Jean-Michel Jeannin

Phyto- und Mykotoxine (1)

Colchicin

Colchicum autumnale

Colchicum autumnale («Herbstzeitlose») (Abb. 1) ist eine krautige Pflanze. Die blauviolettten, nackten Blüten treiben im September aus der Erde. Sie bestehen aus einer mit 6 Zipfeln abgeschlossenen Kronröhre. Im Unterschied zu *Crocus* weisen die Blüten 6 und nicht nur 5 Staubbeutel auf. Im Frühjahr wachsen die Blätter und gegebenenfalls die Frucht an die Oberfläche. *C. autumnale* wird hin und wieder mit Bärlauch (*Allium ursicum*) verwechselt.

Chemie

C. autumnale enthält rund 20 Alkaloide. Das Hauptalkaloid ist das Colchicin (Abb. 2). Die Molmasse beträgt

Abb. 1. *Colchicum autumnale* auf einer Wiese im Unterengadin, 2012.

399,5. Die Substanz besteht aus gelben, bitter schmeckenden Lamellen oder Pulver. Sie ist löslich in Wasser, Ethanol und Chloroform und wenig löslich in Ether. Sie macht 0,3–1,2% des Trockengewichts der Knollen, Blüten und Samen aus. Weitere Alkaloide sind Demecolcin und *N*-Desacetyl-*N*-formylcolchicin sowie das Glycosid Colchicosid [1, 2]. Colchicin ist in der aktuellen Ausgabe der Europäischen Pharmakopöe angeführt. Neben *C. autumnale* enthält auch die Ruhmeskrone (*Gloriosa superba*) Colchicin. Die Pflanze ist in Afrika und Indien heimisch [2].

Toxizität, Toxikologie und Pharmakologie

Die toxische Dosis für den Erwachsenen liegt bei 10–20 mg; 40 mg sind immer tödlich. 5 g der Samen sind für den Erwachsenen und 1,2–1,5 g sind für Kinder tödlich. Die LD₁₀₀ (absolut tödliche Dosis) für Rinder beträgt 1,5–2,5 kg frische Blätter oder 1 mg/kg/Körpergewicht (KG). Pferde und Schweine sind empfindlicher als Schafe und Rinder. Da Alkaloide in die Milch übergehen, können sie für den Konsumenten zur Gefahr werden. Colchicin ist lipophil und wird deshalb nach oraler Gabe sehr gut resorbiert [2]. Es wird zudem in der Leber deacetyliert. Sowohl das Colchicin als auch seine Metaboliten werden in hohen Konzentrationen in der Galle und im Urin ausgeschieden [3]. Colchicin wird als Kapillargift klassifiziert [2].

Colchicin blockiert die Polymerisation und Depolymerisation der Tubuline, die – zu Mikrotubuli ge-

Abb. 2. Strukturformel von Colchicin.

formt – den mitotischen Spindelapparat bilden, der für eine korrekte Verteilung der Chromatiden (Chromosomenhälften) sorgt. Die Mikrotubuli sind ferner für die Mobilität der Zellen und die Funktion der Nervenzellen wesentlich. Colchicin hemmt die Kollagensynthese und aktiviert die Kollagenase. Schliesslich stimuliert die Substanz die Prostaglandinsynthese [2].

Auf der Hemmung der Polymerisation der Tubuline beruht die antiinflammatorische Wirkung des Colchicins. Diese Hemmung vermindert die Mobilität der Leukozyten sowie die Phagozytose und damit die Entzündungsreaktion [4].

Anwendung von Colchicin

Ursprünglich wurde Colchicin als Zytostatikum zur Behandlung von Malignomen mit einer raschen Teilungsrate verwendet. Heutzutage ist die Anwendung auf die Behandlung von Neoplasmen der Epidermis und auf Psoriasis beschränkt.

Im Gichtanfall werden Makrophagen zum Ort der Entzündung angelockt, wo sie Lactat abgeben, das den pH-Wert senkt. In der Folge wird mehr Harnsäure ausgefällt, die Makrophagen steigern ihre Aktivität weiter, der pH-Wert sinkt weiter. Mit der Blockierung der Makrophagenwanderung durch Colchicin lässt sich dieser Circulus vitiosus unterbrechen. Colchicin wird auch heute noch zur Behandlung des akuten Gichtanfalls [2, 5] verwendet. Im *arznei-telegramm* werden Präparate mit dem Wirkstoff Colchicin als Reservemittel bewertet, die nur verabreicht werden sollen, wenn der Krankheitsverlauf anders nicht mehr zu beherrschen ist [5]. Im Unterschied dazu halten Tausche et al. [6] die Behandlung mit Colchicin neben der üblichen Therapie des akuten Gichtanfalls mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern für gleichwertig.

