



LGL

*Bereitschaft zur Reaktion auf Anschlag mit
hochtoxischer Substanz im öffentlichen Raum*

Dr. med. Martin Socher, MPH
Abt. Gesundheit (GE4), München

Keine Interessenkonflikte nach ICMJE.

Nerven-Kampfstoffe (Organo-(Alkyl-)phosphate (OP))

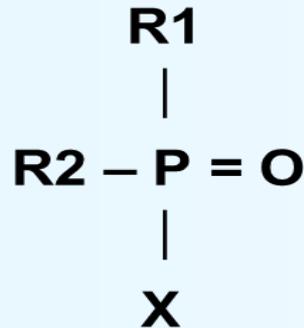
- **OP sind die gefürchtetsten Noxen für einen chemischen Anschlag,**
 - **die die sichere Erkennung und Behandlung von ihnen verursachter Symptomatik erfordern.**
-
- > **Eigenschaften**
 - > **Toxidrom**
 - > **Einführung in therapeutischen Umgang**
 - > **Historie**

Eigenschaften

G-Reihe (=German (IG Farben), GA (Tabun, 1936), GB (Sarin, 1938), GD (Soman, 1943), GF (Cyclosarin, 1949)

Bei Normtemp. Geruch-, farblose-gelb-braune Flüssigkeiten

Strukturformel (n. SCHRADER):



**Hemmung ChE(n) -> früh Sympathikotonie->cholinerge
Krise-> funktionelle ACh-Vergiftung**

V(enemous)-Reihe VX, 1949 Dr. Ranajit Ghosh, UK

R-VX, Chin-VX ??

Volatilitäten: GB>GD>GF>GA>>VX

HWZ ChE (bis Alterung) m. GD 2 min, GB 5h, GA, VX>40h

(Wiener SW, Hoffmann RS. Nerve agents: A comprehensive review. J Int Care Med

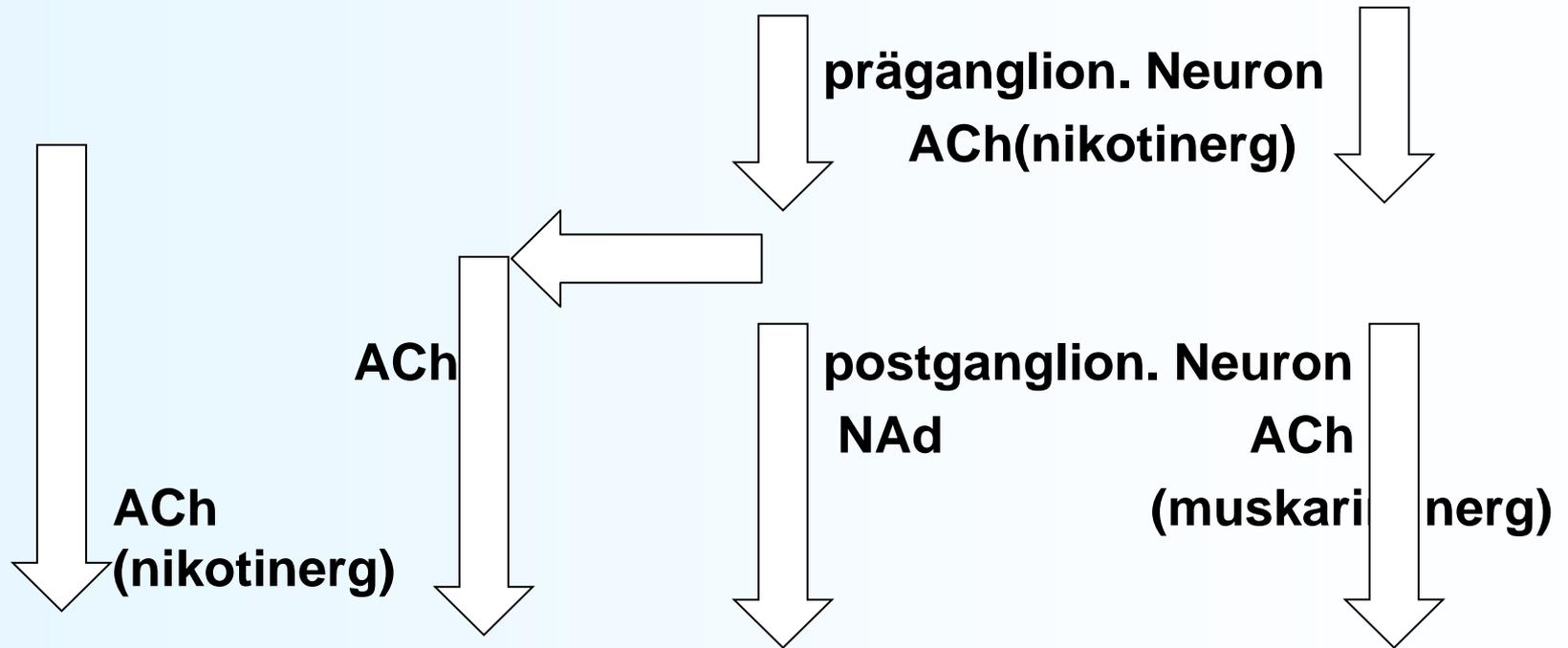
Physiologische Transmission durch Acetylcholin

