

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Toxikologische Abteilung
(Leiter: Univ.- Prof. Dr. Th. Zilker)
der II. Medizinischen Klinik
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)
Klinikum rechts der Isar

Akute Colchicinintoxikation: Eine retrospektive Studie

Yug Len Chiquito Lama

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.- Prof. Dr. Th. Zilker
2. Priv.- Doz. Dr. M. Baumann

Die Dissertation wurde am 28.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2012 angenommen.

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
3	SCHRIFTTUM	5
3.1	Geschichte und Epidemiologie	5
3.2	Pharmakokinetik und Toxikokinetik.....	7
3.3	Pathomechanismus.....	9
3.4	Toxische Dosis	10
3.5	Symptomatik.....	11
3.6	Diagnostik	15
3.7	Differentialdiagnose.....	15
3.8	Therapie.....	16
3.9	Verwechslungsproblematik	18
4	BEDEUTENDE KASUISTIK AUS DER LITERATUR	24
4.1	Troponin zur Prädiktion eines Herz-Kreislaufversagens bei akuter Colchicin-Intoxikation.....	24
4.2	Letale Intoxikation mit <i>Colchicum autumnale</i>	26
4.3	Letale Colchicin-Intoxikation bei akzidenteller Ingestion von Herbstzeitlose (<i>Colchicum autumnale</i>) mit histopathologischen Untersuchungen	29
4.4	Colchicin-induziertes akutes Nierenversagen und Elektrolytentgleisung bei Überdosierung	31
4.5	Therapie schwerer Colchicin-Intoxikation mit Colchicin-Antikörper in Form vom Fab.....	33
5	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	35
5.1	Patienten und Methoden.....	35
5.2	Statistische Methoden	36
5.3	Ergebnisse	37
5.3.1	Ätiologie.....	37
5.3.2	Symptomatik.....	37
5.3.3	Laborchemische Befunde	38
5.3.4	Klinischer Verlauf.....	39
6	EIGENE FALLBERICHTE	40

6.1	Leichte Vergiftungen	40
6.2	Mittelschwere Vergiftungen	41
6.2.1	Fall 1: Akute mittelschwere Colchicin-Intoxikation (2004)	41
6.2.2	Fall 2: Akute mittelschwere Colchicin-Intoxikation (2009)	42
6.3	Schwere Vergiftungen.....	44
6.3.1	Fall 1: Akute schwere Intoxikation mit Colchicum autumnale (2004).....	44
6.3.2	Fall 2: Akute schwere Intoxikation in suizidaler Absicht (2009).....	45
6.3.3	Fall 3: Akute schwere Colchicin-Intoxikation (2011)	49
6.4	Letale Vergiftungen	54
6.4.1	Fall 1: Letale Colchicin-Intoxikation mit Colchicum autumnale (2008).....	54
6.4.2	Fall 2: Letale Colchicin-Intoxikation mit Colchicum autumnale (2009).....	55
7	DISKUSSION.....	58
7.1	Verlauf der akuten Intoxikation und Diagnostik	58
7.2	Pathologische Laborwerte als Prognoseparameter	59
7.3	Herzinsuffizienzmarker als Prognoseparameter	59
7.4	Therapie.....	61
8	ZUSAMMENFASSUNG	63
9	LITERATURVERZEICHNIS.....	65
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
11	TABELLENVERZEICHNIS	71
12	DANKSAGUNG.....	72
13	LEBENS LAUF.....	73

1 EINLEITUNG

Viele Pflanzen enthalten Alkaloide, die nach Ingestion schwere Krankheitsbilder hervorrufen können. Diese Intoxikationen erfolgen entweder durch akzidentelle, absichtliche oder missbräuchliche Einnahme von Pflanzenbestandteilen. Die akzidentelle Vergiftung betrifft vorwiegend Kinder, die von bunten Pflanzenbestandteilen wie Blüten oder Samen angezogen werden, aber auch Erwachsene. In den meisten Fällen handelt es sich jedoch um eine Verwechslung von Giftpflanzen mit essbaren Pflanzen oder Heilpflanzen.

Neben der akzidentellen Einnahme wurden Giftpflanzen schon immer für Mord- und Selbstmordversuche verwendet. In seltenen Fällen werden Giftpflanzen wie blauer Eisenhut (*Aconitum napellus*), Tollkirsche (*Atropa belladonna*) und Eibe (*Taxus baccata*) auch heute noch bei Homizidversuchen benutzt. Ein bekannter historischer Fall ist die Hinrichtung von Sokrates durch Schierling (*Conium maculatum*).

Auch der Missbrauch von Pflanzen aufgrund ihrer psychoaktiven und halluzinatorischen Wirkung blickt auf eine lange Geschichte zurück. In den letzten Jahren haben pflanzliche Drogen an Popularität gewonnen, da ihnen irrtümlicherweise eine geringere Toxizität als synthetischen Drogen zugeschrieben wird (BEYER, DRUMMER et al. 2009).

Im Jahr 2005 wurden in Deutschland zwischen 150.000 und 200.000 akute Vergiftungen erfasst. Nach Medikamenten- und Chemikalien- waren Pilz- und Pflanzenvergiftungen an 3. Stelle der Häufigkeit (JAHRESBERICHT 2005, Vergiftungs-Informations-Zentrale Freiburg).

Im Jahr 2007 wurden im Giftnotruf München insgesamt 34.321 Anrufe registriert, davon waren 30.566 Fälle wegen Vergiftungen bzw. Exposition zu Giftnoxen. Nach Medikamenten waren pflanzliche Gifte und Pilze mit 10% an 2. Stelle. Für alle erfassten Daten gilt, dass Kleinkinder bis zum 6. Lebensjahr in dieser Giftgruppe am häufigsten betroffen sind. Dabei überwiegt die Einnahme von giftigen Beeren in der Natur und der Kontakt mit giftigen Zimmerpflanzen. Bei Jugendlichen und Erwachsenen werden pflanzliche Gifte auch als Drogen oder in suizidaler Absicht eingenommen. In wenigen Fällen kommt es zu schweren oder tödlichen Vergiftungen durch Verwechslung von Nutzpflanzen mit giftigen Pflanzen, z.B. der Herbstzeitlose

(*Colchicum autumnale*). Akzidentelle Colchicinvergiftungen sind potentiell letal und selten beschrieben (BRVAR, PLOJ et al. 2004).

Diese Arbeit umfasst die Symptomatik, Diagnostik und Therapie der akuten Colchicin-Intoxikation und wertet insgesamt 21 Fälle von leichtem bis letalem Verlauf aus, die zwischen 1998 und 2011 in der Abteilung für Toxikologie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar stationär behandelt wurden.

Colchicin ist ein Alkaloid, das als Pflanzenextrakt aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) gewonnen wird. Die Herbstzeitlose ist eine 8-25 cm hohe, ausdauernd krautige Pflanze mit grundständigen Blättern und Blüten sowie großer, braunschuppiger Knolle. Sie wächst auf nährstoffreichen Wiesen und verbreitet an Böschungen. Die Blätter, die im Frühjahr erscheinen, sind länglich, lanzettenförmig und können bis zu 40 cm lang werden. Im Herbst blüht die Pflanze. Die Farbe der Blüten ist hellrosa, selten auch weiß. Die Perigonblätter sind nach unten in einer langen Röhre verwachsen, die Fruchtknoten reichen zur Blütezeit tief in die Erde hinein. Erst zur Reifezeit im Frühsommer tritt zusammen mit den Blättern eine länglich-eiförmige Kapsel mit vielen kleinen schwarz-braunen Samen über die Erde hervor. Im Reifezustand ist diese Kapsel blasig aufgeschwollen. Die Herbstzeitlose wächst verbreitet in Süd-, Mittel- und Westeuropa, im Norden ist sie selten.

Als Medikament wird Colchicin hauptsächlich bei der Behandlung und Prophylaxe der Gicht und des akuten Gichtanfalls verwendet. Durch die Umstellung der Gichttherapie auf nicht-steroidale Antirheumatika ist seine Anwendung zurückgegangen. Colchicin findet auch Anwendung bei Erkrankungen bei denen fibrotische Umbauprozesse gebremst werden sollen.

Mit diesem Medikament sind Suizidversuche möglich. In Deutschland kommt es jedoch hauptsächlich zu Vergiftungen durch den Verzehr von Herbstzeitlosenblättern, die im Frühjahr auf Bärlauchsuche versehentlich gesammelt werden. Bärlauch (*Allium ursinum*) ist in den letzten Jahren immer beliebter geworden und wird als Bio-Ernährung geschätzt. Mitverantwortlich für die häufige Verwechslung ist die Tatsache, dass sowohl Bärlauch als auch Herbstzeitlose in gemeinsamen Biotopen wachsen, vor allem in Parks und Wäldern. Häufige Zubereitungsformen von Bärlauch

sind Suppen, Salate oder Pesto. Geht man von einem durchschnittlichen Colchicingehalt von 0,07-2% in den Blättern aus, kann die einer Portion Blattsalat entsprechende Menge an Herbstzeitloseblättern (30-85 g) bereits eine tödliche Dosis Colchicin enthalten.

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AF	Atemfrequenz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body mass index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Protein
CK	Creatin-Kinase
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNP	Dendroaspis natriuretisches Peptid
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
FFP	Fresh frozen plasma
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoff-Fraktion
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HF	Herzfrequenz
HPLC	High performance liquid chromatography
LDH	Lactatdehydrogenase
MOV	Multiorganversagen
NT	N-terminales Fragment
PEEP	positive end-expiratory pressure
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
TK	Thrombozytenkonzentrat
Tn I	Troponin I
Tn T	Troponin T
UV	Ultraviolettstrahlung
ZNS	Zentralnervensystem

3 SCHRIFTTUM

3.1 Geschichte und Epidemiologie

Der Ursprung von Colchicin und seine Bedeutung bei Vergiftungen kann bis in die griechische Mythologie zurückverfolgt werden. Medea war die Tochter des Königs von Colchis, das östlich des Schwarzen Meeres in Kleinasien lag. Nachdem sie von ihrem Ehemann Jason betrogen wurde, hat sie die Geliebte ihres Mannes vergiftet und umgebracht. Medea verwendete häufig Pflanzen aus der Familie der Liliaceae, zu der *Colchicum autumnale* gehört, um ihre Opfer zu vergiften. Die Benutzung von Colchicin für medizinische Zwecke wird in *Pedanius Dioscorides De Materia Medica* beschrieben, einem medizinischen Text aus dem 1. Jh. n. Chr.. Eine stärkere Verbreitung der Substanz begann wahrscheinlich ab dem 6. Jh. n. Chr. durch den griechischen Arzt Alexander von Tralleis, der sie gegen arthritische Beschwerden empfahl. Wegen der ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen erreichte Colchicin aber keine große Beliebtheit, bis es der Wiener Baron von Storck ab 1763 gegen Ödeme und andere nicht-rheumatische Leiden einsetzte. Ende des 18. Jh. n. Chr. wurde das colchicinhaltige Medikament *Eau Medicinale* entwickelt, dem eine starke Heilkraft bei Gicht nachgesagt wurde. Colchicin, der aktive alkaloidale Bestandteil von *Colchicum*, wurde 1820 von Pellstier und Caventou isoliert und schnell als wirksames Gichtmittel bekannt. Die Einführung in die USA wird Benjamin Franklin zugeschrieben, der Berichten zu Folge ebenfalls an Gicht litt (MACK 1991).

Colchicin wird heute immer noch bei der Behandlung von Gicht und einer Vielzahl anderer Krankheiten wie Amyloidose, Behçet Syndrom, familiärem Mittelmeerfieber, Perikarditis, Arthritis, Lungenfibrose, Vaskulitis, biliärer Zirrhose, Pseudogicht, bestimmten Spondyloarthropathien, Calcinose und systemischer Sklerodermie eingesetzt.

Colchicin wird aus zwei Pflanzen der Familie der Liliaceae gewonnen: *Colchicum autumnale* (Herbstzeitlose) und *Gloriosa superba* (Prachtlilie). Die einzelnen Bestandteile der Herbstzeitlose enthalten unterschiedliche Mengen an Colchicin pro Gewicht (Knolle 0,8%, Blume 0,1%, Samen 0,8%, Stiel 0,6%, Blatt bis 2%). Die

Colchicinkonzentrationen in der Pflanze sind in den Sommermonaten am höchsten. Die Blätter der *Colchicum autumnale* ähneln entfernt denen des *Allium ursinum* oder Bärlauch und werden deswegen oft verwechselt. Die Zwiebeln der *Gloriosa superba* (Prachtlilie) können mit denen der *Ipomoea patatas* (Süßkartoffel) verwechselt werden (PUTTERMAN, BEN-CHETRIT et al. 1991).

Aussagekräftige epidemiologische Studien über Colchicinvergiftungen liegen bisher nicht vor. Eine amerikanische Datenbank verzeichnet mehrere Hundert Fälle pro Jahr. Die Mehrheit der Vergiftungen betrifft dabei Erwachsene über 19 Jahre bei akzidenteller Ätiologie. 10% dieser Fälle waren im Verlauf schwer bis letal. Das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum (STIZ) führte 2004 eine europaweite (25 Giftinformationszentren in 14 Ländern) Studie über Colchicinvergiftungen durch. Zwischen 1999 und 2003 wurden 355 Colchicin-Intoxikationen gemeldet, 15 davon waren letal (Fatalitätsrate 4,2%). In 119 Fällen (34%) handelte es sich um eine Ingestion von *Colchicum autumnale*. Ursache der restlichen 236 Intoxikationen war die Einnahme von Colchicin-Tabletten (KUPFERSCHMIDT and CAMPBELL 2005).

3.2 Pharmakokinetik und Toxikokinetik

Colchicin ist ein toxisches Alkaloid und zählt zu den Tropolon-Derivaten. Die Tropolone bestehen aus einem siebengliedrigen carbocyclischen Ringsystem mit drei konjugierten Doppelbindungen, einer Carbonyl- und einer Hydroxylgruppe. Die Tropolone sind 6π -Aromaten. Am α -Tropolon befinden sich Carbonyl- und Hydroxygruppe in 1,2-Stellung am Ring, diese Struktur ist entscheidend für die Toxizität. Das β -Tropolon (1,3-Substitution) und γ -Tropolon (1,4-Substitution) haben für die Wirkung keine Bedeutung.

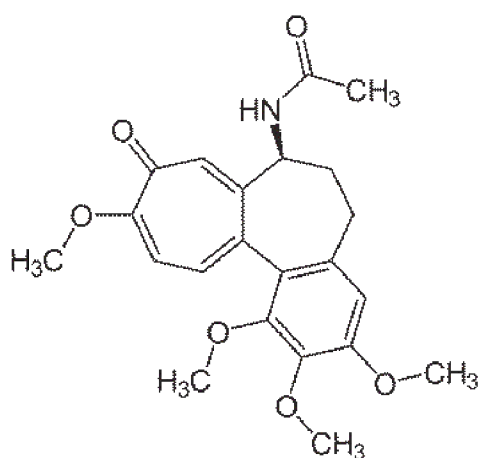


Abbildung 1: Strukturformel von Colchicin

Colchicin wird nach oraler Aufnahme schnell im Jejunum und Ileum resorbiert und in der Leber durch First-Pass-Effekt metabolisiert, so dass die Bioverfügbarkeit zwischen 25 und 50% liegt. Die Verteilungshalbwertszeit liegt bei 45-90 Minuten. Das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 2,2-12 l/kg, bei Überdosis bis zu 21 l/kg. Frühere Studien gehen von einer Eliminationshalbwertszeit von 9-108 Minuten aus. Bei genauerer Betrachtung deuten diese Zeiten auf eine schnelle initiale Verteilungsphase hin. Die terminale Eliminationsphase der Substanz verläuft verzögert und liegt bei 1,7-30 Stunden, abhängig vom Patienten, Kompartiment-Model und Menge des resorbierten Colchicins (PUTTERMAN, BEN-CHETRIT et al. 1991).

Colchicin kann lange im Körper nachgewiesen werden, in Leukozyten bis zu 10 Tage und im Urin 7-10 Tage nach Exposition. Colchicin ist plazentagängig und wird über die Muttermilch abgegeben, ist jedoch nicht dialysabel.

Untersuchungen bei an Colchicinintoxikation verstorbenen Patienten ergaben hohe Konzentrationen in Knochenmark, Hoden, Milz, Nieren, Lunge, Gehirn und Herz. Bei einem Todesfall wurden im Herzen wesentlich höhere Konzentrationen als in der quergestreiften Muskulatur gefunden (HOOD 1994).

