

# Datura stramonium

(erba del diavolo)



**Nome:** *Datura stramonium*

**Famiglia:** *Solanaceae*

**Genere:** *Datura* L.

**Specie:** *Datura stramonium* L.

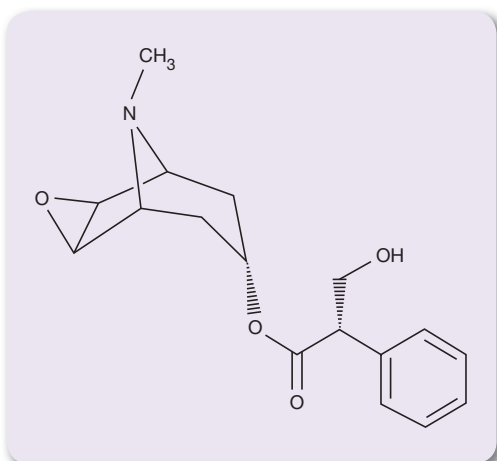
**Sinonimi:** erba del diavolo, erba delle streghe

**Provenienza:** lo stramonio cresce nelle regioni sub-tropicali e nei climi temperati ed è diffuso in America, Asia e Europa. La sua origine è incerta. In Italia, questa specie si trova naturalizzata in tutte le regioni, dalle pianure alle zone sub-montane, dove cresce sporadica nei terreni incolti, vicino ai ruderi e nei margini delle strade

**Principi attivi:** alcaloidi tropanici (prevalentemente *l*-iosciamina, la miscela racemica atropina (*d,l*-iosciamina) che si forma nell'essiccamento della pianta, e scopolamina)

Gli alcaloidi tropanici si riscontrano soprattutto nelle piante appartenenti ai generi *Atropa*, *Datura* e *Duboisia*<sup>(1)</sup>. La letteratura riporta che la iosciamina è l'alcaloide principale di *Datura stramonium*<sup>(1-3)</sup>. Le foglie contengono da 0,2 a 0,45% di alcaloidi totali (peso secco), mentre i semi approssimativamente lo 0,2-1,2%<sup>(1,4)</sup>. La iosciamina, e la sua miscela racemica atropina (*d,l*-iosciamina) e scopolamina<sup>(3)</sup>, sono tra i principali alcaloidi naturali di interesse in campo medico. L'atropina non è presente nella pianta fresca, ma si forma per racemizzazione durante l'essiccamento, in particolare per azione delle alte temperature<sup>(4)</sup>. Classificati come anticolinergici, tali alcaloidi sono ampiamente utilizzati in ambito oculistico per indurre midriasi e come antispastici ed agenti preanestetici. Gli alcaloidi di origine naturale vengono utilizzati come modello per la sintesi di alcaloidi artificiali dotati di maggior efficacia e/o minor tossicità<sup>(5)</sup>. L'omoatropina, ad esempio,<sup>(6)</sup> è preparata sinteticamente dall'esterificazione dell'acido mandelico con la 3 $\alpha$ -tropina. I suoi effetti sono sovrapponibili a quelli dell'atropina sebbene siano dieci volte meno pronunciati. Iosciamina e scopolamina, le cui azioni periferiche anticolinergiche sono qualitativamente identiche, si differenziano invece nettamente nei riguardi dell'azione sul sistema nervoso centrale. A questo livello, atropina e *l*-iosciamina inducono evidenti modifiche solo a dosi tossiche, per le quali si manifesta uno stato di forte eccitazione corticale. La scopolamina ha invece nell'uomo un effetto sedativo e narcotico molto potente<sup>(4)</sup>.

## Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi<sup>(7)</sup>



**Nome:** scopolamina.

**Formula Molecolare:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (peso molecolare = 303,4).

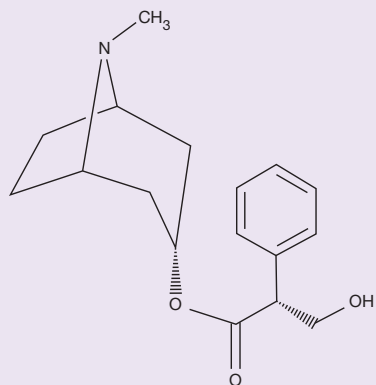
**Nome sistematico:** acido [7(S)-(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4  $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ )]- $\alpha$ -(idrossimetil)benzenacetico 9-metil-3-ossa-9-azatriciclo-[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]non-7-il-estere.