MOTORISCH

VEGETATIV

Sympathisch

Parasympath.



Motor.
Endplatte

Symp. versorg.
Schweißdrüsen

Gefäße, inn.
Organe

Vagale Synapsen

Klinische Expositionszeichen

- **Muskarinerg:**

**Salivation, Diaphoresis
Lakrimation, Diurese,
Defäkation, Emesis**

**Mögliche Maskierung
durch präganglionäre
cholinerge Wirkung**

-> Tachykardie &

Hypertonus

- **Bronchorrhoe,
Bronchokonstriktion,
Bradykardie**

- **Nikotinerg:**

**Muskelfaszikulationen,
Schwäche, schlaffe
Lähmung: bes. bei
Zwerchfell & Brustwand
mit potentiell letalem
Ausgang**

**-> verleihen Nervengiften
ihren Namen**

-> „killer B's“

➤ Dekontamination:

- Entkleidung&Abduschen obligat
- -> **Schutz vor Eintrag von problematischen Substanzen in Behandlungsräume**
- **! Nach Inhalation unwahrscheinlich, dass verbliebene Substanzmengen auf Pat. relevant sind**
- Bei ambulant in Klinik vorstelligen, gefähigen Pat. ebenfalls keine höhere Belastung zu erwarten **!**
- => Sicherheitshalber dennoch Durchführung

➤ Involviertes Personal zwingend mit persönlicher Schutzausrüstung (PSA) zu versehen !