Die Bindung von Colchicin an Plasmaproteine erreicht bis zu 50%. Colchicin bindet hauptsächlich an Albumin, wobei auch eine Bindung an alpha-1-Glycoprotein und andere Lipoproteine nachgewiesen wurde (SABOURAUD, ROCHDI et al. 1992). In den ersten Stunden nach akuter Überdosis ist die Colchicinkonzentration in Leukozyten und Erythrozyten 5-10 mal höher als im Serum (SABOURAUD, ROCHDI et al. 1992). Die maximale Plasmakonzentration wird 1-3 Stunden nach Ingestion erreicht (LANGE, SCHUMANN et al. 2001). Toxizität tritt in der Regel erst ab Konzentrationen $>3 \mu\text{g/l}$ auf (FERRON, ROCHDI et al. 1996).

Colchicin wird primär durch die Leber metabolisiert, bis zu 20% der aufgenommenen Menge wird unverändert renal ausgeschieden. Durch Cytochrom P450 3A4 wird das Colchicin demethyliert. Die Entgiftung erfolgt im weiteren durch Deacetylierung, Demethylierung, biliäre Sekretion und Ausscheidung durch den Stuhl. Bei gleichzeitiger Gabe von Colchicin und Cyclosporin nimmt die hepatische Eliminationsrate von Colchicin ab, da Cyclosporin mit Cytochrom P450 3A4 interagiert (ELEFTHERIOU, BACIS et al. 2008). Die biliäre Ausscheidung spricht dafür, dass eine enterohepatische Rezirkulation stattfinden muss. Dieser Eliminationsweg ist bisher jedoch nicht genauer untersucht worden. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und Leberzirrhose kann sich die Eliminationshalbwertszeit bis zum 10-fachen verlängern (LANGE, SCHUMANN et al. 2001).

3.3 Pathomechanismus

Mikrotubuli werden durch Polymerisierung von Proteineinheiten wie G-Aktin und Tubulin gebildet. Tubulin wird unterschieden in α -, β - und γ -Einheiten. α - und β -Tubulin bilden Dimere, die als Bausteine für Mikrotubuli dienen. Die γ -Einheit scheint eine Rolle bei der Organisation dieser Dimere zu spielen, die, End-zu-End gebunden, den zylindrischen Aufbau der Mikrotubuli mit einem Durchmesser von 24 nm bilden. Die Enden der Tubulin-Dimere sind gegensätzlich geladen. Wegen der repetitiven Anordnung der Tubulin-Dimere haben Mikrotubuli ebenfalls ein positives und ein negatives Ende. Diese Polarität der Mikrotubuli ist wesentlich für verschiedene Zellfunktionen, unter anderem den Zelltransport und die mitotische Spindelbildung bei der Zellteilung (JORDAN, HADFIELD et al. 1998).

Xenobiotika, die an spezifischen Tubulinregionen binden, können die Mikrotubulstruktur und -funktion stören und somit die Mitose unterbrechen. Dies führt zum Absterben der Zelle. Colchicin bindet an Tubulin (vor allem β -Einheit) an einer spezifischen Stelle, die als *colchicin-binding-domain* bezeichnet wird. Diese Bindung erfolgt langsam, ist temperaturabhängig, irreversibel und führt zur Veränderung der Proteinstruktur. Colchicin kann reversibel an einer zweiten Stelle des Tubulins andocken. Diese Stelle weist jedoch eine geringere Colchicin-Affinität auf (JORDAN, HADFIELD et al. 1998).

Strukturveränderungen sowohl von Colchicin als auch von Tubulin können zur Schwächung der lateralen Bindunfähigkeit der Mikrotubulenden führen. Dies verhindert eine adäquate Bindung des nächsten Dimers und führt zum Stillstand des Mikrotubulwachstums. Diese Strukturveränderungen führen letztendlich zum Zerfall der Mikrotubulispindel in der Metaphase der Zellteilung, zur Zelldysfunktion und zum Zelltod. In der Metaphase (dritte Phase der Mitose) werden die kondensierten Metaphasenchromosomen durch die Mikrotubuli der Spindel zwischen den Spindelpolen in der Äquatorialebene ausgerichtet. Die Metaphase ist abgeschlossen, wenn alle Chromosomen in dieser Metaphasenplatte angekommen sind.

Die Wirkung von Colchicin ist dosisabhängig; in hohen Konzentrationen verhindert es die Polymerisation neuer Mikrotubuli und bewirkt die Depolymerisation bereits gebildeter Mikrotubuli. Geringe Konzentrationen können lediglich die Bildung neuer Mikrotubuli beeinträchtigen. Colchicin inhibiert außerdem den intrazellulären Granula-Transport durch Mikrotubuli (BEN-CHETRIT and LEVY 1998).

In vitro Tierversuche haben gezeigt, dass Colchicin auch die DNA-Synthese blockieren kann, indem Zellregulationsabläufe während einer kritischen Phase der Zellteilung verändert werden (EPSTEIN, EPSTEIN et al. 1983).

3.4 Toxische Dosis

Eine toxische Dosis für Colchicin ist nicht genau festzulegen. Eine frühere Fallstudie geht davon aus, dass Patienten mit einer Colchiciningestion $> 0,8$ mg/kg sicher sterben und diejenigen mit einer Colchiciningestion $> 0,5$ mg/kg aber $< 0,8$ mg/kg nur mit supportiven Behandlungsmaßnahmen überleben können. Diese Information basiert jedoch auf limitierter Fallzahl und ist daher nicht generalisierbar (BISMUTH 1990). Neuere Literatur beschreibt zum einen schwere Verläufe und Tod bei Patienten, die nur geringe Mengen eingenommen haben, zum anderen das Überleben von Patienten, die mehr als 0,8 mg/kg eingenommen haben (BISMUTH 1990; GÜVEN, BAHAT et al. 2002).

In dem Fall einer 41-jährigen Patientin, die 7,5 mg Colchicin eingenommen und schwere Symptome entwickelt hatte, betrug die Colchicin-Serumkonzentration 21 $\mu\text{g/l}$ 6 Stunden nach Ingestion; nach 24 Stunden betrug die Colchicin-Serumkonzentration weniger als 5 $\mu\text{g/l}$. Die Patientin verstarb 45 Stunden nach Ingestion an Herzstillstand (JARVIE, PARK et al. 1979). Ein ähnlicher Fall beschreibt einen Patienten, der 40 mg eingenommen hatte. 22 Stunden nach Einnahme betrug die Colchicin-Serumkonzentration 29 $\mu\text{g/l}$. Der Patient verstarb 35 Stunden nach Ingestion an Herzstillstand (MULLINS, CARRICO et al. 2000).

Die Problematik, die toxische Dosis exakt zu definieren, liegt vor allem daran, dass man die eingenommene Colchicinmenge anhand der Patientenanamnese nicht immer genau einschätzen kann.

3.5 Symptomatik

Die klinische Symptomatik einer Colchicinvergiftung wird typischerweise in drei Stadien eingeteilt (Tabelle 1). In der 1. Phase, ca. 2-24 Stunden nach Ingestion, kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall. Ursache dafür ist eine Schädigung des gastrointestinalen Epithels (STEMMERMANN and HAYASHI 1971). In dieser Phase kann es zum Elektrolyt- und Volumenverlust mit nachfolgender Hypotension kommen. Außerdem wird zu diesem Zeitpunkt eine Leukozytose beobachtet (BRVAR, PLOJ et al. 2004). Die 2. Phase ist charakterisiert durch Multiorganversagen und -dysfunktion, vorwiegend des Knochenmarks, und kann einige Tage anhalten. In der 3. Phase kommt es innerhalb einer Woche entweder zu Erholung oder Tod des Patienten.

Hämatopoietische Effekte einer Colchicin-Intoxikation sind eine initiale periphere Leukozytose, gefolgt von einer Leukopenie und Panzytopenie; diese beginnen normalerweise 48-72 Stunden nach der Überdosis. Diese hämatopoietischen Manifestationen sind das Ergebnis der Zellteilungsinhibition auf Knochenmarksebene. Überlebt der Patient, kommt es zu einer „rebound“ Leukozytose und zur Erholung der Zellgruppen. Fieber tritt häufig auf und kann eine direkte toxische Wirkung von Colchicin oder ein Anzeichen einer beginnenden Infektion sein (BALDWIN, TALBERT et al. 1990).

Die Colchicin-Intoxikation ist häufig assoziiert mit Rhythmusstörungen und Herzstillstand. Plötzliches Herz- und Kreislaufversagen kommt typischerweise 24-36 Stunden nach Ingestion vor. Eine schwere Hypovolämie und Schock können dazu beitragen (BEN-CHETRIT and LEVY 1998). Colchicin hat direkte toxische Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem. Auch die Skelettmuskulatur kann beteiligt sein, was sich in Form einer Rhabdomyolyse äußern kann. Die Rhabdomyolyse wurde jedoch bisher nur in wenigen Fällen dokumentiert. Colchicin-Myotoxizität wurde von mehreren Autoren beschrieben. Wilbur und Makowsky (ALTMANN, SZYPER-KRAVITZ et al. 2007) führten im Jahr 2004 eine retrospektive Studie bei Patienten durch, die mit Colchicin behandelt wurden. Hierbei konnte in 75 Fällen eine

Colchicin-induzierte Myopathie festgestellt werden. Eine Analyse der publizierten Fälle zeigt, dass das Durchschnittsalter der Patienten bei 58 ± 16 , die Therapiedauer mit Colchicin zwischen 4 Tagen bis 11 Jahre (40 ± 64 Monate) und die kumulativen Tagesdosen bei $1,4 \pm 0,96$ mg lagen. Die Mehrheit der Patienten war männlich und stellte sich vorwiegend mit Myalgie und Muskelschwäche der proximalen Extremitäten in der Klinik vor. Nieren- und Leberinsuffizienz repräsentieren Risikofaktoren für die Entwicklung einer Colchicin-induzierten Myopathie. Allerdings liegen auch Berichte über Myotoxizität bei normaler Nierenfunktion vor. Ein weiterer Risikofaktor ist die gleichzeitige Gabe von Medikamenten, die entweder die Colchicin-Elimination beeinträchtigen können (Erythromycin, Cyclosporin), oder ebenfalls einen myotoxischen Effekt haben (Corticosteroide, Statine) (ALTMANN, SZYPER-KRAVITZ et al. 2007).

Myopathie, Neuropathie und eine kombinierte Myoneuropathie können aus einer Langzeittherapie oder einer akuten Vergiftung resultieren. Der exakte pathogenetische Mechanismus der Myoneuropathie ist unbekannt. Da Colchicin die mikrotubuläre Zellfunktion stört, kommt es vermutlich zur Unterbrechung im Axon- und Organellentransport sowohl in der Nerven- als auch in der Muskelzelle. Diese funktionelle und strukturelle Störung in den Axonen und Muskelfasern erklärt möglicherweise das klinische Bild und die Defizite. Patienten zeigen dabei eine Schwäche der proximalen Extremitäten, distale sensorische Ausfälle, distale Areflexie und Störung der Nervenleitfähigkeit (ALTMANN, SZYPER-KRAVITZ et al. 2007). Die kombinierte Myoneuropathie tritt häufiger auf, hierbei steht das klinische Bild einer Myopathie im Vordergrund. Sie wird initial oft aufgrund der begleitenden Niereninsuffizienz als Symptom einer Polymyositis oder urämischen Neuropathie fehldiagnostiziert. In seltenen Fällen wurde bei der Autopsie eine Myelindegeneration festgestellt, die auf einen myelinopathischen Effekt von Colchicin hinweist. Histopathologisch lassen sich Veränderungen der Vakuolen und eine Lysosomakkumulation nachweisen. Begleitend zu den Symptomen wird eine CK-Erhöhung im Serum beobachtet. Beschwerden wie Muskelschwäche verschwinden mehrere Wochen nach Absetzen der Medikation.

Weitere neurologische Symptomatik wie Delir, Stupor, Koma und epileptische Anfälle sind wahrscheinlich zumindest teilweise Folge des Multiorganversagens und nicht unbedingt eine direkte Wirkung von Colchicin. Die Ätiologie der Anfälle ist unklar, möglicherweise liegt eine Antagonisierung der GABA_A-Rezeptoren vor (WEINER, BUHLER et al. 1998).

Bei einer Colchicinvergiftung kann es zum ARDS kommen. Auch hier ist die Ätiologie nicht genau definiert, mögliche Ursachen sind eine Schwäche der Atemmuskulatur, Multiorganversagen, eine direkte toxische Wirkung von Colchicin im Lungengewebe und ein hypovolämischer Schock.

Weitere Manifestationen sind Nierenversagen und Störungen des Elektrolythaushalts, hervorgerufen durch Flüssigkeitsverlust und Niereninsuffizienz. Dabei kommt es typischerweise zu Hyponatriämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie und Hypophosphatämie. Eine in der Regel reversible Alopezie zeigt sich typischerweise 2-3 Wochen nach Intoxikation. Ebenfalls wurden Fälle reversibler Azospermie beschrieben (ALTMANN, SZYPER-KRAVITZ et al. 2007). Dermatologische Komplikationen reichen von Atypien der Epithelialzellen bis zu toxischen nekrolytischen Reaktionen der Epidermis. Bei akuter Colchicinintoxikation wurden kutane Manifestationen wie diffuse, bei Druck verblassende, purpurfarbene, morbilliforme Läsionen am Stamm und den oberen Extremitäten beobachtet. In diesem Fall zeigte der histopathologische Befund in der Metaphase arretierte Keratinozyten mit darunterliegender basaler Vakuolisierung (MASON, SMOLLER et al. 2006).

Weitere Manifestationen einer Colchicinvergiftung können eine bilaterale suprarenale Hämorrhagie, eine disseminierte intravasale Koagulation, eine Pankreatitis und eine Leberinsuffizienz sein (NAIDUS, RODVIEN et al. 1977; CLEVINGER, AUGUST et al. 1991).

Tabelle 1: Klinische Stadien einer Colchicinvergiftung (FORD 2001)

Stadium	Latenz	Symptome
Stadium 1: Gastrointestinale Symptomatik	2-24 Stunden nach Ingestion	Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz Intravasaler Volumenverlust Periphere Leukozytose
Stadium 2: Multiorganversagen	24-72 Stunden nach Ingestion	Knochenmarksdepression ARDS Herzrhythmusstörungen, -insuffizienz oder -stillstand Koagulopathie Fieber Hypomagnesiämie Hyponatriämie, Hypokalziämie Hypophosphatämie Ileus Metabolische Azidose Desorientiertheit, Somnolenz Neuromuskuläre Ausfälle Nierenversagen mit Oligurie Panzytopenie Sekundäre Sepsis Epileptische Krampfanfälle
Stadium 3: Erholungsphase/ Spätschaden	6-8 Tage nach Ingestion	Wiederherstellung der Organfunktionen Rebound-Leukozytose Alopezie Periphere Polyneuropathie

3.6 Diagnostik

Der positive Nachweis von Colchicin im Serum oder Urin bestätigt zwar eine Ingestion, korreliert aber nicht immer mit dem klinischen Bild des Patienten.

Effektive therapeutische Plasmakonzentrationen für die Behandlung verschiedener Erkrankungen liegen zwischen 0,5-3 µg/l. Konzentrationen >3 µg/l sind mit beginnender Toxizität assoziiert. In der Literatur wurden schwere Intoxikationen bei Konzentrationen > 24 µg/l beschrieben (WOLLERSEN, ERDMANN et al. 2009).

Der toxikologische Colchicinnachweis kann sowohl qualitativ als auch quantitativ (HPLC-MS) durchgeführt werden. Dazu werden vorwiegend Blut- und Urinproben benötigt. In Todesfällen wird üblicherweise der Colchicingehalt in Organewebe wie Leber, Niere, Gehirn, Magen, Darm und im Femoralblut (post-mortem) bestimmt.

Bereits bei Verdacht auf Colchicinvergiftung sollte die initiale Laboruntersuchung die Bestimmung des Blutbildes, Serumelektrolyte, Leber- und Nierenwerte, Creatinkinase, Phosphat, Calcium und Magnesium umfassen. Außerdem sollten Gerinnungsparameter bestimmt und eine Urinanalyse durchgeführt werden. Weitere Laboruntersuchungen wie arterielle Blutgase, Serum-Troponin und Serum-Laktat können in Abhängigkeit der klinischen Situation erforderlich sein.

