

Akonítín, eiturefni í bláhjálm

Yfirlitsgrein

Kristín Ingólfssdóttir, Kjartan Ólafsson

Ingólfssdóttir K, Ólafsson K

Toxicity of monkshood. Review

Læknablaðið 1997; 83: 163–8

Monkshood, *Aconitum napellus* L. (Ranunculaceae), is considered one of the most poisonous plants growing in Europe. Monkshood and other *Aconitum* species are still used in Oriental and homeopathic medicine as analgesics, febrifuges and hypotensives. The neurotoxin aconitine is the principal alkaloid in most subspecies of monkshood.

A review is presented, which includes historical aspects of monkshood as a poisonous and medicinal plant, the mode of action of aconitine, symptoms of toxicity, treatment and reports of recent poisoning incidents. In addition, results of quantitative HPLC examination of hypogeous and epigeous organs from a population of *A. napellus* ssp. *vulgare* cultivated in Iceland are discussed.

The fact that children in Iceland have commonly been known to eat the sweet tasting nectaries in monkshood prompted an investigation of the alkaloidal content of these organs specifically. The low aconitine content found in the nectaries as well as in whole flowers accords with the absence of reported toxicity arising from the handling of flowers and consumption of nectaries from *A. napellus* in this country.

Key words: aconitine, *Aconitum napellus*, monkshood, toxicity.

Frá lyfjafræði lyfsala, Háskóla Íslands. Fyrirspurnir, bréfaskrifir: Kristín Ingólfssdóttir, lyfjafræði lyfsala, Háskóla Íslands, Haga við Hofsvallagötu, 107 Reykjavík.

Lykilord: akonítín, bláhjálmur, venusvagn, *Aconitum napellus*, eitruð náttúruiefni.

Ágrip

Bláhjálmur (*Aconitum napellus*), öðru nafni venusvagn, er álitin ein eitradasta planta sem vex í Evrópu. Virkasta eiturefnið í bláhjálm er akonítín, sem flokkast efnafræðilega sem dí-terpen alkalóíð. Bláhjálmur á sér langa sögu sem eiturog og lækningajurt. Nú er notkun plöntunnar til lækninga einkum bundin við smáskammtalækningar (homeopathy) og austurlenskar alþýðulækningar. Eitrunartilfelli síðari ára á Vesturlöndum hefur mátt rekja til innfluttra kínverskra náttúrameðala, neyslu barna af bláhjálm sem vex í gördum, sjálfsmorðstilrauna og til mistaka við söfnun og greiningu jurta til sjálflækninga. Greint er frá sögu bláhjálm sem eiturog og lækningajurtar, verkunarhætti akonítíns, eitrunareinkennum, eitrunum sem vart hefur orðið erlendis síðustu ár og meðferð við eitrunum.

Bláhjálmur hefur lengi verið ræktaður sem skrautjurt í gördum hér á landi. Í ljósi þess að bláhjálmur er ein eitradasta planta Evrópu og erlendum börnum almennt kennt að forðast hana, vakti það athygli að börn á Íslandi hafa haft þann sið að sjúga sætan safu úr hunangssporum (nectaries) plöntunnar. Niðurstöður mælinga á akonítíni ræktuðum á Íslandi sýna að akonítínstyrkur í fræjum og fræbelgjum er svipaður og mælst hefur erlendis en akonítíninnihald í rótarhnýðum, og þó einkum í blómum og blöðum, er lágt miðað við erlend gildi. Mælingar staðfestu að akonítínstyrkur í hunangssporum er hverfandi lítill. Það skýrir væntanlega hvers vegna íslenskum börnum hefur ekki orðið meint af neyslu þessara plöntulífæra.

Inngangur

Plantan *Aconitum napellus* L. á sér langa sögu sem eiturog og lækningajurt. Jurtin tilheyrir sóleyjarætt (Ranunculaceae) og er kölluð bláhjálmur eða venusvagn á íslensku. Plantan gengur undir ýmsum nöfnum á ensku, og má þar nefna *aconite*, *monkshood*, *friar's cap*, *helmet flower* og *wolfsbane*. Einnig er hún oft kölluð *aconitum* eftir latneska ættkvíslarheitiinu. Í dag er plantan talin ein sú eitradasta sem vex í Evrópu. Samheitið freyjublóm er notað yfir bláhjálmur og aðrar plöntur af *Aconitum* ættkvísl.

