

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA
DIETRO LA MASCHERA DEL FIORE:
UN'INDAGINE ETNOBOTANICA SULL'ACONITO NAPELLO**

**Relatore
Prof.ssa Pollastro Federica**

**Candidato
Epifani Chiara**

**Anno Accademico 2022-23
SESSIONE STRAORDINARIA A.A 2022/2023**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

**TESI DI LAUREA
DIETRO LA MASCHERA DEL FIORE:
UN'INDAGINE ETNOBOTANICA SULL'ACONITO NAPELLO**

Relatore

Prof.ssa Pollastro Federica

Correlatore

Dott. Salamone Stefano

Candidato

Epifani Chiara

**Anno Accademico 2022-23
SESSIONE STRAORDINARIA A.A 2022/2023**

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. SOMMARIO | 1 |
| 2. ETNOBOTANICA | 2 |
| 2.1 <i>Aconitum napellus</i> L. | 2 |
| 2.2 <i>Etimologia</i> | 3 |
| 2.3 <i>L'aconito: tra mito e storia</i> | 4 |
| 2.4 <i>Il veleno è femmina</i> | 6 |
| 2.5 <i>Astuzia e inganno: tecniche di sopravvivenza</i> | 8 |
| 2.6 <i>L'erba delle streghe</i> | 10 |
| 2.7 <i>La taverna dei poeti</i> | 12 |
| 2.8 <i>Veleno o farmaco?</i> | 13 |
| 3. FITOCHIMICA DELL'ACONITO | 16 |
| 3.1 <i>Classificazione degli alcaloidi</i> | 17 |
| 3.2 <i>Alcaloidi diterpenoidi</i> | 18 |
| 3.3 <i>Costituenti non alcaloidi</i> | 21 |
| 4. ACONITO: TOSSICITÀ | 25 |
| 4.1 <i>Effetti cardiaci</i> | 26 |
| 4.2 <i>Effetto analgesico e antiepilettico</i> | 27 |
| 4.3 <i>Effetto anti-infiammatorio</i> | 29 |
| 4.4 <i>Effetto citotossico</i> | 30 |
| 4.5 <i>Intossicazione da aconito</i> | 32 |
| 5. CONCLUSIONE | 37 |
| 6. BIBLIOGRAFIA | 38 |

1. SOMMARIO

Quando si pensa ad una pianta, soprattutto se questa possiede un incantevole fiore, la nostra immaginazione si rivolge a possibili effetti benefici. Tuttavia non è sempre così e a dimostrarcelo è proprio l'aconito: una delle piante tra le più mortali che in epoca antica ha sfidato il confine tra magia e medicina.

Questo lavoro di tesi ha come oggetto lo studio dell'etnobotanica di questa pianta dall'incantevole fiore blu, una storia ricca di significato culturale, credenze, avvelenamenti non del tutto accidentali.

I suoi effetti tossici, tanto sfruttati per ricondurre ad "una morte naturale", verranno elucidati attraverso la considerazione della sua composizione fitochimica comprendendo come i suoi composti possano influire sul corpo umano e provocare tali danni. Infine la tesi, arriverà alla contemporaneità, analizzando casi recenti di avvelenamento: attraverso l'esame delle circostanze e dei sintomi, è possibile delineare una comprensione più chiara degli effetti che questa pianta può scatenare nell'uomo.

"Dietro la maschera del fiore" si propone di unire passato e presente, tradizione e scienza, per rivelare una narrazione intricata che vede come "fil rouge" un binomio botanico: aconito napello.

2. ETNOBOTANICA

2.1 *Aconitum napellus* L.

L'*Aconitum napellus* L. (fig. 1) è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle Ranunculacee. La sua struttura arbustiva raggiunge un'altezza che oscilla tra i 60 e i 120 centimetri. Le foglie basali si presentano picciolate con lamina profondamente divisa, le cauline simili ma sessili. Infiorescenze in racemi terminali nelle specie che crescono in ambienti aperti, ascellari in quelle del sottobosco. I fiori sono zigomorfi, presentano un solo asse di simmetria (Banfi et al., 2012). Il colore è solitamente sfoggiato da appariscenti petali ma in alcuni fiori sono altre parti ad assolvere questa funzione infatti per gli aconiti la colorazione blu intensa è conferita dai sepali, parti esterne che



Fig. 1. Rifugio Viola mt. 2314, Val Viola (luglio 2023)

proteggono il bocciolo (Dauncey et al., 2018). La fioritura avviene tra la fine della primavera e l'inizio dell'estate, regalando uno spettacolo cromatico distintivo nei luoghi in cui cresce. Il frutto è costituito da un aggregato di 3 follicoli e all'interno degli stessi sono contenuti semi neri lucidi. L'aconito napello è nativo delle regioni montane dell'Europa, diffuso lungo tutto l'arco alpino, ma è possibile trovarlo anche in Asia e in Nord America (Campanini, 2012). La pianta predilige terreni freschi, ben drenati, spesso posizionandosi lungo i margini dei boschi, in radure o lungo corsi d'acqua di montagna. La sua affinità per gli habitat montani lo rende una presenza caratteristica nei pascoli aperti, da 900 fino a 2.300-2.500 metri di quota (Banfi e al., 2012).

2.2 Etimologia

Il binomio botanico di *Aconitum napellus* deve la sua origine a due filoni linguistici: quello greco e latino. Nell'Antica Grecia il termine "akònton" risale ad una diade etimologica rappresentata dalle parole: "akòne" e "konè" che significano rispettivamente "pietra" e "ciò che uccide letalmente". Il mondo latino pone, invece, l'accento sull'appellativo "napellus" ovvero "rapa" a sottolineare la forma tipica delle sue radici. Complessivamente, l'etimo ci offre un viaggio linguistico attraverso varie epoche segnate dalla fama di questa pianta caratterizzata da una bellezza incontestabile e insidia innata (Venturini et al;2012).

La sua affinità per gli habitat montani rende l'aconito una presenza caratteristica nei pascoli alpini e nelle regioni subalpine, tuttavia, la sua bellezza di colore blu intenso maschera un lato oscuro, poiché la pianta è altamente tossica ed è proprio alla sua tossicità che deve i suoi innumerevoli soprannomi.



Fig. 2. Rifugio Branca mt. 2493, Valfurva (luglio 2023)

Le mie origini sono in parte valtellinesi e quest'estate ho trascorso le vacanze a Santa Caterina Valfurva (SO), dove ho potuto osservare da vicino le caratteristiche di questa pianta che fiancheggia i sentieri ma non solo; nelle vallate si riconoscono in lontananza i raggruppamenti iridescenti della stessa. Interessante il fatto che le mandrie delle Brune alpine brucassero l'erba circostante fuorché la pianta incriminata, a riprova dell'intrinseca conoscenza della sua tossicità. Correlato a ciò, vi è il soprannome "erba ruga", che mette in evidenza la capacità delle foglie di indurre emesi e questo si rivela talvolta vantaggioso: in tutte quelle occasioni in cui i malgesi (pastori locali) lo impiegano come

ruminante. La sua preparazione consta in due ore di bollitura delle radici ma rimane una tecnica usata prettamente da persone competenti (Credaro, 1976).

Lungo l'arco Alpino assume disparate denominazioni tra cui "cappuccio del monaco" ed "elmo di ferro" che si rifanno all'aspetto estetico o ancora "strozzalupo" e "radice del diavolo" a ribadire le proprietà venefiche (Magrini, 1996).

2.3 L'aconito: tra mito e storia

Fin dall'antichità l'aconito è stato usato sia come veleno che come pianta "magica".

Secondo la mitologia greca, ebbe origine dalla bava di Cerbero caduta sul suolo durante una lotta furiosa con Ercole come riporta Ovidio nel settimo libro della sua opera letteraria: "Le metamorfosi".

Cerbero, il mastino tricefalo, stretto al servizio di Ade, il dio degli Inferi, vegliava sull'ingresso al regno dei morti, impedendo a coloro che tentavano di attraversare il fiume di farlo senza il permesso necessario. Le tre teste erano simbolo di potenza sovranaturale e fermezza nell'adempimento del suo compito divino.

La connessione dell'aconito con il temuto guardiano degli Inferi conferisce alla pianta un simbolismo mistico e oscuro, sottolinea l'associazione della stessa con la vita e la morte, oltre che con il confine tra il mondo dei vivi e l'aldilà (Jackson, 1856).

Nell'antica Grecia, ogni divinità ha uno specifico attributo floreale o arboreo e innumerevoli sono i miti di derivazione vegetale: da quello di Narciso, che muore annegato per rimirare la propria immagine riflessa nell'acqua a quello di Dafne, che si trasforma in alloro per sfuggire ad Apollo. Sono tutti miti metamorfici, che rispecchiano la capacità trasformativa del mondo vegetale: ogni anno, all'arrivo dell'inverno, fiori e piante perdono petali e foglie e cadono in una morte apparente, per poi rinascere la primavera successiva (Ghirlandotti et al., 2017).

La tradizione ellenica colloca questa pianta tra le erbe che crescevano nel giardino dell'Ade, sacre a Ecate, dea greca della magia e della stregoneria, esperta nella composizione dei veleni. Tanto è vero che le streghe tessaliche, ancelle di Ecate, utilizzavano l'aconito per preparare un linimento in grado di intorpidire mani e piedi procurando la sensazione di essere sospesi sopra il suolo.

Anche i sacerdoti erano dediti all'impiego della pianta in varie forme, come infusi o unguenti, con i quali si avvalevano durante i rituali religiosi per raggiungere stati alterati di coscienza credendo così di poter comunicare con le divinità e di ricevere visioni profetiche. L'aconito assume quindi una pregnanza ontologica di carattere trascendentale (Valentini, 2010).

Tuttavia, al di là del significato mitologico e simbolico, gli antichi erano ben consapevoli delle capacità terapeutiche di fiori e piante, unico rimedio a loro disposizione.

Rilevante è l'apporto fornitoci dal filosofo e naturalista greco Teofrasto, il quale offre una prima trattazione botanica nella sua *Historia Plantarum* (III secolo a.C.). Egli afferma che l'aconito è solito crescere su terreni rocciosi e presenta foglie simili alla cicoria fornendo così



Fig. 3. Frontespizio *Historia Plantarum* di un'edizione del 1644

le prime informazioni sull'habitat e sull'aspetto della pianta stessa. Lo storico prosegue trattando la velenosità dell'aconito sostenendo erroneamente che risiedesse esclusivamente soltanto nelle radici. Nella sua opera emergono anche una serie di osservazioni non dettagliate il cui risultato è un elementare approccio terapeutico sintomatico ed alcuni ipotetici antidoti. Sullo stesso filone di Teofrasto, avanza un'altra descrizione dell'aconito, Dioscoride nel suo *De materia medica*: si attiene molto alla precedente esposizione, ma egli distingue due piante della stessa famiglia: *akóniton pardalianchés* e *akóniton lykóktónon*. Si limita tuttavia ad una mera speculazione poiché delinea una differenza di nomenclatura senza addentrarsi nelle caratteristiche che contraddistinguono rispettivamente le due specie. Dal suo scritto si

evince inoltre la tossicità dell'aconito nei confronti degli animali, pare infatti, che i cacciatori delle zone montuose della Grecia ne fossero a conoscenza: questi ultimi cospargevano con l'estratto della pianta le punte delle loro frecce al fine di uccidere rapidamente le prede (Jagusiak et al., 2022).