Ein Elektrokardiogramm und ein Röntgen-Thorax sollten veranlasst werden. Um die Zellreihen zu kontrollieren, sollten in regelmäßigen Abständen (mindestens alle 12 Stunden) Blutbildbestimmungen durchgeführt werden.

3.7 Differentialdiagnose

Eine Colchicinvergiftung ist einfach zu diagnostizieren, wenn aus der Anamnese eine Überdosierung mit Colchicin hervorgeht. Die Gefahr einer Fehldiagnose ist am größten, wenn sich der Patient in der asymptomatischen Phase vorstellt, die Einnahme daher als nicht toxisch eingestuft wird und der Patient zu früh entlassen wird.

Geht eine Colchicinüberdosierung aus der Anamnese nicht hervor, kann die initiale Symptomatik als Gastroenteritis oder akutes Abdomen interpretiert werden. Das Intoxikationsbild in der späteren Phase kann einem hypovolämischen, septischen oder kardiogenen Schock anderer Genese gleichen.

3.8 Therapie

Die Kernpunkte bei der Behandlung einer akuten Colchicinintoxikation sind die Früherkennung der potenziellen Schwere der Vergiftung, eine frühe Dekontamination des Gastrointestinaltrakts und umfassende unterstützende Maßnahmen (ELWOOD and ROBB 1989). Eine Magenspülung innerhalb einer Stunde nach Ingestion kann sinnvoll sein; dies ist jedoch nicht durch klinische Studien belegt. Grundsätzlich wird die Gabe von Aktivkohle (1g/kg) empfohlen, aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs von Colchicin auch repetitiv. Die Vermeidung der Resorption selbst geringer Mengen Colchicin kann erheblichen Einfluss auf die Schwere und Prognose der Intoxikation haben. Das Vorliegen eines paralytischen Ileus ist allerdings eine Kontraindikation für diesen Therapieansatz (SNYDER 2005).

Bei Patienten in der zweiten Phase der Vergiftung haben unterstützende Maßnahmen Vorrang vor gastrointestinaler Dekontamination. Obwohl bekannt ist, dass Colchicin schnell resorbiert wird, kann nach Einnahme colchicinhaltiger Pflanzen auch eine retardierte Dekontamination sinnvoll sein. Bei einer Obduktion wurden beispielsweise selbst 30 Stunden nach Ingestion von *Colchicum autumnale* noch mehr als 2/3 des eingenommenen Colchicins im Darmtrakt nachgewiesen (ELWOOD and ROBB 1989).

Die Monitorüberwachung aller Vitalparameter, parenterale Volumensubstitution und Laboruntersuchungen sollten sofort nach Aufnahme erfolgen. Indiziert sind auch die hämodynamische Überwachung und Elektrolytkontrollen.

Bei Verdacht auf Colchicinintoxikation ist eine Beobachtung des Patienten für mindestens 12 Stunden notwendig. Entwickeln sich in dieser Zeit vergiftungsspezifische Symptome, ist eine Aufnahme auf die Intensivstation erforderlich. Die Therapie stützt sich vor allem auf supportive Maßnahmen. Parenterale Volumensubstitution und Transfusion von Blutprodukten können erforderlich sein, vor allem wenn abnormale Koagulationsparameter oder Blutungen beobachtet werden. Zur Prophylaxe der Verbrauchskoagulopathie müssen die Patienten heparinisiert werden. Die Atmung und Blutgase sollten ebenfalls engmaschig kontrolliert werden, um ggf. eine Intubation oder Beatmung zu

veranlassen. Hämodynamisches Monitoring wird während der akuten Phase und, wenn notwendig, im weiteren Verlauf durchgeführt. Die Elektrolyte, vor allem Kalium, aber auch Magnesium und Phosphat, müssen je nach Laborwert substituiert werden, die Katecholamingabe kann notwendig sein. Die Diurese und die Flüssigkeitsbilanz sollten sorgfältig kontrolliert werden. Bei einem progredienten Verlauf der Vergiftung sind die Infektionsparameter des Patienten zu beachten, da er neutropen und anfällig für opportunistische Erreger werden kann. Epileptische Krampfanfälle können mit Benzodiazepinen oder Barbituraten behandelt werden. Das Auftreten einer Azidose, Hypoxie oder Elektrolytentgleisung muss rasch korrigiert werden.

Eine häufige Komplikation der Colchicin-Intoxikation ist die Knochenmarksaplasie mit Panzytopenie. Diese tritt typischerweise am 3. bis 5. Tag nach Exposition auf, die Blutzellen können eine Woche oder länger supprimiert bleiben. In mehreren Fällen wurde Granulozyten kolonienstimulierender Faktor (G-CSF) eingesetzt, um die Knochenmarksdepression zu behandeln, teilweise mit einem signifikanten Anstieg der Leuko- und Thrombozyten. G-CSF ist ein natürlicher hämatopoietischer Wachstumsfaktor, welcher heutzutage durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird (HARRIS, MARX et al. 2000).

Die Therapie mit Colchicin-Antikörpern in Form von Fab wurde bisher einmalig in einem Fall von schwerer Colchicinvergiftung in Frankreich erfolgreich eingesetzt. Es handelt sich dabei um eine 25-jährige Frau, die 60 mg Colchicin, 900 mg Phenobarbital und 750 mg Opiumextrakt in suizidaler Absicht eingenommen hatte. Die Patientin stellte sich 24 Stunden nach Ingestion vor, war hämodynamisch instabil und benötigte vasopressorische Therapie. Die Colchicin-Antikörper wurden 40 Stunden nach Ingestion intravenös verabreicht. Der Blutdruck begann 30 Minuten nach Infusionsbeginn zu steigen. Während der Erhaltungsinfusion über 6 Stunden und unter fortlaufender parenteraler Volumensubstitution stieg die Urinausscheidung an (BAUD, SABOURAUD et al. 1995).

Colchicin-Antikörper in Form von Fab wurden aus dem Serum von Ziegen gewonnen, die mit einem Konjugat aus Colchicin und Serum-Albumin immunisiert wurden. Diese Antikörper binden an Colchicin und stellen die Tubulinaktivität wieder her. Die

Produktion dieser Antikörper hat sich jedoch finanziell als nicht rentabel erwiesen. Stünden Colchicin-Antikörper den lokalen Gesundheitssystemen zu einem vertretbaren Preis zur Verfügung, würde das einen erheblichen Unterschied bei der Behandlung von Colchicinvergiftungen bedeuten (EDDLESTON and PERSSON 2003).

3.9 Verwechslungsproblematik

Die Verwechslung der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) mit Bärlauch (*Allium ursinum*) ist die häufigste akzidentelle Vergiftungsursache mit Colchicin in Europa. Zum einen gibt es eine entfernte Ähnlichkeit zwischen den Pflanzen, zum anderen wachsen sie oft an denselben Standorten.

Die Herbstzeitlose, die zur Familie der Zeitlosengewächse (*Colchicaceae*) gehört, ist eine ausdauernd krautige Pflanze – eine Pflanze, die mehrere Jahre alt wird, im allgemeinen jährlich blüht und fruchtet, ohne sekundäres Dickenwachstum und die somit nicht verholzt - die Wuchshöhen von 8 bis 30 cm erreicht. Sie wächst vor allem auf feuchten, nährstoffreichen Wiesen und an Böschungen, hier bevorzugt an sonnigen oder halbschattigen Standorten, an denen es relativ warm ist und die nicht ungeschützt dem Wind ausgesetzt sind. Diese Art tritt an manchen Standorten massenhaft auf. Es handelt sich um einen Geophyten, das heisst, dass die Teile der Pflanze, die ungünstige Jahreszeiten überdauern, unterirdisch liegen. Während des Winters wird die ursprüngliche Sprossknolle abgebaut und darüber eine neue angelegt. Gleichzeitig wächst der Seitenspross zu einer neuen Knolle heran. Im Sommer bildet die Herbstzeitlose eine braunschuppige Sprossknolle mit einem Durchmesser von 2,5 bis 5 cm und einer Länge bis zu 7 cm. Die in einer grundständigen Rosette stehenden, schmalen, länglich-lanzettlichen Laubblätter erscheinen zusammen mit dem Fruchtstand im Frühjahr und sind bis 40 cm lang. Es werden ein bis drei Blüten pro Pflanze gebildet. Die zwittrigen, radiärsymmetrischen Blüten sind dreizählig. Die sechs gleichgestaltigen, meist blassrosa bis violett, selten weiß gefärbten Blütenhüllblätter sind zu einer langen Röhre verwachsen. Es sind sechs Staubblätter vorhanden. Der aus drei Fruchtblättern verwachsene Fruchtknoten befindet sich tief in der Erde. Die drei Griffel sind bis zum Grund frei. Die

Bestäubung erfolgt durch Insekten (Entomophilie), z. B. durch Bienen und Fliegen; diese Art ist selbstfertil. Die Blütezeit reicht von September bis Oktober, selten auch im Frühjahr. Die länglich-eiförmige, braune Kapsel Frucht wird erst zur Reifezeit im Frühsommer (Mai bis Juni) mit den Blättern über die Erde geschoben; bei Reife ist die Kapsel Frucht blasig aufgeschwollen. Die kleinen, schwarzbraunen Samen besitzen ein weißes, klebriges Anhängsel, das die Verbreitung durch Ameisen (Myrmekochorie) sichert; auch Windausbreitung ist möglich. Alle Pflanzenbestandteile sind geruchlos (ELLENBERG 1996).

Die Herbstzeitlose stammt ursprünglich aus Westasien und Teilen des östlichen Mittelmeerraumes, findet sich heute aber verbreitet auch in Süd-, Mittel- und Westeuropa; im Norden ist sie selten oder fehlt. Das Hauptverbreitungsgebiet reicht von Südengland und der Iberischen Halbinsel bis nach Russland.

Bärlauch ist eine Pflanzenart aus der Gattung *Allium* und somit verwandt mit Schnittlauch, Zwiebel und Knoblauch. Er ist ebenfalls eine ausdauernd krautige Pflanze, die häufig in der Nähe von Herbstzeitlose-Pflanzen wächst und eine Wuchshöhe von etwa 20 bis 50 Zentimeter erreichen kann. Die Pflanze hat grundständige, langgestielte Laubblätter mit ei-lanzettförmigen Blattspreiten, die jeweils zwei bis fünf Zentimeter breit sind. Ihr Geruch ähnelt dem des Knoblauchs, ist aber weniger stark ausgeprägt. Bärlauch bildet einen doldigen Blütenstand aus fünf bis zwanzig Blüten. Er blüht mit weißen, sternförmigen, dreizähligen Blüten mit je sechs gleichgestalteten Blütenhüllblättern (Tepalen). Seine Blätter erscheinen ab Februar-März, er blüht von April bis Juni und mit der Blüte endet die Erntezeit. Der Bärlauch ist eine altbekannte Gemüse-, Gewürz- und Heilpflanze, die seit einigen Jahren eine Renaissance erlebt. Die Pflanze ist zwar komplett essbar, genutzt werden aber vorwiegend die Blätter, frisch als Gewürz oder Gemüse in der Frühjahrsküche (ELLENBERG 1996).

Tabelle 2: Wichtige Unterscheidungsmerkmale zwischen Herbstzeitlose und Bärlauch

Merkmal	Herbstzeitlose (<i>C. autumnale</i>)	Bärlauch (<i>A. ursinum</i>)
Geruch	Geruchlos	Knoblauch
Blattform	Länglich-lanzettlich	Elliptisch-lanzettlich
Stiel	Kein Stiel	Gestielt
Blattscheide	Weißlich	Keine Blattscheide
Blütezeit	Herbst	Frühling-Sommer



Abbildung 2: Bärlauch (links), Herbstzeitlose (rechts)



Abbildung 3: Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) (THOMÉ 1885)



Abbildung 4: Bärlauch (*Allium ursinum*) (THOMÉ 1885)

4 BEDEUTENDE KASUISTIK AUS DER LITERATUR

4.1 Troponin zur Prädiktion eines Herz-Kreislaufversagens bei akuter Colchicin-Intoxikation

C. van Heyningen, I. D. Watson 2005. Case report: Troponin for prediction of cardiovascular collapse in acute colchicine overdose

Emergency medicine, 22: 599-600

Eine 21-jährige Frau kam nach Ingestion von 25 mg Colchicin und Alkohol in die Notaufnahme. Sie war adipös (BMI 32), die berechnete Colchicin-Dosis betrug 0,25 mg/kg. Initial war die Patientin wach und orientiert und wurde zunächst mit Aktivkohle behandelt. Am 2. Tag kam es zu Pyrexie, Nausea und Erbrechen. In der laborchemischen Untersuchung zeigte sich eine Leukozytose und eine beginnende renale Insuffizienz, gleichzeitig entwickelte die Patientin Dyspnoe und profuse Durchfälle, welche mit Volumensubstitution behandelt wurden. Im EKG 32 Stunden nach Überdosierung zeigten sich prolongierte ST-Segmente in den Ableitungen I, II, aVR und V4 bis V6 mit ST-Senkung in V4. Am 3. Tag erlitt die Patientin einen Herz-Kreislaufstillstand und wurde erfolgreich reanimiert. Es wurde eine Hämodialyse durchgeführt, obwohl es keine Evidenz für eine Beschleunigung der Giftelimination gibt. Colchicin konnte in den Serumproben (nach Herzstillstand) nicht nachgewiesen werden. Am 4. Tag zeigte sich eine schlechte linksventrikuläre Funktion in der Herzechographie. Es kam zu einem purpurfarbenen Ausschlag, konjunktivalen Blutungen und kardiogenem Schock mit Bradykardie und Asystolie 84 Stunden nach stationärer Aufnahme (relevante Laborbefunde der ersten 50 Stunden nach stationärer Aufnahme sind in Tabelle 3 zusammengefasst). Troponin I (Tn I) wurde mit Immunassay (Immulate 2000 analyser, reference range < 1,0 µg/l) bestimmt.

In der Autopsie wurde ein Multiorganversagen als Todesursache festgestellt. Die Lunge zeigte multiple bilaterale bronchopneumonische Infiltrate und diffuse Alveolarschädigung. In beiden Nieren zeigte sich eine akute tubuläre Nekrose, jedoch ohne Hämosiderineinlagerungen, weshalb eine Rhabdomyolyse als Ursache für die Tubulärschädigung ausgeschlossen werden kann. Es zeigte sich eine Stauung der Lebersinusoide und eine makrovesikuläre Fettveränderung der Hepatozyten. Zudem

lag eine geringgradige Koronar-Arteriosklerose vor. Eine Thrombose der Koronararterien lag nicht vor. Vereinbar mit einer Ischämie wurden im Myokard nekrotische, verblasste Kontraktionsbänder und kernlose Myozyten gefunden.

Tabelle 3: Pathologische laborchemische Befunde

Parameter	6 Stunden	24 Stunden	37 Stunden	50 Stunden	Einheit	Normwert
Kreatinin	0,82	n.b.	1,83	2,54	mg/dl	0,7-1,3
CK	n.b.	502	1154	55090	U/l	<174
GOT	48	221	384	432	U/l	10-50
Troponin I	<0,2	1,7	3,9	5,9	µg/l	<1,0

(n.b.: nicht bestimmt)

4.2 Letale Intoxikation mit *Colchicum autumnale*

*M. Brvar et al. 2004. Case report: fatal poisoning with Colchicum autumnale
Critical Care, 8:1 (56-59)*

Ein 76-jähriger Patient verzehrte 2 Pflanzen, die er für Bärlauch (*Allium ursinum*) hielt, im Glauben, dass Bärlauch für seine alkoholische Leberkrankheit gesund sei. Vorbekannt waren eine chronische Niereninsuffizienz und eine arterielle Hypertonie, die mit Verapamil und Trandalopril behandelt wurden. 2 Stunden nach Ingestion verspürte der Patient Übelkeit. 4-5 Stunden nach Ingestion kam es zum wiederholtem Erbrechen und wässrigen Diarrhoen. 12 Stunden später stellte sich der Patient selbst in der Notaufnahme vor. Er brachte eine Pflanze mit, die er noch nicht gegessen hatte. Die Pflanze wurde durch den Toxikologen als Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) identifiziert. Zunächst erfolgten eine Magenspülung und die orale Gabe von 30 g Aktivkohle. Es folgte die Verlegung auf die Intensivstation. Dort klagte der Patient über Diarrhoe und Abdominalschmerzen. Seine Vitalzeichen waren wie folgt: GCS 15 Punkte, Temperatur 37,1 °C, AF 22/min, HF 122/min und RR 125/80 mmHg. Es zeigten sich klinische Zeichen einer Dehydratation, palpatorisch war das Abdomen weich. Die weitere körperliche Untersuchung war unauffällig, die laborchemischen Befunde sind in Tabelle 3 dargestellt.