Mönnum hefur lengi stafað ógn af freyjublómum. Í grískri goðafræði er þess til dæmis getið að freyjublóm hafi orðið til úr froðunni sem féll úr þremur ginum hundsskrímslisins Kerberusar, sem var varðhundur Heljar.

Seyði af freyjublómum hefur verið notað öldum saman sem örvarreiturog, bæði í hernaði og við veiðar (1–3). Þá hafa freyjublóm á öllum tímum verið vinsæl til eiturmorða. Eitt meintra fórnarlamba freyjublómna var Kládíus Rómarskeisari, en hann var myrtur árið 54 e. Kr. af fjórðu eiginkonu sinni Agrippínu. Talið er að hún hafi notað freyjublóm til verknaðarins (1,4).

Breska leikskáldið Shakespeare þekkti vel til þessara eiturlantna. Sumir telja að banamein Hamlets hafi átt að vera akonitum eitrun, þótt ekki hafi það verið nefnt á nafn í leikritinu. Í seinni hluta leikritsins *Hinrik IV*. (5) nefnir Shakespeare hins vegar akonitum á nafn þegar hann lætur Hinrik konung segja, er hann brýnir fyrir sonum sínum mikilvægi bræðralags (IV. þáttur, IV. svið):

*That the united vessel of their blood,
Mingled with venom of suggestion,–
As, force perforce, the age will pour it in,–
Shall never leak, though it do work as strong
As aconitum or rash gunpowder.*

Elstu rituðu heimildir um notkun freyjublómna til lækninga eru 2500–3000 ára gamlar frá Indlandi og Kína. Samkvæmt þeim voru rótarhnýðin (tubers) notuð innvortis við verkjum og sóthita (2,6,7). Evrópubúar hófu að nota freyjublóm sem lyf mun síðar en Asíubúar. Elstu heimildir eru velskar og þýskar frá 13. öld. Samkvæmt þeim voru jurtirnar eingöngu notaðar í útvortis lyf (6). Heimildir greina ekki frá innvortis notkun lyfja úr bláhjálmi í Evrópu fyrr en á seinni hluta 18. aldar (6,8). Aðal ábendingar fyrir notkun voru sóttihiti og verkir, einkum taugaverkir (neuralgia) og gigtarverkir (7,9). Lyfin urðu fljótt vinsæl og voru mikið notuð alla 19. öldina og í byrjun 20. aldar. Þessi lyf höfðu þann kost umfram morfín að þeim fylgdi ekki ávanahætta þrátt fyrir öflugan verkjastillandi verkun.

Með tilkomu asetýlsalísýlsýru og annarra lyfja úr flokki NSAID, dró verulega úr notkun freyjublómna til lækninga. Enn eru þau þó notuð í litlum mæli í Evrópu, einkum á smáskammtaformi (homeopathy) sem blóðþrýstingslækkandi, hitalækkandi og verkjastillandi, einkum við taugaverkjum (10,11). Í Kína og Japan eru rætur *Aconitum* tegunda, meðal annars undir heitunum *ts'ao wu* (*cao wu*, *wu t'ou*), *fu tzu* (*ch'uan wu*) og *bushi* notaðar til að fá fram verkjastillandi, bólgueyðandi, „hjartastyrkjandi“ (cardiotonic) og blóðþrýstingslækkandi verkun (12,13). Í Asíu eru extrókt (útdrættir) úr *Aconitum* rötum stundum blönduð extróktum úr öðrum plöntum, til dæmis úr lakkrís eða engifer, og notuð við verkjum (meðal annars við settaugarbólgu (*sciatica*)), nýrnabólgu og öðrum kvillum (14). Þess má geta að í Asíu eru *Aconitum* rætur oft meðhöndlaðar fyrir notkun til að draga úr eiturrifum, en nánar verður sagt frá því í næsta kafla.

Eiturefnið akonitín

Virkasta eiturefnið í bláhjálmi er akonitín, sem hefur flókna efnabyggingu og telst til díterpen alkalóíða (mynd 1). Akonitín sameindin hefur að geyma tvo esterhópa; asetýlhópur tengist hýdroxýlhóp kjarnans í stöðu C-8 og benzóýlhópur við hýdroxýlhóp í stöðu C-14.