**Numero di registro CAS:** 51-34-3.

**Punto di fusione:** 59°C.

**UVmax:** 246, 252, 258 nm.

**Solubilità:** solubile in acqua calda, alcool, etere, cloroformio, acetone.



**Nome:** iosciamina.

**Formula Molecolare:**  $C_{17}H_{23}NO_3$  (peso molecolare = 289,4).

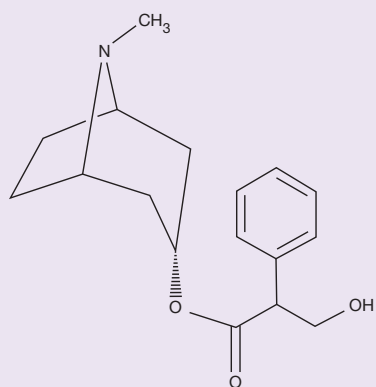
**Nome sistematico:**  $\alpha$ -(idrossimetil)-, (3-endo)-8-metil-8-azabicyclo (3.2.1)ott-3-il, estere, ( $\alpha S$ )-acido benzenacetico.

**Numero di registro CAS:** 101-31-5.

**Punto di fusione:** 108,5°C.

**UVmax:** 258 nm (alcol metilico).

**Solubilità:** solubile in alcol e acidi diluiti.



**Nome:** atropina.

**Formula Molecolare:**  $C_{17}H_{23}NO_3$  (peso molecolare = 289,4).

**Nome sistematico:** (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il] 3-idrossi-2-fenilpropanoato).

**Numero di registro CAS:** 51-55-8.

**Punto di fusione:** 108,5°C.

**UVmax:** 258 nm (alcol metilico).

**Solubilità:** solubile in alcol ed acidi.

## Uso storico

Il nome *Datura* deriva da quello di un veleno, il *dhât*, preparato in India da dature indigene. Le piante del genere *Datura* erano note in passato presso gli arabi, i greci, gli indiani e le popolazioni del centro America, ma servivano solo per preparare pozioni inebrianti e narcotiche, e non a scopi terapeutici. Nei testi dell'antica medicina europea non se ne trova notizia. Nell'uso medico la pianta entrò solo verso la fine del 1700<sup>(4)</sup>. I suoi semi erano utilizzati dai maghi per le proprietà narcotiche, per le visioni fantastiche che provocavano e per il presunto potere afrodisiaco. Insieme alla belladonna ed al giusquiamo, lo stramonio contribuiva all'effetto aberrante d'intossicazione che si manifestava nei sabba, incontri fra streghe riportati nel *Malleus Maleficarum* (trad. *Il martello delle streghe*) redatto nel 1486 dai frati domenicani Jacob Sprenger e Heinrich Institor Kramer e nel *Compendium maleficarum* di Francesco Mario Guazzo del 1608.

## Uso attuale

Lo stramonio viene chiamato anche "erba delle streghe" perché nel Medioevo si pensava che le sue proprietà di provocare visioni allucinogene fossero utilizzate dalle streghe nelle pozioni durante i sabba. Attrae la curiosità di persone alla ricerca di emozioni simili a quelle regalate dai funghi allucinogeni diffusi nel Centro e nel Sud America e tenta gli adepti delle sette religiose e sataniche. È pratica sempre più frequente, fra i giovani in cerca di forti sensazioni, fumare le foglie di stramonio o mangiarne i fiori o i semi per sperimentare gli effetti allucinogeni da essi provocati. Tale pratica è molto pericolosa e a volte le conseguenze negative rimangono per tutta la vita.

## Legislazione

In Italia nè la scopolamina, nè la iosciamina, nè l'atropina, nè l'intera pianta o parti di essa sono inseriti nella Tabella I di cui all'articolo 14 della legge 309/90. In Norvegia ed in Inghilterra la *Datura stramonium* può essere legalmente comprata, venduta e posseduta. Nè in Canada nè negli Stati Uniti lo stramonio è sottoposto a controllo. Ciò significa che è legale coltivare, comprare, possedere ogni parte della pianta o i suoi estratti.

