os e per via parenterale, in considerazione della attività antitossica degli estratti di fegato, al fine di aumentare la tolleranza individuale alla terapia alcoloidea. Associo l'ormone cortico-surrenale, che svolge pure una funzione antitossica.

In qualche paziente il processo encefalitico cronico sembra essere particolarmente attivo. Infatti se oggi si tende ad ammettere che il parkinson postencefalitico sia sempre l'espressione di un fatto flogistico cronico e non un semplice postumo cicatriziale anche nei casi in cui la sintomatologia è stabilizzata da anni, tanto più nei casi con ripresa subacuta o con andamento evidentemente progressivo conviene ammettere la presenza di un virus attivo. In questi casi, nei quali fra il resto la cura bulgara si dimostra di solito poco efficace, pratico sempre un tentativo di cura antinfettiva, prima di iniziare la terapia con la belladonna, oppure quando la dose è già stabilizzata: e a tal fine ricorro all'uso endovenoso di urotropina e di salicilato di sodio.

Nelle artropatie croniche, che limitate a qualche articolazione possono essere presenti nel quadro parkinsoniano, ricorro all'uso di alte dosi di glicerofosfato sodico (metodo Rinaldi), che attenuando il dolore può facilitare quella ripresa funzionale di articolazioni da tempo immobilizzate, eventualmente resa possibile dalla cessazione o diminuzione del rigor extra-piramidale per opera della droga. Indicata è pure in tal caso la Roentgen- e Marconiterapia sulle articolazioni in questione (Besta).

Contro il diabete insipido, l'adiposi diencefalica e la sindrome di Froelich, che possono complicare il comune parkinsonismo, conviene ricorrere all'opoterapia ipofisaria e all'irradiazione Roentgen del diencefalo, possibilmente quando la dose di decotto sia già stabilizzata.

Una cura specifica antiluetica a base di mercurio e di bismuto fu perfettamente tollerata da un parkinsoniano in cura bulgara stabilizzata, che aveva sofferto di un tipico episodio di encefalite acuta oculoletargica, e che in un secondo tempo si era infettato di lue. La reazione di Wassermann sul siero di sangue risultò positiva dopo riattivazione. L'esame del liquor non fu possibile praticarlo causa il rifiuto del paziente a sottoporsi alla puntura lombare. Data la tipica encefalite nell'anamnesi non è il caso di pensare ad un parkinsonismo luetico, ma non si può certo escludere la sovrapposizione di fatti sifilitici nelle zone encefaliche colpite dalla malattia di Economo. Comunque la terapia antiluetica svolse nel caso descritto un'ulteriore azione favorevole sul tremore, che già s'era avvantaggiato dalla sintomatica cura a base di belladonna.

Insisto infine sul fatto che la dieta atossica e alcalinizzante, specie nel periodo iniziale della cura, e le pratiche fisioterapiche non vanno considerate come semplici elementi sussidiari, ma bensì parte integrante della cura, come già accennai nel capitolo precedente. Specialmente la ginnastica attiva e passiva e il massaggio, praticato da un esperto massoterapico, rappresentano i mezzi con cui gran parte del ricupero motorio ottenuto con la droga trapassa dallo stato potenziale a quello attuale: e i pazienti sono i primi ad affermarlo, essi infatti richiedono insistentemente di essere inviati alla sala di massoterapia e gioiosamente si dedicano con ogni sforzo a quotidiani esercizi fisici. La ginnastica dovrà essere proseguita nei limiti del possibile anche dopo la dimissione dell'ammalato; le restrizioni dietetiche invece potranno essere di molto mitigate, dopo stabilita l'assueffazione al medicamento.

CAPITOLO III.

DISTURBI DA BELLADONNA E FENOMENI DI INTOLLERANZA

A) Sintomatologia

I disturbi provocati dal decotto e i fenomeni di vera e propria intolleranza sono in rapporto ai molteplici effetti farmacodinamici e tossici della belladonna su tutto l'organismo; essi sono riferibili per la maggior parte, come dettagliatamente esporrò in seguito, alla nota azione elettiva sul sistema nervoso vegetativo e in modo speciale sul parasimpatico. I singoli fenomeni compaiono con dosi ben diverse da caso a caso e con elettività e prevalenza in determinati settori dell'organismo a seconda della individualità del paziente.

Alcuni effetti della droga, che non sono ancor tali da costituire segni di intolleranza e neppure veri disturbi, si verificano in quasi tutti pazienti, mentre altri fenomeni si osservano più di rado o addirittura eccezionalmente. E se certi fatti, una volta comparsi, tendono a permanere durante tutta la durata della cura, altri invece si verificano solo temporaneamente e scompaiono appena sia decurtata di pochi cc. e per pochi giorni la dose del medicamento, e spesso non si presentano più anche se in seguito si torna a crescere gradatamente nella posologia.

Riferisco brevemente gli effetti della belladonna, che potei constatare nei pazienti sottoposti alla cura bulgaro-italiana; ma tralascio volutamente le azioni sul sistema motorio extrapiramidale e sulla sintomatologia neurologica in genere, perchè di esse tratterrò in un successivo capitolo espressamente dedicato ai risultati curativi.

Azione sull'apparato circolatorio. In tutti i pazienti si nota sino dai primi giorni del trattamento un aumento della frequenza del polso che s'accresce di una decina o più pulsazioni per minuto; tale aumento tende a farsi permanente. In qualche caso, e più facilmente in pazienti che già spontaneamente presentano un certo grado di tachicardia, il polso raggiunge e supera 100-110 pulsasioni al minuto.

La pressione arteriosa, massima e minima, misurata in tutti i nostri pazienti prima della cura e ripetutamente durante il trattamento, dà molto di frequente valori un po' più elevati prima della cura, con differenza di 10-20 mm. di mercurio.

In un ammalato comparve durante il trattamento una aritmia extra-sistolica.

In pochi casi insorsero parestesie a carico della regione precordiale, che si accompagnarono a senso di mancamento delle forze o di mancamento del respiro; a volte pareva che l'ammalato stesse per svenire; in altri soggetti si notò cardiopalmo accompagnato a senso di angoscia; altre volte i pazienti accusavano vampate di calore nelle ore successive all'ingestione del medicamento; in un caso insorgeva una sensazione di freddo con brividi e orripilazione.

Azione sull'apparato digerente. La secrezione salivare sia fisiologica che patologica diminuisce regolarmente, per cui si instaura di frequente una xerostomia, che si accompagna ad arrossamento delle mucose del palato, delle tonsille e del faringe; la lingua può screpolarsi.

È frequentissima, se non addirittura costante, una sgradevole sensazione di secchezza in gola, la quale, benchè attenuata, tende a persistere finchè si procede nella cura. E in certi casi, come ho già accennato nel precedente capitolo, insorge anche un senso di occlusione alla gola, specie nelle prime ore dalla ingestione della droga; tale fatto può ostacolare la deglutizione dei cibi solidi, stabilendosi una autentica disfagia.

A volte i pazienti diventano lievemente anoressici. Può insorgere nausea, accompagnata o meno a conati e a vomito anche molto insistente e violento. Più frequenti sono la pirosi e specialmente il senso di peso all'epigastrio. In due pazienti si verificarono violentissimi dolori all'epigastrio, che in uno di essi richiamarono per certi rispetti le note sintomatologiche di una tipica nevralgia celiaca.

L'esame del succo gastrico, praticato dal dott. E. Nicolini in un gruppo di miei pazienti prima della cura e a cura stabilizzata, dimostra già prima del trattamento con belladonna la frequente presenza di uno stato d'ipocloridria, che a volte si accentua in modo paradossale dopo l'introduzione del pasto di prova; fenomeni questi che contrastano con le note di vagotonismo riscontrabili negli encefalitici cronici. Con la cura di belladonna l'ipocloridria tende a rendersi più spiccata e rag-

giunge spesso i gradi più elevati dell'anacloridria, per quanto in una percentuale abbastanza considerevole (circa un quarto dei casi) si possa constatare l'instaurarsi di una compensazione funzionale nonostante le dosi molto elevate: infatti si potè constatare una funzione secretoria perfettamente normale, sia a digiuno sia dopo il pasto di prova, anche con dosi di 50 cc. di decotto (equivalenti a mgr. 10 di alcaloidi totali), da tempo stabilizzate. È inoltre da notare che i gradi più elevati e la frequenza maggiore dell'anacloridria si verificano alle dosi relativamente basse del periodo iniziale della cura, mentre in seguito, nonostante l'aumento della posologia, i fenomeni d'iposecrezione si fanno più modesti appunto per il subentrare di una condizioni di adattamento.

Un reperto assai frequente, che si accompagna di solito all'anacloridria, è dato dalla presenza di mucco in forti quantità, che almeno in certi casi non è la semplice espressione di una pura iperattività mixoleucocitaria, ma l'esponente di fatti flogistici cronici della muccosa gastrica, come appare chiaramente dalla coesistenza del quadro sintomatologico e subiettivo della gastrite.

È relativamente frequente ad un certo momento della cura l'insorgenza di diarrea che dura a volte anche qualche giorno e si accompagna spesso a dolori addominali. Meno frequente è la stipsi, che però in alcuni casi fu veramente imponente. Un paziente, uscito d'ospedale con una dose fino allora ben tollerata e che nel periodo successivo alla dimissione non potè venir controllato, presentò una stipsi sempre più ostinata finchè dovette essere nuovamente accolto e d'urgenza, per una stasi fecale da oltre quindici giorni. Un altro caso presentò il fatto interessante della comparsa di diarrea all'inizio della cura e cioè con dosi di decotto relativamente basse, mentre crescendo nella posologia comparve meteorismo imponentissimo, accompagnato a borborigmi, a eruttazioni e a flatulenze. Applicata la sonda rettale si ottenne la emissione di grande quantità di gas e di feci liquide. I fenomeni più intensi e più noiosi si verificavano subito dopo la somministrazione delle dosi maggiori, alla sera; ma dopo alcuni giorni, pur continuando la cura, si attenuarono notevolmente e divennero sopportabilissimi.

Azione sulla vescica. In un numero limitato di casi si verificò difficoltà o impossibilità a mingere nelle ore susseguenti all'ingestione del decotto. Ma solo in due casi si stabilì una ritenzione d'urina che rese necessario il cateterismo.

Azione sull'apparato oculare. Si verifica in tutti i casi in grado più o meno spiccato una dilatazione delle pupille; tale midriasi non ha affatto il significato di un segno di intolleranza: solo quando si accompagna a rigidità assoluta allo stimolo luminoso essa assume il valore di un segno d'allarme. Però ho osservato più volte il fenomeno anche in ammalati che sopportavano senza disturbi di sorta le dosi di medicamento loro somministrate. Sin dai primi giorni di cura si stabilisce di solito anche un certo deficit dell'accomodazione per paresi o paralisi del muscolo ciliare. Con questi fatti si spiegano i disturbi della vista caratterizzati da visione confusa e da difficoltà o impossibilità alla lettura da vicino. Una paziente accusò anche transitori fenomeni di eritropsia.

La pressione endoculare tende ad aumentare e ciò rappresenta un grande pericolo nel caso si abbia a trattare un encefalitico affetto da glaucoma.

Azione sull'apparato laringeo. Durante la cura si stabilisce a volte una lieve raucedine e solo in qualche raro caso insorge una vera afonia, una o due ore dopo la ingestione del medicamento, derivandone talvolta ostacolo all'uso della parola.

Azione sull'apparato cutaneo. Compaiono in molti casi chiazze eritematose più o meno fugaci specie al volto; a volte con distribuzione elettiva alle estremità, per cui si stabiliscono delle efimere e abbozzate sindromi acroeritrosiche e acrocianotiche; rari sono i fatti di desquamazione. Meno rara la insorgenza di prurito anche intenso e di altre parestesie alla cute (formicolio, intorpidimento).

La secrezione delle glandole sudoripare diminuisce più o meno in tutti i casi. In un caso si verificarono paradossali crisi di sudorazione provocate dalla belladonna.

In una ammalata si instaurò, durante le cura con la belladonna, un eczema acuto, dapprima intertriginoso, ma con successiva tendenza alla generalizzazione e alla desquamazione. Gli intensi e preoccupanti sintomi dermatologici s'accompagnarono a fatti febbrili (oltre 39°) e a fenomeni di lieve insufficienza epatica. La dose di decotto venne tosto di molto decurtata; i fatti cutanei vennero trattati dal dermatologo con le solite cure locali del caso e si risolsero in pochi giorni. Fu poi possibile riprendere con prudenza la cura di belladonna senza ulteriori inconvenienti. In questo caso eccezionale la azione

tossica svolta dalla droga, o sopra l'innervazione vegetativa della cute o direttamente sopra i tessuti di essa o attraverso un meccanismo epatico, ha contribuito con tutta probabilità a scatenare i fatti cutanei per i quali preesisteva una latente disposizione.

Azione sulla termoregolazione. La curva termica si mantiene di solito immodificata, in contrasto al diagramma del polso che segna un certo innalzamento sin dai primi giorni di cura. Solo di tanto in tanto si osserva in qualche paziente un modico e transitorio movimento febbrile con proporzionato aumento del polso e del respiro. È possibilissimo che si tratti di fatti accidentali, almeno parzialmente indipendenti dal trattamento e da mettere in rapporto a imbarazzo gastrico o ad altri disturbi banali. Si tratta di pazienti cerebro-lesi gravemente tarati in tutta l'economia, i quali presentano una spiccata labilità nella termoregolazione.

Questa termolabilità implica anche una speciale predisposizione ai colpi di calore. Nella Clinica del mio maestro prof. Besta si verificò nel giugno 1935 una piccola epidemia di colpi di calore tra gli encefalitici sottoposti alla cura. Insorsero imponenti ipertermie, che in tre casi portarono a morte, nonostante tutte le cure del caso (1) e numerosi casi di colpo di calore vennero segnalati in quelli stessi giorni anche in altri centri di cura per l'encefalite posti nell'Italia settentrionale e centrale. Pur facendo la riserva che in quelle stesse giornate si verificarono casi di morte per colpo di calore anche in persone non cerebro-lese, sia negli ospedali sia nella popolazione libera, tuttavia è da ritenere che la particolare frequenza nei postencefalitici sottoposti alla cura bulgara vada riferita all'azione della belladonna, che arrestando o ostacolando la sudorazione facilita l'insorgenza dell'imponente ipertermia che trova elemento predisponente nella anormale termolabilità da compromissione dei centri neuro-vegetativi diencefalici.

Azione sulle condizioni generali. In alcuni ammalati ho notato un dimagramento veramente notevole con forte perdita del peso ad onta che essi venissero nutriti più abbondantemente di prima della cura e ad onta dell'uso di energici ricostituenti.

---

(1) Vedi: *Un anno di cura bulgara* di Alessi e Di Frisco.

Azione sulla funzione mestruale. In qualche ammalata che non aveva mai presentato disturbi mestruali si verificarono durante la cura fatti di proio e di opistomenorrea. In un caso si ebbe amenorrea.

Disturbi della cenestesi, stordimento, cefalea gravativa. Sono abbastanza frequenti. Molto rara la vera *vertigine.*

Azione sulla psiche. In qualche ammalato si stabilisce un certo grado di agitazione psico-motoria; il paziente diventa inquieto, è incapace di addormentarsi, esce ripetutamente dal letto. Ma se in certi casi la droga determina insonnia, in altri più rari produce ipersonno. A volte poi si manifestano segni di sonno parziale: il paziente compie in uno stato oniroide delle azioni sconclusionate di cui al mattino non riesce a ricordarsi affatto o solo in modo nebuloso.

Questi fatti sonnambulici sono in genere transitori, verificandosi per una o due notti; in due pazienti, e per una sola notte, si ebbero vere e proprie allucinazioni visive e uditive.

Non ebbi ancora l'occasione di osservare in nessun encefalitico i classici aspetti psicopatologici dell'intossicazione acuta da atropina (stato allucinatorio con zoopsie, delirio persecutorio e agitazione grave), quali vennero riscontrati invece da Alessi e Di Frisco in un parkinsoniano sottoposto alla cura bulgara. Ebbi solo a verificare un transitorio delirio di persecuzione a sfondo malinconico in un paziente, curato per spasmo di torsione, il quale già in precedenza però aveva presentato fenomeni psicopatologici.

Abbastanza frequentemente si nota un certo grado di aumentata eccitabilità psichica con insofferenza e intolleranza alle minime contrarietà quali inevitabilmente si verificano nella vita in comune di un reparto ospedaliero. E benchè ciò sia una caratteristica psichica piuttosto comune negli encefalitici cronici, tuttavia è innegabile che in qualche caso il fenomeno si accentui sotto l'azione della droga, dal momento che abbassando la dose si può a volte rendere più tranquillo il paziente.

In numerosi casi si verificò un aumento dei desideri sessuali, ma è dubbio se il fatto sia veramente imputabile a una azione del medicamento o non piuttosto alla relativa astinenza sessuale, condizionata dalla vita ospedaliera.

B) Patogenesi dei disturbi da belladonna e questioni di fisiopatologia

Per quanto riguarda la interpretazione fisiopatologica, i vari fenomeni sopra elencati si spiegano per la maggior parte, come già accennai, con la nota azione parasimpaticotropa della belladonna e delle solanacee in genere.

Così la tachicardia, la xerostomia, la disuria, la midriasi, il conseguente eventuale aumento della pressione endoculare e la cicloplegia sono banali effetti della diminuzione del tono del parasimpatico.

Egualmente si spiegano i disturbi della voce con la azione parasimpaticolitica sull'innervazione vagale del laringe, che è fornita dai nervi ricorrenti.

Forse anche gli spiccati fenomeni di dimagramento e di astenia, osservati in alcuni casi, trovano identica patogenesi parasimpaticolitica, nel senso di un'azione depressiva sui fenomeni anabolici che stanno sotto il governo vagale.

Invece per gli effetti inibitori sulla secrezione sudorale occorre, come è noto, ammettere un'azione paralizzante sull'ortosimpatico, a meno di voler pensare ad un'azione diretta inibente sopra l'epitelio ghiandolare; è infatti all'ortosimpatico che spetta l'innervazione stimolante la secrezione delle ghiandole sudoripare. Anche i fenomeni di vasodilatazione cutanea non si possono interpretare con l'attività inibitrice sul parasimpatico; al contrario essi non si spiegano se non ammettendo fatti ad essa antitetici, quali o la inibizione dell'ortosimpatico, vasocostrittore, o l'eccitazione del parasimpatico, il quale è vasodilatatore e si distribuisce pur esso, come l'ortosimpatico, a tutto il sistema vascolare; e oggi, in base alle più recenti ricerche, si ammette appunto l'esistenza di fibre vasodilatatrici parasimpatiche che seguono la via delle radici sensitive spinali e che originano da cellule delle corna posteriori, mentre una volta si riteneva che fibre vasodilatatrici si distribuissero solo ai limitati territori vascolari innervati dalla corda del timpano, dal nervo laringeo superiore e dai nervi pelvici.

La fenomenologia gastro-intestinale dei disturbi da decotto e in modo speciale la diarrea non si prestano ad una semplicistica interpretazione. Intanto non è sicuro che i frequenti fatti

diarroici siano sempre dovuti alla azione della droga: a volte essi potrebbero essere in relazione della dieta latteo-vegetariana. A volte essi potrebbero essere secondari a fenomeni di anormale virulentazione della flora bacterica in seguito a ristagno fecale da ipocinesia intestinale; in altri casi infine il fenomeno potrebbe essere gastrogeno e cioè dovuto alla insufficiente funzione cloro-peptica, inibita dalla droga, e alla conseguente dispepsia putrefattiva.

In alcuni casi però ebbi l'impressione di poter escludere con una certa probabilità tanto il fattore dietetico, perchè i pazienti erano già abituati al regime speciale e i disturbi cessarono pur mantenendolo invariato, abbassando però la dose della droga, quanto il fattore stasi fecale, perchè la funzione evacuativa si era conservata del tutto normale nei giorni antecedenti alla comparsa della diarrea; infine l'azione gastrogena poteva essere scartata, perchè al paziente venivano già somministrati regolarmente acido cloridrico e pepsina.

È lecito porre l'ipotesi che almeno in questi casi la droga abbia favorito l'ipercinesi intestinale, o svolgendo un'azione paralizzante sul simpatico intestinale inibitore del tono e della peristalsi, oppure esplicando un'azione eccitante sul parasimpatico che esercita normalmente una stimolazione sul tono e sulla peristalsi.

I fenomeni di atonia gastrica e intestinale trovano invece chiara patogenesi nella nota azione paralizzante sulla innervazione vagale gastrica e intestinale.

