

## Chemische Kampfstoffe und ihre Toxikologie

Vortrag am 4. Dez. 2013 im Rahmen des  
**Regionalen FachDidaktikZentrums Chemie in Graz**



A.o. Univ. Prof. i.R. Dr. Peter Dittrich

Institut für Pharmazeutische  
 Wissenschaften  
 Pharmakologie und Toxikologie  
[peter.dittrich@uni-graz.at](mailto:peter.dittrich@uni-graz.at)

Arbeits- bzw. Interessensgebiete:

Analytik  
 Pharmakokinetik  
 Diabetes  
 Toxikologie  
 Statistik

## Übersicht – Programm

Definitionen Gift, Giftigkeit

Geschichte

Chemische Kampfstoffe

- Definitionen und Einteilung

Nervenkampfstoffe („Giftgas“)

- Qualitative Mechanismen der Wirkung
- Quantitative Aspekte der Wirkung
- Behandlung von Vergiftungen
- Vernichtung

## Gifte

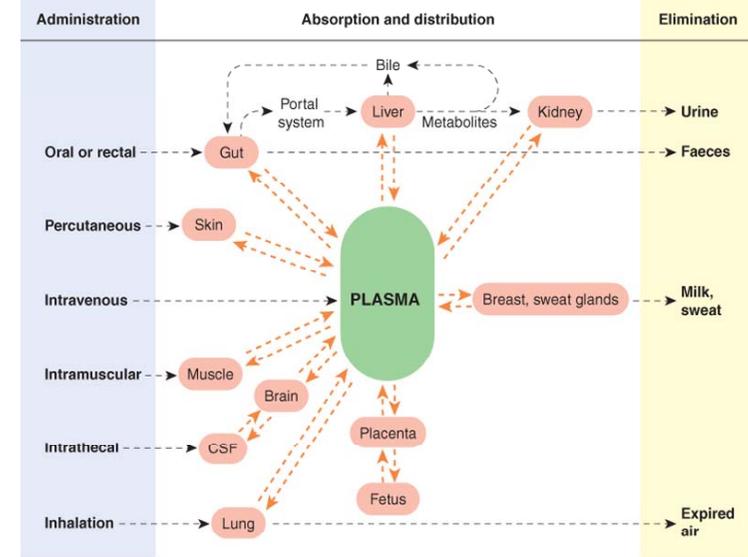
sind Stoffe, Substanzen, Substanzgemische die (vorwiegend oder ausschließlich) schädliche Wirkungen hervorrufen, die sie infolge ihrer molekularen Wechselwirkungen an lebenden Organismen verursachen



**„Alle Dinge sind Gift und nichts ohne Gift.  
 Allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist  
 (Paracelsus).“**

Philipp Theophrastus Bombastus v. Hohenheim, 1493 - 1541,  
 Begründer einer auf Naturbeobachtung und Erfahrung  
 beruhenden Medizin, setzt Wirkung und Menge in Beziehung

Akut – chronisch  
 Reversibel – irreversibel  
 Lokal – systemisch



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

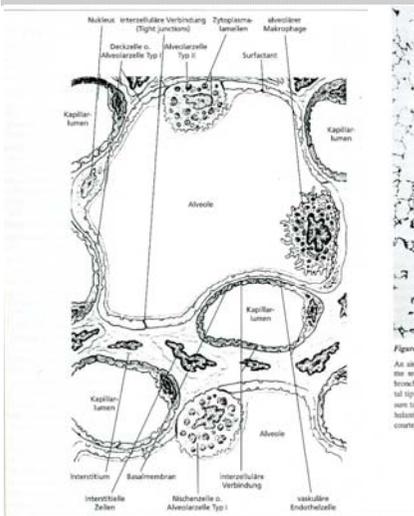


Figure 15-2. Connective tissue region (respiratory wall) of the lung. An airway and an arterial blood vessel (BV) are in close proximity to the terminal bronchiole (TB) opening into alveolar ducts (AD) through the bronchiole-alveolar duct junction (BADJ). A number of the alveolar tips (arrows) close to the BADJ are thickened after a brief 4-4 sec to asbestos fibers, indicating localization of fiber deposition. C helices, such as those, produce lesions in the same locations. (The courtesy of Dr. Kent E. Pinkerton, University of California, Davis.)

