

La pianta si chiamava così perché cresceva abbondante nell'isola di Tobaco in essico, dove veniva usata come medicinale antimalarico ed espettorante, contro i dolori di stomaco, il mal di testa, la stanchezza e l'insonnia



Foto di F. Mearelli

# DAL VELENO DI SOCRATE AL TABACCO

Ernesto Riva

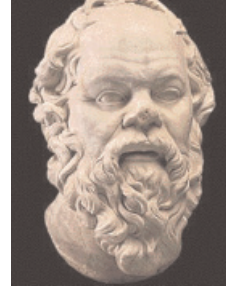
Nel 1827 August Ludwig Giesch, farmacista di Eislemben, trattando la tintura alcolica di frutti di cicuta con acido solforico, otteneva un alcaloide che egli trovò essere molto velenoso e che definì con il nome di coniina. Si veniva così a scoprire il principio attivo responsabile di uno dei più celebri veleni della storia. La cicuta, nota con il nome di Koneion, era infatti utilizzata dai Greci per dare la morte ai condannati e Platone narrò che la stessa era conosciuta anche come "Cicuta di Socrate" perché pare fosse stata scelta dal filosofo per darsi la morte.

Il fatto ci fu ricordato anche da Apuleio nel lib. X dell'Asino d'oro: "... quel vecchio di divina saggezza, che il dio Delfo antepose per sapienza a tutti i mortali, divenuto vittima della frode e dell'insidia di uno scelleratissimo partito... venne ucciso col sonno mortale di un'erba funesta...". Questo fatto storico diede origine, nella storia della materia medica, ad una serie di ipotesi contrastanti, riguardo alla velenosità della cicuta che durarono almeno qualche secolo. Columella nel I sec. d.C. per esempio, la riteneva un ottimo rimedio contro la scabbia: "... il succo della cicuta verde può guarire la scabbia; si taglia e si pesta di primavera e il liquido che se ne sprema si conserva in un vaso di

argilla... il vaso si chiude e si seppellisce nel letamaio e dopo averlo lasciato bollire lentamente per tutto un anno al calore del letame, si apre al momento dell'uso e lo si applica nella parte malata". Sosteneva invece che la cicuta era comunemente nota per essere un medicamento particolarmente "frigido" e che, bevuto dagli uomini, provocasse quella specie di pazzia definita dai Greci "conio". Sosteneva però che la pianta non costituiva un veleno per gli uccelli in quanto questi animali avevano i "pori" molto stretti; questa convinzione era legata alla teoria, adottata dai medici del tempo, che qualsiasi sostanza velenosa per arrivare al cuore doveva passare attraverso dei "pori" che, secondo la

loro grandezza, permettevano o no la penetrazione delle sostanze. Nel secolo XV cominciarono le prime ricerche "cliniche" sugli effetti di questo veleno e fu lo studioso Antonio Guainerio, medico di Amedeo VIII di Savoia, e tenace sperimentatore dei medicamenti su se stesso, ad affermare che la cicuta, usata per avvelenare Socrate, non doveva essere un semplice succo di questa pianta bensì una complessa composizione. A conferma di ciò il Guainerio sosteneva di aver eseguito alcune esperienze sugli uccelli somministrando loro del grano intriso di succo di cicuta senza notare alcun effetto tossico. Non fu dello stesso parere però P.A. Mattioli "... zappando nella vigna un villano lavoratore del signor Giovanni della Torre, ritrovò alcune radici di cicuta molto belle... e credendosi che fossero pastinache se le mangiò la sera cotte insieme con la moglie: dal che successe che svegliandosi la notte e ritrovandosi del tutto balordi, levatisi ansimando senza lume e volendo camminare per casa, si percossero sifone nelle mura la testa, la faccia e gli occhi che la mattina pareano orrendissimi mostri... io più volte ho sensatamente veduto che mangiata e bevuta che si sia la cicuta, offusca tanto la virtù visiva degli occhi e genera così spesse vertigini che non lascia discernere alcuna cosa. Induce dopo questi, singhiozzi, affannamenti, pazzia e frigidità, grande nelle parti esterne del corpo e finalmente, stringendo il fiato nella canna del polmone, se ne muiono i pazienti strango-lati e ispasimati". Fu poi la volta della farmacologia sperimentale del XVII sec., al tempo del farmacologo tedesco Johann Jacob Wepfer, medico del duca di Württemberg, il quale dimostrò, con esperimenti eseguiti su cavie, la tossicità della cicuta. Egli eseguì esperimenti su di un cane, somministrandogli qualche grammo di pianta, e notò,

Marmo dei Musei Capitolini raffigurante la testa di Socrate. Pare che la cicuta fosse stata scelta dal filosofo per darsi la morte; nel 1827 fu isolato dalla pianta l'alcaloide coniina che aprì la strada allo studio dei farmaci ganglioplegici.

