



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Barlind – en giftig og myteomspunnet busk med medisinsk potensial

KRONIKK

MERETE S. VEVELSTAD

mervev@ous-hf.no

Merete S. Vevelstad er ph.d., spesialist i klinisk farmakologi, overlege ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Oslo universitetssykehus, og leder av Kompetansegruppe for plante- og sopptoksiner.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun holder regelmessig foredrag for helsevesenet, politiet m.m. om bl.a. forgiftninger, der noen av foredragene er lønnet, samt stiller som sakkyndig i rettsaker.

ÅSE MARIT LEERE ØIESTAD

Åse Marit Leere Øiestad er dr.scient. i kjemi, forsker i rettstoksikologisk analytikk og metodeutvikling ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Oslo universitetssykehus, og medlem i Kompetansegruppe for plante- og sopptoksiner.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

UNNI JOHANSEN

Unni Johansen er spesialingeniør innen rettstoksikologisk analytikk og metodeutvikling ved Avdeling for rettsmedisinske fag, Oslo universitetssykehus, og medlem i Kompetansegruppe for plante- og sopptoksiner.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANITA VON KROGH

Anita von Krogh er cand.med.vet. og seniorrådgiver ved Giftinformasjonen, Folkehelseinstituttet, og medlem i Kompetansegruppe for plante- og sopptoksiner.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HENRIK ANDREAS TORP

Henrik Andreas Torp er spesialist i anesthesiologi og i klinisk farmakologi, overlege ved Giftinformasjonen og ved Avdeling for anesthesiologi, Oslo universitetssykehus, stipendiat ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og medlem i Kompetansegruppe for plante- og sopptoksiner.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

En person blir funnet bevisstløs med symptomer på akutt hjertesvikt få timer etter siste observasjon, da hen var fysisk upåfallende. Ville du ha tenkt på intoksikasjon med barlind som differensialdiagnose?

Vi omgir oss daglig med tallrike toksiske planter, både utendørs og innomhus (1,2). Det synes nå å være en økende plante- og hageinteresse hos folk, og mange svært giftige planter selges i Norge uten noen form for merking. Voksende er også interessen for å bruke spiselige ville vekster som mat (3).

Alternative behandlingsformer og selvmedisinering med plantebaserte legemidler er i vinden, og det vokser flere hundre «medisinplanter» vilt i Norge (4). Store deler av verdens befolkning bruker fortsatt planter til forebygging og behandling av sykdommer (4,5), og via netthandel og reisevirksomhet kan man som nordmann lett skaffe seg medisinplanter fra fjernere strøk.

«Mange svært giftige planter selges i Norge uten noen form for merking»

De ti siste årene har Giftinformasjonen sett en økning på 135 % (fra 75 til 176) i antall årlige henvendelser der man vurderer at det foreligger/er fare for moderat/alvorlig planteforgiftning (Anita von Krogh, personlig meddelelse, basert på tall fra Giftinformasjonens henvendelsesdatabase GISBAS). Det er grunn til å tro at forekomsten av forgiftninger med plantetoksiner vil fortsette å øke. Kunnskapen og bevisstheten om slike differensialdiagnoser bør derfor gjenoppfriskes blant leger og annet helsepersonell.

Barlindforgiftning – en kronglete diagnose?

Planters giftighet beror på dose, men det finnes i Norge mange arter som er spesielt giftige, både hage-, potte- og villplanter (1,2). Et eksempel er barlind (*Taxus baccata*) (figur 1). Busken er viltvoksende i Norge, men også populær som pryd- og hekkplante. Barlind har et høyt innhold av kardiotoxiske alkaloider, som hos mennesker kan føre til død i løpet av et par timer etter inntak (6,7).



