

Smrtelná otrava tisem červeným

Baláž P.¹, Toupalík P.¹, Havel R.², Bartoš P.¹, Staňková M.³

¹ Oddělení soudního lékařství, Pardubická krajská nemocnice

² Ordinariát soudního lékařství, Nemocnice Jablonec nad Nisou

³ Ústav soudního lékařství, FN Ostrava

SOUHRN

K otravám tisem dochází obvykle požitím jehličí tisů nebo extraktů z něj. V druhém případě je stanovení příčiny úmrtí obtížnější. V článku upozorňujeme na okolnosti, které by mohly diagnostice napomoci, popisujeme látky obsažené v tisu, jejich účinek, význam a toxikologický průkaz.

Klíčová slova: tis červený (*Taxus baccata*) – taxin – kardiotoxicita

Taxus baccata poisoning

SUMMARY

Common yew poisoning occurs by per oral application of needles or extracts of needles usually. The determination of the cause of death is more difficult in the latter case. In our article, we advise of circumstances which could be helpful in diagnostic. In addition, we describe the substances contained in yew, their effect, importance and toxicological detection.

Keywords: Common Yew (*Taxus baccata*) – taxine – cardiotoxicity

Soud Lek 2011; 56(4): 53–55

Obecným názvem tis (*Taxus spp.*, angl. yew) jsou označovány druhy čeledi Taxaceae (tisovité). Nejznámějším zástupcem čeledi je tis červený (*T. baccata*), v anglosaské literatuře označován jako European (English, common) yew. Z dalších zástupců je možno jmenovat tis západoamerický či pacifický (*T. brevifolia*), tis kanadský (*T. canadensis*), tis čínský (*T. celebica*) nebo tis japonský (*T. cuspidata*).

Tis červený je keřovitá nebo nízce stromovitá, stále zelená a odolná rostlina. Roste pomalu a dlouho – byli nalezeni jedinci starší jednoho tisíce let (18). V dřívějších dobách se hojně vyskytoval v oblastech severní Afriky, jihozápadní Asie a na mnoha místech Evropy. V současnosti je nejrozlehlejší místem výskytu tisů červených (i ostatních druhů) oblast východní Gruzie, největší zachovalou lokalitou ve střední Evropě je národní přírodní rezervace Harmanecká tisina, která je součástí národního parku Velká Fatra na středním Slovensku. Ideálními podmínkami pro růst jsou stinná místa s vlhčí půdou (18). V České republice se dnes vyskytuje tis spíše sporadicky, mezi nejvýznamnější místa jeho výskytu patří Křivoklátsko, Střední Povltaví nebo Jesenícko. Pro svou odolnost k znečištění ovzduší je často využíván jako okrasná rostlina v zahradách nebo parcích měst. V České republice je chráněn zákonem jako silně ohrožený druh (21).

Na podzim je tis snadno rozpoznatelný podle výrazně červeně zbarveného dužnatého míšku (arillu), který obklopuje semeno a z celého stromu není jako jediný jedovatý. Jehlice jsou 15–35 mm

dlouhé a 2–2,5 mm široké, tmavě zelené, na rubu žlutozelené, dlouze zašpičatělé, při bázi zúžené v krátký řapík (obr. 1).

Z tvrdého, těžkého a zároveň pružného tisového dřeva se v minulých staletích vyráběly velmi kvalitní kuše a luky (ve své době zaznamenávaly drtivá vítězství armády s lučištníky s až 2 metry dlouhými luky z tisového dřeva), ale také hudební nástroje nebo nábytek. Smrtící účinky tisů znali už starověcí Římané i Kelové (22), extrakty z tisů se používaly jako obřadní nápoje, k otrávení hrotů šípů, lovu ryb a drobné zvěře, nebo jako abortivum. Kelové věřili, že negativní magická energie stromů tisů dodá jejich válečníkům agresivitu v boji. K léčení břišních potíží, záskrtu nebo krčních záležitostí se využívaly sirupy a čaje, sušený a mletý kořen tisů byl užíván jako laxativum, dřevo mělo účinkovat proti vzteklině.

Název taxin představuje směs pseudoalkaloidů, které byly izolovány z jehličí tisů. Dvě hlavní složky v této směsi, označované jako taxin A a taxin B, byly poprvé podrobněji popsány Grafem v roce 1956 (8). V následujících letech byly izolovány jejich deriváty (2-deacetyltaxin A, isotaxin B a jiné) (10,15).