Im EKG zeigte sich eine Sinustachykardie, die Röntgen-Thorax-Aufnahme war unauffällig. In der Oberbauchsonographie wurde eine Steatosis hepatis festgestellt. Am 1. Tag hatte der Patient nur gastrointestinale Symptome und wurde mit parenteraler Volumensubstitution (3000 ml Kochsalz-Lösung 0,9%) und oraler Gabe von Aktivkohle behandelt. Zusätzlich wurden 200 ml Natrium-Bicarbonat zur Behandlung einer metabolischen Azidose intravenös verabreicht.

Am 2. Tag wurde der Patient zunehmend somnolent und entwickelte eine respiratorische Insuffizienz, die eine Intubation und Ventilation erforderlich machte. In der Echokardiographie zeigte sich eine Herzdilatation mit einer EF < 30%. Im EKG wurden diffuse ST-Strecken-Abnormalitäten beobachtet, gleichzeitig war der Troponin I-Wert als Zeichen einer Myokardnekrose erhöht (Tabelle 4).

Am 3. Tag entwickelte der Patient hohes Fieber und wurde trotz Volumen- und Noradrenalingabe zunehmend hypoton und anurisch. Darmperistaltik war nicht feststellbar, in der Abdomenübersichts-Aufnahme zeigten sich dilatierte

Darmschlingen. Es wurde eine antibiotische Therapie mit Cefuroxim begonnen. Die Blutkulturen waren weiterhin negativ. Die Laboruntersuchungen (Myoglobin) wiesen auf Rhabdomyolyse und Koagulopathie auf und eine Verschlechterung der metabolischen Azidose, der Nieren- und Leberfunktion (Tabelle 4). Bei profuser Epistaxis wurden FFP und Thrombozytenkonzentrate gegeben. Am Ende des 3. Tages kam es zur Asystolie mit Herzstillstand; die kardiopulmonale Reanimation blieb erfolglos. Bei der toxikologischen Analytik von Mageninhalt (Gastrolavage), Urin und Serum konnte Colchicin nachgewiesen werden. Die Autopsie ergab eine Herzdilatation mit einem transversalen Durchmesser des linken Ventrikels von ca. 65 mm (physiologisch 56 mm), ein Lungenödem, eine bilaterale Bronchopneumonie, Nieren- und Lebernekrose, hypozelluläres Knochenmark mit Dyserythropoiesis, Dysmyeloiesis und eine Dysmegakaryopoiesis.

In diesem Fall kann über die eingenommene Menge an Colchicin nur spekuliert werden. Die mitgebrachte Pflanze wog ca. 5 g. Der Colchicingehalt der Herbstzeitlose liegt bei 0,1-0,6%. Die Gesamtmenge an Colchicin, die der Patient eingenommen hat, kann man folgendermassen berechnen: 2 Pflanzen x 5 g x 0,1-0,6% / 73 kg (Körpergewicht). Daraus ergibt sich eine geschätzte Colchicindosis von 0,14 mg/kg (10 mg) bis 0,82 mg/kg (60 mg). Am 2. und 3. Tag lag der Colchicin-Spiegel beim 3- bis 6-fachen des oberen therapeutischen Bereichs.

Man geht davon aus, dass bei Dosen < 0,5 mg/kg vorwiegend gastrointestinale Symptome auftreten, bei Dosen > 0,8 mg/kg ist der Verlauf fast immer letal. Dementsprechend konnte man im vorliegenden Fall jegliche Symptomatik von milden gastrointestinalen Beschwerden bis zum Multiorganversagen mit Todesfolge erwarten.

In diesem Fall scheint die Giftentfernung in Form der Magenspülung und der Kohlegabe eine weitere Resorption nicht verhindert zu haben. Möglicherweise ist diese Art der Giftentfernung nicht wirksam.

Tabelle 4: pathologische laborchemische Befunde

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Einheit	Normwert
Leukozyten	18,5	15,5	6,9	G/l	4,0-9,0
Erythrozyten	4,9	4,8	3,3	T/l	4,5-6,0
Thrombozyten	150	115	51	G/l	130-450
Kreatinin	195	367	524	mg/dl	0,7-1,3
GOT (AST)	0,6	3,7	14,5	U/l	10-50
GPT (ALT)	0,4	0,6	2,4	U/l	10-50
LDH	20,9	40,4	92,3	U/l	<244
INR	1,5	1,6	1,9		1,2
Lipase	7,1	11,9	5,6	U/l	13-60
Myoglobin	304	755	3696	µg/l	0-90
CK	3,5	8,6	19,0	U/l	<174
Troponin I	<0,01	0,10	0,37	µg/l	< 1,0
pH	7,38	7,24	7,26		7,38-7,44
Lactat	7,9	8,0	9,7	mmol/l	<2,4
D-Dimer	n.b.	n.b.	3290	µg/l FEU	< 500
Colchicin (S)	n.b.	9	14	µg/l	
Colchicin (U)	n.b.	6	n.b.	µg/l	

(n.b.: nicht bestimmt)

4.3 Letale Colchicin-Intoxikation bei akzidenteller Ingestion von Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) mit histopathologischen Untersuchungen

*M. Klintschar et al. 1999. Colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*): pathological and medicolegal aspects
Forensic Science International, 106 (191-200)*

Eine 53-jährige Frau sammelte bei einer Wanderung in den österreichischen Alpen Pflanzenblätter, die sie für Bärlauch (*Allium ursinum*) hielt. Bei der Zubereitung eines Omeletts für ihren 44-jährigen Partner und ihren 16-jährigen Sohn verwendete sie eine unbekannte Menge der Blätter zum Würzen. In Wirklichkeit handelte es sich um die Blätter einer Herbstzeitlose. Die Frau hat nicht von dem Gericht gegessen und daher auch kein Gift eingenommen. Sowohl ihr Partner als auch ihr Sohn haben trotz des bitteren Geschmacks das Gericht verzehrt, wobei der Partner deutlich mehr zu sich genommen hat. Ca. 3 Stunden nach der Mahlzeit klagte der Partner über Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, schweren Durchfall und Schwindel. Mit einer Latenz von 5 Stunden entwickelte der Sohn eine ähnliche, jedoch deutlich mildere Symptomatik. Der Lebensgefährte kollabierte 48 Stunden nach Ingestion und starb kurz darauf nach Einlieferung ins Krankenhaus an Multiorganversagen. Der Sohn wurde auf der Intensivstation aufgenommen und wurde dort 3 Tage lang überwacht, in deren Verlauf sistierten die Symptome vollständig. Aufgrund seiner Symptomatik, seines Laborbefundes und Elektrokardiogramms bei Aufnahme wurde initial die Verdachtsdiagnose einer Digitalis-Vergiftung gestellt, verursacht durch den Verzehr der Blätter des Maiglöckchens (*Convallaria majalis*), das oft mit Bärlauch verwechselt werden soll. Das Maiglöckchen ist eine leicht giftige Pflanze, die durchaus ein Krankheitsbild wie das des Sohnes verursachen kann, allerdings kaum den Tod des Lebensgefährten. Zur Bestimmung der genauen Todesursache und Giftidentifizierung wurde 4 Tage nach dessen Tod eine Autopsie durchgeführt. Dabei wurden makroskopisch ein ausgeprägtes Hirnödem, multiple Petechien und Ekchymosen der viszeralen Pleura, des Perikards und des viszeralen Peritoneums festgestellt. In der Lunge fanden sich hämorrhagische Ödeme und eine basale Kongestion. Das Herz war moderat distendiert. Ösophagus, Magen, Dünndarm und Kolon waren

deutlich distendiert und mit einer rot-braunen Flüssigkeit gefüllt. In der Leber zeigten sich verfettende Veränderungen, vorwiegend im Zentrum der Lobuli. Die Milz war klein und verdichtet. Alle anderen Organe waren makroskopisch unauffällig.

Histopathologisch konnte eine Verfettung und Nekrose der Lobuli festgestellt werden. Die Zellkerne der Hepatozyten beinhalten verklumptes Chromatinmaterial („colchicine bodies“). Ebenfalls wurden lymphozytäre und granulozytäre Infiltrate beobachtet. In der Milz zeigten sich Risse der weißen und eine Kongestion der roten Pulpa. Das Knochenmark war hypozellulär mit ausgeprägter Depletion der erythropoietischen und granulopoietischen Zellen. In beiden Nieren zeigte sich eine akute tubulare Nekrose. Die Magen- Dünndarm- und Kolonmukosa wies eine fortgeschrittene Autolyse auf, trotzdem konnten zahlreiche Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten in der Lamina nachgewiesen werden.

Die Colchicin-Konzentrationen in Blut und Galle wurden mittels HPLC (high pressure liquid chromatography) und UV-Detektion gemessen. Im Serum von Frau und Sohn konnte kein Colchicin nachgewiesen werden, während in der Galle des verstorbenen Mannes die Colchicin-Konzentration 7,5 µg/l betrug.

4.4 Colchicin-induziertes akutes Nierenversagen und Elektrolytentgleisung bei Überdosierung

W. Huang et al. 2007. Case report: Colchicine overdose-induced acute renal failure and electrolyte imbalance
Renal Failure, 29 (367-370)

Ein 48-jähriger Patient stellte sich am 30. Juli 2005 in der Notaufnahme vor, nachdem er 3 Tage vorher mindestens 20 Colchicintabletten (> 10 mg) zur schnellen Linderung eines akuten Gichtanfalls eingenommen hatte. Er berichtete über eine seitdem bestehende Oligurie und Diarrhoe. Vorbekannt war Gicht, die weder medikamentös noch diätetisch eingestellt war. Der Patient war Nichtraucher, Alkohol konsumierte er nur gelegentlich. Bei Aufnahme wurden folgende Vitalparameter gemessen: RR 104/79, HF 112/min, AF 22/min, Körpertemperatur 36,9 °C und GCS 15 Punkte. Auskultatorisch war die Lunge unauffällig, das Abdomen weich, vom Patienten wurden lediglich Bauchkrämpfe angegeben. Durchfälle bestanden weiterhin, im EKG zeigte sich eine Sinustachykardie. Laborchemisch ergab sich eine Serum-Kreatinin- (6,1 mg/dl), Harnstoff- (41 mg/dl), GOT- (72 IU/l) und eine GPT-Erhöhung (220 IU/l). Natrium (134 mmol/l) und Kalium (3,9 mmol/l) lagen im Normbereich. Es zeigten sich eine Hypokalziämie (7,2 mg/dl) (Norm Kalzium ges. 9,2-10,5 mg/dl) und eine Hypophosphatämie (1,5 mg/dl) (Norm Phosphat 2,6-4,5 mg/dl). Der Serum-Myoglobin-Wert (3194,1 µg/l) war erhöht (Norm < 55 µg/l).

Aufgrund des Nierenversagens und des hohen Myoglobin-Wertes wurde der Patient initial mit Alkalisierung und Volumengabe behandelt. Laut Nierenultraschall war die rechte Niere 14 cm lang mit irregulärer Oberfläche bei fehlender linker Niere. In der Abdomen-Sonographie waren die Leber und Milz normal groß, ohne Hinweis auf Aszites oder eine Raumforderung.

Der Serum-Kreatinin- und Harnstoff-Wert normalisierte sich am 6. Tag. Bei zunehmender Hypokaliämie war eine Substitution mit Kalium-Chlorid-Lösung notwendig. Eine Hypomagnesämie (0,6 mmol/l) normalisierte sich nach Magnesium-Sulfat-Gabe. Kalzium und Phosphat erreichten am 5. Tag den niedrigsten Wert. Am 4. und 5. Tag wurde dem Patienten eine Kalium-Phosphat-Lösung (0,16 mmol/kg in 500 ml 0,45%iger Kochsalz-Lösung, 3 mal täglich über 6 Stunden) intravenös infundiert. Später wurde Phosphat in Form einer Phosphat-Lösung p.o. und Kalzium mit

Kalzium-Chlorid i.v. (1 g in 100 ml 0,45%iger Kochsalz-Lösung) substituiert. Ab dem 5. Tag stiegen die Phosphat- und Kalzium-Werte stetig an und blieben im Normbereich. Am 3. und 4. Tag wurde eine zunehmende Glukosurie (0,3 g/dl) beobachtet. Am 9. Tag konnte der Patient bei normaler Nierenfunktion und nach Ausgleich der Elektrolyte beschwerdefrei entlassen werden.

4.5 Therapie schwerer Colchicin-Intoxikation mit Colchicin-Antikörper in Form vom Fab

F. Baud et al. 1995. Brief report: Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments

The New England Journal of Medicine, 332: 10 (642-645)

Eine 25-jährige Patientin alarmierte den Rettungsdienst und berichtete über starke Schmerzen am ganzen Körper und gastrointestinale Beschwerden. Vor 24 Stunden hatte sie 60 Tabletten Colchimax (Houdé, Puteaux, Frankreich) in suizidaler Absicht eingenommen. Die Tabletten enthielten insgesamt 60 mg Colchicin (0,96 mg/kg Körpergewicht), 900 mg Phenobarbital und 750 mg Opiumextrakt. Vor Ort zeigte sich eine Tachykardie (110/min), der Blutdruck war nicht messbar. Es wurden 500 ml einer kolloidalen Infusions-Lösung und Dobutamin (10 µg/kg/min) intravenös infundiert.

Als die Patientin in der Klinik aufgenommen wurde, 27 Stunden nach Tabletteningestion, betrug der systolische Blutdruck 90 mmHg, die Herzfrequenz 115/min. Laborchemisch lagen folgende Werte vor: Serum Kreatinin (1,5 mg/dl), Quick-Wert (26 %), Leukozyten (69.300 pro mm³) und Thrombozyten (268.000 pro mm³). Arterielle Blutgase unter inhalativer Sauerstoffgabe von 3 l/min waren wie folgt: pH 7,38, pCO₂ 28,4 mmHg und pO₂ 85,5 mmHg. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt, anschliessend wurde Aktivkohle oral verabreicht.

36 Stunden nach der Medikamentenüberdosis wurde die Patientin auf die Intensivstation verlegt. Unter Dobutamin-Gabe betrug der Blutdruck 110/80 mmHg, die Herzfrequenz 110/min und die Atemfrequenz 60/min. Innerhalb der nächsten 3 Stunden stieg die Körpertemperatur von 37,8 auf 38,8 °C an. Der Quick-Wert betrug 14%, im Röntgen-Thorax zeigte sich ein pulmonales Ödem. Der Phenobarbitalspiegel im Serum betrug 60 µmol/l (13,9 mg/l), im Urin wurden Opiate nachgewiesen.

Trotz Dobutamin-Gabe verschlechterte sich die hämodynamische Situation der Patientin im Laufe der nächsten Stunden. 3 Stunden nach Verlegung wurde eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt, bis zu diesem Zeitpunkt waren der Patientin 4400 ml einer kristalloiden und 1100 ml einer kolloidalen Lösung infundiert worden. Der systolische Druck sank auf 65 mmHg, obwohl die Dobutamin-Dosis zunächst auf 16 und dann auf 24 µg/kg/min gesteigert wurde. Da die Patientin extrem agitiert war,

konnten keine weiteren hämodynamischen Untersuchungen durchgeführt werden. In den ersten 4 Stunden auf der Intensivstation schied die Patientin 20 ml Urin aus. Angesichts der Zustandsverschlechterung wurden 40 Stunden nach Ingestion Colchicin-Antikörper in Form von Fab intravenös verabreicht.

30 Minuten nach Fab-Infusionsbeginn stieg der systolische Druck auf 82 mmHg an. Während der Fab-Erhaltungsinfusion über 6 Stunden wurde trotz Anzeichen eines Lungenödems eine parenterale Volumensubstitution mit 1150 ml kolloidaler und 1600 ml kristalloider Lösung durchgeführt. Nach Beendigung der Fab-Erhaltungsinfusion war die Patientin normotherm (37,1 °C). Es zeigte sich eine Spontandiurese ohne Diuretika-Gabe, mit einer Urinausscheidungsmenge von 112 ml/h in den ersten 24 Stunden. Die Agitiertheit sistierte vollständig.