## Proprietà farmaco-tossicologiche

La iosciamina è un anticolinergico, in particolare un antimuscarinico, che agisce bloccando l'azione dell'acetilcolina a livello del sistema nervoso parasimpatico (muscolatura liscia) e a livello del sistema nervoso centrale. Questo antagonismo incide prevalentemente sugli effetti di tipo muscarinico (meno su quelli di tipo nicotinico, a livello dei gangli e dei terminali neuromuscolari), provocando effetti parasimpaticolitici:

- 1) effetto spasmolitico (muscolatura liscia);
- 2) midriasi e paralisi dell'accommodazione visiva;
- 3) diminuzione dell'attività escretiva delle ghiandole esocrine;
- 4) tachicardia;
- 5) effetti antiemetici.

L'atropina è la miscela racemica della *d,l*-iosciamina, ma solo l'isomero levogiro (*l*) è farmacologicamente attivo con una potenza che è di circa due volte quella dell'atropina. La sua azione e/o utilizzo sono i medesimi degli antimuscarinici in generale, ad eccezione del fatto che la iosciamina, diversamente dall'atropina, non viene utilizzata in ambito oftalmologico: essa è impiegata quasi esclusivamente come farmaco antispastico<sup>(9,10)</sup>.

Circa l'80-90% di una dose di atropina è escreta nelle urine nelle 24 ore: il 50% come molecola immodificata, il 2% come acido tropico e tropina, e circa il 30% come metaboliti non identificati<sup>(11)</sup>.

L'atropina è il trattamento generico utilizzato contro l'intossicazione da gas nervini. Il loro effetto tossico, spesso letale, si basa sull'inattivazione transitoria (gli agenti più datati), o irreversibile (i composti di più recente introduzione), dell'enzima acetilcolinesterasi, che degrada l'acetilcolina. L'atropina antagonizzando a livello di recettore colinergico l'effetto dell'acetilcolina limita gli effetti dell'avvelenamento da gas nervino ed è in grado di salvare la vita agli intossicati. Per questa ragione i militari che operano in ambienti potenzialmente a rischio di contaminazione con gas nervini ricevono in dotazione siringhe di atropina per l'autosomministrazione immediata.

La scopolamina è il nome comune dato alla (-)-ioscina, alcaloide naturale di *Datura stramonium*. La scopolamina è, al pari della iosciamina, un anticolinergico, per cui la sua azione è di competitore (antagonista) dell'acetilcolina a livello dei recettori muscarinici. La scopolamina sembrerebbe in grado di correggere degli squilibri di acetilcolina e noradrenalina che possono verificarsi in alcune malattie motorie<sup>(12)</sup>.

Una somministrazione orale di 0,9 mg di scopolamina in un individuo sano, fa raggiungere un picco plasmatico di circa 2 ng/ml entro un'ora. La distribuzione della scopolamina nei vari distretti corporei non è ben chiarita. Sembra che si leghi reversibilmente alle proteine plasmatiche e sia in grado di attraversare la barriera emato-encefalica. Inoltre la scopolamina attraversa la placenta e si concentra nel latte materno. Sebbene il destino metabolico ed escretorio della scopolamina non sia totalmente chiarito, si pensa che la molecola sia pressochè totalmente metabolizzata (per coniugazione) nel fegato ed escreta nelle urine<sup>(12)</sup>.

## Tossicità

Gli effetti di un'assunzione incontrollata di *Datura stramonium* possono essere gravi, soprattutto se l'assunzione di questa pianta è combinata con alcolici o psicofarmaci. Dalle allucinazioni si può passare ai deliri, alle convulsioni, a disturbi gravi della vista, fino al coma per anossia cerebrale (scarsa irrorazione sanguigna del cervello) e alla morte.

La dose tossica dell'atropina è molto variabile e dipende dalla sensibilità individuale. Ci sono casi con exitus per dosaggi di 50-100 mg e invece casi di recupero con dosaggi di 1 g. Dosi pari a 10 mg possono essere fatali per i bambini e per gli individui sensibili<sup>(6)</sup>.