Jako taxany (či taxoidy) jsou označovány látky z tisů s protinádorovým účinkem. Jde o mitotické jedy, které působí na stavební polypeptid mikrotubulů – tubulin (9) a zastavují tak buněčné dělení. Jedním ze známých taxanů je paclitaxel (známý též pod obchodním názvem taxol), který byl v roce 1963 izolován z tisů západoamerického. V průběhu devadesátých let došlo k objevu docetaxelu, semisynthetické formy necytotoxického prekursoru 10-deacetylbaccatinu III, extrahovaného z tisů červených. Využívá se jich v léčbě pokročilých stadií nádorů prsu a vaječníku, nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomů tlustého střeva a slinivky břišní nebo Kaposiho sarkomu.

Hlavními a neúčinnějšími složkami tisů jsou taxin B a isotaxin B. Jejich toxické působení se zaměřuje primárně na myokard – antagonistickým působením na kalciové a sodíkové kanály zvyšují hladinu kalcia v buňkách myokardu, čímž dochází k prodloužení a později blokádě atrioventrikulárního převodu (1,17). Taxi-

✉ Adresa pro korespondenci:

MUDr. Petr Baláž

Oddělení soudního lékařství

Pardubická krajská nemocnice a.s.

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

tel: 466 013 406, fax: 466 013 415

e-mail: petr.balaz@nemocnice-pardubice.cz



Obr. 1. Tis červený (*Taxus baccata*). (foto: Mgr. Tereza Vaňousová)

ny v menší míře ovlivňují hladkou svalovinu, což na zvířecích modelech vedlo např. ke kontrakci dělohy, relaxaci nebo kontrakci tenkého střeva; na příčně pruhovanou svalovinu taxiny nepůsobí (20). Pozorováno bylo i antimykobakteriální působení extraktů z různých částí rostliny tis (4) a účinky antiagregační a vasorelaxační (5).

V 1 g jehličí tis je obsaženo asi 5 mg taxinů (10). Minimální letální dávka pro člověka je přibližně 3,0 až 6,5 mg taxinů na kilogram tělesné váhy, což představuje zhruba 50 až 100 g jehličí (přesněji 0,6 až 1,3 g jehličí na kilogram tělesné váhy). Zvířata jsou k účinkům tis různě citlivá, minimální letální dávka pro koně je požití 0,2 až 0,4 g jehličí na kilogram tělesné váhy, zatímco u slepic je to až 16,5 g jehličí na kilogram tělesné váhy (23).

POPIS PŘÍPADU

22letý muž byl nalezen mrtev v areálu psychiatrické léčebny, kde byl léčen, jiné anamnestické údaje nebyly k dispozici. Lékař provádějící prohlídku těla neshledal známek mechanického zevního násilí, jako příčina úmrtí byla stanovena plicní embolie.

Při pitvě byly zevní prohlídkou zjištěny rozsáhlé, tmavě červenofialové posmrtné skvrny na zadních partiích těla s tečkovitými krevními výronky, mydriáza zornic, překrvení spojivek a petechiální krevní výronky v kůži čela. Vnitřní prohlídkou byly zjištěny tečkovité krevní výronky v měkkých lebních pokrývkách a pod poplicnicí, tekutá krev v cévách a orgánech, dilatace pravé srdeční komory, hemoragický otok plic a výrazné akutní překrvení vnitřních orgánů, v žaludku bylo nalezeno více jak 180 g celých a fragmentovaných zelených jehliček, menší část byla zjištěna i ve střevním traktu. Toxikologickým vyšetřením metodami plynové chromatografie (s využitím plamenově-ionizačního detektoru GC/FID a hmotnostního detektoru GC/MS), chromatografie na tenké vrstvě (TLC) a kapalinové chromatografie s hmotnostním detektorem (LC/MS) byla v krvi a vodném výluhu žaludečního obsahu prokázána přítomnost taxinu B a isotaxinu B a dalších obsahových látek rostliny

tisu, jiné toxikologicky významné látky v krvi a moči zjištěny nebyly. Histologický nálezu odpovídal nálezu makroskopickému (otok mozku a plic, akutní překrvení vnitřních orgánů), dodatečně provedené imunohistochemické vyšetření srdečního svalu pomocí protilátky C9 prokázalo komplexy (CCC9) prokázalo ložiskové hypoxické poškození kardiomyocytů.