Obwohl Norepinephrin infolge einer Vasodilatation vorübergehend gegeben wurde, konnten 27 Stunden nach Beendigung der Fab-Erhaltungsinfusion alle Katecholamine bis auf niedrigdosiertes Dopamin abgesetzt werden. 44 Stunden nach Beendigung der Fab-Erhaltungsinfusion wurde eine Diuretika-Therapie mit Furosemid begonnen; 3 Tage nach Infusionsende war das Lungenödem rückläufig.

Ein Methicillin sensibler *Staphylococcus aureus* wurde 14 Stunden nach Infusionsende in den Blutkulturen nachgewiesen und komplikationslos antibiotisch behandelt.

Ab dem 4. Tag zeigte sich laborchemisch eine Knochenmarksdepression, dabei betrug die Leukozyten-Zahl 1100 pro mm³. Der Quick-Wert stieg zunehmend an. Ab der 2. Woche wurden eine Polyneuropathie der unteren Extremitäten und eine Alopezie beobachtet, beide sistierten im Verlauf vollständig. Die Patientin wurde am 10. Tag aus der Intensivstation und am 25. Tag aus der Klinik entlassen. In der Verlaufskontrolle 9 Monate später wurden keine Spätfolgen festgestellt.

5 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

5.1 Patienten und Methoden

Für die Untersuchung wurde retrospektiv ein Studienkollektiv von 21 Colchicin-Intoxikationen gesammelt, die im Zeitraum zwischen April 1998 und Mai 2011 in der Abteilung für Toxikologie der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar ambulant oder stationär behandelt bzw. untersucht wurden.

Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie folgende Bedingung erfüllten:

1. Ingestion von Herbstzeitlose-Blättern (*Colchicum autumnale*) oder Colchicin in Medikamentenform und mindestens ein gastrointestinales Symptom (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und/oder Abdominalschmerz)

33,3% der Patienten waren Männer, 66,6% Frauen. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 40,1 Jahre (21-72 Jahre). In 9,5% der Fälle erfolgte die ambulante Behandlung, in 90,4% der Fälle (n = 19) die stationäre Aufnahme. Von den stationären Fällen benötigten 7 Patienten intensivmedizinische Behandlungsmaßnahmen.

Die Symptome der Intoxikation wurden nach dem Poisoning Severity Score eingeteilt (1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = fatal).

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Patienten

	Colchicinintoxikation
Anzahl der Patienten	21
Alter (Jahre)	40,1 (21-72)
Geschlecht	
Männer	7 (33,3%)
Frauen	14 (66,6%)
Stationäre Fälle	19 (90,4%)
Intensivstation	7 (36,8%)
Ambulante Fälle	2 (9,6%)

Die Daten werden als Median oder Anzahl angegeben. Im Klammern stehen der Interquartilenbereich oder die Prozentangabe.

5.2 Statistische Methoden

Zur rechnergestützten statistischen Datenauswertung wurden die Programme Microsoft® Excel (Version X für Mac®) und SPSS (Version 17.0) verwendet. Kontinuierliche Variablen sind mit dem Mittelwert und der Standardabweichung (SD), beziehungsweise durch den Median mit der 25% und 75% Perzentile angegeben.

Zum Vergleich zwischen in nominalen Klassen aufgeteilten Merkmalen und zur Berechnung der statistischen Grenzwerte wird der Chiquadrattest χ^2 benutzt.

Die Signifikanzniveaus werden mit nicht-parametrischen Tests berechnet. Für alle Analysen wird ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Ätiologie

80% der Fälle (n = 17) waren akzidentelle Vergiftungen. Hierbei wurden immer Bärlauch- mit Herbstzeitloseblätter verwechselt. Diese wurden in den Monaten April bis Juni gesammelt und als Salat, Suppe oder Pesto zubereitet. Bei 20% der Fälle (n = 4) war der Intoxikationsgrund suizidal oder parasuizidal. Davon nahm nur ein Patient, der wegen Gicht mit Colchicum-Dispert® vorbehandelt war, das Colchicin in Medikamentenform ein.

5.3.2 Symptomatik

Die Schwere der Vergiftung wurde nach dem Poisoning Severity Score (1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = fatal) eingeteilt. In 66% der Fälle (n = 14) zeigten sich leichte Intoxikationssymptome (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen), bei 10% (n = 2) der Patienten zeigte sich eine mittelschwere Symptomatik, in 14% der Fälle (n = 3) wurden schwere Symptome (Panzytopenie, Nieren- oder Leberinsuffizienz, infektiöse Komplikationen, Kreislaufinsuffizienz und Multiorganversagen) beobachtet. 10% der Intoxikationen (n = 2) endeten letal. (Abbildung 5).

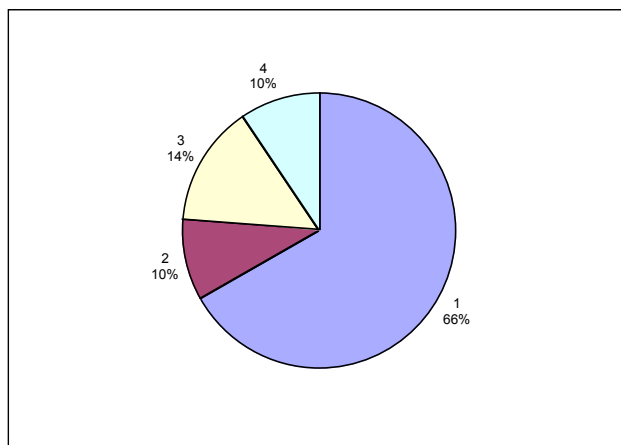


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung nach Schwere der Vergiftung (1 = leicht, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = fatal)

Die ersten Vergiftungssymptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Abdominalschmerzen manifestierten sich innerhalb der ersten 2 bis 16 Stunden (Mittelwert 7,5 Stunden). In der Mehrzahl der Fälle traten mehrere Symptome gleichzeitig auf. Die meisten Patienten stellten sich in diesem Zeitraum in der Klinik vor. In 62% der Fälle wurde vor der stationären Aufnahme der Giftnotruf München konsultiert.

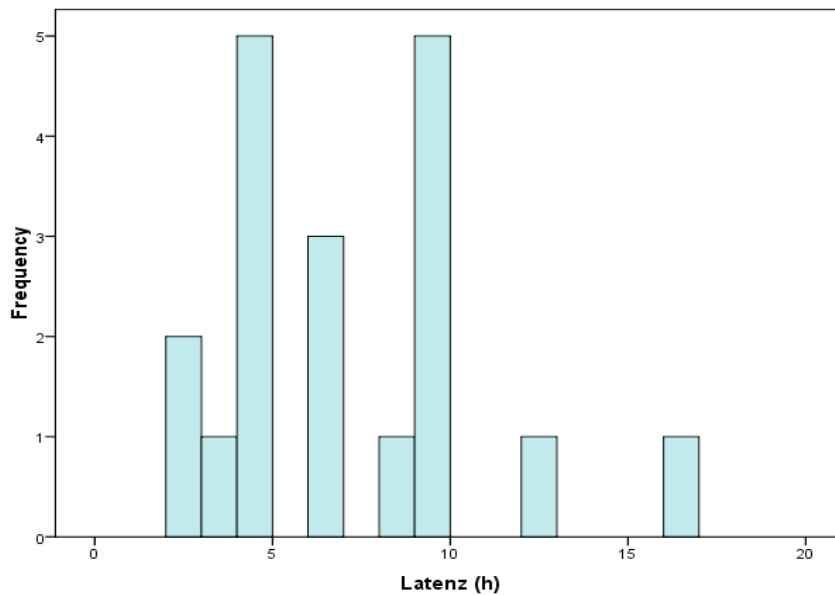


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung nach Symptomlatenz

5.3.3 Laborchemische Befunde

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wurden am häufigsten eine Transaminasen-Erhöhung ($n = 14$) und eine Leukozytose ($n = 13$) beobachtet. Eine Hypokalziämie kam in 57% ($n = 12$) und eine Hypophosphatämie in 33% ($n = 7$) der Fälle vor. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Hypokalziämie und Hypophosphatämie ($p = 0,026$). Eine Thrombozytopenie kam in 33% ($n = 7$) der Fälle vor.

5.3.4 Klinischer Verlauf

In 33% der Fälle (n = 7) entwickelten die Patienten ein Multiorganversagen (MOV). Dies äußerte sich entweder in Form einer respiratorischen Insuffizienz, Nieren-, Herz-, Leberinsuffizienz oder Koma. 2 Patienten dieser Gruppe starben innerhalb von 24 bis 64 Stunden infolge eines Herz- und Kreislaufversagens bei protrahiertem Schock, in einem Fall betrug die Serum-Colchicinkonzentration 18 µg/l (toxischer Bereich).

Bei den Patienten mit Multiorganversagen wurden folgende pathologische laborchemische Befunde beobachtet: Transaminasen-Erhöhung (n = 7), Thrombozytopenie (n = 7), Leukozytose (n = 7), Hypokalziämie (n = 6), Hypophosphatämie (n = 7), Panzytopenie (n = 6), CRP-Erhöhung (n = 6), CK-Erhöhung (n = 6) und Troponin T-Erhöhung (n = 4).

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Hypokalziämie und der Entwicklung eines Multiorganversagens (p = 0,025).

Bei 66% der Fälle (n = 14) war der klinische Verlauf komplikationslos. Hierbei handelte es sich um leichte Intoxikationen, die vorwiegend eine parenterale Volumen- und Elektrolytsubstitution benötigten und nach ca. 24 Stunden symptomfrei wieder nach Hause entlassen wurden.

Für die gesamte Studiengruppe (n = 21) betrug die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer 4,2 Tage (1-23 Tage).

6 EIGENE FALLBERICHTE

6.1 Leichte Vergiftungen

Insgesamt wurden 14 Patienten mit einer leichten Vergiftung ambulant oder stationär behandelt. Sie stellten sich in unserer Klinik mit leichter gastrointestinaler Symptomatik (Koliken, Nausea, Erbrechen und Diarrhoe) vor. In manchen Fällen waren die Beschwerden zum Zeitpunkt der Vorstellung spontan sistiert. Anamnestisch hatten alle Patienten Bärlauchgerichte zu sich genommen, die akzidentell geringe Mengen an Herbstzeitlose-Blättern enthielten. Die eingenommene Colchicin-Menge konnte in keinem Fall genau festgestellt werden. Nur in 6 Fällen wurde Colchicin im Urin qualitativ nachgewiesen.

Alle Patienten waren kardiopulmonal stabil, die am häufigsten angegebenen Beschwerden waren Nausea und Bauchschmerzen. Einige Patienten waren stark verängstigt, laborchemische Untersuchungen waren unauffällig. In den meisten Fällen erfolgte eine stationäre Aufnahme zur Überwachung für mindestens 24 Stunden. Bei Entlassung wurden die Patienten angewiesen, sich bei erneuter Symptomatik beim Hausarzt oder in unserer Klinik vorzustellen.

6.2 Mittelschwere Vergiftungen

6.2.1 Fall 1: Akute mittelschwere Colchicin-Intoxikation (2004)

Die 67-jährige Patientin wurde gemeinsam mit ihrem Ehemann (siehe 5.3.1) 5 Tage nach akzidenteller Ingestion von Herbstzeitlose-Blätter in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) stationär aufgenommen. Bei der Patientin traten wenige Stunden nach der Mahlzeit heftige gastroenteritische Beschwerden auf, die vom Hausarzt mit Infusionen behandelt wurden. Wie bei ihrem Ehemann kam es einige Tage später zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes, vor allem einer Muskelschwäche am ganzen Körper. Die Patientin wurde daraufhin im Kreiskrankenhaus (Donau-Ries-Klinik, Donauwörth) intensivstationär aufgenommen. Laborchemisch fielen dort eine Thrombozytopenie 15 G/l, Leukopenie 1,2 G/l, Hypophosphatämie 1,6 mg/dl, Hyponatriämie 131,9 mmol/l und Hypokaliämie 3,3 mmol/l auf. Bei dringendem Verdacht auf Colchicin-Intoxikation erfolgte am selben Tag die Verlegung der Patientin in die Toxikologische Abteilung des Klinikums rechts der Isar.

Bei Aufnahme war die Patientin wach, zeitlich, örtlich und situativ orientiert. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: RR 156/84, HF 70/min, SpO₂ 95%, kein Fieber. Die körperliche Untersuchung, einschließlich neurologischem Status, war unauffällig. Im EKG zeigte sich ein Sinusrythmus ohne Erregungs- oder Rückbildungsstörungen. Vorbekannt waren Z.n. Appendektomie und Hüft-TEP-OP rechts bei Arthrose. Internistische oder neurologische Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Der Colchicin-Nachweis im Urin war negativ.

Der Elektrolythaushalt konnte innerhalb der ersten 48 Stunden nach entsprechender Substitution und Volumentherapie normalisiert werden. Die Thrombo- und Leukozytopenie waren ca. ab dem 8. Tag nach Ingestion der Herbstzeitlose-Blätter rückläufig.

Im weiteren Verlauf blieb die Patientin kardial und respiratorisch stabil, entwickelte jedoch eine reversible diffuse Alopezie und Sensibilitätsstörungen an beiden Beinen. Weitere neurologische Ausfälle wurden nicht beobachtet. Die Colchicin-induzierte Symptomatik bildete sich komplett zurück, sodass die Patientin nach 4 Wochen wieder nach Hause entlassen werden konnte.

6.2.2 Fall 2: Akute mittelschwere Colchicin-Intoxikation (2009)

Die 61-jährige Patientin wurde 22 Stunden nach akzidenteller Ingestion von ca. 20 Herbstzeitlose-Blätter in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) stationär aufgenommen. Sie hatte am Vortag im Nordteil des Englischen Gartens in München Blätter gesammelt, die sie für Bärlauch hielt. Gegen 13 Uhr hat sie die Blätter als Beilage zu einem Fischgericht zubereitet und gegessen. Unmittelbar bemerkte sie einen extrem bitteren Geschmack. Mit einer Latenz von 3 Stunden entwickelte sie Übelkeit und Erbrechen, sowie profuse, wässrige Durchfälle, die die ganze Nacht anhielten. Am nächsten Tag rief die Patientin selbst den Giftnotruf München an und wurde bei Verdacht auf Colchicin-Intoxikation zur sofortigen Vorstellung in unsere Abteilung gebeten.

Bei Aufnahme befand sich die Patientin in reduziertem Allgemeinzustand, war wach, orientiert und sehr ängstlich. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: Blutdruck RR 126/82, Herzfrequenz 81/min, Sauerstoffsättigung 97% und Temperatur 37,4 °C. Haut und Mundschleimhäute waren trocken, Herz- und Lungenauskultation unauffällig. Im EKG fiel eine diskret gesenkte ST-Strecke lateral, inferior und anterior auf. Bei der Abdomenuntersuchung zeigte sich kein Druckschmerz oder Abwehrspannung. Die Durchfälle hielten noch an, die Peristaltik war lebhaft. Bis auf gelegentliche Herz-Rhythmusstörungen sei die Patientin sonst gesund gewesen. Ein Teil der mitgebrachten Blätter, die nicht zubereitet worden waren, wurde im toxikologischen Labor als *Colchicum autumnale* identifiziert. Der Colchicin-Spiegel im Serum betrug 6 µg/l. Der qualitative Nachweis im Urin war positiv.

Laborchemisch fielen initial eine Transaminasen-Erhöhung (GOT 119 U/l), eine Hypokaliämie 3,3 mmol/l, eine Hypokalziämie 1,8 mmol/l, eine Hypophosphatämie 1,0 mg/dl, eine periphere Leukozytose 11,82 G/l und eine D-Dimer-Erhöhung 14722 µg/l (Norm < 500 µg/l) auf. Die initiale Therapie basierte auf engmaschiger Monitorüberwachung, Volumen- und Elektrolytsubstitution (Kalium, organisches Phosphat), repetitiver Aktivkohle-Gabe (4 mal 10 mg in den ersten 10 Stunden) und einer antiemetischen Behandlung (Metoclopramid, Granisetron). Ebenfalls wurden 2 mal täglich Laborkontrollen durchgeführt. Die gastrointestinale Symptomatik sistierte innerhalb der nächsten 6 Stunden. Kardiopulmonal und neurologisch blieb die Patientin stabil und ohne Beschwerden. Im Verlauf entwickelte sich eine passagere

Thrombozytopenie mit einem Nadir von 61 G/l am 4. Tag nach Ingestion. Der CRP-Wert stieg leicht an (2,9 mg/dl) ohne weiteren Entzündungszeichen oder Anhalt für eine Infektion. Nach Normalisierung des Elektrolythaushalts und Blutbildes konnte die Patientin beschwerdefrei und in gutem Allgemeinzustand am 6. Tag entlassen werden.