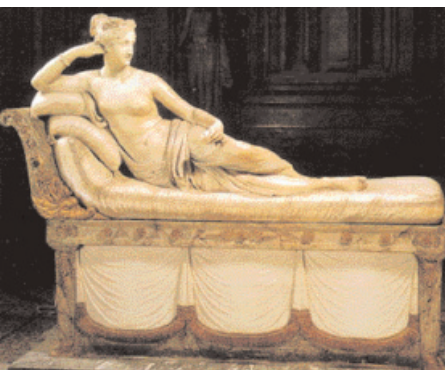


oltre ai normali fenomeni di intossicazione caratterizzata da un'intensa salivazione e vomito, anche delle violente contrazioni tetaniche. Gli stessi esperimenti li eseguì sugli uccelli e sulle rane, notando ancora i medesimi sintomi, e concludendo che la cicuta era un veleno mortale che provocava paralisi generalizzata e progressiva. Il fatto che la cicuta fosse un veleno non escludeva però la sua utilizzazione in terapia come medicamento da assumere a piccole dosi e fu allora che Antonio Störk (1760), dopo aver sperimentato su se stesso la somministrazione giornaliera di g. 1,5 di cicuta senza alcuno spiacevole effetto, pensò di usarla come rimedio per la cura dei tumori, della lebbra e della scrofola. Ben presto la fama della cicuta come medicamento arrivò anche in Italia, dove il medico Tommasini pensò di curare, con lavande a base di questa pianta, Paolina Borghese che era affetta da una fastidiosa infiammazione all'utero. C'era però anche chi sosteneva che questi portentosi effetti della cicuta altro non fossero che invenzioni del barone Störk, persona del resto assai influente presso l'impero e difficile anche da contraddire. La conclusione scientifica di tutte queste supposizioni giunse, come abbiamo visto, nel 1827 con Augusto Ludovico Giesch e poco più tardi con l'identificazione della struttura chimica della coniina: un alcaloide a struttura piridinica. Un farmaco, certamente velenoso, capace di interrompere la trasmissione vegetativa a livello delle sinapsi gangliari e che ridimensionò l'impiego terapeutico di questa pianta. La coniina, che è una base alcaloide volatile a spiccata azione nicotinosimile sul parasimpatico (che viene inizialmente eccitato e poi depresso), ha anche un'azione curarica intensa che si manifesta con progressiva paralisi di tipo

ascendente che inizia dagli arti inferiori fino a raggiungere i muscoli respiratori. L'azione farmacologica della coniina è simile a quella della nicotina, ma con una componente parasimpaticolitica più spiccata che si manifesta con un iniziale eccitamento e poi una forte depressione del sistema neurovegetativo, dovuta ad un'azione sulle sinapsi gangliari simpatiche raffor-

Galenò invece sosteneva che la cicuta era comunemente nota per essere un medicamento particolarmente "frigido" e che, bevuto dagli uomini, provocasse quella specie di pazzia definita dai Greci "conio".

<sup>1</sup> AIAZZI-MANCINI, Trattato di Farmacologia...op.cit., p. 2780.



Nel 1827 August Ludwig Giesch, farmacista di Eisleben, trattando la tintura alcolica di frutti di cicuta con acido solforico, otteneva un alcaloide che egli trovò essere molto velenoso e che definì con il nome di coniina. Si veniva così a scoprire il principio attivo responsabile di uno dei più celebri veleni della storia.

dove veniva usata come medicamento antimalarico ed espettorante, contro i dolori di stomaco, il mal di testa, la stanchezza e l'insonnia.