Colchicin kann zur Prävention der Fieberanfälle beim Familiären Mittelmeerfieber (FMF) angewendet werden. Hierbei übt Colchicin einen gewissen Schutz gegen die Entwicklung einer Amyloidose aus, die bei FMF-Patienten häufig auftritt [2, 3]. In einer Studie sind Hinweise auf eine Verlängerung der Überlebenszeit von Patienten mit primärer Amyloidose gefunden worden [3].

Colchicin gilt als ausgezeichnete Alternative zur Behandlung der rezidivierenden Perikarditis. Adjuvant zu einer Basistherapie (Aspirin, NSAR) verabreicht, bewirkte Colchicin eine raschere Schmerzf়reiheit und senkte die Rezidivrate um 50%. Für eine uneingeschränkte Empfehlung zur Behandlung einer akuten Perikarditis müssen noch die Ergebnisse aktueller Studien abgewartet werden [4].

Eine Gruppe von 100 Patienten, die bis zu 14 Jahre an einer Leberzirrhose litten, wurde entweder mit Colchicin oder mit Placebo behandelt. Die Ge-

samtüberlebenszeit der Patienten der Verum-Gruppe war deutlich besser als diejenige der Patienten der Placebo-Gruppe. Bei der Hälfte der behandelten Patienten wurde eine Verbesserung des histologischen Befunds beobachtet. Für die Anwendung von Colchicin zur Behandlung der primären biliären Leberzirrhose besteht jedoch zu wenig Evidenz [7].

Colchicin und die colchicinhaltigen Pflanzen wurden seit der Antike für Mord und Selbstmord verwendet. In Sagen wird berichtet, einem Gast sei ein besonders kostbares Gewand geschenkt worden. Sobald er es angezogen hatte, litt er unter starken Schmerzen und starb qualvoll. Da Colchicin lipophil ist, könnten damit getränkte Kleider die Substanz durch die Haut abgeben [2].

Mit Colchicin können Pflanzen mit polyploiden Zellen gezüchtet werden. Solche Pflanzen sind in der Regel grösser als die ursprünglichen Organismen [2]. In der Zellbiologie werden mithilfe von Colcemid, einem Derivat des Colchicins, Zellen, die man untersuchen möchte, in der Metaphase der mitotischen Zellteilung fixiert, was die Chromosomen sichtbar macht [2].

Akute Intoxikation

Erste Vergiftungssymptome treten 2–6 h nach Einnahme auf. Nach 10 h ist die Zellteilung blockiert. Nach 12–24 h zeigen sich die Symptome vor allem im Magen-Darm-Trakt. Typisch ist ein blutiger Durchfall, ähnlich wie bei Cholera. Nach 2 Tagen tritt der Tod infolge Herz- oder Atemstillstand ein, manchmal schon früher infolge eines Kreislaufversagens. Patienten, die eine Vergiftung überleben, leiden an einem starken Haarausfall bis zur Kahlheit sowie an aplastischer Anämie [2].

Tab. 1. Giftklassen der WHO (nach [2])

Klasse	Bezeichnung	LD ₅₀ Ratte, mg/kg KG
Ia	äusserst giftig	≤5
Ib	sehr giftig	5–50
II	giftig	50–500
III	schwach giftig	>500

Erste-Hilfe-Massnahmen sind: Erbrechen auslösen; Natriumsulfat und 50–100 g Medizinalkohole verabreichen; den Patienten in Schocklage betten, warmhalten und Kaffee oder Tee trinken lassen.

Beurteilung

Die Herbstzeitlose und die Ruhmeskrone sowie Extrakte aus diesen Pflanzen und das Colchicin sind sehr toxisch (Klasse Ia) (Tab. 1). Die medizinische Verwendung des Colchicins ist im Wandel begriffen. Die Anwendung als Zytostatikum gilt als obsolet, hingegen scheint die Anwendung bei Perikarditis und bei gewissen Formen einer Leberzirrhose vielversprechend. Colchicin ist ein illustratives Beispiel für eine Substanz, deren Potenzial als Heilmittel noch nicht ausgeschöpft ist. Ein grösseres Handicap stellt die hohe Toxizität dar.

Literatur

- 1 Frohe D: Heilpflanzenlexikon, ed 8. Stuttgart, WVG, 2006.
- 2 Wink M, et al.: Handbuch der giftigen und psychoaktiven Pflanzen. Stuttgart, WVG, 2008.
- 3 Levy M, et al.: Colchicine: a state-of-the art review. *Pharmacotherapy* 1991;11:196–211.
- 4 Pölzl G, et al.: Medikamentöse Bedeutung der Perikarditis – Bedeutung von Colchicin. *Austrian J Cardiol* 2011;18:30–33.
- 5 Behandlung der Gicht. *arznei-telegramm* 2002;33:92–93.
- 6 Tausche AK, et al.: Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:549–555.
- 7 Meier-Abt J, et al.: Primär-biliäre Zirrhose. *pharma-kritik* 1999;21:37–40.