

Bedrohungspotential des Bio-Kampfstoffes Rizin

Martin Weber

Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München, Laborgruppe Chemie der Gifte/Kampfstoffanalytik, Humboldtstr. 100, 29633 Munster: martin1weber@bundeswehr.org

1. Einleitung

Rizin ist ein Peptid, das sich in den Rizinus-Samen findet. Es handelt sich um Samen aus den Kapseln des Wunderbaums (*Ricinus communis*), der aus dem Nahen Osten kommend in Europa als häufige einjährige Zierpflanze in Gärten zu finden ist. Der bohnenförmige Samen hat



eine rötlichbraun-marmorierte Schale und im Inneren eine weiße pastöse Masse, die ca. 1-2% Rizin enthält. Diese hat keine charakteristische Farbe, keinen Geruch und einen leicht nussartigen Geschmack. Die Samen reifen in Europa aus, sind aber auch im Gartenfachhandel problemlos zu kaufen.

Das Öl der Samen dient großtechnisch zur Herstellung von Schmiermitteln, Polymeren und Tensiden (Castor Oil), wobei der zurückbleibende Presskuchen noch das Rizin enthält. Die Welt-Jahresproduktion an Rizinusöl umfasst ca. 1 Million Tonnen. Hierdurch steht Rizin in großen Mengen für eine missbräuchliche Verwendung als Kampfstoff zur Verfügung.



Abb. 1. Wunderbaum (*Ricinus communis* L. aus Köhler's Medizinal-Pflanzen [1]) und Rizinus-Samen (Bildrechte [2]).

Rizin als isoliertes Toxin unterliegt den Bestimmungen des Chemiewaffen-Übereinkommens (CWÜ) und des Biowaffen-Übereinkommens (BWÜ) und den zugehörigen nationalen Durchführungsgesetzen. Der Umgang und die Vorrätighaltung sind genehmigungspflichtig. Mögliche Herstellungsbetriebe und Labore können durch internationale Inspektoren der „Organisation für das Verbot chemischer Waffen (OPCW)“ inspiziert werden. Für die Laborgruppe „Chemie der Gifte/ Kampfstoffanalytik“ des Zentrales Institut des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München liegt eine Umgangsgenehmigung vor.

2. Wirkung

Rizin besteht aus zwei verschiedenen Polypeptiden, der A- und der B-Kette, die durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Abb. 2). Dabei dient die B-Kette zur Bindung an die Zelloberfläche. Sie ermöglicht dadurch das Eindringen des Rizins in das Zytoplasma. Es handelt sich hierbei um eine galactosespezifische Lectin-Bindung.

Die in das Zytoplasma eingedrungene A-Kette, oder Ricin A ist eine Glycosidase, die Ribosomen inaktiviert. Die enzymatische Wirkung besteht in der Abspaltung des Adenin aus dem Adenosin 4324 der 28S-RNA der Ribosomen. Dieses Adenosin ist für die Bindung der Elongationsfaktoren notwendig [3].



Bei oraler Aufnahme von Rizin werden vor allem Zellen des Verdauungstraktes in Mitleidenschaft gezogen. Nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden bis Tagen können folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Tachykardie, Abdominalschmerzen und akuter Flüssigkeitsverlust. Letztlich führt eine Vergiftung mit Rizin auch zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen. Nach der Aufnahme einer tödlichen Dosis tritt der Tod nach 36 bis 72 Stunden ein.

Abb. 2. Rizin-Struktur: A Kette in blau, B Kette in orange (aus [4]).

Rizin wird bei beabsichtigter Verwendung als Kampfstoff aufgereinigt und mikronisiert, damit es als lungengängiges Pulver eingesetzt werden kann. Anschläge auf Einzelpersonen wurden auch schon durch Injektion des Rizins durchgeführt [5]. Die Symptome ändern sich dementsprechend: Lungenödem und Atemstillstand bzw. schwere Lähmungen sind die Folge.

Bei Inhalation oder Injektion liegt die tödliche Dosis für einen Menschen bei 3-10 µg/kg. Bei oraler Aufnahme hängt sie von der Art der Aufnahme (Zerkleinerungszustand der Samen, Art der begleitenden Lebensmittel) ab. Die tödliche Dosis liegt hier im Bereich von 1-20 mg/kg bzw. ca. 8-10 Samen für Erwachsene bzw. 2 Samen für Kinder [6,7].

Neben dem Rizin enthält der Rizinus-Samen noch als Begleitalkaloid zu 0,2 % Ricinin, das aber hinter der Toxizität des Rizins zurücktritt.

3. Analytik

Rizin wird durch Hitze denaturiert und im Körper in den Zellen verstoffwechselt. Ein forensischer Nachweis ist daher nur in den möglicherweise vorher aufgenommenen Getränken und Lebensmitteln möglich und hier sinnvollerweise nur bei nicht erhitzten Lebensmitteln oder dann, wenn das Rizin nach Erhitzung der Lebensmittel zugegeben wurde.



Der Nachweis des Rizins als in seiner Tertiärstruktur noch toxisches Polypeptid gelingt nur immunologisch. Hierfür stehen mehrere kommerzielle Verfahren zur Verfügung: Lateral-Flow-Assays (LFA=Typ „Schwangerschafts-Test“) mit visueller oder halbquantitativer photometrischer Auswertung und ELISA-Test-Kits.