Il caso descritto, in cui dapprima si verificarono scariche diarroiche, mentre con l'aumentare della dose insorse intenso meteorismo da dilatazione atonica accompagnata a discinesie, richiama quelle nozioni farmacologiche che ascrivono alla belladonna in piccole dosi un'azione paralizzante sul simpatico intestinale (inibitore) in contrasto con l'effetto delle dosi maggiori che eserciterebbero la classica azione paralizzante sul parasimpatico (eccitatore).

I fenomeni di intensa atonia e cinesia (meteorismo, stipsi ostinata, ecc.), ridotti solo con la energica e definitiva decurtazione della dose, si spiegano precisamente con questa più peculiare azione parasimpaticolitica, alla quale forse viene a sommarsi anche una diretta azione leiomiotropa di tipo inibitorio sulla tunica muscolare dello stomaco e dell'intestino, quale viene ammessa dagli sperimentatori farmacologi per le dosi massive dell'atropina.

A questo proposito va anche ricordato un caso segnalato da Alessi in cui durante la cura si stabilì una violenta sindrome addominale febbrile che venne attribuita ad appendicite acuta; all'intervento chirurgico si riscontrò uno stato di ileo paralitico d'alto grado con zone di necrosi della parete intestinale e conseguente peritonite senza segni di focolai infiammatori all'appendice nè in altra sede. In via di ipotesi si può ritenere che tale ileo paralitico sia da interpretare come legato alla azione paralizzante del tossico tanto sul vago quanto direttamente sulla muscolatura liscia.

Il vomito che insorge quale sintomo di intolleranza in pazienti trattati con alte dosi di decotto è un fenomeno di oscura patogenesi; infatti il vomito si attua attraverso una via efferente vagale e contro di esso si suole impiegare la belladonna e i suoi derivati, appunto per l'azione parasimpaticolitica che essi esercitano. Di più facile interpretazione è invece quel vomito che si manifesta quale sintomo di carenza, quando si sospende di improvviso la somministrazione della droga: si stabilisce allora presumibilmente una brusca relativa esaltazione del tono vagale, che improvvisamente cessa di essere frenato dalla droga, per cui stimoli banali possono scatenare il riflesso in questione.

I fenomeni d'ipocloridria e di anacloridria da belladonna si spiegano facilmente con la nota inibizione farmacologica delle fibre vagali che presiedono alla secrezione cloropeptica della mucosa gastrica; la quale inibizione è di solito più intensa nel periodo iniziale, mentre in seguito subentra uno stato di adattamento.

L'aumentata secrezione di mucco si spiega solo parzialmente e in certi casi con il concetto di una stimolazione atropinica della funzione mixoleucocitaria, quale risulta da ricerche di Loeper, Marchal e Fau (1): in altri casi la patogenesi del fenomeno è legata alla presenza di una gastrite cronica, cui abbiamo già accennato, e che è dovuta all'irritazione esercitata dal decotto direttamente sulla muccosa gastrica, se non è secondaria alle fermentazioni anormali e al rigoglioso sviluppo batterico, che trovano un ottimo terreno nel viscere abnormemente impoverito e menomato nelle sue capacità funzionali e di difesa.

Il fatto che la pressione arteriosa diminuisce frequentemente, benchè in grado modesto, contraddice allo schema teorico e a quanto risulta dalla sperimentazione farmacologica e

(1) *Gaz. des Hôp.*, 25, III, 1936.

dall'osservazione clinica nei casi di avvelenamento accidentale da belladonna, nei quali la pressione arteriosa aumenta in seguito alla paralisi del vago inibitore del muscolo cardiaco. Forse nei parkinsoniani in cura di belladonna interviene anche la dieta latteo-vegetariana, che è una dieta ad azione ipotensiva. Tuttavia una diminuzione della pressione ho potuta osservare anche in pazienti che già seguivano una dieta del genere.

È molto suggestivo che il fenomeno da me rilevato corrisponda pienamente agli esperimenti terapeutici di Ken Kurè, Nakaya, Murakami e Okinàka (1); questi autori giapponesi hanno infatti impiegato l'atropina nella cura dell'ipertensione arteriosa e hanno ottenuto in un buon numero di casi una diminuzione, seppur modesta, della pressione. Avendo essi riscontrato d'altra parte anche una diminuzione del tasso adrenalinico del sangue dopo la cura, pensano che l'atropina abbia agito attraverso un meccanismo neurovegetativo, diminuendo in qualche modo la secrezione adrenalinica degli ipertesi.

Comunque, tanto dagli esperimenti dei giapponesi, quanto dall'osservazione sugli encefalitici sottoposti alla cura italo-bulgaro, risulta che la belladonna somministrata a lungo può svolgere un'azione sulla pressione arteriosa in senso opposto a quella di singole dosi somministrate estemporaneamente.

I fatti di proio- e opistomenorrea sono riferibili ad una azione della droga sulle ovaie, presumibilmente mediante un meccanismo neurovegetativo diretto o indiretto (forse con l'intermezzo dell'ipofisi anteriore).

I disturbi della cenestesi e gli altri fenomeni a carico della sensibilità viscerale e in modo speciale i fatti di nevralgia celiaca, fanno pensare a fenomeni vasomotori e ancor più ad una azione diretta del veleno sulla innervazione sensitiva viscerale (simpatosi sentitiva tossica?); essi trovano un terreno particolarmente favorevole in quanto gli encefalitici cronici presentano spiccata labilità della cenestesi, caratterizzata da una assai notevole meteoroestesia.

Per quanto riguarda la patogenesi dei disturbi psichici, vien subito fatto di pensare ad un'azione eccitante della droga sul parenchima del cervello, la quale azione è del resto ammessa dalla generalità dei farmacologi. D'altra parte il Ceni fa notare come di ciò non esista finora alcuna confema sperimentale veramente dimostrativa e sicura; anzi gli esperimenti da lui con-

(1) *Klin. Woch.*, 25, III, 1933.

dotti, intossicando con forti dosi della droga cani e conigli normali e ad arte cerebrolesi, parlano piuttosto contro un'azione diretta qualsiasi, eccitante o deprimente, sugli elementi nobili del sistema nervoso centrale; infatti l'esame macroscopico e microscopico del nevrasse degli animali sacrificati dimostrava, a carico delle cellule nervose, lesioni che difficilmente potevano essere considerate come primarie, ma andavano piuttosto interpretate come secondarie all'edema e agli altri fatti vascolari.

È ben possibile però che una diretta azione farmacologica sul parenchima nervoso avvenga tuttavia, anche se non trova il corrispettivo in lesioni morfologiche grossolane, sicuramente primarie, cioè indipendenti dai fatti vascolari, ma si riveli solo con disturbi della funzione.

Se possiamo quindi ammettere col Ceni che non esiste una prova morfologica decisiva in favore della azione diretta, si deve anche riconoscere che d'altra parte non esiste nessuna prova sicura contro una tale possibilità.

Perciò non si può stabilire con certezza assoluta se i fenomeni psichici presentati a volte da alcuni pazienti in cura bulgara siano dovuti alla azione diretta primaria sui centri nervosi, o non siano piuttosto riferibili ad una azione secondaria attraverso gli effetti sopra l'innervazione vegetativa del sistema vascolare, che fornisce i centri nervosi. Nè è da escludere, almeno in via teorica, la possibilità di una ripercussione psichica centripeta di stimoli cenestesici da parte di processi funzionali della periferia, specie se a carico della vasomotilità.

Però il fatto che nell'avvelenamento acuto accidentale da belladonna insorge un delirio con una sintomatologia caratteristica, sta in favore di una azione peculiare da parte del tossico sulle cellule nervose e depone contro l'ipotesi di una azione indiretta. Ma allora anche le più lievi e transitorie manifestazioni psicopatologiche, dovute alla terapia in individui predisposti, troveranno un'analoga patogenesi.

Le medesime considerazioni valgono per l'eventuale azione afrodisiaca della belladonna, ammessa già dagli antichi, che troverebbe una conferma nel comportamento di alcuni encefalitici in cura bulgara.

In conclusione lo studio patogenetico dei disturbi da decotto dà un contributo alle conoscenze sugli effetti neurovegetativi della belladonna somministrata all'uomo non estemporaneamente, come si suole nelle prove farmacodinamiche con l'atro-

pina, ma bensì cronicamente per un periodo di mesi e persino di anni.

Risulta confermata l'azione anfotropa, con prevalenza parasimpaticolitica specie per le dosi elevate.

Fanno eccezione le ghiandole sudoripare e la muscolatura liscia dei vasi, dove si rivela un'azione in senso opposto. A carico dell'intestino si manifestano, a seconda dei casi, ambedue le azioni, l'orto- e la parasimpaticolitica; in un caso risultò proprio evidente la prima azione con le dosi basse e la seconda con le dosi più elevate. Persino a carico dell'innervazione cardiaca, dove è costante l'effetto fondamentale tachicardizzante, fu in un caso possibile constatare l'azione rallentatrice con dosi minime, deprimenti l'ortosimpatico.

Una riserva va posta nell'interpretazione simpaticolitica di alcuni fenomeni (l'iperperistalsi intestinale, la vasodilatazione cutanea, l'eccezionalissimo rallentamento del polso), in quanto, trattandosi di organi a duplice innervazione vegetativa, non è certo facile escludere sul terreno clinico che i detti fatti non siano determinati da una regionale eccitazione dal parasimpatico, da parte di certe dosi, invece che da inibizione dell'antagonista ortosimpatico.

Risulta infine che una stessa dose del farmaco può provocare effetti antitetici a seconda dell'individualità del paziente, dalla quale individualità dipende pure, come ho già accennato fin dall'inizio del capitolo, la predilezione e intensità dei fenomeni rispetto a determinati settori del sistema vegetativo: cardiaco o gastro-intestinale o vescicale, ecc.

In complesso il sistema vegetativo dei parkinsoniani dimostra un'adattabilità abbastanza notevole rispetto alla somministrazione prolungata di dosi di belladonna, comunemente ritenute tossiche, purchè esse vengano raggiunte con il metodo della lenta e oculata progressione. Si stabilisce infatti una nuova e diversa condizione di equilibrio neurovegetativo con note di prevalenza del tono simpatico rispetto a quello vagale, almeno in certi distretti. Per dare maggior ragione di questa relativa tolleranza, invero non sufficientemente giustificata dall'orientamento neurovegetativo prevalentemente vagotonico presentato di solito dai parkinsoniani, il Besta ha formulato l'ipotesi che in questi ammalati i principii attivi del farmaco vengano fissati in gran parte dal sistema motorio extrapiramidale, inteso nel senso più lato della parola e cioè comprendente pure tutta la sezione effettoria; di modo che minor quantità del tossico

rimane libera di agire sulla innervazione propriamente vegetativa. Difatto sperimentando la cura in alcuni ammalati non parkinsoniani, ho riscontrato una tolleranza in genere assai minore.

In qualche parkinsoniano si è constatata però un'anormale e ribelle inadattabilità neurovegetativa verso la droga, con la comparsa della sintomatologia più proteiforme e mutevole a carico di tutti i settori viscerali, in seguito alla somministrazione della droga.

Si tratta di casi che di solito già presentavano spiccate stimmate vegetative e in cui è da presumere una compromissione encefalitica dei centri diencefalici regolatori di tutto il sistema neuro-vegetativo.

Rimane infine da accennare al meccanismo con cui si svolge l'intervento vegetativotropo della droga, se cioè essa agisca realmente inibendo i nervi, e più precisamente le terminazioni nervose, o non piuttosto sui tessuti periferici, e più precisamente sulle cosidette sostanze recettrici di Langley. La questione, che riguarda molte sostanze farmacodinamiche elettive per il sistema vegetativo, non è certo risolta in modo veramente definitivo, benchè i dati più recenti inducano la maggior parte degli Autori ad accettare la seconda ipotesi. Comunque, ai fini speciali del nostro studio, ogni conclusione rimane invariata, sia che il farmaco agisca *inibendo il nervo* o invece modificando le sostanze recettrici e provocando un effetto *come se il nervo venisse inibito.*

C) Terapia dei disturbi da belladonna

Il trattamento curativo dei vari disturbi è basato sopratutto, come ho già accennato nel capitolo precedente, sulla decurtazione, di solito moderata, della dose del decotto. In genere i disturbi scompaiono rapidamente o almeno si attenuano, per cui, abbastanza di frequente già dopo qualche giorno, si può tornare a crescere nella posologia. Se i disturbi sono modesti e di tipo prevalentemente subbiettivo ci si può anche limitare a mantenere la dose raggiunta senza nemmeno decurtarla.

Così un discreto aumento della frequenza del polso, essendo un fatto di quasi costante riscontro, non rappresenta un elemento che possa modificare la prosecuzione normale della cura. Quando però la frequenza tende a raggiungere e sorpassare cento pulsazioni, abbasso subito la dose e poi torno

a crescere con estrema prudenza, rinunciando definitivamente ad aumentare la posologia se persistono spiccati fatti tachicardici. In singoli casi, in cui erano presenti tipiche note di ipertiroidismo, si riuscì a rendere sopportabili dosi di decotto altrimenti non tollerate, ostacolando l'incremento della tachicardia con una cura a base d'antitiroidina nel periodo iniziale della terapia bulgara. In altri casi è giovato associare una cura di bromidrato di chinino, di *crataegus* e di piccole dosi di luminale.

I disturbi legati alla xerostomia, per quanto noiosi, non sono mai tali da ostacolare la cura. Di solito gli ammalati si abituano a sopportare la sgradevole sensazione di secchezza in bocca. Qualche volta però giova, come ho già accennato, il far masticare qualche pezzetto di radice di calamo. Il Gozzano consiglia di far sciogliere in bocca pillole contenenti piccole dosi di eserina, per la azione stimolante parasimpatica sulle ghiandole salivari.

Contro l'anoressia sono utili le radici del calamo o altri amari.

Nei casi di pirosi gastrica conviene di solito somministrare pepsina e acido cloridrico, che ostacolano le anormali fermentazioni generatrici di acido lattico, dovute alla inibizione della secrezione cloro-peptica da parte della droga. Ma se i fatti persistono conviene praticare l'esame del succo gastrico, per documentare il grado e le modalità dell'ipocloridria o dell'anacloridria e l'esistenza o meno di una concomitante gastrite, condizione questa ultima nella quale potranno trovare indicazione i rimedi antiflogistici, come l'alluminio colloidale, il bismuto, ecc.

Maggiore attenzione merita il vomito, sia da intolleranza tossica, sia da carenza, in quanto esso ostacola la necessaria somministrazione del medicamento, che a dosi notevolmente ridotte è pur necessario venga ingerito e ritenuto sia nella prima che nella seconda evenienza. In questi casi di solito basta far tenere in bocca un pezzetto di ghiaccio dopo l'ingestione della droga e incoraggiare il paziente ad inibire psichicamente il riflesso suddetto.

I fatti diarroici scompaiono in generale con una modesta decurtazione della dose. Sintomaticamente, quando essi sono intensi, somministro salicilato di bismuto e, se è il caso, anche un po' di oppio. Se poi la diarrea si accompagna a febbre o ad altri segni sospetti di flogosi intestinale, do purganti oleosi

e tengo il paziente a dieta idrica per 24-48 ore, decurtando allora maggiormente la dose di decotto, ma mai sospendendo del tutto la cura farmacologica.

Contro il meteorismo solo eccezionalmente converrà ricorrere alla sonda rettale.

La stipsi va prevenuta sorvegliando la regolare funzione alvina e ricorrendo frequentemente ai lassativi oleosi e ai clisteri.

Nel caso di gravissima atonia intestinale è stato necessario far uso della prostigmina per riattivare la funzione peristaltica ed evacuativa.

Contro la disuria il più delle volte basta l'impacco caldo-umido al basso ventre, riducendo contemporaneamente la dose del decotto. È bene poi che il paziente, soggetto al disturbo in questione, provveda sempre a svuotare la vescica prima della ingestione della droga, in quanto il disturbo si verifica più spiccato nelle ore immediatamente successive alla ingestione stessa. In qualche caso risultò vantaggioso somministrare per alcuni giorni compresse di carbaminocolina (doryl), sostanza prossima all'acetilcolina ed esplicante un'attività parasimpaticomimetica eccitatrice sul muscolo detrusore. Solo eccezionalmente è necessario il cateterismo.

I disturbi della vista dipendenti dalla cicloplegia vanno corretti con adatte lenti. Comunque questi disturbi della accomodazione tendono fino ad un certo punto ad attenuarsi con l'abitudine al medicamento.

Nulla si può fare per i rari disturbi della voce, che devono essere sopportati dal paziente, ma che pure spesso tendono ad attenuarsi.

Se insorge ipertermia mi limito ad abbassare di pochi centimetri la dose di decotto, qualora la curva raggiunga o superi di poco i 37°, decurtando notevolmente se essa supera i 38°; continuo a somministrare la droga, benchè a dosi fortemente ridotte (un terzo, e anche meno, della dose raggiunta), pur se insorge un'acuta malattia intercorrente.

Per mettersi al riparo dal pericolo del colpo di calore, conviene nel periodo estivo essere molto lenti e graduali nell'accrescere le dosi e anzi decurtarle nettamente nelle giornate di maggior calore. In tale periodo la ventilazione dei locali deve essere particolarmente accurata e i malati non devono esporsi al sole quando escono all'aperto.

Per i disturbi della cenestesi e sopratutto per la agitazione psichica e psicomotoria si ricorre ai soliti sedativi: valeriana, bromuri, feniletilmalonilurea, a seconda dell'intensità dei fenomeni. Se però questi sono molto spiccati e sopratutto persistenti, si dovrà praticare una riduzione della dose.

È ora necessario insistere sul fatto che i molteplici effetti secondari della droga non rappresentano in genere un serio ostacolo alla cura e tanto meno un pericolo che la controindichi, salvo rare eccezioni cui accennerò in seguito. Solo in pochissimi casi i disturbi e i fatti di intolleranza sono tali per intensità e persistenza da impedire di raggiungere una posologia di qualche utilità, per quanto in numerosi casi non si possa invero conseguire o mantenere, a cagione degli effetti secondari, una più alta dosatura, capace di maggiori risultati curativi neurologici.

Casi letali, verificatisi durante la cura e per i quali quindi si possa attribuire ad essa una qualche responsabilità, sia pure parziale, non ne ho finora registrati nella mia casistica.

Il solo incidente da decotto, veramente allarmante e pericoloso, che si è verificato, è quello dell'eczema umido molto diffuso, con febbre alta e segni di insufficienza epatica in una parkinsoniana, che con tutta probabilità presentava una particolare predisposizione.

Ma se mi sono soffermato così a lungo a trattare dei fenomeni di intolleranza e dei vari disturbi, è perchè, solo sapendoli riconoscere tempestivamente e contenere in limiti modesti, si riesce molto più di frequente a portare a buon punto la cura e ad ottenere successi altrimenti inattuabili, mettendoci d'altra parte al riparo da incresciosi incidenti.

CAPITOLO IV

EFFETTI CURATIVI

Quattro ordini di fenomeni sintomatologici si possono trovare variamente combinati nei diversi quadri morbosi cronici da encefalite letargica, classicamente parkinsoniani o più o meno atipici. Di tali fenomeni conviene trattare specificatamente nei rapporti con l'azione terapeutica sintomatica della cura bulgaro-italiana.

Essi sono: 1) i fondamentali disturbi del sistema motorio extrapiramidale; 2) i disturbi neurologici non extrapiramidali, specie a carico della motilità oculare; 3) i disturbi neuro-vegetativi, endocrini e viscerali; 4) i disturbi del sonno e della psiche.

1) Disturbi del sistema motorio extrapiramidale

I disturbi di tal genere, presentati dagli encefalitici, si possono a loro volta suddividere in *a*) disturbi del tono, *b*) modificazioni degli automatismi, *c*) ipercinesie.

a) *Disturbi del tono muscolare.* Essi sono: l'ipertonia plastica (o rigor), che in rari casi può determinare la comparsa di vere contratture con atteggiamenti articolari obbligati e fissi, il fenomeno della ruota dentata, la accentuazione dei riflessi normali di postura e la comparsa di patologici fenomeni di postura. La fenomenologia può essere appena abbozzata e limitata per esempio ad un solo arto, o può invece essere imponentissima e generalizzata a tutti i muscoli striati, risparmiando se mai i muscoli del bulbo oculare.

È contro questi disturbi d'alterato tono extrapiramidale che il decotto di belladonna svolge una più o meno accentuata risoluzione dell'ipertonia con riduzione o scomparsa del fenomeno della ruota dentata e con miglioramento o normalizzazione dei fenomeni di postura.

Ammalati inchiodati a letto da anni possono ricuperare rapidamente, in modo che pare a volte miracoloso, l'uso degli arti, così a lungo immobilizzati da una rigidità quasi assoluta.

