I PRESIDI FARMACOTERAPICI NEI SECOLI
EVOLUZIONE STORICA

CARAMIA G.

Primario Emerito di Pediatria e Neonatologia
Azienda Ospedaliera Materno-Infantile "G: Salesi" - Ancona

Giuseppe Caramia
Via Enrico Toti n° 1, ANCONA
Tel.: 071.36938 - 335-6166470

Relazione al:
X Incontro Nazionale "Insieme per Crescere"
Grado 26-27-28 Ottobre 2005

Introduzione

Da quando l'uomo è comparso sulla terra, o se si vuole da quando è stato cacciato dal Paradiso Terrestre, le malattie lo hanno insidiato e perseguitato e la ricerca di rimedi contro di loro è stata uno degli interessi primordiali e più incalzanti. Oggi, a distanza di molti millenni è possibile desumere quali fossero le pratiche mediche e terapeutiche della preistoria attraverso lo studio di graffiti, raffiguranti le varie procedure terapeutiche, e gli studi di paleopatologia, cioè di crani, scheletri e mummie sui quali sono rimasti i segni di interventi terapeutici.

Le pratiche terapeutiche, nella storia della medicina, prendono così avvio, nella solitudine dei primi ripari e delle primitive capanne, dapprima da semplici riti, poi da pratiche propiziatorie, poi, nella miseria dei villaggi, dall'empirismo degli stregoni, poi dei maghi e guaritori e quindi, con il progresso nei templi affollati di malati, dalle pratiche dei sacerdoti. Tutti accomunati da un unico nobile fine: il sollievo del malato alla luce delle conoscenze dei tempi.

Vi sono fondati motivi per ritenere che l'Uomo primitivo si oppose al male con mezzi estremamente semplici ed istintivi. Sedava l'arsura della febbre bevendo o bagnandosi nell'acqua fredda dei fiumi, lambiva le ferite con la propria saliva e coprendole poi con delle foglie, metteva a riposo gli arti feriti o malati, estraeva dalle sue carni spine e corpi estranei, beveva l'acqua o l'infuso o i decotti di radici, piante, foglie, si disimpegnava in qualche modo dinanzi al parto: praticava quella che alcuni storici chiamano la "medicina istintiva" (Fig. 1-2).

Fig. 1 - Assistenza al parto (India I° millennio a.C.)

La medicina dei primitivi, preistorica e protostorica, con i suoi presidi terapeutici è lentamente evoluta nell'empirismo e i primi medicinali utilizzati sono stati in ogni cultura i prodotti della natura. La ricerca delle proprietà terapeutiche di vegetali, minerali e derivati animali si è sviluppata si può dire di pari passo con la ricerca del cibo e con l'evoluzione di tutta la medicina.

Giambattista Vico (1668-1744) sosteneva che i nostri lontani progenitori possedevano "tutti vastissime fantasie e fortissimi sensi". Così eventi, per loro misteriosi, come la luce, il buio, il fuoco, la pioggia, il dolore, la malattia e la morte non hanno tardato ad accendere nella loro mente il concetto di soprannaturale e di divino.

Fig. 2 - Dea partoriente (I millennio a. C.) cultura Mesopotania/Assiro-Babilonese

Per tale motivo fin dagli albori delle prime civiltà, ma anche nell'antica Babilonia ed in Egitto, l'insorgere di ogni condizione patologica improvvisa ed inspiegabile, è stata attribuita all'influenza di demoni maligni responsabili di tali eventi. Questi mali potevano essere evitati mediante pratiche terapeutiche diverse, come la danza, la musica, la stregoneria, la magia, l'uso di talismani e portafortuna che servivano ad ingraziarsi le varie divinità e prevenire gli eventi patologici: una specie di profilassi. Se però il demone riusciva a penetrare nel corpo nonostante tali precauzioni, si cercava di rendere il corpo inospitale per il demone, percuotendo, torturando e tenendo a digiuno il paziente o cercando di far espellere il demone con emetici purghe, diuretici, lassativi e clisteri, che provocavano vomito e diarrea violenti, o, in epoche più recenti, ricorrendo persino alla trapanazione del cranio rimedio questo usato anche contro i disturbi mentali, l'epilessia e la cefalea. Le sostanze usate erano di solito estratti di piante le cui proprietà medicinali sono state via via scoperte nei secoli più recenti.
La medicina preistorica fino a quella egizia, si è basata pertanto su tradizioni e riti magici. All'interno della medicina egizia invece si incominciano a distinguere due diversi filoni: quello magico-religioso, e quello empirico-razionale, basato sull'esperienza e l'osservazione. In tempi più recenti, anche i Greci chiamano in causa gli dei dell'Olimpo che, per mera fatalità, o per una punizione a regole morali o religiose infrante o per vendette divine, inviano gli "strali" sotto forma di malattie alle quali si può opporre solo le preghiere e la rassegnazione.
Ippocrate (460-377 a. C.), padre della medicina scientifica dell'occidente, con la sua scuola e i sofisti greci ha però introdotto il concetto che le malattie sono dovute non ad influssi malefici o a punizioni ma ad una alterazione dell'equilibrio organico del corpo. Un tale concetto è stato subito avversato, ha generato notevoli contrasti, tanto da essere la causa della morte di Socrate, e, per moltissimi secoli, è

stato rimosso. E' così rimasta valida l'idea della necessità dapprima di espellere dall'organismo il demone responsabile della malattia, poi di espellere quella che è stata chiamata "materia peccans" e quindi della depurazione dell'organismo, tradizione che si è protratta quasi fino ai nostri giorni.

La farmacoterapia Cinese

Per quello che oggi ci è dato sapere, una delle tradizioni più antiche e più elaborate in tema di terapie farmacologiche naturali è sicuramente quella nata nel contesto della medicina tradizionale cinese sviluppatasi nel corso di almeno otto millenni (Fig. 3-4).

Fig. 3 - Una donna allatta il nonno prima dei suoi bambini:
principio confuciano della pietà filiale

Viene riferito che il mitico Imperatore Rosso Shen Nung, vissuto fra il 2838 e il 2698 a.C., approfittando del suo spirito di osservazione e del desiderio di dare ai propri sudditi le conoscenze per vivere in salute, arrivò ad assaggiare, in un sol giorno, fino a settanta tipi di erbe velenose e prodotti della natura classificando ogni cibo ed ogni rimedio in base alle reazioni che provocava nel suo corpo. Così la farmacologia tradizionale cinese dopo le sue origini è passata attraverso un procedimento estremamente empirico quale l'assaggio di diverse possibili fonti di cibo, primo esempio di sperimentazione clinica. Un tale studio avrà certamente coinvolto molte altre persone prima dell'imperatore, e, nel corso degli secoli, ha messo in evidenza gli effetti terapeutici della radice di china, del rabarbaro, della canfora, dell'efedra, il cui principio attivo, l'efedrina, fu isolato nel 1800, delle alghe ricche di iodio o della tiroide di pecora pestata contro il gozzo e l'ipotiroidismo, del salice, per il suo contenuto di acido salicilico contro il reumatismo, i fiori di gelso per il contenuto di sostanze anti ipertensive, l'oppio per calmare i dolori, il solfato di magnesio come purgante, il ferro o il fegato o il sangue di maiale contro l'anemia. Importanti anche l'aconito, lo zolfo, l'arsenico ed altri ancora.
Sempre all'Imperatore Rosso Shen Nung viene attribuito il merito dell'iniziazione o comunque dell'approfondimento, in maniera più razionale, dell'agopuntura.
Ma lo spirito di osservazione e la passione per la classificazione e la categorizzazione, tipico dei Cinesi, ha dato luogo, nel corso di lunghi secoli, alla raccolta ed elaborazione di una quantità enorme di informazioni che, accanto allo svilupparsi del pensiero scientifico e clinico della medicina cinese, ha dato origine ad un corpus estremamente elaborato e sofisticato di prescrizioni terapeutiche per tutte le malattie conosciute con la messa a punto di nuovi presidi quali il massaggio, la coppettazione (metodo per trattare le congestioni, in cui il sangue viene attirato sulla superficie della pelle tramite

l'applicazione cutanea di una coppa in cui viene creato il vuoto) e la maxobustione che consiste nell'applicare sulla parte malata un ago sulla cui testa viene fatto bruciare un batuffolo di ovatta o di foglie di artemisia vulgaris o di assenzio cinese inzuppate in olio. Si formano delle vescichette per la cauterizzazione della pelle ma l'effetto curativo veniva riferito infallibile.

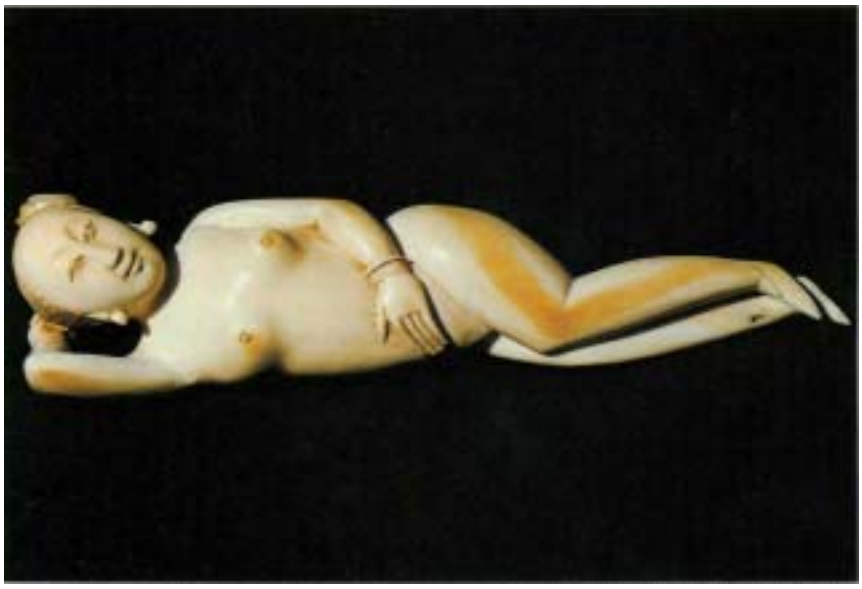


Fig. 4 – Statuetta cinese per indicare la sede del dolore e della probabile patologia

Lo studio e l'elaborazione dell'enorme mole di conoscenze, contenente un'accurata descrizione e classificazione di 365 rimedi prevalentemente vegetali e in piccola misura minerali ed animali, è stata riportata nel primo trattato conosciuto sulla terapia farmacologica il "Libro delle Erbe" costituito da tre ponderosi volumi e scritto dal leggendario Imperatore Rosso Shen Nung. Nei secoli successivi vanno ricordati tre grandi medici cinesi: Ts'ang Kung soprannominato l'Ippocrate della Cina e autore di storie cliniche dettagliate con le varie possibilità terapeutiche, Chang Chung Ching autore del trattato in 16 volumi "Saggio sulla Tifoide", e Hua T'o il chirurgo più famoso della storia cinese che usava come anestetico una polvere (Cannabis indica??) sciolta nel vino ed anche Rhododendron sinense, Gelsemium ed Aconitus che come è oggi noto, contengono atropina, giusquiano e aconitina ed altri principi dotati di attività anestetica.
Il Grande Erbario dell'Imperatore Rosso è rimasto nei secoli un punto di riferimento essenziale: una ristampa è stata fatta da Shen Nung Bencao Jing, nel I° secolo a.C. e un'altra, ampliata a ben sette volumi con 730 rimedi, è stata successivamente ristampata nel 502 d. C.
Le proibizioni religiose della dissezione non hanno permesso una adeguata evoluzione delle conoscenze sull'anatomia e quindi delle terapie chirurgiche rispetto allo sviluppo della terapia medica del tempo.
Il culmine della ricerca e della classificazione dei rimedi può essere riconosciuto nell'opera del medico Li Shizhen, studioso del XVI° secolo, che nel suo Bencao Gangmu descrive 1892 sostanze e 11.000 prescrizion. L'approfondimento della materia è poi proseguito sino ai giorni nostri e si avvale oggi delle tecniche più moderne di ricerca sperimentale e clinica.

La farmacoterapia Indiana

Anche per gli indiani l'empirismo è stato alla base della evoluzione della farmacoterapia, che, a causa della mancata consuetudine di documentare gli eventi, per moltissimi secoli fu tramandata per via orale, con la perdita di importanti notizie storiche e terapeutiche. I primi libri risalgono infatti solo al 1500 a.C. e sono i "Veda" o "Libri del Sapere" e gli "Ayurveda" o "Libri della Salute" dove viene descritto anche come nacque Dhavantari che potremmo definire l'Esculapio indiano. La storia della medicina e della farmacologia indiana si estrinseca in tre periodi, quello "vedico", quello

“brahmanico” e quello “mongolico”: i Brahmani discendenti del dio Brahma erano i depositari della scienza e quindi anche del sapere medico. Charada, Susruta, e Vagbhata sono stati i medici più famosi del tempo. Charada esperto nelle terapie vegetali, nell’uso della Rauwolfia serpentina per la sua azione sedativa e ipotensiva, dalla quale nel 1952 è stata estratta la reserpina, e nell’esame delle urine tanto da individuare il soggetto diabetico dall’urina dolce come il “miele”, da cui deriva il termine “diabete mellito”. Sushruta, il più famoso dei tre, autore del trattato di medicina e chirurgia Sushruta Samhita, descrive l’uso di 760 piante medicinali fra le quali la canapa indiana (Cannabis sativa indica) e il giusquiamo (Hyoscyamus niger) per indurre anestesia, l’oppio, la cassia, l’aconite, il solanum, l’acacia, lo zenzero, il borace, il carbonato di sodio, ecc.. Vengono anche riportati filtri amorosi, afrodisiaci, antidoti specifici e terapie molto efficaci per i morsi dei serpenti velenosi ed interventi chirurgici fra i quali interessanti quelli sulla ricostruzione del naso. Questo intervento era alquanto frequente perché alle mogli adultere veniva tagliato il naso che però poi potevano farselo ricostruire con trapianti o innesti di un lembo di pelle della fronte o della guancia: avevano infatti capito che tessuti di altri individui non attecchivano. Gli indiani possono pertanto essere considerati gli antesignani della chirurgia plastica-ricostruttiva.
Vagbhata è l’autore del libro Astranga Samgraha, ampia trattazione di anatomia, chirurgia, ostetricia e di terapie consistenti in emetici, astringenti, clisteri, colliri ecc.
Con la diffusione del buddhismo lo studio dell'anatomia è stato proibito, e con la conquista musulmana la medicina in India è andata incontro ad un progressivo declino.

La farmacoterapia della Mesopotania e Assiro-Babilonese

Mentre evolvevano le conoscenze nella cultura cinese ed indiana, ad occidente, sempre sovrastata dalle divinità e dai demoni e in parte dall’empirismo, nella terra situata fra i biblici fiumi Tigri ed Eufrate dove è stata inventata la ruota, è evoluta fra il V e il I° millennio a. C. la cultura medica della Mesopotania ed in particolare quella assiro babilonese. Queste sono arrivate a disporre di 250 medicamenti vegetali e 120 minerali. Fra i medicamenti figuravano alloro, aloe, anice, olio di ricino, olivo, papavero, cannabis nella depressione psichica e nelle nevralgie, l’atropa belladonna che nei millenni successivi troverà larga diffusione nel resto del mondo, la liquirizia contro i dolori di stomaco, lo zolfo contro la scabbia. Lo stesso “caduceo”, noto simbolo di Mercurio e oggi dei Farmacisti, era a quel tempo portato dal dio Ningischdiza, figlio del dio Nisazu “signore” dei Medici. Secondo una loro leggenda, il serpente attorcigliato al bastone aveva mangiato la pianta del vivere eterno perdendo la sua pelle e riacquistando l’aspetto giovanile: era quindi simbolo di rigenerazione e guarigione e per questo motivo nei tempi moderni è diventato il simbolo dei farmacisti.
A causa del sistema teocratico assiro-babilonese in Mesopotamia, la medicina non ha potuto staccarsi dall'influenza della demonologia e delle pratiche magiche. La medicina pertanto è stata monopolio di una casta di sacerdoti e quindi sovrastata dalle divinità e dai demoni che si avventavano sugli uomini per spargere lutti e desolazione. Vi erano demoni specializzati per le patologie collettive, peste, colera, vaiolo, tifo ecc., e demoni per i singoli individui o per specialità come il capo, il petto, l’addome, le mani ecc.
C’era anche il dio Abartu, deputato ad uccidere il feto nel grembo materno, dal quale sembra sia derivato il termine aborto. Alla medicina assiro-babilonese spetta però il merito di aver affermato per prima, il concetto di responsabilità civile e penale dei medici con gravissime pene per chi sbagliava o non otteneva il risultato ottenuto, pene che erano minori se l’indesiderato o mancato effetto terapeutico accadeva ad uno schiavo. Tariffa degli onorari, risarcimenti e pene, in caso di insuccesso, erano codificate e scritte dettagliatamente su delle steli una delle quali è conservata al Louvre a Parigi.

La farmacoterapia Egiziana

Contemporaneamente all’evoluzione culturale nella Mesopotania, in Egitto si è progressivamente affermata, la cultura medica, basata sull’empirismo e sulla pratica, assumendo tale prestigio ed importanza che i medici venivano consultati dai potenti vicini e/o inviati, sempre con l’autorizzazione

del Faraone, in Anatolia, Asia Minore, Numidia, Persia. Persino gli imperatori Tiberio, Nerone e Traiano ebbero dei medici egiziani addetti alla loro persona.
Come in nessuna civiltà i medici egiziani, che imparavano l'arte nelle "Case della Vita", erano altamente specializzati per i vari apparati, primo vero esempio di specializzazioni nella medicina. Venivano pagati dallo stato, l'assistenza sanitaria era completamente gratuita e anche le donne potevano esercitare la professione medica.
In generale però le comuni malattie degli occhi, della cute e degli organi direttamente accessibili erano solitamente curate dai medici con il metodo empirico-razionale, mentre i disturbi di altre parti del corpo venivano curati da stregoni con magie e incantesimi. Compito della medicina era quello di "liberare l'infermo dal demonio" con rimedi che erano stati rivelati dagli dei e codificati da Toth nei libri segreti custoditi nelle scuole mediche, le "Case della Vita". Toth che conosceva sia il sistema per provocare che per scongiurare le malattie inventò un particolare sortilegio per recare danno ancor oggi noto con il nome di "fattura".
Molte delle notizie sulle medicine e le varie terapie degli egizi derivano dai papiri e fra questi va ricordato un papiro, lungo 20 metri e largo 20 centimetri, che Gorge Ebers, uno egittologo tedesco dell'Università di Lipsia, acquistò da un arabo in Egitto. Il papiro, poi denominato "Papiro di Ebers" redatto molto verosimilmente sotto la XVIII Dinastia intorno al 1500 a.C., molto ricco di notizie, riporta le conoscenze mediche e terapeutiche raccolte nei secoli precedenti, molto verosimilmente dall'inizio della civiltà egizia, intorno al 3500 a. C.
Da questo scritto emerge l'importanza data all'igiene personale delle mani, denti, capelli, unghie, vestiti e, fra tutti gli organi, al cervello, termine che compare per la prima volta nella lingua dell'uomo, e al cuore che anche nell'imbalsamazione non veniva mai asportato dal corpo perché la sua distruzione avrebbe determinato la morte definitiva nell'al di là.
In un antico papiro egiziano è infatti scritto che "il cuore di un uomo è il suo Dio " in quanto è testimone del bene e del male fatto nella vita perchè a quel tempo gli egiziani credevano che nel cuore gravava ogni colpa ed era considerato sede della coscienza. Per tale motivo era l'unico viscere del morto che veniva lasciato nella mummia e il defunto, per salvarsi e passare nel regno di Osiride, figlio del dio della terra e della dea del cielo, avrebbe dovuto presentarsi alla dea della giustizia Maat che avrebbe posto il suo cuore sul piatto di una bilancia mentre sull'altro era posta una piuma: sarebbe passato nel mondo di Osiride, re e patrono dei morti, solo se il suo peso, testimone del bene e del male commesso, fosse stato minore di quello di una piuma.
Secondo gli antichi egizi, l'importanza del cuore, come espressione dello spirito, della carità, dell'affetto, del sentimento e della coscienza, risaliva ai tempi più antichi e, unico superstite immortale dell'essere, si faceva carico della volontà di amore per il singolo e per la collettività: era il centro della vita dell'uomo, non doveva mai essere sopraffatto dall'intelletto e sottratto al corpo.
Le credenze del tempo imputavano le malattie e la vecchiaia ad influenze esterne che, penetrate nel corpo attraverso gli orifizi naturali, inquinavano e corrompevano gli umori che scorrevano liberamente nei vasi. Per combattere tali flussi negativi la conclusione più logica è stata quella di sottoporre il paziente a purghe, clisteri, emetici, applicazione di sanguisughe, presidi tutti volti a fare "uscire gli influssi negativi" e guarire la malattia. Per altre malattie venivano chiamati in causa i vermi e in tali casi i medicamenti usati erano a base di incenso, cera e grasso.
Il papiro di Ebers cita circa 900 farmaci molti dei quali provenienti dalla Cina come il cinnammono, o lo zafferano da Creta. Tanti farmaci sono usati anche oggi quali la trementina, la senna, l'olio di ricino, il timo, l'elleboro, il tamerice, il giusquiamo pianta molto velenosa e utilizzata in piccole dosi come anestetico e nei millenni successivi fino al Medio Evo, in base alle dosi, come antidolorifico, narcotico e persino allucinogeno in quanto contiene scopolamina. Molto usato anche l'acido tannico, derivato principalmente dalla noce di galla, considerato utile nel trattamento delle ustioni, lo stramonio, che contiene josciamina e atropina, il rafano, che nel 1948 è stato osservato contenere un potere antibiotico contro numerosi cocchi e coli, aglio e cipolle che per il loro contenuto rispettivamente di allucina e allistatina, hanno ugualmente azione antibiotica. A tale proposito va

