



Jahresbericht 2015

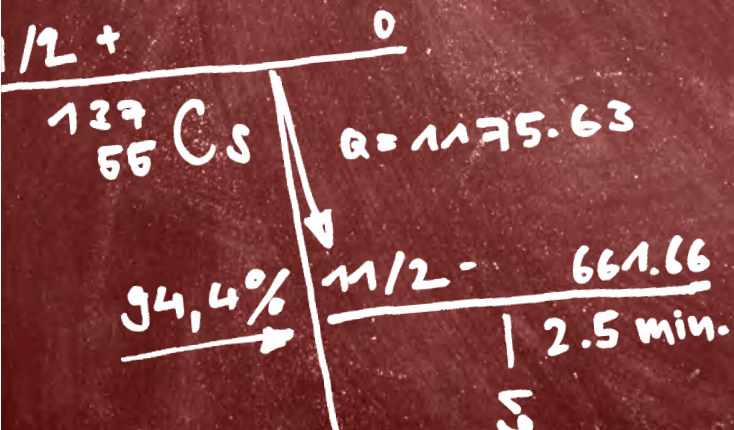
# LABOR SPIEZ

$\Sigma R$  WR DT, R

$$= \frac{\gamma(E)}{2} \frac{\rho}{M_s} E_2 (M_a \cdot h)$$

$$(x) = x \int_x^{\infty} \frac{e^{-t}}{t^2} dt$$

$$= \frac{m_e \cdot c^2 \cdot E_y}{m_e \cdot c^2 + E_y \cdot (1 - \cos(\theta))}$$





**Redaktion und Produktion**

Dr. Andreas B. Bucher

**Layout und Tabellen**

Logistikbasis der Armee LBA, Zentrum elektronische Medien ZEM

**Herausgabe**

Eidgenössisches Departement für Verteidigung, Bevölkerungsschutz und Sport VBS

Bundesamt für Bevölkerungsschutz BABS

LABOR SPIEZ, Information

CH-3700 Spiez

Tel. +41 58 468 14 00

Fax +41 58 468 14 02

laborspiez@babs.admin.ch

www.labor-spiez.ch

Der vorliegende Jahresbericht ist auch in englischer Sprache erhältlich.

**4** Editorial



**6** Nukleare Forensik – High End Analysen  
**10** Moyens mobiles d'engagement en cas de radioactivité élevée

**14** Verhaltenskodex für den Umgang mit Dual-Use im Labor Spiez  
**18** Bestimmung neutralisierender Antikörper bei Probanden nach  
Impfung mit dem Ebola-Impfstoff VSV-ZEBOV



**22** Das nationale Referenzzentrum für Anthrax: Gesicherte Labor-  
Diagnostik von meldepflichtigen bakteriellen Erregern  
**26** Next Generation Sequencing:  
Neueste Entwicklungen im Bereich der Sequenzierung  
**34** Designierte Laboratorien für den Generalsekretär-Mechanismus  
der Vereinten Nationen



**36** Einsatzübungen der C-EEVBS  
**38** Testen von Handheld Nachweisgeräten  
für chemische Kampfstoffe



**40** Nationale ABC-Schutz Konferenz 2015  
**42** Feldstudie zum Klimaeinfluss auf Aktivkohlefilter  
**44** Prüfung von Polymerwerkstoffen für ABC-Schutzausrüstung

**46** Tag der offenen Tür 2015  
**48** Das Labor Spiez und das ABC Abwehr Labor 1 als Partner

#### Anhang

**50** Mitarbeitende  
**51** Organigramm  
**52** Akkreditierte Bereiche  
**53** Referate  
**54** Publikationen



## Liebe Leserin, lieber Leser,

Wie schon in den Jahren zuvor, bezeichnet der jüngste Risikobericht des World Economic Forum das Schadenspotenzial durch Massenvernichtungswaffen – nach dem Versagen der Klimapolitik – als das potenziell folgenschwerste globale Risiko, bei nach wie vor sehr geringer Eintretenswahrscheinlichkeit.

Angesichts der mehrfach bestätigten Chemiewaffen-Einsätze im Nahen Osten und vor dem Hintergrund der zunehmend professionell geführten Terror-Attacken durch den Islamischen Staat, hat sich gemäss unserer Einschätzung die Plausibilität von ABC-Bedrohungen in Europa in den letzten Jahren erhöht.

Die Bedrohung durch Massenvernichtungswaffen bleibt eine der grossen Problemfelder für unsere Sicherheit, und die entsprechenden Herausforderungen für die schweizerische Sicherheitspolitik sind angesichts der globalen Lage nicht einfacher geworden. Dies gilt für die Nachrichtendienste ebenso wie für die Polizeibehörden und für den Bevölkerungsschutz bzw. den ABC-Schutz, eine unserer Kernaufgaben im Labor Spiez.

Wir waren 2015 voll ausgelastet: Unser Biosicherheitslabor - seit 2014 auch auf der höchsten Sicherheitsstufe operationell - ist schweizweit die einzige Einrichtung, die für alle Arbeiten mit gefährlichen, hochansteckenden Krankheitserregern eingerichtet ist. Das Biosicher-

heitslabor wird derzeit sowohl für spezifische Forschungsprojekte wie etwa die Untersuchung des Ebola-Impfstoffs VSV-ZEBOV beansprucht (Seite 18), aber auch für unsere Referenzfunktionen im Rahmen des Gesundheitswesens: Im Auftrag des Bundesamts für Gesundheit betreiben wir das Referenzzentrum für Anthrax, das die Überwachung hochpathogener bakterieller Erreger sicherstellt (Seite 22).

Um unseren Aufgaben vollumfänglich gerecht zu werden, sind wir konsequent darum bemüht, in Spiez moderne, präzise und effiziente analytische und diagnostische Verfahren zu evaluieren und bei Bedarf bei uns zu etablieren, so etwa auch die neuesten DNA-Sequenzierungsverfahren. Zu diesem sich rasant entwickelnden Gebiet haben wir für diesen Jahresbericht eine ausführliche Übersicht zusammengestellt (Seite 26). In der analytischen Chemie wurden unsere Dienstleistungen auch 2015 - wie in den Jahren zuvor – gleich mehrfach für Probenanalysen beansprucht. Das Vertrauen der Organisation für das Verbot chemischer Waffen (OPCW) in unsere Fähigkeiten ist nicht unbegründet: Wir sind eine von weltweit nur fünf Institutionen, die ihren Status als Vertrauenslabor bei der OPCW permanent aufrechterhalten konnten. Auch im jüngsten Ringversuch der OPCW konnten wir alle wichtigen, für das Chemiewaffenübereinkommen relevanten Verbindungen



Dr. Marc Cadisch  
Leiter LABOR SPIEZ

dungen in den Versuchsproben korrekt identifizieren und erhielten damit erneut die Maximal-Bewertung.