6.3 Schwere Vergiftungen

6.3.1 Fall 1: Akute schwere Intoxikation mit Colchicum autumnale (2004)

Der 68-jährige Patient wurde 5 Tage nach akzidenteller Ingestion einer unbekanntem Menge an Herbstzeitlose-Blätter in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) stationär aufgenommen. Er hatte mit seiner Ehefrau Bärlauch für eine Suppe gesammelt, darunter befanden sich aber auch Herbstzeitlose-Blätter. Da das Ehepaar Bärlauch als Gericht nicht kannte, ging es davon aus, dass der bittere Geschmack typisch sei, und verzehrte die gesamte Suppe. Noch am selben Tag entwickelten beide gastroenteritische Beschwerden (Durchfall und Erbrechen), die vom Hausarzt über mehrere Tage mit Infusionen behandelt wurden. Etwa 4 Tage später kam es beim Ehemann zu massiver Verschlechterung mit Muskelschmerzen, schleppender Sprache und reduziertem Allgemeinzustand. Es folgte die Einweisung in das nächste Krankenhaus (Donau-Ries-Klinik, Donauwörth). Bereits dort zeigten sich eine ausgeprägte Leuko- 1,4 G/l und Thrombozytopenie 9 G/l sowie eine Hypophosphatämie 1,8 mg/dl. Zudem waren die CK, CK-MB, LDH, GOT und GPT deutlich erhöht. Klinisch fiel eine Sinustachykardie (HF 140/min) auf, die mit Volumensubstitution und Betablocker behandelt wurde. Bei akutem Verdacht auf Colchicinvergiftung und nach Rücksprache mit der Giftnotrufzentrale in München erfolgte 5 Tage nach Ingestion die Verlegung auf die Intensivstation der Toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar.

Bei Aufnahme war der Patient wach, zeitlich, örtlich und situativ orientiert. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: RR 146/116, HF 66/min, SpO₂ 94%, kein Fieber. Die auskultatorische Lungenuntersuchung war unauffällig. Im EKG zeigte sich ein Sinusrythmus ohne Erregungs- oder Rückbildungsstörungen, internistische oder neurologische Vorerkrankungen waren nicht bekannt.

Colchicin wurde im Urin qualitativ (HPLC) nachgewiesen. Eine quantitative Analytik im Urin oder Serum erfolgte nicht.

Laborchemisch fielen eine Transaminasen-Erhöhung, Hypokalziämie 1,89 mmol/l, Hypophosphatämie 1,9 mg/dl, Thrombozytopenie 12 G/l, Leukopenie 1,23 G/l, Harnstoff-Erhöhung 24 mg/dl und CRP-Erhöhung 3,0 mg/dl auf. Eine Elektrolytensubstitutionstherapie wurde begonnen. Über die ersten zwei Tage war der Patient stabil und asymptomatisch, entwickelte jedoch plötzlich ein

Multiorganversagen mit intubationspflichtiger respiratorischer Insuffizienz und Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP 49 mg/dl, Leukozyten 41,66 G/l). Hinzu kam eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz mit Erhöhung der Retentionsparameter: Harnstoff-N 119 mg/dl, Kreatinin 4,1 mg/dl, Kalium 6,5 mmol/l, Phosphat 5,8 mg/dl. Der Patient blieb über 4 Wochen dialysepflichtig.

Im Rahmen des Intensivaufenthalts zeigten sich außerdem eine ausgeprägte Polyneuropathie, welche die Weaningphase verlängerte, und eine generalisierte Alopezie. Später trat eine Schluckstörung auf, die zu rezidivierenden Aspirationspneumonien führte. Deshalb wurde eine Ernährungssonde (PEG-Sonde) gelegt.

Kardiologisch fiel der Patient durch tachykardes Vorhofflimmern (HF >130) auf, das mit Betablockern kaum therapierbar war. Unter Betablockertherapie kam es zu Bradykardien (HF <30/min), sodass die Indikation zur Schrittmacherimplantation gestellt wurde. Es wurde ein DDD-Schrittmacher implantiert und danach erneut mit der Betablockertherapie begonnen. Hierunter war der Patient normofrequent. Eine entsprechende Antikoagulation zunächst mit Heparin, später mit Phenprocoumon (Marcumar) wurde begonnen.

Im weiteren Verlauf normalisierten sich Leber-, Nieren- und Elektrolytwerte. Die Nierenfunktion erholte sich vollständig. Die Ernährungssonde konnte nach logopädischer Therapie und bei regredienter Dysphagie-Symptomatik entfernt werden. Der Patient wurde nach 9 Wochen in gebessertem Allgemeinzustand und kardiopulmonal stabil in eine Rehabilitationsklinik verlegt.

6.3.2 Fall 2: Akute schwere Intoxikation in suizidaler Absicht (2009)

Ein 36-jähriger Patient wurde 36 Stunden nach Einnahme von 37,5 mg Colchicum-Dispert® in suizidaler Absicht in die Abteilung für Toxikologie der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar verlegt. Vorbekannt waren Gicht und eine depressive Störung. Der Patient war kardial nicht vorerkrankt, sein Gewicht betrug 110 kg (BMI 37,6). Bereits 4 Stunden nach Ingestion zeigten sich Abdominalschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. Bei Aufnahme war der Patient hypoton (RR 100/70), tachykard (HF 130/min) und tachypnoeisch (AF 22/min). Der Patient war febril (38,7°C), wach, zeitlich, örtlich und situativ orientiert.

Laborchemisch (Tabelle 5) fielen eine Transaminasen-Erhöhung, Hypokalziämie 1,95 mmol/l, Hypophosphatämie 2,1 mg/dl, Thrombozytopenie 67 G/l, CRP-Erhöhung 10,9 mg/dl, CK- 1073 U/l und Troponin T-Erhöhung 0,65 ng/ml auf. Der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP betrug 3627 pg/ml (Norm <88). Dieser blieb für die folgenden 8 Tage über den Normbereich hinaus erhöht (Abbildung 6). Die Colchicinkonzentration im Plasma betrug 3,7 µg/l. Im EKG zeigte sich eine T-Negativierung in V2-V6, in der Echokardiographie eine Hypertrophie des linken und Dilatation des rechten Ventrikels. Der Patient war entsprechend hämodynamisch instabil und benötigte Dopamin für etwa 72 Stunden. Zusätzlich wurden zur Herzinsuffizienztherapie ACE-Hemmer und Beta-Blocker niedrigdosiert verabreicht. Bei partieller Ateminsuffizienz war eine inhalative Sauerstoffgabe (maximal 3 l/min) für 24 Stunden notwendig. Am 3. Tag kam es zu zunehmender Knochenmarksdepression mit ausgeprägter Leuko- 1,82 G/l und Thrombozytopenie 22 G/l. Daraufhin wurde ein Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) gegeben. Ab dem 5. Tag stieg die Leukozyten- und Thrombozytenzahl wieder an. Bei steigenden Infektzeichen und Fieber wurde eine kalkulierte Antibiose (Piperacillin/Tazobactam) für 3 Tage gegeben. Der Patient konnte nach insgesamt 8 Tagen stationärer Behandlung beschwerdefrei und kardiopulmonalstabil in eine psychiatrische Klinik zur Weiterbehandlung verlegt werden. Etwa ab dem 14. Tag entwickelte der Patient dort eine reversible Alopezie.

Tabelle 6: Pathologische laborchemische Befunde

Parameter	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Einheit	Normwert
Kalzium	1,95	1,71	1,76	1,92	2,13	2,24	2,22	n.b.	mmol/l	2,20-2,65
Phosphat	2,1	1,3	2,4	2,9	3,0	3,7	3,3	n.b.	mg/dl	2,5-4,5
GPT	75	56	62	61	81	87	88	98	U/l	10-50
GOT	326	248	200	133	105	n.b.	51	54	U/l	10-50
Creatinkinase	1073	852	779	744	535	296	174	106	U/l	< 174
Troponin T	0,65	0,58	0,55	0,44	0,31	0,16	0,08	0,04	ng/ml	< 0,03
NT-proBNP	3627	3579	1879	1529	1874	873	337	118	pg/ml	< 88
CRP	10,9	11,6	10,4	5,4	2,4	1,1	0,5	0,3	mg/dl	< 0,5
Leukozyten	9,43	6,24	1,82	3,24	7,89	13	14,77	14,02	G/l	4,0-9,0
Thrombozyten	67	43	22	23	30	67	114	169	G/l	150-450
Colchicin (S)	3,7	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	µg/l	

(n.b.: nicht bestimmt)

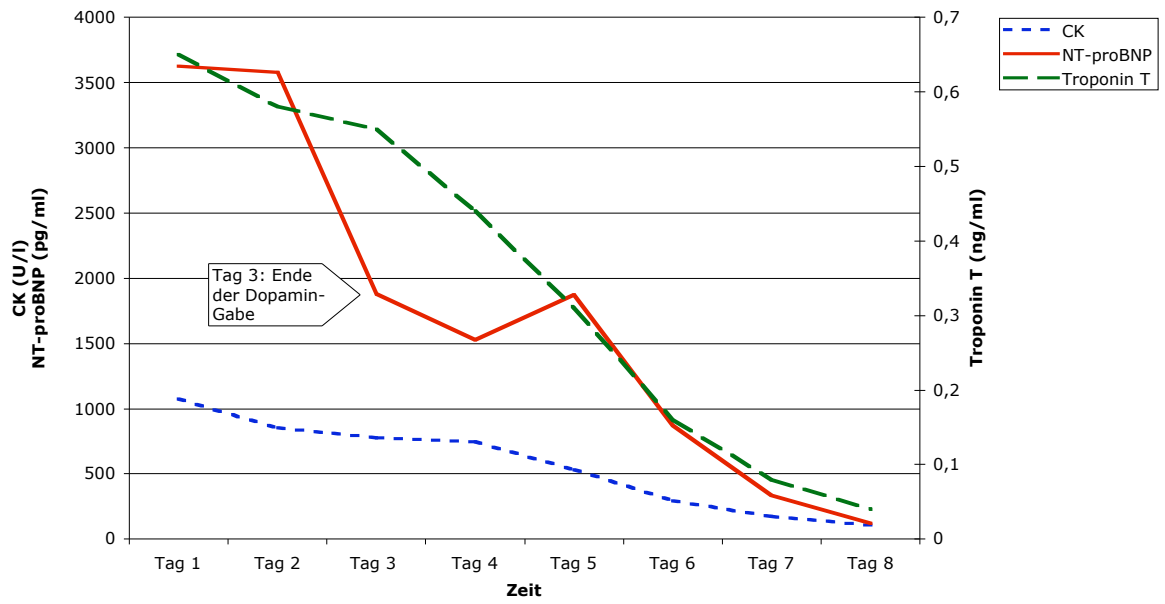


Abbildung 7: CK-, NT-proBNP- und Troponin T-Verlauf

In dem hier beschriebenen Fall wurde der Patient 36 Stunden nach Einnahme von 37,5 mg Colchicin stationär aufgenommen. Dies entspricht 0,34 mg/kg Körpergewicht. In der Literatur wird eine Dosis > 0,8 mg/kg als letal bezeichnet, bereits ab 0,5 mg/kg ist mit schweren Verläufen zu rechnen (BISMUTH 1990). Obwohl unser Patient unter diesem Wert lag, benötigte er von Beginn an intensivmedizinische Maßnahmen, ohne die die Vergiftung sehr wahrscheinlich letal verlaufen wäre. Bereits bei Aufnahme zeigten sich die typischen Vergiftungserscheinungen. Erwähnenswert ist eine Herzinsuffizienz, die möglicherweise auf die Myokardtoxizität von Colchicin zurückzuführen ist. Die NT-proBNP-Erhöhung korrelierte von Beginn an mit dieser Symptomatik (Abbildung 6). Der CK- und Troponin T-Wert war ebenfalls erhöht, dabei lag der Kreatinin-Wert im Normbereich (0,7 mg/dl). In zwei früheren Fällen von Colchicinüberdosierungen wurde Troponin I als Marker für Kardiotoxizität und für die Vorhersage eines Kreislaufschocks beschrieben (HEYNINGEN and WATSON 2005). In diesem Fall wurde erstmalig der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP in Relation zur Colchicin-induzierten Kardiotoxizität berücksichtigt.

6.3.3 Fall 3: Akute schwere Colchicin-Intoxikation (2011)

Eine 70-jährige Patientin wurde bei dringendem Verdacht auf Colchicin-Intoxikation in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) stationär aufgenommen. Sie hatte eine Bärlauch-Suppe zubereitet und gemeinsam mit ihrem Ehemann gegessen. Die Bärlauchblätter waren vor einem Jahr selbst gesammelt, zu einem Pesto zubereitet und tiefgefroren worden. Kurz nach Ingestion kam es bei beiden zu gastrointestinalen Beschwerden (Erbrechen und Diarrhoe), die im Verlauf bei dem Ehemann sistierten. Bei der Patientin hielt die gastrointestinale Symptomatik an, sodass sie sich nach 3 Tagen im auswärtigen Krankenhaus (Klinikum Memmingen) vorstellte; laborchemisch wurden dort ein akutes Nierenversagen (Kreatinin 3,41 mg/dl), eine Hypokaliämie 3,22 mmol/l, Hypokalziämie 1,61 mmol/l und Thrombozytopenie 63 G/l festgestellt. Zudem waren die GOT, GPT, CK und LDH deutlich erhöht. In der Abdomensonographie zeigten sich ein Gallenblasenhydrops mit Erweiterung der Gallenwege und erheblich dilatierte und flüssigkeitsgefüllte Dünndarmschlingen. Nach Rücksprache mit der

Giftnotrufzentrale in München erfolgte am 4. Tag nach Ingestion die Verlegung auf die Intensivstation der Toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar.

Bei Aufnahme war die Patientin wach, zeitlich, örtlich und situativ orientiert. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: RR 130/87, HF 92/min, SpO₂ 95% bei 2 l O₂/min per Nasenonde. Bis auf Zeichen einer Dehydratation war die körperliche Untersuchung unauffällig. Es wurde kein neurologisches Defizit festgestellt. Im EKG zeigte sich ein Sinusrhythmus ohne Erregungs- oder Rückbildungsstörungen, die internistische Anamnese war unauffällig, eine Vormedikation bestand nicht. Colchicin wurde in Serum quantitativ nachgewiesen. Der bei Aufnahme gemessene Spiegel betrug 4,0 µg/l .

Innerhalb der ersten Stunden klagte die Patientin zunehmend über Dyspnoe und Tachypnoe (AF 27/min). Es bestand eine respiratorische Insuffizienz (SpO₂ 84% unter 8 l O₂/min per Nasenonde), sodass umgehend eine invasive Beatmung durchgeführt wurde [Evita XL, inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) 0,7, Frequenz 19/min, positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 6 cm H₂O]. Die Thorax-Computertomographie zeigte konfluierende pneumonische Infiltrate im Bereich beider Lungenunterlappen und einen diskreten beidseitigen Pleuraerguss. Bei erhöhten Entzündungsparametern (CRP 45,2 mg/l Procalcitonin 2,1 ng/ml) wurde mit einer kalkulierten Antibiotika-Therapie (Piperacillin/Tazobactam) begonnen. Hierunter waren die Infektparameter zunächst rückläufig. Wegen steigender Infektparameter ab dem 10. Tag (Leukozyten 21,77 G/l, CRP 16,9 mg/dl, Procalcitonin 32,1 ng/ml) wurde die antiinfektive Therapie auf Tygacil und Imipenen umgestellt.

Der Herzinsuffizienzmarker NTproBNP wurde bei Aufnahme bestimmt und betrug 92193 pg/ml. Im Verlauf erreichte er ein Maximum (6. Tag nach Ingestion) von 181480 pg/ml (Norm <88 pg/ml). Der Troponin T-Wert betrug maximal 0,79 ng/ml. Zeitgleich fiel im EKG eine T-Negativierung in den Ableitungen AVL, V₂, V₄, V₅ und V₆ auf. Die Echokardiographie ergab eine normale systolische links- und rechtsventrikuläre Funktion ohne relevante valvuläre Vitien und ohne regionale

Wandbewegungsstörungen. Häodynamisch war die Patientin kurzfristig Noradrenalinpflichtig (0,1-0,4 mg/h).

