

## Tödliche Vergiftung mit Colchicin

**K. Harzer**

Chemisches Untersuchungsamt der Landeshauptstadt Stuttgart, Staffenbergstr. 81,  
D-7000 Stuttgart 1, Bundesrepublik Deutschland

### Fatal Colchicine Intoxication

**Summary.** In two cases, after i.v. injections of colchicine serum concentrations of 170 ng/ml and 240 ng/ml were found before death. Colchicine was extracted from serum with the aid of Extrelut extraction columns and analysed using HPLC. Urine was also analysed and the findings were confirmed by drawing a UV-curve for colchicine using the stop-flow method. In one case, colchicine was still detectable in urine 10 days after injection.

**Key words:** Colchicine poisoning, serum levels – Poisoning, colchicine

**Zusammenfassung.** Nach i.v. Injektionen von Colchicin wurden in 2 Fällen die Serum-Konzentrationen vor dem Tod mit 170 ng/ml und 240 ng/ml bestimmt. Die Extraktion des Colchicin aus dem Serum erfolgte mit Extraktionssäulen Extrelut. Die Bestimmung wurde mit HPLC durchgeführt. Urin wurde ebenso untersucht, wobei eine Absicherung durch das Schreiben der UV-Kurve im Stop-Flow-Betrieb erfolgte. In einem Fall war das Colchicin noch 10 Tage nach der Injektion im Urin nachweisbar.

**Schlüsselwörter:** Colchicin-Vergiftung, Serumspiegel – Vergiftung, Colchicin

Colchicin ist ein Alkaloid von *Colchicum autumnale*, der Herbstzeitlosen. Es kann verwendet werden zur Behandlung von Gicht und bei der Tumorthherapie [1]. Die Substanz ist stark toxisch. Moeschlin [2] gibt an als tödliche Dosis für Kinder 5 mg oder entsprechend 1,2–1,5 g der Samen, die etwa 0,4% Colchicin enthalten, und für Erwachsene 20 mg. Nach Clark [3] können 6 mg tödlich sein. Bei Vergiftungen treten nach einer Latenzzeit von 2–5 Std als typische Symptome Brennen und Kratzen im Hals und eine akute Gastroenteritis auf [1].

Die Bestimmung von Colchicin in biologischem Material wurde mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie [4, 5, 6] durchgeführt. Auch ein empfindlicher Radioimmuno-Assay kam zum Einsatz [7]. Als Plasmaspiegel werden genannt 3–5 ng/ml 0,5–2 Std nach Einnahme von 1 mg Colchicin p.o. [8, 9].

Nach i.v. Gabe von 2 mg wurde nach 15 min ein Plasmaspiegel von 11,4 ng/ml gefunden [10]. Bei tödlichen Vergiftungen fand Jarvie [5] 6 Std nach p.o. Einnahme von 7,5 mg einen Plasmaspiegel von 21 ng/ml, der nach 24 Std unter 5 ng/ml gefallen war. Caplan [4] gibt 2 Std nach p.o. Einnahme von 20 mg einen Blutspiegel von 250 ng/ml an. Der Tod trat im letzten Fall 40 Std später ein, wobei dann kein Colchicin mehr nachweisbar war. S. Rippstein [11] fand 20 Std nach Einnahme von vermutlich 500 mg Colchicin einen Blutspiegel von 15–20 ppm, 38 Std später zum Todeszeitpunkt 10–15 ppm.

In der vorliegenden Arbeit wird von 4 Vergiftungen mit Colchicin berichtet, wobei 3 tödlich endeten. Der Nachweis des Colchicin in Blut und Urin wurde mit HPLC durchgeführt.

### Fallgeschichte

Zwei Paare kauften von einem Dealer Pulver, das als Heroin angeboten wurde. Alle 4 machten sich i.v. Injektionen. Bei 3 Personen resultierte eine sehr schwere Diarrhoe mit extremer Austrocknung und Schock, außerdem wurden schwerste Leberschäden festgestellt. Alle 3 starben. Ein Mann überlebte, wobei er nur geringere Vergiftungserscheinungen zeigte.

Im Krankenhaus wurden bei den tödlichen Vergiftungen in 2 Fällen Blut und Urin, in einem Fall nur Urin entnommen. Weiter wurde noch ein Teil der Ausgangssubstanz von der Polizei in der Wohnung sichergestellt.

Von der Polizei wurde zunächst angenommen, daß der Mann mit den leichten Vergiftungserscheinungen der Lieferant des Materials gewesen sei. Deshalb habe er nur eine geringe Dosis genommen oder eventuell sogar garnichts. Ihm wurde erst 10 Tage später im Gefängnis Urin entnommen, der dann ebenfalls untersucht werden sollte.

### Methodik

#### *Pulver*

Die Identifizierung des Colchicin erfolgte mit DC und UV.

DC: Fertigfolien Polygram Sil G/UV der Fa. Macherey und Nagel (Düren). Laufmittel: Essigester/Methanol/NH<sub>3</sub> (85/10/5).