Um entsprechende Fähigkeiten auch für die Abklärung möglicher Einsätze mit biologischen Agenzien durch die UNO abzurufen, bedarf es eines Netzwerks spezialisierter Labors, das heute noch nicht in geeigneter Form zur Verfügung steht. Im Hinblick auf diese Herausforderung für die Staatengemeinschaft haben wir in Spiez eine internationale Konferenzreihe lanciert, welche sich mit den Auflagen an die Qualitätssicherung der Labors beschäftigt - mit dem Ziel, dass in Zukunft die Resultate von potenziellen Untersuchungsmissionen der UNO auch im biologischen Bereich uneingeschränkt anerkannt werden (Seite 34).

Wir sind nicht nur in den eigenen vier Wänden aktiv: Die mobilen Messmittel bilden einen wesentlichen Bestandteil unseres gesetzlichen Auftrags für den nationalen ABC-Schutz. Unsere Einsatzequipen (EEVBS) sind gut ausgerüstet und bestens integriert in die nationalen Messorganisationen (Seite 10). Die Zusammenarbeit mit dem Abwehr Labor 1 der Armee garantiert unsere Einsatzbereitschaft auch bei grösseren Ereignissen über längere Zeit (Seite 48). Unsere mobilen Methoden und Messmittel stellen wir zudem regelmässig in anspruchsvollen Übungen mit kompetenten Partnern im Ausland auf die Probe (Seite 36). Um den Schutz unserer Einsatzkräfte aber auch der Bevölkerung bestmöglich zu gewährleisten, entwickeln wir unsere Prüfmethode sowohl im

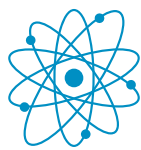
Persönlichen Schutz als auch im Kollektivschutz stetig weiter (Seiten 42 und 44). Für die Qualitätssicherung im ABC-Schutz stehen bei uns Vergleichsmessungen und Ringversuche mit internationalen Partnerlaboratorien im Vordergrund.

Für eine umfassende, vor einem terroristischen Hintergrund auch kriminalistische Analyse von Proben im Labor sind im radiologischen Bereich hochempfindliche Messmethoden erforderlich. Unsere Gruppe Radioaktivität ist dabei, die entsprechenden nuklearforensischen Kapazitäten zu integrieren (Seite 6).

All diese Arbeiten erledigen wir freilich nicht im quasi luftleeren Raum: Unser Fachwissen ist unweigerlich mit der Möglichkeit des doppelten Verwendungszwecks (Dual-Use) verknüpft, d.h. es kann sowohl für friedvolle als auch nicht-friedvolle Ziele benutzt werden. Wir sind uns der entsprechenden Verantwortung bewusst. Um ein verantwortungsvolles Verhalten sicherzustellen, ist in Spiez ein Kodex für den Umgang mit Dual-Use und für einen entsprechenden Schutz vor Missbrauch in Kraft. (Seite 14)

Unser Engagement für die internationale Rüstungskontrolle und den ABC-Schutz stösst auch in der Bevölkerung auf reges Interesse: Dafür spricht nicht zuletzt der grosse Publikumsandrang anlässlich unseres Tags der offenen Tür, den wir im Sommer 2015 organisiert haben. (Seite 46)





# Nukleare Forensik – High End Analysen

*Dr. Stefan Röllin*

**Nuklearforensische Methoden werden sowohl bei der Überwachung von legalen Transporten von nuklearem Material wie auch vermehrt bei illegalen Transporten und Schmuggelware eingesetzt. Die Verwendung von nuklearem Material kann mit terroristischen oder erpresserischen Absichten, bis hin zur Absicht zum Bau von nuklearen Waffen verknüpft sein. Bei der Spezifikation des Materials ist die Bestimmung von Isotopenverhältnissen von grosser Bedeutung. So kann beispielsweise anhand der Isotopenzusammensetzung von Uran festgestellt werden, ob es sich um ab- oder angereichertes Uran handelt und ob es sich für die Herstellung einer nuklearen Waffe eignen würde.**

Um die Herkunft von nuklearem Material zu bestimmen oder zumindest einzuschränken, wird anhand der radioaktiven Substanzen und der Verunreinigungen eine Art «Fingerprint» erstellt. So lassen beispielsweise sehr genaue Isotopenverhältnisse von natürlichen Neodym-Verunreinigungen in Uranproben Rückschlüsse auf den Abbauort des Uranerzes zu. Die Isotopenverhältnisse müssen dazu auf das Promille genau oder noch genauer gemessen werden. Diese Messgenauigkeit lässt sich mit einem

Multikollektor Massenspektrometer erreichen. Erste Messungen im Labor Spiez anhand von zwei natürlichen Neodymlösungen zeigen, dass anhand der Isotopenverhältnisse eine Unterscheidung der Lösungen möglich ist. Für die nukleare Forensik ist eine genaue Altersbestimmung des Spaltmaterials von entscheidender Bedeutung. Zudem kann das Alter einer Probe wichtige Hinweise auf die Herkunft eines Materials geben. Die Gruppe Radioaktivität im Labor Spiez hat dazu eine Methode zur Altersbestimmung von Uran entwickelt und auf verschiedene Uranproben angewandt. Die Methode wurde mit einer Teilnahme an einem Ringversuch zur Altersbestimmung von Uran validiert.

**Rückschlüsse auf Abbauort des Uranerzes**  
Die Gruppe Radioaktivität verwendet bereits seit 1999 massenspektrometrische Methoden. Besonders für langlebige, schwere Isotope wie Uran, Plutonium, Thorium und Neptunium können damit erheblich tiefere Nachweisgrenzen erzielt werden als mit herkömmlichen radiometrischen Methoden. Mit dem ELEMENT 2 ICP-MS lassen sich Isotopenverhältnisse von Uran und Plutonium mit einer Unsicherheit von ca. 1 Prozent messen. Diese Genauigkeit reicht

aus, um zwischen ab- und angereicherter Uran oder Global Fallout Plutonium oder etwa Plutonium aus dem Tschernobyl-Reaktor unterscheiden zu können.

Das neu beschaffte NEPTUNE PLUS Multikollektor Massenspektrometer (MC-ICP-MS) ist ebenfalls ein induktiv gekoppeltes Plasma Massenspektrometer. Die in verdünnter Salpetersäure gelöste Substanz wird vernebelt und im Argonplasma ionisiert. Die Ionen werden mit magnetischen und elektrischen Feldern beschleunigt und nach ihrem Masse-zu-Ladungsverhältnis getrennt. Statt eines Detektors sind beim NEPTUNE PLUS jedoch 5 Elektronen Multiplier und 9 Faraday Detektoren eingebaut, die verschiedene Massen gleichzeitig messen können. Isotopenverhältnisse lassen sich so mit einer Präzision von < 0.01% messen.