DISKUZE

První příznaky otravy tisem se začínají objevovat asi za hodinu po požití. Patří mezi ně gastrointestinální potíže (nausea, zvracení, difúzní bolesti břicha), závratě, svalová slabost a křeče, nadměrná diuréza, projevy kardiovaskulární – úvodem jako komorové arytmie – tachykardie a fibrilace (což je vysvětlováno podobností molekuly taxinu s digitalisem), hypokalémie (6), později přechod do bradykardie s rozšířením QRS komplexu a vymizením P vlny, v konečném důsledku pak k zástavě srdce v diastole. Tomu odpovídá i necharakteristický pitevní nálezu, mnohdy bez vysvětlitelné chorobné příčiny náhlé smrti, na těle nebývají nalezeny známky násilí, jak dokládá i náš případ. Zjištěno bývá akutní překrvení vnitřních orgánů, otok mozku a plic, široká mydriáza, dilatace komor (2,11,14,22). V srdečním svalu lze histologicky a imunohistochemicky prokázat časné hypoxické změny (2), podobné nálezy byly popsány u i zvířat (19).

U náhlých úmrtí, zejména mladých osob, u kterých nebyly pitvou zjištěny uspokojivé nálezy vysvětlující smrt, a u subakutních otrav i v klinické praxi je třeba pomyšlet na možnost otravy tisem. Důležitou roli může hrát prohlídka místa nálezu těla (kousky jehliček v okolí těla nebo v oděvu, vybavení na přípravu odvaru, příp. nádoby s neznámým obsahem, známky zvracení ap.), napovědět mohou anamnestické údaje o klinických potížích dotyčné osoby (2,11,13,14).

Diagnosticky jednodušší možností je nálezu částí rostliny tis (nejčastěji jehliček) v zažívacím traktu zemřelého, jejich identifikace podle morfologického a mikroskopického obrazu (3,18) a následné stanovení taxinů plynovou nebo kapalinovou chromatografií a hmotnostní spektroskopií v odebraných biologických vzorcích (krev žilní nebo ze srdce, žaludeční obsah, tkáň jater, ledvin).

Svízelnější situace nastává v případech vypití odvaru či výluhu, kdy makroskopický nálezu v zažívacím traktu bývá negativní. V této souvislosti je třeba zmínit 3,5-dimethoxyfenol (DMF). V případech smrtelných intoxikací tisem byl DMF prokazován v krvi, žaludečním obsahu i orgánech (ledviny, játra, mozek) (11,14,16,22). Podle Musshoffa a Madei (12) by však měl pozitivní záchyt DMF sloužit pouze jako vodítko v dalším diagnostickém postupu, protože může pocházet i z jiných zdrojů. Jednoznačným důkazem otravy tisem je průkaz taxinu B a isotaxinu B v odebraných vzorcích, ke kvantitativnímu stanovení taxinu B a isotaxinu B lze použít metodu kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC/MS/MS) (7).

Specifické antidotum proti taxinu není známo. Léčba spočívá ve vyvolání zvracení nebo výplachu žaludku, monitoraci základních životních funkcí a mírnění symptomů otravy.

LITERATURA

1. Alloatti G, Penna C, Levi RC, Gallo MP, Appendino G, Fenoglio I. Effects of yew alkaloids and related compounds on guinea-pig isolated perfused heart and papillary muscle. *Life Sci* 1996; 58(10): 845–854.
2. Beike J, Karger B, Meiners T, Brinkmann B, Kohler H. LC-MS determination of *Taxus* alkaloids in biological specimens. *Int J Legal Med* 2003; 117(6): 335–339.
3. Dempsey D, Hook I. Yew (*Taxus*) Species – Chemical And Morphological Variations. *Pharmaceutical Biology* 2000; 38(4): 274–280.
4. Erdemoglu N, Sener B, Palittapongarnpim P. Antimycobacterial Activity of *Taxus baccata*. *Pharmaceutical Biology* 2003; 41(8): 614–615.
5. Erdemoglu N, Sener B, Teng CM. Pharmacological Activity of *Taxus baccata*. *Pharmaceutical Biology* 2004; 42(2): 135–137.
6. Feldman R, Chrobak J, Liberek Z, Sza-