Am 5. Tag nach Ingestion kam es zum Dünndarmileus. In der Abdomen-Computertomographie zeigte sich das Bild einer ausgeprägten Pneumosis intestinalis mit Lufteinschlüssen im linken Leberlappen und im Bereich der Pfortader (Abbildungen 8 - 10). Am 7. Tag wurde trotz geringer Thrombozytenzahl eine Ileostomie komplikationslos durchgeführt. Die histopathologische Untersuchung ergab eine erodierte Dünndarmmukosa mit Regeneration und ausgedehnten Zirkulationsstörungen in Mukosa und Submukosa.

Bei progredienter Erhöhung der Retentionsparameter (Kreatinin 2,7 mg/dl, Harnstoff-N 90 mg/dl) wurde am 6. Tag mit einer Hämodialyse begonnen. Bei zunehmender Knochenmarksdepression mit ausgeprägter Thrombozyto- (13 G/l) und Leukozytopenie (0,37 G/l) wurden sukzessiv über einen Zeitraum von 5 Tagen insgesamt 10 Thrombozytenkonzentrate und 2 G-CSF (Granulozytenkoloniestimulierender Faktor) gegeben. Ab dem 6. Tag stieg die Leukozyten- und Thrombozytenzahl wieder an.

Bei ausgeprägter intoxikationsinduzierter Myo- und Polyneuropathie mit Denervierungszeichen in allen vier Extremitäten erwies sich die Weaning-Phase als besonders schwierig, sodass am 21. Tag eine Tracheotomie durchgeführt wurde. Im Verlauf wurde die Patientin wach, kontaktfähig und atmete suffizient spontan über die „feuchte Nase“. Eine enterale Ernährung wurde zunehmend über eine Magensonde aufgebaut.

Im Verlauf normalisierten sich Leber-, Nieren- und Elektrolytwerte. Die Nierenfunktion erholte sich vollständig. Die Entzündungsparameter waren regredient (Leukozyten 9,41 G/l, CRP 5,8 mg/dl, Procalcitonin 5,6 ng/dl), sodass die antiinfektive Therapie beendet wurde. Bei persistierender Tetraparese wurde die Patientin in gebessertem Allgemeinzustand nach insgesamt 4 Wochen stationärer Therapie in eine neurologische Rehabilitationsklinik zur Weiterbehandlung verlegt.



Abbildung 8: Pneumatosis intestinalis



Abbildung 9: Lufteinschluss in der Mesenterialvene



Abbildung 10: Lufteinschluss in den Lebervenen

6.4 Letale Vergiftungen

6.4.1 Fall 1: Letale Colchicin-Intoxikation mit *Colchicum autumnale* (2008)

Der 48-jährige Patient wurde 21 Stunden nach akzidenteller Ingestion einer unbekanntem Menge von Herbstzeitlose-Blättern in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) verlegt. Er hatte die Blätter am Waldrand selbst gesammelt und gegessen. 2 Stunden nach der Mahlzeit begann eine schwere gastroenteritische Symptomatik mit Koliken, Diarrhoe, Nausea und Erbrechen. Der Patient stellte sich zunächst im Krankenhaus Krumbach vor. Dort wurden deutliche Zeichen einer Dehydratation festgestellt, laborchemisch fielen eine Transaminasen-Erhöhung (GPT 170 U/l, GGT 1272), eine Leukozytose (14,6 G/l) und eine LDH-Erhöhung (1048 U/l) auf. Bei dringendem Verdacht auf Colchicin-Intoxikation und nach Rücksprache mit dem Giftnotruf München erfolgte die Verlegung auf unsere Intensivstation.

Bei Aufnahme war der Patient wach, zeitlich, örtlich und situativ orientiert. Es wurden folgende Vitalparameter gemessen: HF 116/min, Blutdruck RR 134/86, SpO₂ 97%, Temperatur 37,1. Die Lungenauskultation war unauffällig, der Patient gab diffuse Abdominalschmerzen mit Abwehrspannung an. Die Peristaltikgeräusche waren spärlich, die Mundschleimhäute trocken. Vorbekannt waren ein Alkoholabusus mit Z.n. stationärer Entgiftung und Entwöhnungstherapie. Initial fielen zusätzlich zu der Transaminasenerhöhung (GPT 175 U/l, GOT 494 U/l, GGT 1069 U/l) und der peripheren Leukozytose (14,01 G/l) eine Lipase- (75 U/l) und LDH-Erhöhung (1536 U/l) auf. Der Lactat-Wert im Plasma betrug 8,5 mg/dl (Norm < 2,4). In der Abdomen-Computertomographie zeigte sich eine Wandakzentuierung in Kolonrahmen und Sigma; eine Darmischämie oder höhergradige Gefäßstenose der Mesenterialarterien liessen sich jedoch nicht nachweisen.

Im Lauf der nächsten Stunden wurde der Patient zunehmend hypoton (RR 90/60), daraufhin wurde mit rascher parenteraler Volumensubstitution und der Gabe von Noradrenalin begonnen. Etwa 10 Stunden nach Aufnahme kam es zum Herz- und Kreislaufstillstand mit folgender erfolgreicher Reanimation und Intubation. Zunächst konnte der Kreislauf mit Katecholaminen (Noradrenalin, Suprarenin und Dobutamin)

stabilisiert werden; es kam zur Verschlechterung der metabolischen Laktatazidose und zum Multiorganversagen.

Wegen zunehmender Koagulopathie (Quick-Wert 31%, aPTT 72 sec) wurden insgesamt 4000 Einheiten PPSB (Prothrombinkonzentrat), 8 Einheiten FFP (fresh frozen plasma) und 1 g Fibrinogen transfundiert.

Bei konservativ nicht mehr zu beherrschender Azidose mit Katecholaminrefrakterität wurde 22 Stunden nach Aufnahme mit einer Bedside-Hämodialyse begonnen. Der Patient war weiterhin hoch katecholaminpflichtig (Suprenin 15 mg/h) und verstarb 48 Stunden nach Colchicin-Einnahme an Kreislaufversagen mit Asystolie.

6.4.2 Fall 2: Letale Colchicin-Intoxikation mit *Colchicum autumnale* (2009)

Der 70-jährige Patient wurde 36 Stunden nach akzidenteller Ingestion einer unbekanntem Menge von Herbstzeitlose-Blättern in unsere Klinik (Toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik, Klinikum rechts der Isar) verlegt. Er hatte am Vortag gemeinsam mit seiner Ehefrau Wildpflanzen gesammelt und später als Salat zubereitet. 4 Stunden nach der Mahlzeit trat bei beiden Durchfall auf. Dieser sistierte bei der Ehefrau, beim Patienten hielt er an. Er stellte sich deshalb am selben Abend im nächsten Krankenhaus vor. Vom Patienten mitgebrachte Pflanzenblätter wurden dort als Herbstzeitlose identifiziert.

Bei Aufnahme in unserer Klinik war der Patient agitiert, jedoch zeitlich und örtlich orientiert. Es gab Anzeichen einer Dehydratation, auskultatorisch war die Lunge unauffällig, das Expirium jedoch verlängert. Der Patient war normoton (RR 122/80), febril (39,2 °C) und tachykard (HF 110/min). Im EKG zeigte sich eine Sinustachykardie ohne Erregungs- oder Rückbildungsstörungen. Vorbekannt war ein Diabetes mellitus Typ II. Der initiale Colchicin-Spiegel im Serum betrug 16 µg/l und lag somit im toxischen Bereich. Der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP wurde einmalig bestimmt und betrug 40 Stunden nach Giftaufnahme 31496 pg/ml (Norm < 88). Die laborchemischen Befunde sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Im Lauf der nächsten Stunden wurde der Patient zunehmend somnolent, verwirrt und hypoton (RR 90/60), daraufhin wurde mit rascher parenteraler Volumensubstitution und der Gabe

von Katecholaminen (Noradrenalin, Dobutamin und Suprenin) in hohen Dosen begonnen. 4 Stunden nach Aufnahme erfolgte bei Ateminsuffizienz die Intubation. Es kam zur metabolischen Lactatazidose und zum Multiorganversagen. Bei konservativ nicht mehr zu beherrschender Azidose mit Katecholaminrefrakterität wurde 17 Stunden nach Aufnahme mit einer Bedside-Hämodialyse begonnen. Dadurch konnte der Supreninbedarf von maximal 14 mg/h auf 7 mg/h reduziert werden.

Trotz Hämodialyse und Volumenentzug entwickelte der Patient ein kardiales Lungenödem und verstarb 64 Stunden nach Colchicin-Einnahme an Herz- und Kreislaufversagen mit Asystolie.

Tabelle 7: Pathologische laborchemische Befunde

Parameter	36 Stunden	40 Stunden	45 Stunden	50 Stunden	Einheit	Normwert
Natrium	134	128	134	141	mmol/l	135-145
Kalium	4,2	4	3,8	3,5	mmol/l	3,5-5
Kreatinin	1,9	2,4	3,2	3,6	mg/dl	0,7-1,3
Harnstoff-N	42	46	50	50	mg/dl	7-18
GPT	51	51	206	n.b.	U/l	10-50
GOT	317	318	522	722	U/l	10-50
Lipase	134	n.b.	n.b.	103	U/l	13-60
LDH	2328	2492	3060	2725	U/l	< 244
Kalzium	2,05	1,76	1,79	1,69	mmol/l	2,20-2,65
Phosphat	3,8	4,5	6,4	7,5	mg/dl	2,5-4,5
CK	541	642	771	663	U/l	< 174
Troponin T	0,04	0,06	0,13	0,14	ng/ml	< 0,03
NT proBNP	n.b.	31496	n.b.	n.b.	pg/ml	< 88
Laktat	5,7	7,7	10,9	15,3	mmol/l	< 2,4
CRP	25	27,5	33,6	28,4	mg/dl	< 0,5
Procalcitonin	8,4	14,2	30,6	n.b.	ng/ml	< 0,5
Quick	40	33	29	n.b.	%	70-120
D-Dimer	34066	75418	87157	n.b.	µg/l FEU	< 500
Leukozyten	11,82	8,96	9,78	8,22	G/l	4,0-9,0
Thrombozyten	167	101	58	45	G/l	150-450
Colchicin (S)	16	18	n.b.	17	µg/l	

(n.b.: nicht bestimmt)

7 DISKUSSION

7.1 Verlauf der akuten Intoxikation und Diagnostik

In der Literatur finden sich zahlreiche Fälle von Colchicinintoxikationen, viele davon mit letalem Verlauf. Der typische Verlauf einer Colchicinintoxikation kann in drei Stadien eingeteilt werden: Im 1. Stadium, den ersten 24 Stunden nach Ingestion, kommt es häufig zu gastrointestinalen Symptomen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoe und Abdominalschmerz. Das 2. Stadium, zwischen 24-72 Stunden, ist charakterisiert durch Multiorganversagen. Typisch dabei sind eine Knochenmarksdepression mit Panzytopenie, Nieren- und Leberversagen, ARDS, Polyneuropathie, Myopathie, Rhabdomyolyse, Herzrhythmusstörungen und Kreislaufversagen. Im 3. Stadium, auch als Erholungsphase bezeichnet, kommt es zum „rebound“ der Hämatopoese, der sich in einer Leukozytose nach dem 7. Tag äußert. Außerdem kann sich eine reversible Alopezie und ascendierende periphere Polyneuropathie entwickeln.

Bei Patienten mit einer Gastroenterokolitis nach dem Verzehr von Wildpflanzen, vor allem wenn in der Anamnese Bärlauch erwähnt wurde, sollte immer an eine Vergiftung mit Colchicin gedacht werden. Mitgebrachte Pflanzenbestandteile müssen identifiziert werden. Der Colchicinnachweis im Serum oder Urin kann in Zweifelsfällen von entscheidender Bedeutung sein. Im Studienkollektiv fanden sich oft Patienten bei denen zunächst aufgrund der ersten Symptome eine Gastroenteritis fehldiagnostiziert und behandelt wurde, und sich später eine mittelschwere bis schwere Symptomatik entwickelt hat. Diese wurden 1-3 Tage nach Colchicin-Ingestion und persistierender Symptomatik in unsere Klinik stationär aufgenommen.

Da bei den meisten Patienten der Studiengruppe keine quantitative Bestimmung von Colchicin im Serum oder Urin durchgeführt wurde, konnte nur in wenigen Fällen die Schwere der Intoxikation in Relation zum Colchicinspiegel gesetzt werden. Auch wenn bekannt ist, dass es keine direkte Korrelation zwischen dem klinischen Bild und dem Colchicinspiegel gibt, hätten diese Daten eine hohe Relevanz bei der statistischen Auswertung zukünftiger Fälle.

7.2 Pathologische Laborwerte als Prognoseparameter

Eine Störung des Elektrolythaushalts ist eine häufige Komplikation der akuten Colchicinintoxikation. Meistens werden eine Hyponatriämie, Hypokalziämie, Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie beobachtet. Die Hypophosphatämie ist eher auf einen gastrointestinalen als auf einen renalen Phosphatverlust zurückzuführen (HOOD 1994). Lediglich in einem Fall (6.4.2) wurde eine ausgeprägte Hyperphosphatämie beobachtet. Bei diesem Patienten lag zur gleichen Zeit ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen vor.

Die Hypokalziämie kann durch die Hemmung der Knochenresorption in den Osteoklasten erklärt werden (HEATH, PALMER et al. 1972). Innerhalb der Studiengruppe wurde in 60% der Fälle eine Hypokalziämie beobachtet. Es konnte gleichzeitig eine statistisch relevante Signifikanz zwischen der Hypokalziämie und der Entwicklung eines Multiorganversagens festgestellt werden. Demnach kann Kalzium als Parameter für die Vorhersage eines Multiorganversagens (MOV) in Betracht gezogen werden.

7.3 Herzinsuffizienzmarker als Prognoseparameter

Schwere Colchicinvergiftungen sind mit Hypovolämie und Kreislaufschock assoziiert. Dies wird auf Volumenverlust zurückgeführt, allerdings gibt es Hinweise für einen direkten toxischen Effekt auf die Herzmuskulatur (WALLACE, OMOKOKU et al. 1970). Bei früheren Tierversuchen mit Katzen, denen Colchicin i.v. appliziert wurde, wurden Bradykardie, Arrhythmien und eine T-Negativierung beobachtet. Ebenfalls mit dieser Vergiftung assoziiert sind ST-Elevationen in I, II und den präkordialen Ableitungen V3-V6 (HOOD 1994).

In den letzten Jahren hat sich BNP als sehr sensitiver biochemischer Marker zur Diagnosestellung und Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen erwiesen (NASSER, PERLES et al. 2006). B-Typ natriuretisches Peptid (BNP), atriales natriuretisches Peptid (ANP) und drei weitere Peptide (C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), meistens im ZNS und Endothel synthetisiert, Urodilatin aus der Niere und Dendroaspis natriuretisches Peptid (DNP)) gehören der Familie der

natriuretischen Peptide an. ANP und BNP sind strukturähnlich und werden bei Dilatation und Volumenbelastung der Kardiomyozyten ausgeschüttet. ANP wird vorwiegend im Atrium, BNP im Ventrikel synthetisiert. BNP wird als Vorläuferprotein mit einem Signalpeptid (Prärohormon BNP) produziert. Nach Spaltung des Signalpeptids entsteht das Prohormon proBNP. Dieses Prohormon wird weiterhin in die aktive Form (BNP) und ein biologisch inaktives N-terminales-Fragment (NT-proBNP) gespalten. BNP führt zu Diurese, Natriurese, Vasodilatation und Inhibition oder Antagonisierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Nervensystems (NASSER, PERLES et al. 2006). NT-proBNP ist mit einer Plasma-Halbwertszeit von 48 Stunden länger messbar und nachweisbar als das biologisch aktive BNP (4 Stunden).

Deutlich erhöhte Werte des Herzinsuffizienz-Markers NT-proBNP konnten in drei Fällen festgestellt werden (Norm < 88 pg/ml). Im ersten Fall (6.3.2) betrug der Wert 3627 pg/ml, der Patient benötigte Katecholamine und überlebte die Vergiftung. Im zweiten Fall (6.4.2) betrug der Wert fast das Zehnfache (31496 pg/ml), hier starb der Patient 64 Stunden nach Colchicineinnahme an Herz- und Kreislaufversagen. Im 3. Fall (6.3.3) erreichte dieser Parameter ein Maximum von 181480 pg/ml; hierbei hätte die Patientin ohne intensivmedizinische Massnahmen (u.a. Noradrenalingabe) nicht überlebt.