La tossicità indotta dalla scopolamina, caratterizzata da una sindrome anticolinergica classica, deriva solitamente dall'ingestione accidentale o di prodotti adulterati o di piante contenenti la sostanza in questione (come ad esempio la *Datura stramonium*). Le manifestazioni classiche derivanti dall'assunzione di scopolamina includono allucinazioni e incontinenza urinaria<sup>(13)</sup>. È stato ampiamente dimostrato nel modello animale e nell'uomo un deficit nei processi cognitivi e motori indotto dalla scopolamina, sebbene non sia stato ancora del tutto chiarito quale ruolo svolga l'acetilcolina nei processi mnemonici<sup>(14)</sup>.

## Dati relativi alla tossicità acuta della iosciamina <sup>(15)</sup>

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 95 mg/kg

Nell'uomo - TDLo: 1,471 mg/kg

Nell'uomo la probabile DL dopo somministrazione orale è di 5 mg/Kg <sup>(17)</sup>

## Dati relativi alla tossicità acuta della scopolamina <sup>(16)</sup>

Nel topo - DL50 dopo somministrazione orale: 1275 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione sottocutanea: 1700 mg/kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione intramuscolo: 0.004 mg/Kg

Nell'uomo - TDLo dopo somministrazione sottocutanea: 0.002 mg/Kg

## Effetti avversi

Effetti avversi derivanti dall'ingestione della pianta includono tachicardia, secchezza delle fauci, pupille dilatate, visione offuscata, allucinazioni, confusione, comportamento aggressivo, difficoltà ad urinare. Una tossicità più grave è stata associata a coma e tremori, sebbene la morte sia rara (Tabella 1) <sup>(18)</sup>.

**Tabella 1.** Caratteristiche di 9 pazienti trattati per ingestione di *Datura stramonium* <sup>(18)</sup>

| Caso | Età/<br>Sesso | Semi         | Pressione<br>cardiaca | Frequenza<br>respiratoria | T°   | Frequenza | Sintomi  | Trattamento  | Durata<br>dei sintomi |
|------|---------------|--------------|-----------------------|---------------------------|------|-----------|--|--|-----------------------|
| 1    | 19/M          | 2 cucchiaini | 158/83                | 105                       | 38.1 | 20        | Pupille dilatate,<br>allucinazioni,<br>confusione  | Carbone,<br>monitoraggio;<br>fluidi EV                     | 24                    |
| 2    | 14/M          | NR           | 117/63                | 178                       | 36.7 | 20        | Pupille dilatate<br>7-8 mm, confusione,<br>allucinazione,<br>ritenzione urinaria<br>monitoraggio | Benzodiazepine<br>aloperidolo,<br>verapamil,<br>fluidi EV, | 36 h                  |
| 3    | 16/M          | NR           | 131/84                | 129                       | 38.1 | 18        | Pupille dilatate,<br>pelle arrossata<br>fluidi EV  | Carbone,<br>monitoraggio,                                  | 48 h                  |
| 4    | 18/M          | 1 capsula    | 164/70                | 136                       | 37.8 | 24        | Pupille dilatate,<br>allucinazioni,<br>confusione  | Fluidi EV,<br>carbone;<br>benzodiazepine                   | 48 h                  |
| 5    | 19/M          | 1 capsula    | 122/81                | 114                       | 36.2 | 20        | Pupille dilatate<br>4-7 mm, confusione   | Carbone, fluidi EV<br>benzodiazepine                       | 48 h                  |
| 6    | 19/M          | 10 semi      | 128/70                | 72                        | 36.6 | 22        | Pupille dilatate<br>5 mm, allucinazioni,<br>confusione   | Carbone,<br>fluidi EV                                      | 24 h                  |
| 7    | 15/F          | 2-3 semi     | 138/83                | 90                        | 36.1 | 20        | Pupille dilatate<br>7 mm, allucinazioni,<br>confusione   | Carbone, fluidi EV;<br>benzodiazepine;<br>lassativo        | 72 h                  |
| 8    | 18/M          | NR           | 113/57                | 67                        | 36.6 | 22        | Non riportata<br>presenza di midriasi  | Fluidi EV  | NA                    |
| 9    | 16/M          | NR           | 138/83                | 96                        | NR   | 16        | Pupille dilatate,<br>confusione  | Carbone;<br>fluidi EV                                      | 16 h                  |

NR = non riportato; EV = endovena; NA = non ammesso presso il Dipartimento d'Emergenza.