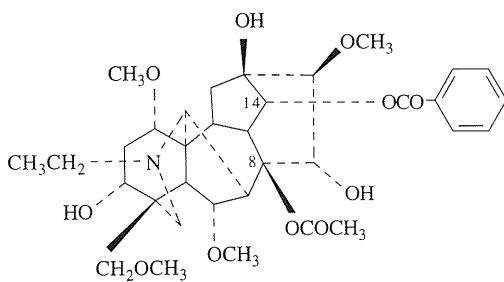


Fig. 1. Chemical structure of the neurotoxin aconitine, a diterpenoid alkaloid from *Aconitum napellus*.

Við suðu akonítíns í vatni rofnar asetýlester tengið í stöðu 14, það er ediksýra klofnar frá kjarnanum og eftir verður efni sem ber heitið benzóylakonín. Ef benzóylakonín er soðið í basa eða hitað í vatni við 170°, rofnar benzóylester tengið í stöðu 8 og efnið akonín myndast.

Akonítín veldur eiturrhifum í taugum (neurotoxin) og hjarta (cardiotoxin) og er talið meðal öflugustu eiturfna sem finnast í jurtaríkinu (1). Ekki er vitað með vissu um samband milli efnabyggingar akonítíns og eiturrhifa. Þó er vitað að vatnsrof akonítíns dregur verulega úr eiturrhifum. Þannig eru eiturrhif benzóylakoníns mun vægari en eiturrhif akonítíns (1/150) og eiturrhif akoníns enn minni (1/800). Í Austurlöndum eru *Aconitum* rætur oft meðhöndlaðar fyrir notkun með því að sjóða þær í vatni eða basa í þeim tilgangi að draga úr eiturrhifum. Hins vegar er misjafnt eftir vinnsluáferð hversu mikið niðurbrot á akonítíni á sér stað.

Allir jurtahlutar innihalda akonítín, en rótarhnyði innihalda jafnan mest, eða 0,2–3,0%. Algengast er að akonítíninnihald róta sé á bilinu 0,5–1,5% (15,16). Auk akonítíns finnast í bláhjálmi náskyld efni af flokki díterpen alkalóíða svo sem mesakonítín, hypakonítín, napellín, og fleiri. Gerð og innbyrðis hlutfall alkalóíða er misjafnt eftir afbrigðum og jafnvel vaxtarstað.

Verkunarháttur akonítíns

Eiturrhif akonítíns í mannlíkama stafa einkum af áhrifum þess á spennunæm (voltage-sensitive) natríumgöng í taugum, hjarta og rákóttum vöðvum meðan á hrifspennu stendur. Akonítín veldur langvarandi afskautun í tauga- og vöðvafrumum með því að bindast afturkræft við virkjuð natríumgöng í frumuhimnu (17–20).

Þekking á gerð og starfsemi natríum- og annarra jónaganga hefur aukist síðustu ár eftir að tekist hefur að einrækta gen sem stýra myndun þeirra. Natríumgöngum hefur verið skipt í tvennt eftir sameindagerð, annars vegar amiloríðnæm natríumgöng í þekjuvef og hins vegar spennunæm natríumgöng, sem taka þátt í hrifspennumyndun í flestum rafertanlegum frumum.

Greinst hafa fimm gerðir viðtaka í spennunæmum natríumgöngum. Akonítín er talið tengjast viðtaka 2 á prótíninu og koma í veg fyrir að göngin lokist og að fruman geti endur-

skautast með eðlilegum hætti. Tengingin er talin gerast með stýrilnæmum (allosteric) hætti. Akonítín virðist tengjast sama viðtaka í natríumgöngum og eftirtalin eiturfni: Batrachotoxin, stera-alkalóíð samband sem finnst í húð froska af *Phyllobates* ættkvísl; grayanotoxín-I, díterpen samband sem finnst í laufblöðum plantna af lyngætt (*Ericaceae*), meðal annars innan *Rhododendron*, *Kalmia* og *Leucothoe* ættkvísla; veratridín, stera-alkalóíð samband sem finnst í plöntuættkvíslum innan liljuættar (*Liliaceae*), þar á meðal *Veratrum*, *Zygadenus* og *Schoenocaulo* (1,20).