Figur 1 Barlind (*Taxus baccata*) kan bli opptil 2 000 år gammel. Hele planten er toksisk, med unntak av den røde frøkappen. Frøkappen («bærene») modnes om høsten, og *bacca* betyr bær. Det selges også hybridarter uten bær. Foto: Gry Vibeke Bakken, Giftinformasjonen
Takket være ny avansert analyseteknologi har vi ved Oslo universitetssykehus identifisert et dødsfall forårsaket av barlindtoksiner. Omstendighetene rundt dødsfallet og et raskt forløp gjorde at rettsmedisiner mistenkte forgiftning. Imidlertid ble ingen dødsårsak avslørt ved toksikologiske analyser i postmortalt blod, heller ikke ved en omfattende generell screening med høyoppløselig massespektrometri (LC-QTOF-MS), hvor resultatene ble undersøkt mot et repertoar på ca. 850 stoffer. Tverrfaglig pågangsmot og noen tilfeldigheter førte likevel til at man fikk et diagnostisk gjennombrudd i saken. Ved sammenligning av massespektrometrisfunn fra den tidligere analyserte blodprøven mot et stort bibliotek av toksikologisk relevante stoffer (ca. 3 000 stoffer), ble det treff for substansen 3,5-dimetoksyfenol (3,5-DMP). Databasen inneholder også noe informasjon om stoffene, og det kom opp følgende tekstvarsel for 3,5-dimetoksyfenol: «Marker of *Taxus* poisoning». Dette førte til at analytikerne varslet rettstoksikolog.

3,5-dimetoksyfenol er en ikke-toksisk markør for barlindforgiftning. Markøren er imidlertid ikke helt spesifikk, siden også kinarose, druer og vinrute kan inneholde denne substansen (8). For sikker bekreftelse av barlindforgiftning må selve toksinene påvises i blod eller andre biologiske medier.

«Med tre typer barlind fra egne hager fremstilte vi selv ekstrakter av barnåler, bark og kvist og analyserte disse»

De toksiske agens i barlind er alkaloidene taksin B og i mindre grad taksin A (7,9). Det fantes imidlertid ikke kommersielt renfremstilte taksiner å få tak i for rettsikker bekreftelsesanalyse av disse stoffene. Men med tre typer barlind fra egne hager fremstilte vi selv ekstrakter av barnåler, bark og kvist og analyserte disse. Identiteten til taksin B og taksin A i avdødes blodprøve ble deretter bekreftet ved sammenligning mot analyseresultatene for disse ekstraktene.

En dødsårsak som normalt ville ha gått under radaren, var nå avslørt. Påvisningen av taksin A, taksin B og 3,5-dimetoksyfenol viste inntak av barlindtoksiner. Den påviste konsentrasjonen av 3,5-dimetoksyfenol var innen et område som er rapportert ved dødelige

forgiftninger etter inntak av barlind eller barlindekstrakt.

Hele planten er giftig

For alle *Taxus*-arter og hybrider av disse er *hele* planten, inkludert frøene, giftig både for mennesker og dyr – også visne planterester (10). Et unntak er den røde frøkappen (figur 1), som den kunnskapsrike Agatha Christie i sin kriminalroman *A pocket full of rye* (1953) så genialt valgte å få lagt i syltetøyet for å forgifte en mann slik at han døde. Sånn i tilfelle noen lesere skulle få dårlige idéer.

Taksininnholdet i barlind varierer fra plante til plante og med årstid (9). Det er likevel anslått at 50–100 g barlindnåler, som typisk inneholder ca. 250–500 mg taksiner, kan være dødelig for en voksen person på 80 kg (9). Alvorlig eller dødelig forgiftning etter inntak av selve plantematerialet antas å være uvanlig hos mennesker, og de fleste rapporterte tilfeller i nyere tid er selvmord (10).

Utsiktede inntak av plantemateriale fra barlind er oftest så beskjedne at de ikke gir symptomer eller krever intervensjon (7, 11). Ved store inntak av plantemateriale ses typisk et subakutt forgiftningsforløp (10). Farligere er inntak av ekstrakter laget av barlindplante. Da ses et mer akutt forgiftningsforløp, som kan ha dødelig utgang allerede i løpet av 30 minutter etter inntak (7, 12, 13). Inntak av en form for ekstrakt eller mos er ikke uvanlig ved rapporterte selvmord med barlind (10). Det kreves altså vanligvis en forholdsvis betydelig mengde plantemateriale, eller ekstrakter av dette, for å forårsake en alvorlig forgiftning.