Intercorre poi un periodo di oblio letterario e devono susseguirsi ben quattro secoli prima di ritrovarlo all'intero dell'opera *Naturalis historia*, in forma di trattato enciclopedico, scritto da Plinio il Vecchio nella Roma del I secolo d.C. Plinio fu il primo a riportare un utilizzo a scopi terapeutici di quest'erba: se somministrata nel vino caldo, contrastava le punture degli scorpioni sostenendo che, benché mortale, i due veleni, agissero da antidoto l'uno per l'altro.

2.4 Il veleno è femmina

Nell'antica Roma l'avvelenamento era una pratica ben nota e diffusa rivolta ai nemici per obiettivi personali o scopi politici. Il I sec. d. C. vide un'incidenza abnorme di morti illustri per avvelenamento come è testimoniato da diversi storici dell'epoca a tal punto che l'imperatore Traiano vietò la coltivazione dell'aconito in tutti i giardini domestici romani.

Purtroppo l'avvelenamento nella storia spesso si intreccia con l'archetipo femminile.

Nella letteratura greca e latina i venefici erano considerati una faccenda da codardi se operati da uomini e proprio per questo, codesta tipologia di crimini su commissione, erano affidati alle donne.

Nella Roma di Nerone, non a caso, operava un trio di avvelenatrici professioniste costituito da Locusta, Martina e Canidia. Le testimonianze di queste assassine seriali sono giunte fino a noi grazie a diversi storici latini, uno di spicco: Tacito.

All'epoca era difficile discriminare tra decessi da avvelenamento rispetto a quelli provocati da qualche morbo o da medicinali (solo in un secondo momento rivelatesi tossici), ma di alcuni emblematici casi ci sono pochi dubbi: Britannico fu ucciso con una zuppa letale offertagli dal fratellastro Nerone e, in modo analogo, l'imperatore Claudio I venne avvelenato dalla moglie Agrippina durante un banchetto. Altrettanto certo è che l'arma letale fu preparata da Locusta per ambedue gli avvenimenti.

Dagli scritti storici emerge una descrizione dei sintomi del presunto avvelenamento, ma non viene quasi mai identificato il veleno che, all'epoca era soggetto ad un abbozzo di differenziazione in tre categorie: veleno lento che colpisce il cervello, veleno lento che affligge il corpo e veleno rapido che provoca la morte nel più breve tempo possibile.

Tacito, in riferimento a Britannico scrive: "questo penetrò a tal punto nella sua intera struttura che lui perse egualmente voce e respiro", questa descrizione è riconducibile all'azione di un veleno immediato, molto probabilmente, l'aconito che provoca rapida insorgenza di intorpidimento, parestesie della bocca e della gola, paralisi respiratoria e convulsioni.

Negli avvelenamenti di Claudio e Britannico sappiamo con certezza che il primo tentativo di omicidio fu fallimentare: Claudio dopo l'ingestione di funghi avvelenati non andò incontro a morte poiché riuscì ad espellerli immediatamente. La prevedibilità dell'esito di questo evento era in realtà ben nota a Locusta che, tuttavia dovette attenersi alla richiesta della moglie Agrippina nella preparazione di un veleno lento. Fu necessaria dunque una seconda somministrazione ad opera del medico dell'imperatore anch'esso coinvolto nella

conspirazione, che impiegò una piuma imbevuta d'aconito, apparentemente per farlo vomitare ma in definitiva per causarne la morte.

Nel caso di Britannico, invece, ci fu un errore legato alla dose di somministrazione: Nerone, il committente di questo omicidio, accusò Locusta di averlo tradito e di aver fornito al fratellastro, malato di epilessia, una medicina al posto di un veleno.

Locusta ammise in seguito di aver usato un dosaggio non sufficiente: bisogna tenere in considerazione che la sua perizia era dovuta prettamente a esperimenti in serie che lei stessa effettuava. Una conoscenza empirica che nei secoli ha rivelato parecchie lacune dovute anche alla mancanza di un adeguato supporto teorico.

A tal proposito si sa che Locusta prima di procedere al misfatto, eseguì una serie di esperimenti in cui aumentava gradualmente la dose di un veleno fino al raggiungimento di una quantità necessaria per causare in breve tempo la morte di un maiale. Per deduzione, ritenne quella stessa dose sufficiente per uccidere un uomo come Britannico. Questo dimostra la conoscenza, seppur primordiale, del principio dose-risposta e del confine labile tra rimedio e veleno come emerge già dagli scritti di Dioscoride (Cilliers, 2019). Ciò nonostante, il concetto "la dose fa il veleno", è per antonomasia riconducibile a Paracelso che lo enuncerà formalmente solo nel XVI secolo.

L'aconito non rimane una prerogativa del mondo greco e latino ma era noto anche all'ultima regina d'Egitto: Cleopatra, donna di potere, affascinante ed intelligente sfruttava l'arte della seduzione al fine di controllare le menti dei suoi rivali e raggiungere i propri obiettivi. Nonostante abbia regnato in tempi politicamente turbolenti, è riuscita ad acquisire una conoscenza basilare della medicina e della farmacologia.

La preparazione di veleni, pozioni e antidoti era molto diffusa anche ad Alessandria e si narra che la regina stessa somministrasse intrugli velenosi, in vari dosaggi, agli schiavi per testarne i limiti tossici. Si narra che anche la diretta interessata assumesse la cosiddetta "teriaca" composta da un insieme di sostanze vegetali, animali e minerali, incorporate in una base di veleno (sangue di vipera) al fine di sviluppare una parziale immunità nei confronti di sostanze letali.

Il suo stretto legame con sostanze letali ha permesso di mettere in discussione le cause della sua morte da sempre identificata con la teoria del morso di un aspide. Di dubbia interpretazione, perciò, i segni presenti sulle braccia della regina deceduta.

Non essendo pervenuto alcun documento non è stato possibile fino ad oggi discriminare tra suicidio e omicidio anche se la preponderanza delle prove suggerisce che sia stata uccisa

da Ottaviano. Se si ritiene valida l'ipotesi del suicidio bisognerà concordare che il veleno fosse nascosto in una forcina o in un anello e autosomministrato per via cutanea, il tutto deciso da Cleopatra tenendo conto della sua familiarità con le diverse vie di somministrazione dei farmaci. In alcuni testi è riportato che la regina d'Egitto e le sue ancelle sarebbero morte in pochi minuti, motivo che avvalorava l'impiego dell'aconito il quale paralizza, uccide nell'immediato e senza dolore (Tsouculas et al., 2019).

2.5 Astuzia e inganno: tecniche di sopravvivenza

L'aconito nella storia, tuttavia, non rappresenta uno strumento legato esclusivamente a singole vicissitudini in bilico tra la narrazione e la realtà dei fatti: un uso ben più efficace fu sicuramente il suo impiego nella caccia. Con l'invenzione delle armi da lancio intrise di veleno, i cacciatori poterono perfezionare le strategie di sopravvivenza. Questo modo di procacciarsi viveri si rivelò particolarmente vantaggioso, non solo perché garantiva la distanza dalla preda stessa, ma anche per il rendimento effettivo delle battute di caccia: si ottenevano correndo un rischio minore, ingenti quantità di selvaggina poiché spesso si trattava di animali di grossa taglia.

A tal proposito possiamo immaginare l'aconito proprio come una freccia che attraversa trasversalmente i vari aspetti della storia dell'uomo: dal punto di vista dell'indagine etnografica esso era promessa di salvezza per un maggior numero di individui dopo la caccia. Nei villaggi la parte di manipolazione del veleno era destinata ad una persona designata la quale lo adoperava con cura: la preparazione era costituita da una sostanza base, addensata poi con una miscela atta a conferire una viscosità funzionale all'impiego. Recentemente sono state condotte analisi su campioni prelevati da armi avvelenate risalenti a varie epoche e appartenenti a diverse aree geografiche, al fine di identificare i principali componenti della formulazione e gli additivi. Questi studi hanno rivelato i componenti principali di piante tossiche ma le sostanze sconosciute per l'intera preparazione delle ricette restano avvolte da un alone di mistero.

I primi documenti propriamente inerenti all'impiego di veleni per potenziare le armi da caccia risalgono al periodo egiziano predinastico. La varietà di piante utilizzate nella loro formulazione è molto ampia, tuttavia alcune si sono rivelate più popolari di altre in relazione anche alla loro diffusione sui territori. In particolare in Europa, Asia e America del Nord l'aconito è l'elemento in comune. Facendo focus sull'etimo: *aconitum*, in greco, significa

scagliare un giavellotto e questa traduzione evidenzia la stretta relazione della pianta con il suo impiego sulle punte dei dardi. Omero nei suoi poemi ci fa da portavoce dell'uso delle armi avvelenate in ambito bellico (Borgia, 2019). L'aconito assume quindi una connotazione strategica anche dal punto di vista militare. Gli arcieri dell'antica Grecia se ne avvalevano, ma abbiamo testimonianze che si espandono fino all'India come riporta l'*Atharvaveda*, testo sacro dell'Induismo (900 a.C.), il quale racchiude formule propizie adoperate durante alcune cerimonie sacrificali.

Il suo utilizzo in guerra è perdurato nei secoli: nel 1483 nella guerra di Granada, gli arcieri arabi erano ancora fedeli a questa tecnica: avvolgevano le punte delle frecce con cotone imbevuto di aconito (Mayor, 2009).



Fig. 4. Blu iridescente

2.6 L'erba delle streghe

Il Medioevo viene spesso definito “periodo buio” a causa di una scarsa diffusione del sapere in senso lato. Anche quello che riguarda le piante, accumulato nelle epoche precedenti, è avvolto dalle tenebre dell'oscurità. Fatta eccezione per i monaci, che nei loro giardini botanici continuano a coltivarle, adoperarle e quindi a presiedere a quei pochi barlumi di conoscenza. In un periodo storico dove tutto resta legato all'esistente, quello dei monaci, non è perciò, un contributo superfluo e stantio bensì un apporto produttivo a favore dello sviluppo conoscitivo nell'ambito delle erbe medicinali. Proprio in questo contesto l'aconito assume la nomea di “cappuccio del monaco” a sottolineare la similitudine tra il copricapo ecclesiale e la forma tipica del fiore (fig. 4).



Fig. 5. Dietro la maschera del fiore

Le piante medicinali rimangono esclusiva del sesso maschile e qualsiasi donna si appropinquasse allo studio o all'utilizzo di queste veniva immediatamente etichettata come strega.

L'aconito nel Medioevo acquisisce una sinistra notorietà come emerge dai verbali dei processi di stregoneria: risulta impiegato dalle streghe per la preparazione di filtri e unguenti di cui si sarebbero cosparse per rendersi invisibili e ottenere la capacità di volare.