Auk þess að valda langvarandi örvun natríumganga við hvíldarspennu draga þessi efni einnig úr sértækni ganganna og auka gegndræpi þeirra gagnvart stærri katjónum (17–20).

Verkun akonítíns á natríumgöng leiðir til þess að tauga- og vöðvafrumur verða ýmist óstarfhæfar eða ofvirkar og veldur þetta einkennum eins og hjartsláttaróreglu, öndunarlömun, vöðvalömun, vöðvagrömpum, dofa og öðrum skyntruflunum.

Eiturfnið tetródótoxín hamlar sérhæft aukningu á natríumgegndræpi sem verður í frumuhimnum við afskautun og hamlar því verkun akonítíns á natríumgöng (17,20). Tetródótoxín er heteróhringlaga guanidínafbrigði og finnst í japönskum ígulfiskum (*Sphoeroides* tegundir).

Sýnt hefur verið fram á verkjastillandi verun akonítíns í tilraunadýrum (21). Talið er að efnið valdi miðlægri verkjastillingu með því að örva β -noradrenvirkar taugar í eftirfarandi heilastöðvum: i) *nucleus reticularis gigantocellularis* og *nucleus reticularis paragigantocellularis* í lægri hluta heilastofns; ii) *periaqueductal gray* í efri hluta heilastofns og í mænukylfu (22). Vitað er að þessar taugar senda boð niður eftir mænunni sem stöðva sársaukabod á leið upp í heila.

Einkenni akonítíneitrunar

Einkenni akonítíneitrunar eru skammtaháð, en alvarlegust eru áhrif á öndun og hjarta- og æðakerfi. Eins og fram hefur komið er styrkur akonítíns mestur í rótarhnyðum og eru eitranir sem verða vegna neyslu þeirra því mun alvarlegri en eitranir sem verða vegna neyslu ofanjarðarlíffæra (laufblaða, blóma, fræja).

Eiturrhif geta komið fram eftir neyslu 0,3–0,5 mg af akonítíni og lýsa sér jafnan sem hrollur vegna lækkaðs líkamshita og vægur dofi í

vörum, sem ágerist og breiðist út í tungu og kinnar. Ógleði getur fylgt. Eitranir af völdum 0,3–0,8 mg eru almennt hættulitlar og líða hjá á tveimur til fjórum klukkustundum (7).

Við neyslu 1–2 mg af akonítíni verða eiturhrif magnaðri og fram koma tilfinningaglöp (paraesthesiae) með dofa í útlimum og bol og jafnvel brunatilfinningu í andliti, munni, koki og fingrum (23,24). Þessu getur fylgt mikil kuldatilfinning, kaldur sviti, ógleði og uppköst, kyngingarferðleikar, kvíðverkir, niðurgangur og mikill þorsti. Þá getur fylgt höfuðverkur og þreyta en jafnframt eirðarleysi og ótti, skert sjón og heyrn, öndunarferðleikar og jafnvel köfnunartilfinning. Einkenni koma fram 20–60 mínútum eftir neyslu og ná hámarki eftir tvær til fjórar klukkustundir (7). Skammtar af þessari stærð leiða sjaldan til dauða því venjulega koma ekki fram veruleg áhrif á hjarta- og æðakerfi. Einkenni líða yfirleitt hjá á sex til átta klukkustundum, en þó eru dæmi um að hjartveikt fólk hafi látist eftir 1–2 mg skammta af akonítíni. Þeir sem lifa af akonítíneitrun eru yfirleitt búnir að ná sér daginn eftir og bíða ekki varanlegt heilsutjón af eitruninni (24).

Stærri skammtar valda svipuðum en öflugri eiturhrifum. Skyndtruflun og brunatilfinning geta breiðst út um allan líkamann og viðkomandi getur átt erfitt með hreyfingar, jafnvel lamast. Krampar geta fylgt. Mestu skipta þó aukin áhrif á öndun, hjarta og blóðrás. Öndunarferðleikar aukast. Eiturhrif á hjarta (23,25) lýsa sér helst sem lækkaður blóðþrýstingur, gáttasleglarof (atrioventricular block), aukaslög slegla (ventricular ectopics) og viðvarandi sleglahraðsláttur (ventricular tachyarrhythmias). Algengasta dánarorsök er hjarta- eða öndunarstopp. Yfirleitt helst full meðvitund meðan á eitruninni stendur.

