

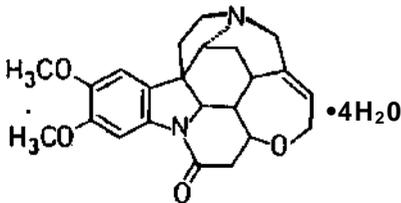
Brucin

Synonyma:

Caniranin, Vomicin, 2,3-Dimethoxystrychin

Chemische Formel:

$C_{23}H_{24}N_2O_4 \cdot 4H_2O$



Vorkommen:

In *Strychnos nux-vomica* L. (= *Strychnos colubrina* Wight = *Strychnos lucida* R. Br.), einer von Indien bis Australien vorkommenden baumförmigen Loganiacee, und in *Strychnos ignatius* Berg., einem rankenden Kletterstrauch von den Philippinen, der in Indien und China angebaut wird. Als Drogen werden die reifen, getrockneten Samen verwendet. Samen von *Strychnos nux-vomica* (Semen Strychni, Brechnüsse) enthalten durchschnittlich 2 bis 3 % (0,25 bis 5 %) Alkaloide, davon die Hälfte Strychnin, außerdem Brucin > Pseudostrychnin, Pseudobrucin, α - und β -Colubrin, Vomicin und Novacin. Samen von *Strychnos ignatii* (Semen ignatii, Ignatiusbohnen) enthalten 2,5 bis 4 % Alkaloide, davon 45 bis 60 % Strychnin, daneben vor allem Brucin.

Verwendung:

Brucin wird als Reagenz verwendet.

Beschaffenheit:

Brucin ist 10,11-Dimethoxystrychnin. Molekulargewicht 394,45. Schmelzpunkt 178 °C. Farblose Kristalle, die sich in Wasser wenig, in Alkohol und Chloroform besser lösen. Brucinlösungen schmecken noch in einer Verdünnung von 1 : 200 000 bitter.

Wirkungscharakter:

Es blockiert wie Strychnin im Zentralnervensystem die postsynaptische Hemmung; es antagonisiert spezifisch und kompetitiv die Wirkung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin; dadurch steigert es die Erregbarkeit aller Teile des Zentralnervensystems. Seine Wirkung manifestiert sich vor allem am Rückenmark (»Rückenmarkskrämpfgift«), wo die Glycinrezeptoren ihre größte Dichte aufweisen (Seeger, Zarbin). Hier wird auch die reziproke Hemmung zwischen antagonistischen Muskeln aufgehoben. Geringfügige sensorische Reize lösen typische symmetrische Krämpfe aus, deren Muster durch die kräftigsten Muskeln an einem Gelenk, beim Menschen die Strecker, bestimmt wird. Krämpfe der Atemmuskulatur können rasch zum Tod durch Erstickten oder Herzstillstand führen. Die Krämpfe führen zu Hyperthermie, schwerer Azidose und Rhabdomyolyse, die Myoglobinfreisetzung u. U. zur Nierenschädigung. Schwere Hypertonie kann auch ohne Krämpfe auftreten und ist dann zentral bedingt. Das Bewußtsein bleibt klar, solange es nicht zu einer Hypoxie kommt. Subkonvulsive Dosen verstärken die Sinnesempfindungen (Goodman, Zarbin).

Steigert Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, führt zu postsynaptischer Hemmung, wirkt in niedriger Dosis auf das Zentralnervensystem leicht anregend, in höheren Dosen lähmend. Rasche Resorption aus

dem Gastro-Intestinaltrakt und den Schleimhäuten, Aufnahme aus dem Blut nach 5 Minuten in die Zellen, vorwiegend in die Leberzelle, langsame Ausscheidung über den Urin in 1-2 Tagen. Kumulation bei wiederholter Einnahme.

Toxizität:

Brucin gilt als weniger giftig als Strychnin (Goodman; Wirth), ist an der Ratte aber deutlich giftiger als Strychnin: LD₅₀ per os, Ratte 1 mg/kg; Kaninchen 4 mg/kg (Duke). Vergiftungen beim Menschen sind ungewöhnlich. Die niedrigste tödliche Dosis für den Menschen wird mit 30 mg angegeben (Duke).