In particolare sono state descritte ricette, probabilmente estorte sotto tortura, per poter partecipare ai cosiddetti "Sabba" (riunioni sataniche). Gli unguenti che consentivano questo presunto viaggio trascendentale erano formulati da innumerevoli droghe vegetali tra cui: l'atropa belladonna, la mandragora e lo stramonio, ricche di alcaloidi responsabili di effetti allucinogeni. Sebbene l'aconito non sia in grado di provocare allucinazioni, è menzionato nella formulazione di questi unguenti volanti perché mortale e dunque di natura altrettanto sospetta.

Inoltre, leggende asiatiche convergono nell'affermare che l'ingrediente segreto per ottenere il dono del volo risiede in una pianta che cresce sui monti e più di qualche studioso l'ha identificata con questa ranunculacea: le sostanze in essa contenute, sono capaci di paralizzare le terminazioni sensitive, inducendo una perdita temporanea della sensibilità tattile. Questo fenomeno, generando un'illusione magica di dilatazione del corpo, probabilmente permetteva di percepire sensazioni eterree da parte delle "streghe".

Interessante notare che se si considera l'areale di questa pianta perenne (in Italia: la Liguria, tutto l'arco alpino e poche località appenniniche), corrisponde con le località dove si sono tenuti la maggior parte dei processi delle streghe: il che farebbe pensare all'uso dell'aconito nelle pratiche magiche.

Nei resoconti dei processi di stregoneria del '500 emergono due elementi caratterizzanti l'attività delle streghe: la pratica della magia e la pratica della medicina. La figura della donna si dipinge quindi con sfumature contrastanti, oscillando tra il ruolo di guaritrice e quello di strega. Alcune donne sono, perciò, rispettate per le loro abilità terapeutiche in quanto custodi delle antiche ricette erboristiche che vengono utilizzate per offrire cure e rimedi alle comunità. Il velo della stregoneria, d'altro canto, avvolge a priori la figura femminile nel caso in cui essa mostra una certa affinità per quei rimedi mantenuti in sordina e pertanto motivo di sospetto agli occhi della società.

Dal punto di vista simbolico, assume grande significato il gesto di Paracelso, considerato il fondatore della tossicologia, il quale nel 1527 bruciò i testi ufficiali del mondo accademico (quelli di Galeno e Avicenna) e dichiarò di essere debitore alle streghe di una parte del suo sapere medico (Mion, 2013).

2.7 La taverna dei poeti

In epoca rinascimentale anche la letteratura ha subito il fascino di questa pianta dai fiori iridescenti. La ritroviamo infatti tra le tragedie più famose scritte da Shakespeare: nel *Macbeth*, l'aconito viene citato tra gli ingredienti che formulano la bevanda delle streghe sotto il nome di "dente di lupo", mentre nella drammatica storia d'amore di *Romeo e Giulietta* si dice che il protagonista si suicida ingerendo un estratto di aconito (El-Shazly et al, 2016). Anche nell'Italia delle corti la nomea di questa pianta viene messa su carta, il Tasso ne è un esempio: nel suo poema filosofico "*Le sette giornate del mondo creato*" in cui descrive la creazione delle erbe tossiche.

*"Nacque col grano la cicuta insieme;
con gli altri cibi immantinente apparve
l'elleboro, e il color fu bianco e negro.
Apparve noto alla matrigna ingiusta
Poi l'aconito; e non rimase occulta
La mandragora in terra e non s'ascose
il papaver che sparge 'l grave succo"*

E ancora... l'esteta D'Annunzio, con la sua particolare attitudine per il bello ne dà un'emblematica similitudine:

*"Azzurre son l'ombre sul mare
Come sparti fiori d'aconito.
Il lor tremolio fa tremare
l'infinito al mio sguardo attonito"*
(Alcyone, Undulna)

Proprio come un'erba perenne l'aconito attraversa le epoche e, difatti, lo ritroviamo nella letteratura contemporanea all'interno della pluripremiata saga di Harry Potter (J.K. Rowling). In questi libri l'aconito rappresenta l'ingrediente principale della pozione antilupo (wolfsbane) che l'insegnante di Difesa contro le Arti Oscure deve bere prima di ogni plenilunio per ovviare la licantropia. Dai sette volumi si potrebbe ricavare un trattato di erboristeria magica ("erbologia" materia insegnata nella scuola di Hogwarts): vi sono infatti citate numerose piante velenose e misteriose da quelle più conosciute a quelle meno (Ghirlandotti, 2017).

2.8 Veleno o farmaco?

“Veleno” o “farmaco”: tra questi due termini la linea di distinzione può essere tanto sottile quanto marcata, come si nota prendendo in considerazione la farmacologia cinese e quella greco-antica. Questi due approcci divergono in riferimento all’uso di sostanze tossiche. Mentre in Grecia a partire dal “*De Materia Medica*” s’inizia ad osservare una graduale separazione tra veleno e farmaco, la medicina cinese abbraccia una visione più integrata: essa considera le sostanze tossiche elementi necessari per la cura di patologie.

A tal proposito, la parola cinese “*du*” che significa veleno, implica sia pericolo che potere curativo evidenziandone una dualità intrinseca. Inoltre, la farmacologia cinese classifica i farmaci in base alla loro tossicità e non esistono veleni identificabili come “assoluti” e perciò non idonei dal punto di vista curativo, al contrario di ciò che si riscontra nei testi greci dove, alcuni farmaci tossici vengono rigidamente stigmatizzati poiché ritenuti privi di utilità terapeutica; l’aconito ne è un emblematico esempio.

La prima grande sistemazione della farmacopea cinese avviene all’interno del “*The Divine Farmer’s Classic of Materia Medica*”, trattato attribuibile all’imperatore Shen Nong nel quale inserisce un numero considerevole di farmaci e li suddivide in tre gruppi:

- 1) i farmaci del “gruppo superiore” non sono tossici e permettono di alleggerire il corpo, potenziare il Qi, prevenire l’invecchiamento e assicurare longevità;
- 2) i farmaci del “gruppo intermedio” sono sia tossici che non e servono per prevenire le malattie e sopperire le carenze dell’organismo;
- 3) i farmaci “del gruppo inferiore” sono per la maggior parte tossici e vengono impiegati per curare efficacemente le malattie a sintomatologia conclamata.

Nel trattato, inoltre, vengono esplicitati i due metodi da applicare per un corretto utilizzo delle sostanze tossiche in terapia. Il primo consta nel controllo stretto del dosaggio: quando si ingerisce un farmaco tossico si consiglia di iniziare con una dose molto piccola e in seguito adeguarla alla responsività del paziente. Il secondo consta nell’associazione di farmaci per ottenere sinergismo e massimizzare il loro potere curativo. Esistono diversi modi di combinazione erba-erba, tra i quali assume particolare rilievo, quando si ricorre alla somministrazione di sostanze potenzialmente letali la cosiddetta strategia della “mutua inibizione” volta a ridurre il potenziale tossico lasciando inalterata l’efficacia terapeutica (Liu, 2019). In riferimento all’aconito, questo viene associato allo zenzero e alla liquirizia.

L'aconito, noto come "capo dei cento farmaci" è stato classificato all'interno del sopracitato trattato, come un farmaco di "gruppo inferiore" e perciò contrassegnato come molto velenoso. La medicina tradizionale cinese presenta diversi appellativi per indicare la specie *Aconitum* questi a volte si riferiscono alla droga, ovvero le parti della pianta a maggior concentrazione di attivi, oppure a frammenti dell'erba che si raccolgono in diverse stagioni. Molto spesso lo ritroviamo all'interno dei testi sotto l'appellativo "fuzi" che in cinese significa "prole attaccata" proprio ad indicare il tubero figlia (parte che cresce in estate).

Il genere *Aconitum* rientra nei cosiddetti farmaci "caldi" in grado di potenziare ed energizzare il corpo, dissipare l'umidità e alleviare il dolore. Le persone dei villaggi rurali della provincia dello Shaanxi erano solite consumare una zuppa a base di quest'erba prima dell'inverno, poiché secondo la teoria degli opposti favoriva la dissipazione del freddo assicurando calore durante la stagione e garantiva energia per svolgere il lavoro quotidiano.

Le prime prove dell'impiego dell'aconito come medicinale, risalgono al II secolo a.C. all'interno di una raccolta di preparazioni galeniche cinesi ad uso esterno per il trattamento di ferite, ascessi, scabbia e prurito. Il passaggio successivo concerne nell'uso interno delle piante di questo genere come medicinali erboristici per il trattamento di varie malattie, come svenimenti, febbre reumatica, dolori articolari, gastroenterite, diarrea, edema, asma bronchiale, diverse neoplasie e alcuni disturbi endocrini come mestruazioni irregolari.

La "*Materia Medica*" di Shen Nong è stata scritta sulla base dell'esperienza pratica che ha permesso di scoprire gli usi, le quantità, le combinazioni erba-erba e i metodi di lavorazione spesso con tentativi azzardati. La medicina cinese moderna, invece si avvale di un approccio più cauto: l'aconito viene tutt'oggi utilizzato in terapia per la sua notevole efficacia ma con una maggiore attenzione alla sua tossicità intrinseca. Non si utilizza mai l'aconito grezzo se non in alcune emergenze mediche poiché l'erba è altamente tossica e soli 3,5 milligrammi possono provocare morte per insufficienza cardiovascolare e neurologica. La droga, prima di poter essere somministrata viene sottoposta ad un processo di disintossicazione chiamato "pao zhi" mediante riscaldamento e/o macerazione per garantire massima efficacia terapeutica e minimi effetti avversi. Tuttavia, nonostante gli usuali trattamenti per mitigare la tossicità, ogni anno, si verificano casi di avvelenamento tra coloro che ricorrono a rimedi tradizionali a base di aconito (Singhuber et al., 2009).

La ricerca degli antidoti va di pari passo con quella dei veleni e in caso di sovradosaggio si ricorre al "reciproco annientamento". Per contrastare l'avvelenamento da aconito, l'antidoto ritenuto più funzionale all'epoca, era la zuppa di soia. Gli studi moderni hanno dimostrato

che le proteine di questo legume sono in grado di adsorbire sulla superficie sostanze tossiche al fine di promuoverne l'eliminazione. Certo è che ad oggi non è ancora stato identificato un antidoto efficace in caso di avvelenamento da aconito.



Fig. 6. Rifugio Branca mt. 2493, Valfurva (luglio 2023)

3. FITOCHIMICA DELL'ACONITO

Le piante non possono scappare dagli erbivori che le mangiano, né da funghi, batteri o altri microrganismi che le attaccano: per questo hanno bisogno di altri metodi per difendersi e contrattaccare. Uno di questi è il ricorso a mezzi di difesa chimici, producendo composti tossici e nocivi per chi cerca di mangiarle o infettarle. I metaboliti prodotti dalle piante possono essere: 'primari' necessari e indispensabili per la vita delle stesse (lipidi, carboidrati, amminoacidi, acidi nucleici e ormoni) e metaboliti 'secondari' non essenziali ma che ne variano la qualità della vita e la sopravvivenza. I primari sono comuni a più piante, hanno stesso metabolismo mentre i secondari sono espressione dell'individualità della specie, regolano la coesistenza e la coevoluzione.