Mit den Faraday Detektoren können Isotopenverhältnisse von gut ionisierbaren Elementen wie den Lanthaniden und Aktiniden für Konzentrationen ab 10 ng/ml sehr präzise (< 0.01%) bestimmt werden. Es findet aber bereits im Argonplasma eine Massendiskrimination statt, bei welcher das schwerere Isotop das leichtere verdrängt. Diese Massendiskrimination beträgt ca. 1% pro Massendifferenz. Das gemessene Isotopenverhältnis  $^{150}\text{Nd}/^{142}\text{Nd}$  wäre somit ca. 8% zu hoch. Dieser Effekt wurde korrigiert, indem jeder Lösung Europium zugefügt wurde. Die Massendiskrimination wurde anhand zweier Europium Isotope bestimmt. Der Einfluss der Massendifferenz zwischen den Europium- und Neodymisotopen wurde mit einer Exponentialfunktion korrigiert. Es wurden zwei verschiedene 10 ng/ml Neodymlösungen gemessen (Merck und Fluka). Als die theoretisch natürliche Neodym Isotopenzusammensetzung dienten die Angaben der Karlsruher Nuklidkarte. In Abbildung 2 sind die Verhältnisse zur natürlichen Isotopenzusammensetzung aufgetragen. Es wurden jeweils die Isotopenverhältnisse zum Isotop  $^{146}\text{Nd}$  gemessen.

Aus Abbildung 1 geht hervor, dass sich das Verhältnis  $^{143}\text{Nd}/^{146}\text{Nd}$  der beiden Lösungen wesentlich unterscheidet. Das Verhältnis von  $^{143}\text{Nd}$  zu anderen Nd-Isotopen hängt in verschiedenen geologischen Gesteinsformatio-

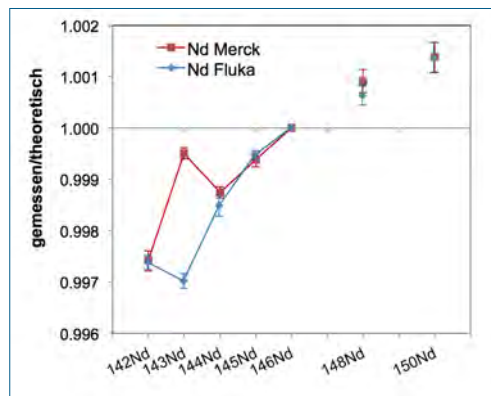


Abbildung 1: Neodym Isotopenverhältnisse von zwei verschiedenen Neodymsalzen. Es wurden die Verhältnisse der Nd-Isotopen zum  $^{146}\text{Nd}$  gemessen und durch die theoretischen Verhältnisse von «natürlichem Nd» gemäss Karlsruher Nuklidkarte geteilt.

nen vom Verhältnis Sm/Nd sowie dem Alter ab, da  $^{147}\text{Sm}$  mit einer Halbwertszeit von  $1.06 \times 10^{11}$  Jahren in  $^{143}\text{Nd}$  zerfällt. In der Literatur wird häufig das Verhältnis  $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$  und dessen Abweichung vom geologischen Normierungsstandard CHUR (Chondritic Uniform Reservoir) angegeben. Tabelle 1 zeigt das anhand der

Probe	$^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$		$\epsilon_{\text{Nd}}$
	Verhältnis	$\pm 1\sigma$	
Nd Merck	0.5123	0.0001	-7
Nd Fluka	0.5111	0.0001	-21

Tabelle 1: Gemessene  $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$  Verhältnisse und deren Abweichung vom Isotopenstandard CHUR.  $\epsilon_{\text{Nd}} = ((^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd})_{\text{gemessen}} / (^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd})_{\text{CHUR}} - 1) \times 10\,000$  wobei  $(^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd})_{\text{CHUR}} = 0.512638$ .

restlichen Nd-Isotopen korrigierte  $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$  Verhältnis. Typische Werte von  $\epsilon_{\text{Nd}}$  für die alte kontinentale Erdkruste liegen im Bereich von -10 bis -36 und für vulkanische Gesteinsschichten im Bereich von 0 -10.

Für die Messung absolut gültiger Isotopenverhältnisse ist die Normierung auf einen Neodym Standard mit zertifiziertem Isotopenverhältnis erforderlich. Als nächster Schritt wird versucht, die Neodym Verunreinigungen in Uran abzutrennen und anhand des Isotopenverhältnisses  $^{143}\text{Nd}/^{144}\text{Nd}$  und des Elementverhältnisses Nd/Sm sowie des Urandepositionstyps Rückschlüsse auf dessen Herkunft zu erhalten.

### Altersbestimmung von Uran

Der Begriff Altersbestimmung bezeichnet hier die Bestimmung des Zeitpunkts der letzten chemischen Trennung von Uran von den Tochterprodukten. Mit dem Zerfall von Uran steigt nach der chemischen Trennung die Konzentration der Tochterprodukte im Material wieder an. Das Verhältnis von Tochterprodukt zu Mutternuklid wird für die Altersbestimmung verwendet. Ideal ist, wenn die Halbwertszeiten der gemessenen Nuklide lang sind im Vergleich zum Alter des Prüflings, der typischerweise zwischen 0.5 und 70 Jahre alt ist. Dies ist der Fall für die beiden folgenden Mutter-Tochter Paare:



### $^{230}\text{Th}/^{234}\text{U}$ Chronometer

Es wird von einer vollständigen Trennung der Tochternuklide vom Mutternuklid ausgegangen, d.h.  $N_{\text{Th}230}/N_{\text{U}234}$  ist 0 und steigt danach stetig

Abbildung 2:  
Ausschnitt aus der  
Karlsruher Nuklidkarte mit  
den zwei Zerfallswegen  
für die Uran-  
altersbestimmung.



an. Über die hier betrachteten Zeiträume von einigen Jahrzehnten lässt sich mit guter Genauigkeit annehmen, dass die Aktivität von  $^{234}\text{U}$  konstant bleibt und diejenige von  $^{230}\text{Th}$  sich lediglich aufgrund des Zuwachses von  $^{234}\text{U}$  verändert. Damit ergibt sich folgende lineare Beziehung:

$$A_{\text{Th}230} = \lambda_{\text{Th}230} \cdot A_{\text{U}234} \cdot t \text{ wobei } \lambda_{\text{Th}230} = 9.19 \cdot 10^{-6} \text{ y}^{-1}$$

Die Abweichung auf Grund der linearen Approximation beträgt für ein Alter bis 50 Jahre weniger als 3 Tage.

Die Uran/Thorium Abtrennung wird nie vollständig sein. Unter der Annahme eines Trennfaktors von Uran und Thorium von  $10^6$  würde ein um 58 Tage zu hohes Alter berechnet. Die Trennfaktoren in neueren Anlagen sind aber eher grösser.

Es wurden die Proben von Tabelle 2 analysiert: Der Uranpenetrator wurde im Bosnien Krieg 1995 bei der Bombardierung von Militärbaracken in Han Pijesak eingesetzt. Der Penetrator lag 7 Jahre in der Erde und wurde erst bei der Probennahme in Bosnien-Herzegowina 2002

von der UNEP-Mission geborgen. Das korrodierte Material wurde zuerst mechanisch entfernt und der Penetrator anschliessend mit Salpetersäure gewaschen. Durch Eintauchen in konzentrierte Salpetersäure wurden einige Gramm des Penetrators aufgelöst.