Patienten mit akuter Colchicin-Intoxikation können schnell eine katecholaminpflichtige Herz- und Kreislaufinsuffizienz entwickeln, weshalb u.a. prognostische Laboruntersuchungen, die auf die Notwendigkeit einer raschen und aggressiven Therapie hinweisen, sehr nützlich sein können.

In der aktuellen Literatur finden sich keine Daten zur Bestimmung des Herzinsuffizienzmarkers NT-proBNP zur Prädiktion eines kardiogenen Schocks bei akuter Colchicin-Intoxikation; nur bei zwei Fällen wurde bisher Troponin I als Marker für die Vorhersage eines Kreislaufschocks beschrieben (HEYNINGEN and WATSON 2005). In einem dieser Fälle entwickelte die Patientin typische Symptome einer schweren Vergiftung, obwohl die eingenommene Menge an Colchicin (0,25 mg/kg) relativ gering war. Hierbei stiegen die CK- und GOT-Werte gleichzeitig mit den Troponin-Werten an; CK und GOT weisen jedoch auf multisystemische Komplikationen hin (z.B. Rhabdomyolyse), weshalb sie nicht zur Einschätzung einer

Myokardschädigung geeignet sind. Der hochspezifische Marker Troponin I zeigte während der ersten beiden Tage steigende Konzentrationen bis es zum Herzstillstand kam, und kann deswegen zur Risikoeinschätzung eines kardiogenen Schocks eingesetzt werden (HEYNINGEN and WATSON 2005).

Die limitierte Fallzahl in dieser Arbeit erlaubt momentan keine gesicherte Aussage über die Relation zwischen NT-proBNP und Krankheitsverlauf. Eine routinemäßige Bestimmung von NT-proBNP bei zukünftigen Fällen könnte jedoch Aufschluß darüber geben, ob sich dieser Wert für die Gesamtprognose der akuten Intoxikation und möglicher kardialer Komplikationen eignet.

7.4 Therapie

Die Kernpunkte bei der Behandlung einer akuten Colchicin-Intoxikation sind die Früherkennung der potenziellen Schwere der Vergiftung, eine frühe Dekontamination des Gastrointestinaltrakts und umfassende unterstützende Maßnahmen. Die Effektivität einer Giftelimination durch Magenspülung und/oder repetitiver Kohlegabe ist nicht genau untersucht. Die Monitorüberwachung der Vitalparameter, parenterale Volumensubstitution und Laboruntersuchungen sollten sofort nach Aufnahme erfolgen. Bei Entwicklung mittelschwerer Vergiftungssymptome ist eine Überwachung auf einer Intensivstation für mindestens 24 Stunden indiziert. Elektrolyte, vor allem Kalium, Kalzium, Magnesium und Phosphat müssen engmaschig kontrolliert und ggf. substituiert werden.

Bei Entwicklung einer Knochenmarksdepression mit Leuko- und Thrombozytopenie (3. bis 5. Tag nach Exposition) kann Granulozyten kolonienstimulierender Faktor (G-CSF) verabreicht werden. Dieser Therapieansatz ist effektiv bei der Behandlung der Panzytopenie und beugt bei Patienten, die die Initialphase der Vergiftung überlebt haben, der Septikämie vor (HEYNINGEN and WATSON 2005).

Die Minderung der Colchicin-Toxizität ist schwierig und es stehen derzeit keine spezifischen Therapien zur Verfügung. Die Behandlung mit Colchicin-Antikörpern in Form von Fab wurde bisher einmalig in Frankreich bei schwerer Vergiftung (60 mg Colchicin) erfolgreich durchgeführt (BAUD, SABOURAUD et al. 1995). Dieser

Fallbericht deutet darauf hin, dass das Gift aus peripheren Kompartimenten entfernt und in dem Extrazellulärraum umverteilt werden kann. Es wurden nach der Colchicin-Antikörper-Gabe keine Nebenwirkungen beschrieben.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Colchicin ist ein Alkaloid mit zytotoxischer Wirkung welches in der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) und der Prachtlilie (*Gloriosa superba*) enthalten ist. Schwere Colchicinintoxikationen sind selten, aber potentiell letal. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle in der Bundesrepublik Deutschland ist akzidenteller Genese und ereignet sich in den Frühjahrsmonaten, wenn Bärlauch- mit Herbstzeitloseblättern verwechselt werden. Deutlich seltener sind in Deutschland Colchicinintoxikationen durch eine Medikamentenüberdosierung in suizidaler Absicht.

Insgesamt ist eine sichere Diagnosestellung durch Anamnese, typische Symptomatik, Identifizierung von Pflanzenbestandteilen und vor allem den positiven Nachweis im Serum oder Urin (nicht in allen Kliniken durchführbar) möglich. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich aus Konzentrationsbestimmungen nicht. Die initiale Behandlung basiert auf supportiven Maßnahmen (Überwachung der Vitalparameter Dekontamination, Volumensubstitution, Bestimmung von Laborparameter, ggf. Elektrolytausgleich). Bei schweren Intoxikationen, die zum Multiorganversagen führen können, sind intensivmedizinische Maßnahmen wie hämodynamisches Monitoring, Katecholamingabe, Intubation und Beatmung absolut notwendig. Sekundäre Gifteliminationsverfahren sind ineffektiv. Die einzige spezifische Therapie ist die Gabe monoklonaler Colchicin-Antikörper in Form von Fab, die jedoch aus Kostengründen nicht hergestellt werden.

Bei den meisten Fällen, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, wurde vor stationärer Aufnahme der Giftnotruf München konsultiert; bei fast allen Fällen handelte es sich um Intoxikationen infolge akzidenteller Verwechslung zwischen Bärlauch und Herbstzeitlose. Ursache hierfür ist, dass sich die Pflanzen entfernt ähneln, speziell die Blätter, und sie zur gleichen Jahreszeit in gemeinsamen Biotopen wachsen. Die Patienten stellten sich in der Regel wenig Stunden nach Symptombeginn (abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) vor. Transaminasen-Erhöhung, Leukozytose, Hypokalziämie und Hypokaliämie waren die häufigsten laborchemischen Veränderungen zum Zeitpunkt der Aufnahme. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hypokalziämie und die Entwicklung eines Multiorganversagens wurde festgestellt. Die Mehrheit der Fälle waren leichte

Intoxikationen; sieben Patienten entwickelten ein Multiorganversagen, zwei davon starben trotz intensivmedizinischer Behandlung.

In drei Fällen schwerer Kreislaufinsuffizienz mit Katecholaminpflichtigkeit wurde jeweils eine signifikante Erhöhung des NT-proBNP-Enzyms festgestellt; dieser hochsensitive Marker zur Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz zeigte in einem Fall stetig ansteigende Konzentrationen, bevor es zum kardiogenen Schock mit Asystolie kam. Es ist denkbar, dass die NT-proBNP-Bestimmung einen prognostischen Wert für Management und Intervention bei der akuten Colchicin-Intoxikation haben kann.

9 LITERATURVERZEICHNIS

ALTMANN, A, SZYPER-KRAVITZ, M and SCHOENFELD, Y (2007)

Colchicine-induced rhabdomyolysis
Clinical Rheumatology 26: 2197-2199

BALDWIN, L, TALBERT, R and SAMPLES, R (1990)

Accidental overdose of insufflated colchicine
Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience 5(4):
305-12

**BAUD, F J, SABOURAUD, A, VICAUT, E, TABOULET, P, LANG, J,
BISMUTH, C, ROUZIOUX, J M and SCHERRMANN, J-M (1995)**

Brief report: Treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab
fragments
The New England Journal of Medicine 332(10): 642-645

BEN-CHETRIT, E and LEVY, M (1998)

Colchicine: 1998 update
Seminars in Arthritis and Rheumatism 28(1): 48-59

BEYER, J, DRUMMER, O H and MAURER, H H (2009)

Analysis of toxic alkaloids in body samples
Forensic Science International 185: 1-9

BISMUTH, C (1990)

Biological valuation of extra-corporeal techniques in acute poisoning
Acta clinica Belgica. Supplementum 13: 20-8

**BRVAR, M, PLOJ, T, KOZELJ, G, MOZINA, M, NOC, M and BUNC, M
(2004)**

Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*
Critical Care 8(1): 56-58

CLEVENGER, C, AUGUST, T and SHAW, L (1991)

Colchicine poisoning: report of fatal case with body fluid analysis by GC/MS and histopathologic examination of postmortem tissues
Journal of analytical toxicology 15(3): 151-4

EDDLESTON, M and PERSSON, H (2003)

Acute Plant Poisoning and Antitoxin Antibodies
Clinical Toxicology 41(3): 309-315

ELEFThERIOU, G, BACIS, G, FIOCCHI, R and SEBASTIANO, R (2008)

Colchicine-induced toxicity in a heart transplant patient with chronic renal failure
Clinical Toxicology 46(9): 827-830

ELLENBERG, H (1996)

Vegetation Mitteleuropas mit den Alpen: in ökologischer, dynamischer und historischer Sicht
Stuttgart, UTB

ELWOOD, M and ROBB, G (1989)

Self poisoning with colchicine
Postgrad Medical Journal 65: 752-755

EPSTEIN, B, EPSTEIN, J and FUKUYAMA, K (1983)

Autoradiographic study of colchicine inhibition of DNA synthesis and cell migration in hairless mouse epidermis in vivo
Cell Tissue Kinetic Journal 16: 313-319

FERRON, G, ROCHDI, M, JUSKO, W and SCHERRMANN, J (1996)

Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses
Journal of clinical pharmacology 36(10): 874-83

FORD, M (2001)

Clinical Toxicology
Philadelphia, W.B. Saunders Company

GÜVEN, A G, BAHAT, E, AKMAN, S, ARTAN, R and EROL, M (2002)
Late diagnosis of severe colchicine intoxication
Pediatrics 109(5): 971-973

HARRIS, R, MARX, G, GILLET, M, KARK, A and ARUNANTHY, S (2000)
Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor
Journal of Emergency Medicine 18(4): 435-440

HEATH, D, PALMER, J and AURBACH, G (1972)
The hypocalcemic action of colchicine
Endocrinology 90(6): 1589-1593

HEYNINGEN, C V and WATSON, I D (2005)
Troponin for prediction of cardiovascular collapse in acute colchicine overdose
Emergency Medicine 22: 599-600

HOOD, R L (1994)
Colchicine Poisoning
The Journal of Emergency Medicine 12(2): 171-177

JARVIE, D, PARK, J and STEWART, M (1979)
Estimation of colchicine poisoned patient by using high performance liquid chromatography
Clinical Toxicology 14(4): 375-81

JORDAN, A, HADFIELD, J A, LAWRENCE, N J and MCGOWN, A (1998)
Tubulin as a target for anticancer drugs: Agents which interact with the mitotic spindle
Medicinal Research Reviews 18(4): 259-296

KUPFERSCHMIDT, H and CAMPBELL, A (2005)
Colchicine Poisoning. A 5-Year European Poisons Centres Survey
Clinical Toxicology 43: 399

LANGE, U, SCHUMANN, C and SCHMIDT, K (2001)

Current aspects of colchicine therapy - classical indications and new therapeutic uses
European journal of medical research 20(4): 150-60

MACK, R (1991)

Achilles and his evil squeeze. Colchicine poisoning
North Carolina medical journal 52(11): 581-3

MASON, S E, SMOLLER, B R and WILKERSON, A E (2006)

Colchicine intoxication diagnosed in a skin biopsy: a case report
Journal of Cutaneous Pathology 33: 309-311

MULLINS, M, CARRICO, E and HOROWITZ, B (2000)

Fatal cardiovascular collapse following acute colchicine ingestion
Clinical Toxicology 38(1): 51-4

NAIDUS, R, RODVIEN, R and MIELKE, C J (1977)

Colchicine toxicity: A multisystem disease
Archives of internal medicine 137(3): 394-396

NASSER, N, PERLES, Z, REIN, A J J T and NIR, A (2006)

NT-proBNP as a Marker for Persistent Cardiac Disease in Children with History of
Dilated Cardiomyopathie and Myocarditis
Pediatric Cardiology 27(1): 87-90

PUTTERMAN, C, BEN-CHETRIT, E, CARACO, Y and LEVY, M (1991)

Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features and
management
Seminars in Arthritis and Rheumatism 21(2): 143-155

**SABOURAUD, A, ROCHDI, M, URTIZBEREA, M, CHRISTEN, M,
ACHTERT, G and SCHERRMANN, J (1992)**

Pharmacokinetics of colchicine: a review of experimental and clinical data
Zeitschrift für Gastroenterologie 30(1): 35-9

SNYDER, L (2005)

Antitubulin Agents: Colchicine, Vinca Alkaloids and Podophyllin

In: " Critical Care Toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient".

Kapitel 68, R. Brent, Elsevier Mosby

Philadelphia 2005, 711-714

STEMMERMANN, G and HAYASHI, T (1971)

Colchicine intoxication. A reappraisal of its pathology based on a study of three fatal cases

Human pathology 2(2): 321-32

THOMÉ, O W (1885)

Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz

(<http://www.biolib.de>)

Stand: 30.06.2010

WALLACE, S, OMOKOKU, B and ERTEL, N (1970)

Colchicine plasma levels: implications as to pharmacology and mechanism of action

American Journal of Medicine 48: 443-448

WEINER, J, BUHLER, A, WHATLEY, V, HARRIS, R and DUNWIDDIE, T (1998)

Colchicine is a competitive antagonist at human recombinant gamma-aminobutyric acidA receptors

The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 284(1): 95-102

WOLLERSEN, H, ERDMANN, F, RISSE, M and DETTMEYER, R (2009)

Accidental fatal ingestion of colchicine-containing leaves - toxicological and histological findings

Legal Medicine 11: 498-499

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Strukturformel von Colchicin	7
Abbildung 2:	Bärlauch und Herbstzeitlose	21
Abbildung 3:	Herbstzeitlose (<i>Colchicum autumnale</i>), Illustration aus Otto Wilhelm Thomé: Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz (1885). Quelle: www.BioLib.de	22
Abbildung 4:	Bärlauch (<i>Allium ursinum</i>), Illustration aus Otto Wilhelm Thomé: Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz (1885). Quelle: www.BioLib.de	23
Abbildung 5:	Häufigkeitsverteilung nach Schwere der Vergiftung	37
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung nach Symptomlatenz	38
Abbildung 7:	CK- , NT-proBNP- und Troponin T-Verlauf	48
Abbildung 8:	Pneumatisis intestinalis	52
Abbildung 9:	Lufteinschluss in der Mesenterialvene	52
Abbildung 10:	Lufteinschluss in den Lebervenen	53

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Klinische Stadien einer Colchicinvergiftung (FORD 2001)	14
Tabelle 2:	Wichtige Unterscheidungsmerkmale zwischen Herbszeitlose und Bärlauch	20
Tabelle 3:	Pathologische laborchemische Befunde (4.1)	25
Tabelle 4:	Pathologische laborchemische Befunde (4.2)	38
Tabelle 5:	Klinische Charakteristika der Patienten	36
Tabelle 6:	Pathologische laborchemische Befunde (6.3.2)	47
Tabelle 7:	Pathologische laborchemische Befunde (6.4.2)	57

12 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. T. Zilker danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA. Dr. N. Felgenhauer, OA. Dr. Dr. R. Pfab, OA. PD Dr. F. Eyer und den Mitarbeitern des Giftnotrufs München für die freundliche Unterstützung.

Genauso herzlich möchte ich mich bei Herrn Tibor Schuster für die statistische Auswertung und jederzeit freundliche Beratung bedanken.

Zum Schluß danke ich Sebastian, meinen Ehemann, für die pausenlose und liebevolle Unterstützung.

13 LEBENS LAUF

Yug Len Chiquito Lama

Geboren am 17.06.1979 in Caracas

Wohnhaft in München

Schulbildung:

1987 bis 1996	Grundschule und Gymnasium Colegio La Esperanza, Valencia, Venezuela
1997 bis 1998	Schulaustauschjahr am Luisengymnasium, München
1998 bis 1999	Studienkolleg München

Studium:

1999 bis 2001	Studium der Veterinärmedizin an der LMU, München
2001 bis 2007	Studium der Humanmedizin an der LMU und TU, München

Beruf:

2008 bis 2010	Assistenzärztin in der Abteilung für Toxikologie der II. Med. Klinik, Klinikum rechts der Isar, München
Seit April 2010	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Klinikum rechts der Isar, München