Gli alcaloidi dell'aconito ne sono un esempio poiché sono limitati ad un piccolo numero di generi nella famiglia delle Ranunculacee, in particolare agli aconiti e alle speronelle. La presenza di tali composti ha dato a queste piante un forte vantaggio evolutivo: il gruppo rappresenta circa un terzo del numero totale di specie della famiglia. I composti prodotti da una pianta per difendersi da agenti esterni possono essere pericolosi anche per la stessa, con il loro potenziale di interruzione di processi cellulari essenziali. Tale rischio è ridotto grazie alla compartimentazione delle tossine all'interno di organelli come i vacuoli presenti nella cellula vegetale. Quando gli erbivori, lacerano le cellule vegetali, le tossine vengono rilasciate causando effetti dannosi (Dauncey et al.,2018). In questo capitolo prenderemo in analisi le vie biosintetiche dei metaboliti secondari isolati finora nell'*Aconitum napellus*.



Fig. 7. Grotta Edelweiss mt. 2500, Valle dell'Alpe, luglio 2023

3.1 Classificazione degli alcaloidi

Gli alcaloidi rappresentano una vasta classe di composti azotati rinvenuti principalmente nel regno vegetale ma con una limitata distribuzione all'interno dello stesso. Sono caratterizzati da una notevole eterogeneità sia nella loro struttura chimica sia nelle loro proprietà biologiche. La presenza di un atomo di azoto, spesso all'interno di un anello eterociclico, conferisce agli stessi una distintiva basicità, che consente una facile dissomiglianza rispetto ad altri metaboliti secondari.

Gli alcaloidi possono essere isolati in varie parti della pianta, tendenzialmente con una maggior concentrazione in alcuni organi rispetto ad altri. Il loro ruolo all'interno della stessa è ancora oggi oggetto di studio ma l'ipotesi più accreditata identifica funzioni protettive, oltre a potenziali ruoli nella regolazione della crescita.

La distinzione tra le tipologie di alcaloidi si opera in base alla struttura chimica e alla loro origine.

Gli alcaloidi cosiddetti 'veri' presentano l'atomo di azoto all'interno di una struttura eterociclica mentre il nome protoalcaloide è dato ai composti in cui l'azoto non è eterociclico. Molti alcaloidi vengono sintetizzati a partire dagli amminoacidi ed incorporano l'azoto all'interno di uno scaffold complesso ottenuto mediante una serie di reazioni biochimiche. Viceversa, gli pseudoalcaloidi sono sintetizzati a partire da precursori che non contengono azoto, infatti acquisiscono l'atomo di N nella fase terminale della loro biosintesi mediante una reazione di transaminazione (sono quelli dell'aconito). In questo caso l'aminoacido è il donatore dell'atomo di azoto ma non viene incorporato nella struttura finale (Capasso, 2011).

3.2 Alcaloidi diterpenoidi

Gli alcaloidi dell'aconito sono composti altamente tossici sintetizzati a partire dalla via biosintetica degli isoprenoidi che coinvolge il diterpene geranylgeranyl difosfato, componente essenziale anche della clorofilla necessaria per la fotosintesi.

I DA (alcaloidi diterpenoidi) sono derivati dei 2 diterpeni privi di azoto che costituiscono rispettivamente lo scheletro di ent-kaurene ed ent-atisane, pertanto possono essere considerati più precisamente pseudo alcaloidi poiché ricevono i loro atomi di azoto dagli aminoacidi tramite una reazione di transaminazione enzimatica.

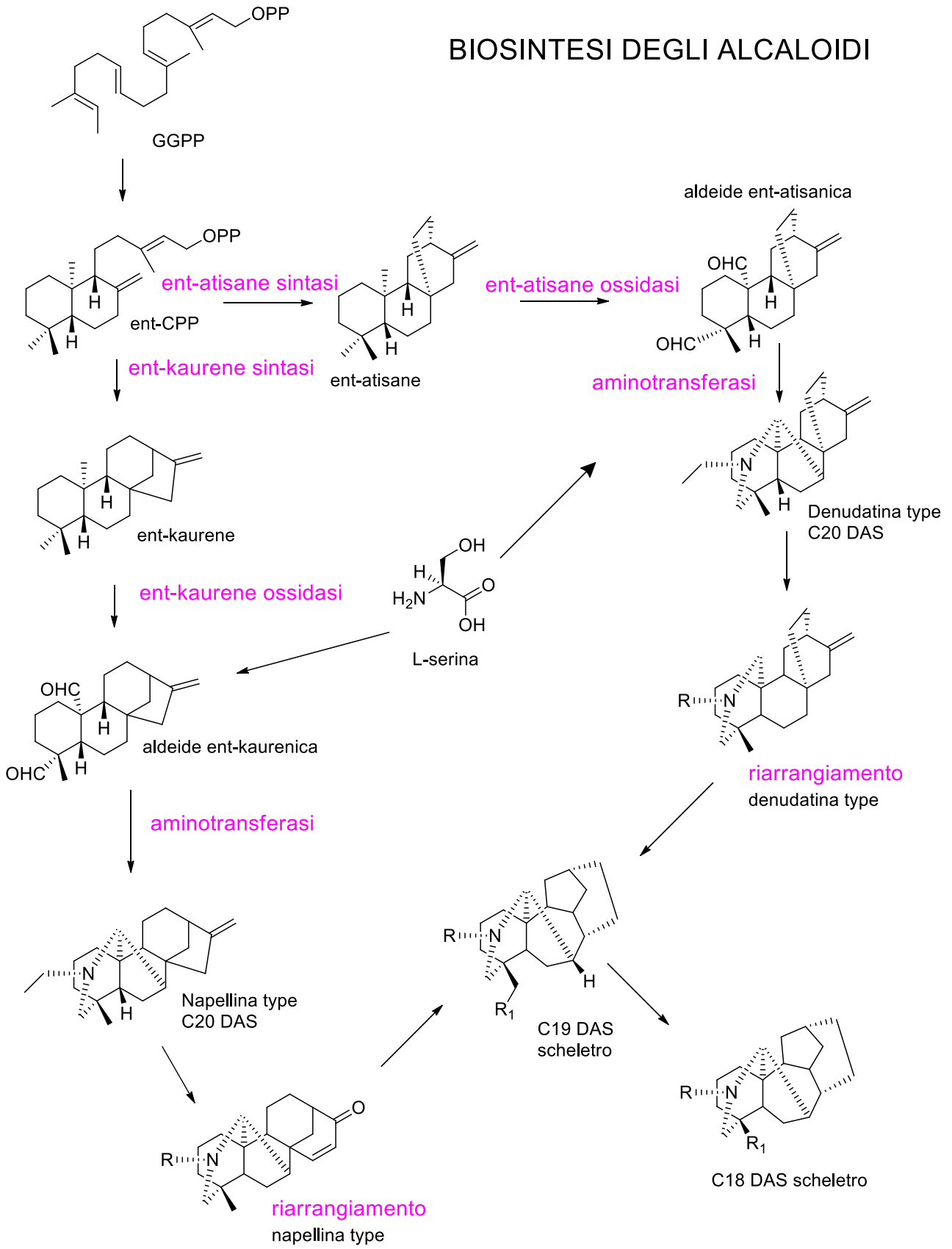
Per formare lo scaffold tipico di questi alcaloidi a 20 atomi di carbonio il geranylgeranyl pirofosfato (GGPP) ciclizza mediante una reazione enzimatica a produrre ent-copalil difosfato (ent-CPP) che, per azione dell'enzima ent-kaurene/ent-atisane sintasi forma rispettivamente ent-kaurene e ent-atisane.

L'ent-kaurene e l'ent-atisane a seguito di due ossidazioni successive, catalizzate dall'enzima kaurene/atisane ossidasi (una monossigenasi del citocromo p450), si trasformano in aldeide kaurenica e atisanica. Segue poi il trasferimento dell'azoto a partire da un aminoacido per transaminazione enzimatica catalizzata da un'aminotransferasi. Poiché nella pianta possono essere prodotte diverse aldeidi, la posizione dell'azoto nei DA potrebbe variare.

Gli alcaloidi diterpenoidi C19 e C18 derivano dagli alcaloidi diterpenoidi C20 tramite una serie di reazioni biochimiche di riarrangiamento ad opera di ciclasasi specifiche. Inoltre le monossigenasi del citocromo p450 possono ossidare atomi di carbonio in diverse posizioni della struttura. Gli idrossili che si formano sono i substrati per metiltransferasi e aciltransferasi che determinano l'aggiunta di gruppi funzionali (ad esempio acetile e benzoile) volti ad aumentare la tossicità degli alcaloidi stessi (Salehi et al.,2023).

Tra tutti gli alcaloidi isolati, quelli del gruppo dell'aconitina si sono rivelati in assoluto i più tossici a livello cardiaco e a livello nervoso.

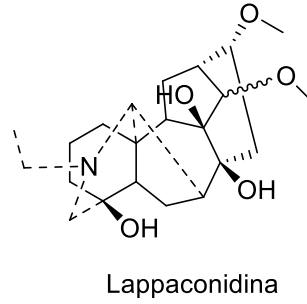
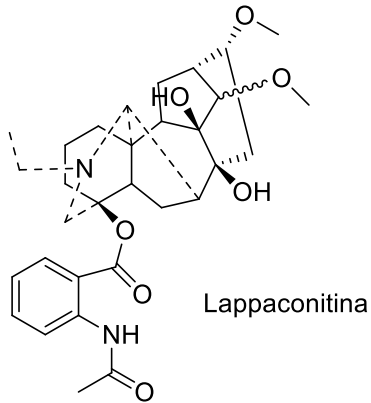
BIOSINTESI DEGLI ALCALOIDI



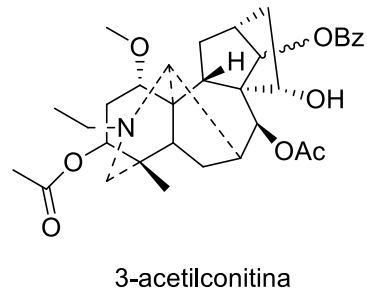
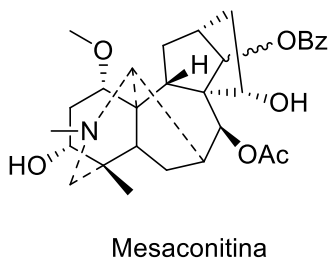
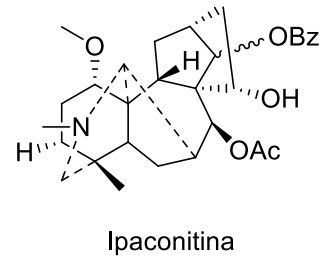
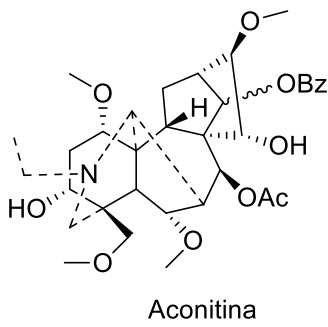
SCHEMA 1

ALCALOIDI DITERPENOIDI A.NAPELLUS

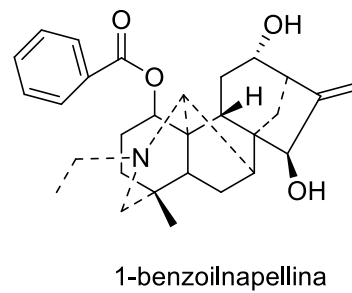
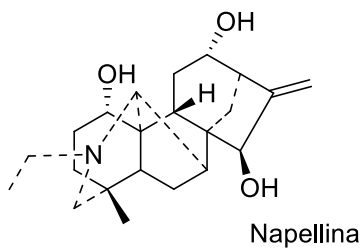
C18



C19



C20



3.3 Costituenti non alcaloidi

Le piante di *Aconitum* sono note per i loro caratteristici alcaloidi diterpenoidi (DA) che hanno strutture chimiche complesse e notevoli attività farmacologiche.