«Farligere er inntak av ekstrakter laget av barlindplante. Da ses et mer akutt forgiftningsforløp, som kan ha dødelig utgang allerede i løpet av 30 minutter»

Taksin B medierer kardiotoksisitet ved blokkering av kalsiumkanaler og til dels natriumkanaler i hjertemuskelceller (9). Effekten er nedsatt myokardkontraksjon, hjertefrekvens og atrioventrikulær overledningshastighet. Taksiner kan også påvirke glatt muskulatur. Vanlige symptomer ved lett barlindforgiftning er uspesifikke, med magesmerter, kvalme, oppkast og takykardi. Kramper kan også oppstå.

I alvorlige tilfeller ses kardiotoksiske virkninger med alvorlig bradykardi, atrioventrikulært blokk, breddeøkt QRS-kompleks og refraktær ventrikkelflimmer (9, 14). Ubehandlet kan det raskt oppstå hjertesvikt med respirasjonsproblemer, bevisstløshet, hjerrestans og død. Behandlingen er hovedsakelig symptomatisk, og alvorlige tilfeller krever intensivbehandling.

Barlind forårsaker regelmessig dødelig forgiftning hos rådyr, hjort og elg. Dette skjer særlig om vinteren, når toksininnholdet i plantene er høyest og mange dyr er sultne. Veterinærer fraråder derfor planting av barlind i hager.

Fra overtro til bestselgende kreftlegemiddel

Allerede i oldtiden var det kjent at barlind er giftig og forbundet med død. I Julius Cæsars beretning om gallerkrigen fortelles det at kelterkongen Cativolcus drakk barlindekstrakt heller enn å overgi seg til romerne (9, 15). Andre plantet barlind ved kirkegårder, som beskyttelse mot trolldom og lynnedslag. Trevirket fra barlind var lenge ettertraktet som materiale til buer, som blant annet ble brukt under vågehvalfiske utenfor Bergen helt frem til ca. år 1900 (16). Ismannen Ötzi bar på en knapt to meter lang barlindbue, da han etter 5000 år ble funnet innefrosset i en isbre i Alpene i 1991 (15). Slektsnavnet *Taxus* kommer fra det gammelgreske ordet *toxon*, som betyr bue.

Av medisinsk interesse er det at taksol fra barlind er et skoleeksempel på vellykket legemiddelutvikling fra planteriket (17,19). Taksol, som i kommersielt tillaget form kalles paklitaksel, anvendes som kjemoterapi ved flere kreftformer, og ble i år 2000 kåret til tidenes bestselgende kreftlegemiddel (17,20). Opprinnelig ble taksol høstet fra barken av en 100 år gammel stillehavsbarlind (*Taxus brevifolia*), men arten ble raskt utrydningstruet. En periode fremstilte man taksol semisyntetisk fra vår hjemlige barlind (*Taxus baccata*), inntil bioteknologiske prinsipper muliggjorde produksjon av paklitaksel ved hjelp av cellekulturer fra *Taxus*. Taksol inhiberer celledeling (mitose) ved å binde seg til og stabilisere polymerisert tubulin.

Konklusjon

I lys av økende planteinteresse blant folk og økt forekomst av forgiftninger med plantetoksiner, bør kunnskapen og bevisstheten om slike differensialdiagnoser gjenoppfriskes blant leger og annet helsepersonell. En ny analysemetode ved Oslo universitetssykehus kan påvise et stort utvalg av plantetoksiner i blod (21,22). Forhåpentligvis vil dette bidra til bedre diagnostikk av slike forgiftninger.