ricordato che rafano, cipolle ed aglio erano dati in abbondanza ai lavoratori delle piramidi che vivevano in una condizione di stress e promiscuità per preservarli dalle infezioni e dalle parassitosi.
Dal libro intitolato “Sulla trasformazione di un anziano in giovane” emerge che anche la geriatria era sviluppata. Una ricetta a base di baccelli di fieno senza semi mescolati con baccelli tritati, messi a cuocere, essiccati al sole e poi di nuovo cotti fino a quando compaiono macchie oleose in superficie, era indicata come unguento per “eliminare calvizie, macchie cutanee, arrossamenti e rughe dovute all’età”.
Il nostro vanto di aver inventato la contraccezione oggi impallidisce in quanto gli egizi la praticavano correntemente e con successo. Infatti come anticoncezionale venivano consigliati vari metodi e fra questi una miscela di succo d’arancio, coloquintide e datteri frantumati in miele dove impregnare un tampone da collocare poi in vagina. Anche questa non è pura fantasia perché oggi si sa che in tali prodotti sono contenute sostanze con potere spermicida. Per la diagnosi prenatale del sesso del nascituro usavano bagnare con le urine due sacchetti, uno di orzo e uno di grano: nel caso di un neonato maschio si otteneva una più rapida crescita del grano mentre nel caso di una femmina cresceva prima quello dell’orzo, fenomeno che ha trovato conferma nel 1933 all’Istituto di Farmacologia dell’Università di Wurzburg in Germania.
Per il parto esistevano le “sedie da parto” e la donna veniva a sua volta assistita da due donne: una si poneva alle sue spalle per farla appoggiare e una di fronte (ob sto = sto davanti donde il latino obstetrix) che agevolava con le mani la nascita del bambino (Fig. 5).

Fig. 5 – Assistenza al Parto - Le Obstetrix (Ob sto: termine di derivazione latina: sto davanti)

Per calmare le grida dei bambini veniva usato il papavero che era utilizzato anche negli ascessi e nelle piaghe infette, in tutte le malattie infettive pediatriche mentre per lenire la tosse venivano usati i semi di coriandolo (Coriandrum sativum) disciolti nel latte. Erano anche ben note alcune patologie come la poliomielite (Fig. 6).
Fra tutte le pratiche terapeutiche mediche il clistere è stata quella più usata e ispirata da un uccello sacro dell’Egitto. A tale proposito, un aneddoto di Plinio il Vecchio (23-79 d.C.), riportato nella sua “Historia naturalis”, attribuisce l’invenzione del clistere alla cicogna nera dal becco arcuato chiamata Ibis, che, quando costipata, si reca al mare, si riempie il becco d’acqua per iniettarselo quindi nell’intestino e ripulirlo (Fig.7). L’uomo pertanto con l’uso del clistere avrebbe imitato l’Ibis e, secondo il pensiero di quel tempo, la stessa natura sarebbe stata “maestra”, fin dai tempi più antichi, per i popoli primitivi. In seguito a ciò nell’antico Egitto l’evacuazione forzata con clistere, sempre nell’idea di purificare l’organismo dagli influssi malefici penetrati dall’esterno, era parte costituente di un cerimoniale igienico-sanitario ed Erodoto di Alicarnasso (484-423 a.C.) narra che il Faraone aveva

fra i suoi medici uno con il titolo onorifico di “Custode dell’ano” delegato a tale mansione e a somministrare periodicamente (ogni mese per tre giorni consecutivi) dei lassativi.

Fig. 6 – Atrofia dell'arto inferiore destro: probabile esito di Poliomielite

Inoltre la composizione del liquido da somministrare variava contenendo erbe o sostanze di vario genere in base alle esigenze di ammorbidire le feci, di disperdere venti o flatulenze, curare la dissenteria e di far uscire dall’organismo gli “umori negativi”.

Fig. 7 – L'ibis, uccello sacro per gli egizi, avrebbe ispirato la pratica del clistere

Venivano quindi impiegati clisteri con camomilla, seme di papavero o stramonio ecc.
Per i suddetti motivi pertanto, fin dai secoli più antichi, l'uso del clistere si è affermato ed è stato tramandato non solo per il suo effetto meccanico, e come effetto curativo per lenire i dolori o per curare la diarrea ma soprattutto per espellere gli “influssi malefici”. Con il declino dello cultura egiziana l’uso delle purghe e dei clisteri per purificare l’organismo, fare “uscire” gli influssi negativi”, ripristinare gli umori e, con l’esorcizzazione della “materia peccans”, guarire la malattia, si è protratta per tutta la civiltà latina, il Medio Evo ed anche successivamente nei secoli tanto che il gracile re francese Luigi XIII (1601-1643), per tenere puro il suo sangue, ha dovuto sopportare, nel corso dell’ultimo anno di vita, 47 salassi, 215 purghe e 212 clisteri.
Luigi XIV, il mitico ”Re Sole” (1638-1715), ha dato l’esempio, poi divenuto una moda nella sua corte e quindi nel mondo intero, dell’uso del clistere come parte integrante dell’igiene quotidiana: per lui il clistere quotidiano era naturale così come oggi per noi è lavarsi i denti, abitudine igienica invece che in Francia a quel tempo nessuno seguiva. Il principio di liberare l'intestino (e non solo) dalle sostanze tossiche-infiammatorie più o meno ipotetiche mediante l'uso di clisteri o purganti ha resistito nel corso dei tempi fino a epoche molto recenti. Era infatti famoso l’olio di ricino o il sale inglese o la magnesia somministrati al cambiamento di stagione o, come prima terapia, per qualsiasi malanno come ancora ricordano in particolare quanti hanno prestato il servizio militare fino all’ultimo conflitto mondiale 1940-1945.
Importante nella grande civiltà egizia, che potremmo collocare fra il 3500 a.C. e la morte di Cleopatra (69-30 a.C.) per amore di Antonio governatore delle province romane d’Oriente, nel 30 a.C., è stata anche la chirurgia e l’abilità dei chirurghi nel trattare le fratture, gli ascessi, i tumori, la riduzione della lussazione della mascella e nell’eseguire amputazioni.
Il più importante medico egizio, il cui nome è giunto fino a noi, è Imhotep, vissuto intorno al 2725 a.C., famoso anche come costruttore di piramidi e come astrologo, che dopo la sua morte è stato venerato come un dio (Fig. 8).

Fig. 8 – Imhotep, medico egiziano divenuto poi dio della Medicina

Particolari preparati, oggi ancora ignoti, e dei quali anche a quel tempo era tenuta segreta la composizione, erano usati per imbalsamare i corpi dei defunti, le famose mummie ancora perfettamente conservate. Tale prassi veniva eseguita nella "Casa della morte" e ad essa erano deputati degli specialisti, una vera e propria casta, che in pratica vivevano sempre al loro interno.
Sebbene gli egizi praticassero l'imbalsamazione, la loro conoscenza dell'anatomia, era modesta per cui anche la chirurgia era limitata. Una pratica di antica tradizione largamente applicata è stata la trapanazione del cranio per fare uscire gli influssi malefici e così curare cefalee e disturbi mentali.

La farmacoterapia Greca

Con il miglioramento e l'estensione degli scambi commerciali e dei mezzi di comunicazione, oltre che nell'Egitto, è progredita nell'Ellade, attuale Grecia, una nuova e splendida cultura, raccogliendo precedenti esperienze delle civiltà cinese, indiana, assiro-babilonese, ed anche egiziana. Le notizie più antiche a proposito della medicina greca ci derivano dai poemi omerici che parlano della guerra di Troia iniziata intorno al 1193 a. C., di Asclepio (che ancora non era assurto a dio) e dei suoi figli Podalirio e Macaone che militavano rispettivamente come medico e chirurgo nelle file degli Achei. Dopo la sua morte è stato diffusamente venerato e così, nei secoli successivi, è nata la leggenda che era figlio di Apollo e della Ninfa Coronide, uccisa prima del parto da Apollo in quanto infedele e nato da parto cesareo, il primo cesareo, e quindi allevato da Chitone, fondatore della chirurgia greca, trasformato poi in centauro ed assunto in cielo come costellazione del sagittario (Fig. 9). Asclepio e le sue figlie Panacea, che conoscendo tutti i rimedi guariva tutte le malattie, ed Igea, che era preposta alla sanità pubblica, era medico tanto abile da far resuscitare i morti.
La leggenda narra inoltre che Asclepio, considerato maestro nell'arte medica, essendosi fatto pagare per resuscitare un certo Ippolito, è stato colmato di sdegno da Giove e quindi fulminato.

Fig. 8 – Apollo estrae il figlio Asclepio dalla ninfa infedele Coronide da lui uccisa. Primo cesareo in donna morta

Nonostante questo il suo culto si è diffuso in tutta l'Ellade e sono stati innalzati in poco tempo oltre 200 templi. Fin dagli albori quindi anche i greci hanno fatto ricorso agli dei per spiegare ciò che non era noto e l'insorgere di pestilenze e malattie anche se non veniva fatto molto ricorso alla magia e ai sacerdoti.
Con il passare degli anni, nella cultura greca i medici hanno assunto un notevole prestigio professionale, potevano richiedere l'autorizzazione ad aprire un proprio ambulatorio dove potevano farsi aiutare da un "Rizotomo", cioè un tagliatore di radici che preparava le medicine e/o da "Erboristi". E' diventata inoltre reale la distinzione fra medico e chirurgo e Democede (VI sec. a. C.) è stato il chirurgo più famoso dell'epoca ippocratica. "Rizotomi", ed "Erboristi" diventeranno poi

“Farmacopoli cioè capaci di preparare altri medicamenti e con le “levatrici”, capaci di sopire i dolori, di condurre a termine parti difficili ma anche “di riconoscere qual donna e qual uomo debbano unirsi per generare figli meglio dotati” abilità di cui andavano molto fiere. Rizotomi e levatrici sono così diventati i primi collaboratori del medico.
Una svolta importante e determinante per la scienza e la cultura di tutti i secoli successivi, si è avuta fra il VII e il VI secolo a.C. con la nascita della Filosofia e i primi filosofi della natura, i “presocratici”, e con i cultori della Scienza, di cui Pitagora (571-497 a. C.), Alcmeone (VI sec. a.C.) di Crotone, Empedocle (V sec. a.C.) di Agrigento ed altri sono stati importanti esponenti. Questi, insoddisfatti dei miti e delle superstizioni del tempo, ampiamente riportate da Omero (VIII sec. a.C.), Esiodo (VIII sec. a.C.) e tanti altri, hanno cercato di dare una spiegazione razionale ai fenomeni della natura. Sulla scia del loro razionalismo, che anteponeva la ragione al mito, Ippocrate di Cos (460-377 a. C.), padre della moderna medicina occidentale, e i medici della sua Scuola, hanno separato la medicina dalla superstizione e dalla filosofia e introdotto l’alternativa razionale alla tradizionale medicina magico-religiosa: cioè il concetto rivoluzionario che le malattie sono eventi naturali provocati da un’alterazione dell’equilibrio organico del corpo che normalmente sussiste tra i quattro elementi o umori fondamentali “fuoco, aria, acqua e terra” e non opera della volontà divina e tanto meno una punizione a regole morali o religiose infrante, teoria quest’ultima introdotta per la pima volta in grecia, dai moralisti Esiodo (VIII° sec. a. C.), Solone (640-560 sec. a. C.) ed Erodoto (484-423 sec. a. C.). Le malattie e il dolore erano attribuiti allo squilibrio di questi umori.
Molto probabilmente il Corpus Hippocraticum, antologia di scritti dove non si prevede l'utilizzo a scopo terapeutico di pratiche magiche, è stato scritto in collaborazione con gli allievi di Ippocrate.
E’ sorta così la contrapposizione fra le due concezione e, quando il concetto magico religioso della medicina, con l’intervento divino nell’eziologia delle malattie, è stato avversato, numerose sono state, per molti secoli, le vittime illustri. Questo si è verificato fin dall’inizio dell’illuminismo greco, per il grande filosofo Anassagora (499-428 a.C.), per Protagora (481-410 a. C.) ed Euripide (480-406 a.C.) che sono dovuti fuggiti in esilio, in quanto accusati del reato mortale di aver dubitato del soprannaturale nell’origine delle malattie, e condannati a morte o all’esilio a vita per empietà mentre Socrate (469-399 sec. a. C.) ha preferito non fuggire, per la sua integrità morale del rispetto dello stato e della legge, e darsi la morte bevendo la cicuta.
Il razionalismo di Ippocrate, considerato il primo medico laico che ha trasformato la medicina da empirica e magico-religiosa a razionale, è purtroppo fallito ma i sacerdoti si sono, sia pur lentamente, emancipati sempre più dalla terapia puramente rituale e scuole mediche ippocratiche sono nate a Crotone, Cirene, Rodi, Cnido, Cos ecc.
Verso la fine del V secolo a.C. è stato scritto, sembra a Cos isola del Dodecannesimo e luogo natale di Ippocrate, il famoso giuramento di Ippocrate che rimane anche oggi valido ed attuale e rappresenta un’alta espressione di etica professionale (Fig. 10).
Le terapie ippocratiche consistevano di quattro elementi fondamentali:
- sostenere le forze del malato per favorire l’opera della Natura verso la guarigione;
- favorire l’espulsione, con opportuni medicamenti, degli umori peccanti (materia peccans), facilitandone la “cozione” (cioè la loro coagulazione e arrestando l’aggravamento);
- favorire le vie più opportune a tale espulsione;
- assicurare con i medicamenti evacuanti l’espurgazione di questi umori “concotti”.
Esistevano inoltre due criteri di cura: “similia similibus” cioè indurre sintomi simili a quelli sofferti dal paziente come ad esempio curare il colera, il vomito e la diarrea con il vetrano pianta che provoca appunto tale sintomatologia e “contraria contrariis” cioè somministrare sostanze che contrastano i sintomi come astringenti per la diarrea, rinfrescanti per la febbre ecc.
I medicamenti conosciuti dagli ippocratici erano:
Purganti leggeri: latte, decotto di cavoli e di melone;
Purganti drastici: seme di lino e issopo;
Diuretici: sedano, prezzemolo e asparago;
Narcotici: coriandolo, mandragola, belladonna, giusquiamo;

Astringenti: radice di melograno, corteccia di quercia;
Caustici: elaterio, radici di arum, euforbia;
Mucillaginosi: lino, malva, verbasco, asfodelo.
Importante era anche la dieta leggera come la Tisana di Ippocrate, decotto di orzo, preparato con particolari accorgimenti, e l'Idromele, miscuglio di miele ed acqua, che con il latte di donna o d'asina veniva dato ad esempio ai tubercolotici.

IL GIURAMENTO DI IPPOCRATE

Giuro per Apollo medico e Asclepio e Igea e Panacea e per gli dei tutti e per tutte le dee, chiamandoli a testimoni, che eseguirò, secondo le forze e il mio giudizio, questo giuramento e questo impegno scritto: di stimare il mio maestro di quest'arte come mio padre e di vivere insieme a lui e di soccorrerlo se ha bisogno e che considererò i suoi figli come fratelli e insegnerò loro quest'arte se essi desiderano apprenderla; di rendere partecipi dei precetti e degli insegnamenti orali e di ogni altra dottrina i miei figli ed i figli del mio maestro e gli allievi legati da un contratto e vincolati dal giuramento del medico, ma nessun altro.

Regolerò il tenore di vita per il bene dei malati secondo le mie forze ed il mio giudizio; mi asterrò dal recare danno ed offesa.

Non somministrerò ad alcuno, neppure se richiesto, un farmaco mortale, né suggerirò un tale consiglio; similmente a nessuna donna io darò un medicinale abortivo.

Con innocenza e purezza io custodirò la mia vita e la mia arte. Non opererò coloro che soffrono del male della pietra, ma mi rivolgerò a coloro che sono esperti di tale attività.

In qualsiasi casa andrò, io vi entrerò per il sollievo dei malati e mi asterrò da ogni offesa e danno volontario, e, fra l'altro, da ogni azione corruttrice sul corpo delle donne e degli uomini, liberi e schiavi.

Di ciò che io possa vedere o sentire durante il mio esercizio, o anche fuori del mio esercizio, sulla vita degli uomini, tacerò ciò che non è necessario che sia divulgato, ritenendo come un segreto cose simili.

E a me dunque che adempio un tale giuramento e non lo calpesto sia concesso di godere della vita e dell'arte, onorato dagli uomini tutti per sempre; mi accada il contrario se lo violo e se spergiuro.

…… Fig. 10 ……

Anche la chirurgia ippocratica era evoluta ma era prevalentemente ortopedica volta ad intervenire su fratture, lussazioni, amputazioni, cauterizzazioni, bendaggi in quanto, essendo il cadavere sacro, non poteva essere sezionato per studiarne l'anatomia. La vera chirurgia verrà quindi dopo Ippocrate con il migliorare delle conoscenze di anatomia e delle tecniche di emostasi.