Da questo genere sono stati isolati più di mille DA, strutturalmente classificati nelle tre categorie sopra citate. Questi alcaloidi hanno attirato l'attenzione degli scienziati motivo per cui la maggior parte degli studi sulle piante di *Aconitum* sono ad essi dedicati. Infatti, se si indaga sulla composizione fitochimica del genere, ci s'imbatte in una notevole confusione tassonomica che rende difficile tracciare con precisione la composizione chimica dei metaboliti secondari delle singole specie.

Nel caso dell'*Aconitum napellus*, la ricerca di metaboliti secondari è stata presumibilmente limitata dalla sua natura estremamente tossica. Di conseguenza, il numero di studi dettagliati sulla composizione fitochimica di questa pianta è relativamente limitato. Tuttavia, sono stati isolati flavonoidi, acidi grassi liberi ed alcuni polisaccaridi.

In primo luogo, i test di screening preliminari hanno dimostrato che anche questi costituenti non alcaloidi possiedono svariate attività biologiche tra cui effetti antiossidanti, antiparassitari, antiflogistici, antineoplastici e immunomodulanti, ciò significa che anche questi ultimi potrebbero servire come potenziale risorsa per la scoperta di nuovi farmaci. Inoltre, a differenza dei DA sono generalmente meno tossici.

In secondo luogo, gli studi sui costituenti non alcaloidi sono favorevoli alla tassonomia delle piante di *Aconitum*, essendo un genere complesso costituito da molte specie facilmente confondibili a causa di caratteristiche morfologiche simili. Dal punto di vista tassonomico, i flavonoidi si sono rivelati dei validi marcatori.

Flavonoidi

I flavonoidi sono un'importante classe di metaboliti secondari, ampiamente presenti nelle piante. Comprendono un gruppo di polichetidi che, come pigmenti idrosolubili, sono immagazzinati nei vacuoli delle cellule vegetali. Sono principalmente coinvolti nella fotoprotezione dalla luce solare, nell'eliminazione di specie reattive dell'ossigeno, nella prevenzione della perossidazione lipidica e sono responsabili della colorazione dei fiori, parte della pianta dove sono localizzati.

I flavonoidi presenti nelle piante di *Aconitum* sono esclusivamente glicosidi (dei flavoni), ovvero composti chimicamente costituiti da uno zucchero e da una parte non zuccherina, detta aglicone. Gli agliconi più comuni sono kaempferolo e quercetina.

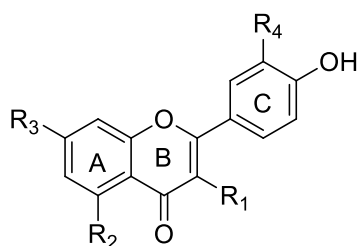
Ad oggi sono stati isolati circa 55 glicosidi flavonici tra le diverse specie di *Aconitum* e nella maggior parte la componente zuccherina è rappresentata da glucosio, ramnosio e arabinosio.

Tra i glicosidi flavonici isolati dalle piante di *Aconitum*, una serie di composti hanno dimostrato elevata attività antiossidante che consta nell'eliminazione dei radicali liberi.

I glicosidi della quercetina possiedono attività antiossidanti maggiori rispetto ai glicosidi del kaempferolo poiché il gruppo orto 3-4 diidrossilico nell'anello B è tra le strutture che conferiscono ai flavonoidi maggiori proprietà antiossidanti.

Poiché la maggior parte dei DA sono inefficaci nella neutralizzazione dei ROS e il contenuto degli stessi nei fiori è piuttosto basso, questo suggerisce che i flavonoidi sono responsabili delle attività antiossidanti dei fiori.

Alcuni flavonoidi, isolati da *A. napellus* sono stati testati per le loro attività antiparassitarie e si sono rivelati efficaci con una ridotta tossicità per le cellule ospiti, evidenziandone il potenziale nel trattamento della leishmaniosi e della malattia di Chagas. Il composto D (vedi tabella 1) ha mostrato un'attività tripanocida contro *T. cruzi* notevolmente maggiore rispetto al BZN (benznidazolo), farmaco di prima linea nel trattamento della malattia infettiva (Yin et al., 2019).



scheletro flavonoidi

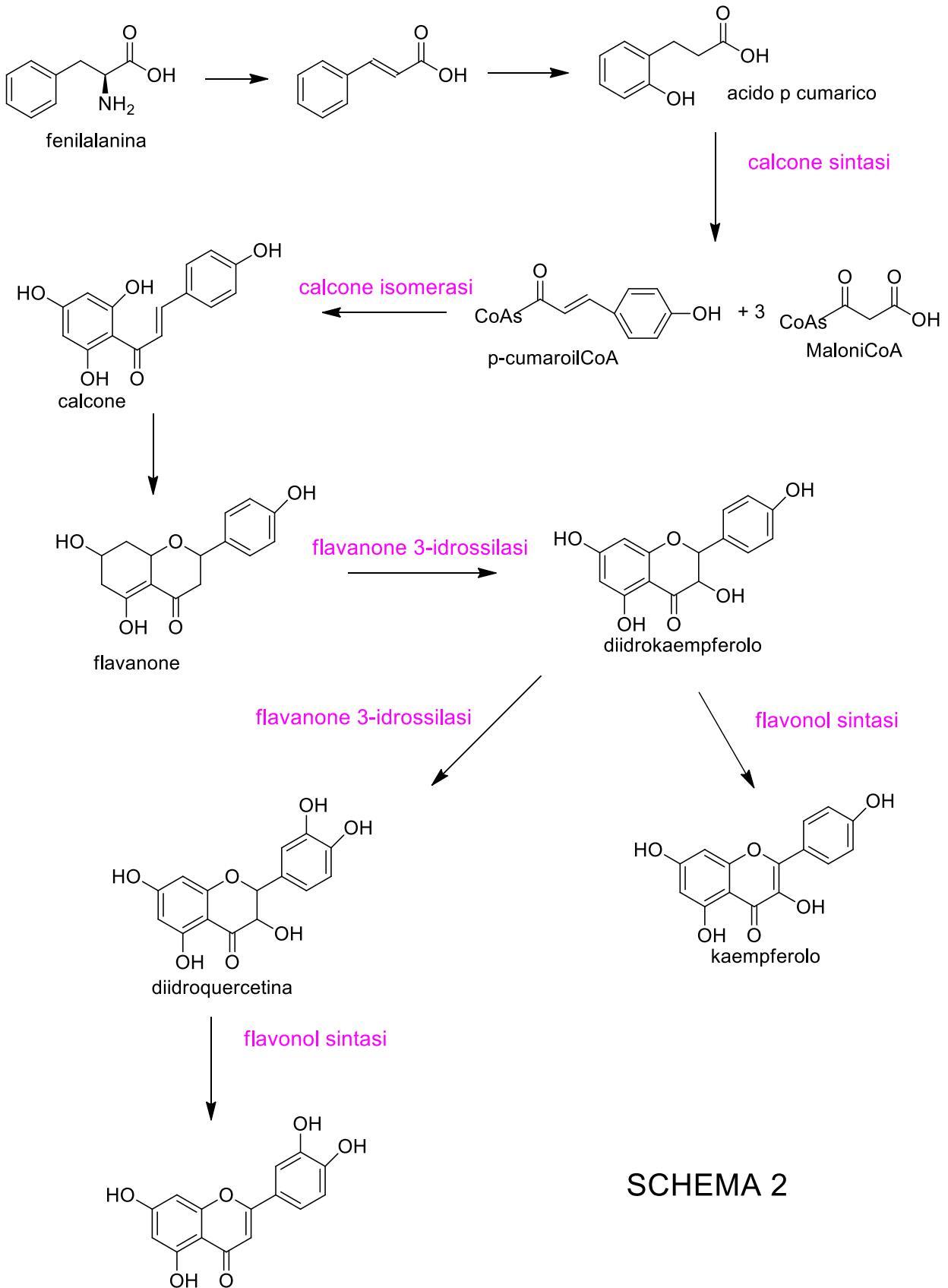
| | R ₁ | R ₃ | R ₂ | R ₄ |
|----------|--|---|----------------|----------------|
| A | O-β-D-glu | O-[6-E-caffeoil]- β-D-glu-(1→3)-α-L-rha | OH | OH |
| B | O-β-D-glu | O-[6-E-caffeoil]- β-D-glu-(1→3)-α-L-rha | OH | H |
| C | O-β-D-glu | O-[6-E-p-cumaroil- β-D-glu-(1→3) -α-L-rha | OH | H |
| D | O-[6-E-caffeoil]- β-D-glu-(1→2)-β-D-glu | O-α-L-rha | OH | OH |
| E | O-[6-E-caffeoil]- β-D-glu-(1→2)-β-D-glu | O-α-L-rha | OH | H |
| F | O-[6-E-p-cumaroil- β-D-glu-(1→2) β-D-glu | O-α-L-rha | OH | OH |
| G | O-[6-E-p-cumaroil- β-D-glu-(1→2) β-D-glu | O-α-L-rha | OH | H |
| H | O-[β-D-glu-(1→2)- β-D-glu] | O-α-L-rha | OH | OH |

Tabella 1 Flavonoidi *Aconitum napellus*

I flavonoidi vengono generati dalla fenilalanina (amminoacido che deriva dalla via dell'acido shikimico).

I primi tre passaggi della via biosintetica sono comuni a tutte le classi di flavonoidi. L'ingresso del *p*-cumaroil-coenzima A nella via biosintetica rappresenta, invece, l'inizio della sintesi di flavonoidi specifici. L'enzima calcone isomerasi (CHI) catalizza la ciclizzazione intramolecolare dei calconi con conseguente formazione dell'anello eterociclico C per formare flavononi. A partire dai flavononi, si ottengono i flavoni grazie all'enzima flavonol sintasi che catalizza la formazione di un doppio legame tra le posizioni C2-C3 dell'anello C. La successiva glicosilazione rende i flavonoidi meno reattivi verso i radicali liberi e più solubili in acqua, permettendo così l'immagazzinamento nel vacuolo.