RF: 0,8; Detektion mit 50%iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (gelber Fleck)

UV: Gerät Pye Unicam Sp 8–100; Maxima in MeOH bei 246 und 350 nm.

Die endgültige Absicherung erfolgte mit der IR-Spektralphotometrie (Gerät Perkin Elmer 357): 1680, 1615, 1585, 1485, 1395, 1345, 1320, 1270, 1250, 1140, 1090 cm<sup>-1</sup>.

Andere Substanzen waren im Rahmen von DC- und GC-Übersichtsanalysen nicht nachweisbar.

#### *Blut/Serum*

Das Blut wurde zentrifugiert. 1 ml Serum wurde mit Boratpuffer pH 9,5 (5 g Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> · 10 H<sub>2</sub>O mit Wasser auf 1 l aufgefüllt) auf 20 ml gebracht und dann auf eine Extraktionsäule Extrelut gegeben [12]. Die Säule wurde mit Dichlormethan/Isopropanol (85/15) eluiert, die organische Phase eingedampft und der Rückstand in 200 µl MeOH aufgenommen.

HPLC: Gerät Hewlett-Packard Modell 1084 B mit variablem UV-Detektor Hp 79875 und automatischem Probengeber HP 7984 2A. In Abänderung zu der Literatur [4, 5, 6] wurden

folgende Bedingungen verwendet: 10  $\mu$ l der methanolischen Lösung wurden direkt auf eine Säule Merck Hibar Lichrosorb C<sub>8</sub> 7  $\mu$  gespritzt und mit Methanol/Phosphatpuffer (60/40) eluiert (Phosphatpuffer: 3 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/l mit konz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 3 eingestellt). Bei einer Säulentemperatur von 50°C und einer Flußrate von 1,5 ml/min betrug die Retentionszeit von Colchicin 4,2 min. Die Detektion erfolgte bei 350 nm.

Die quantitativen Bestimmungen wurden durchgeführt mit externer Standardisierung durch Zusatz von 100 ng/ml zu Serum. Die Wiederfindungsrate bei diesen Zusatzversuchen betrug 80–90%. Die Eichgerade war linear von 10–400 ng/ml. Die Standardabweichung betrug 5,2% ( $n = 7$ ). Die Erfassungsgrenze war 5 ng/ml.

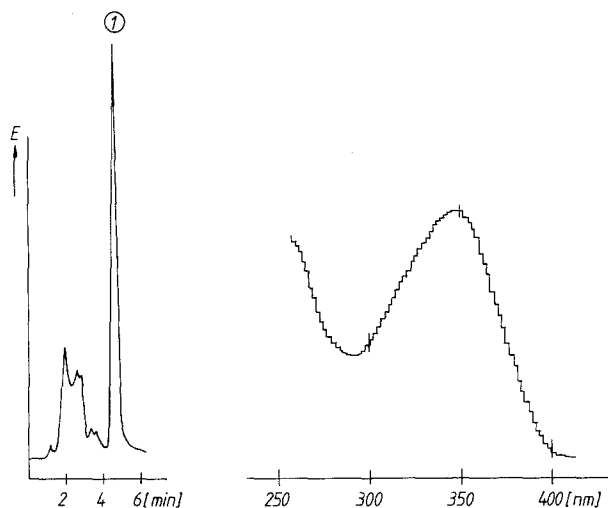
### Urin

20 ml Urin wurden mit 0,5 ml konz. NH<sub>3</sub> alkalisiert und dann über Extrelut extrahiert, wie beim Blut beschrieben. Der Rückstand wurde auf eine DC-Platte aufgetragen und entwickelt (siehe Pulver). Anschließend wurde die Zone in Höhe Colchicin ausgekratzt und mit 200  $\mu$ l MeOH eluiert. Von der methanolischen Lösung wurden 10–30  $\mu$ l eingespritzt. Die Bestimmungen im Urin wurden nur qualitativ durchgeführt.