La farmacoterapia Romana

A quanto è dato sapere, per i primi secoli della sua storia la medicina romana è stata soprattutto appannaggio degli etruschi "molto abili nello sfruttare le piante e le acque a fini terapeutici, di curare ferite, di preparare protesi dentali, di controllare l'ambiente". A loro si deve infatti la bonifica della pianura padana e la costruzione, sotto i Tarquini, della Cloaca Massima. Fra le numerose piante officinali usate dagli etruschi presso i romani, da sole o in varia combinazione, va ricordata la scammonea contro l'itterizia, il ricino come purgativo, il mirto come astringente nei disturbi intestinali, la felce maschio, l'aglio e la cipolla come antielmintici, l'artemisia marittima, il coriandolo e il timpano contro gli ascaridi, la camomilla come calmante (Fig. 11).. L'Etruria con le sue acque termali di Montecatini, Chianciano, San Giuliano di Lucca ecc. è stata inoltre molto nota presso i romani per la loro azione terapeutica nelle affezioni cutanee, nelle calcolosi epatiche, nella sterilità, nelle miositi, nei catarri cronici, nella gotta, nell'obesità, nella blefarite ecc. (Fig. 12).
In ambito medico-terapeutico le cose sono incominciate a cambiare con l'estendersi del predominio romano sulla Magna Grecia e quindi sulla terra greca. Come è successo molto spesso nella storia

PIANTA		*INDICAZIONI E PROPRIETÀ*
Acanto	*Acanthus spinosus*	emorragie, diarrea
Alloro	*Laurus nobilis*	emorragie, catarri
Biancospino	*Crategus oxycantha*	astringente ("per fermare i flussi del
Bosso	*Buxus sempervirens*	antidolorifico, sudorifero
Calamo	*Acarus calamus*	sudoriparo, emmenagogo, sedativo
Canna	*Arundo dorax*	sudoriparo
Cipresso	*Cupressus*	tisi
Convolvolo	*Convolvulus sepium*	purgativo
Corniolo	*Cornus mas*	astringente, febbrifugo
Edera	*Hedera elix*	disinfettante, antiulcera
Efemera	*Colchicum autumnale*	antidolorifico
Giglio	*Lilium candìdum*	antidolorifico, risolvente
Larice	*Larix decidua*	catarro, tisi
Melograno	*Punica granatum*	antielmintico
Millefoglio	*Achillea millefolium*	antisettico, cicatrizzante, emostatico
Nardo	*Valeriana officinalis*	sedativo, ipnotico
Olmo	*Ulmus campestris*	ustioni, ferite, malattie della pelle
Papavero	*Papaver rhoeas*	sedativo
Pino	*Pinus pinaster*	cicatrizzante
Pioppo	*Populus alba*	antisettico, balsamico
Quercia	*Quercus robur*	antisettico, astringente, febbrifugo
Rosa	*Rosa gallica e canina*	malattie degli occhi
Salice	*Salix alba*	dolori articolari
Tifa	*Typha latìfolia*	astringente
Tiglio	*Tilia platyphilla*	catarro, infezioni del cavo orale
Trifoglio	*Menyanthes trifoliata*	antireumatico, febbrifugo

Fig. 11 - Principali impieghi terapeutici delle piante presso gli Etruschi

ACQUE	**TERMALI**	**DEGLI ETRUSCI**
FONTI ETRUSCHE	*AUTORI*	*FONTI CORRISPONDENTI ATTUALI* (certe o presunte)
Aquae albulae Aquae gabiniae	Vitruvio, Seneca, Orazio	Acque Albule Fonti Meo
Aquae passerianae	Rutilio Namaziano, Scribonio Largo	Acqua Bulicame (vicino a Viterbo)
Aquae pisanae	Scribonio Largo	Bagni di S. Giuliano (Lucca)
Aquae populoniae	Anonimo ravennate	Bagni di Caldana (Campiglia marittima, Livorno)
Aquae stygianae	Strabone, Tito Livio, Scribonio Largo	Acque di Stigliano (Roma)
Thermae caerites o caeretanae	Strabone	Bagno del Sasso (Cerveteri, Roma)
Thermae tauri	Rutilio Namaziano	Bagni di Ferrata (Civitavecchia)
Altre "medicatae venae"	Autori Vari	Terme della Porretta (Bologna), Bagno Vignoni (Siena), Madonna del Bagno (Val di Chiana), Bagno del Morbo (Volterra)

Fig. 12 – Acque Termali ieri ed oggi

Questo non si è però verificato con la conquista della Grecia da parte di Roma che invece è stata a sua volta conquistata e sopraffatta dalla cultura greca. Nota è, a tale proposito, la famosa frase di Orazio (65-8 a.C.): “Grecia capta ferum, victorem cepit”. Questa affermazione è valida per molti aspetti ma soprattutto per l’aspetto medico. Infatti potremmo dire che fino al 220 a. C., la medicina romana oltre ad essere appannaggio degli etruschi, come già detto, era svolta dal Pater Familias: era cioè una medicina essenzialmente domestica ed empirica basata sull’impiego di erbe infuse e decotte in acqua o vino con l’aggiunta di elementi di magia che completavano e/o integravano le virtù reali dei prodotti impiegati. Un tipico esempio è stato Catone (234-149 a.C.) il “Censore” che aveva l’hobby della medicina e la praticava per se e per amici e parenti introducendo o meglio, continuando nella Roma del suo tempo, antiche usanze italiche, sabine ed etrusche. Gran parte delle sue prescrizioni erano a base di cavolo, panacea per ogni malattia, e vino, come eccipiente o veicolo di altri medicamenti, usando il vino di ginepro per la sciatica e quello di mirtillo come calmante ed antidolorifico. Altri farmaci usati da Catone erano il melograno per combattere i vermi intestinali, la dispepsia, e la stranguria, la menta, la ruta e il coriandolo contro le ulcere. Grande fiducia aveva nell’assenzio, nel veratro nero, nell’alloro, nell’erba salina, nella noce, mentre temeva la pericolosità dell’elleboro e della scammonea.
Le cose sono cominciate a cambiare con l’arrivo di Arcagato, primo medico greco giunto a Roma intorno al 219 a.C., che si è rivelato però un chirurgo ignorante e di bassa lega.
Successivamente le cose sono migliorate con Asclepiade di Bitinia (II-I sec. a. C.) nell’Asia Minore, sbarcato a Roma nel 91 a.C., uno dei medici più brillanti che ha curato anche Cicerone (106-43 a.C.), Crasso (115-53 a.C.) e Marcantonio (I sec. a. C.). Contrario alla teoria degli umori, sosteneva la teoria atomistica cioè che il corpo era composto da particelle staccate, o atomi, separati da pori, e che la malattia era causata dall'alterazione del moto ordinato degli atomi o dal blocco dei pori, che egli tentava di guarire tramite l'esercizio fisico, i bagni e le variazioni della dieta, piuttosto che con i farmaci, teoria ripresa periodicamente e in varie forme fino al XVIII secolo. Rifiutando terapie violente come emetici, purganti drastici, salassi troppo frequenti, ricorreva a terapie a base di dieta, massaggi, bagni, vino, ecc.. Ha suddiviso le malattie in acute e croniche, auspicando un trattamento più umano per gli alienati e inventando la tecnica della tracheotomia nella difterite.
Per la necessità di curare i tanti feriti nei numerosi campi di battaglia, Augusto ha istituito la figura del “Medicus legionis” con il grado di sottufficiale esentato dal combattimento e per le cure prolungate sono stati potenziati i “Valetudinarium in castris”, una specie di ospedali militari che potevano accogliere fino a 200 malati. Anche per questo è migliorata la cultura delle cure e terapie traumatologiche e chirurgiche ma i medici erano prevalentemente di cultura greca.
La medicina nell’Impero Romano, nel periodo quindi che va dal 283 a.C. al 476 d.C., è stata pertanto prevalentemente nelle mani di medici greci ma i romani hanno contribuito al progresso della medicina soprattutto nel campo della sanità e dell'igiene pubblica: i vespasiani, gli acquedotti e gli ospedali pubblici dei romani sono rimasti insuperati fino ai tempi moderni. Inoltre il trattato medico di maggior rilievo dell’epoca è stato scritto in latino da un patrizio romano, Aulo Cornelio Celso (I sec. d.C.) che in una enciclopedia, scritta probabilmente sotto Tiberio (42 a.C.-37 d.C.) tra il 25 e il 35 d. C., ha radunato le conoscenze dell’epoca: dall’agricoltura all’arte militare, dalla retorica alla filosofia, dalla giurisprudenza alla medicina. Tutto è andato perso tranne gli scritti sulla medicina che, ritrovati nella chiesa di S. Ambrogio a Milano dal suddiacono Tommaso Parentucelli, futuro Papa Nicolò V (1397-1455), è stato il primo trattato di medicina, il “De re medica” suddiviso in otto libri, pubblicato a mezzo stampa nel 1478. L’Autore traccia la storia della medicina dai tempi di Omero ad Asclepiade e si conclude con l’esortazione, al medico che vuole saperne di più, a ricorrere alla dissezione del cadavere. Il terzo libro dedicato alla febbre introduce la famosa tetrade dell’infiammazione “rubor, tumor, calor, dolor” mentre nel quinto dedicato alla materia medica, suddivide i medicamenti in varie classi quali purganti, sudoriferi, vomitivi, narcotici, ecc.. Viene inoltre sottolineata l’importanza del clistere, dell’aloe e dell’elleboro come purganti; del tannino per uso esterno; dell’olio di timo, del catrame, della trementina e dell’arsenico come antisettici per le ferite; delle modalità per arrestare l’emorragia e suturare; del giusquiamo, della mandragora, dell’oppio, del solanum per il dolore. Non

manca nemmeno una ricetta per dimagrire: mangiare una volta al giorno, prendere molti purganti, dormire poco, fare bagni e massaggi in acqua salata, muoversi molto.
Molti sono stati anche i medici prestigiosi quali Areteo di Cappadocia (120-200.), Rufo di Efeso (I sec. d. C.), Sorano (I-II sec. d. C.) considerato il più grande ostetrico dell'antichità.
Il più importante di tutti però è stato Galeno (138-200 d.C.) che con i suoi numerosi scritti, anche se in parte andati perduti, influenzerà tutta la medicina del mondo occidentale per circa 1500 anni, fino a tutto il Medioevo e al 1600. Nato in Grecia, a Pergamo nel 138 d. C. dopo essere stato a Smirne e ad Alessandria per imparare la medicina, viene a Roma dove ha subito successo anche presso i potenti e lo stesso Imperatore Marco Aurelio. Costretto a tornare in patria per l'invidia e gli attriti con i suoi colleghi Romani a causa della sua ambizione, è stato richiamato dall'Imperatore che lo voleva come medico per se e per suo figlio Commodo.
Galeno introduce il concetto che ogni alterazione di funzione deriva da una alterazione dell'organo corrispondente che a sua volta contribuisce all'equilibrio di tutto l'organismo, in quanto nulla è affidato al caso, e che la natura è saggia e non ha fatto nulla invano. Importanti sono state le sue intuizioni e i suoi insegnamenti sulla anatomia, fisiologia, neurologia, ed anche sulla terapia. Seguace di Ippocrate segue il criterio del "contraria contrariis" applicando per esempio il caldo nelle malattie da raffreddamento e viceversa e ricorrendo raramente a rimedi drastici. Galeno da la preferenza a rimedi "semplici" che ancora oggi vengono chiamati "Galenici" e, in un suo libro, ne elenca ben 473 prevalentemente di origine vegetale ma anche minerale ed animale. Tra i medicamenti figurano anche la "picra", purgante amaro a base di aloe, la "hiera" o "purgante sacro" a base di coloquintide. Alcune sostanze vengono considerate specifiche come il pepe per la malaria terzana e quartana, la scammonea per l'itterizia, il prezzemolo e il sedano per le malattie renali.
Con il lavoro quotidiano, con l'esperienza e gli insegnamenti di molti medici di cultura greca giunti nell'impero romano cresce la cultura di tutti i medici, in particolare dei medici locali con notevole miglioramento delle condizioni di salute generale. Si sviluppano così delle "medicatrine" le attuali medicherie per la cura ambulatoriale delle varie patologie (Fig. 13).

Fig. 13 – Medicheria: II-VI sec. d.C.

Notevoli sono stati anche i progressi nella terapia chirurgia con operazioni per varicocele, fistole anali, emorroidi, ernia ombelicale e scrotale, colecistectomia, taglio cesareo se la madre moriva per salvare il bambino allo stato, interventi di chirurgia plastica delle labbra, del naso, delle palpebre,

delle orecchie. Il più celebre chirurgo della Roma Imperiale, un greco che ha prestato servizio anche negli eserciti di Nerone (37-68 d.C.), Pedanio Dioscoride (44-90 d.C.) dotto anche nelle conoscenze mediche, nella sua "Materia Medica" che raccoglie le conoscenze da Platone ai suoi giorni e che avrebbe goduto di prestigio per oltre quindici secoli, riporta la preparazione, la conservazione, l'uso, gli effetti e le dosi di rimedi semplici e descrive 600 piante e alcuni rimedi chimici con i metodi di preparazione del mercurio dal cinabro, e del potassio dai tartrati e alcuni metodi per il rilievo qualitativo di sostanze chimiche.
Con la morte di Galeno comincia però il declino dell'arte medica in Occidente dovuto alla decadenza della società e al ristagno della ricerca scientifica di quel tempo, anche se, nei secoli successivi, vi sono molti studiosi e medici importanti e molti scritti sulle proprietà terapeutiche delle erbe quali il "Libro medicalis" di Quinto Sammonico (II sec.d.C.), l'"Herbarium vires et curationes" del IV secolo, il "De expertis" di V. Afro, amico di S. Agostino (354-430 d.C.), il "Rerum medicarum libri" di T. Pisciano. Con il trasferimento della capitale dell'impero a Bisanzio nel 326, la medicina romana deve abdicare totalmente al suo ruolo.

La farmacoterapia Arabo-Islamica del Medioevo

Mentre l'impero romano si stava dissolvendo, da alcuni cristiani in esilio dall'impero bizantino, i seguaci di Nestorio, patriarca di Costantinopoli, che avevano conservato molti testi andati perduti nella distruzione della biblioteca di Alessandria d'Egitto nel 391 d.C., sorge ad Edessa una scuola medica che diventa più importante di quella di Alessandria e che poi si trasferisce in Persia a Jundi-Shapur nel 489 acquistando ugualmente grande fama e fondando vari ospedali.
Nel 622 muore a Medina Maometto e nel 636 Khalid, il generale di Abu Bekr successore di Maometto, distrugge l'esercito di Eraclio imperatore d'Oriente e conquista la Persia. La scuola di Jundi-Shapur viene però rispettata e per la sua fama diventa la culla della Scuola Medica Araba. Nei duecento anni che seguono gli arabi conquistano oltre al Medio Oriente, l'Egitto, tutta l'Africa settentrionale la Spagna e penetrano in Francia dove però a Poitiers nel 732 Carlo Martello e i suoi guerrieri franchi li sconfiggono troncando il mito della loro invincibilità. Nel corso di questi avvenimenti, le traduzioni dei testi dal greco sono fondamentali nel risveglio della scienza e nello sviluppo di una cultura medica araba, basata sul pensiero greco e romano, in tutto il mondo di lingua araba. Vengono così fondate e potenziate nuove scuole a Bagdad, Damasco, Samarcanda, viene costruita una biblioteca a Bagdad dove si trovano tradotte tutte le opere dei grandi medici da Ippocrate a Galeno: la cultura così si diffonde in tutto il mondo arabo. Gli arabi diventano prima recettivi della cultura medica occidentale e poi, almeno in parte, creativi dato che non hanno contribuito con idee originali ma sono stati i depositari di una cultura che è stata successivamente ripresa dall'occidente.
I medici più illustri del mondo arabo sono stati due persiani del Califfato d'Oriente e alcuni spagnoli del Califfato Occidentale. I due persiani, e pertanto non arabi, sono Razi (841-926) nato vicino a Teheran, e Avicenna (980-1037), nato vicino Bukhara. Il primo, medico, filosofo e alchimista è stato uno scrittore prolifico di lavori compilativi, ed ha per primo descritto quello che oggi viene chiamato raffreddore da fieno. Non essendo riuscito a trasformare dei metalli in oro, per le percosse ricevute alla testa è diventato cieco pochi anni prima di morire. Il secondo, Avicenna, medico apprezzato già a diciotto anni, anch'egli scrittore prolifico dall'età di ventuno anni, è l'autore del "Il Canone" (al-Qanum), per lungo tempo un libro di testo delle Scuole di Medicina delle Università Occidentali, nel quale cerca di codificare le dottrine mediche di Ippocrate e di Galeno e quelle biologiche di Aristotele. Gli spagnoli sono Abulcasis (936-1013) nato vicino a Cordova ha frequentato la scuola medica di Cordova, in quegli anni città con un milione di abitanti, ben 52 ospedali, una biblioteca con 300.000 volumi e diventata il maggior centro di cultura d'Europa. Ha scritto un'enciclopedia "Il Metodo" che tratta in prevalenza argomenti chirurgici con descrizione dei vari strumenti utilizzati. Può essere considerato il più grande chirurgo dell'Islam Medioevale ma ha introdotto in medicina varie sostanze come il litargirio, la biacca di piombo, la ferropirite, il vetriolo, il verderame. Ha anche consigliato i metodi di preparazione: per esempio l' aloe va preparata tritando le foglie e spremendole in un otre di cuoio; la scammonea va raccolta a febbraio incidendo le radici e raccogliendone il succo. Ha infine

introdotto originali rimedi preparati in maniera altrettanto originale quali: bruciare una lepre per ottenere una cenere che giovi ai calcolativi; bruciare le rondini che guariscono il mal di gola, raccogliere il cervello degli uccelli e trattarli in modo particolare per curare l'impotenza, estrarre il succo delle lumache e il fiele dagli animali, ottenere un buono sterco di bambino per curare gli ascessi della bocca. Il secondo medico spagnolo del mondo arabo, è Averroè (1126-1198) nato a Cordova e autore del lavoro enciclopedico di osservanza galenica "Collezione" ma più noto come filosofo. Il suo allievo Maimonide (1135- 1204), di razza ebraica e non araba, è diventato più famoso del maestro come medico, ed è l'autore di molte opere fra le quali il "Libro sui veleni e sugli antidoti" opera valida per molti secoli, e il "Libro dei consigli" contenente norme di dietetica ed igiene divenuto poi punto di riferimento sull'argomento dal Duecento al Quattrocento (Fig. 14)..

Fig. 14 - Maimonide

In questo libro si consiglia fra l'altro di trattare le emorroidi con la dieta, facendo frequenti abluzioni, e applicando unguenti a base di oppio. Sconsiglia i purganti drastici, concede il vino agli adulti ma non ai giovani. Non tutti i consigli però sono oggi condivisibili (Tab. 1).

Tab. – 1

DISPOSIZIONI PRIMA DI PRENDERE CIBO

Tu non mangerai mai, se non sii sicuro che lo stomaco è libero e vuoto del cibo, che prima ingeristi: dall'appetito potrai conoscerlo di certo. Questo sia per te il segno: sottile saliva in bocca.
Lo stomaco vuoto non ascolta con piacere parole vane. Evacuato il cibo, ti servirai di metà del ventre; accrescerà la carne, chi il cibo aumenta.
Desisti dal desiderio del cibo, quando lo stomaco,anche se non troppo pieno, ti sentirai aggravato.
Prima del cibo sii in moto, dopo sia il moto moderato.

CIBI DANNOSI

Le persiche, le mele, le pere, il latte, il cacio, la carne salata,la carne di cervo, di lepre, di bue, e di capra,questi cibi arrecano agli infermi la nemica melinconia .Gustosa è la carne di oca, come quella di anitra. Fanno male le fritture, i lessati riscaldano, gli stufati restringono :purgano i cibi acri, ma i crudi gonfiano, ed i salati essiccano. Non mangiare la crostata, perché cagiona potente collera..
I cibi piccanti infiammano gli occhi, scemano lo sperma,e generano la scabbia, il prurito, e la febbre.

Con la cacciata degli ebrei e dei cristiani da Cordova la città perde il primato della cultura e decade rapidamente. Questo sembra essere il primo segno della fine dell'Impero Arabo che, dopo oltre cinquecento anni, è avvenuta in Europa con la cacciata degli arabi dalla Spagna ad opera di Ferdinado II di Castiglia nel 1228 e successivamente nel 1258 con la distruzione di Bagdad ad opera dei Mongoli.
La civiltà Araba ha lasciato un buon ricordo di se nel campo scientifico e filosofico mentre in quello medico va ricordata perché ha salvato e conservato la tradizione, i testi più importanti, in particolare greci, e la figura del medico laico e della sua "professionalità" , che veniva valutata sottoponendo gli aspiranti medici ad esami..
In ambito chimico con il termine "Khemeia", e con l'articolo determinativo arabo preposto "al", ha dato origine ai termini "chimica" e "alchimia ". Ha arricchito notevolmente il patrimonio farmacologico fino ad arrivare a 150 farmaci minerali, 1700 vegetali e 130 animali e ha dato una base scientifica alla farmacologia. I farmaci minerali hanno incominciato ad assumere sempre più spazio per cui veniva usato il mercurio, evitato da Galeno perché tossico, e l'arsenico, anche per la preparazione di unguenti. Molto usato un preparato denominato "Unguentum Saracenicum" fatto di mercurio, piombo, zolfo, arsenico, resine ed altri vegetali impiegato per la scabbia e la lebbra. Tali farmaci avranno un importante futuro nella medicina occidentale. Il mercurio ad esempio come diuretico in quanto paralizza temporaneamente a livello tubulare le cellule che recuperano l'acqua e l'arsenico come composto del Salvarsan per l'azione chemioterapica.
Gli ampliamenti del patrimonio farmacologico non si sono accompagnati però a nuovi concetti terapeutici.