BIOSINTESI DEI FLAVONI



SCHEMA 2

4. ACONITO: TOSSICITÀ

Il regno vegetale, in virtù della sua diversità e complessità, ospita una notevole varietà di piante che l'uomo continuamente distingue e classifica nel corso dei secoli. I nostri antenati appresero per tentativi ed errori quali piante fossero commestibili e quali dannose.

Le piante, infatti, elaborano molteplici composti chimici, impiegati per attirare impollinatori o dissuadere potenziali minacce esterne tra cui erbivori e patogeni.

Ad esempio, i fiori dell'aconito napello hanno sepali velenosi per allontanare i ladri di nettare e incoraggiare l'insetto impollinatore bombo degli orti ad adempiere il suo operato. Limitando i tipi di insetti in visita, il fiore aumenta le proprie possibilità di impollinazione, mentre quest'ultimi non sprecano energia a visitare un fiore che non li ricompenserà.

Se buona parte delle molecole prodotte dalle piante, sono favorevoli all'uomo, altre gli sono fatali, perché non compatibili con il suo ciclo biologico. Tutte le piante, pertanto devono essere considerate a priori dannose; l'uomo deve mantenere una certa diffidenza anche nei riguardi di piante che gli sono particolarmente familiari (Lazzarini, 1979).

L'aconito è confondibile con la pianta erbacea *barba di capra* (Rosacea) caratterizzata da un fusto rossastro e foglie di color verde chiaro che viene consumata come "asparago" previa cottura e quindi una valutazione superficiale può risultare letale (Banfi et al., 2012).

Questo capitolo si propone di analizzare il meccanismo d'azione dei principali metaboliti di questa pianta.



Fig. 8. Bormio, luglio 2023

Nella foto a sinistra, scattata nel Giardino Botanico Alpino Rezia è presente un cartello di pericolo con la seguente dicitura: “non toccarmi, sono velenosa!”. Il veleno per esplicare la propria azione non necessariamente dev'essere ingerito infatti gli alcaloidi dell'aconitina sono in grado di superare le barriere lipofile tra cui la cute. Questo spiega perché i giardinieri che, a mani nude, maneggiano fusti recisi o materiale frantumato di piante di aconito, possano accusare lievi sintomi di formicolio o intorpidimento.

4.1 Effetti cardiaci

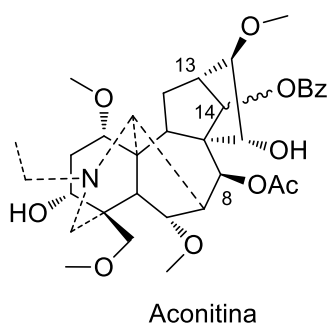
Gli alcaloidi del gruppo dell'aconitina sono responsabili delle aritmie potenzialmente letali degli avvelenamenti da aconito. L'intera pianta risulta essere tossica anche se la massima concentrazione di questi metaboliti secondari si riscontra nell'apparato radicale. In linea generale il contenuto degli alcaloidi può variare con la specie, il luogo d'origine, il tempo balsamico, le modalità e l'adeguatezza dei trattamenti ai quali la pianta viene sottoposta prima dell'impiego.

Esistono dei preparati a base di aconito tuttavia è bene sottolineare tali preparati sono utilizzati quasi esclusivamente nella medicina tradizionale cinese e non sempre sono esenti da avvelenamento o intossicazioni.

Nella preparazione della tintura di aconito, viene spesso utilizzata la pianta selvatica senza previa lavorazione ed essendo gli alcaloidi molto solubili in alcol, questo preparato potrebbe contenerne una grande quantità. L'aconitina è un alcaloide molto potente che può provocare avvelenamenti mortali, ma a dosaggi estremamente bassi presenta diverse proprietà. In qualità di anti-congestivo la tintura di aconito rientra nella composizione di specialità, come sciroppi per il trattamento di tosse secca non produttiva (Campanini Enrica; 2012) ma ricordiamo che questi preparati non sono riconosciuti come medicinali, sono tipici della Medicina Tradizionale Cinese la cui manifattura è legata a realtà locali e spesso sono responsabili di intossicazioni.

I principali composti tossici nelle radici di aconito sono alcaloidi C19-diterpenoidi, tra cui aconitina, mesaconitina e ipaconitina e la cardiotoxicità è dovuta all'elevata affinità di questi metaboliti per i canali del sodio voltaggio dipendenti espressi sulle membrane cellulari dei tessuti eccitabili, compreso il miocardio. Si comportano da agonisti nel sito di legame della neurotossina 2 della subunità α della proteina canale, provocando un'attivazione persistente dei canali e impedendo la fase di ripolarizzazione in cui il potenziale d'azione torna al valore di riposo. Come diretta conseguenza della depolarizzazione prolungata, determinata dal continuo afflusso di sodio, si osserva la refrattarietà dei canali all'eccitazione che corrisponde ad una mancata trasmissione del segnale. A livello miocardico viene dunque compromessa la coordinazione delle contrazioni con la conseguenza di aritmie (ectopia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare) e infine della capacità di pompare il sangue.

Gli alcaloidi hanno strutture differenziate ma se prendiamo in considerazione come scheletro comune quello dell'aconitina possiamo identificare i gruppi funzionali responsabili dell'azione cardioritmica. Quest'ultima dipende dai sostituenti β -OH su C-13, α -benzoile su C-14, β -acetato su C-8 e l'atomo di azoto carico positivamente. Se si apportano delle modifiche al farmacoforo si osserva la perdita dell'attività aritmogena specifica e l'acquisizione di proprietà qualitativamente opposte.



Oltre all'attività agonista, diversi alcaloidi diterpenici agiscono come antagonisti dei canali del sodio ed esercitano attività antiaritmica. Un'indagine farmacologica approfondita sugli alcaloidi dell'aconito ha portato alla scoperta di una serie di farmaci antiaritmici di classe 1, che vede come capostipite la lappaconitina bromidrato (allapinina) che durante i trial clinici si è rivelata particolarmente efficace nella prevenzione delle fibrillazioni atriali parossistiche. Sono stati identificati anche altri bersagli molecolari di questi composti a livello cardiaco: il canale del potassio rettificante internamente (GIRK) espresso esclusivamente a livello atriale. L'aconitina è in grado di stabilizzare questo canale nella forma costitutivamente attiva, determinando un rimodellamento elettrico dell'atrio. Questo blocco selettivo potrebbe risultare uno strumento utile nel trattamento della fibrillazione atriale (Chan, 2009).

4.2 Effetto analgesico e antiepilettico

Il dolore è un comportamento fisiologico e psicologico complesso nei mammiferi. L'aconitina e gli alcaloidi correlati si sono rivelati in grado di modulare diversi tipi di dolore: nocicettivo e neuropatico ed ancora una volta le preparazioni a base di radici di aconito in Medicina Tradizionale Cinese vengono impiegate come analgesici: la tintura di aconito entra nella composizione di diversi linimenti indicati nel trattamento delle nevralgie, delle mialgie e dei dolori reumatici.

Gli effetti analgesici sono attribuiti ai diversi alcaloidi diterpenoidici presenti che in base alla struttura chimica e al meccanismo d'azione possono essere divisi in tre gruppi. Il primo

gruppo è costituito dagli alcaloidi dell'aconitina (aconitina, 3-acetilconitina, mesaconitina) che attivano i canali del sodio voltaggio-dipendenti e inibiscono la ricaptazione della noradrenalina, neurotrasmettitore coinvolto nelle vie discendenti del dolore. L'ineccitabilità finale e la soppressione della trasmissione del dolore spiegano le loro proprietà nocicettive. Il secondo gruppo comprende monoesteri meno tossici (lappaconitina, 1-benzoilnapellina) che hanno dimostrato di possedere forti proprietà antinocicettive e antiepilettiformi dovute al blocco del canale del sodio voltaggio-dipendente.

Il terzo gruppo è privo di una catena laterale estere nella molecola (napellina, lappaconidina) e ciò comporta una tossicità notevolmente ridotta rispetto agli altri due gruppi e una mancata capacità di influenzare l'attività neuronale (Ameri, 1998).

Sono stati identificati solo alcuni meccanismi alla base dell'effetto analgesico tra cui: l'interazione con i canali del sodio, l'attivazione dei neuroni noradrenergici e il rilascio di dinorfina A (oppioide endogeno).

L'attività antiepilettica, invece, è in linea con il blocco dei canali del sodio perché è noto che questi sono coinvolti nella genesi della scarica elettrica anomala a livello della corteccia cerebrale. Alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di un sostituente aromatico nella struttura è essenziale per l'azione antiepilettica, infatti la 6-benzoileteratisina, la lappaconitina sono molto più attive rispetto ad altri alcaloidi.

Sono state riscontrate anche attività antidepressive, ansiolitiche e neuroprotettive riconducibili ad un'inibizione dell'enzima acetilcolinesterasi.

Tuttavia, nonostante i vari effetti sul sistema nervoso, i progressi nello sviluppo di nuovi farmaci a base di alcaloidi diterpenoidici sono stati insignificanti a causa della marcata neurotossicità. Quest'ultima è provocata da un'interruzione delle vie di trasmissioni neurali tramite diversi meccanismi tra cui: il disturbo dei canali ionici, l'alterazione del contenuto dei neurotrasmettitori, l'interferenza con il metabolismo energetico cellulare e l'induzione dell'apoptosi neuronale.

Per rilevare la neurotossicità spinale acuta dell'aconitina è stato riscontrato, a seguito di una somministrazione intratecale, che quest'ultima provoca una serie di comportamenti anomali associati al blocco motorio tra cui cianosi, astenia, discinesia, respirazione addominale, difficoltà di locomozione e paralisi (Nyirimigabo et al., 2015).

4.3 Effetto anti-infiammatorio

Una risposta infiammatoria non deve perdurare nel tempo e non deve essere troppo intensa. L'infiammazione spesso è alla base di diversi stati patologici.

L'artrite reumatoide (RA), ad esempio, è caratterizzata da un'infiammazione sistemica cronica che colpisce diversi tessuti ma in particolare le articolazioni. È causata da una reazione autoimmune di cui il fattore eziologico non è ancora stato identificato. L'antigene in questione viene presentato ai linfociti sinoviali che si attivano e producono grandi quantità di fattori infiammatori che mediano la distruzione articolare.

L'aconitina è risultata efficace nell'inibizione della proliferazione dei fibroblasti che hanno un ruolo chiave nella patogenesi della malattia con fenotipo aggressivo. Quest'ultima, non si limita ad indurre l'apoptosi di queste cellule ma, riduce anche i livelli di citochine infiammatorie primarie: IL-6 e TNF α .

A monte di queste citochine c'è il fattore di trascrizione NF- κ B sul quale agisce l'alcaloide. In condizioni normali, questo fattore si trova nel citoplasma legato a proteine inibitrici I κ B che a seguito di segnali possono essere fosforilate da diverse chinasi (IKK α , IKK β) e permettono di liberarlo. Una volta raggiunto il nucleo, quest'ultimo attiva la trascrizione di geni che codificano per molecole infiammatorie. La presenza di citochine come IL-6 e TNF α a livello sinoviale determina una sovra espressione di NOS e COX-2 che causano un rilascio massivo di ossido nitrico (NO) e prostaglandine (PGE2).