Almennt er banvænn skammtur akonítíns í mönnum talinn liggja á bilinu 2–6 mg, þótt ekki sé hann þekktur með vissu (6,14). Þetta akonítínmagn er talið samsvara um einni teskeið af malaðri rót. Dæmi eru um dauðsföll eftir 1 mg neyslu, en einnig er þekkt að fólk hafi komist lífs af eftir 10 mg neyslu án meðhöndlunar (6,24,26).

Eitrunartilfelli

Akonítíneitranir hafa orðið af ýmsum ástæðum. Á fyrri hluta þessarar aldar er þekkt tilfelli um eitrun vegna þess að rætur bláhljálms

voru tíndar í misgripum fyrir piparrót, *Amoracia lapathifolia* (27), og annað tilfelli varð vegna mistaka í apóteki (28). Í seinna tilfellinu var sjúklingi ætlað að taka verkjalyf með 0,1 mg af akonítíni en vegna mistaka innihélt skammturinn 10 mg. Þá hefur verið greint frá alvarlegri eitrun sem tveir læknanemar í Bretlandi urðu fyrir vegna neyslu 5–10 mg af hreinu akonítíni (24). Þeir lifðu báðir af og er frásögn þeirra ein besta lýsing á alvarlegri akonítíneitrun sem fórnarlömb hafa sjálf getað gefið.

Árið 1991 var greint frá dauðsfalli 20 mánaða barns í Þýskalandi sem lést úr akonítíneitrun eftir að hafa leikið sér að bláhljálmi (ofanjarðarhlutum) í garði afa síns og ömmu (29). Þá hefur nýlega verið skráð tilfelli þar sem bæði akonítín og stryknín voru notuð til sjálfsmörðs-tilraunar (30). Flest skráð eitrunartilfelli af völdum akonítíns síðari ár hafa þó átt sér stað vegna neyslu náttúrumeðala, oft innfluttra frá Kína, sem innihalda jurtir af *Aconitum* ættkvísl (23,25,31–34). Þess má geta að flest alvarleg eitrunartilfelli sem verða í Hong Kong af völdum kínverskra jurtalyfja verða vegna neyslu jurta af *Aconitum* ættkvísl (35).

Meðferð akonítíneitrunar

Móteitur gegn akonítíneitrun er ekki þekkt og stuðningsmeðferð þar af leiðandi mikilvæg. En þar sem eitranir af þessum toga eru ekki algengar, er klínísk reynsla takmörkuð.

Til að draga úr frásogi akonítíns hefur yfirleitt verið mælt með gjöf uppsölulyfsins ip-eacuanha eða magaskolon og gjöf lyfjakola (23). Meðferð akonítíneitrunar hefur að öðru leyti verið háð einkennum hverju sinni. Erfiðast hefur reynst að ráða við eituráhrif í hjarta. Kjörlyf við hjartsláttaróreglu vegna akonítíneitrunar er ekki þekkt. Rafvending (cardioversion) og lídókaín hafa verið notuð við meðhöndlun hjartsláttaróreglu, en hafa ekki alltaf dugað. Nýlega hefur verið mælt með lyfjum eins og amíóðarón og flekaíníð (25,33). Þá hafa prókaínamíð og mexiletín verið notuð í einstaka tilfellum (25). Mesta hætta á hjartsláttaróreglu í sleglum (ventricular arrhythmias) er talin vera fyrstu 24 klukkustundir eftir eitrun og því nauðsynlegt að fylgjast með blóðþrýstingi og viðhafa hjartavöktun (cardiac monitoring) þann tíma að minnsta kosti (32).

Af 17 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru á árunum 1989–1991 í kjölfar akonítíneitrunar af Tai og samstarfsmönnum (25), þurftu 11 að fá

háskammtameðferð til að auka samdráttarkraft hjartavöðvans (high-dose inotropic support), átta sjúklinga þurfti að meðhöndla í öndunarvél og sjö þurftu á endurlífgun að halda.

Truflun á vökva- og saltjafnvægi eftir þrálát uppköst þarf að meðhöndla, einkum með tilliti til blóðkalíumlækkunar (hypocalemia).