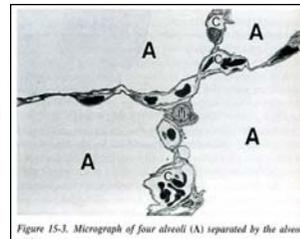
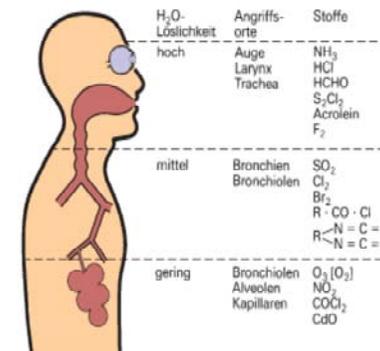


Figure 15-3. Micrograph of four alveoli (A) separated by the alveolar septum.

The thin air-to-blood tissue barrier of the alveolar septal wall is composed of squamous alveolar type I cells and occasional alveolar type II cells (II), a small interstitial space, and the attenuated cytoplasm of the endothelial cells that form the wall of the capillaries (C). (Photograph courtesy of Dr. Kent E. Pinkerton, University of California, Davis.)

Abb. 15.5: Anatomie einer Alveole (durch better 1980). Die Durchmesser einer Alveole beträgt beim Menschen etwa 200 µm. Die Luft-Blut-Schranke besteht aus Surfactant, dem alveolären Epithel, der Basalmembran, dem Interstitium und dem vaskulären Epithel. Die Alveolarzelle Typ I bedeckt etwa 90% der Oberfläche der Alveole. Der alveoläre Makrophage kann sich im Bereich der Alveolen frei bewegen.

Angriffsorte von Reizstoffen im Atemtrakt in Abhängigkeit von der Wasserlöslichkeit



- **Hohe** Wasserlöslichkeit je nach Konzentration: Reizungen – Verätzungen, Entzündungen und Narbenbildung der Schleimhäute
- **Mittlere** Wasserlöslichkeit Atemwege reagieren hier mit: Schleimabsonderung, Hustenreiz, Bronchokonstriktion – später mit Bronchitis, Peribronchitis und Bronchopneumonie
- **Geringe** Wasserlöslichkeit bei höheren Konzentrationen erreichen diese Stoffe die Alveolen → reagieren mit Permeabilitäts-erhöhung, das zum **toxischen Lungenödem** führen kann

Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier www.studentconsult.de

Bezeichnung	µg/kg KG	MM
Botulinustoxin A	0,0010	900000
Tetanustoxin	0,0025	150000
TCDD Meerschweinchen p.o.	0,6000	320
Ricin	0,7000	66000
Tetrodotoxin	10	319
Echis carinatus ( Sandrasselotter)	67	
Aflatoxin B1	300	312
a-Amanitin (Knollenblätterpilz)	400	918
VX Mensch, Lunge	1.000	267
Strychnin	1.000	334
Ricin	1.000	66000
Natriumcyanid	2.900	49
TCDD Hamster p.o.	5.000	320
Nicotin	7.000	162
VX Mensch, dermal, ungefährer Wert	10.000	267
Phenobarbital	185.000	232

1. Die **Vernichtung** der feindlichen Streitkräfte ist das **Hauptprinzip** desselben [d.h. **des Krieges**] und für die ganze Seite des positiven Handelns der Hauptweg zum Ziel.

Diese Vernichtung der Streitkräfte findet *hauptsächlich* nur im Gefecht statt.

Carl von Clausewitz, Vom Kriege, Berlin 1832

## Historische Beispiele

600 v.Chr. Helleboruswurzeln, Vergiftung der Wasservorräte durch Solon bei der Belagerung von Kirrha  
 960-1279 China, Arsenrauch in Schlachten  
 1914 Frankreich, Ethylbromacetat  
 1915 Deutschland, Chlor  
 1917 Flitsch-Tolmein, an die 100 000 Granaten mit Giftgas  
 1935/36 Italien in Äthiopien  
 1980er Irak gegen Iran  
 1994 und 1995 Sarin in Matsumoto und Tokyo

## Kampfstoffe und Waffen

Chemische **Kampfstoffe** sind synthetische chemische Verbindungen, die für den Krieg produziert werden.