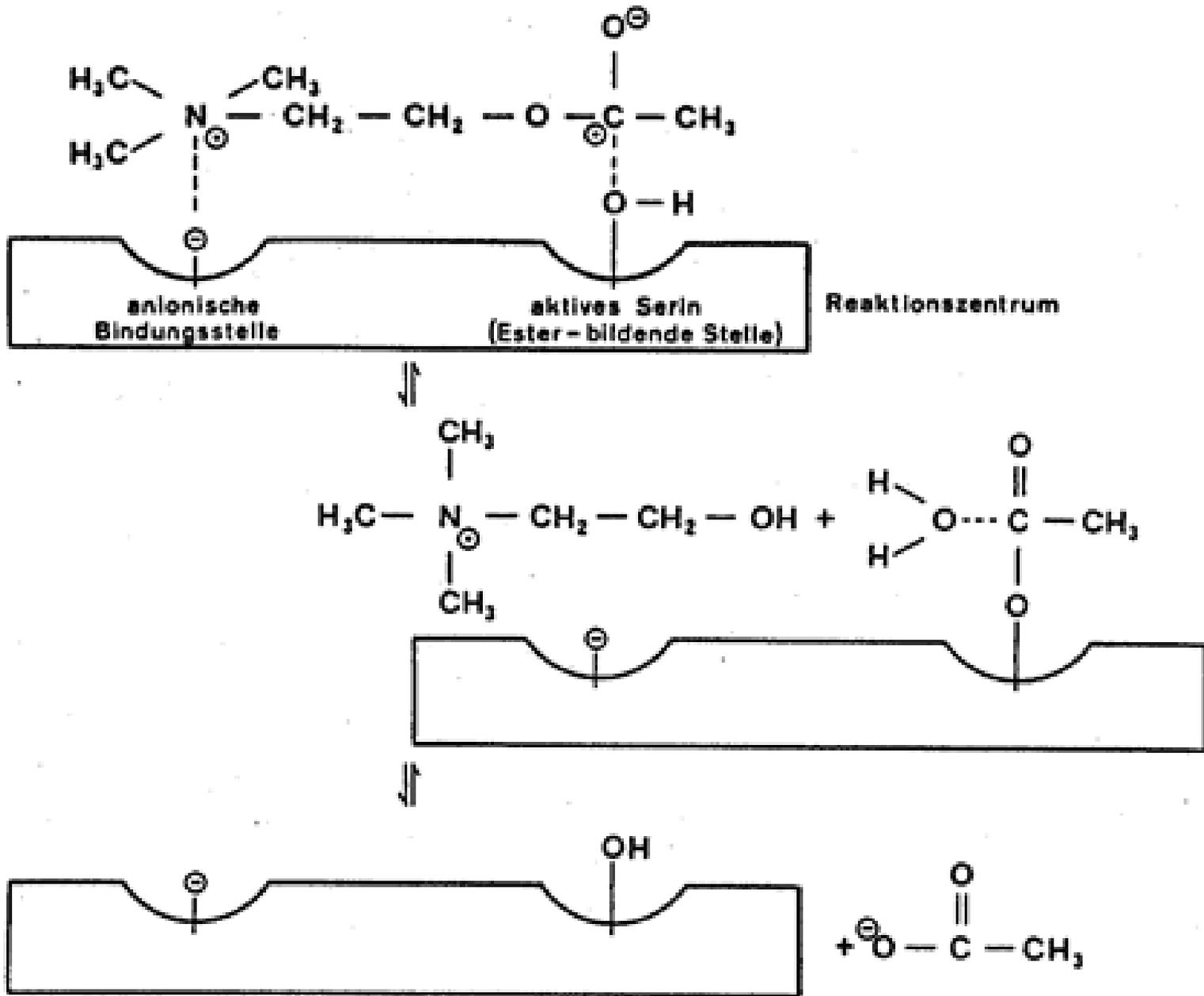
Therapie II

-> Indiziert bei Erkennung d. Symptomatik eines
Cholinerges Toxidroms!

- **1. CAB – Wiederbelebung**
(Chest compression, Airway protection, Breathing) –
Sicherung Atemweg & Beatmung per Maske wegen
neuromusk. Block & erhöhtem AW-Widerstand
(+ zentrale Atemdepression
(Akt.  N. phrenicus/Medulla im Hasen-Modell))
- **2. Applikation Antidota gegen Hypersalivation**
Atropin i.v. – wenn Symp. > als okulär, 2-6 mg initial
nach Schwere, ggf. Wiederholung alle 5-10 min
- **Glanduläre Aktivität bestimmt das Th.ende, nicht
Pupillengröße und Herzfrequenz !**

Therapie III

- **Zerebraler Krampfanfall → Diazepam 10 mg initial**
- **Auf funktionelle Lähmung Atemmuskulatur über nikotinische Rezeptoren hat Atropin keinen Einfluss**
- **→ einzig kausale Therapieoption:**
 - **Reaktivierung der Acetylcholinesterase**



In Deutschland: **Obidoxim (Toxogonin®) 250 mg iv/im**

- Limitationen: Noxen-abh. Wirkung d. Antidots
Substanz-abhängige, irreversible Alterung
(Soman in Minuten)
- Kein Oxim verfügbar, das **gegenüber allen relevanten Organophosphaten** und wirkungsgleichen Pestiziden wirksam ist.
- **Somit keine kausale toxikodynamische Breitbandversorgung verfügbar**
- Ggf. müssen Pat. bis Eintritt Spontanreaktivierung beatmet werden (ca. 20% ButylChE)

Bei Massenanfall mit **Sarin/VX** Vergifteter

-> Reaktivierung noch nach Stunden möglich

➤ Falls länger persistenter Wirkstoff / länger andauernde cholinerge Krise ggf. **stärkere Atropinisierung** der Patienten erforderlich