Ritenendo l'erba dotata di proprietà medicamentose miracolose, Nicot presentò il rimedio - che già aveva preso il nome di "erba dell'ambasciatore" - alla corte di Francia. Subito il tabacco si diffuse per tutta la Francia sotto gli auspici di Caterina dei Medici, prendendo per altro il nome di "erba caterinaria", e venne dispensato sotto forma di polvere annuatoria per guarire il mal di capo e per scacciare gli "umori pituitosi". La droga intanto seguiva la sua via e passava dalla Francia al resto dell'Europa dove cominciava ad essere fumata attraverso delle apposite "canne" proprio nella maniera degli indigeni americani. Si diceva che il fumo guariva le "incordature del collo", risolveva le "enfature", alleviava l'asma, le cefalee e l'emigrania, ma si diceva anche che il suo uso prolungato avrebbe trasformato la corteccia del cervello allo stesso modo delle pipe: che l'avrebbe cioè annerita e rivestita di una crosta fuliginosa. Comunque il tabacco continuava ad essere largamente adoperato in medicina contro le forme morbose più disparate; contro la sifilide si usava fare impacchi di infuso di tabacco, contro l'idropisia e la gotta si faceva riposare il malato su di un pagliericcio di foglie di tabacco, si curavano gli asmatici con lo sciroppo di tabacco, con il suo infuso si riusciva a schiarire la voce ai "musicisti", con il suo impiastro si alleviavano i dolori dei denti e con il suo fumo infine, introdotto nell'intestino a guisa di clistere, si cercava di ottenere un effetto purgativo.

Ci fu chi scrisse interi trattati sul tabacco, come ad esempio Johann Neander che nel 1626 pubblicò un'opera dal titolo Tabacologia dove celebrava le meraviglie di questa droga.

Nel 1828, con la scoperta della nicotina, vennero così chiariti sia gli aspetti terapeutici sia tossicologici di questa importante droga. La nicotina divenne così un tipico farmaco rappresentante di quel complesso meccanismo farmacodinamico noto con il nome di "azione nicotinica": un'azione che si manifesta progressivamente, dapprima con eccitazione del parasimpatico e la sua successiva paralisi, e poi con una quasi temporanea eccitazione del simpatico e successiva paralisi anche di quest'ultimo.

Certamente un veleno dunque che fini di essere adoperato in terapia, ma che servì enormemente ad individuare i fenomeni di intossicazione da fumo intervenute con l'uso voluttuario del tabacco. La nicotina è un alcaloide piridino-piperidinico che è considerato uno stimolante gangliare, ma che in realtà non viene mai usato in terapia.

Analogamente alla pilocarpina la nicotina eccita le estremità dei nervi secretori e dei nervi che si distribuiscono alle fibre lisce muscolari; produce perciò salivazione, sudore, miosi, contrazioni intestinali e delle vescia paralizzando infine i gangli del sistema simpatico come quelli del sistema parasimpatico.

Queste azioni della nicotina sono accompagnate da gravi fenomeni tossici a carico del sistema nervoso centrale e del cuore.

Sotto forma di "tabacco" la droga è invece usata per i suoi effetti stimolanti; la nicotina è presente nelle foglie della droga come sale di acidi organici, dai quali si libera ad opera del calore, per passare poi nel fumo in quantità variabili. Se il fumare il tabacco dunque, in una modica misura, non può considerarsi abitudine seriamente dannosa all'organismo, è certo che il suo uso smodato provoca forme di intossicazione cronica. Si osservano, con manifestazioni più o meno preoccupanti, alterazioni visive,

Caricatura d'epoca che raffigura Jean Nicot mentre illustra a Caterina dei Medici le virtù del tabacco. Nel 1828 fu scoperta la nicotina e vennero così chiariti sia gli aspetti terapeutici sia tossicologici di questa importante droga.



disturbi dell'apparato digerente, diminuzione della memoria, irregolarità del ritmo cardiaco e danni anche irreversibili a carico delle vie respiratorie. L'azione tossica del fumo del tabacco non è infatti solo dovuta alla nicotina, ma in buona parte ad altri componenti del fumo quali la piridina e l'ossido di carbonio.

Quello che storicamente è curioso e interessante è che l'intossicazione da tabacco venne in passato curata con un alcaloide strettamente correlato alla nicotina, sia strutturalmente sia farmacologicamente; la lobelina, scoperta nelle foglie di Lobelia inflata L. dai chimici di Filadelfia Colboun e Reinsch nel 1838.

Vi è infatti una specie di pianta erbacea indigena dell'America settentrionale, anticamente nota come domestico rimedio ad azione emetica, ma ancor più nota presso gli indiani pellerossa per essere fumata come il tabacco.

Indian tobacco è infatti chiamata questa pianta negli Stati Uniti, proprio perché gli indiani usavano essiccare le sue foglie e caricare le loro lunghe pipe per poi fumarle durante le sedute importanti.

Fu William Dampier, viaggiatore del '700, che tornato dall'America del Nord, fece conoscere questa pianta all'Europa dove inizialmente venne apprezzata soprattutto per i suoi pregi ornamentali. Linneo stesso la coltivò a questo scopo nel suo giardino botanico di Upsala.