La farmacoterapia del Medio Evo

Il declino dell'Impero Romano è coinciso con la rapida espansione del Cristianesimo e quando nel 326 Costantino dichiara il cristianesimo religione ufficiale, i templi vengono lentamente trasformati in chiese. Nascono così i protettori per specifiche patologie come S.Rocco contro la lebbra, S. Lucia contro le malattie degli occhi e SS Cosma e Damiano diventano i patroni della Chirurgia e delle malattie infantili.
Dopo la caduta dell'Impero Romano, le continue invasioni, le guerre, le pestilenze, la fame hanno ostacolato lo studio e la diffusione della medicina per cui le conoscenze mediche, l'assistenza e le cure agli ammalati si diffondono e si praticano prevalentemente, se non esclusivamente, nei monasteri, anche questi però non sempre luoghi sicuri. Basti pensare al Monastero di Montecassino che, fondato da San Benedetto nel VI secolo, è stato distrutto alla fine dello stesso secolo dai Longobardi. Ricostruito nel 720 è stato di nuovo raso al suolo nell'884 dai Saraceni e quindi di nuovo ricostruito nell'XI secolo per essere poi di nuovo distrutto nel 1944 durante la seconda guerra mondiale.
San Benedetto non aveva avuto l'intenzione di costituire un ordine ospedaliero ma le circostanze su riportate sono state tali che ha preso origine e si è diffusa una medicina monastica favorendo il sorgere di istituzioni caritatevoli progettate per l'assistenza dei molti malati di lebbra e di altre malattie infettive. La medicina pratica prende un ampio sviluppo, le infermerie dei conventi funzionano a pieno regime, spesso in modo autonomo e dispongono di farmaci ricavati dalle piante coltivate negli orti dei frati, tradizione che è tutt'oggi viva e valida. La figura del medico laico quindi tende quasi a scomparire anche perché la Chiesa considera l'assistenza agli infermi un dovere morale, una specie di missione dalla quale non trarre del guadagno.
Dopo un lungo periodo di molteplici drammatici eventi, anche se la Città Eterna è diventata poco più di un agglomerato di povere case, il nome di Roma incute ancora rispetto e i conquistatori non riescono a sottrarsi al fascino della sua "culura e civile sapienza". Inoltre nelle città e regioni rimaste più immuni dalle invasioni barbariche, la Sicilia, la Calabria, Salerno, Napoli, Amalfi, Gaeta, riemerge l'antica tradizione spirituale e culturale e Salerno viene a trovarsi in una situazione privilegiata. Infatti ai tempi dell'impero romano Salerno era considerata un luogo privilegiato come stazione di cure, tanto da essere successivamente definita, da Tommaso D'Aquino (1225-1274), città

della Medicina in quanto sede di importanti medici e luogo dove si trovano le miracolose reliquie di S. Matteo Evangelista. Tutto questo ha favorito l'affluenza di molti malati e quindi di molti medici e allievi che, organizzatisi fondano una scuola, la prima del genere dell'alto Medioevo, intesa come confluenza di persone desiderose di imparare dai medici che vi esercitano e che poi avrebbero scritto per loro dei veri e propri testi. La medicina subisce quindi una rapida evoluzione e, come un ponte teso fra il mondo classico e quello medioevale, è attiva a Salerno nel X secolo e agli inizi dell'anno 1000, la scuola che va sotto il nome di Scuola Medica Salernitana (Fig. 15).

Fig. 15 - Sigillo della Scuola medica di Salerno. Al centro, S. Matteo, protettore della città. Intorno c'è la scritta: "Civitas Hippocratica".

Si riforma così la coscienza medica, la medicina si laicizza, sono presenti numerose donne e fra queste Trotula vissuta intorno all'anno 1000, tanto brava che "nessuno poteva competere con lei" e il cui libro su "De mulierum passionibus in, ante et post partum" che contiene consigli e terapie in gravidanza, nel parto, nel puerperio, nell'alimentazione al bambino, nella cura delle gengive e dei denti ecc. ha fatto testo fino al XV secolo. Il primo utile contributo della Scuola è la raccolta di tutte le ricette della stessa scuola codificate nel celebre "Antidotario", aggiornato poi nel tempo. In esso si trovano rimedi dell'antichità classica, molte prescrizioni desunte dagli scritti arabi e poi anche dagli alchimisti del Medioevo e del Rinascimento. Vengono citati giusquiamo, mandragora, cicuta, more di rovo, lattuga, edera ed anche indicazioni igieniche e salutistiche per il sollievo del cervello, disposizioni prima di prendere il cibo, i cibi dannosi, ed il tempo del coito. Tutti i ricettari che sono seguiti hanno preso origine da questa opera.
Con i Concili della Chiesa del 1130 e 1139 a monaci e canonici regolari viene proibito di praticare la medicina che diventa così sempre più laica determinando il declino della medicina monastica che ha svolto la preziosa funzione non solo di assistenza alle popolazioni in un momento estremamente critico ma anche di conservazione degli scritti, delle tradizioni e della cultura degli studi medici. Alla Scuola Medica Salernitana approdano così illustri docenti anche di cultura araba: mantiene però sempre la sua indipendenza anche culturale e parecchi studenti stranieri diventano successivamente illustri medici e docenti presso varie scuole europee. Per il prestigio assunto nel 1240 Federico II (1194-1250) Imperatore del Sacro Romano Impero, detto "Stupor mundi " per la sua genialità, dopo la parentesi della scuola araba, concede alla Scuola Medica Salernitana il diritto di "conferire licenze per l'esercizio della professione medica" dando ulteriore prestigio alla scuola (Fig. 16).
La saggezza e la lungimiranza di Federico II risaltano in pieno dalle disposizioni di legge in materia. Si esige infatti che il medico possieda una professionalità al di fuori di ogni dubbio, attestata da

"maestri" e verificata con l'esame di stato, e gli si vieta per legge di associarsi con i farmacisti e di gestire laboratori dove vengono preparati i farmaci.

Fig. 16 - Scuola Salernitana: lezione di medicina

I poveri hanno il diritto di essere curati senza spese. Il malato viene protetto dagli eventuali abusi del medico o dalle truffe del "preparatore" di farmaci. Il diritto della comunità alla tutela della propria salute, anche a livello ambientale, è messo al primo posto di fronte agli interessi di singoli e gruppi. Analoga attenzione viene posta nel codificare l'attività del chirurgo.
Distingue inoltre la professione del medico da quella del farmacista per differenziare le responsabilità di chi prepara i farmaci da quella di chi li prescrive, stabilisce che sia adottato un ricettario compilato sulla base dell'"Antidotitario Nicolai" primo esempio di Farmacopea imposta da una autorità e che anticipa quello che sarà nel 1498 il "Ricettario Fiorentino" poi diffuso in tutto il mondo fino al 1800 (Fig 17).

Fig. 17 – Ricettario Fiorentino

I maestri salernitani hanno inoltre avuto il merito di affidare la materia dei loro insegnamenti igienico-terapeutici al poema di 365 versi "Regimen sanitatis salernitanum" molto chiaro e divertente da cui deriva la fama della scuola in quanto vengono esposte cose serie ed importanti in modo piacevole ed attraente, svolgendo così anche una azione promozionale in favore della medicina. Vengono riportate indicazioni per la conservazione della salute, in base all'età e alle stagioni, consigli su dieta, bevande, vestiario, rapporti sessuali, salasso, aspetti di anatomia e patologia ecc. Migliaia di medici di molte generazioni hanno studiato a memoria quei versi che, con aggiunte e correzioni, dagli originali 365 versi sono giunti a 3250. Rivestono ancora un interesse medico e non solo storico anche se notevolmente mitigato dall'enorme evoluzione delle conoscenze. Merito della Scuola Medica Salernitana è stato inoltre quello di aprire la strada alla istituzione delle Università, la prima delle quali in Italia ed in Europa è stata Bologna nel 1110, che diventano sempre più numerose per cui, verso il 1300, la scuola Salernitana incomincia lentamente il suo declino. Alla fine del Medioevo sono oltre 80 le università fondate ma non in tutte viene impartito un regolare insegnamento della medicina.

Nonostante il numero delle università aumentasse, il medico medioevale dispone di pochi presidi veramente validi e di fronte a molte malattie è impotente. Alla base di ogni cura vi è la dieta con elenco minuzioso degli alimenti da assumere o da escludere quando, come e in che quantità. Nella dieta inoltre figurano sempre la tisana di Ippocrate, il latte, il brodo e le uova. L'astrologia e la magia hanno anche un certo spazio.

Per i farmaci si vive su quello che è stato tramandato dalla cultura greco-latina e araba: bagni specialmente a vapore, purganti, emetici, clisteri, vescicanti, salassi, applicazione di sanguisughe, il vecchio composto teriaca o triaca a base di carne di vipera, elemento essenziale contro ogni veleno responsabile di malattie, e di oltre 57 sostanze (rose rosse, mirra, incenso, pepe lungo, pepe nero, oppio, genziana, cannella, spigonardo, valeriana, ecc.) (Fig.18).

Fig.18 - La teriaca, panacea per tutti i mali per antonomasia, è stata usata fino al XIX secolo.

E' una specie di panacea, che risale ai tempi di Andromaco (I sec. d. C.), medico di Nerone, e forse di Mitridate, per la cui preparazione esistono numerose e rigide regole che vanno dal tipo di vipera, all'epoca della cattura e alla sede che doveva essere lontana dall'acqua salmastra, alla modalità di cottura ecc. A Firenze, Genova, Pisa, Venezia la teriaca, considerata farmaco infallibile contro tutti i

veleni che causano le malattie, veniva preparata pubblicamente dai “farmacisti mescolati con i medici e con tutte le autorità di detta arte”, compreso l’Arcivescovo (Fig.19).

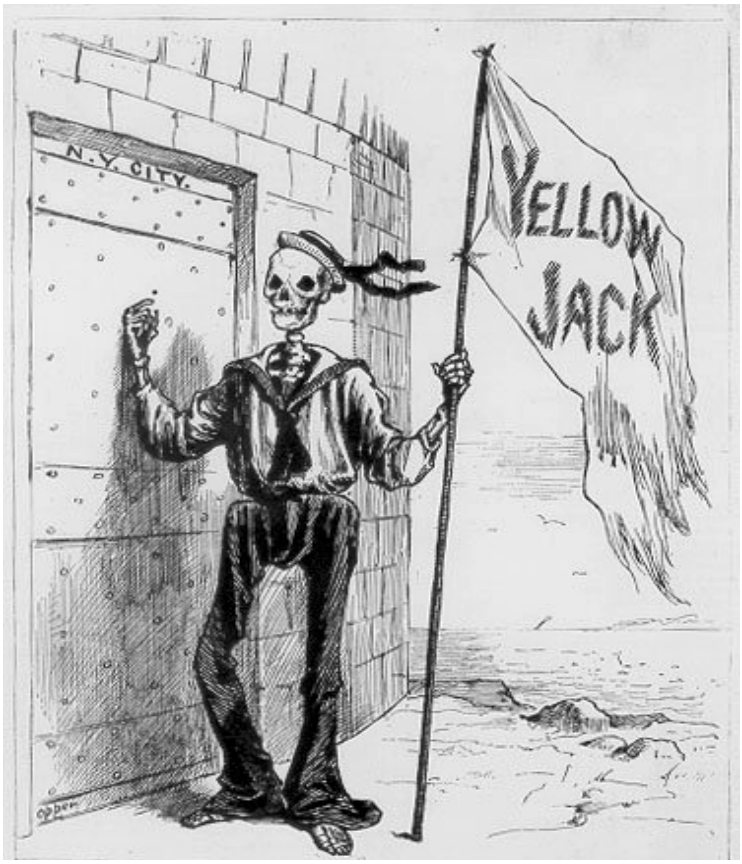
Fig.19 - Miniatura Della "Teriaca" con Farmacisti e Medici

La chirurgia inoltre è praticata spesso da barbieri perché un uomo di studi non si sporcava le mani di sangue. Ciò nonostante e grazie ad un chirurgo italiano in esilio in Francia, Guido Lanfranchi, al quale seguono molti francesi, la chirurgia fa grandi progressi che si diffondono in Italia, in Olanda ed in Inghilterra.
La carenza di adeguati presidi terapeutici si è rivelata quanto mai evidente durante l’epidemia di peste che ha colpito l’Europa. Scoppiata nell’ Asia centrale nel 1333, è penetrata in Europa nel 1346 attraverso la Crimea e Costantinopoli, nel 1347 ha colpito violentemente i porti Italiani e Francesi diffondendosi poi nell’entroterra. Nel 1348 ha interessato Germania e Inghilterra e l’anno successivo Polonia, Russia fino al Mar Nero. Secondo il Papa Clemente VI la peste in Europa ha fatto 43 milioni di vittime, circa la metà della popolazione europea, e secondo il suo medico è stata determinata dalla congiunzione di Giove, Saturno e Marte. Per evitare il contagio vengono consigliate fumigazioni odorose di resina di pino bruciata su legno di larice mentre i medici per la propria incolumità vanno vestiti come degli uccellacci per un aeratore a guisa di becco contenente una spugna imbevuta di aceto e sostanze aromatiche applicate al naso. Non vengono invece messi in atto quegli accorgimenti di isolamento, la “Quarantena”, che applicati a Dubrovnik hanno dato ottimi risultati (Fig.17).

La farmacoterapia del Rinascimento e degli albori della medicina moderna

Durante il Rinascimento il pensiero medico non è si modifica in modo sostanziale anche se si intensificano le critica nei confronti alcuni concetti greco-latini di Galeno e degli arabi. Fervono gli studi sull'anatomia umana, e soprattutto sui muscoli e Leonardo da Vinci esegue disegni anatomici molto accurati basati sulla dissezione dei cadaveri, ma sfortunatamente il suo lavoro, rimasto in gran parte perso e sconosciuto per secoli, esercita poca influenza sui suoi contemporanei.
Fra le nuove possibilità terapeutiche comincia a riaffiorare quella delle trasfusioni di sangue. Infatti numerose e antiche testimonianze, fra le quali vanno citate quelle di Plinio il Vecchio e Celso Aulo

Cornelio (I sec.d.C.), riferiscono che nelle arene gli spettatori bevevano il sangue dei gladiatori uccisi pensando, in base ad antiche leggende, di assumere in tal modo la loro forza.



Durante la metà del 14° secolo la peste imperversa in Europa. Il medico Giacobbe di Padova decide, per la prima volta, di applicare delle restrizioni di movimento agli stranieri che entrano nella città di Dubrovnik (Croazia), prima per 30 giorni (trentino), poi per 40 giorni: quarantino.
Da questo deriva il termine quarantena.

Sehdev P CID 2002

Fig. 20 - Simbolo della necessità della “Quarantena” (da: Sehdev P CID 2002 - modificata)

Marsilio Ficino nel 1479 suggerisce di far bere ai vecchi sangue di giovani sani e forti per rinvigorirli ed allungarne la vita. Il caso più famoso di trasfusioni di sangue umano di tale epoca è narrato però da Gregorovius nella sua "Storia della città di Roma nel medioevo" dove si cita il tentativo di trasfusione effettuato sul Papa Innocenzo VIII, il genovese Giovan Battista Cibo 214° successore di Pietro, il quale nel 1492, già in fin di vita per ictus apoplettico, si sarebbe fatto trasfondere sangue prelevato a tre ragazzini di 10 anni appositamente acquistati con la modica somma di un Ducato. La cronaca segnala che Innocenzo VIII è morto la sera stessa preceduto dai tre ragazzini mentre del medico personale del Papa, che aveva provveduto alla cosa non se ne è saputo più nulla. Qualcuno sostiene però che questa sia solo una leggenda perché il pontefice ha solo bevuto il sangue dei tre ragazzi e non ha ricevuto la trasfusione secondo quanto oggi intendiamo. E’ però certo che per 150 anni la terapia trasfusionale non è stata più proposta.
Nel 1498, poco dopo la scoperta dell'America e dell'arrivo da tale continente di nuove droghe vegetali, con la stampa del Ricettario o Codice Fiorentino viene per la prima volta codificata la composizione e le modalità di preparazione dei farmaci a quel tempo disponibili.
Successivamente le possibilità terapeutiche non cambiano molto per tutto il XV e XVI secolo, nonostante l’inserimento di nuove piante terapeutiche quali il guaiaco e la salsapariglia giunte dall’America, nonostante i tanti fermenti del Rinascimento, il proliferare delle Università e l’avvento di alchimisti come Paracelso (1493-1541) che ritenevano attraverso “l’immenso magistero della metallica trasformazione” di poter prolungare la vita dell’uomo fino a 160 anni ed oltre. Paracelso

però, pur ritenendo che le malattie sorgono da tre principi attivi sale, zolfo e mercurio "come i frutti di una pianta" per cui cerca rimedi in farmaci di natura chimica, introduce l'idea, rivoluzionaria a quel tempo, che le malattie sono causate da agenti esterni al corpo e non, come invece si credeva, da squilibri degli "umori" corporei. Fracastoro (1478-1553) prospetta l'ipotesi che le malattie infettive siano trasmesse da invisibili "semi di contagio", in grado di autoriprodursi, anticipando le moderne teorie batteriologiche. Alla fine del XV secolo, nel 1495, compare e si diffonde rapidamente una nuova malattia, la sifilide attribuita a vari fattori fra i quali, secondo alcuni, in particolare i medici astrologhi, all'azione combinata di due pianeti nefasti: Marte e Saturno (Fig. 21).

Fig. 21 – Medici Astrologi

Viene chiamata anche morbo Gallico o Napoletano nonostante sia stata importata dal "Nuovo Mondo" L'America (Fig. 22).

Fig. 22 – Statuetta Americana di bimbo con probabili manifestazioni luetiche

Dopo qualche tempo viene notato che il mercurio ha una qualche efficacia sulle ulcere luetiche per cui, nell'ottica di eliminare gli "umori patologici" è stato ampiamente usato in varie preparazioni e con modalità e dosi tali da dar luogo frequentemente a gravi fenomeni tossici e a decessi (Fig. 23).

Fig. 23 - Cura radicale per la sifilide con vapori di mercurio.

Per la grave tossicità dei preparati al mercurio sono stati anche usati due prodotti vegetali provenienti sempre dal Nuovo Mondo: il legno di Guaiaco, detto anche "legno sacro", e la radice di Salsapariglia che però non hanno soddisfatto le aspettative in loro riposte. Il mercurio, usato come potente catartico, cioè purgante, sotto forma di cloruro di mercurio, il calomelano, e come antisettico sotto forma di bicloruro, viene usato nei quattro secoli successivi solo per la terapia della sifilide. Questo fino alla scoperta della "pallottola magica" di P. Ehrlich (arsfenamina o salvarsan e neoarsfenamina o neosalvarsan) e quindi all'avvento della penicillina, farmaco risolutivo.
Altri rimedi importati dall'America sono stati il tabacco, il cui fumo avrebbe dovuto difendere dalla peste, mentre somministrato per clistere "rianima" i morti apparenti, e l'ipecacuana che a dosaggio

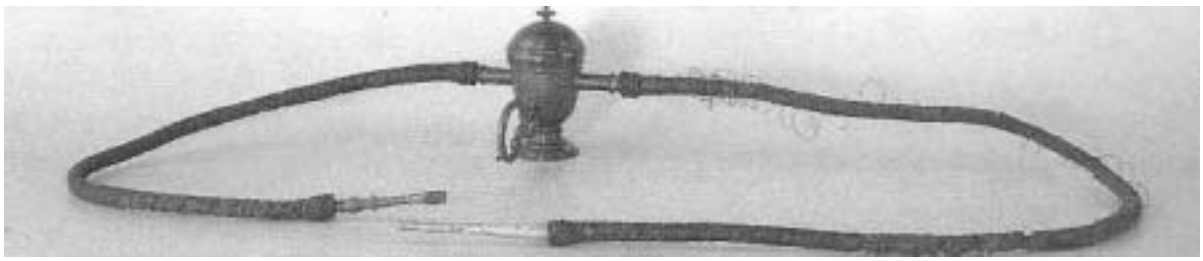


Fig. 24 – Clistere al tabacco usato per la rianimazione fino alla fine del XVIII sec.

elevato determina il vomito mentre a basso dosaggio favorisce l'espettorazione, risultato importante nell'ottica del tempo di eliminare gli umori patologici (Fig.24).
In tale epoca infine è comparsa la necessità di curare le prime ferite da arma da fuoco cosa che continua ad essere fatta ancora quasi esclusivamente dai barbieri. Pensando ad un veleno determinato dalla polvere da sparo, per renderlo innocuo viene proposto da un chirurgo romano Giovanni de Vigo (1450-1525), di versare olio bollente sulle ferite determinando quindi anche una ustione. Ciò nonostante tale prassi riscuote notevole successo (Fig. 25).