Sono stati documentati alcuni casi di intossicazione da scopolamina indotta dall'associazione della stessa con altre droghe d'abuso (es. eroina). Le manifestazioni di una overdose da tali droghe (apparentemente "tagliate" con la scopolamina) hanno incluso letargia, agitazione, allucinazioni, paranoia, tachicardia, ipertensione moderata, pelle secca, ritenzione urinaria<sup>(12)</sup>. È stato descritto un caso di intossicazione collettiva di tossicodipendenti nella città di New York a seguito dell'assunzione di eroina tagliata con scopolamina, che manifestavano sintomi di una severa intossicazione anticolinergica.

Il 90% dei soggetti visitati ha avuto necessità di ricovero ospedaliero mentre la metà di essi è stata ricoverata nell'unità di terapia intensiva<sup>(15)</sup>. In letteratura viene altresì documentato un caso di due donne anziane ricoverate in ambiente ospedaliero a causa di sintomi riferibili ad una sindrome anticolinergica (agitazione, confusione, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, midriasi) comparsi dopo circa 3 ore dall'ingestione di semi essiccati di *Datura stramonium*. Le due donne, dopo circa 5 giorni di ricovero durante i quali è stata praticata una terapia farmacologica di tipo conservativo, sono state dimesse con la risoluzione completa della sintomatologia<sup>(19)</sup>.

Un caso di anisocoria (midriasi unilaterale) si è verificato per semplice contatto con i fiori di Angel's Trumpet in un bambino di 11 anni. La midriasi è regredita senza sequele dopo 48 ore dall'esposizione<sup>(20)</sup>.

## Interazioni farmacologiche

Nel topo, la iosciamina (0.3 mg/kg) previene la salivazione da farmaci colinergici e adrenergici senza influenzare la contemporanea variazione della temperatura corporea. Quando somministrata 30 minuti prima dell'iniezione di un adrenergico sialagogo, non inibisce la salivazione indotta dalla *d*-anfetamina, ma diminuisce la salivazione indotta dall'isoproterenolo bitartrato<sup>(21)</sup>.

La scopolamina dovrebbe essere usata con attenzione nei pazienti che assumono altri farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (sedativi, tranquillanti, alcol). Particolare attenzione ai farmaci che possiedono attività anticolinergica, come ad esempio antistaminici, antidepressivi triciclici, rilassanti muscolari<sup>(22)</sup>.

## Effetti in gravidanza

Un studio effettuato su embrioni di pollo ha valutato gli effetti di una miscela di scopolamina e iosciamina sullo sviluppo di tali embrioni. Questi sono stati esposti alla miscela in due differenti fasi di sviluppo, ricevendo la stessa attraverso una iniezione nel sacco vitellino. Tale trattamento ha determinato la morte degli embrioni a differenti stadi di crescita, così come lo sviluppo di varie malformazioni. Ciò sembra provare che l'iniezione nel sacco vitellino della miscela scopolamina/iosciamina ha effetti teratogeni sull'animale da esperimento<sup>(23)</sup>.

Per la Food and Drug Administration americana (FDA) la categoria di rischio in gravidanza per quanto riguarda sia la iosciamina che la scopolamina è la C, ovvero non può essere escluso un rischio per la salute del feto in caso di assunzione in gravidanza. Ciò significa che, sebbene manchino studi controllati sull'essere umano, studi effettuati sull'animale hanno mostrato rischi per la salute del feto<sup>(23)</sup>.

## Determinazioni Analitiche

Sono presenti nella letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi della *Datura stramonium* sia in sangue ed urina<sup>(24)</sup> che nelle radici, foglie, semi e rami della pianta<sup>(1,3)</sup>. Quest'ultime utilizzano per la determinazione dei principi attivi, rispettivamente, un gas cromatografo<sup>(1)</sup> ed un cromatografo liquido<sup>(3)</sup> accoppiato ad uno spettrometro di massa.

Si rimanda alla monografia della *Brugmansia arborea* per i dettagli analitici della determinazione, in siero ed urina, della scopolamina e della iosciamina, principi attivi comuni alla *Brugmansia* e alla *Datura stramonium*<sup>(24)</sup>.