In generale, questi risultati hanno indicato che l'aconitina potrebbe essere considerata come possibile adiuvante nel trattamento della RA (Li et al., 2022).

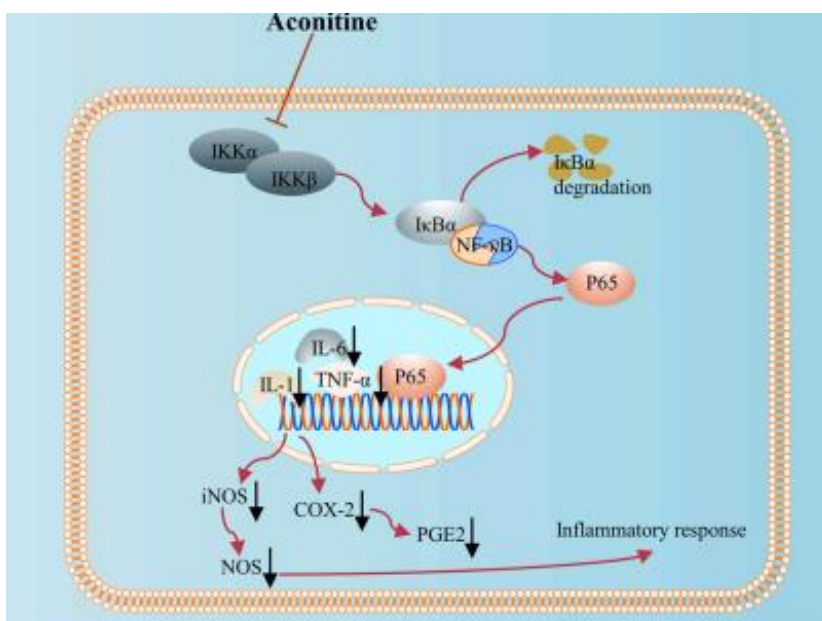


Fig. 9. Meccanismi dell'effetto anti-infiammatorio dell'aconitina

4.4 Effetto citotossico

Negli ultimi decenni alcuni studi hanno dimostrato che l'aconitina potrebbe avere del potenziale nella prevenzione e nel trattamento di alcuni tumori (cancro alla mammella, all'ovaio, ai polmoni, al fegato). I meccanismi molecolari includono l'induzione di apoptosi, l'inibizione della proliferazione cellulare e la soppressione della migrazione delle cellule neoplastiche.

Il tumore è il risultato di una proliferazione incontrollata di una popolazione di cellule eterogenea che ha subito una serie di mutazioni, direzionata verso la malignità che favorisce invasività (metastasi).

Un tumore per accrescersi all'interno dell'organismo necessita di sfuggire al sistema immunitario e attivare meccanismi che gli garantiscano sopravvivenza. Nella cellula neoplastica si osserva un'amplificazione degli oncogeni e una manomissione degli oncosoppressori tra cui bcl2 che è un gene anti-apoptotico. Nella maggior parte dei tumori infatti la soglia d'induzione apoptotica risulta alterata. Una cellula ricorre alla morte programmata dopo innumerevoli tentativi di risoluzione mentre nel caso delle cellule neoplastiche questo meccanismo risulta quasi inattivabile. L'aconitina determina downregulation dell'espressione del gene bcl2 ed innesca apoptosi tramite l'aumento della produzione dei ROS e promuovendo la traslocazione nel nucleo di NF-Kb, fattore di trascrizione che coordina la risposta infiammatoria e in parte immunologica.

Un tumore solido per accrescersi necessita della formazione di nuovi vasi sanguigni che garantiscono l'apporto di nutrienti e ossigeno alle cellule neoplastiche. L'aconitina determina downregulation del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) che regola il processo di angiogenesi. Bloccando la formazione di nuovi vasi, nella massa tumorale si formano delle zone di necrosi e viene limitata la crescita volumetrica.

Alcuni studi su linee cellulari di carcinoma epatico hanno dimostrato che l'effetto inibitorio sulla proliferazione del tumore fosse dose e tempo dipendente: l'azione dell'alcaloide risulta più evidente con l'aumento delle dosi e con tempi di trattamento più lunghi. Spesso all'aumento delle dosi corrispondono maggiori effetti avversi ma in questo caso il profilo tossicologico si rivela migliore rispetto ad altri farmaci citotossici grazie alla selettività d'azione dell'aconitina nei confronti delle cellule neoplastiche. La mancata selettività d'azione è il punto critico dell'impiego dei farmaci citotossici antineoplastici in terapia ed è il motivo per cui la chemioterapia viene effettuata in maniera discontinua. I cicli di trattamento

sono alternati necessariamente a periodi di wash out in cui si effettua supportive care, volta al ripristino delle cellule sane colpite dall'azione citotossica, soprattutto quelle ematopoietiche che causano i rischi maggiori per la sopravvivenza.

I tumori maligni sono invasivi infatti metastatizzano. Questo processo consiste nel trasferimento della patologia da un organo ad un altro non direttamente connesso.

Le cellule neoplastiche sfruttano prevalentemente la via ematica e la via linfatica. Al fine di raggiungere il distretto vascolare o linfatico si avvalgono di enzimi proteolitici tra cui le metallo-proteinasi della matrice che degradano la membrana basale.

L'aconitina è in grado di indurre downregulation dell'espressione di MMP-9 limitando così l'infiltrazione delle cellule tumorali.

Oggi la maggior parte dei tumori viene trattata con protocolli polichemioterapici volti a massimizzare l'azione antitumorale agendo su target differenti, ridurre gli effetti tossici off target e minimizzare il rischio di sviluppo di resistenze. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aconitina è in grado di aumentare la sensibilità delle cellule tumorali nei confronti della vincristina (inibitore di fuso mitotico). Questo potrebbe significare che è in grado di favorire anche l'azione di altri farmaci chemioterapici (Li et al; 2022).



Fig. 10. Sepali velenosi

4.5 Intossicazione da aconito

Le intossicazioni da vegetali, sia selvatici che coltivati, possono manifestarsi in una gamma di sintomi che vanno dalla semplice irritazione delle mucose a gravi disturbi a carico dell'apparato cardiovascolare e del sistema nervoso, con potenziale esito letale.

Le manifestazioni cliniche dipendono dalla natura e dalla quantità della tossina ingerita mentre l'efficacia del trattamento è influenzata dalla tempestività dell'intervento e dalla corretta identificazione della pianta coinvolta. Talvolta il riconoscimento della specie vegetale può essere complicato, soprattutto quando le tracce di materiale ingerito sono insufficienti o alterate.

Per quanto ne sappiamo, i casi di intossicazione da aconito sono un fenomeno prevalente in Cina e in altre regioni dell'Asia. In questi luoghi infatti la Medicina Tradizionale Cinese, prevede l'impiego di molte erbe velenose e il ricorso all'automedicazione è ampiamente diffuso per via delle condizioni economiche in cui versa la maggior parte della popolazione. L'aconito prima di essere assunto, dev'essere trattato mediante bollitura volta a ridurre la tossicità degli alcaloidi ed è buona pratica al termine della decozione effettuare un controllo quali-quantitativo dei metaboliti tossici residui, tuttavia questo passaggio viene spesso tralasciato nei casi in cui medicamento viene allestito in casa.

Ad esempio, in alcune aree rurali, le persone sono solite preparare "vini medicinali" contenenti aconito, senza prendere in considerazione che l'etanolo aumenta la solubilità dell'aconitina favorendone l'assorbimento. Questi approcci approssimativi possono rivelarsi fatali.

Secondo la Farmacopea Cinese, la concentrazione di alcaloidi residui ammessa nei preparati erboristici non dovrebbe superare lo 0,02%. Questa limitazione è stata stabilita per garantire la sicurezza del consumatore e ridurre il rischio di avvelenamento.

Ciò nonostante, l'errata preparazione e lavorazione delle erbe, insieme a sovradosaggi, errori di identificazione e incidenti accidentali o intenzionali, possono portare a gravi casi di avvelenamento.

L'aconitina, alcaloide predominante e altamente bioattivo, ha un indice terapeutico ristretto che rende difficoltosa l'identificazione del dosaggio appropriato.

Una dose fatale può essere pari a soli 5 millilitri di tintura, 2 milligrammi di aconito puro o 1 grammo di radice. La dose letale minima negli esseri umani per somministrazione orale è stimata tra 1 e 2 milligrammi di aconitina.

Dopo l'ingestione i sintomi compaiono molto rapidamente (10-20 minuti); inizialmente si avverte formicolio alle labbra, alla lingua, alla gola e agli arti. Seguono angoscia, vertigini, miastenia, sensazione di freddo e sudorazione profusa. I sintomi gastrointestinali comprendono nausea, vomito, dolori addominali e diarrea. Infine si osservano alterazioni del ritmo cardiaco fino alla fibrillazione ventricolare e all'arresto respiratorio con cui sopraggiunge la morte (Campanini, 2012).

Non esiste un antidoto specifico, ma solo un trattamento di supporto per ripristinare le normali funzioni cardiache.

Tutti i pazienti richiedono un attento monitoraggio della pressione sanguigna e del ritmo cardiaco durante le prime 24 ore, lasso temporale in cui possono verificarsi aritmie ventricolari che determinano un improvviso peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Il trattamento di prima linea prevede lavaggio intragastrico per favorire l'evacuazione del tossico e la somministrazione di farmaci antiaritmici (amiodarone e flecanide).

Sono frequenti le aritmie ventricolari refrattarie al trattamento farmacologico di prima linea pertanto è molto importante mantenere il flusso sanguigno sistemico e l'ossigenazione dei tessuti mediante bypass cardiopolmonare.

In alcuni casi si è rivelata efficace anche l'emoperfusione, metodo di depurazione impiegato comunemente nei casi di avvelenamento che consta nel passaggio di sangue attraverso un filtro di carbone attivo in grado di trattenere sostanze tossiche.

Il periodo di latenza tra l'ingestione dei fiori e/o radici di aconito e l'esordio dei fenomeni può durare appena 10 minuti, ciò suggerisce che l'aconitina e gli alcaloidi correlati possono essere assorbiti rapidamente nel tratto gastro intestinale.

Il metabolismo degli alcaloidi viene effettuato principalmente dalle carbossilesterasi. Questi enzimi si trovano nel reticolo endoplasmatico e nel citosol di molte cellule appartenenti a diversi organi tra cui intestino, fegato e reni. Aconitina, mesaconitina e ipaconitina vengono idrolizzate fino ad ottenere metaboliti quasi privi di tossicità, rispettivamente aconina, mesaconina e ipaconina.

Nei pazienti che hanno ingerito aconito, dopo 24 h non si rilevano più alcaloidi nel sangue mentre si riscontra una concentrazione elevata nelle urine poiché la principale via di escrezione è quella renale (Chan, 2009).

Il rilevamento di aconitina nei fluidi corporei svolge un ruolo vitale nelle analisi tossicologiche cliniche e forensi di sospetti casi di avvelenamento. Allo stato attuale, la cromatografia

liquida-spettrometria di massa offre qualche vantaggio in termini di velocità analitica e sensibilità, ma nessuno dei metodi a disposizione è in grado di fornire risultati tali da consentire una gestione tempestiva dei casi di intossicazione.

