

### VX – ein Hemmstoff der Acetylcholinesterase

Denise Häschke, Ralf Stahlmann  
 Institut für Klinische Pharmakologie und  
 Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Am 13. Februar 2017 wurde Kim Jong-nam, der Halbbruder des nordkoreanischen Machthabers, auf dem Flughafen von Kuala Lumpur ermordet. Nur wenige Tage später enthüllte der Autopsiebericht, dass er mit VX vergiftet worden war. Damit steht eine Substanz im Zentrum der Aufmerksamkeit, die als chemischer Kampfstoff in den 1950er Jahren entwickelt wurde und die bereits in sehr geringen Mengen tödlich wirkt. Angesichts der potenziellen Bedrohung durch die phosphororganischen Verbindungen auch im Zusammenhang mit terroristischen Aktivitäten, ist die Beschäftigung mit diesen Substanzen durchaus aktuell und dringend erforderlich.<sup>1</sup> Sind besondere Kenntnisse erforderlich, um solche Stoffe herzustellen? In der NEW YORK TIMES wurde am 24. Februar die Frage gestellt: „How do you make VX?“ Die Antwort: „Very carefully.“ Ein Tropfen, der versehentlich auf die Haut eines erwachsenen Menschen gelangt, stellt bereits eine tödliche Gefahr dar.

### Organophosphate - seit 160 Jahren bekannt

Die chemische Bezeichnung für VX ist *O*-Ethyl-*S*-2-Diisopropylaminoethyl-methylthiophosphonat. Es gehört zu der großen Gruppe der organischen Phosphorverbindungen. Der erste Vertreter, Tetraethyl-pyrophosphat (TEPP), wurde bereits vor mehr als 160 Jahren synthetisiert, es dauerte allerdings einige Jahrzehnte, bis die hohe Toxizität dieser Chemikalien erkannt wurde. Intensive Forschung mit diesen Verbindungen wurde in den 1930er Jahren betrieben. Im Vordergrund stand das Ziel, effektive Insektizide zu synthetisieren. Angesichts der extrem hohen Potenz einiger Verbindungen wurden sie auch gezielt als chemische Kampfstoffe für die militärische Verwendung entwickelt.

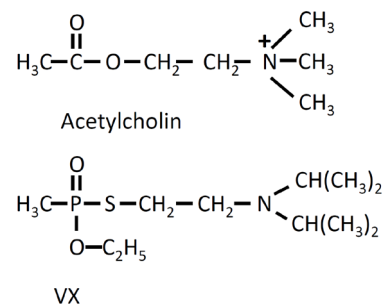
Heute sind die gefährlichen organischen Phosphorverbindungen weitgehend vernichtet und verbannt, allerdings sind nicht alle Staaten bereit, die Chemiewaffenkonvention von 1992 (*Chemical weapons convention, CWC*) zu unterzeichnen bzw. zu ratifizieren. Das Übereinkommen gilt inzwischen in 192 Staaten; es wurde von Ägypten, Südsudan und Nordkorea weder unterzeichnet noch ratifiziert.

### Wirkungsweise, klinische Symptomatik

Die nebenstehenden Formeln von Acetylcholin und VX zeigen die hohe Ähnlichkeit der beiden Strukturen. Der Neurotransmitter Acetylcholin wird an den Nervenenden freigesetzt und erregt entweder ein anderes Neuron oder ein Erfolgsorgan, wie zum Beispiel eine Drüse oder einen Muskel. Nachdem der Transmitter seine Aufgabe erfüllt hat, wird er sehr rasch durch die Acetylcholinesterase (AChE)

gespalten und damit wirkungslos. Organische Phosphorverbindungen blockieren das Enzym dauerhaft, so dass in der Folge frei gesetztes Acetylcholin zu einer Dauerstimulation an muskarinergen und nikotinergen Synapsen führt. Letztlich tritt der Tod durch körpereignes Acetylcholin ein, das nicht abgebaut werden kann.

Zu den ersten Anzeichen einer Vergiftung zählen vegetative Symptome, wie Tränen- und Speichelfluss, Schweißausbrüche und Miosis, bei höheren Dosen bzw. fortschreitender Intoxikation kommt es zu gastrointestinalen und kardiovaskulären Symptomen (Erbrechen, Bradykardie, Arrhythmien etc). Der Tod tritt durch Atemstillstand ein [vgl. TOXIKOLOGIE AKTUELL 8 / 2011, „Intoxikationen durch Dichlorvos“].



*Strukturformeln des Kampfstoffes VX und des Neurotransmitters Acetylcholin. VX blockiert die Esterase und verhindert den Abbau von Acetylcholin*

### Dekontamination, Antidot

Eine rasche Dekontamination der exponierten Haut muss nach einem Kontakt mit VX möglichst rasch erfolgen. Die Anwendung spezieller Zubereitungen, wie RSDL (*reactive skin decontamination lotion*) sind anderen Maßnahmen überlegen. *In vitro* Untersuchungen mit Hautproben vom Menschen zeigen, dass eine frühe Dekontamination innerhalb von fünf bis zehn Minuten sehr effektiv war; bis zu einer Stunde konnte die Substanz noch aus der Haut entfernt werden, danach nahm die Wirkung rasch ab.<sup>3</sup> Als Antagonist gegen Acetylcholin an muskarinergen Synapsen wird Atropin verwendet, eine Regeneration des blockierten Enzyms kann durch die Gabe von Oximen erfolgen. Durch Dealkylierung kann der Phosphyl-AChE-Komplex jedoch „altern“, wodurch die Oximtherapie unwirksam wird. Dieser Prozess verläuft bei einer Intoxikation mit VX jedoch relativ langsam.

1. Worek F, Wille T, Koller M, Thiermann H. Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. *Arch Toxicol.* 2016;90:2131-45.
2. Pitschmann V. Overall view of chemical and biochemical weapons. *Toxins* 2014; 6:1761-1784
3. Thors L et al. RSDL decontamination of human skin contaminated with the nerve agent VX. *Toxicol Lett* 2017; 269:47-54