

Tis červený z pohledu soudního lékaře



MUDr. Petr Baláž

Oddělení soudního lékařství
Nemocnice Pardubického kraje a.s.
Pardubická nemocnice

Úvod

- ▶ strom starý, záhadný a mimořádně dlouhověký
- ▶ strom života i smrti, symbol věčnosti a nesmrtelnosti duše
- ▶ ukázkový příklad proměny vnímání toxických látek - od strachu a pověr k vědeckému využití

- ▶ celá rostlina prudce jedovatá - **taxiny**
 - ▶ kromě červeného dužnatého obalu (*arillu*)

„Dosis sola facit venenum“

„Pouze dávka činí látku jedem.“

Paracelsus (1493-1541)



The background of the slide is a photograph of Taxus baccata (European yew) branches with several bright red, fleshy cones. The branches are covered in dark green, needle-like leaves. The image is partially obscured by a green gradient overlay on the right side and five white-outlined green rounded rectangular boxes containing text.

Historie a kulturní význam

Využití tisu v medicíně

Taxol

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Kazuistika

Historie a kulturní význam

- ▶ Doba bronzová (tisové kopí, Clacton, cca 400 000 let)
 - ▶ The Natural History Museum v Londýně
- ▶ Vrcholný a pozdní středověk - **éra lukostřelců**
 - ▶ anglický dlouhý luk (English longbow), ikonická zbraň 13.-15. století
 - ▶ upevňovací prvky cest, sešívání trámů v „šitých lodích“
- ▶ Novověk (16.-18. století)
 - ▶ rozvoj palných zbraní, významnější v řemeslném využití
 - ▶ řezbářství, kostelní vybavení (např. kazatelny, lavice, oltáře), hudební nástroje (dechové, loutny), soustružené a intarzované předměty (rukojeti nožů, tabatěrky, skříňky, madla)

Historie a kulturní význam

- ▶ 19.-20. století - ústup a znovuobjevení
 - ▶ úbytek z přirozených porostů, omezení těžby, okrasná dřevina (živé ploty, parky a hřbitovy)
- ▶ 1828 Peretti - analýza listů tisu obecného (*T. baccata*), „hořký těkavý olej“, kyselinu šťavelovou, chlorofyl a pryskyřici
- ▶ 1856 Lucas - první fytochemická analýza listů tisu, bílý, nekrystalický prášek (slovo „taxin“)
- ▶ přelom 20. a 21. století - **taxol**

The background of the slide is a photograph of Taxus baccata (European yew) branches. The branches are covered in dense, dark green, needle-like leaves. Several bright red, fleshy, cone-like structures (bracts) are visible, which are the developing seeds of the tree. The lighting is natural, and the overall scene is a close-up of the plant's foliage.

Historie a kulturní význam

Využití tisu v medicíně

Taxol

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Kazuistika

Využití tisu v medicíně

▶ Starověk a antika

▶ Řecko a Řím

- ▶ Dioskoridés (1. stol. n. l.) - „šťáva z tisu je jedem, který zabíjí bez bolesti“ (spis *De Materia Medica*); Galén
- ▶ Plinius Starší (*Naturalis Historia*) - popis otravy vínem při pití z tisového poháru, „strom smrti“

- ▶ Malá Asie - extrakty z tisu v mikrodávkách na zklidnění křečí, bolesti a horečky

Využití tisu v medicíně

▶ Středověk

- ▶ středověké klášterní herbáře (např. *Hortus sanitatis*, 15. stol.) „strom chladný, vlhký a smrtící“
- ▶ použití v lidovém léčitelství v malých dávkách: proti revmatickým bolestem (vnější obklady z vařených jehlic), jako projímadlo a antihelmintikum, k podpoře menstruačního krvácení (tzv. emmenagogum)
- ▶ záznamy o úmrtích po podání tinktur z tisu při léčbě „ženských nemocí“

Využití tisu v medicíně

- ▶ **Novověk (17.-19. století) - přechod k empirii**
 - ▶ rozvoj empirické medicíny a toxikologie v 17.-18. století se tis stal modelovým příkladem rostlinného jedu
 - ▶ řazen k tzv. *subtilním jedům*, „v malém množství mohou léčit“ (Paracelsus)
 - ▶ časté otravy při pokusech o léčbu epilepsie, astmatu či nádorů pomocí výluhů z tisu
 - ▶ na přelomu 19. a 20. století jen v homeopatických přípravcích (např. *Taxus baccata D3-D6*)
- ▶ **20. století - renesance medicínského významu tisu**

The background of the slide is a photograph of Taxus baccata (European yew) branches. The branches are covered in dense, dark green, needle-like leaves. Several bright red, fleshy, cone-like structures (bracts) are visible, which are the developing seeds of the tree. The lighting is natural, and the overall scene is a close-up of the plant's foliage.