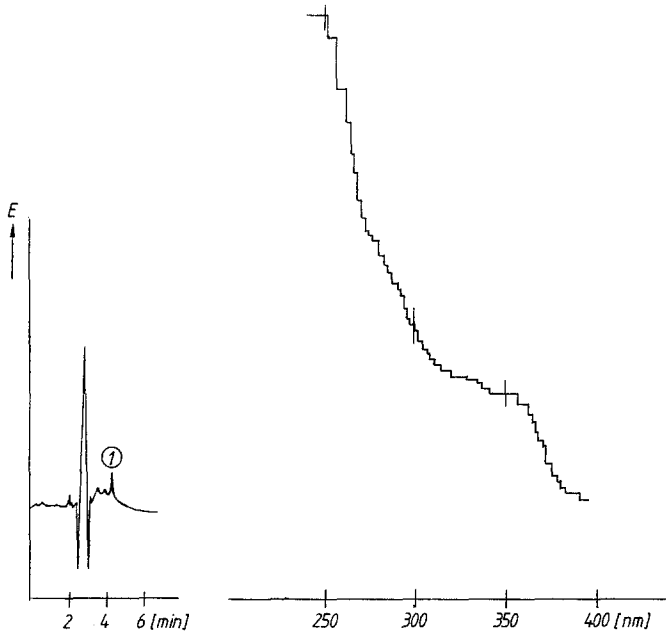
### Ergebnisse und Diskussion

Die im Serum gefundenen Spiegel von 170 und 240 ng/ml liegen in dem Bereich, der bei tödlichen Vergiftungen gefunden wurde. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß diese Werte im Blut gemessen wurden, in der vorliegenden Arbeit dagegen im Serum. Im Blut sind die Konzentrationen üblicherweise höher als im Serum [4]. Der hohe Wert von 250 ng/ml wurde 2 Std nach Einnahme gemessen, während in unseren Fällen die Entnahme vermutlich 4–8 Std nach Einnahme erfolgt war. Es dürften deshalb größere Mengen als die bei Caplan genannten 20 mg, die 250 ng/ml im Blut ergaben, eingenommen worden sein.

Der Nachweis des Colchicin im Urin konnte nicht direkt im Extraktionsrückstand durchgeführt werden. Die Patienten hatten im Krankenhaus hohe



**Abb. 1.** Nachweis von Colchicin (1) im Urin nach DC-Reinigung mit HPLC. Das UV-Spektrum wurde im Maximum des Peaks mit 2 nm Schritten aufgenommen



**Abb. 2.** Nachweis von Colchicin im Urin wie bei Abb. 1 10 Tage nach Injektion

Dosen von Metamizol erhalten, so daß die Bestimmung trotz der Messung bei 350 nm durch Metamizol bzw. Abbauprodukte gestört wurde. Nach der DC-Reinigung war die Analyse gut möglich.

Zur Entlastung der 4. Person, die zunächst tatverdächtig war, sollte der Urin ebenfalls auf Colchicin untersucht und damit eine Einnahme nachgewiesen werden. Dieser Urin war jedoch erst 10 Tage nach dem Vorfall entnommen worden. Die Untersuchung erfolgte analog dem beschriebenen Verfahren.

Die Bestimmung erfolgte durch HPLC, die Absicherung durch die Messung eines UV-Spektrums im Peak-Maximum (Abb. 1). Es wurden somit 2 voneinander unabhängige Verfahren für den Nachweis angewandt, wobei das Colchicin-Spektrum mit einem Maximum bei 350 nm sehr charakteristisch ist. Für die Urinproben wurden zusätzlich bei der Aufarbeitung die DC als weiteres chromatographisches Verfahren verwendet, so daß hier drei voneinander unabhängige Verfahren eingesetzt wurden. Es konnte so auch der geringe Colchicinbefund in der nach 10 Tagen entnommenen Urinprobe abgesichert werden durch den mit Colchicin identischen  $R_F$ -Wert bei der DC, die identische Retentionszeit bei der LC und durch das angedeutete Maximum vor 350 nm im UV-Spektrum (Abb. 2). Zusätzlich wurden die analytischen Ergebnisse bestätigt einmal durch das klinische Zustandsbild, zum anderen durch die Ergebnisse des Gerichtsverfahrens, wo der eigentliche Täter verurteilt wurde.

## Literatur

1. Mutschler E (1981) Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

2. Moeschlin S (1980) Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme, Stuttgart New York
3. Clarke EGC (ed) (1971) Isolation and identification of drugs. The Pharmaceutical Press, London
4. Caplan YH, Orloff KG, Thompson BC (1980) A fatal overdose with Colchicine. *J Anal Toxicol* 4:153-155
5. Jarvie D, Park J, Stewart MJ (1979) Estimation of Colchicine in a poisoned patient by using high-performance-liquid-chromatography. *Clin Toxicol* 14:375-381
6. Allender WJ (1982) Colchicine Poisoning as a Mode of Suicide. *J Forensic Sci* 27:944-947
7. Schermann JM, Boudet L, Pontikis R (1980) A sensitive radioimmuno-assay of Colchicine. *J Pharmacol (London)* 32:800-802
8. Wallace S, Ertel V (1973) Plasma levels of Colchicine after oral administration of a single dose. *Metabolism* 22:749-753
9. Bourdon R, Galliot M (1976) Dosage de la Colchicin dans les liquides biologiques. *Ann Biol Clin* 34:393-401
10. Wallace S, Omokoku B, Ertel N (1980) Colchicine plasma levels: Implications as to pharmacology and mechanism of action. *Am J Med* 48:443-448
11. Rippstein S (1979) Tödliche Colchicinvergiftung. *Toxichem* 7:12
12. Breiter J, Helger R, Lang H (1976) Evaluation of Column Extraction: A new procedure for the analysis of drugs in body fluids. *J Forensic Sci* 7:131-135

Eingegangen am 7. Mai 1984