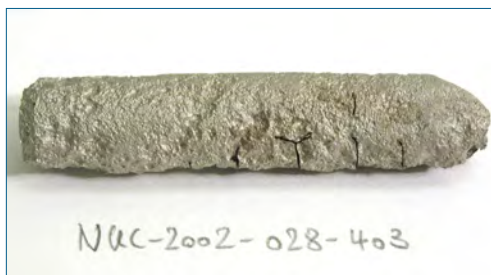
Bei den Uranyl-salzen handelt es sich um alte Proben aus dem Chemikalienschrank der Gruppe Radioaktivität. Die Uranyl-nitratprobe REIMEP wurde vom Joint Research Centre der EU (JRC) im Rahmen eines Ringversuches zur Altersbestimmung von Uran hergestellt.

Es wurde jeweils 40 mg Uranyl-salz in 20 ml 3 M Salpetersäure aufgelöst. Für den Uran-penetrator wurde eine Uran-lösung eingewogen, die 20 mg Uran entspricht. 0.2 ml der Lösung wurde für die Bestimmung von  $^{234}\text{U}$  mittels ICP-MS entsprechend verdünnt. Der Rest der Lösung wurde mit 20 mg  $^{232}\text{Th}$  gespiked und Thorium mittels Extraktionschromatographie abgetrennt und mit dem ELEMENT 2 ICP-MS gemessen.

Tabelle 2:  
Proben zur Altersbestimmung von Uran

Probe	Herkunft Uran	Uran-aufbereitung
Uranpenetrator Bosnien-Herzegowina	NATO Angriff vom 07.09.1995	Vor 07.09.1995
Uranyl-nitrat Fluka 94270 633141	Eingang Labor Spiez 29.05.1972	Vor 29.05.1972
Uranyl-nitrat Fluka A58191	Keine Angabe	
Uranyl-nitrat B. Siegfried	Keine Angabe	
Uranyl-acetat Dr. Bender	Angabe Dr. Bender 29.05.1945	Vor 29.05.1945
Uranyl-nitrat REIMEP	Ringversuch zur Uranaltersbestimmung	09.07.2012





Uranpenetrator von Bosnien-Herzegowina. Korrodiertes Material wurde zuerst mechanisch abgekratzt und dann mit Säure abgelöst.



Uranylalze unterschiedlichen Alters

Probe	<sup>238</sup> U		<sup>235</sup> U		<sup>234</sup> U		<sup>236</sup> U	
	Comp. m%	±1σ m%	Comp. m%	±1σ m%	Comp. m%	±1σ m%	Comp. m%	±1σ m%
Uranpenetrator Bosnien-Herzegowina	99.802	0.003	0.195	0.003	0.00067	0.00004	0.0028	0.00006
Uranylнитрат Fluka 94270 633141	99.595	0.004	0.393	0.004	0.00261	0.00009	0.0085	0.00018
Uranylнитрат Fluka A58191	99.564	0.005	0.431	0.005	0.00262	0.00004	0.0019	0.00012
Uranylнитрат B. Siegfried	99.287	0.007	0.707	0.007	0.00545	0.00019	<	0.00003
Uranylacetat Dr. Bender	99.287	0.008	0.707	0.008	0.00541	0.00027	<	0.00003
Uranylнитрат REIMEP	96.281	0.040	3.601	0.040	0.02816	0.00083	0.0896	0.00144

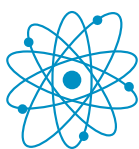
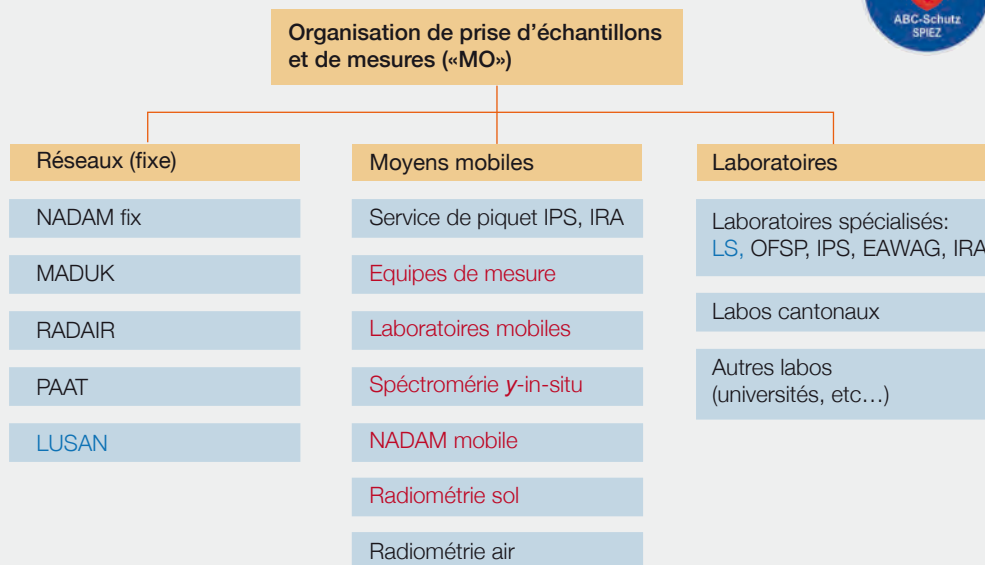
Tabelle 3: Isotopenverhältnisse von Uran in Massenprozent (m%) mit dem ELEMENT 2 ICP-MS.

Probe	<sup>234</sup> U		<sup>230</sup> Th		Urananarbeitung	
	Aktiv. Bq/kg	±1σ Bq/kg	Aktiv. Bq/kg	±1σ Bq/kg	Trennung Datum	±1σ d
Uranpenetrator Bosnien-Herzegowina	1'538'481	98'950	438	6	16.02.1983	± 740 d
Uranylнитрат Fluka 94270 633141	2'839'787	101'404	1'054	10	20.09.1973	± 544 d
Uranylнитрат Fluka A58191	2'963'563	63'316	1'408	17	06.06.1962	± 464 d
Uranylнитрат B. Siegfried	6'107'926	232'808	50'515	340	-	-
Uranylacetat Dr. Bender	7'446'718	398'270	5'660	65	10.06.1931	± 1653 d
Uranylнитрат REIMEP	31'444'796	993'826	455	15	31.07.2012	± 20 d

Tabelle 4: Aktivität von U-234 und Th-230 und daraus berechneter Zeitpunkt der Urananarbeitung

Für fünf Proben war das experimentell bestimmte Alter des Urans unter Berücksichtigung der Unsicherheit grösser oder gleich des Mindestalters. Für das Uranylнитрат von B. Siegfried war keine Altersbestimmung möglich, da bei der Herstellung die Thorium Töchter nicht vollständig abgetrennt wurden und damit der <sup>230</sup>Th/<sup>234</sup>U Chronometer nicht auf Null gesetzt wurde.