Historie a kulturní význam

Využití tisu v medicíně

Taxol

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Kazuistika

Taxol

- ▶ v 60. letech 20. století, program testování látek z přírodních zdrojů - Research Triangle Institute, RTI (Severní Karolína), National Cancer Institute (NCI)
 - ▶ 1962 Arthur Barclay analýza vzorků z kůry tisu pacifického (*Taxus brevifolia*)
 - ▶ 1966 Monroe Wall a Mansukh Wani izolovali účinnou látku - **paklitaxel (Taxol)**
 - ▶ původní extrakce neefektivní - z 10 kilogramů kůry jen 300 miligramů čisté látky; ekologický problém (1979 žádost o dodání 3,2 tuny kůry, cca 1000 stromů)
- ▶ později semisyntetické prekurzory z *Taxus baccata* (např. 10-deacetylbaaccatin III, 10-DAB) → 1988 syntéza paklitaxelu
 - ▶ odpadla nutnost ničit přírodní populace

Taxol

- ▶ základ nové třídy cytostatik (taxanů)
- ▶ působí na úrovni buněčného cytoskeletu, opačný účinek než většina cytostatik
 - ▶ mikrotubuly - klíčová role při mitóze, tvoří dělicí vřeténko, které rozděljuje chromozomy mezi dceřiné buňky
 - ▶ stabilizuje mikrotubuly proti depolymeraci
 - ▶ blokuje dynamickou přestavbu mikrotubulů → zastaví buňku v metafázi → apoptóza → selektivní zničení rychle dělících se nádorových buněk

Taxol

- ▶ paklitaxel a jeho deriváty (např. docetaxel) - léčba celé řady nádorů:
 - ▶ karcinom prsu, vaječníků, plic, pankreatu
 - ▶ Kaposiho sarkom u HIV pozitivních pacientů
 - ▶ kombinované chemoterapeutické režimy v onkologii
- ▶ dávkování a podání vyžaduje přesné řízení kvůli nežádoucím účinkům
 - ▶ neurotoxicita, myelosuprese a hypersenzitivní reakce

A photograph of Taxus baccata (European yew) branches with several bright red, fleshy cones (arils) attached. The background is a soft-focus green forest. The image is overlaid with a green semi-transparent design on the right side.

Historie a kulturní význam

Využití tisu v medicíně

Taxol

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Kazuistika

Toxikologie tisů červeného - taxiny

- ▶ souhrnný název pro směs jedovatých alkaloidů
 - ▶ krystalický taxin A, amorfní taxin B
- ▶ rychlé vstřebávání trávicím traktem
 - ▶ požití větvíček či jehličí, nálevu
- ▶ smrtelná dávka pro člověka - 50-100 g jehličí (0,6-1,3 g/kg)

Toxikologie tisů červeného - taxiny

- ▶ obsah v jehlicích od 0,6 % do 2 %, nejvyšší v zimním období
- ▶ v mladých výhoncích, kůře a semenech i další látky
 - ▶ biflavonoidy (útlum CNS, analgetické a antipyretické účinky)
 - ▶ extrakty s protinádorovými účinky

Toxikologie tisů červeného - taxiny

- ▶ **zvířata** - smrtelná dávka listů:
 - ▶ osel a mula 1,6 g/kg, kůň 0,2 - 2; prasata 3; pes 2,5 - 8; ovce a skot 2 - 10; koza 12; slepice 16,5; králík 20
 - ▶ 100-250 g ovce, 500 g skot, 100-200 g kůň a prasata, 30 g pes

Toxikologie tisu červeného - taxiny

▶ primárně kardiotoxický

- ▶ ovlivňuje vodivý systém srdce a kontraktilitu myokardu, blokuje vápníkové a sodíkové kanály
- ▶ ↑ cytoplasmatické hladiny vápníku
- ▶ zpomaluje depolarizaci a repolarizaci srdečních buněk a narušují akční potenciál → elektromechanická disociace/PEA
- ▶ **dvojitý blok ($\text{Na}^+ + \text{Ca}^{2+}$) = současně selhává vedení i kontraktilita**