Una maggior sveltezza dei movimenti dopo le cure viene affermata da quasi tutti i pazienti trattati, presentanti fenomeni di ipertonia muscolare, anche in quei casi in cui obbiettivamente il miglioramento è discutibile. Anche cronologicamente l'effetto sull'ipertonia è il primo a manifestarsi, specie in confronto agli effetti curativi sulle ipercinesie.

La risoluzione terapeutica dell'ipertonia si accompagna dal punto di vista biochimico a miglioramento delle anomalie del ricambio dei corpi creatinici, le quali sono frequenti nella sindrome ipertonica dell'encefalite cronica; esse rimangono invariate o addirittura peggiorano nei casi in cui manca il miglioramento clinico per opera della cura (Porta).

Sulle contratture vere e proprie l'effetto della droga è nullo; esse non rappresentano più l'espressione di alterata innervazione extrapiramidale, ma ne sono un effetto tardivo, un esito, che implica una più o meno irriducibile alterazione anatomica dei tessuti periferici tendinei e articolari. Qui se mai possono giovare, risolta l'ipertonia, solo le cure fisioterapiche sulle regioni articolari e pararticolari (ginnastica attiva e passiva, Roentgen- e Marconiterapia).

b) *Modificazioni degli automatismi.* Le modificazioni degli automatismi istintivi motori, mimici e fasici, sono rappresentate dall'acinesia, dall'ipocinesia, dalla bradicinesia, dall'amimia, dalle pulsioni, dalla caratteristica marcia a piccoli passi senza movimenti di pendolarità delle braccia, dai disturbi della masticazione e della deglutizione, e dal linguaggio povero e monotono, in certi casi ridotto fino al mutismo, in altri incoercibilmente palilalico.

Questi disturbi, se a volte e parzialmente sono subordinati ai predetti fatti di ipertonia plastica, sono però in gran parte fenomeni primari da compromissione di meccanismi filogeneticamente antichi, appartenenti all'extrapiramidale e preposti alla regolazione dei vari automatismi in questione. Ne sono prova evidente i casi di bradicinesia generalizzata in cui mancano o sono appena abbozzati i fatti di plastico rigor.

Anche contro questi disturbi degli automatismi l'azione del decotto è risultata in genere assai efficace e paragonabile a quella sull'ipertonia. Essa è solo in parte secondaria agli effetti sull'ipertonia, ma in gran parte, e in qualche caso anche esclusivamente, essa è una azione farmacologica primaria sui detti disturbi.

Infatti non solo si riescì ad ottenere un brillante risultato curativo con scomparsa della fenomenologia in pazienti affetti da disturbi degli automatismi senza o con minimi fatti ipertonici, ma fu anche possibile verificare una dissociazione cronologica fra l'azione sintomatica sull'ipertonia e quella sui fatti acinetico-bradicinetici; più volte ebbi cioè l'occasione di osservare la persistenza di questi ultimi fenomeni in grado spiccato, quando l'ipertonia era già scomparsa o ridottissima, per effetto della droga, mentre solo crescendo nella posologia si riuscì ad avere ragione anche del disturbo degli automatismi; dell'autonomia di esso la cura in questi casi serve in certo modo da rivelatrice.

L'effetto curativo su questa serie di fenomeni è, come dissi sopra, veramente notevole. Si vedono ammalati riprendere una espressione normale, ricuperare l'agilità e la destrezza nell'uso degli arti, riprendere un cammino disinvolto con movimenti di pendolarità delle braccia; anche le compromesse funzioni della masticazione e della deglutizione si normalizzano in modo più o meno perfetto; la parola si fa più facile e modulata; s'attenua o scompare la palilalia, che in alcuni casi costituisce un disturbo veramente intollerabile. La scrittura ridiventa possibile in casi in cui era perduta e migliora comunque in quelli in cui era soltanto alterata, impacciata, micrografica.

Naturalmente tali effetti non si manifestano così spiccati in tutti i casi. Vi è una gamma che va dai risultati brillantissimi a quelli più modesti fino ai veri insuccessi.

Invece l'ipocinesia nel territorio del nervo facciale, che è frequentissima e che di solito è asimmetrica e più evidente nei movimenti comandati che in quelli spontanei del ridere, non risente l'effetto curativo in modo sicuramente apprezzabile.

Vanno infine ricordate le note catatoniche e catalettiche, in senso neurologico ristretto, presentate dagli encefalitici e che vanno considerate come manifestazioni complesse in cui intervengono elementi tonici e elementi pertinenti alla regolazione delle posizioni e degli automatismi (De Lisi), senza escludere una componente legata al bradipsichismo dei pazienti. Tali fenomeni, rappresentati sopratutto dal sintomo dell'origliere cosidetto psichico e da una certa impronta catalettica, risentono l'azione terapeutica della droga in modo spiccatissimo.

c) *Ipercinesie*. Esse sono rappresentate dai tic, dagli spasmi, dalle crisi oculo- e cefalo-gire e sopratutto dal tre-

more, che offre tutta una gamma di varianti, a seconda dei casi clinici: esso può presentare le caratteristiche del tipico tremore parkinsoniano (statico o di riposo), benchè più di frequente con note di irregolarità, di discontinuità e di occasionalità, oppure anche con accentuazione intenzionale. Le mioclonie, la cui sistemazione tra i disturbi extrapiramidali ipercinetici non si può ancor considerare definitiva, sono molte rare, specie ai muscoli scheletrici; mentre sono abbastanza comuni durante l'episodio iniziale, tanto da caratterizzare una forma di encefalite acuta (enc. mioclonica) come pure nel periodo piuttosto precoce della cronicità; meno rare anche nel periodo cronico sono le contrazioni quasi fascicolari nel territorio del facciale specialmente inferiore. Ai fenomeni ipercinetici può infine essere ascritta, per la parossistica accentuazione di permanenti disturbi distonici, anche la sindrome dello spasmo di torsione (disbasia lordotica), di cui osservai un caso sicuramente postencefalitico.

L'effetto della cura su questa serie di fenomeni è meno completo e meno costante di quello sulle due serie di fenomeni precedentemente trattati. È tuttavia in genere molto notevole l'azione calmante sul tremore, che, se ben raramente scompare del tutto, si attenua di solito di intensità e cessa per delle ore, per ricomparire solo a periodi brevi, in genere prima della successiva somministrazione della droga, e in occasione di emozioni. Si tratta infatti di un disturbo molto penoso, la cui attenuazione rappresenta già un notevole sollievo per il paziente.

Egualmente importante è l'effetto sedativo sui tic e sugli spasmi e quello sulle crisi oculo- e cefalo-gire, che quando non scompaiono, si fanno però molto più distanziate nel tempo e brevi nella durata. La sindrome dello spasmo di torsione, nell'unico caso postencefalitico da me trattato, è praticamente guarita.

Degli spasmi i più sensibili all'azione curativa sono gli spasmi nel territorio della muscolatura degli arti, meno sensibili quelli a carico della muscolatura facciale (spasmi periboccali, blefarospasmi) e a carico della lingua (spasmo di protrazione, movimenti di leccamento). Un caso eccezionale di spasmo tonico a carico di alcuni muscoli del pavimento della bocca, che non determinava movimento della mandibola, ma solo irrigidimento della muscolatura, e che si ripeteva con notevole frequenza lasciando solo brevi momenti di tregua, si mo-

strò ribelle al trattamento, verificandosi comunque una certa attenuazione del fenomeno patologico. Pure ribelle è stato uno spasmo complesso con movimenti di sbadiglio, che si attenuò pur esso ma non scomparve.

In più casi si osservò all'inizio della cura il fenomeno apparentemente paradossale della comparsa del tremore in forme acinetico-ipertoniche, dove il tremore mancava in modo assoluto. Si può spiegare il fatto considerando che la belladonna abbia risolto improvvisamente l'ipertonia muscolare, permettendo la manifestazione effettiva di un tremore potenziale prima frenato e mascherato dal plastico rigor extrapiramidale. In questi casi crescendo ulteriormente la dose si riesce a far scomparire nuovamente il fenomeno ipercinetico per il subentrare dell'attività terapeutica della droga sopra di esso. Una analoga spiegazione può forse valere anche per quei casi abbastanza frequenti in cui all'inizio della cura insorgono scosse mioclo-niche notturne specie al treno inferiore, accusate insistentemente dagli ammalati; l'interpretazione si accorda con il fatto clinico, prima ricordato, che le mioclonie si fanno meno frequenti quanto più l'ammalato avanza sulla via della cronicità e cioè quanto più aumenta l'ipertonia.

Ma l'interpretazione non vale per quei casi, varie volte da me riscontrati, in cui i fenomeni mioclonici insorsero a cura ben avviata e rappresentavano disturbi secondari o sintomi di vera e propria intolleranza momentanea, che esigevano l'immediata decurtazione della dose; e ancor meno si presta a dare ragione di un caso ricordato nel capitolo precedente: insorsero in esso con minime dosi di decotto fenomeni miochimici e mioclonici assai spiccati e diffusi, che ricordavano la sintomatologia del periodo acuto algo-mioclonico superato più di 15 anni addietro; non esistendo in tale ammalato la menoma traccia di ipertonia muscolare, è giocoforza ascrivere alla droga, nel caso in questione, una primaria azione scatenante sui fenomeni mioclonici, la quale venne a cessare con la successiva assuefazione al medicamento.

Per quanto riguarda invece i fenomeni miochimici e mioclonici a carico della muscolatura facciale, si è riscontrata invece in vari casi un'azione sedativa, benchè assai modesta.

2) Disturbi neurologici non extrapiramidali

Questi sono rappresentati dai disturbi oculari e dai disturbi soggettivi della sensibilità.

I primi consistono in paralisi parcellari a carico del 3° paio, che danno luogo a strabismo anche spiccatissimo, e in paralisi di funzione; fra queste è frequente la perdita della convergenza; in alcuni casi riscontrai questo fenomeno associato a paralisi più o meno completa di verticalità, verificandosi così il classico quadro della sindrome di Parinaud.

Questi fenomeni sono l'espressione della persistenza di fatti paralitici del periodo acuto dell'encefalite; le paralisi parcellari sono dovute a diretta compromissione del neurone periferico del 3° paio nella sostanza del mesencefalo, mentre le paralisi di funzione indicano la lesione sia dei centri coordinatori dei movimenti coniugati, sia delle vie associative ad essi preposte.

Tutti questi fenomeni deficitari sono del tutto refrattari all'azione della cura farmacologica, per quanto risulta dalle mie osservazioni cliniche.

Il nistagmo è molto frequente; a volte è solo dinamico, ma più di frequente è statico, ed è presumibilmente in rapporto a disturbi labirintici (Barré); esso pure è del tutto refrattario all'azione della cura, per quanto risulta dai casi da me osservati.

Delle crisi oculogire, che risentono invece in modo spiccato l'effetto della terapia, si è già accennato in precedenza, trattandosi di un disturbo presumibilmente legato alle funzioni del sistema motorio extrapiramidale.

Per quanto riguarda la motilità intrinseca e più precisamente i riflessi pupillari, ho riscontrato un caso eccezionale di perdita completa del riflesso pupillare alla luce e alla accomodazione (segno di Argyll complicato) in una paziente che presentava una sindrome parkinsoniana, non preceduta da episodio acuto. Data anche la presenza di miosi, di anisocoria, e di lieve deformazione di una pupilla, era legittimo porre in discussione un parkinsonismo luetico, ma le reazioni di Wassermann e di Meinicke risultarono negative sul sangue e sul liquor; l'esame chimico e citologico di quest'ultimo dimostrò lieve aumento del tasso proteico in assenza di ipercitosi e con negatività delle reazioni globuliniche;

si trattava dunque sicuramente di un caso di encefalite cronica primaria. La cura, per quanto riguarda i disturbi pupillari, determinò una riduzione della miosi, dell'anisocoria e della deformazione del contorno pupillare, evidentemente per la nota azione parasimpaticolitica sulle fibre viscerali del 3° paio, innervanti lo sfintere dell'iride; ma lasciò immodificata l'areflexia, come del resto era già a priori prevedibile, dal momento che la via efferente del riflesso è rappresentata proprio da quelle fibre che farmacologicamente vengono inibite.

I disturbi soggettivi della sensibilità sono relativamente frequenti. Si tratta di disturbi dolorosi e di disestesie variamente localizzate agli arti e al tronco a volte con distribuzione radicolare, o ai visceri con predilezione per l'apparato digerente. Uno dei miei ammalati presentava delle algie alla regione epigastrica così ribelli, che avevano indotto un chirurgo a praticare un'inutile laparatomia nel sospetto di un'ulcera.

È frequente il senso di ostruzione al naso e al faringe. In un caso esisteva una continua cefalea, caratterizzata dalla uniformità del decorso e ribelle a tutti gli analgesici e ad ogni altra terapia diretta a combattere un eventuale fattore ipertensivo endocranico.

L'azione della cura contro questi fenomeni è molto varia da caso a caso e del tutto imprevedibile. Nel citato caso di algia gastrica si ebbe un'accentuazione del dolore per cui non fu possibile crescere più oltre nella posologia, così pure in altri casi, mentre al contrario qualche altro paziente accusò un sollievo dei disturbi sensitivi, come nel descritto caso di cefalea encefalitica in cui la belladonna determinò un'attenuazione spiccatissima del dolore, quale non si era mai verificata da anni.

In appendice ai disturbi neurologici, accenno a due casi in cui accanto alla sintomatologia parkinsoniana coesisteva epilessia. Non si trattava di epilessia cosidetta extrapiramidale, caratterizzata da crisi toniche, a volte tetaniformi e dolorosissime, senza perdita della coscienza, ma bensì della comune sindrome epilettica, caratterizzata da convulsioni tonico-cloniche generalizzate, con perdita della coscienza, con grido iniziale, ecc. In questi due casi di epilessia postencefalitica gli accessi si fecero più frequenti sotto l'azione delle forti dosi di decotto, che fu necessario decurtare notevolmente a scapito dell'effetto terapeutico sulla sintomatologia parkinsoniana.

3) Disturbi neuro-vegetativi, endocrini e viscerali.

Gli encefalitici cronici presentano quasi tutti una particolare labilità neuro-vegetativa, di cui sono espressione la labilità termica, cui si è già accennato, e sopratutto la particolare sensibilità ai mutamenti atmosferici (ipersensibilità meteorica di Panegrossi), che l'esperienza clinica permette di verificare costantemente nel decorso della cura: infatti i miglioramenti e le regressioni dimostrano frequentemente evidentissimi rapporti con mutamenti del tempo. Questi ammalati sono dei distonici neuro-vegetativi, ad orientamento in genere parasimpaticotonico, testimoniato dalla frequente presenza di sintomi di eccitazione vagale (sopratutto scialorrea), dalla tolleranza alla belladonna e alla scopolamina, dalla frequente esagerazione del riflesso oculo-cardiaco; però tale ipertonia del vago è spesso solo distrettuale, tanto è vero che in certi territori, per esempio a carico dell'innervazione cardiaca, è facile notare segni di simpaticotonia, caratterizzata da una tachicardia attuale o da una tachicardia potenziale, che si rivela con la somministrazione del decotto, la quale funge da prova farmacodinamica.

Anche i fatti d'ipocloridria gastrica con accentuazione paradossale di essa dopo il pasto di prova, che si possono riscontrare a volte indipendentemente dalla cura, sono l'espressione di una regionale simpaticotonia o di torpore funzionale del vago.

I fatti disurici, che in certi pazienti insorgono con particolare elettività durante la cura, rivelano a loro volta una distrettuale ma spiccata simpaticotonia a carico della innervazione vescicale.

Lo studio della curva glicemica da carico alimentare, che rappresenta uno degli indici più precisi e più fisiologici della reattività del sistema nervoso vegetativo, quando siano assenti condizioni patologiche epatiche e pancreatiche che turbino il significato della prova, venne eseguito con tecnica scrupolosa da Porta e Monzeglio, i quali determinarono la glicemia con il metodo di Hagedorn e Jensen a digiuno e dopo un quarto d'ora, mezz'ora, un'ora, un'ora e mezzo, due, tre, quattro, cinque ore. Risulta che la curva glicemica degli encefalitici è caratterizzata dalla grande rapidità e intensità sia della prima fase iperglicemica e simpaticotonica, sia di quella successiva

ipoglicemica e parasimpaticotonica, con una certa predominanza di questa ultima. Tale curva ci svela nei postumi di encefalite letargica uno stato di abnorme reattività di entrambi i sistemi simpatico e parasimpatico, cioè un'intensa labilità neuro-vegetativa in senso anfotonico, ma con prevalenza parasimpaticotonica. Il Porta interpreta questi fenomeni come dovuti a disturbi dei centri nervosi vegetativi scaglionati dal diencefalo al bulbo.

Dopo la cura bulgara la glicemia a digiuno non si modifica, ma si modifica bensì la curva da carico, che si differenzia per l'aumentata intensità, nella maggior parte dei casi, della fase iperglicemica, per il ritardo nel ritorno al livello iniziale e nello stabilirsi della fase ipoglicemica e sopratutto per la minore intensità di questa ultima. Queste modificazioni sono espressione dell'azione farmacologica della belladonna, che inibendo il parasimpatico favorisce la fase iperglicemica e ritarda e ostacola quella ipoglicemica.

Il più frequente disturbo neuro-vegetativo della encefalite cronica è dato dalla scialorrea, che costituisce un fondamentale segno del quadro parkinsoniano; la scialorrea di questi ammalati è realmente in rapporto ad aumentata secrezione salivare di origine neurogena, senza che sia per questo esclusa la coesistenza di una componente meccanica nel determinismo del fenomeno, in rapporto alla deficente deglutizione della saliva; il fatto che si possono raccogliere quantità giornaliere di saliva assai superiori alla norma è la prova di ipersecrezione vera e propria (De Lisi); l'altro fatto, che la densità della saliva degli encefalitici è inferiore a quella della saliva normale (La Torre) dimostra la natura neurogena vagotonica della ipersecrezione, in quanto la saliva da stimolazione parasimpatica è appunto caratterizzata dal basso peso specifico.

Un fenomeno neuro-vegetativo pure assai frequente nei parkinsoniani è dato dall'aumento della secrezione sebacea per cui la cute, specie al viso, assume un caratteristico aspetto untuoso (*Salbengesicht* degli Autori tedeschi); abbastanza frequente è anche l'ipercrinia sudorale, più o meno permanente, o nettamente accessuale; l'ipercrinia lacrimale fu da me riscontrata in un solo caso.

Su tutti questi fenomeni, che vengono da molti autori interpretati quale conseguenza di lesione di centri nervosi vegetativi ipotalamici, si manifesta spiccatissima l'azione terapeutica della cura bulgaro-italiana, che determina in molti casi la

completa normalizzazione di queste alterate funzioni, specie nei riguardi della noiosissima scialorrea e dell'iperidrosi, meno nei riguardi dell'ipersecrezione sebacea.

L'azione è in rapporto agli effetti vegetativotropi della droga, di cui abbiamo trattato nel capitolo precedente a proposito dei disturbi da decotto; questi effetti sono tipicamente parasimpaticolitici nei riguardi dell'ipercrinia salivare e lacrimale, simpaticolitici nei riguardi dell'iperidrosi.

Va ricordato con i disturbi neurovegetativi il caso da me osservato di una parkinsoniana encefalitica sofferente di crisi oculogire, molto frequenti e di lunga durata, durante le quali insorgevano fenomeni idropici bilaterali a carico delle articolazioni metacarpo-falangee delle mani. Con la cura bulgara si ottenne accanto alla diminuzione della frequenza e della intensità delle crisi oculogire, anche la completa scomparsa dei fatti d'idrope intermittente, che in questo caso vanno interpretati come neurogeni e ascritti alla sintomatologia neurovegetativa accompagnatrice della crisi.

I casi piuttosto rari di encefalite cronica complicata ad adiposi patologica, a volte con le caratteristiche della vera distrofia adiposo-genitale di Froehlich, e a poliuria del tipo del diabete insipido, sono dovuti ad alterazioni anatomiche dei centri ipotalamici del diencefalo, senza che si possa però escludere in modo assoluto, almeno per i disturbi adiposo-genitali, una associata compromissione dell'ipofisi; di origine esclusivamente diencefalica sono, senza alcun dubbio, i fenomeni di pura polidipsia e bulimia. Fra gli encefalitici da me sottoposti alla cura bulgaro-italiana sono registrati un caso di adiposi con note acromegaloidi senza atrofia genitale, un caso di bulimia con polifagia, un caso di diabete insipido di grado moderato. Sull'adiposi la cura esplicò un'azione modestamente favorevole; nessuna azione invece sulla bulimia e sulla polifagia, che rimasero invariate, mentre si instaurò uno spiccatissimo dimagramento del paziente. Nemmeno il caso di poliuria insipida si avvantaggiò della terapia a base di belladonna; e non fu anzi possibile il superare una certa dose piuttosto bassa di decotto rispetto alle esigenze del parkinsonismo, in quanto dopo l'ingestione del farmaco insorgeva una paresi vescicale con fenomeni di ritenzione assolutamente intollerabile, data l'anormale attività secretoria del rene; solo dopo ottenuta la normalizzazione della diuresi mediante roentgenterapia profonda sul diencefalo e somministrazione di ormone antidiuretico della postipofisi, fu

possibile aumentare la posologia della droga e ottenere un successo sui sintomi parkinsoniani.