Bláhjálmur á Íslandi

Bláhjálmur er harðger skrautjurt sem lengi hefur verið ræktuð hér á landi. Í grein sem Ólafur B. Guðmundsson skrifaði um bláhjálma árið 1967 (36) kemur fram að þetta sé sennilega ein elsta garðjurt á Íslandi. Plantan skartar fögrum bláum blómum á hávöxnum stönglum seinni hluta sumars (mynd 2). Laufblöðum bláhjálms svipar til blaða brennisóleyjar, enda báðar plönturnar af sóleyjarætt.

Frumkönnun hefur verið gerð á alkalóíðinnihaldi íslensks bláhjálms, *Aconitum napellus* ssp. *vulgare* Rouy og Foucaud (37). Alkalóíðgreining var gerð á rótarhnýðum, blöðum, blómum, fræbelgjum og fræjum. Þar sem vitað er að bláhjálmur hefur höfðað til íslenskra barna, sem sögið hafa sætan safu úr hunangssporum (nectaries) blómanna, voru mælingar gerðar sérstaklega á þessum líffærum.

Niðurstöður sýndu að akonítín er aðal alkalóíðsambandið í plöntunni, aðrir alkalóíðar finnast í hverfandi magni. Háþrýstivökva-greining (HPLC) var notuð til að mæla akonítínstyrk í ofangreindum plöntulíffærum.

Meginniðurstöður voru þær, að akonítínstyrkur í fræjum (0,16%) og fræbelgjum (0,03%) er svipaður og mælst hefur erlendis en akonítíninnihald í rótarhnýðum (0,34%), og þó einkum í blómum (0,02%) og blöðum (0,004%), er lágt miðað við erlend gildi. Þó ber að athuga, að einungis 100 mg rótarhnýða eða 200 mg fræja myndu innihalda 0,3 mg akonítíns, sem eins og áður er sagt geta valdið eiturrifum.

Mælingar sýndu að akonítínstyrkur í hunangssporum er hverfandi lítil, eða 0,005%. Ekki er vitað hvernig þessu ber saman við erlend gildi því mælingar á akonítíninnihaldi hunangsspora virðast ekki hafa verið gerðar áður.

Ekki er vitað til þess að eitranir hafi orðið hér á landi sem rekja megi til neyslu hunangsspora eða annarra líffæra bláhjálms. Brýnt er þó að umgangast þessa algengu garðplöntu



Fig. 2. Children in Iceland have commonly been known to eat the sweet-tasting nectaries of monkshood (*Aconitum napellus*), one of the most poisonous plants growing in Europe. No cases of toxicity have been reported in this country due to handling/consumption of nectaries or other organs from this plant.

sem eiturrjurt og að börnum sé kennt að forðast að snerta hana eða neyta einstakra plöntuhluta.

HEIMILDIR

1. Benn MH, Jacyno JM. The toxicology and pharmacology of diterpenoid alkaloids. In: Pelletier SW, ed. Alkaloids-Chemical and Biological Perspectives. Vol. I. New York: John Wiley & Sons, 1983.
2. Dymock W. Pharmacographia Indica, a history of the principal drugs of vegetable origin met with in British India. Karachi: Institute of Health & Tibbi research, 1972. (Endurprentun frá 1890.)
3. Bisset NG. Arrow poisons in China. Part I. J Ethnopharmacol 1979; 1: 325-84.
4. Lewin L. Die Gifte in der Weltgeschichte. Berlin: J Springer Verlag, 1920.
5. Shakespeare W. The complete works of William Shakespeare. London: Spring books: 435.
6. Schelenz H. Geschichte der Pharmazie. Hildesheim: Georg Olms Verlagsbuchhandlung, 1965.
7. Imark T. Aconitum napellus: Blauer Eisenhut. Schweiz Labor Z 1984; 41: 287-8.
8. Schmiedeberg X. Pharmakologie. 8. Ausg. Leipzig: Verlag von FCW Vogel, 1921.
9. Dispensatory of the United States of America. 22nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1940.
10. Martindale, the Extra Pharmacopoeia. 29th ed. London: Pharmaceutical Press, 1989.
11. Rote Liste 1993; Arzneimittelverzeichnis des BPI. Aulendorf/Württ. : Editio Cantor, 1993 (05 022).
12. Sato H, Yamada C, Konno C, Ohizumi Y, Endo K, Hikino H. Pharmacological actions of aconitine alkaloids. Tohoku J Exp Med 1979; 128: 175-87.
13. Bisset NG. Arrow poisons in China. Part II. *Aconitum* - Botany, Chemistry and Pharmacology. J Ethnopharmacol 1981; 4: 247-336.