- jewski J. 4 cases of poisoning with the extract of yew (*Taxus baccata*) needles. *Pol Arch Med Wewn* 1988; 79(1): 26–29.
7. Frommherz L, Kintz P, Kijewski, et al. Quantitative determination of taxine B in body fluids by LC-MS-MS. *Int J Legal Med* 2006; 120: 346–351.
8. Graf E, Boeddeker H. Zur Kenntnis der β -Dimethylamino-hydrozimtsäure. *Arch Pharm* 1956; 289: 364–370.
9. Guéritte F. General and recent aspects of the chemistry and structure-activity relationships of taxoids. *Curr Pharm Des* 2001; 7(13): 1229–1249.
10. Jenniskens LHD, Rozendaal van ELM, Bek van TA, Wiegerinck PHG, Scheeren HW. Identification of six taxine alkaloids from *Taxus baccata* needles. *J Nat Prod* 1996; 59: 117–123.
11. Musshoff F, Jacob B, Fowinkel C, Daldrup T. Suicidal yew leaf ingestion—phloroglucin-dimethylether (3,5-dimethoxyphenol) as a marker for poisoning from *Taxus baccata*. *Int J Legal Med* 1993; 106: 45–50.
12. Musshoff F, Madea B. Modern analytical procedures for the determination of taxus alkaloids in biological material. *Int J Legal Med* 2008; 122(4): 357–358.
13. Pierog J, Kane B, Kane K, Donovan JW. Management of isolated yew berry toxicity with sodium bicarbonate: a case report in treatment efficacy. *J Med Toxicol* 2009; 5(2): 84–89.
14. Pietsch J, Schulz K, Schmidt U, Andresen H, Schwarze B, Dressler J. A comparative study of five fatal cases of *Taxus* poisoning. *Int J Legal Med* 2007; 121: 417–422.
15. Poupat C, Ahond A, Potier P. Nouveau taxoïde basique isole des feuilles d'if, *Taxus baccata*: la 2-desacetyltaxine A. *J Nat Prod* 1994; 57(10): 1468–1469.
16. Stříbrný J, Dogoš M, Šnupárek Z, Toupalik P, Baláz P, Bartoš P. 3,5-dimethoxyfenol – marker intoxikace tisem červeným. *Soud Lek* 2010; 55(3): 36–39.
17. Tekol Y, Göğüşten B. Comparative determination of the cardioselectivity of taxine and verapamil in the isolated aorta atrium, and jejunum preparations of rabbits. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 673–678.
18. Thomas PA, Polwart A. *Taxus baccata* L. *Journal of Ecology* 2003; 91: 489–524.
19. Tiwary AK, Puschner B, Kinde H, Tor ER. Diagnosis of *Taxus* (yew) poisoning in a horse. *J Vet Diagn Invest* 2005; 17(3): 252–255.
20. Vohora SB. Studies on *Taxus baccata*. II. Pharmacological investigation of the total extract of leaves. *Planta Med* 1972; 22(1): 59–65.
21. Vyhláška č. 395/1992 Sb. ministerstva životního prostředí České republiky ze dne 11. června 1992, kterou se provádějí některá ustanovení zákona České národní rady č. 114/1992 Sb., o ochraně přírody a krajiny.
22. Wehner F, Gawatz O. Suicidal yew poisoning—from Caesar to today—or suicide instructions on the internet. *Arch Kriminol* 2003; 211(1–2): 19–26.
23. Wilson CR, Sauer JM, Hooser SB. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus spp.*) alkaloids. *Toxicon* 2001; 39: 175–185.

ZPRÁVA Z KONFERENCE

20. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (Süd).

Dňa 20. a 21. mája 2011 sa v Mníchove konali jarné dni Nemeckej spoločnosti súdneho lekárstva – 20. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Region Süd spojené so stretnutím súdnych lekárov horného Porýnia – 41. Treffen der Oberrheinischen Rechtsmediziner. Podujatie bolo organizované pracovníkmi Institut für Rechtsmedizin Ludwig-Maximilians-Universität na čele s prof. Mathiasom Grawom. Kongresu sa zúčastnilo 135 účastníkov nielen z oblasti juhu Nemecka ale aj z Rakúska, Švajčiarska, Talianska, Japonska a Slovenska. V rámci úvodného ceremoniálu, okrem profesora Grawa, vystúpila zástupkyňa bavorského ministerstva zdravotníctva, dekan lekárskej fakulty a už tradične profesor Pollak, predseda Nemeckej spoločnosti súdneho lekárstva. Počas piatkového popoludnia a sobotňajšieho dopoludnia odznelo 49 prednášok z oblasti biomechaniky resp. výskumu mechanizmu vzniku úrazov, kriminálnej biológie, forenzej genetiky, forenzej toxikológie, klinického súdneho lekárstva a morfológie vrátane histopatológie.