Die Genauigkeit der Altersbestimmung von Uran hängt von der Genauigkeit der quantitativen Bestimmung von <sup>234</sup>U und <sup>230</sup>Th ab. Als nächster Schritt wird die Gruppe Radioaktivität die quantitativen Bestimmungen von <sup>234</sup>U und <sup>230</sup>Th mit Isopenverdünnungsanalysen vornehmen. Die Isotopenverhältnisse werden dazu mit dem Multikollektor ICP-MS gemessen.



## Moyens mobiles d'engagement en cas de radioactivité élevée

Dr. Béatrice Balsiger, Dr. Emmanuel Egger

**En cas d'évènement impliquant une augmentation de la radioactivité, la Confédération met sur pied la «MO» - l'organisation de prise d'échantillons et de mesure.**

La «MO» se base sur 3 piliers importants: Les réseaux fixes livrent la base des données afin que les décisions à grande échelle puissent être prises. Les réseaux NADAM et MADUK livrent constamment des valeurs de débit de dose. Le réseau RADAIR est également en service continu afin de surveiller la radioactivité transportée par voie aérienne. En cas d'évènement le réseau des « postes d'alerte atomique » (policiers et sapeur-pompiers qui mesurent à des places prédéfinies) et LUSAN (collecteurs d'aérosols avec mesure gamma) sont immédiatement engagé par la CENAL.

Les moyens mobiles sont engagés soit pour des événements très ponctuels de courte durée (services de piquets) ou soit dans le cas d'un événement de grande envergure afin d'augmenter les points de mesures dans la zone (potentiellement) touchée. Il est par exemple possible de poser des sondes « NADAM mobile » dans la zone dans laquelle il est prévu qu'un nuage radioactif se déplace après

un accident dans une centrale nucléaire. Le troisième pilier est assuré par des laboratoires spécialisés, dont le Laboratoire Spiez (avec si nécessaire le soutien du Lab déf NBC 1 de l'armée) et quelques laboratoires cantonaux, qui eux auront la responsabilité de mesurer les denrées alimentaires. Avec ces analyses précises effectuées dans les laboratoires, les prochains points de mesures pour les moyens mobiles vont être déterminés.

Le Laboratoire Spiez ainsi que l'A-EEVBS (équipe d'engagement conjointe du Laboratoire Spiez et du centre de compétence NBC DEMUNEX de l'armée) couvre une grande partie des moyens d'intervention et surtout des moyens mobiles. Ceux-ci sont présentés par la suite.

Dans le cadre de la criminalistique nucléaire qui prend de plus en plus d'importance, le Laboratoire Spiez collaborera étroitement avec la police criminelle fédérale FEDPOL, le corps des gardes-frontières et les services de renseignements de la confédération. Ceci dans le but de lutter contre le trafic illicite de sources radioactives pouvant être utilisée pour la fabrication de bombe sale ou de matériel nucléaire



pouvant servir à la construction de bombe atomique. A cet effet un véhicule équipé de détecteurs à neutron et à rayons gamma sera opérationnel dans le courant de l'année 2016.

Le but primaire des laboratoires mobiles et de mesurer la radioactivité incorporée par des personnes. On peut y mesurer le corps entiers ou la thyroïde en particulier. Il est également possible de mesurer des échantillons. Il y a trois véhicules à disposition, qui ne nécessitent pas un permis poids lourd du conducteur. Les véhicules peuvent également être engagés pour la prise d'échantillons environnementaux.



Laboratoires mobiles jaunes

Avec la nouvelle place de mesure « corps entier », il est possible de faire des mesures d'incorporation dans cinq positions différentes. Pour ceci deux détecteur HPGe amovibles ont été intégrés. La mesure se fait en position couchée afin de garantir la meilleure mesure possible. Ces mesures permettent d'évaluer la dose reçue par incorporation.



Place de mesure « corps entier »

Les sondes mesurent le débit de dose et le transmettent en permanence à la CENAL donnant ainsi précisément la situation radiologique. Le nombre de sondes NADAM mobiles a été récemment augmenté de 20 à 30 pièces. Il a donc été nécessaire d'optimiser le concept de leur stockage et de leur transport. Ces sondes sont engagées sur place par le service technique du Laboratoire Spiez.



NADAM mobile

Moniteurs portiques



Le but des moniteurs portiques est de faire un triage rapide. Il s'agit d'un moyen simple avec lequel 2500 à 10 000 personnes par jour (selon le mode choisi) peuvent être soumises à une première mesure.

Un moniteur portique est engagé avec une remorque au « Centre d'information Radioactivité ». Le concept pour l'engagement des portiques supplémentaires est en phase de concrétisation.

Modularité



Les moyens mobiles de l'A-EEVBS doivent pouvoir être engagés dans différentes situations. C'est pour cela qu'il existe des modules prédéfinis qui peuvent être engagés soit avec un véhicule ou en hélicoptère.

Pour un engagement à l'étranger, des caisses spéciales ont été conçues afin de correspondre aux exigences de l'AIEA pour RANET (Response and Assistance Network).

Mesures et prise d'échantillons



Des spectromètres gamma in situ (depuis plusieurs années des détecteurs HPGe refroidis électriquement) sont utilisés afin de déterminer la contamination au sol. En novembre 2015 un cours de formation dans ce domaine a été organisé pour l'AIEA.

Les échantillons doivent être pris de manière adéquate et bien définie sur le terrain. Avec la participation du Laboratoire Spiez, un groupe de travail national a réécrit les procédures et a créé de nouveaux formulaires.

### Perspective d'avenir

De nouveaux moyens sont en acquisition afin de pouvoir résoudre certains problèmes de façon encore plus efficace à l'avenir

Hexacoïpteur



Afin d'optimiser le processus de décontamination après un accident radiologique, comme l'accident dans les centrales nucléaires de Fukushima, et de vérifier l'efficacité des mesures de décontamination, il est primordial de déterminer les débits de dose à un grand nombre de points, tel que routes, arbres, toits des maisons etc. Afin d'y accéder rapidement, nous nous sommes procuré un hexacoïpteur muni d'un appareil de mesure du débit de dose transmettant ses données par radio au pilote au sol, qui peut ainsi sans se déplacer évaluer la contamination résiduelle.



Dans le cadre de la lutte contre le terrorisme radiologique et nucléaire, le Laboratoire Spiez collaborera étroitement avec la police criminelle fédérale, le corps de garde-frontière et les services de renseignement. Un véhicule d'investigation muni de détecteurs de rayons gamma et de neutrons servira à contrôler les véhicules circulant sur nos routes ou des piétons se rendant à des manifestations de masse. L'objectif étant de détecter d'éventuels transports illicites de sources radioactives ou de matériel nucléaire pouvant servir à la fabrications d'une bombe atomique.



Série de détecteurs de neutrons et de rayons gamma sur le banc d'essai du constructeur.