Frequentemente si riscontrano negli encefalitici cronici fatti d'oliguria abituale. Tale anomalia del ricambio idrico, caratterizzata dalla eliminazione di urina in minore quantità che di norma (e a peso specifico più alto) senza alterazioni renali e senza insufficenza cardiaca, può in un certo senso venir contrapposta alla sindrome del diabete insipido. Ma mentre il diabete insipido, che rappresenta una rara evenienza nell'encefalite cronica (1 solo caso sui 108 encefalitici da me curati), non può certo sfuggire al medico data la evidenza dei disturbi accusati dai pazienti, la frequente oliguria postencefalitica invece viene rivelata solo se si misura sistematicamente il quantitativo di urina emessa nelle 24 h. L'oliguria postencefalitica, che va messa presumibilmente in rapporto a lesione del diencefalo, reca un nuovo elemento a favore dell'ipotesi d'una origine diencefalica anche in casi di oliguria costituzionale primaria, senza per questo escludere la possibilità di oligurie a genesi ipofisaria da ipersecrezione d'ormone antidiuretico. Per di più la frequenza notevole dell'oliguria encefalitica rispetto alla rara poliuria rappresenta anche un elemento favorevole all'ipotesi che ammette nell'oliguria una lesione irritativa dei centri inibitori della diuresi, mentre nella poliuria insipida le lesioni avrebbero carattere distruttivo: ora è ben comprensibile che un processo flogistico cronico del tipo della encefalite letargica possa determinare con maggior frequenza qualche risentimento irritativo a carico di determinati nuclei che non la completa e immediata distruzione di essi.

In questi encefalitici oligurici la cura di belladonna dimostra di solito un'azione aumentatrice della diuresi con evidente miglioramento dell'oliguria: aumenta la quantità nelle 24 ore e il peso specifico si abbassa. Quest'azione diuretica non si può certo spiegare con un effetto parasimpaticolitico, se è vero che al parasimpatico spetta un'influenza aumentatrice sulla secrezione acquosa del rene, quale viene ammessa da diversi autori.

I disturbi della tiroide del tipo basedowiano, pur essendo molto rari nella encefalite cronica, meritano un accenno perchè sollevano la moderna questione dell'esistenza di un meccanismo diencefalo-ipofisario regolatore della funzione tiroidea. Fra gli encefalitici parkinsoniani da me curati registro solo un caso in cui esisteva una modesta sindrome basedowiana, carat-

terizzata da un certo grado di ipertrofia della ghiandola tiroide, da tachicardia, da cardiopalmo, da lieve grado di esoftalmo con accenno ai fenomeni di Moebius e di Gräfe, e da astenia assai spiccata. La cura di belladonna accentuò la tachicardia tanto che fu possibile proseguirla solo associando una terapia a base di antitiroidina.

Una facies ipertiroidea con occhi basedowoidi è invece relativamente frequente nell'encefalite cronica; ma essa si può spiegare fino ad un certo punto con l'atteggiamento sbarrato delle palpebre ipertoniche e prive di movimenti d'ammiccamento in conseguenza di disturbi nervosi della motilità extrapiramidale; ma se in certi casi si tratta di un pseudoesoftalmo, in altri è realmente presente una lieve protrusione del bulbo. Del resto oggi si tende ad ammettere che i vari sintomi oculari anche in vere sindromi basedowiane possano essere ascritti a disfunzione dei centri ipotalamici eccezionalmente stimolati da ipersecrezione ipofisaria di ormone tireotropo, il quale sarebbe a sua volta responsabile della iperfunzione tiroidea; in altri termini, tanto la sintomatologia propriamente ipertiroidea (ipertrofia della ghiandola, disturbi metabolici, tachicardia, cardiopalmo, ecc.), quanto i fenomeni oculari diencefalici, sarebbero fatti tra loro coordinati, e a loro volta subordinati alla primitiva disfunzione antipofisaria caratterizzata da eccessiva produzione di tireostimolina. Nessuna meraviglia quindi che la sintomatologia oculare, data dall'esoftalmo, più o meno bilaterale, dal sintomo di Gräfe, dal segno di Moebius, dal mancato sinergismo fra muscolo elevatore della palpebra e muscolo frontale, dalla rarità dell'ammiccamento, e infine dalla midriasi, possa riscontrarsi isolata dagli altri sintomi basedowiani nell'encefalite cronica, che implica tanto facilmente una compromissione delle più varie formazioni anatomiche del diencefalo.

L'effetto della cura bulgara su questi fenomeni è risultato praticamente nullo.

Ricorderò per ultimo un caso di parkinson encefalitico accompagnato a gozzo e a spiccati fenomeni di ipertiroidismo. Dopo qualche mese di cura, che aveva determinato un notevole miglioramento della sintomatologia neurologica, lo struma cominciò ad accrescersi con insorgenza di preoccupanti fenomeni compressivi a carico del tubo laringeo-tracheale; ridotta preventivamente e per qualche giorno la dose di decotto, fu eseguita dal chirurgo la strumectomia, perfettamente tollerata;

venne ripresa quindi la terapia di belladonna a dosi crescenti e con ulteriori vantaggi neurologici. All'esame istologico risultò un banale adenoma della tiroide.

Un accenno meritano le turbe respiratorie la cui patogenesi è tuttora in discussione ed è probabilmente diversa a seconda dei casi. Gabrielle Levi distingue: *a*) disturbi respiratori propriamente detti (polipnea, bradipnea, micropnea, ecc.); *b*) fenomeni di tosse spasmodica; *c*) manifestazioni con carattere di tic respiratorio e sensazioni rino-laringee anormali. Di questi fatti la micropnea, che ho riscontrato in lieve grado in moltissimi ammalati, si avvantaggia qualche volta dalla cura, presumibilmente in rapporto al maggior gioco dei muscoli respiratori, reso possibile dalla diminuita ipertonia muscolare. La frequenza del respiro non risente invece menomamente l'effetto della cura farmacologica. La tosse spasmodica, riscontrata in un caso, si dimostrò piuttosto refrattaria al medicamento. Qualche beneficio si notò in casi di tic soffiatorio.

La funzione epatica, secondo molti autori, sarebbe molto frequentemente alterata nell'encefalite cronica, al punto che venne proposta anche una teoria patogenetica epato-tossica dei postumi dell'encefalite letargica. Alterazioni istologiche dell'organo vennero infatti riscontrate in vari reperti d'autopsia, ma sulla loro importanza e interpretazione si è ben lungi dal raggiungere un accordo. In qualche caso si è riscontrato un ingrossamento anche clinicamente dimostrabile; Ottorino Rossi ha descritto un caso di classica cirrosi associata a parkinsonismo encefalitico. Dal punto di vista funzionale l'urobilinuria è particolarmente frequente (Mayer-Bisch e Stern), raro è l'ittero che non si accompagna ad acolia intestinale (Barré, van Bogaert). Negli encefalitici da me curati non ho riscontrato nessun caso di ittero; i pigmenti biliari, sistematicamente ricercati sull'orina di 120 encefalitici, risultarono presenti in 11 casi; l'urobilina si riscontrò in 36 pazienti. Va fatta però una riserva nell'interpretazione di quest'ultimo fatto, tenendo conto della circostanza dei fenomeni di stipsi, che frequentemente colpisce tali ammalati e che per se stessa può determinare urobilinuria. Coluria e urobilinuria scomparvero in parecchi casi dopo un certo periodo di cura: il fatto potrebbe essere spiegato anche con le semplici modificazioni della dieta, pur prescindendo da un'azione della droga.

Le irregolarità della curva glicemica da carico vennero anche esse attribuite a disfunzione epatica, ma le caratteristiche

della curva e le modificazioni dopo la cura di belladonna si spiegano meglio con i disturbi neuro-vegetativi anfotonici, cui abbiamo accennato in precedenza. Molto suggestivi in favore di una insufficenza epatica sono invece i reperti di Porta e Zubiani, ottenuti con la prova funzionale di Adler-Reimann, basata, come è noto, sulla velocità di eliminazione del rosso Congo introdotto per via endovenosa. Nel 63 % degli encefalitici esaminati la prova dimostrò una rallentata eliminazione del colorante colloidale, mentre dopo due mesi di cura bulgara la medesima prova dette valori quasi normali, tranne in 4 casi in cui mancò anche il miglioramento neurologico. Rimane però incerta la rispettiva importanza, che, nel giudicare dei risultati della prova, si deve dare alla vera e propria funzionalità del parenchima e a quella del reticolo-endotelio, che sembra massimamente interessato trattandosi di un colloide a micelle assai voluminose. Comunque, indipendentemente dal significato fisio-patologico della prova, resta il fatto che con la cura bulgara anche questo indice d'anormalità patologica viene a modificarsi in senso favorevole.

Va fatto un accenno alla cosidetta reazione d'ostacolo del Donaggio, in considerazione dei rapporti che secondo Barbera sussisterebbero tra positività della reazione e disfunzione epatica. Il fenomeno d'ostacolo (reazione positiva) consiste nella mancata precipitazione della tionina per opera di un mordente (molibdato d'ammonio) in presenza di determinate urine o liquidi cefalorachidiani.

Ora, da ricerche sistematiche eseguite dal mio assistente Raffaetà, risulta che le urine degli encefalitici cronici danno spesso una reazione positiva di grado moderato. Il Raffaetà, ripetendo la reazione sulle urine dei medesimi pazienti dopo un certo periodo di cura con la belladonna, ha ottenuto in genere valori più bassi o addirittura negativi, ma a volte anche valori più elevati. In un caso egli ha praticato la prova quotidianamente per un periodo di diversi mesi, a partire dall'inizio della cura, e ha osservato che il diagramma del fenomeno presentava di tanto in tanto improvvisi e più o meno transitori incrementi, ma che, nel complesso, esso rivelava una evidente tendenza a discendere verso valori più bassi per raggiungere definitivamente lo zero, cioè la negatività assoluta. Il fenomeno di Donaggio presenta dunque delle facili e frequenti oscillazioni negli encefalitici sottoposti alla cura bulgara, forse in rapporto a disturbi intercorrenti o a transitorie reazioni dell'orga-

nismo di fronte al farmaco, ma in definitiva il fenomeno tende ad attenuarsi e a scomparire. In altri termini, pur prescindendo da qualsiasi interpretazione sul significato della reazione di Donaggio, risulta che la cura bulgara esplica un'azione normalizzante anche su quest'indice patologico, costituito dalla presenza del fenomeno d'ostacolo.

4) Disturbi del sonno e della psiche.

I disturbi del sonno, relativamente frequenti nella encefalite cronica, sono rappresentati di solito da più o meno intensa iposonnia, che a volte si accompagna ad un certo grado di inversione del ciclo nictemerale con agitazione psico-motoria notturna. Più rari sono i fatti di ipersonno, tanto frequenti invece nell'encefalite acuta. Si tratta di aumento della durata o dell'intensità del sonno, o di tutte e due le componenti.

La cura bulgara si è dimostrata vantaggiosa sia contro i fatti di iposonnia, sia contro quelli di ipersonno. Ebbi l'impressione di un'azione curativa regolatrice di tipo opposto a seconda del disturbo del sonno: e a ciò fa riscontro il fatto che tanto l'ipersonno quanto l'iposonno possono insorgere come fenomeni transitori di intolleranza al decotto.

Forse nel determinismo di effetti curativi antitetici sulla funzione ipnica prevale, a seconda dei casi, l'azione dei diversi alcaloidi componenti la droga, in rapporto al diverso anomalo orientamento dell'apparecchio nervoso diencefalico regolatore del sonno; nei casi di ipersonno sarebbe presumibilmente più spiccata l'azione scopolaminica ipnotica, in quelli di ipersonno quella atropinica eccitante. D'altra parte non si può escludere che l'atropina stessa possa svolgere un'azione diversa sulla funzione ipnica a seconda dei casi, del disturbo e della dose.

In alcuni ammalati erano presenti fenomeni di sonno parziale, caratterizzati da sonnambulismo; i pazienti si alzavano dal letto e compivano atti e mormoravano parole di cui al mattino non serbavano ricordo. Un parkinsoniano, che presentava d'altra parte un sonno profondissimo dal quale era molto difficile svegliarlo, emetteva in pieno sonno un urlo belluino e compiva una serie di violenti e involontari movimenti, ruzzolando dal letto, a volte ferendo sè o chi voleva toccarlo; per questi motivi a casa sua gli era stata messa una specie di gabbia di legno attorno al letto. I medesimi fenomeni insorgevano regolar-

mente quando con stimoli diversi si voleva svegliare l'ammalato. Al risveglio non conservava nessun ricordo. Con la cura, i disturbi, che prima si verificavano ogni notte, andarono gradatamente diminuendo di frequenza fino a diventare eccezionali. Si dimostrò praticamente utile l'associare per un certo periodo di tempo alla cura bulgaro-italiana la somministrazione di luminale, sedativo ipnotico ad azione tipicamente diencefalica. La successiva sospensione del luminale non fece più ricomparire i fenomeni, che invece ricomparvero temporaneamente in un periodo in cui si decurtò la dose di decotto per altre esigenze.

Un altro ammalato presentava da più d'un anno fenomeni di sonno parziale, caratterizzati da sonnambulismo a occhi chiusi e sopratutto dal fatto che di notte usciva dal letto e continuava a dormire in piedi senza nulla ricordare al mattino. Con la cura anche in questo caso i fenomeni migliorarono.

A proposito dei fenomeni di sonno parziale va d'altra parte ricordato che fatti del genere possono invece insorgere proprio per azione del decotto, quali temporanei fenomeni di intolleranza, come si espose nel capitolo precedente.

Un certo grado di intoppo psichico, di viscosità mentale e di vero e proprio bradipsichismo, di autentica bradifrenia, si riscontra in molti encefalitici e costituisce la caratteristica del fondo mentale dei parkinsoniani; molte volte è però difficile scindere il vero bradipsichismo da quello apparente, che è dovuto alla povertà motoria con compromissione degli automatismi e alla conseguente difficoltà di esprimere esteriormente i moti dell'animo. È pure molto frequente una certa labilità dell'umore, una morbosa instabilità affettiva ed emotiva, con spiccata meteorosensibilità psichica; a volte invece si nota una eccessiva apatia.

Tutti questi fenomeni risentono di solito un netto beneficio dalla cura di belladonna; l'intoppo psichico si attenua praticamente in tutti i casi per il miglioramento dei perturbati automatismi motori e forse anche per l'azione diretta sul bradipsichismo vero e proprio; pure i fenomeni emotivo-affettivi tentono molte volte alla regolarizzazione, mentre qualche volta possono invece subire una qualche intensificazione, che implica la norma di ridurre la dose del medicamento.

Alcuni pazienti, presentano una spiccata patologica irrequietezza psichica e psicomotoria più o meno continua e sono eccessivamente seccanti e importuni (acairia); essi sono dei

veri seccatori sistematici con note paranoidi. In un bambino affetto da postumi di tipica encefalite letargica, superata nella prima infanzia, erano presenti fenomeni imponentissimi di tasicinesia: egli non poteva star fermo in piedi e nemmeno seduto, se non per pochi secondi e con grande sforzo, e non poteva tollerare di essere toccato da nessuno senza risentire una grande pena ansiosa. Su tutti questi fenomeni di tipo eccitativo, la droga non svolge in genere una apprezzabile azione favorevole; al contrario in qualche caso determina una accentuazione dell'agitazione psichica e psicomotoria e dell'atteggiamento patologico e abnorme del carattere. Del resto, già nel capitolo dedicato ai disturbi e ai fatti di intolleranza, ho insistito sulla possibile insorgenza di disturbi psichici di eccitamento con allucinazioni.

Nessun beneficio osservai sui gravi disturbi del carattere, che in una paziente arrivavano a tendenze criminaloidi antisociali, reliquati di un episodio acuto d'encefalite superato nell'adolescenza.

In diversi encefalitici erano presenti fenomeni di tipo depressivo, limitati ad un atteggiamento pessimista dell'umore, del resto abbastanza giustificato data la malattia: in qualcuno i fenomeni rasentavano le caratteristiche di un delirio ipocondriaco e in un caso costituivano un quadro di vera psicosi depressiva con delirio di colpa e dannazione e con gravi disturbi sensoriali, caratterizzati da tipiche allucinazioni visive e uditive.

In alcuni di questi ammalati la sintomatologia psichica si avvantaggiò dalla cura medicamentosa e nel caso di vera psicosi si ebbe una spiccata remissione dei fenomeni, per cui si potè soprassedere al ricovero in ospedale psichiatrico, che prima della cura sembrava dover essere inevitabile.

Se dunque i fenomeni di eccitamento psichico non risentono in genere vantaggio o possono a volte persino peggiorare per azione della belladonna, come il Panegrossi rese noto fin dai suoi primi esperimenti terapeutici, d'altra parte vi sono casi dimostrativi, per quanto eccezionali, in cui una autentica sintomatologia psicopatologica si avvantaggia con la cura bulgara, come Zalla e il suo allievo Meco per i primi constatarono trattando su larga scala encefalitici psicopatici.

* * *

Riassumendo, sono dunque i sintomi extrapiramidali quelli che risentono maggiormente l'effetto della cura bulgaro-italiana, e in grado più spiccato quelli dovuti all'aumento del tono muscolare e all'alterazione degli automatismi motori, in grado meno spiccato, ma pur notevole, quelli ipercinetici. Ma anche i disturbi vegetativi, spesso assai molesti, si avvantaggiano notevolmente con la terapia, che a volte esplica un influsso benefico anche sui disturbi della sensibilità soggettiva, del sonno e della psiche.

In definitiva la terapia bulgaro-italiana rappresenta soprattutto una cura sintomatica e di ricupero della sindrome parkinsoniana classica e della sindrome acinetico-ipertonica senza tremori, pur giovando, sebbene in grado e con frequenza minori, anche in forme atipiche dell'encefalite letargica cronica.

Ammalati ridotti in condizioni gravissime, da anni immobilizzati a letto, in preda alla più completa rigidità e bradicinesia, con deformazioni articolari, scossi da continui tremori parkinsoniani, inabili di portare il cibo alla bocca e di masticare, gravemente inceppati nella deglutizione, insudiciati da intensa scialorrea, appena capaci di esprimere a mezza voce qualche parola, a volte dovendola ripetere coattamente, ma d'altra parte perfettamente coscienti e dotati di sufficente integrità mentale da comprendere in pieno la tragicità della loro situazione, possono migliorare notevolmente per effetto di questa cura: la rigidità si scioglie, i tremori si attenuano o scompaiono, le funzioni della masticazione, della deglutizione, della stazione eretta, del cammino, della parola e della scrittura vengono ricuperate in modo più o meno completo; l'ammalato, che non perde più la bava, si nutre da solo, da solo esplica le sue necessità corporali, si veste senza aiuto altrui e riesce persino ad eseguire complesse funzioni prassiche, attendendo a lavori manuali.

Ben inteso tale ricupero, che può parere a volte veramente miracoloso, si verifica solo in una certa percentuale di casi, di fronte ai quali stanno i casi in cui il ricupero è molto minore e si riduce all'attenuazione di alcuni sintomi, e quelli in cui il ricupero è purtroppo nullo.

In casi poi in cui la sintomatologia è lieve e di insorgenza non molto lontana, si assiste d'altra parte anche alla completa scomparsa di ogni disturbo patologico, rimanendo se mai un

accenno a tremore nelle emozioni, una fissità di espressione del volto, un certo grado di bradicinesia nei movimenti prassici o una troclea dentata all'esplorazione obbiettiva del tono muscolare. Si può parlare tuttavia di guarigione clinica, che è però solo apparente, in quanto i sintomi tornano a ripresentarsi se si sospende del tutto la somministrazione della droga. Comunque, ai fini individuali dell'ammalato e anche a quelli sociali, il ricupero in questi casi è praticamente totale in quanto il dover continuare questa cura medicamentosa non costituisce affatto una menomazione per il paziente, che di solito si abitua ad essa e finisce col considerarla alla stregua delle quotidiane pratiche cui tutti attendiamo.