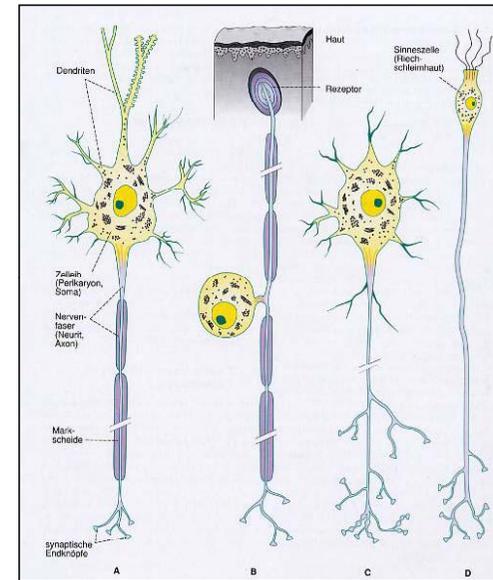
Chemische **Waffen** sind Kampfstoffe in verwendungsreifer Form in Munition,

# Chemische Kampfstoffe

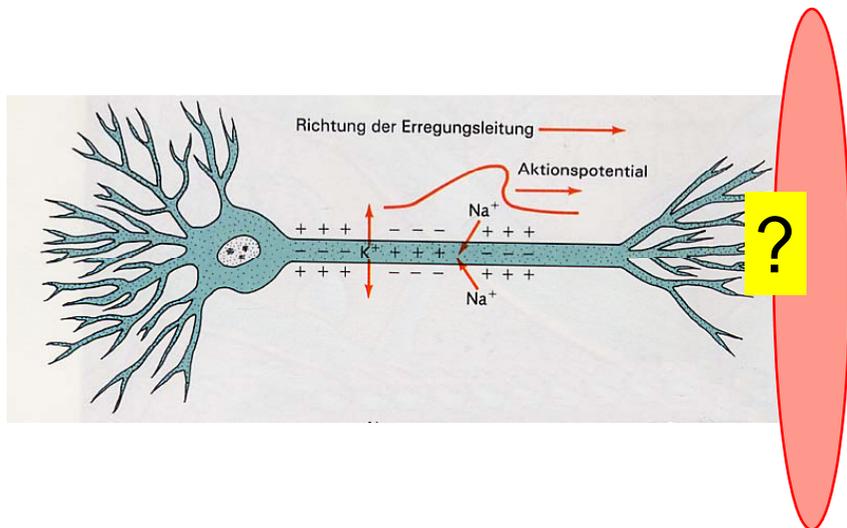


Gruppe	Kurzname	Symbol
Nervenkampfstoffe	Tabun	GA
	Sarin	GB
	Cyclosarin	GF
	Soman	GD
		VX
	Russian VX	RVX
Hautkampfstoffe	Chinese VX	CVX
	Lost, Yperit	HD
	Stickstoff-Lost	HN-3
Blutkampfstoffe	Lewisit	L
	Blausäure (Chlorcyan)	AC
	Arsin	SA
Lungenkampfstoffe	Chlorpikrin	PS
	Phosgen	CG
	Diphosgen	DP
Psychokampfstoffe	(Chinuclidinylbenzilat)	BZ
Augenreizstoffe Riot Control Agents	(Bromaceton)	BA
	(Chloracetophenon)	CN
	(o-Chlorbenzylidenmalodinitril)	CS
	Pfefferspray	OC
Nasen-Rachenreizstoffe	Clark I	DA
	Clark II	DC
	Adamsit	DM