➤ **klinische Kriterien:**

• freies Atemgeräusch bei Auskultation

• **Herzfrequenz >80/min**

• **Pupillen > Nadelkopfgröße**

• trockene Achselhaut,

• **systolischer Blutdruck > 80 mmHg)**

➤ **Bei betroffenen Kindern muss die Dosierung kritisch ihrem Lebensalter angepasst werden (0,05 mg/kg) !**

(Thiermann H, Worek F, Kehe K. Limitations and challenges in treatment of acute chemical warfare agent poisoning. Chemo-Biological Interactions 2013; 206:435-443)

1. Zivile Terror-Attacken mit Nervenkampfstoff durch Aum-Shinrikyo

- **Japanische Sekte verfolgte stärker politische als religiöse Ziele.**
- **Ab Oktober 1993 eigene Kampfstoff-Produktion**
- **27.06.1994 - Anschlag auf drei Zivilrichter in Matsumoto, um einem nachteiligen Urteil gegen die Sekte zuvorzukommen.**
- **20-30 kg Sarin aus Fenster eines Klein-Lasters mittels Hitzegebläses ca. 20 min lang auf Wohnblock abgegeben.**
- **Ca. 600 Menschen betroffen, 7 Todesfälle vor Ort, 253 Betroffene ambulant vorstellig, 58x stationäre Versorgung mit Erholung**

2. Sarin-Anschlag Tokioter U-Bahn, 20.03.1995 I

- **Ca. 4,5 l Sarin wurde aus acht Plastik-Beuteln in fünf Zügen zentral morgens freigesetzt**
- **Trotz vieler Notrufe aus 15 Stationen in einer Stunde -> gemeinsame Ursache initial nicht realisiert!**
- **Erst nach 40 min Einsatzbefehl Gasmasken!**
- **U-Bahn-Pendler stolperten wegen gemindertem Visus (Miosis), rangen nach Luft mit Schaum aus dem Mund, sich übergebend und zerebral krampfend**
- **Retter begannen zu triagieren, verabreichten jedoch keine Medikamente, konnten nicht intubieren, dekontaminieren, aber verbrachten die stärksten Betroffenen ins KH.**

2. Sarin-Anschlag Tokioter U-Bahn, 20.03.1995 II

- **Mehrzahl betroffener Pat. in Notaufnahme sympathikoton (hyperton, tachykard)**
-> adrenerge Vergiftungsphase
- **Gleichzeitig stecknadelkopfgroße Pupillen !**
=> **Symptomatische Dissoziation führte initial zu diagnostischen Problemen!**
- **Durch Applikation atropin-haltiger Augentropfen Situation relativ leicht beherrschbar.**
- **Kopfschmerzen dazu am häufigsten beklagt.**
- **Mehrzahl der **zwölf** Todesopfer waren keine Passagiere, sondern Einsatzkräfte!**
- **Von über 5000 „Opfern“, die medizinische Versorgung nachsuchten, waren letztlich 984 mäßig und 54 schwer vergiftet.** [Vale JA. What lessons can we learn from the Japanese sarin attacks? Przegl Lek 2005;62:528-532]

83% von im St. Luke's Intl. Hospital (innerhalb 3 km Distanz zu fünf betroffenen Stationen gelegen) behandelten 640 Pat. zeigten gering/mod. Symptomatik (nur okulär – Miosis, Schmerz, verschwommener Visus)

- **Schwere Vergiftung mit Beatmungsbedarf zeigten n=111 (17%), dazu zwei Todesfälle in Notaufnahme**
- **Versorgung nt. dekontaminierter Pat. -> flüchtiges GB freigesetzt und führte bei 20% Pers. zu klin. Symp.!**
- **Symptomatik:**

Miosis	99%	Rhinorrhoe	25%
Dyspnoe	63%	Lakrimation	9%
Nausea	60%,	Diarrhoe	5%
Emesis	37%	Bradykardie	3,6%