* * *

Riporto in una tabella la casistica degli encefalitici curati, di ogni caso riferendo le caratteristiche e la gravità della sindrome in atto (se gravissima, grave o lieve (1), l'effetto della terapia (apparente guarigione clinica, notevole miglioramento, miglioramento e mancato effetto) e la dose ottimale con cui il miglioramento si dimostrò stabilizzato, anche se in un periodo successivo essa potè ulteriormente essere decurtata. Esprimo la dose in cc. di decotto, indicando anche i diversi momenti della giornata in cui essi vengono assunti; ricordo che ogni 5 cc. di decotto corrispondono a 1 mgr. di alcaloidi totali espressi in atropina. È pure riportata l'età dei pazienti, il sesso e l'anno dell'eventuale episodio di encefalite acuta.

In moltissimi dei casi riportati nella tabella la sindrome parkinsoniana, o puramente acinetico-ipertonica, interessava in modo prevalente (in qualche caso esclusivo) un solo lato del corpo, trattandosi così di emisindromi; la distinzione stessa fra forma parkinsoniana e forma acinetico-ipertonica senza tremore va poi intesa in senso lato, in quanto anche in quest'ultima si trova spesso qualche accenno a tremore, che si rivela in occasione di emozioni e a volte, benchè ciò sia un fatto ben più raro, nel periodo iniziale della cura medicamentosa quando cioè diminuisce la rigidità: allora un tremore potenziale può farsi transitoriamente attuale.

Per ragioni di semplificazione e di economia di spazio non riferisco nell'elenco i singoli fenomeni neurologici extrapirami-

(1) Questa semplice classificazione della gravità è quella adottata nella circolare ministeriale della Direzione di Sanità diretta a raccogliere i dati per il censimento degli encefalitici.

dali o non extrapiramidali, nè la sindrome vegetativa, ipnica o psichica complicante il predominante quadro parkinsoniano o puramente acinetico-ipertonico, se non in qualche caso atipico dove il disturbo assumeva importanza fondamentale.

Gli encefalitici complessivamente trattati sono 108: 62 uomini e 46 donne. I gravissimi erano 22, i gravi 56 e le forme lievi 30. Gli esiti sono: 17 apparenti guarigioni cliniche, 60 notevoli miglioramenti, 26 miglioramenti e 5 dimessi senza ottenere un risultato curativo apprezzabile.

Se vogliamo esprimere i risultati ottenuti in percentuali abbiamo circa il 16 % di apparenti guarigioni cliniche, il 56 % di notevoli miglioramenti e il 24 % di miglioramenti; solo il 4 % è stato dimesso senza ottenere risultati.

Risulta dalla tabella la presenza anamnestica nella maggior parte dei casi di un episodio tipico o atipico di encefalite acuta; per quanto riguarda l'epoca dei fatti acuti si vede che essi si fanno sempre più rari man mano che ci si allontana dal periodo dell'epidemia di encefalite letargica dell'immediato dopo guerra; ma la presenza di tre casi in cui l'episodio acuto è posteriore al 1930 (ce n'è uno solo nel 1936) serve a richiamare l'attenzione sul fatto che l'encefalite acuta si verifica tuttora allo stato sporadico e dà esito a nuovi casi di parkinsonismo.

Molto varia è la durata del periodo libero asintomatico fra l'encefalite acuta e l'insorgenza della sintomatologia cronica. In certi casi esso è praticamente assente, mentre in altri tale periodo intervallare è di mesi e di anni, raggiungendo e superando anche il decennio.

In alcuni casi l'episodio acuto è di natura discutibile: non risulta cioè dall'analisi anamnestica nessun ricordo di segni clinici di encefalite, ma solo di una spagnola superata negli anni dell'epidemia o in quelli ad essa successivi; poichè i rapporti fra encefalite letargica e influenza sono ancor oggi tutt'altro che chiariti, noi siamo portati a sospettare di encefalite l'episodio influenzale superato, solo in quanto l'ammalato ha presentato successivamente la sintomatologia parkinsoniana.

In 24 casi non risulta nell'anamnesi nessun episodio sospettabile di encefalite acuta, per quanto scrupolosamente ricercato, anche nelle forme più atipiche e abortive di fuggevoli fatti di ipersonnia o di insonnia febbrile, di diplopia sia pur brevissima; manca persino un banale fatto influenzale. E se si può presumere che in qualche paziente l'episodio sia sfug-

gito all'attenzione appunto per la atipicità e abortività, in altri è giocoforza ammettere l'effettiva assenza di esso, trattandosi di persone intelligenti, circondate da familiari anche troppo premurosi nel chiamare il medico per disturbi di poco conto.

In qualcuno di questi casi si potrebbe azzardare in via teorica l'ipotesi della rara evenienza di un morbo di Parkinson genuino in età giovanile o adulta, ma nella maggior parte dei casi è necessario ammettere la natura encefalitica della sindrome parkinsoniana, sia perchè i tremori non presentano le caratteristiche di quello classico del morbo di Parkinson vero (in questo il tremore è minuto, continuo, regolare, prevalentemente distale, tipicamente statico, con movimenti individualizzati e sistematizzati delle dita), sia perchè si trovano associati alla sindrome amiostatica tic e spasmi, disturbi oculari (fatti a carico delle pupille, crisi oculogire ecc.), sindromi da compromissione dei centri diencefalici ipotalamici regolatori di complesse funzioni vegetative (per es. diabete insipido) e infine fatti patologici a carico delle funzioni ipniche e oniriche, i quali fenomeni non si riscontrano mai nella malattia di Parkinson, ma bensì nel parkinsonismo encefalitico; in un caso infine trovai un certo grado di proteinosi a carico del liquor (proteine 0,20 gr. per mille cc. al metodo di Nissl), mentre nel morbo di Parkinson il liquor è sempre perfettamente normale.

Si tratta dunque in questi casi proprio di encefalite letargica cronica primitiva, cioè di malattia d'Economo iniziata cronicamente. Forse la frequenza relativamente notevole di simili casi da me riscontrati (24 %), sta in rapporto ad una modificazione biologica del *virus*, per cui, man mano che ci si allontana dal periodo dell'epidemia, il *virus* diminuisce la sua attitudine ad attaccare acutamente l'organismo umano, ma invece tende all'invasione primitivamente subdola dando forme croniche fin dall'inizio.

Comunque agli effetti curativi non ho osservato differenza di comportamento tra questi casi e quelli preceduti da tipico episodio acuto.

Il sesso e l'età del paziente non influenzano neppure essi i risultati della cura, riscontrandosi brillanti effetti anche in persone anziane. Se mai una certa importanza spetta all'età della sindrome, poichè le forme gravissime sono di solito anche quelle più vecchie; si verifica però a volte che forme lieve si sono stabilizzate e rimangono tali da lunghi anni, mentre forme ad inizio sintomatologico relativamente recente possono in poco

tempo presentarsi già assai spiccate. È la gravità della sintomatologia che ha la massima importanza nei rapporti dell'esito curativo. Ad eccezione che in quattro casi gravi, le apparenti guarigioni cliniche si sono verificate solo in casi lievi, come risulta dalla tabella; ma d'altra parte notevolissimi miglioramenti si sono ottenuti non solo nei casi gravi, ma anche in molti gravissimi.

Le dosi quotidiane ottimali, distribuite di solito in due somministrazioni, furono le più diverse andando da 5 cc. (equivalenti a 1 mgr. di alcaloidi totali) a 57 cc. (equivalenti a 11,4 mgr. di alcaloidi totali). Nei casi di insuccesso le dosi indicate dalla tabella rappresentano la dose massima raggiunta senza effetto curativo, dose che si giudicò nè prudente nè utile di superare per la comparsa di disturbi e di fatti di intolleranza. Comunque, se obbiettivamente si deve parlare di insuccesso, subbiettivamente i pazienti affermarono in più casi di risentire un certo vantaggio e chiesero di loro iniziativa la continuazione della terapia medicamentosa, che in ogni modo non venne mai sospesa bruscamente.

Per quanto riguarda gli esiti a distanza, moltissimi ammalati, sottoposti al trattamento, poterono essere riesaminati dopo molti mesi e, i primi curati, dopo un anno dall'inizio della terapia: il beneficio si è in genere conservato anche se i pazienti avevano decurtato le dosi.

A volte però nell'ambiente familiare i miglioramenti si sono in parte attenuati. Diversi sono i fattori responsabili di questo fatto: la mancanza delle cure sussidiarie, la sregolatezza della dieta, le scadenti possibilità alimentari e igieniche, il fatto che le dosi non potevano venir regolate e modificate, in rapporto alla comparsa di eventuali disturbi più o meno legati alla cura, e anche il fatto frequentissimo che dopo un certo tempo gli ammalati, nonostante le raccomandazioni mediche, tendono a esperimentare di loro iniziativa modifiche nella posologia.

Però procedendo ad un nuovo ricovero per la normalizzazione della terapia, si riesce, tranne pochissime eccezioni, a riavere i primitivi buoni effetti.

Parecchi degli ammalati compresi nella tabella avevano fatto o facevano ancora al momento dell'accettazione in reparto cure di atropina a notevoli dosi, di scopolamina o di specialità a base di alcaloidi (antiparkinsonina, antiscler, eustateina).

In quei casi di cura bulgara ad esito negativo, nei

quali erano state eseguite precedenti cure alcaloidee, anche esse non avevano recato beneficio di sorta. In casi poi in cui le cure alcaloidee avevano giovato, la cura bulgaro-italiana diede rispetto ad esse vantaggi costantemente ed evidentemente superiori.

Vanno segnalati due pazienti, dei quali l'uno faceva una cura a base di solfato d'atropina per os, l'altro di bromidrato di scopolamina per via parenterale. Il primo aveva aumentato la posologia poco prima dell'ingresso in ospedale, raggiungendo la dose quotidiana di 6 mgr. di solfato d'atropina al fine di mantenere i risultati curativi raggiunti, che stavano regredendo; ma con l'aumento della dose insorsero fatti ipertermici accessuali con una temperatura oltre i 40°, che per le caratteristiche e per la periodicità aveva suggerito persino l'ipotesi diagnostica di una malaria. Sostituendo l'alcaloide puro con il decotto, a dose di alcaloidi totali corrispondente, si ottenne la cessazione dei fatti febbrili tossici e si osservò un ulteriore beneficio sulla sintomatologia neurologica rispetto a quello dato dal solfato di atropina. Fu poi possibile crescere ancora la dose senza che ricomparissero i fatti tossici.

L'altro caso si riferisce ad una giovane parkinsoniana che da anni si praticava iniezioni di bromidrato di scopolamina e che era costretta ad aumentare progressivamente la dose, sia per mantenere gli effetti curativi sulla sintomatologia neurologica, sia per conseguire gli effetti di calma e di euforia dati dal farmaco, che su lei agiva da vero stupefacente. L'ammalata nonostante continue crisi di pentimento e progetti di emendarsi era caduta in preda alla sete patologica del medicamento, mentre si andavano accentuando fenomeni di cronica intossicazione, caratterizzati da evidente decadimento psichico e fisico. Da ultimo essa aveva raggiunto la dose quotidiana di 20 mgr. di bromidrato di scopolamina. Il graduale svezzamento dall'alcaloide e la sostituzione di esso con la cura bulgara, richiesero una ventina di giorni di notevole sforzo e di perseveranza, data la comparsa di imponenti fenomeni di carenza, caratterizzati da agitazione psichica e da fatti a carico dell'apparecchio circolatorio. Il risultato neurologico fu evidentissimo in quanto la paziente fu dimessa in condizione di apparente guarigione clinica.

In definitiva i risultati curativi quali emergono dalla tabella e dalle percentuali, si possono considerare veramente ottimi, in quanto solo il 4 % dei casi non ha beneficato del trattamento in modo sufficentemente utile.

TABELLA

Numero	Nome e sesso	Età	Anno dell'episodio dell'encefalite acuta	Sindrome	Gravità	Dose			Esiti
						mattino	mezzodì	sera	
1	L. Gi., m.	23	1925	acinetico-ipertonica	lieve	—	15	30	appar. guarig.
2	Z. Eg., m.	26	assente	parkinsoniana	grave	—	15	30	appar. guarig.
3	O. G., m.	52	1921	parkinsoniana	gravissima	—	15	30	notev. miglior.
4	Z. An., m.	60	assente	parkinsoniana	grave	5	5	10	notev. miglior.
5	B. La., f.	56	assente	parkinsoniana	grave	—	16	20	miglior.
6	B. Gu., m.	40	1919	parkinsoniana	grave	—	15	30	notev. miglior.
7	B. Fe., m.	27	1923	acinetico-ipertonica	grave	—	14	30	notev. miglior.
8	N. Gi., f.	34	1920	parkinsoniana	gravissima	—	12	20	notev. miglior.
9	C. Vi., m.	18	1925	parkinsoniana	grave	—	15	30	notev. miglior.
10	Z. Wa., f.	25	1920	parkinsoniana	grave	10	20	20	notev. miglior.
11	B. Gi., m.	36	1918	emitremore parkinsoniano	lieve	3	5	17	miglior.
12	F. Ca., m.	19	1920	tic, adiposi, infantilismo psichico	lieve	—	15	30	notev. miglior.
13	M. It., f.	31	1920 influenza	parkinsoniana	grave	—	15	30	notev. miglior.
14	G. Fa., m.	12	1924	tasicinesia, fenomeni coreiformi e tic	grave	—	2	10	nessun risultato
15	M. Ca., m.	33	1926	parkinsoniana	gravissima	—	10	20	notev. miglior.
16	F. Ma., f.	39	1920	parkinsoniana	grave	15	12	30	miglior.
17	P. Ca., f.	41	assente	parkinsoniana	lieve	—	20	15	appar. guarig.
18	L. An., f.	36	1920	acinetico-ipertonica	gravissima	—	10	25	nessun risultato
19	T. Gi., f.	49	1920	parkinsoniana	gravissima	—	5	20	
20	B. Te., f.	56	1922	parkinsoniana	grave	—	14	30	notev. miglior.
21	C. Er., f.	26	discutibile	parkinsoniana	lieve	—	8	30	appar. guarig.
22	R. Gi., f.	37	assente	parkinsoniana	grave	—	14	30	notev. miglior.

Segue TABELLA.

Numero	Nome e sesso	Età	Anno dell'episodio dell'encefalite acuta	Sindrome	Gravità	Dose			Esiti
						mattino	mezzodì	sera	
23	G. Ca., f.	34	1918	parkinsoniana	grave	—	12	30	notev. miglior.
24	B. Ma., f.	15	1933	bradicinetica; disturbi del carattere	grave	—	4	10	notev. miglior.
25	S. Gi., m.	27	1919	parkinsoniana	grave	—	6	15	notev. miglior.
26	V. Ma., f.	36	1919	parkinsoniana	grave	10	6	22	notev. miglior.
27	L. Da., m.	40	1922	parkinsoniana	grave	—	15	30	miglior.
28	T. Gi., m.	46	1923	acinetico-ipertonica	lieve	—	15	30	miglior.
29	A. Fa., m.	40	1920	acinetico-ipertonica	gravissima	—	10	20	notev. miglior.
30	R. Ad., f.	57	1920	parkinsoniana	gravissima	—	7	7	notev. miglior.
31	C. An., f.	33	assente	parkinsoniana	gravissima	5	6	24	miglior.
32	Z. Ma., f.	36	assente	parkinsoniana	lieve	—	15	20	nessun risultato
33	N. An., f.	42	1920	parkinsoniana	gravissima	—	9	30	notev. miglior.
34	C. Ma., f.	24	1923	parkinsoniana	grave	—	16	30	notev. miglior.
35	G. Cl., f.	46	1923	acinetico-ipertonica	grave	—	10	30	notev. miglior.
36	A. Gi., m.	41	1920	parkinsoniana	gravissima	—	3	14	notev. miglior.
37	G. Al., m.	36	1926	parkinsoniana	gravissima	—	12	30	notev. miglior.
38	Z. Ir., f.	33	1923	acinetico-ipertonica	lieve	—	10	30	notev. miglior.
39	C. Ot., m.	35	1928	parkinsoniana	grave	6	6	25	notev. miglior.
40	N. Ed., f.	26	1919	parkinsoniana	gravissima	—	7	17	miglior.
41	R. Gi., m.	30	1918	parkinsoniana	grave	5	5	25	notev. miglior.
42	M. Li., m.	41	1919	acinetico-ipertonica	gravissima	5	5	25	notev. miglior.
43	C. Ma., f.	55	1933	psicosi e segni parkinsoniani	grave	—	—	15	miglior.
44	C. Vi., m.	43	1918	parkinsoniana	grave	—	15	30	miglior.

Segue TABELLA.

Numero	Nome e sesso	Età	Anno dell'episodio dell'encefalite acuta	Sindrome	Gravità	Dose			Esiti
						mattino	mezzodì	sera	
45	D Ba., m.	36	1926 discutib.	bradicinetica	lieve	—	—	30	notev. miglior.
46	P. Re., m.	26	assente	parkinsoniana	lieve	—	8	28	appar. guarig.
47	V. Ma., f.	28	1919	parkinsoniana con disturbi del carattere	lieve	—	—	12	miglior.
48	P. Si., f.	39	assente	parkinsoniana	lieve	—	4	10	notev. miglior.
49	F. Ro., m.	23	1925	parkinsoniana	grave	—	7	20	appar. guarig.
50	F. Se., f.	36	1919	parkinsoniana	lieve	—	10	20	notev. miglior.
51	L. Sa., m.	49	1918	parkinsoniana	grave	2	8	30	miglior.
52	F. Ma., f.	39	1919	parkinsoniana	lieve	—	10	21	appar. guarig.
53	S. Er., m.	35	1919	monotremore e iperidrosi	lieve	—	3	3	appar. guarig.
54	B. Pl. m.	40	1920	parkinsoniana	lieve	—	5	25	appar. guarig.
55	T. Gi., m.	46	1918	parkinsoniana		—	10	15	notev. miglior.
56	F. Lu., m.	49	assente	parkinsoniana	grave	—	6	8	notev. miglior.
57	C. O., m.	18	1920	parkinsoniana	gravissima	—	7	10	miglior.
58	P. Gi., m.	32	assente	acinetico-ipertonica	lieve	—	12	20	appar. guarig.
59	D. Vi., f.	41	1920	parkinsoniana con palilalie	grave	—	5	15	notev. miglior.
60	N. Gi., f.	30	1922	acinetico-ipertonica	lieve	—	—	5	notev. miglior.
61	C. Ma., m.	29	1920	acinetico-ipertonica	grave	—	14	24	notev. miglior.
62	O. Gi., m.	43	1917	acinetico-ipertonica	grave	—	10	20	notev. miglior.
63	P. An., f.	36	1926	parkinsoniana	grave	—	7	17	notev. miglior.
64	S. Lo., m.	26	1918 spagnola	atipica con disturbi psichici	grave	—	6	10	miglior.
65	B. Ca., f.	41	1927	parkinsoniana	grave	—	15	30	appar. guarig.
66	S. Al., m.	65	1919	parkinsoniana	lieve	—	6	9	appar. guarig.

Segue TABELLA.

Numero	Nome e sesso	Età	Anno dell'episodio dell'encefalite acuta	Sindrome	Gravità	Dose			Esiti
						mattino	mezzodì	sera	
67	M. En., m.	40	1924	parkinsoniana	gravissima	—	15	30	notev. miglior.
68	D. Gi., f.	39	1918	parkinsoniana	grave	—	7	21	notev. guarig.
69	M. Al., m.	22	1922	ipersonnio, tic, disturbi della parola e del carattere	grave	—	2	5	miglior.
70	S. Gi., m.	44	1920	parkinsoniana	grave	—	6	24	notev. miglior.
71	M. Gi., m.	35	1931	acinetica e atipica	grave	—	8	7	miglior.
72	F. Bo., m.	34	1920	parkinsoniana	miglior.	—	18	29	miglior.
73	P. Ca., m.	48	assente	parkinsoniana	lieve	—	3	3	notev. miglior.
74	M. An. f.	17	1936	parkinsoniana	grave	—	—	17	miglior.
75	S. Gi., m.	41	assente	acinetico-ipertonica	grave	—	5	14	notev. miglior.
76	S. Vi., m.	36	assente	parkinsoniana	grave	—	10	25	notev. miglior.
77	G. Vi., m.	33	1932	parkinsoniana	lieve	6	2	—	miglior.
78	R. Pi., m.	46	assente	parkinsoniana	grave	5	13	30	nessun risultato
79	C. Fr., m.	41	1921	parkinsoniana	grave	—	10	21	miglior.
80	T. Or., m.	34	1919 spagnola?	acinetico-ipertonica	gravissima	—	18	25	notev. miglior.
81	G. Ca., f.	42	1922	parkinsoniana	gravissima	—	15	30	notev. miglior.
82	M. Li., f.	42	1920 spagnola?	parkinsoniana	lieve	—	—	20	appar. guarig.
83	Z. Ap., f.	29	assente	acinetico-ipertonica	gravissima	—	8	26	notev. miglior.
84	C. El., f.	15	assente	parkinsoniana con spasmo di torsione	grave	—	8	17	notev. miglior.
85	D. Ro., f.	62	1920	parkinsoniana	grave	—	11	27	notev. miglior.
86	N. Ma., f.	29	assente	parkinsoniana	lieve	—	—	8	miglior.
87	T. Gi., f.	36	1920	parkinsoniana	grave	—	8	28	notev. miglior.