# Nervenzellen



# Aktionspotential und Folge



# Otto Loewi (1873 - 1961)

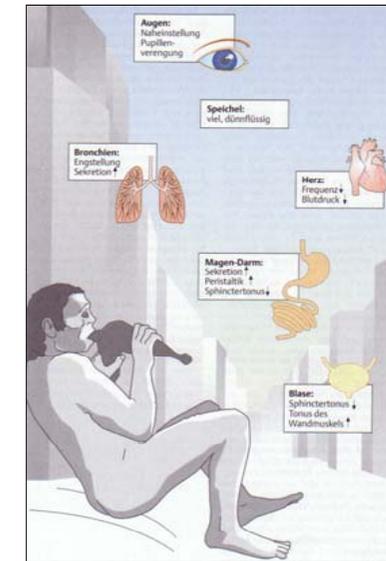
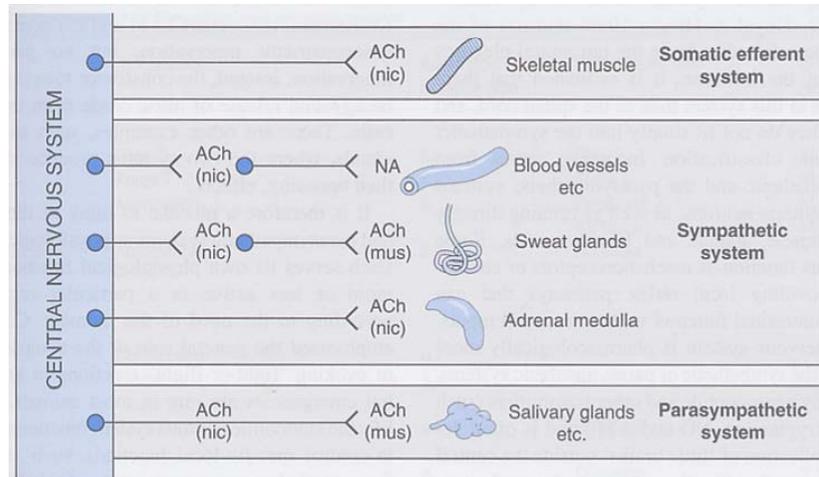


O. Loewi



Professor für Pharmakologie an der Universität Graz (1909-1938)  
Nobelpreis für Medizin 1936 für die chemische Übertragung von Nervenimpulsen

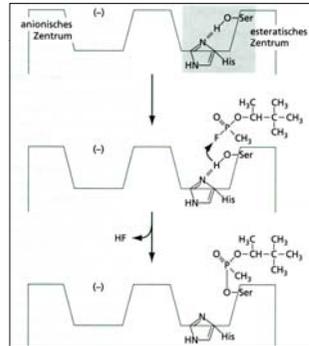
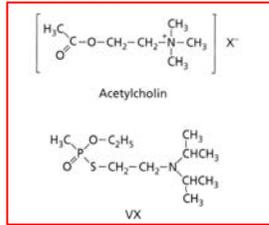




- 1934 Entwicklung neuer Insektizide, Dr. Gerhard Schrader, I.G. Farben Leverkusen
- 1935 alle Erfindungen mit potentieller militärischer Anwendung müssen gemeldet werden
- 23. Dez. 1936 Tabun
- 1937 Wirkungen am Menschen im Labor beobachtet
- 1939-1942 Aufbau einer Tabun Produktion in Dyrenfurth / Oder, techn. Probleme, 300 Unfälle, 10 Tote
- 1938 Sarin
- 1939 Soman, Kuhn
- 1945 VX ICI / Schrader / Schweden
- 1961-1968 VX Produktion in USA

Tabelle 34.29: Strukturformel und akute Toxizität (Ratte) einiger cholinesterasehemmenden Organophosphate und Carbamate

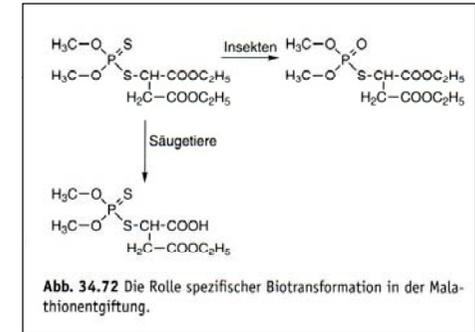
Chemische Bezeichnung (Freiname)	Strukturformel	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (Ratte, oral)
Diethyl-(4-nitrophenyl)-thionophosphat (Parathion, E 605)	<chem>CCOP(=S)(O)Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	10
Dimethyl-S-methyl-carbamoylmethylthio-phosphat (Dimethoat)	<chem>CN(C)C(=O)SCCOP(=S)(OC)OC</chem>	300
Malathion	<chem>CCOP(=S)(OC)SCC(=O)OCC</chem>	1375
1-Naphthyl-N-methyl-carbamate (Carbaryl)	<chem>CN(C)C(=O)Oc1ccc2ccccc12</chem>	700