Pertanto, nella fase anamnestica è fondamentale reperire celermente il maggior numero di informazioni possibili intervistando il paziente e i familiari per risalire alle circostanze e alle abitudini usuali, ponendo l'attenzione anche su integratori e prodotti erboristici.

*Case report: ingestione accidentale di *A. napellus**

In Nord America sono stati segnalati pochissimi casi di avvelenamento da aconitina e la maggior parte dei rapporti sono relativi agli utenti che impiegano farmaci cinesi tradizionali. Consideriamo ora il caso di ingestione accidentale di un uomo di 25 anni, il cui esito è stato fatale. Durante una passeggiata su un'isola disabitata al largo della costa di Terranova, il soggetto ha raccolto e mangiato dei fiori selvatici (ore 14.30 circa), successivamente identificati come *A. napellus*. A due ore dall'ingestione, ha manifestato nausea e dolori addominali, seguiti da vomito mezz'ora dopo. Alle 18.15, l'uomo ha perso conoscenza e nonostante i tentativi di rianimazione, è deceduto entro quattro ore dall'ingestione. Il tossicologico post mortem ha confermato la presenza di aconitina nel sangue e nelle urine. Sul posto non vi è stata una gestione medica tempestiva (Pullela et al., 2008).

In un altro caso in Italia, un trekker di 63 anni ha ingerito involontariamente circa 30 sepli di *A. napellus* durante un'escursione nelle Prealpi bresciane. A due ore dall'ingestione, è risultato sintomatico con ipersalivazione e ha richiesto aiuto. Trasportato in elisoccorso all'ospedale, ha riportato nausea, parestesie in tutti e quattro gli arti e malessere generale. Dopo il ricovero in terapia intensiva le condizioni cliniche del paziente sono peggiorate ed ha sviluppato paralisi muscolare, arresto respiratorio, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale. Dopo 3 giorni il paziente era emodinamicamente stabile e ritmico. È stato dimesso dall'ospedale dopo 11 giorni di ricovero con pieno recupero e ritorno alla normalità.

In questo caso si è rivelata salvifica la fotografia della pianta scattata dal trekker che ha permesso il riconoscimento della specie vegetale coinvolta e l'intervento tempestivo con cure mediche (Adami et al., 2018).

Case report: errata lavorazione e allestimento del preparato erboristico a base di aconito

Un uomo di 61 anni è stato ricoverato nell'ospedale popolare di Dongguan (Cina) a causa di vertigini e vomito. Cinque ore prima del ricovero, a causa del mal di schiena, aveva

consumato circa 40 millilitri di vino medicinale fatto in casa. Circa 10 minuti dopo l'ingestione ha sviluppato sintomatologia gastrointestinale. In base a quanto riportato dai familiari, nell'ultimo mese aveva consumato occasionalmente questo vino a base di erbe per curare il mal di schiena, circa 20 millilitri a somministrazione. Al momento del ricovero il paziente era incosciente e l'elettrocardiogramma eseguito contestualmente ha mostrato fibrillazione ventricolare che ha portato ad arresto cardiaco. Data l'anamnesi del paziente e i risultati degli esami del sangue, è stato diagnosticato avvelenamento da aconitina. La funzione cardiaca è peggiorata a tal punto da rendersi necessario il trapianto dell'organo stesso. Il paziente è stato dimesso 3 settimane dopo il trapianto e monitorato per l'intero anno successivo (Liao et al., 2022).

Qualsiasi vittima avvelenata da aconito dev'essere ricoverata in una struttura medica per almeno 48 ore anche se asintomatica, a causa del rischio di aritmie pericolose per la vita.

Le piante che crescono spontaneamente possono essere raccolte da tutti, ma la maggior parte delle persone oggi non dispone più di quella conoscenza legata all'antica cultura rurale, che permetteva di distinguere con una certa abilità, le erbe selvatiche "buone" da quelle "cattive". Un altro pericolo che si aggiunge è la sempre più radicata convenzione sociale secondo cui il rimedio "naturale" non comporta rischi ed è quindi ritenuto sicuro e innocuo.

Per prevenire casi di avvelenamento è essenziale:

- Educare: promuovere la conoscenza delle piante selvatiche, informando il pubblico sui rischi associati alla raccolta e al consumo senza una corretta identificazione;
- Sensibilizzare: diffondere la consapevolezza che 'naturale' non è sinonimo di 'sicuro' e far riferimento a figure professionali;
- Formare: fornire guide o corsi di identificazione botanica delle piante selvatiche;
- Monitorare: incrementare i dati statistici inerenti ai casi di avvelenamento.

Misure preventive possono ridurre significativamente i casi di avvelenamento da piante selvatiche e proteggere la salute pubblica.



Fig. 11. Grotta Edelweiss mt. 2500, Valle dell'Alpe, luglio 2023

5. CONCLUSIONE

La lente dell'etnobotanica ha permesso di tracciare il percorso storico e culturale dell'*Aconitum napellus*, dalla sua connessione con il mito e gli eventi storici, fino al suo ruolo nelle pratiche tradizionali e nell'immaginario collettivo.

La sezione dedicata alla fitochimica ha fornito una panoramica dettagliata dei suoi costituenti più rilevanti (alcaloidi). Tuttavia, è emersa chiaramente una lacuna nei dati scientifici, causata da carenza di studi approfonditi sull'intera composizione chimica della pianta che sfocia in una conclamata confusione tassonomica nel genere di appartenenza. Lo studio dei meccanismi d'azione ha contribuito a svelare le complesse interazioni tra la pianta e l'organismo umano, evidenziandone la sua tossicità.

La sezione dedicata all'intossicazione ha fornito un quadro chiaro dei rischi associati al contatto con questa pianta, sottolineando l'importanza della consapevolezza e della gestione delle sue proprietà velenose.

In conclusione, l'*Aconitum napellus* emerge come un enigma botanico che continua a suscitare interrogativi e stimolare curiosità: da un lato, la sua reputazione come veleno mortale, e dall'altro, la sua storia come potenziale risorsa farmacologica.

Questa tesi ha voluto fornire un quadro più preciso sulla conoscenza della pianta, mettendo in luce però come siano necessarie ulteriori indagini scientifiche che potrebbero svelare nuovi orizzonti nella comprensione delle piante tossiche e dei loro possibili impieghi.

6. BIBLIOGRAFIA

- Adami, F., Paganussi, P., Perone, G., Bera, P., Braga, G., & Concoreggi, C. (2018). Recurrent ventricular arrhythmia caused by ingestion of Aconitum (monkshood) flowers. *Wilderness & Environmental Medicine*, 29(3), 411-416.
- Ameri, A. (1998). The effects of Aconitum alkaloids on the central nervous system. *Progress in neurobiology*, 56(2), 211-235.
- Banfi E., Colombo M.L., Davanzo F., Falciola C., Galasso G., Martino E., & Perego S. (2012). Piante velenose della flora italiana nell'esperienza del Centro Antiveneni di Milano.
- Borgia, V. (2019). The prehistory of poison arrows. In *Toxicology in antiquity* (pp. 1-10). Academic Press.
- Capasso, F. (2011). Alcaloidi. *Farmacognosia: Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*, 263-306.
- Chan, T. Y. (2009). Aconite poisoning. *Clinical toxicology*, 47(4), 279-285.
- Cilliers, L. (2019). Cherchez la Femme: Three Infamous Poisoners of Ancient Rome. In *Toxicology in Antiquity* (pp. 313-326). Academic Press.
- Campanini E., Dizionario di fitoterapia e piante medicinali (2012), Tecniche nuove; 3° edizione
- Credaro V., Fiori delle nostre montagne (1980)
- Dauncey E.A. & Larsson S. Piante che uccidono (2018), Ricca editore.
- Ghirlandotti A., Premoli L., & Nobile M. Fiori del male (2017), 24 ORE Cultura
- Jackson, R. (1856). Notes on the history, properties, and uses of Aconitum Napellus. *The Lancet*, 67(1705), 478-481.
- Jagusiak, K., & Tadjczyk, K. T. (2022). Aconite—a Poison, or a Medicine? Ancient and Early Byzantine Testimonies. *Studia Ceranea. Journal of the Waldemar Ceran Research Centre for the History and Culture of the Mediterranean Area and South-East Europe*, 12, 119-134.
- Lazzarini E., Segreti e virtù delle piante medicinali (1979), edito da Selezione dal Reader's Digest; 1° edizione (pp. 337-339)
- Li, S., Yu, L., Shi, Q., Liu, Y., Zhang, Y., Wang, S., & Lai, X. (2022). An insight into current advances on pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and detoxification of aconitine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113115.
- Liao, Y. P., Shen, L. H., Cai, L. H., Chen, J., & Shao, H. Q. (2022). Acute myocardial necrosis caused by aconitine poisoning: A case report. *World journal of clinical cases*, 10(33), 12416.

- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12824.
- Liu, Y. (2019). Poisonous medicine in ancient China. In *Toxicology in Antiquity* (pp. 431-439). Academic Press.
- Magrini G., Fiori e erbe della Valtellina e Valchiavenna (1996)
- Mayor, A., 2009. Greek Fire, Poison Arrows and Scorpion Bombs: Biological and Chemical Warfare in the Ancient World. Overlook Press, New York, NY
- Mion F., 2013. La farmacopea delle streghe
- Nyirimigabo, E., Xu, Y., Li, Y., Wang, Y., Agyemang, K., & Zhang, Y. (2015). A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of Aconitum. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(1), 1-19.
- Penicka, S. (2004). Caveat Anoynter! A Study of Flying Ointments and Their Plants. *Sydney Studies in Religion*.
- Pullela, R., Young, L., Gallagher, B., Avis, S. P., & Randell, E. W. (2008). A case of fatal aconitine poisoning by Monkshood ingestion. *Journal of forensic sciences*, 53(2), 491-494.
- Salehi, A., Ghanadian, M., Zolfaghari, B., Jassbi, A. R., Fattahian, M., Reisi, P., ... & Ali, Z. (2023). Neuropharmacological Potential of Diterpenoid Alkaloids. *Pharmaceuticals*, 16(5), 747.
- Singhuber, J., Zhu, M., Prinz, S., & Kopp, B. (2009). Aconitum in traditional Chinese medicine—a valuable drug or an unpredictable risk? *Journal of ethnopharmacology*, 126(1), 18-30.
- Tsoucalas, G., & Sgantzos, M. (2019). The Death of Cleopatra: Suicide by Snakebite or Poisoned by Her Enemies? In *Toxicology in Antiquity* (pp. 83-92). Academic Press.
- Gao, X., Hu, J., Zhang, X., Zuo, Y., Wang, Y., & Zhu, S. (2020). Research progress of aconitine toxicity and forensic analysis of aconitine poisoning. *Forensic sciences research*, 5(1), 25-31.
- Yin, T., Zhou, H., Cai, L., & Ding, Z. (2019). Non-alkaloidal constituents from the genus Aconitum: a review. *RSC advances*, 9(18), 10184-10194.