Veľmi zaujímavé boli práce z oblasti biomechaniky, ktoré boli odprezentované v najväčšom počte (12). Skúmanie biomechaniky úrazov má dlhoročnú tradíciu práve na pracovisku v Mníchove, kde v rámci Inštitútu súdneho lekárstva je etablované oddelenie biomechaniky, ktoré má osem zamestnancov. Demonštrované práce boli simuláciami dopravných úrazov ale aj účinkov explózie na pokusnom zvierati, kde boli zaznamenávané rôzne fyzikálne parametre, snímané vysokorychlostnou kamerou, ktoré boli spolu s pitevným nálezom interpretované do prehľadných výsledkov a záverov. Zaujímavé boli kazuistiky ako napr. zaškrtenie na eskalátore (pohyblivých schodoch) alebo nezvyčajná samovražda spôsobená tupým predmetom – kameňom.

Z oblasti forenzej genetiky odznelo päť prednášok, ktoré sa zaoberali odberom materiálu z hnilobne zmenených tiel, vizualizáciou biologických materiálov pomocou 5-methylthioninuhydridu. Odznali aj kazuistiky interpretujúce náročnosť DNA vyšetrenia v prípade sexuálneho zneužívania žien, alebo nesprávnej interpretácie sexuálneho zneužívania dieťaťa. Na to nadväzovalo sedem prednášok z oblasti klinického súdneho lekárstva, ktoré sa venovali podpore ľudí v núdzi a postaveniu ambulancií pre obeť násilia. Na poriadajúcom pracovisku existuje za podpory bavorského ministerstva zdravotníctva už tri roky ambulancia pre vyšetrovanie týraných, zneužívaných a zanedbávaných deť. Záverom odznela nezvyčaj-

ná kazuistika nálezu žiarovky v brušnej dutine. Blok šiestich prednášok bol venovaný forenzej toxikológii. Najzaujímavejšou kazuistikou bol prípad intoxikácie Fentanylom v transdermálnej náplasti. Kriminálna biológia bola zastúpená tiež šiestimi prednáškami, z ktorých zaujímavá bola štúdia odbúravaní inzulínu v krvi, termografické znázornenie žilového vzoru ruky ako nová metóda identifikácie, alebo vývin muchy Calliphora vicina v závislosti od rôznych teplôt prostredia. V predposlednom bloku – Morfológia a histopatológia, odznelo sedem prednášok – Dr. Kondo z Japonska uviedol nové postupy pri určovaní veku rán detekciou fibrocytov imunohistochemickými metódami; kazuistiky nezvyčajného nálezu muža usmrteného vo vani laptopom, alebo kazuistika samovraždy otravou rybou. V tomto bloku odznela aj prednáška autorov k problematike RTG vyšetrenia počas tehotnosti. V rámci záverečného bloku – Varia odznelo šesť prednášok prevažne štatistickej analýzy, napr. retrospektívna analýza nehôd motocyklistov, alebo fenomenológia samovrážd za roky 1994–2010, v rámci ktorej bolo prezentované aj pozvanie na 90-te výročie dni Nemeckej súdnolekárskej spoločnosti (90. Jahrestagung der DGRM), ktoré sa budú konať od 26. septembra do 1. októbra 2011 vo Frankfurt am Main.

Po každej prezentácii nasledovala živá diskusia, v ktorej diskutujúci dopĺňali vlastné skúsenosti, ktoré boli rovnako prínosom pre všetkých zúčastnených. V diskusii mali účastníci možnosť pokračovať v piatok večer v kuloároch počas spoločnej večere v štyľovej reštaurácii, za doprovodu živšej hudby. K dobrej nálade prispel aj bohatý kultúrny program, o ktorý sa postarali zamestnanci Inštitútu pre súdne lekárstvo Ludwig-Maximilians-Universität v Mníchove vo vlastnej rézii. Cestou z kongresovej sály na miesto večere boli účastníci rozdelení do malých skupín, ktoré mali možnosť vypočuť si výklad profesionálnych sprievodcov, ktorým sa oboznámili s pamiatkami centra mesta a jeho históriou.

Podujatie bolo ukončené v sobotu so sekundovou presnosťou o 13:00 hod. príhovormi prof. Grawa a prof. Pollaka, ktorí poďakovali prednášajúcim a všetkým zúčastneným za skvelú účasť a bohatú diskusiu a vyzdvihli vysokú odbornú úroveň stretnutia.

Ján Šikuta, Jozef Šidlo
Bratislava