Marquardt / Schäfer 2013

Höhere Affinität an die Enzyme der Parasiten  
Langsamere/andere Metabolisierung (Entgiftung)

ACh kein Antidot für Insekten – andere Mechanismen  
(Karg 2005)



Nervenkampfstoffe	LD <sub>50</sub> p.o. (mg/kg Mensch)	LD <sub>50</sub> perkutan (mg/kg Mensch)	LD <sub>50</sub> p.o. (mg/kg, Ratte)	Flüchtigkeit (mg/l; 20 °C)	LC <sub>50</sub> inhalativ (mg · min/m <sup>3</sup> ) Mensch, ruhend
<p>Tabun</p>	5	12,6	3,7	0,6	300
<p>Sarin</p>	0,14	24	1,1	11,3	100
<p>Soman</p>	0,14	15	0,4	10	70
<p>VX</p>	0,07	0,04	0,1	0,01	36

**A. Toxikologische und physikalische Daten von einigen Nervenkampfstoffen**

Organ/System	Effekte
<b>Auge m</b>	Miosis, Akkomodationsstörung, frontale Kopfschmerzen, Sehschwäche bei Dämmerung, Tränenfluß
<b>Nasen-Rachen-Raum m</b>	Nasenlaufen, Speichelfluß
<b>Atemwege m</b>	Bronchokonstriktion, Bronchorrhoe
<b>Magen-Darm-Trakt m</b>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchkrämpfe, unwillkürliche Entleerung
<b>Harnblase m</b>	Harnrang, unwillkürliche Entleerung
<b>ZNS</b>	- Atmung m Abnahme der Atemfrequenz, zentrale Atemlähmung - Aktivität m+n Unruhe, Schwäche, Tremor, Ataxie, epileptiforme Krämpfe - Verhalten m+n Alpträume, Schlaflosigkeit, Labilität
<b>Herz m</b>	Bradykardie
<b>Skelettmuskel n</b>	Schwäche, Faszikulationen, periphere Atemlähmung
<b>sympathische Ganglien n</b>	vorübergehender Blutdruckanstieg
<b>Haut m</b>	Schweißausbruch

m = muskarinisch  
n = nikotinisch

**Tab. 34.3:** Sesshaftigkeit ausgewählter flüssiger chemischer Kampfstoffe. Angegeben ist die Zeit, in der noch potenziell toxische Mengen der Kampfstoffe vorhanden sind, bei einer den Kriegsbedingungen entsprechenden Bodenkontamination.

Substanz	Klimatische Bedingungen		
	Sonnig, leichter Wind, etwa 15 °C	Wind und Regen, etwa 10 °C	Windstill, Schnee am Boden, etwa -10 °C
S-List	2-7 Tage	0,5-2 Tage	2-8 Wochen
Tabun	1-4 Tage	0,5-6 Std.	1-14 Tage
Sarin	0,25-4 Std.	0,25-1 Std.	1-2 Tage
Soman	2,5-5 Tage	3-36 Std.	1-6 Wochen
VX	3-21 Tage	1-12 Std.	1-16 Wochen

**Tab. 34.6:** Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild der Vergiftung mit phosphororganischen Verbindungen.