Nachweis:

In Pflanzen, Drogen und Arzneizubereitungen (siehe auch Arzneibücher) titrimetrisch, UV-spektrophotometrisch oder kolorimetrisch (mit Bromthymolblau 0,8 mg (Barrett); mit Methylorange 0,08 mg (El-Masry)). Zur isolierten Bestimmung des Strychnins bzw. zur getrennten Bestimmung von Strychnin und Brucin vorherige Zerstörung des Brucins oder Wahl einer Farbreaktion, die Brucin nicht ergibt (mit Nitroprussid-Acetaldehyd 0,025 mg (Karawya) bzw. UV- Spektrophotometrie bei zwei verschiedenen Wellenlängen (Graf) (0,05 bis 0,1 mg für jedes Alkaloid; (Bardhan). Da die kolorimetrischen Nachweise nicht spezifisch sind, bei Gegenwart anderer Alkaloide bzw. unbekanntem Material vorherige elektrophoretische (Bardhan), papierchromatographische (Adamson) oder dünnenschichtchromatographische (Roth; Scaragli; Oliver; Sunshine) Auftrennung; diese Methoden dienen auch dem qualitativen Nachweis (Hunter, Metwally). Zur Strychninbestimmung in Körperflüssigkeiten und Geweben sind die Gaschromatographie (Sunshine; 10 ng/kg aus 50 g Gewebe (Platonow) und die hochleistungsflüssigkeitschromatographischen Verfahren (Platonow); 1,5 (ig (Wu); 15 ng (Dennis); 50 ug/1 (Hunter); 2 bis 4 ng = 5 bis 10 u.g/1 Urin (Egloff)) überlegen, bei forensischem Material eventuell gekoppelt mit Massenspektrometrie (Hunter).

Symptome:

Nach (5 bis) 10 bis 30 Minuten, selten noch nach mehr als einer Stunde, treten als Prodromalerscheinungen eine Steigerung der Sehnenreflexe, schmerzhaftes Rigidität der Nacken- und Rückenmuskulatur und eine Verschärfung bestimmter Sinneswahrnehmungen (Gehör, Tastgefühl, Geruchswahrnehmung, Vergrößerung des Gesichtsfeldes und intensivere Farbwahrnehmung) auf, auch Gleichgewichtsstörungen und Änderung des Atemrhythmus. Rasch folgen myoklonische Zuckungen, tonische Krämpfe der Masseter- und Nackenmuskulatur, Engegefühl auf der Brust, Unruhe und Atemnot, auch Schluckbeschwerden; eigentliche Schluckkrämpfe sind aber selten. In schweren Fällen kommt es plötzlich zu qualvollen typischen Starrkrampf anfallen mit Kontraktion der gesamten Körpermuskulatur, Opisthotonus, Protrusion der Augen, Aussetzen der Atmung durch Kontraktion der Atemmuskulatur und Zyanose. Das Bewußtsein ist nicht getrübt, die Schmerzempfindung gesteigert. Die Krampfanfälle werden durch minimale Reizung (Geräusch, Luftzug, leichte Erschütterung des Bettes) ausgelöst, dauern einige Sekunden bis maximal 2 bis 3 Minuten und klingen dann allmählich ab, um beim geringsten Reiz erneut aufzutreten. Wirbelbrüche können vorkommen (Schrader); Rhabdomyolyse mit Myoglobinurie. Laktatazidose.

Anstieg der CPK und LDH (O'Callaghan; Boyd; Bismuth) Hypertonie, Hyperthermie. Kein Erbrechen. Unauffälliger Sektionsbefund.

Therapie:

Sofortige (!) Einnahme von Medizinalkohle (10 g), keine Magenspülung (schnelle Resorption). Absolut ruhiger, dunkler Raum. Diazepam (Valium®) i.V., Intubation, Narkose. Bei Fortbestehen von Krämpfen Curarisierung mit einem nichtdepolarisierenden Relaxans und Beatmung. Dann Magenspülung möglich. Azidosebehandlung mit Natriumbikarbonat. Verstärkte Flüssigkeitszufuhr, um Myoglobinausfällung in den Harnkanälchen zu verhindern. Physikalische Maßnahmen zur Abkühlung. Keine Antipyretika! — Hämodialyse ist sinnlos; von forcierter Diurese wäre nur in den allerersten Stunden ein gewisser Erfolg zu erwarten.

Besonders zu beachten:

Differentialdiagnose: Tetanus! Ferner: Lyssa; Meningitis; Epilepsie; Urämie.