## Bibliografia

1. MIRALDI E, MASTIA, FERRI S, BARNI COMPARINI I. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia*. 2001; 72: 644-648.
2. LOUNASMAA M, TAMMINEN T, IN: CORDELL GA (Ed.), *The Alkaloids*, vol. 44, Academic Press, New York, 1993, pp. 1-114.

3. STEENKAMP PA, HARDING NM, VAN HEERDEN FR, VAN WYK BE. Fatal Datura poisoning: identification of atropine and scopolamine by high performance liquid chromatography/photodiode array/mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2004; 145: 31-39.
4. FASSINA G. Lezioni di farmacognosia. Droghe vegetali. Antonio Milani (Ed.), 1974: 265-266.
5. MATEUS L, CHERKAOUI S, CHRISTEN P, VEUTHEY JL. Capillary electrophoresis for the analysis of tropane alkaloids: pharmaceutical and phytochemical applications. *J Pharm Biomed Anal.* 1998; 18: 815-25.
6. Goodman and Gilman's, in: J.G. Hardman, L.E. Limbird (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, New York, 1995, pp. 141-160.
7. THE MERCK INDEX An Encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 10<sup>th</sup> Ed. Merck & Co., Inc. 1983.
8. FOYE WO, LEMKE TL, WILLIAMS DA. Principi di chimica farmaceutica. Ed. Italiana, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova.
9. OSOL A (ed.). Remington's Pharmaceutical sciences. 16<sup>th</sup> ed. Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Co., 1980, p. 856.
10. WERNER G. Metabolism of tropane alkaloids. V. Enzymic preparation of (+)-hyoscyamine sulfate hydrate. *Arzneim-forsch (1967)*; 17: 1467.
11. Clarke's isolation and identification of drugs. The pharmaceutical press (ed.) 1986: 364.
12. American Society of Health System Pharmacists. AHFS Drug Information 2008. Bethesda, Maryland 2008, pp.1298-1323.
13. DART RC. (ed). *Medical Toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004, p. 564.
14. THOMAS E, SNYDER PJ, PIETRZAK RH, JACKSON CE, BEDNAR M, MARUFF P. Specific impairments in visuospatial working and short-term memory following low-dose scopolamine challenge in healthy older adults. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2476-2484.
15. HAMILTON RJ, PERRONE J, HOFFMAN R, HENRETIG FM, KARKEVANDIAN EH, MARCUS S, SHIH RD, BLOK B, NORDENHOLZ K. A descriptive study of an epidemic of poisoning caused by heroin adulterated with scopolamine. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38(6): 597-608.
16. <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
17. GOSSELIN RE, HODGE HC, SMITH RP, GLEASON MN. *Clinical toxicology of commercial products*. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976, pp. 2-157.
18. DEWITT MS, SWAIN R, GIBSON LB JR. The dangers of jimson weed and its abuse by teenagers in the Kanawha Valley of West Virginia. *W V Med J.* 1997; 93: 182-185.
19. SUK SH, KWAK YT. Toxic encephalopathy after taking dried seeds of *Datura stramonium* in two elderly subjects. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9: 326-328.
20. ANDREOLA B, PIOVAN A, DA DALI L, FILIPPINI R, CAPPELLETTI E. Unilateral mydriasis due to Angel's trumpet. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46: 329-31.
21. KOPPANYI T, MALING HM. Salivation in mice as an index of adrenergic activity. II. The effects of atropines and ganglionic blocking agents on adrenergic salivation and temperature responses in mice. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1972; 199: 333-43.
22. Thomson Health care Inc.; *Physicians' Desk Reference* 62 ed., Montvale, NJ 2008, pp. 2192-2193.
23. MAGRAS IN, KOTSAKI-KOVATSI VP, KOVATSI A, ADAMIDOU L. Teratogenic effects of a mixture of scopolamine and hyoscyamine in chick embryos. *Vet Hum Toxicol.* 1993; 35: 434-5.
24. NAMERAA A, YASHIKIA M, HIROSEB Y, YAMAJIC S, TANIC T, KOJIMA T. Quantitative analysis of tropane alkaloids in biological materials by gas chromatography-mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2002; 130: 34-43.