REFERENCES

1. Folkehelseinstituttet. Giftinformasjonen. Behandlingsanbefalinger for akutte forgiftninger. Planter. <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/planter> Lest 15.12.2021.
2. Mølgaard P. Giftige planter – i naturen, i haven, i kjøkkenet og på marken. Hillerød: Koustrup, 2014.
3. Folkehelseinstituttet. Årsrapport Giftinformasjonen 2020. <https://www.fhi.no/publ/2021/arsrapport-for-giftinformasjonen/> Lest 15.12.2021.
4. Hjelmstad R. Medisinplanter i Norge – helsebringende vekster i naturen. Oslo: Gyldendal, 2012.
5. Barceloux D. Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2008.
6. Labossiere AW, Thompson DF. Clinical Toxicology of Yew Poisoning. *Ann Pharmacother* 2018; 52: 591-9. [PubMed][CrossRef]
7. Plants-taxus. I: IBM Micromedex. <https://www.helsebiblioteket.no/oppslagsverk/alle-oppslagsverk/micromedex?lenkedetaljer=vis> Lest 15.12.2021.
8. Musshoff F, Madea B. Modern analytical procedures for the determination of taxus alkaloids in biological material. *Int J Legal Med* 2008; 122: 357-8. [PubMed][CrossRef]
9. Wilson CR, Sauer J, Hooser SB. Taxines: a review of the mechanism and toxicity of yew (*Taxus* spp.) alkaloids. *Toxicol* 2001; 39: 175-85. [PubMed][CrossRef]
10. Reijnen G, Bethlehem C, van Remmen JMBL et al. Post-mortem findings in 22 fatal *Taxus baccata* intoxications and a possible solution to its detection. *J Forensic Leg Med* 2017; 52: 56-61. [PubMed][CrossRef]
11. Krenzelok EP, Jacobsen TD, Aronis J. Is the yew really poisonous to you? *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 219-23. [PubMed][CrossRef]
12. Vališ M, Kočí J, Tuček D et al. Common yew intoxication: a case report. *J Med Case Reports* 2014; 8: 4. [PubMed][CrossRef]
13. Gaunitz F, Schürenkamp J, Rostamzadeh A et al. Analysis of taxine B/isotaxine B in a plasma specimen by LC-MS/MS in a case of fatal poisoning: concealed suicide by ingestion of yew (*Taxus L.*) leaves of a patient with a long-term history of borderline personality disorder. *Forensic Toxicol* 2017; 35: 421-7. [CrossRef]
14. Lassnig E, Heibl C, Punzengruber C et al. ECG of a "dying heart" in a young woman—a case of yew poisoning. *Int J Cardiol* 2013; 167: e71-3. [PubMed][CrossRef]

15. Furuset K. Hva betyr trenavnet barlind? Blyttia 2019;77:116-20 https://botaniskforening.no/wp-content/uploads/2020/04/Blyttia_Barlind.pdf Lest 15.12.2021.
 16. Ingebrigtsen K. Barlindforgiftning – kan utviklingen av legemidler mot kreft gi svar på århundregamle spørsmål om følsomhet? *Nor Vet-Tidsskr* 2018; 7: 426–32.
 17. Ingebrigtsen K. Plantealkaloidet taxol – historien om barlindslektens (*Taxus*) bidrag til kreftbehandling. *Nor Vet-Tidsskr* 2020; 9: 534–9.
 18. Heinrich M, Barnes J, Prieto-Garcia JM et al. *Fundamentals of Pharmacognosy and phytotherapy*. 3. utg. Genève: Elsevier Health Sciences, 2018.
 19. Wall ME, Wani MC. Camptothecin and taxol: discovery to clinic–thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995; 55: 753–60. [PubMed]
 20. Sofias AM, Dunne M, Storm G et al. The battle of "nano" paclitaxel. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 122: 20–30. [PubMed][CrossRef]
 21. Oslo universitetssykehus. Avdeling for rettsmedisinske fag. <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboratoriemedisin/avdeling-for-rettsmedisinske-fag> Lest 15.12.2021.
 22. Oslo universitetssykehus. Bedret diagnostikk av plante- og soppforgiftninger. <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboratoriemedisin/avdeling-for-rettsmedisinske-fag/bedret-diagnostikk-av-plante-og-soppforgiftninger> Lest 15.12.2021.
-

Publisert: 1. april 2022. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0033

Mottatt 10.1.2022, første revisjon innsendt 21.2.2022, godkjent 23.2.2022.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2023. Lastet ned fra tidsskriftet.no 16. februar 2023.