Unzureichend behandelt kann Strychninvergiftung innerhalb von Minuten bis Stunden zum Tod durch Erstickten, Herzstillstand oder Erschöpfung führen. Je mehr Krampfanfälle auftreten, desto schlechter wird die Prognose. Bei sehr hohen Dosen kann der Tod im ersten Krampfanfall oder sogar ohne eindeutige Krämpfe eintreten (Schrader). Bei richtiger und rechtzeitiger Behandlung ist die Prognose günstig. Wenn die ersten 6 bis 12 Stunden überstanden sind, ist Heilung wahrscheinlich und Symptomfreiheit innerhalb weniger Tage üblich. Wenn es zu einer Rhabdomyolyse gekommen ist, können Muskelschmerzen und Muskelschwäche noch für Tage bis Wochen bestehen. Folgekrankheiten sind nicht zu befürchten.

Literatur:

- ADAMSON, R. H., FOUTS, J. R.: Enzymatic metabolism of strychnine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 87-91 (1959).
- BARDHAN, D. K., CHAKRAVARTY, D.: Method for the quantitative estimation of strychnine and brucine in nux vomica by paper electrophoresis. *J. Pharm. Pharmacol.* 13,504-506 (1961).
- BARRETT, J., PUCKETT, R., POE, R. D.: A spectrophotometric method for the analysis of strychnine phosphate in the presence of magnesium stearate. *J. Pharm.Sci.* 57, 1249-1250 (1968).
- DENNIS, R.: The rapid estimation of strychnine in tincture of nux vomica BP by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 332-333 (1984).
- DUKE, J. A.: Phytotoxin tables. *Crit. Rev. Toxicol.* 5,189-237 (1977).
- EGLOFF, Th., NIEDERWIESER, A., PFISTER, K., OTTEN, A., STEINMANN, B., STEINER, W., GITZELMANN, R.: A new high Performance liquid chromatography (HPLC) method for the quantitation of strychnine in urine and tissue extracts. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 20,203-206 (1982).
- EL-MASRY, S., WAHBI, A.-A., M.: Spectrophotometric determination of strychnine and brucine in liquid galenicals. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 61, 65-67 (1978).
- GOODMAN GILMAN, A., GOODMAN, L. S., RALL, Th. W., MURAD, F. (Eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7* Ed. Macmillan Publishing Company, New York/Toronto/London, S. 582-584.
- GRAF, E., WITTLINGER, Ch.: Alkaloidbestimmungen in Drogen und Zubereitungen zweier Strychnosarten. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 125,2417-2422 (1985).
- HUNTER, R. T., CREEKMUR, R. E., Jr.: Liquid Chromatographie determination of strychnine as poison in domestic animals. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 67,542-545 (1984).
- JACOBUS, J., HOOGENBOOM, L., RAMMELL, C. G.: Liquid Chromatographie determination of strychnine in stomach contents. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 68,1131-1133 (1985).
- KARAWYA, M. S., GHOURAB, M. G.: Assay of strychnine in nux vomica galenicals and in formulations. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 55,177-179 (1972).
- METWALLY, A. M.: A paper Chromatographie method for the estimation of strychnine in nux-vomica seed. *Pharmazie* 33, 763-764 (1978).
- NEUMÜLLER, O.-A.: RömppsChemie-Lexikon. 7. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart. Bd. 1, 1972, S. 439. Bd. 5, 1975, S. 3376-3377.
- OLIVER, J. S., SMITH, H., WATSON, A. A.: Poisoning by strychnine. *Med. Sei. Law.* 19, 134-137 (1979).
- PLATONOW, N., FUNNELL, H. S., OLIVER, W. T.: Determination of strychnine in biological materials by gas chromatography. *J. Forensic Sei.* 15,443^146 (1970).
- SCARAGLI, G. P., MANNAIONI, P. F.: Pharmacokinetic observations on a case of massive strychnine poisoning. *Clin. Toxicol.* 6, 533-540 (1973).
- SCHRADER, G.: Strychnin-Vergiftungen. *F. Samml. Vergift.-Fälle* 8 C, 39-56 (1937).
- SEGER, R., NEUMAN, H. G.: Strychnin/Brucin. *Dtsch. Apo. Zeitg.* 126/26, 1386-1387 (1986).
- SUNSHINE, I.: Handbook of Analytical Toxicology. The Chemical Rubber Co., Cleveland 1969.
- WIRTH, W., GLOXHUBER, Ch.: Toxikologie 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 1981, S. 279-281.
- WU, Ch.-Y., SIGGIA, S.: Analysis of purine and strychnos alkaloids by high-speed liquid chromatography. *Anal. Chem.* 44,1499-1501 (1972).
- ZARBIN, M. A., WAMSLEY, J. K., KUHAM, M. J.: Glycine reeceptor: light microscopic autoradiographic localization with ³H strychnine. *J. Neurosci. Res.* 1,532-547 (1981).