Segue TABELLA.

Numero	Nome e sesso	Età	Anno dell'episodio dell'encefalite acuta	Sindrome	Gravità	Dose mattino	Dose mezzodì	Dose sera	Esiti
88	C. Ma., f.	26	1928	parkinsoniana	lieve	—	10	25	notev. miglior.
89	A. Ma., m	17	1923	parkinsoniana	lieve	—	8	15	miglior.
90	C. Gi., f.	54	assente	parkinsoniana	grave	—	9	24	notev. miglior.
91	Z. Gu., m	37	1920	parkinsoniana	grave	—	5	22	notev. miglior.
92	C. Sa., f.	40	1918 spagnola?	parkinsoniana	grave	—	3	16	nessun risultato
93	F. Li., m.	25	1925	parkinsoniana, disturbi psichici, epilessia	grave	—	2	8	notev. miglior.
94	V. Ma., f.	40	1922	parkinsoniana	gravissima	—	14	30	notev. miglior.
95	B. Ma., f.	35	1920	parkinsoniana	grave	—	8	18	notev. miglior.
96	V. Em., f.	38	1923	parkinsoniana	lieve	—	—	20	appar. guarig.
97	T. Fr., m.	45	assente	bradicinetica	lieve	—	—	6	appar. guarig.
98	S. Ca., m.	28	1920	parkinsoniana	grave	—	10	20	notev. miglior.
99	T. Lu., m.	65	assente	acinetico-ipertonica	grave	—	7	14	miglior.
100	M. Ma., m	17	assente	parkinsoniana	grave	—	—	24	notev. miglior.
101	M. Fe., m.	34	1920	parkinsoniana	gravissima	—	5	15	miglior.
102	M. Do., m	32	assente	parkinsoniana	lieve	—	7	12	appar. guarig.
103	D. Et., m.	28	1917	atipica	grave	—	5	27	notev. miglior.
104	M. Ac., m	45	1923	acinetico-ipertonica	lieve	—	8	10	appar. guarig.
105	G. Ma., f.	40	assente	parkinsoniana	grave	—	2	15	miglior.
106	A. An., m	54	1921	parkinsoniana	grave	—	5	24	notev. miglior.
107	B. Co., m.	44	1920	parkinsoniana	grave	—	7	30	notev. miglior.
108	M. Eu., f.	60	1925	acinetico-ipertonica	gravissima	—	4	19	miglior.

* * *

Praticai la cura bulgara quale esperimento terapeutico su alcuni casi di forme morbose dovute a sicura lesione del sistema motorio extrapiramidale ed inoltre in casi in cui vi era ragione di presumere in via ipotetica una compromissione anatomica o funzionale di detto sistema.

Si tratta di 11 casi in totale e cioè:

5 casi di Parkinson genuino. Oltre all'assenza assoluta di episodio acuto, conciliabile anche con una forma di encefalite cronica primitiva, deponevano sicuramente per il vero morbo di Parkinson l'età avanzata, le caratteristiche del tremore e la presenza in due di questi casi di sintomi di arteriosclerosi generalizzata. I risultati furono: tre notevoli miglioramenti, un miglioramento e un mancato effetto (in quest'ultimo caso coesisteva una sindrome psichica con delirio ipocondriaco legata a parestesie dolorose sopratutto a carico dello stomaco). In tutti cinque i pazienti fu necessario limitarsi a dosi piuttosto basse, perchè quelle maggiori non venivano tollerate. Risultati favorevoli nel morbo di Parkinson genuino, benchè meno spiccati che nel parkinsonismo encefalitico, vennero del resto già segnalati da Panegrossi e da altri Autori.

Un caso di paraspasmo facciale di Meige, che oggi si considera una malattia extra-piramidale, dato che nella letteratura sono descritti casi in cui la sindrome di paraspasmo facciale, sia completa, sia limitata ai muscoli orbicolari delle palpebre, insorse quale postumo di encefalite letargica. Io stesso ho descritto due casi a eziologia encefalitica (1). Nel caso di paraspasmo essenziale, che sottoposi a terapia bulgaro-italiana, si erano già tentate in precedenza le più disparate terapie medicamentose e fisiche, ma senza risultato. La somministrazione del decotto di belladonna determinò un evidente miglioramento, che fu però transitorio. Va fatta la riserva che il paziente non tollerava dosi superiori a 5 cc. di decotto, corrispondenti a 1 mgr. di alcaloidi totali.

Un caso di tremore essenziale. Il risultato fu parziale e discutibile, comunque assai scarso.

(1) Disertori B. « Paraspasmo ed emispasmo facciali da pregressa encefalite letargica », *La medicina italiana*, 6, 1933.

Id. « Accès de blépharospasme avec fermature incomplète des paupières et avec syncinésie pseudo-paradoxale des muscles frontaux chez un post-encéphalitique ». *Revue d'Oto-Neuro-Ophtalmologie*, XII, 3, 1934.

2 casi di spasmo di torsione (malattia di Oppenheim). Il risultato fu nullo in un caso, nell'altro invece si ebbe un'evidente attenuazione della sintomatologia distonica e discinetica, ma si accentuarono invece i disturbi psichici di tipo delirante che coesistevano alla sintomatologia neurologica.

Un caso di encefalo-malacia postapoplettica con evidenti segni di ipertonia muscolare plastica, tipicamente extrapiramidale, in paziente fortemente iperteso. Nessun effetto dalla cura.

Un caso di demenza precoce catatonica gravissima. L'esperimento si presentava aprioristicamente interessante, in considerazione dell'ipotesi sostenuta da vari autori (in Italia dal Buscaino), secondo la quale i sintomi catatonici e catalettici della demenza precoce, come pure quelli della catalessia sperimentale da bulbocapnina e da somnifen, sarebbero almeno in parte legati a disturbi extrapiramidali anatomici o funzionali dei gangli della base (teoria striata della catatonia), presumibilmente in rapporto ad alterazione del tono plastico dei muscoli. Un'azione favorevole sui sintomi del genere da parte delle forti dosi di belladonna avrebbe portato una prova in senso favorevole a tale ipotesi. L'esperimento, praticato somministrando il decotto con la sonda gastrica, non mise in evidenza alcun effetto sui sintomi catatonici e catalettici, nè del resto sulla rimanente sintomatologia prettamente psichica, nonostante le forti dosi somministrate. Alcuni mesi dopo la sospensione della cura, si verificò un sorprendente miglioramento; ma, dato l'intervallo di tempo, non è il caso di pensare ad un rapporto con la terapia adottata. Se da un solo esperimento fosse lecito trarre una qualche conclusione, questa starebbe contro l'ipotesi di una partecipazione extrapiramidale nei sintomi in questione o, per essere più precisi, contro la partecipazione di quelle formazioni extrapiramidali, la cui alterazione determina sintomi neurologici sensibili all'azione terapeutica della belladonna.

CAPITOLO V.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI - PROGNOSI - MECCANISMO D'AZIONE

Le indicazioni della cura sono implicite nei risultati esposti nel capitolo precedente. Esse sono costituite sopratutto dalle sindromi parkinsoniane o puramente acinetico-ipertoniche, sia di origine encefalitica, sia dovute a morbo di Parkinson genuino, ma anche dai vari disturbi atipici extrapiramidali, neurovegetativi, ipnici e psichici della encefalite letargica allo stadio cronico; per i disturbi psicopatologici l'indicazione è relativa e va intesa come tentativo terapeutico, che va senz'altro abbandonato se i disturbi si accentuano, come può facilmente accadere quando essi sono del tipo d'eccitamento psichico.

Le controindicazioni sono rappresentate dalle gravi e croniche compromissioni dei visceri (cuore, fegato, reni. pancreas), come pure dagli stati di gravissimo deperimento per senilità o per marasma, inerente alla malattia stessa (Panegrossi, Alessi).

Conviene perciò praticare sistematicamente prima della cura un'attenta visita internistica, analizzare un campione di urina delle 24 h. e determinare l'azotemia. Le controindicazioni veramente assolute sono però rarissime. Alessi e Di Frisco soltanto in tre casi, su 245 ammalati, ritennero di riscontrare una controindicazione assoluta, tale da escludere ogni tentativo di cura bulgaro-italiana: si trattava di un diabete pancreatico con acidosi intensa, di un vizio di cuore con aritmia e di una nefrosclerosi con ritenzione azotata. Di fronte ai 119 casi da me descritti in cui praticai o almeno tentai la cura, stanno solo due casi, in cui non fu possibile fare nessun tentativo. Il primo riguarda un parkinsoniano encefalitico entrato nel reparto con una temperatura che raggiungeva i 38° e che durante la notte si accrebbe progressivamente fino a superare i 41°, accompagnata da intensissima dispnea, da cianosi e da polso filiforme, ma con reperto fisico-polmonare negativo; nella mattinata successiva il paziente venne a morte nonostante i sussidi

curativi subito messi in opera: presumibilmente si è trattato di una polmonite centrale, ma, non essendo stato possibile praticare l'autopsia, ne manca la prova. Il secondo caso riguarda un encefalitico affetto da sindrome parkinsoniana di gravità veramente eccezionale; anche egli entrò nel reparto già febbricitante, presentando i segni di una bronchite catarrale e fenomeni di sudorazione imponentissima. La febbre subì nei giorni successivi qualche remissione, ma poi riprese a crescere mentre i fatti bronchitici evolvevano verso una tipica broncopolmonite, che portò il paziente a morte.

Questi casi ammoniscono a tener sempre in osservazione per qualche giorno gli ammalati prima di passare alla cura bulgaro-italiana; infatti gli strapazzi del viaggio possono a volte favorire, in individui tanto compromessi, l'insorgenza di malattie acute, sopratutto bronchiti e broncopolmoniti, le quali ultime rappresentano appunto una delle più frequenti cause di morte degli encefalitici cronici; non solo, ma succede anche che per il brusco aggravarsi delle condizioni di un encefalitico, in rapporto alla insorgenza di un fatto accidentale acuto, i medici curanti provvedono a far ricoverare di urgenza l'ammalato nel reparto, come nel primo dei miei due casi venuti a morte. Ora è evidente che non si deve iniziare il trattamento bulgaro in presenza di un fatto acuto di qualsiasi genere, che menomi la tolleranza dell'individuo; tanto più se il fatto acuto riguarda le vie respiratorie, dato che la belladonna inibisce il vago innervatore dell'apparecchio polmonare e può così accentuare la già spontanea tendenza di questi ammalati alle affezioni broncopolmonitiche.

A prescindere dai due casi citati, in nessun altro riscontrai gli estremi della controindicazione assoluta e aprioristica, anche se taluno di essi presentava lievi segni di insufficenza epatica o aumento dell'azotemia, che in un caso raggiunse il valore di 0,60 ‰ d'urea ipobromitica e in un altro caso il valore di 0,80 ‰. In quest'ultimo però, trattandosi di un parkinsoniano arteriosclerotico in età molto avanzata, non osai superare dosi molto modeste, anche per la presenza d'ipertensione arteriosa e per l'insorgenza di disturbi da decotto.

D'altra parte in nessuno dei casi da me trattati, compresi quelli presentanti un certo grado di ritenzione azotata, non ebbi mai a riscontrare albuminuria, nè altri segni urinari di seria insufficenza renale. Un caso presentava segni moderati di insufficenza cardiaca; anche in esso la cura potè venir compiuta in

modo regolare, però solo dopo aver provveduto preventivamente a ricondurre l'ammalato in uno stato di compenso per mezzo della digitale, del riposo e della dieta.

La tubercolosi polmonare evolutiva rappresenta una controindicazione in base al fatto che l'atropina può congestionare i focolai morbosi e favorire il progresso della malattia. Però se la forma non è evolutiva, anche se cavitaria, la cura può essere tentata con prudenza: in un encefalitico da me curato vi erano caverne radiologicamente e anche clinicamente apprezzabili, ma non vi erano però disturbi evidenti nè fatti febbrili da oltre dieci anni. La cura di belladonna fu tollerata perfettamente, dando ottimi risultati neurologici, nonostante le dosi tenute per prudenza piuttosto basse. A più di un anno di distanza dall'inizio della cura, che viene tuttora continuata, non risulta nessuna ripresa di fatti specifici tubercolari.

La sifilide non implica alcuna controindicazione. Essa va però ricercata sistematicamente praticando, se possibile, la reazione di Wassermann sul sangue di tutti questi ammalati, data la possibile coesistenza della malattia con eventuale sovrapposizione morbosa di processi luetici nel «locus minoris resistentiae», cioè nelle zone già in preda al processo encefalitico, e data anche la possibilità di un autentico parkinsonismo sifilitico. Si rende poi indispensabile la puntura lombare con l'esame del liquor se è presente qualche segno anamnestico, clinico o sierologico sospetto di lue. La cura specifica a base di mercurio e di bismuto è perfettamente tollerata anche se viene praticata contemporaneamente alla cura bulgara, come ho potuto constatare nel caso di un encefalitico, cui ho già accennato, infettatosi di lue nel periodo libero intercorso tra l'episodio acuto e la sintomatologia cronica. Le cure arsenobenzoliche sono invece da evitare se accettiamo la controindicazione stabilita da Panegrossi alle cure arsenicali in genere.

Il glaucoma rappresenta, in via teorica almeno, una netta controindicazione in quanto la belladonna, come fu più volte ricordato, aumenta la pressione endoculare e potrebbe determinare delle crisi ipertensive capaci di procurare persino la cecità.

Gli stati di eccitamento psichico non rappresentano neppure essi una controindicazione assoluta, per i motivi più volte esposti, ma all'atto pratico, se i fenomeni in questione sono accentuati, non è conveniente e nemmeno possibile di ricoverare encefalitici, affetti da fatti psicopatologici del genere, nei re-

parti ospedalieri non psichiatrici, per le difficoltà inerenti alla sorveglianza, per il disturbo che ne deriverebbe agli altri pazienti e per non confondere ammalati sostanzialmente neuropatologici, come sono la gran maggioranza degli encefalitici, con ammalati alienati, dato il pregiudizio sociale e morale che può risultare per i primi da tale confusione.

* * *

La prognosi è pur essa implicita nei risultati curativi esposti. La possibilità di una guarigione reale, non dico anatomica, ma neppur clinica, è esclusa, almeno per quanto risulta dalla esperienza fatta, cioè di una guarigione che persista anche sospendendo la somministrazione della droga. È solo possibile un'apparente guarigione clinica.

La prognosi dipende sopratutto dalla gravità, essendo facile ottenere l'apparente guarigione clinica solo nei casi lievi, pur essendo possibile anche in casi gravi, mentre è del tutto esclusa in quelli gravissimi. Un notevole miglioramento si verifica invece con una certa frequenza anche in questi ultimi casi.

Le forme acinetico-ipertoniche, se le condizioni di gravità sono pari, hanno di solito una prognosi più favorevole delle forme parkinsoniane tipiche e di quelle in cui prevalgono i tremori, data l'azione più spiccata e costante sull'ipertonia e sulla bradicinesia che sulla ipercinesia. Comunque in singoli casi è ben difficile pronunciarsi sugli effetti della cura, se non dopo un periodo di almeno una settimana dall'inizio del trattamento, in quanto sindromi e sintomi identici per localizzazione e per gravità possono risultare sensibilissimi all'azione curativa o invece del tutto refrattari a seconda dell'individuo.

La prognosi del ricupero è legata anche alla possibilità e alla volontà del paziente di sottoporsi per un tempo sufficente alla cura ospedaliera. Perciò dopo l'entrata in vigore della nuova legge che pone gli encefalitici a carico delle Amministrazioni Provinciali, senza precisi limiti di tempo, la prognosi si è fatta migliore di quando le spese di degenza erano sostenute volontariamente dai Comuni, che non avendo obblighi legali in proposito, non potevano assumere se non impegni limitati alle proprie disponibilità, molto varie da zona a zona.

La prognosi a distanza, cioè sulla persistenza e durata del beneficio raggiunto, dipende in parte da condizioni estrinseche

alla malattia; essa è cioè in rapporto alla possibilità che il paziente resti ricoverato nel reparto o in un apposito convalescenziario, e, se dimesso, continui a rimanere ambulatoriamente sotto il controllo medico specialistico. Ma anche altre condizioni intervengono nella prognosi a distanza e queste sono di natura intrinseca alla malattia stessa, connesse alla evolutività più o meno spiccata del parkinsonismo. Vi sono casi in cui il decorso è nettamente e rapidamente progressivo, in rapporto ad una intensa attività del virus, che continua a provocare nuovi danni anatomici a carico dei centri nervosi: in questi casi la prognosi a distanza della cura è evidentemente meno buona, anche se al momento si possano ottenere risultati brillanti. Ma nelle forme comuni, che sono relativamente stabilizzate e in cui la progressività è molto lenta, la prognosi sul mantenimento del beneficio curativo ottenuto si può considerare il più delle volte ottima, qualora le condizioni estrinseche siano favorevoli o almeno discrete.

Conviene però fare una riserva e tener conto del fatto che le nostre esperienze su questa cura, condotta con rigore scientifico, si riferiscono tuttavia solo ad un periodo di pochi anni, pur comprendendovi l'esperienza di Panegrossi che è la prima e la più vasta.

* * *

Il problema del meccanismo d'azione della cura bulgaro-italiana, è tutt'altro che risolto e non è nemmeno facile da risolvere. Esso solleva la questione della possibilità di insospettati ricuperi in una malattia caratterizzata da croniche, fondamentalmente progressive e irreparabili lesioni anatomiche dei centri nervosi. E si collega alle complesse e pur sempre dibattute questioni, che si riferiscono alla fisiopatologia del sistema motorio extrapiramidale e ai rapporti anatomo-funzionali di tale sistema con i centri grigi diencefalici addetti alle funzioni ipniche e alla suprema regolazione nervosa di tutte le funzioni vegetative.

Il problema si fa poi ancora più intricato per i collegamenti di esso con la questione di un eventuale intervento dei centri grigi diencefalici nella vita psichico-emotiva, data quella ripercussione che hanno costantemente le suggestioni e le emozioni sulla fenomenologia extrapiramidale: possono esse, come è noto, riuscire a volte ad inibirla temporaneamente o almeno

ad attenuarla, ma più di frequente valgono ad esaltarla e persino a scatenare delle crisi.

Trattando dei disturbi neuro-vegetativi da decotto e dell'effetto curativo sopra i sintomi neuro-vegetativi del parkinsonismo, si è detto del meccanismo di azione che si esplica in tali circostanze e che va riferito ad un tropismo neuro-vegetativo sicuramente periferico, sia che la droga faccia presa sulle terminazioni efferenti, sia invece, come sembra più probabile, sui tessuti stessi, cioè sui cosidetti recettori del Langley.

Un argomento analogico ci orienta allora verso l'ipotesi che anche l'azione terapeutica sui fondamentali fenomeni patologici extrapiramidali della sindrome parkinsoniana si esplichi in sede periferica. A questo punto della discussione si innestano i problemi della innervazione vegetativa dei muscoli striati e quello connesso riguardante il tono muscolare sarcoplasmatico. La nota teoria del Bottazzi, che attribuisce alla sostanza isotropa sarcoplasmatica la contrazione tonica, mentre alla sostanza anisotropa miofibrillare spetterebbe sopratutto la contrazione clonica, è stata confortata nelle sue grandi linee dai risultati delle più diverse ricerche biologiche, sperimentali e cliniche. In seguito si è supposta anche l'esistenza di un tono miofibrillare (Langelaan), distinto dal tono sarcoplasmatico, al quale ultimo veniva però attribuita pur sempre la massima importanza nel determinismo del tono muscolare.

Ma più recentemente vennero sollevate alla teoria del Bottazzi serie obbiezioni, basate su ricerche elettromiografiche e sui dati della chimica e termodinamica muscolare; e si è voluto negare che esista una netta differenza qualitativa fra la funzione fasica e quella tonica del muscolo striato, nei rispettivi aspetti morfologici funzionali e biochimici.

Ancor più ipotetiche sono le nostre conoscenze sulla trasmissione degli impulsi inviati dal midollo al sarcoplasma.

È nota la teoria di Langelaan che ammette una trasmissione al muscolo attraverso vie vegetative; Ken Kurè e la sua scuola distinguono nettamente una innervazione simpatica e una parasimpatica del muscolo striato.