## Acronymes

anglais	français	deutsch
<b>NADAM</b> (Automatic Dose-Rate Monitoring Network)	<b>NADAM</b> (Réseau automatique de mesure et d'alarme pour le débit de dose)	<b>NADAM</b> (Netz für automatische Dosisalarmierung und -messung)
<b>MADUK</b> (Automatic Network for Air Radioactivity Monitoring)	<b>MADUK</b> (Réseau de mesure pour la surveillance automatique du débit de dose dans l'environnement de centrales nucléaires)	<b>MADUK</b> (Messnetz zur automatischen Dosisleistungüberwachung in der Umgebung der Kernkraftwerke)
<b>RADAIR</b> (National Emergency Operations Center)	<b>RADAIR</b> (Réseau Automatique de Détection dans l'Air d'Immissions Radioactives)	<b>RADAIR</b> (Automatisches Alarmierungsnetz für künstliche Radioaktivität in der Luft)
<b>NEOC</b> (National Emergency Operations Center)	<b>CENAL</b> (Centre National d'Alarme)	<b>NAZ</b> (Nationale Alarmzentrale)
<b>AWP</b> (Atomic Warning Posts)	<b>PAAT</b> (Poste d'alerte atomique)	<b>AWP</b> (Atomwarnposten)
<b>LUSAN</b> (Network of air and aerosol collectors)	<b>LUSAN</b> (Réseau de collecteurs d'aérosols)	<b>LUSAN</b> (Luftsammler-Netzwerk)
<b>FOPH</b> (Federal office of public health)	<b>OFSP</b> (Office fédéral de la santé publique)	<b>BAG</b> (Bundesamt für Gesundheit)
<b>PSI</b> (Paul Scherrer Institute)	<b>IPS</b> (Institut Paul Scherrer)	<b>PSI</b> (Paul Scherrer Institut)
<b>Eawag</b> (Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology)	<b>Eawag</b> (Institut de recherche aquatique)	<b>Eawag</b> (Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz)
<b>IRA</b> (Institute of Radiation Physics)	<b>IRA</b> (Institut de Radiophysique)	<b>IRA</b> (Institut für angewandte Radiophysik)



# Verhaltenskodex für den Umgang mit Dual-Use im Labor Spiez

Dr. Cédric Invernizzi

**Dual-Use Aspekte werden von den Forschenden meist unterschätzt oder gar nicht erst wahrgenommen - dies nicht zuletzt aufgrund fehlender Sensibilisierung und Ausbildung. Damit es nicht zu Szenarien mit juristischem Nachspiel kommt, ist eine frühzeitige Auseinandersetzung mit der Dual-Use Problematik wichtig. Nur so können Forschende fundierte Überlegungen über mögliche Konsequenzen und allfällige Alternativen anstellen und diese in den Denkprozess einbinden. Der Ansatz zur Förderung eines verantwortungsvollen Umgangs mit der Dual-Use Problematik in der Forschung ist für das Labor Spiez seit Jahren ein zentrales Anliegen.**

*«Killer mousepox virus raises bioterror fears»* (New Scientist, 10. Januar 2001), *«Five easy mutations to make bird flu a lethal pandemic»*, (New Scientist, 21. September 2011). Beunruhigende Schlagzeilen wie diese schaffen es immer wieder in die Tagespresse. Auslöser sind nicht etwa Aktivitäten von Terroristen, sondern Ergebnisse aus der akademischen Forschung, die als Berichte in Fachzeitschriften oder Beiträgen an Kongressen veröffentlicht wurden.

Mit anderen Worten: neue Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung dienen nicht nur der Weiterentwicklung der Gesellschaft, sondern sie können unter Umständen in der ursprünglichen oder in einer weiterentwickelten Form von staatlichen oder nicht-staatlichen Akteuren bzw. Einzelpersonen missbraucht werden, um Menschen, Tiere, Pflanzen oder Lebensräume zu schädigen. Dieses Risiko wird als Dual-Use Problematik in der Forschung umschrieben.

Ein viel beachtetes Beispiel für die Dual-Use Problematik ist ein Mäusepockenexperiment, das 2001 von einer australischen Forschergruppe publiziert wurde.<sup>1</sup> Aufgrund der Mäusepocken in den 1990er Jahren in Australien untersuchten die Forschenden genetisch veränderte Varianten des Mäusepocken-Virus (Organismus der Risikogruppe 2 in der Schweiz), in der Absicht, damit die Mäusepopulation regulieren

<sup>1</sup> Jackson RJ et al. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. J Virol. 2001 Feb; 75(3): 1205-10. <http://jvi.asm.org/cgi/reprint/75/3/1205.pdf>



zu können. Dabei wurde dem natürlich vorkommenden Virus ein zusätzliches Gen ins Genom eingefügt, welches als immunologisches Empfängnisverhütungsmittel hätte wirken sollen. Der gewünschte immunologische Effekt blieb jedoch deutlich unter den Erwartungen. Deshalb rekombinierten die Forschenden das veränderte Mäusepocken-Virus mit einem weiteren Gen, welches die Immunantwort der Mäuse steigern sollte. Allerdings hatten sie damit ein Mäusepocken-Virus entwickelt, welches sogar jene Mäuse zu töten vermochte, die ursprünglich gegen das natürliche Virus immun waren. Damit wurde theoretisch auch der Weg für die Entwicklung von Viren skizziert, die beim Menschen die Pocken auslösen (seit 1980 ausgerottet; Organismus der Risikostufe 4 in der Schweiz) und gegen welche die heutigen Impfstoffe sich als nutzlos erweisen könnten.

Ein weiteres Beispiel, das seit 2011 hohe Wellen schlägt, beruht auf den Erkenntnissen einer niederländischen Forschergruppe, die nach einer langen Kontroverse in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift publiziert<sup>2</sup> wurden. Die Arbeiten hatten zum Ziel, das pandemische Potenzial des Vogelgrippe-Virus H5N1 für den Menschen besser abschätzen zu können und so möglicherweise wichtige Erkenntnisse für die weltweite Influenza-Überwachung sowie für die künftige Entwicklung von Impfstoffen zu

gewinnen. Hierzu wollten die Forschenden herausfinden, wie viele Mutationen nötig sind, damit das Vogelgrippe-Virus H5N1 nicht nur tödlich für den Menschen wirkt, sondern auch noch hochansteckend zwischen Menschen wird. Die niederländischen Behörden hielten die Resultate für derart brisant, dass sie die geplante Publikation der Exportkontrolle unterstellten. Die Forschenden mussten also ein Bewilligungsgesuch für den Export der darin enthaltenen Daten stellen, welches von den Behörden schliesslich auch gutgeheissen wurde. Dieser höchst umstrittene staatliche Eingriff erwies sich jedoch als wenig sachdienliche «Notbremse», da sie einem adäquaten Umgang mit der Dual-Use Problematik in der Forschung nicht gerecht wurde.