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Přímé účinky na srdce

- ▶ negativní inotropní efekt - snížení kontraktility myokardu
- ▶ poruchy vedení: AV blokády II. a III. stupně, rozšíření QRS komplexu, prodloužení PR intervalu
- ▶ arytmie: bradykardie, komorová tachykardie a fibrilace, diastolická srdeční zástava/PEA

Vaskulární účinky

- ▶ vazodilatace periferních cév, suprese kontrakce hladkého svalstva cév, výrazná hypotenze

Toxikologie tisu červeného - taxiny

- ▶ závrat', nevolnost, bolesti břicha, slinění, zvracení, průjem, příp. kolika, zácpa
- ▶ rozšíření zornic, nástup ospalosti, klonické křeče, bezvědomí
- ▶ arteriální hypotenze, bradyarytmie
- ▶ prodloužení síňokomorového převodu, extrémní rozšíření QRS komplexu
- ▶ hyperkalémie, hyponatrémie, hypokalcémie

Toxikologie tisu červeného - taxiny

- ▶ **příznaky otravy za 30 - 90 minut, úmrtí do 2 hodin po požití**
- ▶ vysoká mortalita
 - ▶ účinky na jiných orgánech se často ani nestihnou projevit - GIT, ledviny, játra
- ▶ **specifické antidotum není známo**
- ▶ léčba pouze symptomatická
 - ▶ výplach žaludku, monitorace vitálních funkcí, extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

Toxikologie tisu červeného - taxiny

- ▶ detekce taxinu B v séru pomocí chromatografických metod
- ▶ stanovení metabolitu 3,5-dimethoxyfenolu pomocí GC/MS
- ▶ zvýšení srdečních enzymů při těžké intoxikaci

Toxikologie tisu červeného - taxiny

▶ **zvířata**

- ▶ ve většině případů akutních otrav zvířata nalezena již mrtvá
- ▶ u subakutních otrav - ataxie, bradykardie, dušnost, svalový třes, ležení a křeče vedoucí ke kolapsu a smrti

A close-up photograph of Taxus baccata (European yew) branches. The branches are covered in dense, dark green, needle-like leaves. Several bright red, fleshy, cone-like structures (bracts) are visible, some in the foreground and others in the background. The background is slightly blurred, showing more of the tree and some green foliage. The overall scene is set against a soft, natural light background.

Historie a kulturní význam

Využití tisu v medicíně

Taxol

Toxikologie tisu červeného - taxiny

Kazuistika

Kazuistika

- ▶ muž, 35 let
- ▶ nalezen bez známek života v areálu PL
- ▶ OA: schizoafektivní psychóza
- ▶ příčina úmrtí dle OL - akutní plicní embolie

Kazuistika

▶ Zevní prohlídka

- ▶ bez patrných zevních úrazových změn
- ▶ tmavě červenofialové, plošně splývající posmrtné skvrny, výronky v posmrtných skvrnách
- ▶ mydriáza, překrvení spojivek

▶ Vnitřní prohlídka

- ▶ známky vnitřního dušení a akutního oběhového selhání
 - ▶ tečkovité krevní výronky v měkkých pokrývkách lebních a pod poplicnicí, otok mozku, otok a výrazné akutní překrvení plic, rozšíření pravé komory srdeční
- ▶ přítomnost rostlinných částic (**jehličí**) v žaludku a místy v horních úsecích tenkého střeva

Kazuistika

- ▶ krev - alkohol, drogy a léky negativní, přítomnost taxinu B a isotaxinu B
- ▶ moč - alkohol negativní, stopa kofeinu
- ▶ žaludeční obsah - přítomnost taxinu B, isotaxinu B a dalších obsahových látek tisu

Závěr

- ▶ příběh tisu červeného je příběhem celé medicíny
- ▶ z obávané rostliny zdroj naděje pro pacienty
- ▶ živá laboratoř přírody - hranice mezi životem a smrtí, mezi jedem a léčivem, je často jen otázkou poznání, dávky a pokory
- ▶ symbol lidské touhy porozumět přírodě, místo aby se jí bál

Děkuji za pozornost.