Lobelina fu il nome dato a questa pianta, forse dallo stesso Linneo, con lo scopo preciso di ricordare il celebre naturalista fiammingo Matthias de l'Obel che fu nel '500 botanico e medico reale ad Anversa e autore di un'opera, molto diffusa in tutta Europa, intitolata Plantarum seu Stirpium Historia. L'uso della lobelina in medicina iniziò alla fine del '700 quando ne venne descritta la sua attività terapeutica nelle farmacopee americane. L'azione terapeutica della lobelina era dovuta in gran parte al suo alcaloide principale, la lobelina,

scoperta - come abbiamo visto - dai due chimici di Filadelfia. Tuttavia, sia Colboun che Reinsch, convinti in un primo momento di aver isolato l'alcaloide allo stato puro, ammisero che avevano ottenuto soltanto un principio impuro; la molecola fu infatti messa a punto solo nel 1915 dal chimico di Monaco Heinrich Wieland.

In realtà le sommità di lobelia contengono una trentina di alcaloidi a nucleo piperidinico tra i quali il più importante, sotto l'aspetto farmacologico, è il gruppo degli alcaloidi della lobelina la cui azione presenta molte analogie con quella della nicotina senza per altro manifestarne gli effetti tossici.

L'azione nicotinica di questo principio attivo si svolge con l'eccitazione e poi la depressione delle stazioni gangliari neurovegetative. Altrettanto avviene sulla muscolatura scheletrica sulla quale, ad alte dosi, la lobelina da luogo ad un'azione curarica.

La lobelina però è anche un energico eccitante della funzione respiratoria e a piccole dosi procura un aumento della frequenza e della profondità degli atti respiratori dovute in parte ad una stimolazione diretta del centro respiratorio ed in parte ad una stimolazione della zona riflessogena del seno carotideo.

La ventilazione polmonare viene facilitata anche da una broncodilatazione dovuta probabilmente a paralisi degli acetori colinergici bronchiali provocata dalla lobelina. Sembra anche che il principio attivo stimoli nello stesso tempo anche i recettori adrenergici provocando una scarica di adrenalina e questo spiegherebbe l'azione ipertensiva che interviene sempre in accompagnamento all'azione respiratoria. In conclusione la lobelina è un buon antidispneico, espettorante e diaforetico, che si adopera spesso nell'asma, nella dispnea e nelle tossi spasmodiche e nervose.

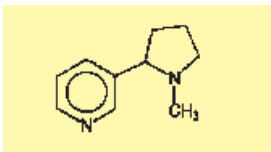
Nel complesso potremmo chiamare questi farmaci appena elencati e largamente usati nel corso della sto-

ria come farmaci dei gangli sinaptici, perché sostanze teoricamente in grado di interrompere la trasmissione nervosa a livello dei gangli, indifferentemente che si tratti del sistema neurovegetativo simpatico o parasimpatico.

Ben presto la fama della cicuta come medicamento arrivò anche in Italia, dove il medico Tommasini pensò di curare, con lavande a base di questa pianta, Paolina Borghese che era affetta da una fastidiosa infiammazione all'utero.

zata da una scarica adrenalinica. A questo c'è da aggiungere anche l'effetto paralizzante delle giunzioni neuro-muscolari dovuto all'intervento dell'azione curariforme. La scoperta della coniina dunque aprì la strada allo studio dei farmaci cosiddetti ganglioplegici: primo fra tutti la nicotina, identificata, proprio nello stesso periodo, nelle foglie di tabacco dai chimici francesi Posselt e Reimann. Il tabacco (Nicotiana tabacum L.), infatti fu una pianta che giunse in Europa tramite un personaggio di nome Jean Nicot, Ambasciatore di Francia presso il re del Portogallo, che, nel 1560, ebbe in dono le foglie di questa pianta da un navigatore fiammingo di ritorno dalla Florida. La pianta si chiamava così perché cresceva abbondante nell'isola di Tobaco in Messico,

La coniina, che è una base alcaloide volatile a spiccata azione nicotiniforme sul parasimpatico (che viene inizialmente eccitata e poi depressa), ha anche un'azione curarica intensa che si manifesta con progressiva paralisi di tipo ascendente che inizia dagli arti inferiori fino a raggiungere i muscoli respiratori



<sup>2</sup> W. DAMPIER, A new voyage around the world, Amsterdam 1701.  
<sup>3</sup> G. RUSPINI, Manuale eclettico dei Rimedi Nuovi, Bergamo, 1852, pg. 495.  
<sup>4</sup> BENIGNI-CAPRA-CATTORINI, Piante medicinali... op.cit. p.872.