Um juristische Konsequenzen zu vermeiden, ist eine frühzeitige Auseinandersetzung mit der Dual-Use Problematik wichtig. Zahlreiche Staaten gehen schon bereits viel weiter, indem sie restriktive Massnahmen auf Gesetzesstufe implementieren. Nebst dem niederländischen Ansatz über das Instrument der Exportkontrolle ist in den Vereinigten Staaten zurzeit ein Moratorium in Kraft, das gewisse Forschung an potenziell pandemischen Erregern (Influenza, SARS, MERS) untersagt. Ferner werden für die Lagerung sowie für Arbeiten mit gewissen Erregern Massnahmen bezüglich Zugänglichkeit und Personensicherheit im Rahmen von Bewilligungen und Kontrollen durchgesetzt. Ein ähnliches Bild zeigt sich in Frankreich oder in Dänemark, wo ebenfalls entsprechende Bewilligungs- und Kontrollregime in Kraft sind – zusätzlich zu den gesetzlichen Auflagen der Bio-

---

<sup>2</sup> Herfst S. et al. Airborne transmission of influenza A/ H5N1 virus between ferrets. *Science*, 2012 Jun 22; 336(6088): 1534-41.  
<https://www.sciencemag.org/content/336/6088/1534.full.pdf>

sicherheit. Manche Staaten haben zudem Gremien und Kommissionen einberufen, die für eine konkrete Umsetzung der Gesetze für Dual-Use relevante Forschung beigezogen werden.

Im Vergleich zu diesen Beispielen mit teilweise fraglichem Kosten-Nutzen-Verhältnis ist für uns in Spiez der Ansatz zur Förderung eines verantwortungsvollen Umgangs mit der Dual-Use Problematik in der Forschung seit Jahren ein zentrales Anliegen. Beispielsweise organisierten wir 2009 eine Seminarreihe zweier britischer Sicherheitsexperten (Prof. Dr. Dando von der University of Bradford und Prof. Dr. Rappert von der University of Exeter) an mehreren Forschungseinrichtungen in der Schweiz. Begleitet von Vertretern des Labor Spiez sowie der Internationalen Beziehungen Verteidigung (IB V), konnten die beiden Sicherheitsexperten einen offenen, teils intensiven Dialog zum Thema anregen. Ferner veranstalten wir in Zusammenarbeit mit der Conférence Universitaire de Suisse Occidentale (CUSO) regelmässig Kurse, die eine Auseinandersetzung mit der Dual-Use Problematik im Umgang mit hoch-pathogenen Erregern thematisieren.

Im Herbst 2015 hat die Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT) zudem ein Projekt lanciert, welches einen Verhaltenskodex in der biologischen Forschung erarbeitet, um einem möglichen Missbrauch biologischer Materialien vorzubeugen. Zusammen mit der Forschungsgemeinschaft an öffentlichen Institutionen sollen damit Grundregeln und Emp-

fehlungen für einen verantwortungsvollen Umgang mit der Dual-Use Problematik in der Forschung erarbeitet werden. Das Labor Spiez ist in diesem schweizweit einzigartigen Projekt aktiv eingebunden.

Auch in Spiez haben wir uns überlegt, wie das im Laboralltag gelebte, verantwortungsvolle Verhalten, insbesondere im Umgang mit der Dual-Use Problematik, gegenüber der Öffentlichkeit besser verständlich gemacht werden kann. Aufgrund ihrer speziellen Aufgaben ist eine umfassende Implementierung des Völkerrechts (Biowaffenübereinkommen, Chemiewaffenübereinkommen, Atomwaffensperrvertrag, etc.) für die Wissenschaftler in Spiez besonders wichtig. Deshalb haben wir einen Verhaltenskodex für den Umgang mit der Dual-Use Problematik und für einen entsprechenden Schutz vor Missbrauch in Kraft gesetzt. Dieser Kodex hilft uns, das nötige Bewusstsein zu schärfen, um Missbräuche im Kontext der Wissenschaften möglichst zu verhindern, ohne dabei die Forschungsfreiheit einzuschränken.

# Der Dual-Use Verhaltenskodex im Labor Spiez

## 1. Risiko-Management

Risiko-Management ist im Rahmen der integralen Sicherheit (ISi) im Labor Spiez integriert und wird kontinuierlich verbessert. Hierzu gehört auch eine zuverlässige und angemessene Risikoabschätzung.

## 2. Zugangskontrolle

Stoffe mit Gefährdungspotenzial und kritisches Fachwissen werden geschützt aufbewahrt und der Zugang kontrolliert. Dazu gehören Transfer (intern und extern), Verpackung und Transport.

## 3. Bewusstseinsbildung

Alle Mitarbeitenden sind sich der Auswirkungen ihrer Tätigkeiten bewusst. Sie berücksichtigen insbesondere die Möglichkeit eines Missbrauchs ihrer Forschung im Sinne der Dual-Use Problematik.

## 4. Forschung und Entwicklung

Forschungsprojekte und Entwicklungsarbeiten werden auf Dual-Use Aspekte überprüft. Dieser Vorgang findet kontinuierlich über die gesamte Projektlaufzeit statt.

## 5. Wissenstransfer

In der Kommunikation achten alle Mitarbeitende auf Dual-Use Aspekte und sind sich den Konsequenzen bewusst. Sinngemäss gilt dies auch für die Übertragung von «tacit knowledge».

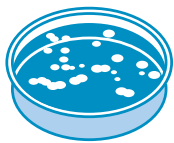
## 6. Meldepflicht

Die Beobachtung oder der Verdacht von Missbrauch von Stoffen oder Wissen muss den Sicherheitsverantwortlichen gemeldet werden. Die berichtenden Personen sind in jedem Fall geschützt.

## 7. Unterstützung

Das Labor Spiez unterstützt nationale und internationale Aktivitäten zur Umsetzung eines verantwortungsvollen Umgangs mit der Dual-Use Problematik in der wissenschaftlichen Forschung.





## Bestimmung neutralisierender Antikörper bei Probanden nach Impfung mit dem Ebola-Impfstoff VSV-ZEBOV

Dr. Olivier Engler

**Das Labor Spiez ist an einem internationalen Forschungsprojekt «VSV-EBOVAC» beteiligt, in welchem der vielversprechende Impfstoff VSV-ZEBOV gegen Ebola evaluiert wird. Im Rahmen dieses Forschungsprojektes werden in 12 Instituten in Europa, Afrika und den USA die verschiedenen Aspekte der Immunantwort analysiert. Am Labor Spiez werden Serumproben von freiwilligen Probanden untersucht, um festzustellen, in welchem Ausmass das Serum von geimpften Personen das Ebola-Virus neutralisieren kann. Das Labor Spiez ist schweizweit das einzige Labor, das für die sichere Durchführung derartiger Studien mit hochansteckenden Krankheitserregern gerüstet ist.**

Ebola wurde erstmals 1976 bei Ausbrüchen in Sudan und der Demokratischen Republik Kongo (DRK) identifiziert und nach dem gleichnamigen Fluss Ebola in der DRK benannt. Die Infektionen mit Ebola-Viren waren von einer ho-

hen Letalität von fast 90% gekennzeichnet. Seither kam es in Ostafrika zu einer Vielzahl von kleineren und grösseren Ausbrüchen mit ca 2300 Infizierten und über 1500 Toten. Die Letalität variierte von Ausbruch zu Ausbruch sehr stark, was darauf zurückzuführen ist, dass unter dem Begriff Ebola 5 Virusarten (Zaire-, Budibugyo-, Reston-, Sudan- und Tai Forest-Ebolavirus) mit sehr unterschiedlicher Letalität zusammengefasst werden.