Wirkort	Klinische Symptomatik
<b>Peripher muscarinisch</b>	
Auge glatte Muskeln - Pupille - Ziliarkörper	Miosis, Sehverlust bei Dämmerung Akkomodationsstörung, frontale Kopfschmerzen
exokrine Drüsen - Tränendrüsen	Tränenfluss
Atemwege glatte Muskeln - Bronchien	Bronchokonstriktion, Enge in der Brust, Pfeifen, verlängerte Expiration, Atemnot
exokrine Drüsen - Nasen-Rachen-Raum - Bronchien	Nasenlaufen, Speichelfluss Bronchorrhoe, Rasselgeräusche, Zyanose, Atemnot, „Lungenödem“
Magen-Darm-Trakt glatte Muskeln/ exokrine Drüsen	Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Druck im Epigastrium, Durchfall, Tenesmen, unwillkürliche Entleerung
Haut exokrine Drüsen	Schweißausbruch
Harnblase glatte Muskeln Herz	Hamdrang, unwillkürliche Entleerung leichte Bradykardie

Peripher nicotinisch	
Quer gestreifte Muskeln	leichte Ermüdbarkeit, Muskelschwäche, Muskelzuckungen (Faszikulationen) Krämpfe, Schwäche der Atemmuskulatur mit Atemnot und Zyanose, periphere Atemlähmung
Sympathische Ganglien	Blässe, ggf. vorübergehende Blutdruckerhöhung
Zentrales Nervensystem	
Atmung	Abnahme der Atemfrequenz und -tiefe, Atemnot, Zyanose, zentrale Atemlähmung
Kreislauf	Blutdruckabfall, ggf. vorübergehender Blutdruckanstieg
Aktivität	Unruhe, Tremor, Ataxie, Schwäche, tonisch-klonische Krämpfe
Verhalten	Unruhe, Ängstlichkeit, emotionale Labilität, Alpträume, Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrung

Tod letztlich durch Ersticken

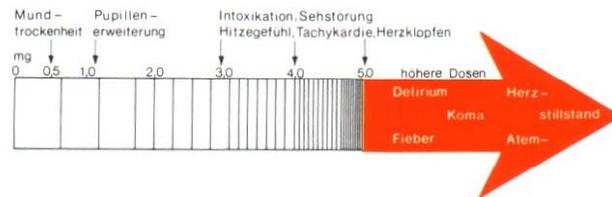
## Atropin – toxische Dosen

in toxischen Dosen Benommenheit, Krämpfe, Koma  
tödliche Dosen

Erwachsene 10-20 mg/kg KG

Kinder 1-10 mg/kg KG (3-5 Tollkirschen)

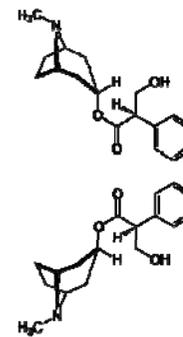
1 g (!) wurde von einem Erwachsenen überlebt



Fortschreitende Symptomatik bei zunehmenden Atropin-Dosen (nach [26])