Fig. 25 - Medico, Speziale e Barbiere per l'attività chirurgica
In tal mal hauen al ben (XV – XVI secolo)

Evoluzione scientifica della farmacoterapia e della medicina moderna

L'evento che domina la medicina del XVII secolo è invece l'inizio di una nuova epoca della scienza grazie a uomini di prima grandezza. Infatti Keplero (1571-1630), ha messo in luce le leggi matematiche che regolano il corso dei pianeti. Galileo (1564-1642), illustre docente dell'università di Padova, introduce il metodo sperimentale come base della ricerca scientifica e diviene così il principale artefice dell'evoluzione scientifica della medicina. Fra l'altro nel 1610 mette a punto il microscopio, un "telescopio adattato per vedere gli oggetti piccoli".
Cartesio (1596-1650) scienziato, letterato e filosofo, importante esponente del razionalismo, cioè della indiscussa potenza della ragione umana, e Newton (1542-1727) che ha evidenziato la legge di gravità. La scienza diventa sempre più un procedimento esatto e si internazionalizza per cui nascono le accademie delle Scienze quali l'Accademia dei Lincei nel 1603 a Roma, l'Accademia di Francia nel 1635 e molte altre: la medicina si orienta verso le ricerche sperimentali, nasce la iatrofisica e la iatrochimica cioè la fisica e la chimica applicate alla medicina. Viene ideato e messo a punto, da Galileo, il termometro, poi perfezionato da Santorio (1561-1636), uno dei più noti esponenti della iatrofisica, per la misurazione della febbre.
Importante è la scoperta nel 1628, della circolazione del sangue da parte del medico inglese William Harvey (1578-1657), allievo di Fabrizio d'Acquapendente (1537-1619) presso l'Università di Padova dove aveva studiato medicina. Purtroppo però i suoi contemporanei, specialmente i suoi connazionali,

pensano invece che sia uscito di senno in quanto sostiene che il sangue, che scorre velocemente in un circuito chiuso di arterie, vene e due ventricoli, è sempre lo stesso sangue mentre da 1500 anni tutti avevano accettato la teoria di Galeno che presupponeva due flussi sanguigni paralleli: uno venoso nutritivo che proviene dal fegato ed uno arterioso riscaldante e stimolante che porta lo spirito vitale. Con la teoria di Harvey come potevano fermarsi le sostanze nutritive in punti determinati? E il salasso, fatto in sedi adeguate per sottrarre sangue da un focolaio morboso, come poteva essere benefico se veniva subito sostituito da altro sangue? Nel volgere di circa 30 anni la teoria di Harvey viene da tutti accettata ma il salasso continuerà per oltre due secoli ad essere praticato in quanto "procedimento basato sull'esperienza millenaria e pertanto sicuro".
In ambito terapeutico si diffonde l'uso, per ogni patologia ma senza alcun criterio scientifico, dell'antimonio perché avrebbe curato il Tifo al re Luigi XIV, e, nel 1632, viene introdotta una nuova sostanza per la cura della malaria: il chinino, inizialmente chiamato "corteccia del gesuita".
La storia narra infatti che un gesuita sia stato curato per la malaria da uno stregone Inca con un estratto vegetale della corteccia di una particolare pianta. Constatata sulla sua persona l'efficacia terapeutica aveva informato i superiori e aveva carpito il segreto della pianta che svolgeva azione terapeutica per cui, in seguito, i Gesuiti hanno monopolizzato l'esportazione della pianta con lauti guadagni.
Il nome chinino deriva invece dal fatto che la contessa Cinchon, moglie del governatore spagnolo del Perù, aveva accettato di farsi curare la malaria dall'estratto di corteccia della misteriosa pianta e, avendo comunicato capillarmente il successo ottenuto, la primitiva denominazione cambia in "polvere della contessa". Successivamente il naturalista svedese Carlo Linneo (1707-1778), che ha inventato ed introdotto in botanica il moderno sistema di classificazione tassonomica, ha denominato la pianta "Chinchona officinalis" per cui da questo termine è derivata la denominazione "chinino".
Nel 1667 riprendono invece le trasfusioni di sangue ad opera di Jean-Baptiste Denys, famoso professore dell'Università della Sorbona, filosofo, matematico e medico di Luigi XIV re di Francia. Il paziente è un ragazzo di quindici anni affetto da un grave stato di prostrazione conseguente a venti salassi consecutivi, metodica terapeutica a quel tempo molto in uso, che viene trasfuso con 9 once di sangue direttamente da una pecora. Dopo qualche successo, peraltro solo apparente, nel 1670, in seguito alle numerose morti, tale prassi terapeutica viene proibita in Francia, in Inghilterra ed anche da una bolla Papale. Le trasfusioni di sangue finiscono così di nuovo nel dimenticatoio per altri 150 anni.
Verso al fine del secolo il medico inglese Chamberlen Hugh I, contribuisce alla realizzazione e all'uso corretto del forcipe per estrarre il feto vivo dato che, fino ai tempi dei Romani e degli Arabi, era usato solo per estrarre il feto morto.
Nonostante le grandi evoluzioni scientifiche del '600 le terapie mediche oscillano fra empirismo e alchimia e clistere, salasso e sostanze emetiche rimangono i presidi terapeutici principali (Fig.26-27-28).

Fig. 26 - Siringa da clistere (sec. Lorenz Heister) formata da una vescica di maiale o di vitello (1650-1750).

Una conferma a quanto affermato deriva dalle terapie fatte a Carlo II re d'Inghilterra (1630-1685), che per il suo rango avrebbe dovuto ricevere le migliori cure disponibili del suo tempo, in occasione di una crisi convulsiva che lo ha colpito una mattina del 1685.

“Mentre gli facevano la barba, il Re cade all’indietro ed ha una violenta convulsione. La terapia è immediatamente iniziata da vari medici subito convocati. Un salasso di una pinta (0,550 ml) *di sangue viene eseguito al braccio destro e, successivamente, di un'altra pinta alla spalla.*
Dopo un emetico e due purganti, gli viene praticato un clistere contenente antimonio, amari sacri, sale di rocca, foglie di malva, violette, radice dì barbabietola, fiori di camomilla, semi di finocchio, di lino e di cardamone, cannella, zafferano ed aloè. Il clistere viene ripetuto dopo due ore, insieme ad un altro purgante. Il capo del re viene rasato ed un vescicante applicato allo scalpo. Allo scopo di fortificare il cervello del re si somministrò una polvere per starnutire di radice di elleboro e di fiori di primaverina. Si da quindi una bevanda calmante di tisana d'orzo, liquerizia e mandorla dolce, seguita da estratti di menta, foglie di cardo, ruta ed angelica.
Quale trattamento esterno, un impiastro di pece di Borgogna e di escrementi di piccione viene applicato ai piedi del re. Nonostante salassi continuati e nuovi purganti (fra i quali semi di melone, manna, olmo e succo di ciliege nere) le condizioni del re non migliorano e, quale misura di emergenza per bloccare le convulsioni, vengono somministrate 40 gocce di estratto dì cranio umano ed una potente dose dell'antidoto di Raleigh, contenente un enorme quantitativo di erbe e di estratti animali. Viene infine data la polvere di calcolo urinario. Mentre le condizioni del re continuavano a peggiorare, il "gran finale" dell'antidoto di Raleigh, perle di giulebbe ed acqua ammoniacale, viene introdotto a forza nella gola del re morente”.

Fig. 27 - Illustrazione del modo di praticare il salasso.

Fig. 28 - Salasso con complicanza per taglio dell’arteria.

Infine il ‘600 è stato un secolo di gravi epidemie: tutti ricordano la peste descritta dal Manzoni nei “Promessi Sposi” che nel 1630 ha fatto solo a Milano ottantaseimila vittime e molti milioni in tutta Europa nel corso dei cinquanta anni in cui è migrata da una nazione all’altra, senza che si sia saputo opporre alcuna terapia preventiva e curativa nonostante fin dal 1300 fosse stata evidenziata l’importanza della “quarantena” ricorrendo solo a dei vestiari di modesta e dubbia utilità (Fig. 29).

Fig. 29 - Medico con camice e maschera durante la peste del XVII sec. a Milano

Nel XVIII secolo la medicina si sforza di adattarsi al rigore degli studi tecnico-scientifici che evolvono progressivamente. Ciononostante continuano ad ottenere credito teorie astruse e senza un fondamento scientifico valido. Georg Ernst Stahl (1660-1734), sostiene, ad esempio, che l'anima è il principio vitale che controlla lo sviluppo organico e va sostenuta . Quando si altera si ha la malattia, quando si ritira dalla materia che ha animato, questa muore ed imputridisce. I sintomi di conseguenza non sono altro che espressione dei movimenti che fa l’anima per liberarsi dalla causa che la fa soffrire (teoria animistica). L’anima combatte contro la pienezza del sangue, cioè la pletora, con emorragie nasali, gengivali, mestruali, emorroidarie. Quando l’anima non ci riesce il medico deve intervenire ovviamente con salassi, sanguisughe, emetici, catartici, diaforetici, senza mai dimenticare le solite purghe e i clisteri (Fig. 30).
Secondo lo scozzese William Cullen (1710-1790), lo stato di salute è invece espressione di un giusto tono di tutte le fibre del corpo. La malattia quindi dipende dall'eccesso o alla carenza dell'energia nervosa, mentre John Brown, suo discepolo, insegna che la malattia è causata da debolezza o da inadeguata stimolazione dell'organismo: in base alle sue teorie, note come sistema browniano, l’organismo andrebbe stimolato con alte dosi di farmaci eccitanti e salassi.
Verso la fine del XVIII secolo, il medico tedesco Samuel Hahnemann (1755-1843),introduce il metodo dell'omeopatia, basato sul concetto della efficacia terapeutica di dosi infinitesimali di sostanze di natura vegetale, minerale o animale, metodo che, soprattutto alla luce degli effetti devastanti di quella che è stata definita la “terapia eroica”, a base di salassi, clisteri, emetici ecc. fino alla trapanazione del cranio, si è progressivamente diffuso, mentre il Dr Franz Mesmer (1734-1815), austriaco, introduce e diffonde la teoria del magnetismo animale, cioè dell’esistenza di una forza magnetica dotata di potenti influssi sul corpo umano.
Tali teorie, con le loro possibilità terapeutiche, devono però ancora oggi trovare una convalida scientifica che, in senso positivo o negativo, si potrebbe forse ricercare nell’ambito della fisica e medicina quantistica.

Fig. 30 - Apparecchio portatile di autoclistere
Ponendo l'ano sul tubicino (a destra sulla foto) ci si inietta
il contenuto della siringa di stagno (a sinistra).

Fra le non poche teorie, che oggi definiremmo astruse, il Dr. Auenbrugger (1722-1809) il cui padre, venditore di vino, percuoteva le botti per evidenziare il livello del loro contenuto, propone invece, nella visita medica, un aspetto pratico: il metodo della percussione. Tale metodo nei secoli successivi, soprattutto per quanto riguarda la patologia toracica, avrà notevole importanza nella diagnostica e di conseguenza nell'impostazione terapeutica.
Altro importante contributo viene dal naturalista e biologo Lazzaro Spallanzani (1729-1799), abate modenese che rifiuta la teoria della generazione o "gemmazione" spontanea dei microrganismi introducendo, nel 1780, il concetto microbiologico della genesi delle malattie ed il termine "germe". Questa sua teoria lo mette in competizione con uno studioso francese, un certo Buffon il quale, più abile a frequentare i salotti, a chiacchierare,ad intrattenere le signora, a schernire e a denigrare lo Spallanzani che nella ricerca, continua a sostenere la nascita dei microrganismi per "gemmazione spontanea". Poco dopo però la teoria dello Spallanzani è stata da tutti confermata, anche grazie a quell'apparecchio, derivato dal telescopio, il microscopio, inventato da Galileo, e da questi chiamato "occhialino per vedere da vicino le cose minime". Il Buffon è stato quindi ridimensionato e pare che dal suo nome sia diventato famoso il termine "buffone" mentre lo Spallanzani viene considerato il fondatore della microbiologia sperimentale, elemento importante per quella che sarà, circa due secoli dopo, la terapia antimicrobica.
Sempre in ambito terapeutico, si assiste ad una revisione della farmacopea seicentesca, divenuta farraginosa, con la riforma della ricettazione, *censura simplìcium*, iniziata da C. Linneo (1707-1778). Tra le droghe considerate inutili figurano l'acetosa, l'agarico, l'adianto aureo, l'agerato, l'alkekengi, i semi di altea, le ghiande, la primula e le piantaggini. Simultaneamente si approfondiscono le proprietà di medicamenti già noti come l'oppio, la segale cornuta, il ginseng, l'olio di ricino, l'opobalsamo, il mercurio e l'arsenico. Vengono inoltre aggiunti nuovi farmaci, in parte succedanei di quelli noti, come l'ippocastano e la quassia per la china, in parte di nuova acquisizione, come l'ipecacuana, il caffè, il rabarbaro, la poligala, l'acqua di lauroceraso, la belladonna, la digitale, il catrame, la felce maschio, il cremor di tartaro.

La terapia si arricchisce infine di nuove "specialità" medicinali, quali il liquore di van Swieten a base di sublimato, il liquore arsenicale di Flower come ricostituente, il liquore di Pearson anch'esso ricostituente, l'acqua del Goulard meglio nota come acqua vegeto-minerale o acqua saturnina. Nello stesso tempo hanno fatto il loro ingresso in terapia alcune sostanze come il colchico, il tabacco e il giusquiamo.
Infine nel 1796 Edward Jenner (1749-1823), scopre il principio della vaccinazione come misura preventiva contro il vaiolo, rendendo possibile il controllo di questa malattia (Fig 31), gettando le basi dell'immunizzazione moderna ed aprendo le porte a quella che forse potremmo definire la più grande conquista preventiva-terapeutica nella storia dell'uomo: le vaccinazioni.

Fig. 31
Edoardo Jenner inocula il primo vaccino

Ad onor del vero, alcuni fanno risale ad un documento cinese della dinastia Wang Tang del 976 a.C, la prima segnalazione di immunizzazione in quanto viene riportato che se un individuo ha indossato una camicia di un malato di vaiolo è immune al vaiolo o lo contrae in maniera attenuata.
In epoca successiva, sempre da parte dei Cinesi, viene riportato che è possibile prevenire il vaiolo insufflando polvere di croste pustolose per via nasale, pratica che i Medici dell' Occidente definiscono più tardi "variolizzazione", e che, inducendo una forma attenuata di malattia, determina un'immunità al vaiolo nei soggetti sani, ed in particolare nei bambini.
Dalla letteratura greca invece si rileva che Tucidide (455-399 a.C.), primo vero storico greco che descrive anche la terribile peste di Atene del 430 a.C., riporta come resistenti al tifo, anche in corso di una epidemia, quei soggetti che in precedenza avevano superato la malattia: erano così diventati resistenti ad una seconda infezione.
La prima pratica della "variolizzazione" viene introdotta in Europa nel 1721 e subisce un notevole impulso per opera della nobildonna inglese Wortley Montagu che aveva contratto il vaiolo e ne era rimasta orribilmente deturpata. Però è solo nel 1796 che Edward Jenner, studente inglese della Facoltà di Medicina, compie una importante osservazione. Inoculando per scarificazione del materiale prelevato dalle pustole di una donna che lavorava in una fattoria e provocate dalla malattia benigna delle vacche ("cow pox") in un bambino di 8 anni, era riuscito a proteggerlo dal vaiolo umano che gli viene inoculato due mesi dopo.
Due anni più tardi Jenner pubblica i risultati delle sue osservazioni: ha così inizio la diffusione di una pratica clinica che, dal termine utilizzato dallo stesso Jenner per indicare il suo esperimento, è stata definita "vaccinazione".

Nel 1799 il vaccino si diffonde in Europa e rapidamente si estende oltre oceano sfruttando per il trasporto quella che potremmo chiamare la “catena umana”: in pratica si vaccinava un bambino al momento di salpare ad es. per il Sud America e successivamente ogni 4 giorni se ne prelevava il pus per inocularlo in altri bambini.
Molte scoperte fatte nel XVIII secolo hanno portato quindi validi contributi nella diagnosi e nella terapia medica e chirurgica delle malattie evidenziando l’incongruenza di molte teorie empiriche e magico religiose dei secoli precedenti.

La farmacoterapia dopo la Rivoluzione Francese

Il secolo XIX inizia sotto l’influsso della Rivoluzione Francese. Anche se il medico personale del Re di Prussia Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836) nello stesso anno della sua morte continua a sostenere che “i tre rimedi basilari della Scienza” i “veri e propri eroi sono il salasso, l’emetico e l’oppio” e un suo libro sull’argomento raggiunge la X° edizione nei due decenni successivi influenzando migliaia di medici, le Università si sottraggono sempre più al dogmatismo, ai controlli religiosi e a quelli politici. Alle idee del Medioevo, alla metafisica e all’idealismo romantico si contrappone il positivismo mentre lo sviluppo si fa più rapido e le conoscenze mediche pletoriche per cui si impongono le specializzazioni. Incominciano ad emergere illustri medici e nuove importanti acquisizioni si susseguono. Viene così introdotto lo stetoscopio dal francese Renè Laennec, l’oftalmoscopio da Helmholtz e la siringa ipodermica che, fino a pochi decenni fa, è stata lo strumento più usato dai medici per la terapia: il clistere incomincia a perdere terreno (Fig. 32).

Fig. 32 - Caricatura sulla fede riposta nel clistere

La mortalità per infezioni è altissima e la teoria di Virchow (1821-1902) che le malattie sono l'espressione della reazione delle cellule ad agenti esterni che invadono l'organismo, resta la pietra miliare della moderna scienza medica confermando le ben note segnalazioni di parecchi anni prima di Fracastoro, di Spallanzani e di Agostino Bassi sulla malattia del baco da seta. Il 45% degli amputati muore, spesso dopo le complicazioni emorragiche, per tetano, erisipela, setticemia, cancrena. Le febbri puerperali uccidono il 12-20% delle donne. All’ospedale di Vienna Ignazio Philipp Semmelweis (1818-1865) imputa la cosa al fatto che gli ostetrici non si lavano le mani per cui con ferree indicazioni, che oggi chiamiamo di asepsi, ottiene, nel 1847, brillanti risultati nell’ospedale di Vienna dove lavora, con una impressionante riduzione della mortalità. Quando però comunica la sua ipotesi alla comunità scientifica viene deriso, osteggiato e perde il lavoro. Dopo

varie traversie, tornato nella sua Budapest da dove era partito per recarsi a Vienna per studiare, mette in atto le sue norme di asepsi non solo per medici, ostetrici ed infermieri ma anche per gli strumenti, le bende, il letto ecc. riuscendo a tener lontana la morte dalle sale di maternità dell'Ospedale San Rocco di Budapest. I suoi meriti vengono però riconosciuti solo parecchi anni dopo la sua morte avvenuta presso un manicomio in quanto alcuni mesi prima di morire aveva dato segni di squilibrio mentale. Tutto questo avveniva nonostante il chirurgo scozzese Joseph Lister (1827-1912), l'italiano Enrico Bottini (1835-1909) dell'Ospedale di Novara e i chirurghi tedeschi avessero già iniziato, con successo, l'uso del fenolo per l'asepsi.
Sempre in ambito ostetrico, un inglese James Blundell (1790-1838),riporta alla ribalta nel 1828 le trasfusioni di sangue umano per salvare la vita alle donne che avevano appena partorito però nel 1868 da un'analisi di tutte la trasfusioni fatte, F. Gesellius, un medico polacco, evidenzia che più della metà dei pazienti trasfusi sono morti. Di fronte a questi dati e alla messa a punto nel 1878 di una soluzione salina che poteva fungere da sostituto del sangue, eminenti medici cominciano a criticare la procedura.
La popolarità delle trasfusioni sembra diminuire di nuovo ma, stranamente, l'opinione generale ben presto si orienta in loro favore.
Mentre si verificano tali eventi il biologo Louis Pasteur (1822-1895) nel 1869 conferma che la malattia che colpisce i bachi, mettendo a terra tutta l'industria della seta francese, è dovuta, come peraltro già in precedenza evidenziato dal Bassi (1773-1856), a degli "animalcules" che riesce a controllare usando uova che non contenevano tali corpuscoli. Diventa così il mago dei "batteri". Nel 1878 Ch. E. Sedillot propone di denominare tutti i tipi di corpuscoli "microbi" dalle parole greche "mikros" = piccolo e "bio" = vita.
Negli anni successivi Pasteur scopre lo stafilococco, lo streptococco, il pneumococco, il bacillo del colera dei polli ma soprattutto mette a punto il vaccino contro la rabbia, malattia molto frequente a quel tempi. Lo sperimenta nei cani e poi lo usa per la prima volta in un bambino nel 1885. Il successo è strepitoso, la notizia si diffonde rapidamente e il successo si ripete in 17 di 19 contadini russi ammalati, venuti appositamente per la sua cura. Nell'istituto che viene costruito per proseguire gli studi così fruttuosi, viene messo in evidenza che gli effetti dannosi della difterite e del tetano non sono dovuti ai batteri ma alle loro tossine e che l'organismo umano reagisce producendo delle antitossine ad azione neutralizzante la tossina elaborata da tali batteri. Viene così scoperta nel 1890 la sieroterapia da Emile Behring (1854-1917)) che riceve il premio Nobel nel 1901. Questo riscontro da un lato dà il via alle ricerche di un vaccino antitetanico, che viene messo a punto qualche anno dopo, e dall'altro permette la produzione di un antisiero attivo contro la tossina difterica e quindi al primo impiego terapeutico delle immunoglobuline.
Ad arricchire ulteriormente le scoperte nel campo della batteriologia nella seconda metà del XIX secolo, è la scoperta da parte di Robert Koch (1843-1910) del bacillo del carbonchio e della tubercolosi. Quest'ultima malattia veniva già trattata con successo, se in fase iniziale, con una cura igienico-dietetica e climatica, nei "sanatori per affezioni polmonari". Questi diventano rapidamente sempre più numerosi e di solito sono situati in montagna anche se successivamente si evidenzia l'effetto benefico della elioterapia per cui sorgono anche in località marina. La malattia a quel tempo è tanto frequente che, come riportato da Koch nel suo annuncio della scoperta del patogeno il 24 Marzo 1882, "stronca, statisticamente, un settimo della popolazione e, considerando le fasce medie della popolazione attiva, un terzo di questa e a volte anche di più ". Il bacillo prenderà poi il nome del suo scopritore.
Vengono isolate da alcune piante sostanze farmacologicamente efficaci quali il chinino, la caffeina, la morfina, la codeina, alcaloide estratto dall'oppio ma sedativo della tosse, la stricnina dalla noce vomica, e vengono usate sostanze quali il cloralio idrato, come sonnifero, l'estratto di scorza di salice, la salicina come antipiretico. L'azione antipiretica dell'infuso di foglie di salice, nota ai tempi di Ippocrate, Celso, Plinio, sulla scia dell'azione del chinino, è stata di nuovo segnalata nel 1763 da un abate esperto di botanica ma la salicina viene isolata nel 1828 e da questa successivamente nel 1899 viene sintetizzata l'aspirina, l'acido acetil salicilico, più efficace e meglio

tollerato. Per la sua azione antinfiammatoria, antidolorifica ed antifebbrile è tuttora il farmaco più usato nel mondo. Nello stesso anno P. Vuillemin, studiando il comportamento di alcune muffe e l'antagonismo riscontrato nelle culture fra vari batteri, introduce il termine "antibiosi" e "antibiote".
Nel 1895 viene annunciata da W.C. Roentgen la scoperta dei raggi X capaci di rendere visibili, come su una fotografia, alcuni corpi opachi come ad esempio le ossa. E' l'inizio della diagnostica per immagini, che esploderà nella seconda metà del XX secolo, e, quasi contemporaneamente, di una nuova possibile terapia, la radioterapia inizialmente usata per nevi e tumori cutanei.
Il XIX secolo si chiude pertanto dopo essere stato percorso da un grande impegno e dedizione per la ricerca scientifica