Abb. 3. Positiver Lateral Flow Assay für rizinhaltiges Wasser bei einer Konzentration von 1 mg/L: Kontrollbande (C) und Toxin-Bande (T) gleich intensiv, Bildrechte [4].

Das Rizin-Molekül kann auch mit den apparativ aufwendigeren Verfahren Maldi-TOF oder nach enzymatischer Spaltung zu Oligopeptiden mit LC-MS analysiert werden.

In nicht hoch aufgereinigten Rizinus-Samen-Extrakten kann mit GC-MS auch das Begleitalkaloid Ricinin nachgewiesen werden. Ricinin ist hitzestabil und wird auch nicht verstoffwechselt. Es kann daher als Marker zum Nachweis des Einsatzes von nicht aufgereinigten Rizinus-Samen-Extrakten dienen. Ricinin findet sich dann auch in erhitzten Proben oder im Serum von Patienten nach Vergiftungen [8].

Proben und Extrakte für die immunologischen Verfahren sollten rein wässrig sein und eine geringe Osmolarität sowie einen pH von ca. 7 haben. Aufbereitungsverfahren für Getränke,

Lebensmittel und Bedarfsgegenstände müssen dementsprechende Störmöglichkeiten beseitigen. Sie dürfen nicht durch zu große Hitze oder zu starke mechanische Belastung zur Denaturierung von Rizin führen.

Trinkwasser kann nach Zugabe eines neutralen Puffers direkt analysiert werden. Andere Matrices müssen, entsprechend ihrer Zusammensetzung, vorher entfettet, filtriert, zentrifugiert, verdünnt oder isohydriert werden.

Die Laborgruppe „Chemie der Gifte/ Kampfstoffanalytik“ des Zentralen Instituts des Sanitätsdienstes der Bundeswehr München ist bei der Deutschen Akkreditierungsstelle unter der Nummer D-PL-17674-02 für die Untersuchung von Lebensmitteln, Bedarfsgegenständen, Kosmetika und Trinkwasser auf Rizin und Ricinin nach ISO/IEC 17025:2005 akkreditiert. Forensisch verwertbare Untersuchungen können daher hier durchgeführt werden.

4. Therapieoptionen

Zurzeit existieren keine zugelassenen spezifischen Therapieoptionen nach einer Rizin-Vergiftung [7]. Wird eine entsprechende Vergiftung frühzeitig erkannt, können die galactose-spezifischen Bindungsstellen der B-Kette mit Lactose belegt werden. Insbesondere kann bei einer oralen Vergiftung im Frühstadium Lactose bzw. im Notfall Milch gegeben werden.

5. Diskussion

Der Einsatz von Rizin oder Rizinus-Samen im Rahmen eines kriminellen oder terroristischen Anschlags stellt eine erhebliche Bedrohung dar. Auch größere Mengen des Samens sind leicht verfügbar. Die Extraktion des Rizins aus den Samen ist technisch nicht aufwendig und bedarf keiner besonderen Kenntnisse oder Chemikalien. Bei Verdacht einer Vergiftung muss versucht werden retrospektiv aus dem Umfeld des Geschädigten Lebensmittel, Gegenstände oder Gefäße auf die Anwesenheit des Toxins zu untersuchen. Das unveränderte Toxin kann mit immunologischen Verfahren ausreichend empfindlich detektiert werden. Eine forensische Absicherung kann mit Verfahren der Peptid-Analytik erfolgen. Daneben kann das Begleit-Alkaloid Ricinin bei Extrakten detektiert werden, die keine hohe Aufreinigung aufweisen.

6. Literatur

1. Köhler's Medizinal-Pflanzen in naturgetreuen Abbildungen mit kurz erläuterndem Texte. Gera-Untermhaus, 1887, Tafel 477. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung von: http://caliban.mpiz-koeln.mpg.de/koehler2/high/DSC_3236.jpg; letzter Zugriff am 30.07.2018.
2. Bundesministerium der Verteidigung
3. Olsnes S, Kozlov JV. Ricin. *Toxicon* 2001;39:1723-1728.
4. Rutenber E, Katzin BJ, Ernst S, Collins EJ, Misna D, Ready MP, Robertus JD. Crystallographic refinement of ricin to 2.5 Å. *Proteins* 1991;10:240-250.
5. Russmann H. Toxine, Biogene Gifte und potenzielle Kampfstoffe. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2003;46:989-996.
6. Ishiguro M, Tanabe S, Matori Y, Sakakibara R. Biochemical studies on oral toxicity of ricin. IV. A fate of orally administered ricin in rats. *J Pharmacobiodyn* 1992;15(4):147-156.
7. Franz DR, Jaax NK. Ricin toxin. In: Zajtchuk R, Bellamy RF (eds.) *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Office of The Surgeon General, Department of the Army, United States of America, Washington DC, TMM Publications, 1997, p 631-642.
8. Darby SM, Miller ML, Allen RO. Forensic determination of ricin and the alkaloid marker ricinine from castor bean extracts. *J Forensic Science* 2001;46(5):1033-1042.