## Atropa belladonna,

Tollkirsche,  
Rasewurz,  
Deadly nightshade,  
Morelle furieuse,  
Bouton noir



Wikipedia

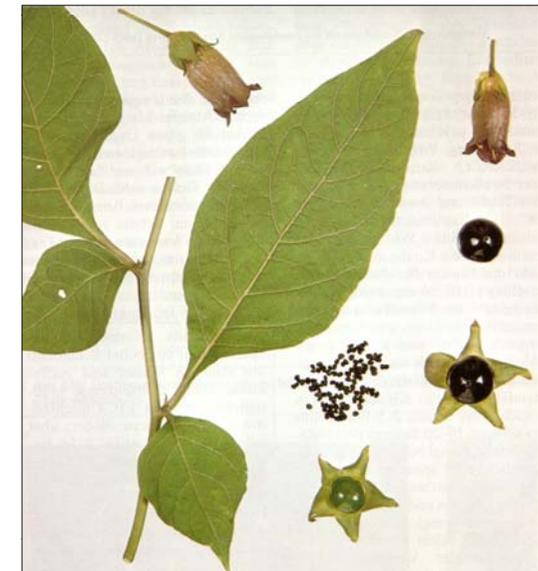


Table 1 Field management protocols for nerve agent casualties

	US/NATO doctrine (18)	Iranian practice 1984-87 (9)
Medications issued to each soldier and carried forward	Atropine 2 mg × 3; 2-PAM Cl 600 mg × 3; diazepam 10 mg × 1.	Atropine 2 mg × 3; no oxime or anticonvulsant.
Forward respiratory resuscitation	Respiratory support: endotracheal tubes, Resuscitation Device Individual, Chemical (RDIC).	"Maintain breathing, control hypoxemia; artificial respiration prm."
Anticholinergic antidotal therapy	Atropine: 2 mg IM × 3, then repeat q 5-10 min prn until respiratory status stable; IV given at battalion aid station if further atropine required.	Atropine: 2 mg IM × 3, then no more until seen at aid station. At that point, up to 100 mg IV prn. Further doses titrated to respiratory status, up to 200 mg prn.
Oxime antidotal therapy	2-pralidoxime Cl 600 mg IM × 3, then no more oxime for 1 hour; can give either IM or IV at battalion aid station. Maximum 1800 mg IM or 2000 mg IV per hr.	None available forward of aid station. At that echelon, small quantities of obidoxime IV. None given during evacuation.
Anticonvulsant therapy	Diazepam 10 mg IM for all severe casualties to start. If clinically seizing, medic can give more in 10 mg IM increments until seizures cease. At battalion aid station may switch to IV.	None available forward of aid station. Diazepam 10 mg IV given there, titrate to cessation of seizure activity.

Newmark, J. (2004). "The birth of nerve agent warfare: lessons from Syed Abbas Foroutan." *Neurolog* 62(9): 1590-1596.

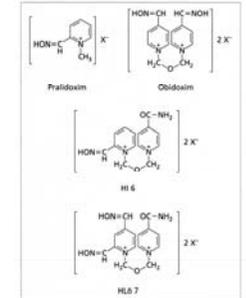
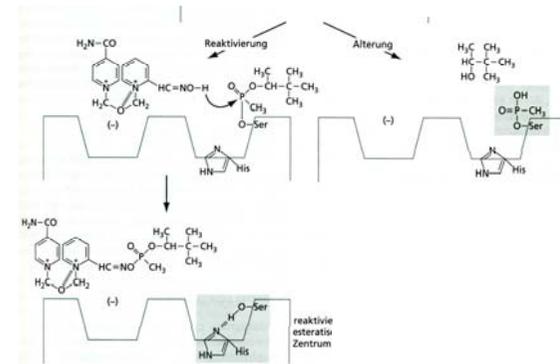


Abb. 34.5: Chemische Formeln einiger Oxime.

Marquardt / Schäfer 2013

## JACADS, Johnston Atoll Chemical Agent Disposal System bis 10.9.2003



## Umatilla Chemical Disposal Facility 2004-2011



## Pueblo Chemical Depot 2014-2017



AGENT	ITEM	QUANTITY	POUNDS	
Lost	155mm Projectiles	5.670,00	66.339,00	
Lost	105mm Projectiles	46,00	136,60	
Lost	M60 Projectiles	45.108,00	133.970,70	
Lost	4.2 Mortars	43.600,00	261.600,00	
Lost	Ton Containers	68,00	116.294,00	578.340,30
<b>Tonnen</b>				<b>262,34</b>
Sarin	M55 Rockets	58.353,00	624.377,10	
Sarin	155mm Projectiles	107.197,00	696.780,50	
Sarin	105mm Projectiles	49.360,00	80.456,80	
Sarin	8" Projectiles	13.020,00	188.790,00	
Sarin	MC-1 Bombs	3.047,00	670.340,00	
Sarin	MK 94 Bombs	2.570,00	277.560,00	
Sarin	Ton Containers	66,00	101.158,00	2.639.462,40
<b>Tonnen</b>				<b>1.197,26</b>
VX-Nerve	M55 Rockets	13.889,00	141.769,80	
VX-Nerve	155mm Projectiles	42.682,00	256.092,00	
VX-Nerve	8" Projectiles	14.519,00	210.525,50	
VX-Nerve	Land Mines	13.302,00	139.671,00	
VX-Nerve	Ton Containers	66,00	97.360,00	845.418,30
<b>Tonnen</b>				<b>383,48</b>

DANKE !

FRAGEN??