La farmacoterapia del XX secolo

Dagli inizi del XX secolo, i progressi farmacoterapici seguiranno in maniera tanto tumultuosa che è impossibile sintetizzarli senza incorrere in ulteriori gravi lacune.
Per ricordarne solo alcuni e partendo dall'inizio del secolo, è opportuno segnalare la scoperta dei gruppi sanguigni A,B,C (poi denominato O) da parte di K. Landsteiner (1868-1943) nel 1900, e nel 1902 del gruppo AB da parte di due suoi collaboratori italiani . E' l'inizio di una nuova era di scoperte importanti per la terapia trasfusionale quali gli anticoagulanti, importantissimi per poter conservare e trasportare il sangue e per usarlo in sedi lontane dal donatore, l'eredità dei gruppi sanguigni, l'eparina e la sua azione anticoagulante scoperta da McLean nel 1917, fino al fattore RH nel 1940. Oggi le trasfusioni sono un presidio terapeutico importantissimo e, molto spesso, determinante.
La scoperta delle vitamine rappresentano un'altra importante acquisizione in ambito farmacoterapico anche se era noto, fin dai tempi più antichi, che in momenti di carestia compaiono particolari tipi di malattie.
Nell'Antico testamento e negli scritti di Plinio il Vecchio, si ritrovano notizie su una malattia, oggi conosciuta come scorbuto e che è stata la principale causa di morte degli equipaggi di navi di lungo corso nel Medioevo, per astenia, emorragie, complicanze infettive e respiratorie. Nel 1593 un equipaggio di una nave inglese in rotta verso le Indie riesce a sfuggire alla malattia in quanto tutti assumono ogni giorno del succo di limone. Nonostante questa segnalazione la malattia, quasi scomparsa sulla terra ferma per le migliorate condizioni alimentari di tutta la popolazione, è ancora frequente nei marinai fino al XIX secolo. L'ipotesi di un fattore antiscorbuto viene formulata nel 1907 da Funk Casimir (1884-1967) ma la vitamina C viene isolata da Szent Gyorgyi (1893-1971) fra il 1928-1932 e la struttura e la sintesi vengono realizzate nel 1932.
I malati affetti da emeralopia venivano un tempo trattati facendo loro mangiare del fegato ed anche uova e burro, ma solo nel 1931 è stata definita la struttura della vitamina A, responsabile della suddetta sintomatologia e di altri sintomi oculari e cutanei.
Il rachitismo, noto fin dall'antichità ma confuso con altre osteodistrofie, nel XIX secolo colpiva l'80% dei bambini delle classi più povere dell'Europa e dell'America. Descritto per la prima volta nel 1645 da medici inglesi, nel 1782 viene evidenziata l'efficacia antirachitica dell'olio di fegato di merluzzo ma l'impiego su larga scala di tale olio come antirachitico avviene solo nel 1930. Nel 1890 viene rilevata la funzione protettrice dei raggi solari, nel 1919 il loro effetto terapeutico e nel 1931 viene isolata e sintetizzata la vitamina D. Alla fine degli anni '60 viene dimostrato che la vitamina D controlla il metabolismo del calcio come un vero ormone.
La carenza della vitamina E, oggi ritenuta tanto importante per la sua azione antiossidante e contro l'invecchiamento, è stata estratta e quindi sintetizzata dall'olio di seme di grano nel 1936-1938, ed è presente anche nell'uovo, burro, lardo, olii vari ecc.
La presenza di un fattore antiemorragico negli alimenti è stata sospettata fin dal 1929 e ad esso è stato dato il nome di vitamina K. Presente negli ortaggi, frutti, fegato, il suo isolamento risale al 1935 e la sua sintesi al 1939.

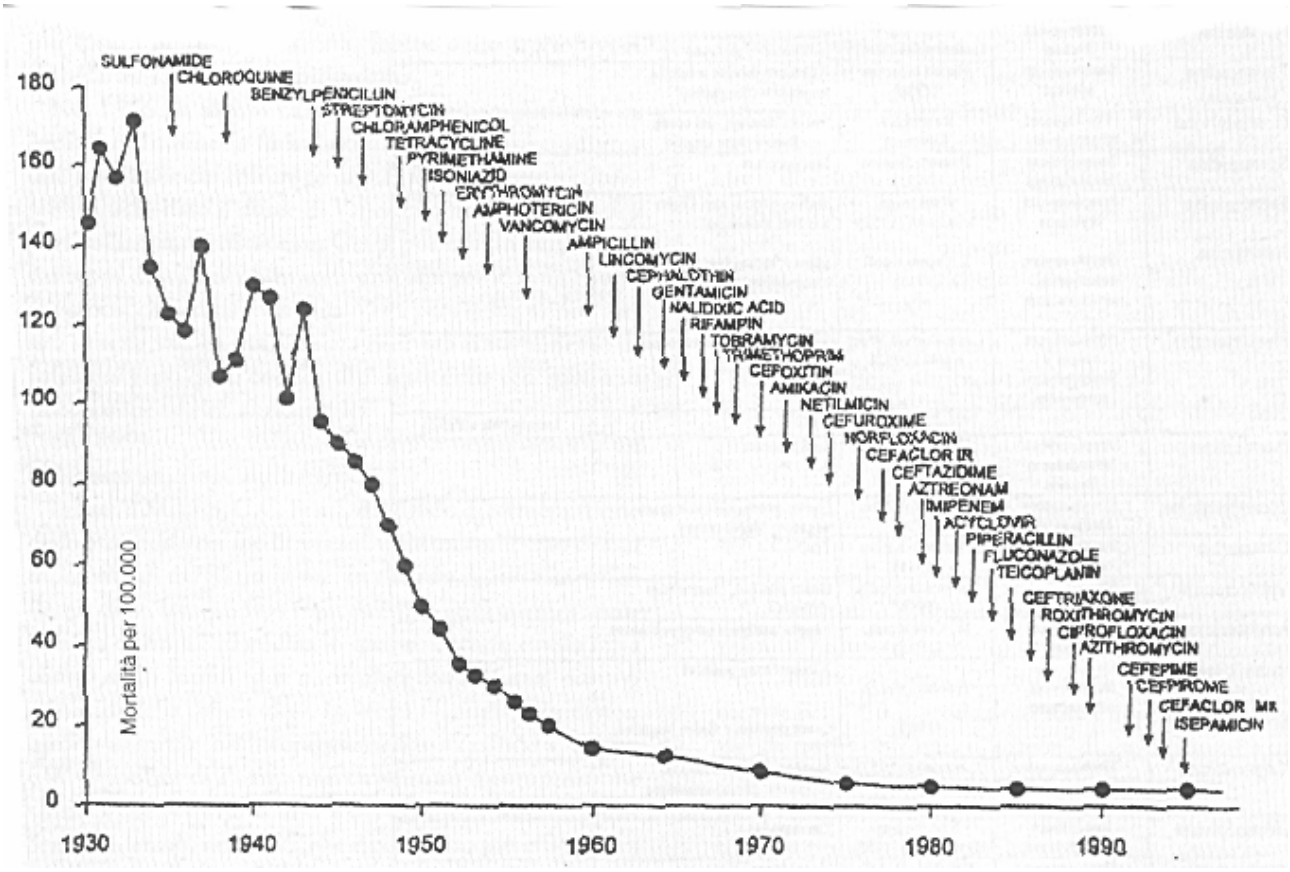
La malattia detta “beri-beri” nota in Cina già nel 2600 a.C., solo nel 1885 è stata collegata dal giapponese Takaki ad un deficit alimentare che colpiva i mangiatori di riso brillato e che determinava il quadro di astenia, anoressia, debolezza ecc. e la sindrome polineuritica.
Nel 1910 Funk isola dalla cuticola del riso una sostanza capace di prevenire e guarire il beri-beri e per la quale, nel 1911, introduce il termine “vitamina” per indicare una sostanza con la struttura di una amina indispensabile per la vita. Tale termine verrà poi esteso a tutti quei composti con attività simili e “indispensabili per la vita”. Presente nei legumi, uova, carni ecc., la sua struttura e la sintesi chimica sono state realizzate nel 1936.
Lo stesso Funk nel 1912 avanza l’ipotesi che una vitamina può essere il fattore capace di prevenire la pellagra, malattia caratterizzata da “dermatite, diarrea, demenza”, nota in Italia fino dal XVIII secolo, e alla quale è stato dato il nome di vitamina PP. Presente nei cereali, carni, pesce, frutta ecc., la sua identità con l’acido nicotinico, sostanza già nota ai chimici fin dal 1867, è stata riconosciuta nel 1937.
Altre vitamine del gruppo B, ugualmente importanti per l’organismo, quali la vitamina B2, B5 o ac. Pantotenico, B6 o piridossina, Biotina o vitamina H, Acido folico o Vitamina Bc., sono state identificate e sintetizzate fra gli anni 1920-1940 mentre l’identificazione della struttura chimica della B12, è avvenuta nel 1955 .
Fin dall’inizio del secolo inoltre, percorrendo il filo conduttore delle importanti acquisizioni microbiologiche iniziate dallo Spallanzani e seguite dal riscontro della inibizione della crescita batterica ad opera delle muffe, evidenziando così l’esistenza di un antagonismo batterico, si accentua la ricerca di qualche sostanza efficace contro i principali patogeni responsabili di tante malattie mortali.
P. Ehrlich (1854-1915), da tempo pensa ad una “pallottola magica” contro i batteri, ma le ricerche con Sahachiro Hata solo nel 1910 culminano con la messa a punto del Salvarsan (da salvare cioè guarire) e quindi del Neosalvarsan relativamente meno tossico, primo rimedio antiluetico. Seguono molte ricerche sull’azione antibibatterica di vari preparati ma, per la necessità di attrezzature costose e sofisticate, le cose procedono stentatamente. Per tale motivo i microbiologi tedeschi si dedicano alla scoperta di nuovi patogeni quali ad esempio la Spirocheta pallida, evidenziata da Schaudinn F e Hoffmann E. nel 1905 cui è seguita la messa a punto poi della reazione diagnostica da parte di A. Wassermann (1866-1925) nel 1906, diffusa poi in tutto il mondo con il suo nome. I francesi, allievi di Pasteur, si rivolgono invece allo studio dei vaccini.
Nell’ambito di tali ricerche, nel 1922 A. Fleming (1881-1955) isola dalle lacrime il lisozima che però dimostra solo una blanda azione batteriolitica.
Nel 1928 A. Fleming evidenzia che alcuni batteri non crescono dove è cresciuta una muffa, le cui spore pare siano state fornite dalla Dott.ssa C. La Touche, chiamata "la vecchia muffosa "o " Mary Mouldy", e che il brodo di coltura della muffa esplica sui batteri un'azione inibente simile a quella delle colonie di muffa. Dimostra così che tale attività sui suddetti patogeni è dovuta ad una sostanza prodotta da questa muffa, identificata come Penicillum Notatum. Fleming pensa di produrre quantità elevate di muffe, di usare il "succo di muffa" a scopo terapeutico ed introduce il termine "Penicillina", per non ripetere sempre la frase "filtrato di brodo di coltura del micete"
Nel febbraio 1929, comunica e poi pubblica i suoi risultati su soggetti umani trattati con la "sua" penicillina fra la totale indifferenza dei vari studiosi. L'insuccesso della sua comunicazione, e l'impossibilità di trovare qualcuno che lo aiutasse a purificare, produrre in quantità adeguate e renderla stabile e somministrabile nell'uomo, interrompe ogni ricerca. Affermare però che Fleming non ha scoperto nulla oltre alla parola "penicillina", tanto che a Vienna nell'autunno del 1987 al famoso congresso internazionale di Chemio-antibioticoterapia in una lettura sulla storia degli antibiotici è stato detto con ironia che "la penicillina ha scoperto Fleming", sembra un atteggiamento ingiusto e di indifferenza simile a quella riservatogli dai suoi colleghi nel 1929 e negli anni successivi.

Mentre si arrestano gli studi sulla penicillina, in Germania, nel 1932, Klarer e Mietszch brevettavano il Prontosil Rosso ed altri coloranti azolici contenenti il gruppo sulfonilamidico. Il Prontosil, famoso colorante rosso, guarisce un neonato di 10 mesi con setticemia stafilococcica.
Spetta tuttavia a Domagk (1895-1964), il merito di aver saggiato i nuovi composti, evidenziando la loro azione contro streptococchi, pneumococchi, gonococchi ed altri batteri. Con i sulfamidici molti pensano che il principio di Asclepiade del I secolo a.C., in base al quale la terapia farmacologica doveva essere rapida sicura e piacevole (cito, tuto, iucunde), si sia realizzato in un campo della medicina pratica. Al di fuori della Germania, non viene subito attribuita la giusta importanza a questo progresso della chemioterapia fino al 1936 quando alcuni studiosi inglesi pubblicano i brillanti risultati degli studi clinici effettuati con il Prontosil e con il suo metabolita attivo, la sulfanilamide, nella sepsi puerperale e nelle meningiti meningococciche.
Per la scoperta dell'azione chemioterapica del Prontosil nel 1939 viene conferito a Domagk il Premio Nobel che però non può ritirarlo perché il Furher fin dal 1937 proibisce a tutti i cittadini del III Reick di ricevere riconoscimenti dalla Fondazione Nobel.
Mentre evolvevano le ricerche sui nuovi chemioterapici, nel 1935 Ernest Boris Chain (1906-1979), un giovane chimico berlinese di origine ebrea, rifugiato in Inghilterra per le leggi razziali instaurate in Germania, si trasferisce ad Oxford dal Prof. Howard Florey (1898-1968), Direttore dell'Istituto di Patologia e dopo qualche anno decidono di intraprendere degli studi sul Penicillum Notatum e sulle sue proprietà antibatteriche riuscendo ad ottenere i fondi necessari alla ricerca dalla Rockefeller Foundation.
Le difficoltà non sono poche, ma i successi non mancano e nel maggio-luglio 1940 Chain e Florey usano con successo, in topi infettati, penicillina allo stato puro, che risulta 1000 volte più efficace del "succo di muffa" di Fleming e 10 volte più dei sulfamidici di Damagk. Visti i brillanti risultati li pubblicano sul Lancet del 24 agosto 1940.
Qualche giorno dopo l'articolo viene letto da Fleming che non crede ai suoi occhi. Le amarezze per gli insuccessi di tanti anni di lavoro e per l'indifferenza di molti colleghi sembrano svanire per cui si reca ad Oxford dove, con notevole sorpresa di Florey e Chain, che lo credevano morto, fa la loro conoscenza ed inizia subito una stretta collaborazione.
Poiché il succo gastrico inattiva la penicillina, nel febbraio 1941 si opta per la somministrazione endovena lenta ad un poliziotto di Oxford moribondo per una grave setticemia da infezione stafilococcica delle labbra con interessamento dell'occhio che era già stato asportato.
I risultati sono incredibili ma finita la quantità di penicillina disponibile, dopo 10 giorni di benessere il paziente muore per una complicazione broncopolmonare.
Altri casi vengono trattati con successo se si usano dosaggi e durata di terapia adeguati per cui appare evidente che sono necessari grandi e attrezzati laboratori per avere a disposizione le quantità necessarie cosa però impossibile in quel momento per il conflitto bellico.
Per tale motivo nel giugno del 1941 Florey e Heatley raggiungono, via Lisbona, gli Stati Uniti e si rendono conto che per produrre quantità notevoli di penicillina bisogna usare le vasche di fermentazione della birra, per cui viene coinvolto il Dipartimento dell'Agricoltura di Peoria (Illinois). Contemporaneamente viene rilevato che il Penicillum chrysogenum, sempre fornito da C. La Touche (la vecchia Maria delle Muffe), produce 70 volte più penicillina rispetto al ceppo di Oxford e che il bombardamento di tale muffa con i raggi X da luogo a sottoceppi che producono quantità 500 volte maggiori pari a 900 unità di penicillina rispetto a 1-2 unità prodotti dal ceppo di Oxford. Mentre viene coinvolta l'industria farmaceutica americana, in Inghilterra si tenta di produrre la penicillina artigianalmente, ma le piccole quantità prodotte vengono impiegate solo su alcuni militari feriti gravemente in corso di azioni belliche.
La notizia dei successi ottenuti, in particolare nell'ufficiale neozelandese Newton che stava morendo al Cairo per una cancrena agli arti e in un soggetto affetto da meningite streptococcica trattata da Fleming nell'Agosto 1942, richiamano l'attenzione di tutti ed il Times annuncia la clamorosa notizia di una sostanza centinaia di volte più efficace dei sulfamidici. Pochi mesi dopo il 28 novembre a Boston negli Stati Uniti, la penicillina viene messa alla "prova del fuoco" dato che viene

