

## Intoxikationen durch chemische Kampfstoffe: Auf Spurensuche in biologischen Proben

„The United Nations Mission concludes that chemical weapons have been used in the ongoing conflict between the parties in the Syrian Arab Republic.“ [1]. So resümierten die Vereinten Nationen in ihrem Abschlussbericht zu den kriegerischen Auseinandersetzungen im Syrien des Jahres 2013. Die Untersuchung von humanen Blut- und Gewebeprobe mittels moderner instrumenteller Analytik hatte den todbringenden Einsatz des Nervenkampfstoffs Sarin (Methylfluor-Phosphorsäureisopropylester) gegen Zivilisten bewiesen.

2015 wurde zudem durch die Organisation für das Verbot Chemischer Waffen (OVCW, Friedensnobelpreis 2013) bestätigt, dass im Verlaufe dieses noch heute andauernden Konfliktes ebenfalls der Hautkampfstoff Schwefelost (S-Lost, früher auch Senfgas genannt) eingesetzt worden war [2]. Auch diese Schlussfolgerung stützte sich auf forensische Analysen biologischer Proben.

Die Einsätze chemischer Kampfstoffe (CKS) stellen völkerrechtswidrige Taten dar, die die Vorgaben des Chemiewaffenübereinkommens verletzen. So sind aus rechtlicher Sicht (bio)analytische Methoden erforderlich, die auch im Spurenbereich den Nachweis von chemischen Kampfstoffen erlauben (Verifikation).

Diesen Aufgaben widmet sich unter anderem das Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr in München als Ressortforschungseinrichtung des Bundesministeriums der Verteidigung. Es gehört dem Sanitätsdienst an und ist dem Schutz und der Erhaltung der Gesundheit anvertrauter Patientinnen und Patienten verpflichtet.

In der Teileinheit „Med C-Spezialdiagnostik/Aufklärung/Verifikation und Analytik“ werden neue instrumentell analytische Verfahren geplant, entwickelt, validiert und etabliert. Einige dieser Methoden sind von der Deutschen Akkreditierungsstelle (DAkkS) nach DIN/EN/ISO 15189 und 17025 akkreditiert. Insbesondere der Aufbau neuer Verifikationsmethoden ist in Anbetracht der aktuellen politischen Vorkommnisse in Nah-Ost in den letzten Jahren deutlich wichtiger geworden.

Die oben genannten Ereignisse haben gezeigt, dass es häufig erst einige Tage bis zu wenigen Wochen nach Exposition möglich ist, biologische (Patienten)Proben zu gewinnen. Während dieser Verzögerung werden CKS *in vivo* hydrolysiert und aus dem Organismus eliminiert, so dass ihr Nachweis deutlich erschwert oder gar verhindert wird. Aus diesem Grunde befasse ich mich als analytischer Chemiker und Fachchemiker für Toxikologie seit einigen Jahren verstärkt mit der Suche nach langlebigen Biomarkern. Bei diesen handelt es sich typischerweise um Reaktionsprodukte der CKS mit endogenen Proteinen (Addukte). Speziell humanes Serumalbumin hat sich als wertvolles Zielmolekül zum Beleg der Inkorporation von Nerven- und Hautkampfstoffen erwiesen [3-7]. Durch Proteolyse von Plasma oder des extrahierten Proteins werden CKS-modifizierte Peptide generiert, die sich selektiv und sensitiv mittels moderner microbore Flüssigchromatographie Tandem-Massenspektrometrie ( $\mu$ LC MS/MS) detektieren lassen (Abb. 2) [3,4,8]. Mit den von uns etablierten Verfahren war es beispielsweise möglich, bis zu vier Wochen nach Exposition zu dokumentieren, dass Personen im Zuge eines Arbeitsunfalles bei der Vernichtung von S-Lost den Dämpfen dieses CKS ausgesetzt waren [9].

Als designiertes Labor der OVCW wird unser Institut auch zukünftig nach neuen Markern suchen und zusätzliche Methoden entwickeln, um den medizinischen Schutz vor CKS zu verbessern und völkerrechtswidrige Handlungen aufzuklären.

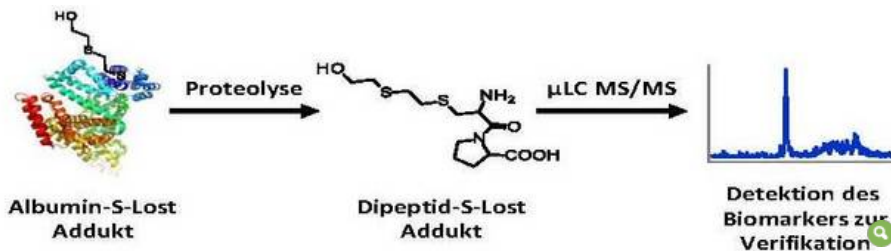


Abb. 2. Prinzip des CKS-Protein-Addukt Nachweises zur Verifikation einer Vergiftung



Abb. 1. Der Autor (rechts) im Labor bei der Besprechung der Ergebnisse mit seinem Doktoranden M.Sc. Markus Siegert.



Prof. Dr. Harald John

## Literatur

- [1] United Nations mission to investigate allegations of the use of chemical weapons in the Syrian Arab Republic conflict. [www.un.org/disarmament/content/slideshow/Secretary\\_General\\_Report\\_of\\_CW\\_Investigation.pdf](http://www.un.org/disarmament/content/slideshow/Secretary_General_Report_of_CW_Investigation.pdf); 19. Januar 2017
- [2] Report of the OPCW fact-finding mission in Syria regarding alleged incidents in Marea, Syrian Arab Republic August 2015 (<http://www.the-trench.org/wp-content/uploads/2016/01/OPCW-FFM-20151029-Marea.pdf>; 19. Januar 2017)
- [3] Gandor, F.; Gawlik, M.; Thiermann, H.; John, H. *J. Anal. Toxicol.* (2015) **39**, 270–279.
- [4] John, H.; Breyer, F.; Thumfart, J.O.; Höchstetter, H.; Thiermann, H. *Anal. Bioanal. Chem.* (2010) **398**, 2677–2691.
- [5] John, H.; Siegert, M.; Gandor, F.; Gawlik, M.; Kranawetvogl, A.; Karaghiosoff, K.; Thiermann, H. *Toxicol. Lett.* (2016) **244**, 103–111.
- [6] Kranawetvogl, A.; Worek, F.; Thiermann, H.; John, H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (2016) **30**, 2191–2200.
- [7] Kranawetvogl, A.; Küppers, J.; Gütschow, M.; Worek, F.; Thiermann, H.; Elsinghorst, P.W.; John, H. *Drug Test. Anal.* (in press)
- [8] John, H.; Breyer, F.; Schmidt, C.; Mizaikoff, B.; Worek, F.; Thiermann, H. *Drug Test. Anal.* (2015) **7**, 947–956.
- [9] Steinritz, D.; Striepling, E.; Rudolf, K. D.; Schröder-Kraft, C.; Püschel, K.; Hullard-Pulstinger, A.; Koller, M.; Thiermann, H.; Gandor, F.; Gawlik, M.; John, H. *Toxicol. Lett.* (2016) **244**, 112–120.