Comunque, accogliendo queste vedute, sarebbe essenzialmente sugli efferenti neuroni vegetativi del midollo spinale che verrebbe ad esplicarsi l'azione tonigena del sistema motorio extrapiramidale propriamente detto.

L'azione risolvente della droga sull'ipertonia muscolare dei parkinsoniani, come quella, pur favorevole, della scopola-

mina, andrebbe interpretata, accettando l'ipotesi, come dovuta sia all'effetto paralizzante sulle terminazioni nervose vegetative, che forniscono il muscolo striato, sia all'effetto sui recettori ad esse terminazioni connessi.

L'azione della cura italo-bulgara verrebbe in tal modo a portare una nuova prova a favore della teoria dell'innervazione vegetativa dei muscoli striati.

Un elemento, che si accorda con questo meccanismo d'azione periferica nei riguardi dell'ipertonia muscolare, sta forse nei risultati delle ricerche del Porta sul ricambio dei corpi creatinici nei postencefalitici, alle quali si è accennato nel capitolo precedente. Quest'Autore ha constatato un parallelismo sia tra l'intensità della sindrome ipertonica e la creatinuria da un lato, sia tra la risoluzione terapeutica dell'ipertonia e la regolarizzazione delle anomalie del ricambio dei corpi creatinici dall'altro lato.

Ora essendo sicuramente dimostrato che esiste un rapporto fra creatina muscolare e innervazione vegetativa del muscolo (Riesser, Ken Kurè), vien fatto di pensare che proprio all'azione vegetativotropa della droga sulla vegetativa innervazione del muscolo spettino i due effetti paralleli sull'ipertonia e sul ricambio dei corpi creatinici. D'altra parte però il Porta stesso osserva come il cogliere l'andamento parallelo di due fenomeni non basti a dimostrare la loro interdipendenza; entrambi possono modificarsi in rapporto alla cura per azioni diverse.

Basta ricordare come la terapia con belladonna, modificando la glicoregolazione, interviene nel ricambio dei carboidrati, il quale a sua volta è in stretto rapporto con il ricambio creatinico e con la funzione muscolare stessa. Queste riserve valgono a dimostrare la complessità del problema e a porci in guardia da semplicistiche interpretazioni e da affermazioni premature in un campo così ipotetico.

E non solo si riuscirebbe a spiegare l'azione terapeutica sull'ipertonia, ma anche quella sul tremore, se si ammette che stimoli determinanti l'ipercinesia si scarichino attraverso la stessa via efferente vegetativa sulla medesima sostanza sarcoplasmatica.

L'effetto favorevole della cura sulle crisi toniche oculo- e cefalogire e sugli spasmi tonici in genere si può pur esso interpretare con l'ammissione di un meccanismo di azione periferica sulle vie vegetative e sui recettori corrispondenti, in quanto

con il blocco farmacologico di esse (o di essi) viene interrotta la strada allo stimolo patologico efferente, che non può più raggiungere l'organo effettore rappresentato dal muscolo striato nella sua porzione sarcoplasmatica. In altri termini, nel corso di una crisi oculogira il fenomeno nervoso di scarica o di liberazione del meccanismo anatomo-funzionale, che « riproduce un complesso movimento istintivo riflesso e persino espressivo di stati affettivi » (De Lisi), si verificherebbe o per lo meno si inizierebbe egualmente ad onta dell'intervento della droga, ma detta liberazione non potrebbe raggiungere alcuna manifestazione esteriore non potendo gli stimoli nervosi efferenti far presa sui muscoli relativi.

L'azione curativa sugli automatismi motori fasici e mimici e in genere sulla bradicinesia non si spiega però tanto facilmente con l'ipotesi del meccanismo d'azione periferica, a meno di ammettere che la sintomatologia sia l'espressione di stimoli patologici abnormi che arrivano ai muscoli; ma ciò non è molto probabile, trattandosi invece, per quanto si può presumere, di un'alterazione in senso deficitario delle funzioni di determinati meccanismi anatomico-funzionali del sistema motorio extrapiramidale. Per quanto riguarda poi in modo particolare la bradicinesia, il meccanismo di azione periferico gioverebbe a spiegarla esaurientemente solo se essa fosse sempre ed esclusivamente secondaria al plastico rigor extrapiramidale, ma in realtà, come abbiamo visto, si tratta di fenomeni morbosi in gran parte primari.

Nel caso dei tic, che sono fenomeni evidentemente clonici, l'ipotesi dell'azione esclusivamente periferica non dà spiegazioni di sorta degli indiscutibili effetti terapeutici che si possono ottenere con la droga. Il tic, essendo un fatto clonico, presuppone ed esige la presenza di stimoli che giungano alle miofibrille attraverso la solita via del neurone periferico somatico; evidentemente solo sopra questo neurone, cioè essenzialmente sulla cellula somatica motrice delle corna anteriori, si può far risentire l'azione nervosa patologica delle fibre del sistema motorio extrapiramidale, durante l'estrinsecazione del fenomeno ticcoso.

Ma stando così le cose, è pacifico che il blocco farmacologico delle vie nervose vegetative del muscolo non può rappresentare un ostacolo all'arrivo a destinazione degli abnormi stimoli provocatori del tic e non può quindi dar ragione di quell'effetto curativo, che pur si verifica.

In definitiva l'ipotesi di un'azione periferica nel meccanismo curativo della sintomatologia extrapiramidale, ipotesi suggestiva, verosimile e sotto certi aspetti e in determinati limiti forse anche vera, ma d'altra parte formulata sopratutto in base a un argomento analogico, non è sufficente a dare una esauriente spiegazione degli effetti ottenuti sopra tutti quei fenomeni extrapiramidali che risentono il beneficio della cura medicamentosa. E conviene ricordare che gli argomenti analogici sono di loro natura infidi e che, nel nostro caso speciale, l'ipotesi formulata richiede e presuppone un'altra ipotesi, suggestiva pur essa, ma non sufficentemente documentata, quella cioè già esposta della innervazione vegetativa regolatrice del tono sarco-plasmatico dei muscoli striati, alla quale vennero sollevate serie critiche.

È allora il caso di mettere in discussione l'ipotesi che la droga esplichi anche un'azione di tipo centrale direttamente sul sistema motorio extrapiramidale.

Si tende oggi ad interpretare la maggior parte dei fenomeni patologici extrapiramidali come conseguenza della distruzione di elementi nervosi, come espressione di una soppressa inibizione da parte di centri gerarchicamente superiori, andati distrutti, sopra centri subordinati che si rendono liberi. Questo concetto della disinibizione o meglio liberazione (*release phenomena, Enthemmungssymptome*), che è molto fecondo in patologia extrapiramidale, non è che la moderna trasformazione ed elaborazione, in un campo circoscritto della neuropatologia, del vecchio e geniale concetto della disintegrazione della funzione nervosa, formulato dallo Jackson.

L'ipertonia extrapiramidale, il fondamentale sintomo parkinsoniano, viene oggi riportata alla liberazione della attività di centri tonigeni, la cui individuazione morfologica è però tuttora in discussione; questi centri trasmetterebbero gli impulsi tonigeni ai neuroni somatici di moto dei nervi cranici e spinali oppure a particolari neuroni vegetativi, che presiederebbero all'innervazione dei muscoli striati, secondo la citata teoria del Langelaan.

L'esperienza clinica dimostra che l'attività patologica di questi centri tonigeni può venir modificata in via transitoria anche indipendentemente da ogni azione farmacodinamica: l'ipertonia non è sempre la stessa, ma subisce delle variazioni nel senso dell'accentuazione o della moderazione in determinate circostanze, per es. in rapporto a stati psichici, come si è

già detto più volte. Il sonno determina molto frequentemente una inibizione dell'ipertonia, come pure la cessazione del tremore. In un parkinsoniano, da me osservato, si stabiliva durante il sonno addirittura uno stato di ipotonia muscolare, mentre l'ammalato ridiventava del tutto rigido al risveglio.

Per spiegare i fenomeni di temporanea scomparsa della sintomatologia ipertonica è necessario ammettere che in determinate circostanze i centri liberati tornino ad essere controllati e inibiti, sia perchè i centri superiori regolatori non sono completamente distrutti e riescono in particolari condizioni a trasmettere stimoli sufficentemente validi, sia perchè interviene l'azione inibitrice di altri centri, per es., del centro diencefalico del sonno, sopra i centri che la malattia ha liberato dal fisiologico controllo gerarchicamente superiore.

Evidentemente un'azione farmacologica ad attacco centrale si può concepire in via teorica o come paralizzante sui centri tonigeni liberati o come eccitante su quegli elementi citologici dei centri extrapiramidali superiori espletanti una funzione regolatrice a tipo inibitorio, che sono compromessi dalla malattia, ma non sempre del tutto distrutti, e cioè sugli elementi extrapiramidali della corteccia, del corpo striato, della sostanza nera di Sömmering e di altre formazioni anatomiche a funzione più discussa.

Analoghe considerazioni valgono per i sintomi parkinsoniani ipercinetici, in quanto possono essere interpretati o come fenomeni di liberazione o di scarica.

Si è già visto, a proposito dei disturbi psichici da belladonna, che gli argomenti addotti contro la possibilità di una azione centrale della droga non sono affatto decisivi e nemmeno sufficenti, ma che le particolari caratteristiche del delirio atropinico implicano, con molta probabilità, un'elettiva azione del farmaco sulle cellule nobili del cervello. Anche l'effetto curativo, che la droga manifesta a volte sui disturbi psichici, porta nuovi elementi a favore di un'azione centrale. L'effetto di solito regolatore, in qualche caso disturbatore, sui fenomeni ipnici, non si spiega a sua volta se non ammettendo un'azione sui centri diencefalici regolatori del sonno.

L'azione vegetativa periferica vagotropa della belladonna potrebbe, se mai, darci ragione solo dell'effetto favorevole sull'ipersonno, in quanto il sonno implica, rispetto alla veglia, un orientamento parasimpaticotonico, che la belladonna verrebbe a ostacolare. Tale orientamento parasimpaticotonico è d'altra

parte più conseguenza che causa: esso è l'espressione dell'instaurarsi di una fase di tipo anabolico nel funzionamento diencefalico; ma non è certo da escludere che i fenomeni vegetativi, una volta instauratisi, contribuiscano a loro volta a mantenere lo stato di sonno. Però è molto più semplice l'ammettere l'azione diretta sui centri ipnici diencefalici da parte della droga.

Da qualche Autore si ammette in proposito un'azione centrale di tipo eccitante, da parte dell'atropina, in determinate dosi, la quale azione ci spiegherebbe i fenomeni di insonnia e d'agitazione che a volte si verificano, in via più o meno transitoria, durante la cura bulgaro-italiana. Per la scopolamina poi è pacifica un'azione nettamente ipnotica sui centri diencefalici.

Se dunque tanti fatti ci fanno ammettere un'azione centrale della droga nei riguardi della fenomenologia psichica e sopratutto ipnica con elettività farmacologica per i nuclei diencefalici addetti alla funzione del sonno, perchè non possiamo noi formulare l'ipotesi di un'azione centrale sui centri extrapiramidali, che sono topograficamente vicini a quelli ipnici, e che stanno in rapporto funzionale con essi e presentano una stessa elettività e morbilità verso il *virus* o la *noxa* dell'encefalite letargica? Qui l'argomento d'analogia può essere invocato per lo meno con la stessa legittimità dell'ipotesi di una azione periferica sull'innervazione vegetativa dei muscoli striati.

Concludendo sul meccanismo d'azione della droga è assodato che gli effetti terapeutici sulla sintomatologia vegetativa del parkinsonismo sono riducibili esclusivamente alla nota azione periferica vegetativotropa; è probabilissimo che gli effetti ipnici e psichici siano dovuti ad un'azione centrale. È invece doveroso confessare che noi ignoriamo ancora il vero meccanismo dell'azione sui sintomi extrapiramidali, che costituisce la base della cura: molti fatti si spiegherebbero assai bene con l'ipotesi di una azione periferica, ma si spiegherebbero forse ancor meglio con quella di un'azione centrale. Di prove dirette che decidano a favore dell'una o dell'altra ipotesi purtroppo non si dispone allo stato attuale della scienza. Del resto le due ipotesi non si escludono di necessità: i due meccanismi d'azione possono coesistere, così come coesiste l'indiscussa azione centrale della scopolamina sui centri ipnici, accanto all'azione periferica parasimpaticolitica, altrettanto sicura.

* * *

Ma la cura non è solo farmacologica; altri fattori intervengono del cui meccanismo d'azione conviene far cenno. La dieta atossico-alcalinizzante agisce eliminando fattori diversi di intossicazione e aumentando la tolleranza individuale agli alcaloidi, in quanto il regime dietetico contrasta all'orientamento acidosico degli umori, come già si è detto nel capitolo I. Le cure fisioterapiche agiscono sopratutto valorizzando il ricupero funzionale, reso possibile dalla cura farmacologica.

La questione dell'intervento di eventuali fattori psicoterapici nel meccanismo d'azione della cura bulgaro-italiana merita una maggiore precisazione: essa è collegata al problema generico dell'influsso di fattori psichici sulla sintomatologia extrapiramidale e a quello più particolare riguardante le cinesie paradosse. Si è già accennato alla particolare emotività e alla auto- ed etero-suggestionabilità che costituiscono note caratteristiche dello psichismo degli encefalitici cronici. Nè è più il caso di insistere ancora sul fatto di banale osservazione costituito dall'accentuarsi della sintomatologia in seguito ad emozioni; questo fatto rappresenta una caratteristica comune ai fenomeni delle diverse malattie extrapiramidali, ad alcune delle quali venne attribuita per molto tempo una natura puramente funzionale, appunto in base a tale comportamento, con catalogazione fra le cosidette nevrosi.

Le cinesie paradosse si presentano all'osservazione con due aspetti diversi. Uno consiste nella possibilità di eseguire con facilità e rapidità determinate e complesse azioni, mentre altre azioni sono del tutto impossibili o gravemente ostacolate: per es. un ammalato riesce a correre con la massima disinvoltura, mentre stenta enormemente a camminare o è addirittura incapace di fare un passo; un altro ammalato può cantare delle frasi, ma non riesce a dire quelle medesime frasi se non bisbigliandole stentatamente, o anche non riesce affatto a parlare. Un esempio molto dimostrativo è dato da un encefalitico capace soltanto di fare qualche passo, ma in grado però di camminare sulle mani, conservando egli la capacità di compiere un esercizio acrobatico appreso molti anni addietro, quando lavorava in un circo equestre.

L'altro aspetto della cinesia paradossa consiste nella possibilità di eseguire eccezionalmente azioni assolutamente impossibili nelle normali condizioni del paziente. Ammalati del tutto

incapaci di parlare spontaneamente, o anche di rispondere alle domande loro rivolte, riescono d'un tratto a conversare con rapidità e correttezza; ammalati rigidi si fanno di improvviso sciolti. Ridiventa possibile il cammino a chi ne era incapace; un inatteso gesto brutale si attua sotto lo stimolo dell'ira. Ma in breve il paziente ritorna alle condizioni di prima. Tipico è il caso di una encefalitica da me osservata, la quale pur essendo normalmente incapace di parlare, riusciva a discorrere per pochi minuti successivi al risveglio dal sonno, tanto che fu possibile raccogliere in ripetute volte l'intera anamnesi dalla bocca della paziente stessa.

Il primo aspetto della cinesia paradossa si spiega con la diversità dei meccanismi anatomo-funzionali addetti alle funzioni affini, per esempio del cammino e della corsa, della parola parlata e di quella cantata, e con la dissociazione delle lesioni a carico dei detti meccanismi; tale aspetto non ci interessa quindi ai fini del problema discusso.

L'altro aspetto invece della cinesia ci fa ammettere nel modo più convincente l'importanza dell'intervento di fattori psichici, che sono capaci di modificare in modo così radicale, se pur transitorio, una gravissima situazione sintomatologica stabilizzata da gran tempo. Infatti la cinesia del secondo tipo si verifica di solito in rapporto a particolari stati emotivi, per stimoli psichici particolarmente intensi e carichi di affettività.

Il citato caso, in cui era possibile il cammino sulle mani, ma era impacciatissimo quello fisiologico sui piedi, si prestò in modo dimostrativo anche allo studio del secondo aspetto delle cinesie paradossali. Si tratta di un postencefalitico con sindrome acinetico-ipertonica spiccatissima, nel quale si verificavano imponenti fenomeni di sdoppiamento della coscienza per sonnambulismo spontaneo o provocato a mezzo dell'ipnosi. In tale stato d'auto- ed etero-ipnosi il paziente riusciva ad eseguire spontaneamente o dietro comando complesse azioni automatiche che in condizioni normali non poteva affatto compiere: egli correva fra gli ostacoli senza mai inciampare, riusciva a camminare molto correttamente, eseguiva complicati movimenti prassici. Si verificava cioè tutta una serie di cinesie paradossali che non si potevano rendere evidenti nello stato normale di coscienza.

Eseguita la cura a base di belladonna si potè constatare che le cinesie evidenziabili nello stato di ipnosi si facevano molto più spiccate e perfette che prima del trattamento farmacolo-

gico. In tal modo durante lo stato sonnambulico, comunque provocato, sia spontaneamente che ad arte, si constatavano le nuove capacità funzionali di ordine statico e dinamico, che il medicamento aveva reso possibili, ma che l'ipnosi sola riusciva a trasformare da potenziali in attuali.

Questo ammalato rappresenta un caso di tipica associazione istero-organica, in cui la sintomatologia isterica è costituita dal sonnambulismo ipnosico con sdoppiamento della coscienza e a volte con insorgenza di fenomeni catalettici tipicamente psicogenetici; ma tale sintomatologia è imputabile alla sofferta encefalite acuta, che è responsabile della sintomatologia amiostatica; perciò vengono alla ribalta il problema già accennato di un'attività psichica dell'extrapiramidale o meglio delle masse grige basilari telencefalo-diencefalo-mesencefaliche e il problema strettamente collegato che si riferisce alla natura dell'isterismo, nella cui patogenesi potrebbe prender parte la liberazione funzionale di automatismi sottocorticali (Marinesco, Buscaino) (1).

Dal punto di vista del problema del meccanismo d'azione della cura bulgaro-italiana, noi ci troviamo di fronte all'esempio più istruttivo sull'importanza del fattore psichico quale rivelatore di possibilità funzionali determinate dalla cura medicamentosa, ma ancora latenti.

Ma non solo in casi singoli, bensì nella generalità dei casi è necessario tener conto dei fattori psicoterapici, che in grado maggiore o minore, possono indubbiamente costituire elementi rivelatori e valorizzatori dei risultati farmacologici.

La psicoterapia coadiuvante non andrà certo intesa nel senso di una spiccata terapia suggestiva, destinata ad immancabile insuccesso; ma si tratta bensì di far agire quei fattori psicoterapici, che sono costituiti dalla tranquillità e serenità emotiva e sopratutto dalla fiduciosa attesa spirituale, incoraggiata dalla parola dei medici e del personale di assistenza e dalla constatazione dei buoni effetti della cura sui compagni di malattia.

In un certo senso i fattori psicoterapici possono essere riavvicinati per il loro meccanismo d'azione ai fattori fisioterapici. Gli uni e gli altri contribuiscono a valorizzare e ad attuare al massimo i risultati della fondamentale cura farmacologica; i primi agiscono sui superiori centri nervosi, i secondi all'estrema periferia.

(1) Lo studio del caso qui accennato fornirà l'oggetto di un prossimo lavoro, dato l'alto interesse teorico del problema riguardante i rapporti dell'encefalite letargica con l'isteria.

APPUNTI BIBLIOGRAFICI

A) *Sulla cura italo-bulgara*:

Agostini. *La cura bulgara del parkinsonismo post-encefalitico*. Il Policlinico, Sez. prat., XLIII, 27.

Alessi e Di Frisco. *Un anno di cura bulgara dei postumi d'encefalite epidemica*. Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, III, 17, 1935.

Ambrosetto. *Il metabolismo basale negli encefalitici cronici in cura bulgara*. Atti Soc. Med. Chir. Padova, 19 luglio 1935.

Id. *Tasso glicemico e tasso ureico negli encefalitici cronici in cura bulgara*. Ibid., 19 luglio 1935.

Id. *La riserva alcalina negli encefalitici cronici in cura bulgara*. Il Cervello, 2, 1937.

Antolini. *Determinazione quantitativa degli alcaloidi totali nel decotto di radici di belladonna bulgara*. Resoconti del Reparto Regina Elena, Roma, giugno 1936.

Id. *Estratti concentrati da decotti vinosi e soluzioni idro-alcooliche-acide di radici di belladonna bulgara*. Iibd., Roma, dicembre 1937.