impiegata in 220 ustionati gravi in seguito ad un incendio di un night club. Il successo ottenuto è tale che le autorità militari degli Stati Uniti, coinvolte nel secondo conflitto mondiale da un anno, dichiarano la penicillina prodotto di interesse militare nazionale "top secret".
La produzione in poco tempo sale vertiginosamente da 400 milioni di unità nei primi sei mesi del 1943, a 20 miliardi nei sei mesi successivi, a 1700 miliardi nel 1944 e a 7000 miliardi di unità nel 1945. Per la sintesi della penicillina sono stati impiegati più di mille ricercatori di 39 Università e industrie inglesi ed americane mentre le prime penicilline semisintetiche sono state realizzate nei laboratori della Merk e in quelli di Oxford.
Sino al termine della seconda guerra mondiale l'impiego della penicillina (considerata "top secret", anche se non sono mancati i tentativi di spionaggio industriale come riportato con molta efficacia nel noto film "II terzo uomo") è riservata agli eserciti alleati: verrà poi esteso alle popolazioni civili e infine a tutti i paesi del mondo. Nel 1945 Fleming riceve il Premio Nobel che vuole venga diviso con Florey e Chain.
Gli anni che vanno dal 1940 al 1950 sono particolarmente importanti per gli antibiotici. Infatti, mentre fra i laboratori di Peoria (Illinois) e Oxford progrediscono gli studi e le ricerche per purificare e produrre quantità adeguate di penicillina, che, fra l'altro, si rivela un farmaco strepitoso per la cura radicale della lue, nel settembre 1943 S. A. Waksman (1888-1973), un ucraino immigrato negli Stati Uniti nel 1910, laureato in agraria e in biochimica, divenuto un esperto microbiologo del suolo, dopo aver esaminato vari campioni di terra, riesce ad isolare dall'Actinomices griseus un preparato, denominato streptomicina, efficace su gram positivi e gram negativi e sul bacillo di Koch. Questa diventerà poi il capostipite degli amminoglicosidi. Il riscontro dell'efficacia del preparato sul bacillo di Koch spetta però a Feldman e Hinshaw, come poi è stato riconosciuto dallo stesso Waksman, il quale invece usa il nuovo antibiotico per primo nella meningite tubercolare segnalando anche i secondari fenomeni tossici, quali la sordità totale, e lo sviluppo di germi resistenti in vitro. Nel 1948 compaiono i primi ceppi di stafilococchi resistenti alla penicillina e di bacilli di Koch resistenti alla streptomicina. Per tale motivo la ricerca mette a punto due prodotti attivi sul bacillo di Koch: l'acido paraminosalicidico (PAS) e l'isomiazide.
Altro importante evento nella antibioticoterapia è l'isolamento, nel 1943, da parte di un ricercatore italiano G.Brotzu (1895-1976), Direttore della Cattedra di Igiene della Facoltà di Medicina di Cagliari, di un micete il Cephalosporium acremonium. Essendo a conoscenza delle scoperte di Fleming, Florey e Chain isola, dagli scarichi fognari che si gettavano nel vecchio porto di Cagliari, il suddetto micete, oggi chiamato Acremonium Brotzu. I filtrati ricavati si dimostrano dotati di attività antibiotica sia in vitro, nei riguardi di patogeni quali il tifo, colera, peste, brucelle, stafilococco aureo, sia nelle cavie, quando viene somministrato l'estratto di "succo di muffa" per via intramuscolare, sia in alcuni pazienti affetti da ileotifo e da infezioni da stafilococchi se somministrato per os.
In seguito a quanto sopra, per purificare e produrre su vasta scala la sostanza attiva, cerca di coinvolgere il Ministero della Sanità, le autorità militari e l'industria farmaceutica. Si scontra però con l'ignoranza di chi non conosce i progressi scientifici in tal campo, la diffidenza, l'incomprensione e le pastoie burocratiche.
Pubblica pertanto, a proprie spese, nel 1948 un fascicolo con il titolo "Ricerche su di un nuovo antibiotico" dove riporta tutte le sue esperienze dal 1943 al 1945 e conclude il suo articolo come segue: "Si è voluto riferire quanto sopra nella speranza che altri Istituti meglio dotati di mezzi, possano giungere ad un progresso migliore nella selezione del micete, nella preparazione colturale dell'antibiotico ed estrazione di esso".
A causa dell'indifferenza delle autorità politiche e scientifìco-sanitarie italiane, Brotzu contatta un ex ufficiale inglese, Blyth Brooke, con il quale, in seguito all'occupazione alleata della Sardegna, avvenuta dopo l'8 settembre 1943, aveva condotto con successo la campagna anti malarica finanziata dalla Rockefeller Foundation per conto dell'Ente Regionale Lotta Antianofele Sardegna (ERLAS) e gli invia il suo articolo – memoriale e, attraverso di lui, lo fa pervenire a Florey.

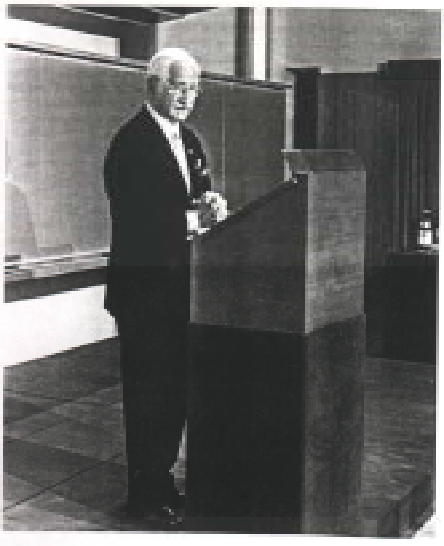
Le ricerche sulla coltura inviata da Cagliari danno luogo a una prima sostanza attiva solo sui Gram positivi la cefalosporina P, di scarso interesse vista, a quel tempo, la disponibilità e l'efficacia della penicillina. Una seconda sostanza risulta attiva anche sui Gram negativi, come descritto da Brotzu, denominata cefalosporina N e nel 1953 infine da N. Newton ed E. Abraham viene isolata una terza sostanza denominata cefalosporina C.
Le prime cefalosporine per impiego clinico su vasta scala sono quindi messe in commercio nel 1963 con i nomi di Ceporin (Glaxo) e Keflin (Lilly). L'anno dopo vengono introdotti due derivati per uso intramuscolare, la cefalotina e la cefaloridina, quest'ultima però più tossica a livello renale, che riscuotono un notevole successo per anni.
Le caratteristiche della struttura chimica della cefalosporina, permette ovunque un fiorire di nuove molecole che spalanca la strada alla produzione di un vero arsenale di nuovi antibiotici a largo spettro, i betalattamici, che oggi, con i nuovi derivati rappresentano la categoria di antibiotici più usata.
Mentre evolvono gli studi sulla penicillina, sulla streptomicina e quelli sulla cefalosporina, nel 1943 B.M. Duggar, botanico dell'Università di Wisconsin, alla luce del risultato di Waksman su campioni di terreno, chiede a molti colleghi di ogni parte del mondo dei campioni di terra. Nell'estate del 1945, riceve da un collega della Università del Missouri, dove aveva insegnato quaranta anni prima, un terreno dal quale si sviluppa un actinomicete con azione antibatterica che, nella piastra, assume un brillante colore dorato per cui viene denominato Streptomyces aureofaciens.
Da questo micete isola nel 1947 una sostanza, somministrabile per os, con un profilo antibiotico ampio, in quanto attivo su Gram negativi e Gram positivi e sulle Ricketzie, ma purtroppo non attivo sul bacillo di Koch, che era l'obbiettivo per cui aveva iniziato la ricerca. Viene chiamato aureomicina in onore alle sue caratteristiche cromatiche, e successivamente si rileva essere una clorotetraciclina con struttura simile a quella di un altro antibiotico la ossitetraciclina che contiene un gruppo idrossilico. Quest'ultima, chiamata terramicina, è stata ottenuta dallo Streptomyces rimosus isolato nel 1949 da un terreno prelevato vicino alla ditta che aveva commissionato la ricerca, dopo avere esaminato 116.000 campioni di terreni provenienti da ogni parte del mondo.
Entrambi i farmaci hanno avuto un grande successo per la loro efficacia e per la possibilità di essere somministrati per os. Il successo aumenta quando nel 1952 togliendo l'atomo di cloro alla aureomicina si ottiene un nuovo antibiotico la tetraciclina o acromicina. Tali farmaci però non essendo completamente assorbiti nell'intestino alterano la flora intestinale favorendo la comparsa di ceppi resistenti alle tetracicline.
Nel 1947 al Prof. Bukhalder, botanico dell'Università di Yale, viene dato da un industria farmaceutica un fondo di 5500 dollari per ricercare delle sostanze ad attività antibatterica contro le Ricketzie. Chiede a molti colleghi di ogni parte del mondo dei campioni di terra e da un campione proveniente dal Venezuela viene rinvenuto un actinomicete sconosciuto, poi denominato Streptomyces Venezuelae, dalle cui colture viene evidenziato un principio attivo ad azione antibiotica ampia su Gram negativi e sui Gram positivi ed anche sulle Ricketzie. Tale sostanza viene denominata Cloramfenicolo, in quanto contiene cloro nella sua molecola. Nel 1949 viene descritta la sua efficacia non solo sulle Ricketzie ma anche su salmonelle, Brucelle, Haemofìlus influenza. Evidenziata rapidamente la formula chimica, viene subito prodotto per sintesi in quanto tale via è molto più economica ma, nel 1950, viene riportato che è responsabile di anemia aplastica, con la frequenza di un caso ogni 20.000-100.000 trattati e con una mortalità, fra i colpiti da tale patologia, che ha raggiunto anche l'80%. Viene pertanto usato solo per gravi infezioni che non possono essere trattate con antibiotici più sicuri a causa dei fenomeni di resistenza e di allergia anche se poco dopo con una modifica della molecola viene prodotto il tiamfenicolo privo di tale effetto collaterale.
Nel 1951 E. Hazen e R. Broun, nel corso di estese ricerche sui microrganismi del suolo condotte dal Dipartimento dello stato di New York, isolano dalla coltura di Stretomyces noursei una sostanza il nystatin che si dimostra un antimicotico molto attivo in particolare contro l'infezione da Candida. Il preparato però non viene assorbito per via intestinale e per via sistemica è molto tossico e non utilizzabile. Mentre si constatava tale insuccesso nel 1953 P.Ganis isola, da un campione di terra

proveniente dalle rive dell'Orinoco nel Venezuela, lo Streptomyces nodosus dalle cui colture ricava una sostanza molto simile alla nistatina, l'anfotericina B, con attività antifungina nei riguardi di Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Candida, Blastomyces, ecc. Il composto alquanto tossico viene usato solo per tali gravi infezioni ma, successivamente, con opportuni interventi sulla molecola viene reso meno tossico.
Lavorando sempre sui terreni provenienti da varie parti del mondo alla ricerca di actinomiceti con potenzialità antibatterica, nel 1952 R. Bunch e J. McGuire isolano uno Streptomyces, da un terreno prelevato da Iloilo nelle Filippine, al quale danno nome erytreus in quanto produce un pigmento rossastro. Da questo micete ottengono un antibiotico cui danno nome eritromicina, importante capostipite di una grande famiglia di antibiotici tuttora molto usati.
In breve tempo si evidenzia che il composto e i derivati, stearato ed estolato, quest'ultimo peraltro più tossico, sono efficaci sugli stessi patogeni sensibili alla penicillina, su quelli penicillino resistenti, su alcuni Gram negativi e anche sui micoplasmi.
Nel 1954 Woodward conia il termine macrolide, dato che la molecola è composta da un grande anello lattonico a cui sono legati gli zuccheri.
Nello stesso anno da un ceppo di Streptpmyces antibioticus viene isolata la oleandomicina che risulta meno attiva della eritromicina, e successivamente la trioleandomicina che ha il solo vantaggio di essere resistente dalla degradazione da parte del succo gastrico. Entrambi però sono più tossici della eritromicina. Infine dallo stretomyces ambofaciens viene isolata la spiromicina.
Nel 1956 da alcuni campioni di terreno prelevati in India e in Indonesia viene isolato un micete lo stretomyces orientalis dalle cui colture viene prodotta la Vancomicina. Questa risulta particolarmente efficace sui Gram positivi, in particolare sui ceppi di stafilococchi resistenti alla penicillina e sugli streptococchi fecalis e viridans. Vista però la sua azione tossica su rene, coclea, ecc., è stata riservata al trattamento di infezioni gravi quali endocarditi, setticemie ecc. spesso in associazione ad altri antibatterici. Più recentemente però, con alcune modifiche alla molecola, tale tossicità è stata notevolmente ridotta.
Nel 1959 un altro italiano si inserisce nella ricerca di composti ad azione antibatterica.
Infatti, a Milano, P. Sensi, dal brodo di fermentazione dello Streptomyces mediterranei, isola un composto che, al momento di dargli un nome, in ricordo del termine rifìfì (lotta) di un famoso film francesce (Du rifìfì chez les hommes), la chiama Rifamicina in quanto è efficace nella lotta contro molti batteri ed in particolare contro Gram positivi e i bacilli della tubercolosi. In verità i risultati clinici non sono all'inizio così incoraggianti fino a quando alcuni studiosi dell'Istituto Superiore della Sanità e gli svizzeri V. Prelog e W. Oppolzer di Zurigo non chiariscono la composizione chimica che permette una serie di ricerche in base alle quali Sensi evidenzia, nel 1966, che il composto più efficace è un derivato semisintetico denominato Rifampicina.
Dopo la gentamicina, importante aminoglicoside introdotto nel 1963, negli anni '70 sono stati introdotti altri aminoglicosidi quali la tobramicina nel 1971, la sisomicina nel 1973, e l'amicacina nel 1974, Negli anni '80 vengono introdotte altre due importanti cefalosporine iniettive quali il ceftazidime e il ceftriaxone, e, negli anni '90, numerose cefalosporine orali di seconda e terza generazione che hanno spostato il loro spettro d'azione dai batteri positivi ai Gram negativi.
Importanti anche i farmaci antineoplastici derivati da vari microrganismi come la Daunomicina e l'Adriamicina messe a punto da Aurelio Di Marco rispettivamente nel 1963 e 1969 dallo Streptomices peucetius e la Ciclosporina A derivata dal micete Tolipocladium inflatum Gams, che si è rivelata di notevole importanza per la sua azione immunosoppressiva nei trapianti.
I numerosi antibiotici riportati, e i tanti altri che ora non è nemmeno possibile citare, hanno ridotto drasticamente la mortalità per malattie infettive che un tempo rappresentavano la prima causa di morte. L'ingegno difensivo dell'uomo dovrà però continuare per la capacità dei vari patogeni di mettere in atto dei "sistemi di difesa", fra le quali importanti le betalattamasi e le cefalosporinasi, dando luogo alle sempre più frequenti resistenze dei batteri ai vari antibiotici (Tab. II).
Mentre evolvono le importanti conoscenze farmacoterapiche sul sangue, sulle vitamine e sugli antibiotici, progrediscono in maniera sempre più rapida, le pratiche vaccinali. Vanno pertanto



Tab. II: Sviluppo degli antibiotici e loro efficacia sulla riduzione della mortalità per malattie infettive nel mondo (da Periti P.)

ricordati: il primo vaccino antipertosse nel 1923, il vaccino antitubercolare di Albert Calmette (1863-1933) e Camille Guerin del 1924, il BCG, mentre nel 1932 inizia la produzione del primo vaccino antivirale, quello contro la febbre gialla . Nel 1954 grazie alla possibilità di ottenere colture di virus su cellule di scimmia o di origine umana, J. E. Salk (1914-1995) mette a punto il primo vaccino inattivo contro la poliomielite e nel 1957 A. B. Sabin (1906-1993) somministra per la prima volta un vaccino antipolio vivo attenuato per via orale (Fig A.B. Sabin).



A.B. Sabin: Siena 1979. Celebrazione del 75° Anniversario della fondazione dell'Istituto Sclavo.

Fig. 33 – A.B. Sabin: inventore del vaccino antipoliomielitico orale

Seguono poi nel 1958 gli studi sui vaccini antivirali, con ceppi vivi e attenuati, antimorbillo, antirosolia, antiparotite.
Dal 1968 inizia lo studio di vaccini polisaccaridici che interessano nell'ordine: il meningococco (1968), il pneumococco (1978), l'Haemophilus Influenzae tipo b (1980) e la salmonella tiphi (1984). Nel 1973 viene prodotto in Giappone il primo vaccino antivaricella, nel 1974 viene studiato in Inghilterra un vaccino vivo attenuato contro il citomegalovirus, nel 1976 viene scoperto il virus Ebola e nel 1986 viene usato il primo vaccino antiepatite B elaborato geneticamente mentre nel 1989 viene scoperto il virus dell'epatite C. Alla fine degli anni '70 inizia la sperimentazione di un vaccino contro il virus Epstein-Barr.
L'importanza delle vaccinazioni, nonostante le non poche contestazioni, è emersa evidente dopo la scomparsa del vaiolo grazie al vaccino, alla scomparsa, per ora solo nei paesi più evoluti del mondo occidentale, della poliomielite e di molte altre patologie infettive. Attualmente grazie ai vaccini disponibili possono essere prevenute ben 12 malattie infettive: Difterite, Tetano, Pertosse, Poliomielite, Epatite B, Hemophilus influenze tipo b, Pneumococco, Meningococco C, Morbillo, Rosolia, Parotite e Varicella, che un tempo rappresentavano, soprattutto in età pediatrica, le principali cause di morbilità e mortalità.
Nonostante i grandi progressi in ambito vaccinale, fino alla messa a punto del primo microscopio elettronico nel 1940, le conoscenze sui virus sono progredite molto lentamente e sono solo quelle relative agli effetti patogeni sull'uomo come il virus della febbre gialla, della rabbia, del vaiolo, della poliomielite, dell'influenza, e su alcuni virus che infettano gli animali. Il primo presidio terapeutico in ambito antivirale è l'interferone messo a punto nel 1957, ma ipotizzato dal fisiologo bresciano Flaviano Magrassi nel 1933, e il cui nome deriva dal fatto che agisce non con il sistema degli anticorpi ma "interferendo" in maniera "aspecifica" sul codice genetico del virus patogeno impedendo il suo sviluppo e l'ingresso nelle cellule vicine. Questa nuova acquisizione è evoluta negli anni e, fra successi e delusioni, ora sono noti vari interferoni ad azione antivirale, antitumorale ed immuno stimolanti.
La comparsa sulla scena medica negli anni 1976-77 dei primi casi di una affezione successivamente identificata come AIDS (Acquired Immuno Deficiency Sindrome) e dovuta ad un nuovo virus, l'HIV (Human Immunodefidiency Virus), ha determinato in ambito medico e nei mass-media non poco allarme per la sua gravità, per la rapida evoluzione mortale e per il suo rapido diffondersi. Questo ha messo in moto a livello mondiale, con una solidarietà senza precedenti nella storia, i ricercatori e gli studiosi più qualificati. Per le notevoli disponibilità tecnologiche entro breve tempo, e precisamente nel 1983, viene isolato il virus, dal 1985 sono disponibili i primi test diagnostici per il rilievo di anticorpi anti HIV e cominciano i primi studi su un nuovo antivirale la Zidovudina (AZT) il cui utilizzo viene approvato nel 1987.
Attualmente numerosi sono i farmaci anti HIV che permettono però solo il rallentamento della fatale infezione mentre, per le particolari caratteristiche del virus, nonostante l'impegno di molti a livello mondiale e le ipotesi ottimistiche, non è ancora disponibile un vaccino preventivo e/o terapeutico che tutti si augurano arrivi quanto prima.
Determinanti anche in ambito endocrinologico sono le acquisizioni avvenute nel XX secolo. Nel 1902 viene coniato da Starling il termine "ormone", nel 1909 vengono scoperte le paratiroidi e la loro azione sul metabolismo del calcio mentre nel 1921 viene isolato il paratormone e l'ormone della crescita. Nel 1914 viene preparata la tiroxina pura, e nel 1922 viene impiegato lo iodio per la prevenzione del gozzo. Nel 1922 viene isolata e impiegata l'insulina che viene purificata nel 1923, nel 1936 viene realizzata l'insulina zinco-protamina dando luogo all'inizio di una terapia scientifica del diabete e nel 1986 alla terapia con insulina ottenuta mediante ingegneria genetica. Fra il 1920 e il 1940 vengono inoltre scoperti il glucagone, il TSH, la gonadotropina, l'ossitocina la vasopressina, la prolattina, l'androsterone, il testosterone, il desossicorticosterone, il cortisone, l'estradiolo, e precisata la formula della tiroxina. Nel 1943 viene scoperto l'ACTH, nel 1945 l'ormone somatotropo e nel 1948 l'effetto antinfiammatorio del cortisone. Nel 1952 viene isolato l'aldosterone e nel 1955 vengono scoperti il prednisone e il prednisolone.

Fig. 34 - Bidet anticoncezionale di una damina del '700.

Nel 1951 G. Pincus (1903-1976) inizia lo studio sulla “Pillola” anticoncezionale: l’Emovid viene sperimentato nel 1956 a Portorico con grande successo e la FDA lo qualifica come contraccettivo nel 1960 (Fig. 34).