14. Aconite. In: Olin BR, ed. Lawrence Review of Natural Products. St. Louis: Facts and Comparisons, Feb 1993.
15. Colombo ML, Bravin M, Tome F. A study of the diterpene alkaloids of *Aconitum napellus neomontanum* during its ontogenetic cycle. *Pharm Res Commun* 1988; 20/Suppl. V: 123-8.
16. Frohne D. A colour atlas of poisonous plants. London: Wolfe Publishing Ltd., 1984.
17. Catterall WA. Neurotoxins that act on voltage-sensitive sodium channels in excitable membranes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 15-43.
18. Catterall WA. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 1988; 242: 50-61.
19. Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. *Physiol Rev* 1992; 72: S15-S48.
20. Mebs D, Hucho F. Toxins acting on ion channels and synapses. In: Shier WT, Mebs D, eds. *Handbook of Toxicology*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1990: 493-599.
21. Hikino H, Ito T, Yamada C, Sato H, Konno C, Ohizumi Y. Analgesic principles of *Aconitum* roots. *J Pharm Dyn* 1979; 2: 78-83.
22. Hikino H, Murayama M. Mechanism of the antinociceptive action of mesaconitine: participation of brain stem and lumbar enlargement. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 575-80.
23. Chan TYK, Tomlinson B, Chan WWM, Yeung VTF, Tse LKK. A case of acute aconitine poisoning caused by chuanwu and caowu. *J Trop Med Hyg* 1993; 96: 62-3.
24. Fiddes FS. Poisoning by aconitine. Report of two cases. *BMJ* 1958; 2: 779-80.
25. Tai YT, But PPH, Young K, Lau CP. Cardiotoxicity after accidental herb-induced aconite poisoning. *Lancet* 1992; 340: 1254-6.
26. Duke JA. *CRC handbook of medicinal herbs*. Boca Raton: CRC Press Inc., 1985.
27. Kalbfleisch HH. Perorale Aconitin-Vergiftung, Verwechslung von Meerrettichwurzeln mit Eisenhutwurzeln. *Sammlung Vergiftungsfällen 1943-44*; 13: 17-20.
28. Druckey H. Tödliche medizinale Aconitin-Vergiftung. *Sammlung Vergiftungsfällen 1943-44*; 13: 21-6.
29. Feldkamp A, Köster B, Weber H-P. Tödliche Vergiftung durch Blauen Eisenhut (*Aconitum napellus*). *Monatsschr Kinderheilkd* 1991; 139: 366-7.
30. Martens PR, Vandeveld K. A near lethal case of combined strychnine and aconitine poisoning. *J Clin Toxicol* 1993; 31: 133-8.
31. Fatovich DM. Aconite: a lethal Chinese Herb. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 309-11.
32. Chan TYK, Tomlinson B, Critchley JAJH. Aconitine poisoning following the ingestion of Chinese herbal medicines: a report of eight cases. *Aust NZ J Med* 1993; 23: 268-71.
33. Tomlinson B, Chan TYK, Chan JCN, Critchley JAJH. Herb-induced aconitine poisoning. *Lancet* 1993; 341: 370-1.
34. Sharma SN, Talwar KK, Bhatia ML. Aconite induced reversible ventricular dysrhythmia. *J Assoc Physicians India* 1990; 38: 381.
35. Chan TYK, Critchley JAJH. Usage and adverse effects of Chinese herbal medicines. *Hum Exp Toxicol* 1996; 15: 5-12.
36. Guðmundsson ÓB. Eiturjurtir í íslenskri mold: Blá-hjálmur eða Venusvagn. *Tímarit um lyfjafræði* 1967; 2 (2): 6-10.
37. Ólafsson K, Ingólfssdóttir K. Alkaloids in nectaries and other organs from an Icelandic population of *Aconitum napellus* ssp. *vulgaris*. *Planta Med* 1994; 60: 285-6.