Id. *Sulle radici di atropa belladonna italiana*. Ibid., gennaio 1937.

Belloni. *Osservazioni psichiatriche a proposito di encefalitici cronici in cura bulgara*. Atti Soc. Med. Chir. Padova, 1935, pag. 134.

Belloni e Bozzi. *Azione del decotto bulgaro sulla catatonia umana e sperimentale*. Ibid., 1935, pag. 143.

Besta. Conferenza al Rotary di Milano, 1935.

Bonarino Udaondo. *La cura bulgara nel parkinsonismo encefalitico*. Clinica y Laboratorio, 167, nov. 1936, Zaragoza.

Bozzi. *Osservazioni sul comportamento del sistema neuro-vegetativo negli encefalitici in cura bulgara*. Atti Soc. Med. Chir. Padova, 1935, p. 148.

Buscaino e Rubino. *Risultati della cura bulgara del parkinsonismo post-encefalitico*. Boll. Soc. Med. Chir. Catania, IV, 9.

Caramazza. *Le prove di funzionalità epatica nei parkinsoniani postencefalitici in rapporto alla cura con decotto di belladonna*. Il Pisani, 2, 1937.

Ceni. *Sul meccanismo d'azione della cura bulgara*. Zanichelli, Bologna, 1935.

Colognese. *Epilessia e cura bulgara*. Giornale di Psichiatria e Neuropatologia, 2-3, 1936.

Di Mattei. *Sulla cosidetta cura bulgara dei postumi di encefalite epidemica*. Policlinico, Sez. prat., XLII, 11, 1935.

D'Ormea e Broggi. *La cura bulgara nei postumi nervosi e psichici della encefalite letargica*. Rassegna di Studi Psichiatrici, XXV, marzo-aprile 1936.

Ferrannini. *La cura bulgara di alcuni postumi di encefalite letargica*. Policlinico, Sez. pratica, XLII, 20; XLII, 31.

Id. *Parkinsonismo postencefalitico*. Athena, gennaio 1936.

GANDELLINI. *Modificazioni umorali e funzionali prodotte dalla cura bulgara.* Boll. Soc. Med. Chir. Bresciana, 16 gennaio 1937.

ID. *Su alcune modificazioni umorali e funzionali in parkinsoniani encefalitici in cura bulgara.* Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, 3, 1937.

ID. *Lo stato attuale della cura bulgara, parkinsonismo encefalitico.* Ibid., 3, 1937.

GOZZANO. *Osservazioni sulla cura bulgara dei parkinsoniani encefalitici. Correzione dei disturbi visivi, salivari e vescicali.* Rassegna medica sarda, XXXVIII, 1, 1936.

KAUDERS e OESTERREICHER. *Sull'efficacia della cosidetta cura bulgara nel parkinsonismo postencefalitico in confronto con la cura con alte dosi di atropina.* Wien. Klin. Wschr., 13 dicembre 1936.

LEVI-BIANCHINI M. *Relazione sulla cura bulgara nel trattamento del parkinsonismo endemico cronico nell'Ospedale psichiatrico Consortile di Nocera inferiore.* Arch. gener. di Neurologia, Psichiatria e Psicoanalisi, 1937.

MANN G. e GOPCEVICH M. *La cura bulgara nel parkinsonismo postencefalitico.* Boll. Ass. Med. Triestina, XXVII, 1935-1936.

MARGUGLIO e TRIPI. *I nuovi indirizzi nel trattamento delle sindromi parkinsoniane encefalitiche.* Il Pisani, 2, 1937.

MARINESCO e FAÇON. *La cura bulgara e le sindromi postencefalitiche.* Le Siècle Médical, 1° giugno 1936.

MATTIOLI-FOGGIA. *Sul trattamento del parkinsonismo encefalitico con un metodo derivato dalla cosidetta cura bulgara.* Note e Riviste di Psichiatria, LXVI, 2, 1937.

MEGO. *I risultati della cura bulgara nelle malattie nervose e particolarmente nelle sindromi encefalitiche-parkinsoniane.* Il Cervello, XIV, 5, 1935.

MEDEA. *A proposito del cosidetto trattamento bulgaro.* Rendiconti del R. Istituto Lombardo, LXIX, 1-V-1931.

MENEGHETTI. Atti Soc. Med. Chirurgica, Padova, dicembre 1936.

MORICI. *Contributo clinico alla cura bulgara.* Riv. San. Sic., 19 marzo 1936, n. 6.

NEUWAHL e FENWICK. *Trattamento bulgaro del parkinsonismo encefalitico.* The Lancet, 619, 1937.

NICOLINI. *La funzione secretoria dello stomaco in rapporto alla somministrazione cronica di forti dosi di belladonna. (Ricerche su encefalitici in cura bulgara).* In corso di pubblicazione, Studium, 1938.

NOTO. *Metodo Roemer e cura bulgara nel parkinsonismo postencefalitico.* Rassegna di studi psichiatrici, XXV, VI, 1936.

PANEGROSSI. *Sulla cosidetta cura bulgara del parkinsonismo postencefalitico. Nota preliminare e nota aggiuntiva.* Policl., Sez. prat., XLI, 12 e XLII, 30, 1935.

ID. *Sulle recenti acquisizioni nella cura del parkinsonismo encefalitico.* Conferenza tenuta al Quirinale il 7-5-1935 alla presenza delle LL. MM. il Re e la Regina. Ibid., 1935.

ID. Conferenza Accademia Lancisiana, dicembre 1936.

PETRÒ. *Assistenza postencefalitica messa a carico delle Provincie, ecc.* Boll. Soc. Med. Bresciana. Comunic. 15 dicembre 1936.

PORTA, MIGLIAVACCA, MONZEGLIO, ZUBIANI. *Studi di fisiopatologia dei postumi di encefalite letargica in rapporto al meccanismo d'azione della cura bulgara.* Atti e Memorie della Società Lombarda di Medicina, III, 17, 1935.

PORTA e MONZEGLIO. *L'iperglicemia da carico di zucchero nei postumi di encefalite epidemica.* Rivista Sperimentale di freniatria, LX, III, 1936.

PORTA e PELLICCIOLI. *Sul ricambio dei corpi creatinici nel parkinsonismo postencefalitico e le sue modificazioni nel decorso della cura con belladonna.* Ibid., LX, III, 1936.

RAFFAETÀ. *Ricerche sulla reazione di Donaggio (fenomeno d'ostacolo) negli encefalitici cronici in rapporto alla cura bulgara.* In corso di pubblicazione, Cervello, 1938.

ROSSI. *L'azione terapeutica degli estratti fluidi di radici di belladonna italiana nell'encefalite epidemica e in particolare sulle sue manifestazioni psichiche.* Neopsichiatria, II, V, 1936.

RUBINO. *La sieroreazione di Weltman nel parkinsonismo postencefalitico e dopo la cura bulgara.* Boll. Soc. Med. Chir. Catania, IV, 9.

SAI. Boll. Ass. med. Triestina, XXVII, 1935-1936.

SCHENARDI. *Sulla cura bulgara del parkinsonismo.* Giornale di Scienze Mediche, 5, 383, 1935.

SELZER. *La cosidetta cura bulgara nel trattamento del parkinsonismo postencefalitico.* Münch. Med. Wschr., pag. 139, 1937.

SOLDI e TRABUCCHI. *Le radici di atropa belladonna nella cura del parkinsonismo encefalitico.* Policlinico, Sez. prat., 1936.

TOCCO. *La cura bulgara.* Rass. di Terapia e Patologia Clinica, marzo 1936.

TRABUCCHI. *Osservazioni farmacologiche sopra il contenuto di alcaloidi (dosaggio chimico e biologico) del decotto bulgaro.* Atti della Società Medico-Chirurgica. Padova, 19, VII, 1935.

TRABUCCHI. *Su di un nuovo metodo per il dosaggio biologico degli alcaloidi atropinici.* Ibid., 11, VII, 1935.

TRIPI. *La cura bulgara.* Riv. San. Siciliana, 9, 1936.

TRON. *La cura bulgara del parkinsonismo postencefalitico.* Terapia, XXVI, 1936.

ZALLA. *Parkinsonismo encefalitico e cura bulgara.* Rassegna clinico-scientifica, XIII, 12, 1935.

ZERMAN. *Quadro dei malati di encefalite cronica curati col metodo bulgaro nella casa di Ricovero di Verona.* Il Fracastoro, XXXI, 6, 1936.

B) *Sull'encefalite cronica.*

La bibliografia è abbondantissima e non è il caso di riportarla qui. Si consulti per essa il ricco elenco in calce alla bella monografia di

RIETTI. *Encefalite letargica.* Vallardi, Milano, 1935.

Fra le più importanti opere monografiche ricordo solo:

ECONOMO. *Die Encephalitis lethargica.* Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1929.

GUILLAIN et MOLLARET. *Les séquelles de l'encéphalite épidémique.* Doin, Paris, 1932.

STERN. *Die epidemische Encephalitis.* Springer, Berlin, 1938.

WIMMER. *Further studies upon chronic epidemic encephalitis.* Levin Munksgaard, Copenhagen, 1929.

6/027

LUIGI POZZI, editore - Via Sistina, 14 - ROMA

Volumi delle Collane: Manuali, Memoranda e Monografie ***del " POLICLINICO ,, :***

NEUROPATOLOGIA E PSICHIATRIA

LA TERAPIA DELLE MALATTIE NERVOSE E MENTALI. (Prof. G. FUMAROLA e Prof. G. MÓGLIE, con la collaborazione dei Proff. C. ENDERLE, D. PISANI, F. SABATUCCI). Prefazione del Prof. UGO CERLETTI. Volume di pagg. XVI-760, con 47 figure nel testo. Prezzo L. 75.

DIAGNOSTICA DELLE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO. (Prof. G. FUMAROLA). Opera completa nei seguenti volumi: *PARTE GENERALE*, con due capitoli del prof. G. MINGAZZINI. (*Ristampa*). Vol. di pagg. VIII-352, con 175 figure nel testo, più 8 tavole fuori testo, a colori. Prezzo L. 52. — *PARTE SPECIALE*, in tre puntate: 1ª *Sistema nervoso periferico*, di pag. 242, con 67 figure nel testo. Prezzo L. 28; 2ª *Sistema nervoso centrale*: MIDOLLO SPINALE, di pag. 238, con 66 figure nel testo. Prezzo L. 33; 3ª *Sistema nervoso centrale*: IL CERVELLO, di pag. 350, con 66 figure nel testo. Prezzo L. 42. Prezzo dell'opera completa (*Parte generale* e *Parte speciale*) L. 155.

MANUALE DI PSICHIATRIA, *ad uso dei medici pratici.* (Prof. GIULIO MÒGLIE). Prefazione del prof. SANTE DE SANCTIS. Volume di pagg. XVI-420, con 68 figure nel testo. Prezzo L. 56.

LA PSICOPATOLOGIA FORENSE. *Manuale ad uso degli Studenti, dei Medici e dei Giuristi, in conformità dei nuovi codici.* (Prof. GIULIO MÒGLIE, docente nella R. Università di Roma). Volume di circa 450 pagine, della Collana Manuali del « Policlinico », con figure nel testo. Prezzo L. 56.

MANUALE DI TECNICA PER LA RICERCA MICROSCOPICA DEL SISTEMA NERVOSO. (Prof. W. SPIELMEYER dell'Università di Monaco di Baviera). Traduzione italiana sulla IV edizione tedesca, del dott. G. LIPPI FRANCESCONI, con prefazione del prof. G. B. PELLIZZI. Volume di pagg. VIII-208. Prezzo: in brochure L. 22; rilegato L. 28.

COMPRESSIONI MIDOLLARI. *Rilievi clinici e guida diagnostica.* (Prof. G. BOSCHI e Dott.ssa M. CORI). Volume di pagg. VIII-128, con 30 figure in nero ed a colori nel testo. Prezzo L. 18.

I FANCIULLI EPILETTICI. *Note patogenetiche cliniche di assistenza e di terapia.* (Prof. A. ROMAGNA MANOJA). Volume di pagg. VIII-188, con 47 figure nel testo. Prezzo L. 22.

I DISTURBI DEL SONNO E LORO CURA. (Prof. A. ROMAGNA MANOJA). Prefazione del prof. G. MINGAZZINI. Volume di pagg. VIII-196, con 12 figure nel testo. Prezzo L. 18.

LA PSICANALISI. (Dott. G. DRAGOTTI). *Seconda edizione accuratamente riveduta e ampliata.* Prefazione del prof. SANTE DE SANCTIS. Volume di pagg. VIII-96, con ritratto (in formato di mm. 90 × 135) di S. FREUD. Prezzo L. 14.

SAGGIO DI FISIOLOGIA DEL LIQUIDO CEREBRO-SPINALE. (Dott. B. DISERTORI). Prefazione del prof. C. BESTA. Vol. di pag. 180, con 22 figure e cinque tabelle nel testo. Prezzo L. 24.

LE MERAVIGLIE DELL'ETEROSCOPIA. *Le catene lineari del corpo e dello spirito davanti alla metapsicologia.* (Prof. G. CALLIGARIS). Vol. di pag. 365, con 43 figure nel testo. Prezzo L. 30.

LA FABBRICA DEI SENTIMENTI DEL CORPO DELL'UOMO. *Le catene lineari del corpo e dello spirito davanti alla psicologia.* (Dott. prof. G. CALLIGARIS). Vol. di pagg. XVI-1058, con 125 figure nel testo. Prezzo L. 70.

LE CATENE LINEARI DEL CORPO E DELLO SPIRITO. (Ediz. 1928). (Prof. G. CALLIGARIS). Vol. di pag. 62, con 6 figure nel testo. Prezzo L. 12.

LE MERAVIGLIE DELL'AUTOSCOPIA. *Le catene lineari del corpo e dello spirito davanti alla metapsicologia.* (Dott. prof. G. CALLIGARIS). Vol. di pagg. XVI-602, con 88 figure nel testo. Prezzo L. 40.

LE CATENE LINEARI SECONDARIE DEL CORPO E DELLO SPIRITO. (Edizione 1930). (Prof. G. CALLIGARIS). Vol. di pag. 227, con 8 figure e 5 tavole nel testo. Prezzo L. 30.

CLINICA MEDICA GENERALE
PATOLOGIA - SEMEIOTICA - DIAGNOSTICA MEDICA

LEZIONI DI CLINICA MEDICA. (Prof. CESARE FRUGONI). Volume di pagg. XII-606, con 46 figure nel testo. Prezzo L. 60.

L'EDEMA POLMONARE ACUTO. (Prof. CESARE FRUGONI, con la collaborazione dei Proff. G. MELLI, E. PESERICO, A. LUISADA). Volume di pagg. IV-232, con figure nel testo. Prezzo L. 24.

L'UREMIA. (Prof. FERRUCCIO SCHUPFER e Proff. F. D'ARBELA, M. VOLTERRA, A. LUNEDEI). Volume di pag. 140. Prezzo L. 20.

Inviare Vaglia Postale o Chèque Bancario all'Editore LUIGI POZZI - Via Sistina, n. 14 - ROMA

LUIGI POZZI, editore - Via Sistina, 14 - ROMA

Volumi delle Collane: Manuali, Memoranda e Monografie ***del "POLICLINICO"***:

PANCREATITE ACUTA E CRONICA. (Prof. A. Gasbarrini, con la collaborazione del Prof. G. Gherardini). Volume di pag 300, con molte figure nel testo e due tavole a colori fuori testo. Prezzo L. 30.

LE EPATITI CRONICHE. (Prof. L. D'Amato). Volume di pag. 96. Prezzo L. 12.

MALATTIE DA LESIONE DELLE PARATIROIDI. (Prof. P. Sisto). Volume di pagine 120. Prezzo L. 16.

IL METABOLISMO MINERALE IN RAPPORTO ALLA FUNZIONE PARATIROIDEA. (Prof. Guido Melli). Prefazione del Prof. Cesare Frugoni. Volume di pagine 132, con 12 figure nel testo. Prezzo L. 18

LA MIOPATIA PRIMITIVA CRONICA PROGRESSIVA. (*Distrofia muscolare progressiva*). Prefazione del Prof. Cesare Frugoni. Volume di pagg. VIII-288, con 53 figure nel testo. Prezzo L. 40.

LA CIRROSI EPATICA. *Studio critico e clinico.* (Prof. G. Sabatini). Volume di pagg. VIII-102. Prezzo L. 15.

SEGNI, SINTOMI, SINDROMI OCULARI NELLA DIAGNOSTICA MEDICA GENERALE. (Prof. Luigi Maggiore, direttore della R. Clinica Oculistica dell'Università di Genova). Prefazione del Prof. Sen. N. Penne, Clinico Medico di Genova. Volume di pagg. XX-328, con 130 figure nel testo, molte delle quali originali. Prezzo L. 52.

L'ESAME DIRETTO DEL MALATO. (Prof. Paul Martini della Università di Monaco). Traduzione italiana dalla edizione tedesca a cura del Prof. G. Bastianelli, della R. Università di Roma. Volume di pagg. VIII-256, con 35 figure nel testo, rilegato in tela. Prezzo L. 32.

PATOLOGIA SPECIALE MEDICA - Epitome *ad uso dei Medici e degli Studenti.* (Prof. A. Ferrannini). Prefazione del prof. A. Zeri. Volume di pagg. XII-524, con 151 figure in nero e a colori nel testo. Prezzo: in brochure L. 56; rilegato in tela L. 64.

I CIRCOLI VIZIOSI IN PATOLOGIA. (J. B. Urry). Traduzione dalla 3ª edizione inglese, riveduta ed accresciuta, del dott. Giuseppe Dragotti. Prefazione del prof. Vittorio Ascoli. Volume di pagg. VIII-296, con 23 tavole intercalate ed una a colori fuori testo, rilegato in tela. Prezzo L. 45.

L'ESAME FUNZIONALE DELL'APPARATO RESPIRATORIO. *L'insufficienza respiratoria in Clinica.* (Prof. R. Monteleone). Prefazione del Prof. Vittorio Ascoli. Volume di pagg. VIII-267, con 30 figure intercalate nel testo. Prezzo L. 32.

DIAGNOSTICA MEDICA E MEZZI SUSSIDIARI DI LABORATORIO. (Prof. V. Giudiceandrea). Volume di pagg. XVI-488, con 122 figure in nero e a colori nel testo. Prezzo L. 68.

GLI ESAMI DI LABORATORIO. *Tecnica e Diagnostica.* (Proff. A. Alessandrini, G. Ficai, E. Pampana, M. Sabatucci). Prefazione del Prof. Sen. G. Sanarelli alla I edizione e del Prof. Dante De Blasi alla II edizione. Volume di pagg. XXXII-688, con 92 figure e 4 tavole in nero ed a colori nel testo e 13 tavole in tricromia fuori testo. Prezzo: in brochure L. 58; rilegato in tela L. 68.

LE MALATTIE DEL SANGUE. *Manuale pratico per medici e studenti.* Prof. M. Ghiron). Volume di pagg. XII-416, con 49 figure nel testo e 5 tavole a colori fuori testo. Prezzo L. 68.

IPOTENSIONE E IPOSFIGMIA - DEFICIENZE DI CIRCOLO. (Dott. A. Luisada). Prefazione del Prof. C. Frugoni. Volume di pagg. XVI-352, con 52 figure intercalate nel testo. Prezzo L. 45.

LA PERNICIOSITA' NELLA MALARIA. (Prof. E. Marchiafava). Volume di pag. 66, con tre grafiche nel testo e una tavola a colori fuori testo. Prezzo L. 12.

NUOVE VEDUTE SULLE INFEZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE. (Prof. G. Sanarelli). Volume di pagg. VIII-184, con 28 figure nel testo. Prezzo L. 25.

L'ASMA BRONCHIALE NEI MODERNI CONCETTI. (Prof. P. Stanganelli). Volume di pagg. VIII-100. Prezzo L. 12.

IL CUORE DEL TUBERCOLOSO. *Studio morfologico, clinico ed anatomo-patologico.* (Prof. D. Maestrini). Prefazione dell'on. prof. E. Morelli. Volume di pagg. VIII-236, con 107 figure e 60 Tavole intercalate nel testo. Prezzo L. 30.

L'INSUFFICIENZA DEL CUORE *con speciale riguardo ai concetti moderni di Fisiopatologia.* (Dott. E. Periti). Prefazione del prof. L. Siciliano. Volume di pagg. XII-118, con 24 figure nel testo. Prezzo L. 22.

I DISTURBI DEL RITMO CARDIACO. (Dott. A. Sebastiani). Prefazione del prof. Giuseppe Bastianelli. Volume di pagg. VIII-142, con 73 figure intercalate nel testo. Prezzo L. 18.

PREZZO L. 16