Fig. 36 - Quando non esisteva la pillola

Dopo oltre 40 anni, il principio della pillola è rimasto invariato e consiste nella inibizione della ovulazione indotta per via ormonale da un estro-progestinico (Fig. 36).
Nel 1974 viene introdotto sul mercato il beclometasone e successivamente i progressi evolvono ancor più rapidamente nella terapia del diabete, dell'iposomia da deficit di STH ecc.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Da questa succinta e pertanto molto lacunosa sintesi dell'evoluzione dei presidi farmacoterapici nei secoli, con il precipitare delle acquisizioni nel XX , appare evidente che, il secolo da poco concluso, ha visto, in ambito medico, ed in particolare in quello terapeutico, molti più progressi di quanti non ne siano stati fatti in tutta la storia dell'umanità. Se si guarda anche a tutto il millennio trascorso si deve constatare che fino a non molti decenni fa la terapia era soprattutto empirismo e superstizione, non raramente legati da un sottile filo di magia e alchimia, senza alcun fondamento scientifico.
Il lungo percorso per giungere alla attuale medicina iniziato con Ippocrate (460-377 a.C.) e i sofisti greci è progredito stentatamente per la mancanza di presidi tecnologici e diagnostici che, oltre ad ostacolare il progresso delle conoscenze, ha impedito lo sviluppo di quello spirito critico indispensabile per distinguere stregoneria e superstizione dalla scienza. Per tali motivi, anche nell'epoca latina non vi sono stati grandi progressi tanto da far affermare a Petronio, contemporaneo di Cristo morto nel 66 d.C., che "il medico non è che un conforto dell'animo". Le cose non cambiano con il contributo di Galeno (130-200 d.C.) e della Scuola Medica Salernitana per cui il Petrarca (1303-1374), scampato alla peste di Firenze, afferma che "il medico non è altro che parole inutili e vanità senza peso" e non variano di molto nemmeno fino alla seconda metà del XIX secolo tanto che Wendell Holmes (1809-1894), illustre clinico viennese, afferma "se tutto il patrimonio farmacologico venisse affondato nel mare sarebbe tanto meglio per l'umanità e tanto peggio per i pesci".
Importante evento, in quelli che vengono chiamati i secoli bui del Medio Evo, è invece la nascita e la diffusione dei "pia loca o loca Hospitalia" luoghi dove gli "infirmi" storpi, ciechi, piagati, lebbrosi, folli, moribondi e i bambini "esposti" cioè abbandonati trovano un ambiente caritatevole, del personale di assistenza e delle parole di solidarietà, di conforto, di speranza. Per i bambini, se le cose non erano molto migliorate sotto l'impero romano, solo verso la fine del Medioevo migliorano per cui il soggetto in età evolutiva incomincia ad acquistare, anche per merito del cristianesimo, una certa dignità. Nonostante l'impegno di tante persone, le possibilità terapeutiche consistono però soprattutto nell'essere presenti, nel saper ascoltare e partecipare al dolore e alla sofferenza: è il germoglio dell'Umanesimo, anche in ambito sanitario, che da luogo, intorno all'anno 1000, alla Scuola Medica Salernitana e che sboccia, nel suo splendore, dopo alcuni secoli. Conclusa la parentesi della scuola araba solo con Galileo (1564-1642) viene introdotto in medicina l'approccio razionale e sperimentale e comincia a farsi strada l'idea di scienza applicata alla medicina ma la terapia rimane, come gli elisir di lunga vita, nell'ambito della magia.
Una grande rivoluzione prende corpo nel 1700 con l'inizio della microbiologia e l'inserimento della chimica che tenta di estrarre, dalle numerose sostanze presenti in una pianta, il "principio attivo" responsabile dell'azione farmacologica.
La chimica diventa dominante nel 1800 con la scoperta e la identificazione del chinino, della nicotina, stricnina, caffeina, digitalina e, dalla pianta di salice, della salicìlina, precursore dell'aspirina. Dopo gli insegnamenti di molti studiosi e ricercatori, prosegue così l'importante rivoluzione medico scientifica. Le possibilità diagnostico-terapeutiche continuano ad essere limitate ma splende sempre nell'arte medica la grande importanza dell'aspetto umanitario e comunicativo, tanto che nel 1852 G. Del Chiappa, illustre clinico medico a Pavia, nel suo "Discorso della morale del medico", per l'inizio dell'anno accademico, afferma che il medico "deve palliar ove il guarir non ha luogo e addurvi secondo che più lice, speranza e consolazione" dato che "non esistono mali incurabili ma solo inguaribili".

Con il progredire delle conoscenze nasce in Germania la prima fabbrica di farmaci su base industriale con il nome Merck: è l'inizio di una nuova era che porterà alla scomparsa dei prodotti galenici e alla nascita delle industrie farmaceutiche e di quelle che saranno poi le gigantesche "multinazionali" del farmaco.
A cavallo fra l'ottocento e il novecento nasce la medicina moderna che, esplodendo come vera scienza nel novecento, ha dato luogo a progressi imprevedibili e, al medico moderno preparato e capace, di formulare accurate diagnosi e prognosi e di prescrivere terapie risolutive.
L'avvento di nuovi antibiotici e vaccini e di regole igieniche, hanno cambiato la storia dell'umanità. Non si assiste più alle pestilenze di un tempo e alle infezioni generalizzate, con mortalità infantile impressionante. Antibiotici e vaccini hanno ridotto la mortalità, in particolare quella infantile, hanno contribuito a cambiare la qualità e a prolungare la vita.
Per quanto riguarda gli antibiotici, in poco più di venti anni sono stati introdotti, nel modesto armamentario terapeutico di un tempo, i più importanti farmaci antinfettivi. Questo è stato però possibile grazie all'evoluzione delle conoscenze medico-scientifiche, dalle prime conferme dell'esistenza dei microrganismi patogeni, al loro collegamento con le rispettive malattie infettive, alle prime teorie microbiche, al concetto di antibiosi e quindi alla scoperta dei sulfamidici, della penicillina e dei molti altri antibiotici che sono seguiti.
L'era moderna della chemioterapia antibatterica è iniziata nel 1911 con il Salvarsan e il Neosalvarsan come antiluetici, è proseguita nel 1936 con l'uso clinico della Sulfanilamide, cui è seguito l'acido paraminosalicilico e l'idrazide. "L'età d'oro" degli antibiotici prende l'avvio con la produzione della penicillina nel 1941, quando il primo materiale grezzo conteneva solo il 10% di penicillina pura, rendendo necessari cento litri di brodo di coltura per ottenere una quantità di antibiotico sufficiente a trattare un paziente per 24 ore.
Solo un anno più tardi però, vengono prodotti 122 milioni di unità di penicillina, mentre nel 1950 la produzione totale di penicillina è passata da poche centinaia di milioni di unità al mese a più di 200 mila miliardi di unità (circa 150 tonnellate) con notevole riduzione dei costi pro dose. Il costo commerciale della prima penicillina, all'inizio pari ad alcuni dollari per cento mila unità, scende a frazioni di centesimi di dollaro. Attualmente almeno il 30%-40% dei pazienti ospedalizzati riceve uno o più cicli di terapia antibiotica e milioni di infezioni, potenzialmente letali, vengono regolarmente curate.
Alle spalle di tanti successi non si può però dimenticare l'enorme contributo della ricerca in vari ambiti, che ha portato alle sofisticate tecniche di biochimica, di ingegneria genetica, di diagnostica per immagini quali ecografia, tomografia assiale computerizzata, risonanza magnetica nucleare, tomografia ad emissione di positroni ecc., fattori tutti che permettono corrette diagnosi e terapie razionali e mirate. In tale evoluzione anche la chirurgia, le cui radici si perdono nei millenni passati, grazie a nuove tecnologie, alla microchirurgia, alle sonde teleguidate e alla micro-cinematografia, è talmente progredita da permettere interventi praticamente senza aprire addome o torace, con rapidi recuperi clinici e, grazie agli enormi successi dell'immunologia e di farmaci antirigetto, di realizzare trapianti di rene, polmone, cuore, fegato, pancreas, cute, con il possibile impiego futuro degli xenotrapianti, cioè di organi di animali, in particolare del maiale, per rispondere alle richieste sempre più numerose.
Gli strabilianti progressi della scienza non sono stati però raggiunti senza inconvenienti o danni e non sono privi di alcuni risvolti negativi: basta pensare che, non raramente, l'uso inappropriato degli antibiotici, i farmaci più usati, è a volte, responsabile di effetti avversi e della comparsa delle resistenze facendo venire alla mente Eschilo (525-456 a.C.) quando affermava: "ogni cosa porta il suo gravame" e alla Talidomide con i numerosi casi di focomelia di cui è stata responsabile. Come ogni medaglia anche le conquiste della scienza, a volte per colpa degli stessi studiosi, hanno avuto un loro rovescio, i loro effetti indesiderati ed avversi tanto da richiamare alla mente il mito di Pandora che elargiva dal suo orcio doni buoni ma anche cattivi.
II fascino della scienza, accresciuto dai successi raggiunti nel vincere le malattie dell'uomo, sembra a volte creare il mito dell' immortalità. Questo però non deve far dimenticare nemmeno la famosa

leggenda di Titone. L'antica leggenda narra infatti che un tempo Aurora, bellissima Dea del firmamento di Giove, appena si alzava per illuminare la Terra vedeva tutte le mattine al lavoro un uomo bellissimo, forte, ed infaticabile intento senza sosta alla cura della sua terra che lei amorevolmente illuminava.
Affascinata dalla sua bellezza e dall'instancabile dedizione se ne innamorò e, volendo continuare a godere della sua presenza per sempre, chiese all'onnipotente Giove che concedesse lui l'immortalità. Giove non potendo negare un dono a chi tutte le mattine, dopo la profonda notte, porta la gioia sulla terra, le concesse quanto richiesto. Purtroppo però non avendo chiesto oltre all'immortalità anche la giovinezza, gli anni passarono velocemente e Titone invecchiò, perse progressivamente la bellezza e le forze, la vista e il desiderio di lavorare ma, essendo immortale, diventò tanto vecchio da perdere anche il lume dell'intelletto, la capacità di accudire a se stesso, alla propria pulizia. Aurora ogni mattina sempre più addolorata, nel vedere il suo amore così ridotto, tornò da Giove e lo supplicò di fare qualcosa. Fu così che Titone venne trasformato in cicala e, da allora, allieta le notti estive in attesa dì rivedere l'Aurora.
Tutto ciò vuole essere un sommesso richiamo ad un incontro costruttivo fra scienza medica, tecnologica e dimensione umanistica della medicina che deve tenere come riferimento centrale l'uomo, ed in particolare il bambino, con la loro dignità, rispettando la qualità della vita, senza mai incorrere in accanimenti terapeutici.
Il cammino verso la moderna medicina è stato lungo di molti secoli ma molto sarà ancora fatto in particolare in ambito oncologico e neuropsichiatrico patologia, soprattutto questa ultima, che sta divenendo sempre più frequente in età evolutiva e per la quale la nostra ignoranza è disarmante e le terapie sono ancora modeste ed empiriche.
Nell'evoluzione della farmacoterapia e della medicina si è verificata anche una evoluzione del medico passato da quello preistorico stregone e/o sacerdote, a quello ippocratico, a quello medioevale, talvolta alchimista e mago, a quello umanista fino al moderno medico scienziato che deve usare i farmaci in base a corrette evidenze scientifiche e non in base alla tradizione o ad un ingiustificato e personale “ottimismo terapeutico”. La ricerca ha accresciuto così sapere ed abilità ma anche eccessivo tecnicismo e, a causa di riforme e controriforme, si è sviluppata una dilagante burocrazia per cui il rapporto interumano, la partecipazione, la comunicazione interpersonale, un tempo elementi base della terapia, si sono affievoliti. La fiducia si è così offuscata, l'insoddisfazione nei confronti della medicina e delle cure si è diffusa ed è divenuta un fenomeno non trascurabile, spesso imponente. Tutto ciò perché la medicina è una pratica entro la quale si creano aspettative, emozioni, situazioni di rapporto umano che vanno oltre i più immediati aspetti organicistici. La prescrizione del farmaco non è un atto a se stante ma un momento della globalità dell'intervento in cui insieme al farmaco il medico, ed in particolare il pediatra, deve saper somministrare anche il carisma, derivatogli dal sapere, dal saper fare, dal saper essere, e la fiducia conferitagli dal suo ruolo. Tutto ciò in un sinergismo di effetti che rinforza il potere terapeutico del farmaco dato che, come insegna la moderna psico-neuro-endocrino-immunologia, molti aspetti psichici possono tradursi in malattia o benessere e pertanto vanno tenuti presenti. Gorgia da Lentini (482-374 a.C.) esponente del pensiero dei sofisti greci, affermava che “la parola ha un potere immenso: può esaltare la pietà, instillare la gioia, abolire il dolore, mettere fine alla paura”. Più recentemente il famoso psicanalista anglo ungherese M. Balint (1896-1970) affermava: "il medico stesso è un farmaco per il proprio paziente: è il farmaco più usato" perchè l'anima della medicina si trova nel rapporto, nella comunicazione, nella relazione fra chi guarisce e chi è guarito.
Si suol dire che “Historia magistra vitae” ma, per tanti secoli, la storia della farmacoterapia non ha portato significativi e veramente utili insegnamenti. Nonostante ciò il medico, che trova nella terapia il nucleo della sua professione, ha sempre pensato di poter offrire con i suoi consigli, un valido aiuto ai propri pazienti. La volontà di influenzare positivamente i processi patologici e l’ottimismo terapeutico che ne deriva, hanno rappresentato la forza trainante, l’elemento fondamentale nella storia della pratica medica anche nelle epoche più misere.

Non deve pertanto sorprendere, anche se oggi ci può far sorridere, la fiducia dei medici di un tempo nei salassi, nelle purghe, nei clisteri e in certe drastiche terapie come quelle che, ad esempio, ha dovuto subire il povero re Carlo II d'Inghilterra poco più di quattrocento anni fa e che oggi potremmo definire torture mortali.
Qualcuno potrebbe dire che "del senno di poi sono piene le fossa" e che, fra alcuni anni, certamente molti sorrideranno di non poche nostre "primitive" terapie. Per tale motivo oggi alla luce di tanti secoli di storia e con le attuali disponibilità tecnico-scientifiche è indispensabile saper coniugare, con spirito critico, soprattutto nei nostri atti terapeutici, partecipazione, speranza ed equilibrio basato sulle evidenze mediche scientifiche, quella che oggi viene chiamata "Evidence Base Medicine", dato che, come affermava F. Magendie (1783-1855), "solo il ciarlatano possiede l'imperturbabile fiducia in se che le conoscenze vere non sempre riescono a dare".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Ackerknecht E. H. Problems of primitive medicine. Bull. Hist. Med. 1942; 11: 503-521.
- Amundsen D. W. Medicine and faith in early christianity. Bull. Hist. Med., 56: 326-350,1982.
- Angelettì, L. R. Gazzaniga V. Storia, filosofia ed etica generale della medicina. Masson, Milano1998.
- Aulo Gellio. Le notti attiche UTET, Torino, 1992.
- Bisconti E. Temi di iconografia paleocristiana. Città del Vaticano, Roma, 2000.
- Busacchi V. Storia della Medicina Patron 1973.
- Canfora L. La biblioteca scomparsa. Sellerio, Palermo, 1995.
- Caramia G. Terapia Antinfettiva Pediatrica. Piccin Editore 1983.
- Caramia G, Ruffini E. Infezioni e farmacoterapia pediatrica. Casa Editrice Mattioli. 1999
- Caramia G. L'antibiotico terapia. Un'avventura nella storia della medicina. Atti 8° Congresso Nazionale Gruppo Studio Pediatria Ospedaliera. Napoli 27-29 Gennaio 2000. 87-98
- Caramia G. Vaccini ed immunoglobuline di "ultima generazione": Appropriati per coerenza clinica? Atti 20° Incontro Pediatrico Ostia Lido-Roma 2003; 122-149.
- Castiglioni A. Incantesimo e magia. Mondadori, Milano, 1934.
- Celso A. C. Della medicina, I, Prooemium. Sansoni, Firenze, 1990.
- Cogliati Arano L. Tacuinum sanitatis, Electa, Milano, 1979.
- Conti, F, Minelli A. Gli incontri di scienza e filosofia in Facoltà: gli interventi ed alcune riflessioni. Boll. Fac. Med. Chir. Univ. Ancona, 3,10:2-15,2000.
- Corridori M, Fanos V, Cataldi L. Il parto nell'antica Roma. Da: Pueri, Puerorum Pueris. Miti, storia e credenze sui bambini. Ed. Agora Lecce. 2003; 9: 121.
- De Fouilloi U. La medicina dell'anima (De medicina animae), Il leone verde, Torino, 1998.
- Di Bingen I. Cause e cure delle infermità, Sellerio, Palermo, 1997.
- Diogene Laerzio. Vite dei filosofi. Laterza, Roma-Bari, 2000.
- Dodds E. R. I Greci e l'irrazionale. Sansoni, Firenze, 1959.
- Dousset J.C. Storia dei medicamenti e dei farmaci, con introduzione di W. Sannita, ECIG, Genova, 1989.
- Edelstein L. The relation of ancient philosophy to medicine. Bull. Hist. Med. 1952; 26:299-316.
- Erodoto. Storie. Mondadori, Milano, 1988.
- Eusebio di Cesarea. Church History, cap. 28. http://www.newadvent.org/fathers.
- Fanos V, Corridori M, Cataldi L. Il bambino nell'antica Grecia. Da: Pueri, Puerorum, Pueris. Miti, storia e credenze sui bambini. Ed. Agora Lecce. 2003; 5: 58.
- Ferngren, G. B. Early cristianity as a religion of healing. Bull. Hist. Med., 66:1-15,1992.
- Frazer J. C. The golden bough. A study in magie and religion. Papermac, London, 1994.
- Galeno di Pergamo. Galen on Hippocrates On the nature of man. http://www.ea.pvt.kl2.pa.us.
- Grmek M. Le malattie all'alba della civiltà occidentale. Il Mulino, Bologna, 1985.

- Grmek, M. D. La vita, le malattie e la storia. Di Renzo, Roma, 1998.
- Huard P, Lappane R. Histoire Illustrée de la Puériculture. Editions Roger Da costa. Paris 1979;6: 121-123.
- Koelbing H.M. Storia della terapia medica. Ciba Geigy Edizioni 1989.
- Kudlien E. Early Greek primitive medicine. Clio Medica, 1968; 3:305-336.
- Lami.A. Ippocrate. Testi di medicina greca. Rizzoli, Milano, 1983.
- Lanata G. Medicina magica e religione popolare in Grecia fino all'età di Ippocrate. Edizioni dell'Ateneo, Roma, 1967.
- Locke, S., Collighan, D. Il guaritore interno. Giunti, Firenze, 1990.
- Longrigg, J. Greek rational medicine: philosophy and medicine from Alcmaeon to the Alexandrians. Routledge, London, 1993.
- Major R. H. Storia della medicina. Sansoni, Firenze, 1959.
- Mottura G. Il giuramento di Ippocrate - I doveri del medico nella storia, Editori Riuniti, Roma, 1986.
- Murray Jones P. Materia medica, The British Library e Centro Tibaldi, 1997.
- Lipp F.J. Le erbe, EDT, Torino, 1998.
- Nasr Seyyed H. Scienza e civiltà dell'Islam, Feltrinelli, Milano, 1977.
- Nutton, V. Galen in the eyes of his contemporaries. Bull. Hist. Med., 58:315-324,1984.
- Onians R. B. The origins of the European thoughts about the body, the mind, the soul, the world, time and fate. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1954.
- Pausania. Viaggio in Grecia, voi. IL Rizzoli, Milano, 1982.
- Penso G. La medicina medievale, Novartis, Saronno, 1991.
- Platone. Protagora. http://www.perseus.tuft.edu.
- Plinio. Natural History, XXIX, 2-4. http://www.ukans.edu .
- Russo, L. La rivoluzione dimenticata. Il pensiero - Manzoni T. Medicina Primitiva e Medicina razionale. In Memoria ed attualità della Medicina. Il Lavoro Editoriale. 2002; 7-33.
- Sterpellone L. Strumenti per la salute. Ed. Farmitalia, Milano 1987.
- Sterpellone L. Dagli Dei al DNA. L'affascinante cammino della medicina nei secoli. Antonio Delfino Editore Roma 1993.
- Sterpellone L., El-sheikh M.S. La medicina araba. Novartis, Saronno, 1995.
- Sterpellone L. La medicina greca, Novartis, Saronno, 1998.
- Stroppiana L. Storia della Medicina Roma Medica 1982.
- Tucidide. The History of the peloponnesian war. http://www.classics.rnit.edu/Tucidides.
- Zeller E. Filosofia dei Greci. Parte II, A cura di R. Mondolfo. La Nuova Italia, Firenze, 1974.
- Zucconi T. Guglielmo da Saliceto e la chirurgia dei suoi tempi, Monografie di storia locale, Piacenza, 1977.