Vorbereitung Klinika/Gesellschaft

- **Katastrophenschutz-Übung in problematischer Lage (U-Bahn) durchführen !**
- **Risiko-Kommunikation zwischen Rettungsdienst, Klinika & Polizei verbessern !**
- **Persönliche Schutzausrüstung für Ersthelfer, Dekontaminations-Personal verfügbar halten !**
- **Antidot-Vorräte zwingend erforderlich und deren zeitgerechte Verbringung an Einsatzort ggf. ausschlaggebend !**
- **Giftinformationszentren (GIZ) maßgeblich zur Koordination geeigneter Antworten auf chemischen Anschlag
-> deren fortgesetzte Unterstützung ist somit dringlich !**

Autokratisch motivierte Anschläge Novichok

- **Auf russ. Doppelagenten Sergej Skripal u. Tochter, 04.03.2018, Salisbury**
- **Dermal beigebracht über Türgriff**
- **Vergiftung nur knapp überlebt**
- **Gift-Reste aus gefundenem Gefäß als Parfum verwendet -> Frau verstorben**
- **Auf russ. Oppositions-Pol. Alexej Nawalny, 20.08.2020 -> Notlandung in Omsk**
- **Verlegung Charité, dort 32 d, 24 intensiv**
- **Wirkstoff v. Inst. PharmTox BW M verifiziert u. v. F/S/OPCW bestätigt**

Novichok (dt. Neuling)

- **Projekt „FOLIANT“ in der UdSSR in 1970er Jahren zur Synthese Nervenkampfstoffe 3. Generation**
- **Auf Basis OP-Rückgrat Erzielung mind. 4 sog. „A-Agenzien“ (Substanz-33, A230, A232, A234) unbekannter Struktur & gleicher Wirkung**
- **Bei geringer Umweltstabilität Verwendung in binären Systemen -> Novichok-#, -5, -7**
- **Binäre Substanzen 5-10x stärker wirksam als VX?**
- **Oxime bei mit AChE komplexiertem A-Agens mit ggf. geringerer nukleophiler Effektivität versehen?**

Nepovimova E, Kuca K (2018). Chemical warfare agent NOVICHOK – mini-review of available data. Food and Chemical Toxicology 121: 343–350

VX-Mordanschlag Flughafen Kuala Lumpur, 13.02.2017

- **Opfer: Kim Jong-nam, Halbbruder von Nord-Koreas Diktator**
- **Bestreichen seines Gesichts mit zwei wenig toxischen Ausgangssubstanzen über 7s – 2-Diisopropylamino-Ethylchlorid + 2-Diisopropylamino-Ethyldisulfid**
- **Synthese d. US-Armee: Isopropyl-Aminoethylmethyl-Phosphonit (QL (IUPAC) + S -> VX**
- **Reaktion zur hochtoxischen Binärwaffe, wodurch erklärbar ist, dass die beiden Attentäterinnen aus Indonesien/Vietnam selbst unbeschadet bleiben konnten.**

[Chai PR, Boyer EW, Al-Nahhas H, Erickson TB. Toxic chemical weapons of assassination and warfare: nerve agents VX and sarin. Toxicology Communications 2017;1(1):21-23]

[Tu AT. The use of VX as a terrorist agent: action by Aum Shinrikyo of Japan and the death of King Jong-Nam in Malaysia: four case stories. Global Security: Health, Science and Policy 2020;5(1):48-56]

Konsequenzen

- **Weltweit ansteigende Verwendung chemischer Kampfstoffe -> besorgniserregende Entwicklung für Öffentlichkeit, Ersthelfer und Krankenversorger**
- **Weitere Erforschung von Natur und Wirkung der Derivate sowie Möglichkeiten, wie ihre Wirkungen gelindert oder behandelbar gemacht werden können, ist dringend geboten.**
- **Frühe Beteiligung klinischer Toxikologen mit entsprechender Expertise ist erforderlich, um die klinische Versorgung Betroffener zu verbessern.**
- **Die öffentlichen Hand sollte verstärkt vorbereitende Maßnahmen für den Fall eines Terroranschlags mit chemischen Substanzen treffen, zum Schutz der Zivilbevölkerung vor immer radikaleren terroristischen Aktivitäten auch in der westlichen Welt !**



The End

Vielen Dank für's Zuhören!

martin.socher@lgl.bayern.de