Die Ebola Epidemie von 2013 unterschied sich in mancher Hinsicht von früheren Ausbrüchen. Erstmals lag der Ursprung der Infektionskette mit Guinea in einem westafrikanischen Land und breitete sich aufgrund der Bevölkerungsdichte sowie der hohen Mobilität rasch auf weitere Länder aus (hauptsächlich Sierra Leone und Liberia). In weniger als einem Jahr stiegen die Infektionen auf über 9216 Fälle mit über 4555 Toten an. Das Ausmass der Epidemie wurde lange Zeit unterschätzt, da viele der Infi-

zierten anfangs ausserhalb von Spitälern betreut wurden. *Bis zum 3. Januar 2016 wurden von der WHO 28 637 laborbestätigte Fälle mit 11 300 Toten registriert.*

Eine von der WHO einberufene internationale Expertenrunde beriet im September 2014 über die Notwendigkeit der Einführung einer gut getesteten und lizenzierten Impfung gegen Ebola. Mehrere Impfstoffe wurden in vorklinischen und klinischen Tests evaluiert. Zwei Formulierungen konnten in ausgedehnten Studien an Primaten auf Verträglichkeit und Immunogenität untersucht werden und entsprachen den für klinische Studien erforderlichen Qualitätsanforderungen. Beide Impfstoffe basieren auf für den Menschen harmlosen, rekombinanten Viren, die genetisch so verändert wurden, dass sie in infizierten Zellen Oberflächenproteine des Ebolavirus produzieren und damit eine Immunreaktion gegen diese Proteine auslösen. Der als «ChAd3-EBO» bezeichnete Impfstoff basiert auf einem nichtreplizierenden Schimpansen Adenovirus Typ 3, welches das Oberflächen-Glykoprotein von Ebola Zaire und Sudan exprimiert, und das «rVSV-ZEBOV» besteht aus einem rekombinanten Vesikulären Stomatitis Virus, bei welchem das viruseigene Glykoprotein durch das Ebola Zaire Oberflächen-Glykoprotein ersetzt wurde.

Die vorklinischen und klinischen Studien mit dem Impfstoff rVSV-ZEBOV zeigen vielversprechende Resultate. Ende 2014/Anfang 2015 wurde unter der Schirmherrschaft der WHO mit dem rVSV-ZEBOV Impfstoff eine erste klinische Phase I Studie durchgeführt. Der Impfstoff induzierte eine gute Immunreaktion. Insbesondere bei Ansätzen mit hohen Impfdosen konnte eine starke Immunreaktion nachgewiesen werden. Allerdings traten bei einigen der Probanden, die eine hohe Impfdosis erhielten, transient Impfnebenwirkungen auf (Ref 1).

Im April bis Juli 2015 wurde die Wirksamkeit der rVSV-ZEBOV Impfstoffes im Rahmen einer klinische Phase III Studie (Ebola ca Suffit; WHO und Wellcome Trust) in Guinea direkt bei Ebola-exponierten Personen getestet. Kontaktpersonen von Ebola-Patienten erhielten entweder sofort eine hohe Dosis rVSV-ZEBOV oder erst 21 Tage nach einer potentiellen Exposition. Während keine exponierten Personen mit Impfung an Ebola erkrankten, infizierten sich in der Kontrollgruppe 16 Personen (Ref 2). Diese Daten weisen auf eine gute Wirksamkeit der Impfung hin, allerdings ist die Anzahl Fälle

zu gering, um keine definitive Aussage über den Impfschutz zu ermöglichen. Abklärungsbedarf besteht auch in Bezug auf die Verträglichkeit des Impfstoffes.

Im Rahmen des VSV-EBOVAC Projektes sollen (2015 – 2017) die klinischen Symptome, welche sich als Nebenwirkungen manifestieren, sowie die Qualität der Immunantwort bei progressiver Impfdosierungen in einer klinischen Phase II Studie im Detail charakterisiert werden. Neben den klassischen immunologischen Parametern wie dem Antikörpertiter (Menge der gebildeten Antikörper) und der zellulären Immunreaktion werden Veränderungen in der Genexpression in den Immunzellen, sowie die Einflüsse auf den Zellmetabolismus untersucht.

Der VSV-EBOVAC Studie liegt ein Impfschema mit drei unterschiedlichen Impfdosen ( $3 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^7$  und  $5 \times 10^7$  infektiöse Viren) und 10 konsekutiven Blutentnahmen zu Grunde (Figur 1). Die Immunisierungen wurden Ende 2014 in der Schweiz, Kenia und Gabun vorgenommen und die klinischen Parameter von den Versuchszentren detailliert dokumentiert. Die aufbereiteten Blutproben gelangten nach einem Verteilschlüssel in zehn spezialisierte Labore in Europa und den USA. Diese Labore werden im Verlauf der nächsten 2-3 Jahre die wichtigsten Aspekte der angeborenen und adaptiven Immunität im Detail analysieren. Sie evaluieren die Aktivierung von Immunzellen anhand von Aktivierungsmarkern und der Freisetzung von Mediatoren (Zytokinen), und sie untersuchen die Auswirkungen der Impfung auf das Genexpressionsmuster und die Zusammensetzung der Metaboliten in den Immunzellen. Ein weiterer Fokus liegt auf der Etablierung einer Langzeitimmunität und der Ausbildung entsprechender Gedächtnis B- und T-Zellen. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die Generierung von Antikörpern für den Schutz vor einer Ebola-Virusinfektion von entscheidender Bedeutung ist (Ref 3). Entsprechend zentral sind die Untersuchungen zur rVSV-ZEBOV-induzierten Produktion von Antikörpern. Die neutralisierende Wirkung der gebildeten Antikörper wird im BSL-4 Labor in Spiez untersucht.

#### **Messung der neutralisierenden Antikörper**

Antikörper sind Proteine, die als Effektor-Moleküle von B-Zellen gebildet werden und an Oberflächenproteinen von Viren binden können. Je nach Angriffspunkt und Stärke der Interaktion werden die Viren oberflächlich ge-



Fig. 1

## VSV-EBOVAC Studie

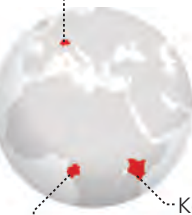
ist eine klinische Phase VII Studie zur Dosisfindung und Bestimmung der Verträglichkeit und der Immunogenität (induzierte Immunantwort) des Impfstoffes VSV-ZEBOV in Probanden.

Impfdosis

$3 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^7$  und  $5 \times 10^7$  pfu (Viruspartikel)

Impfungen wurden in Probanden in der Schweiz (Genf) und in Afrika, in Gabun und Kenia durchgeführt.

Schweiz



Gabun

Kenia

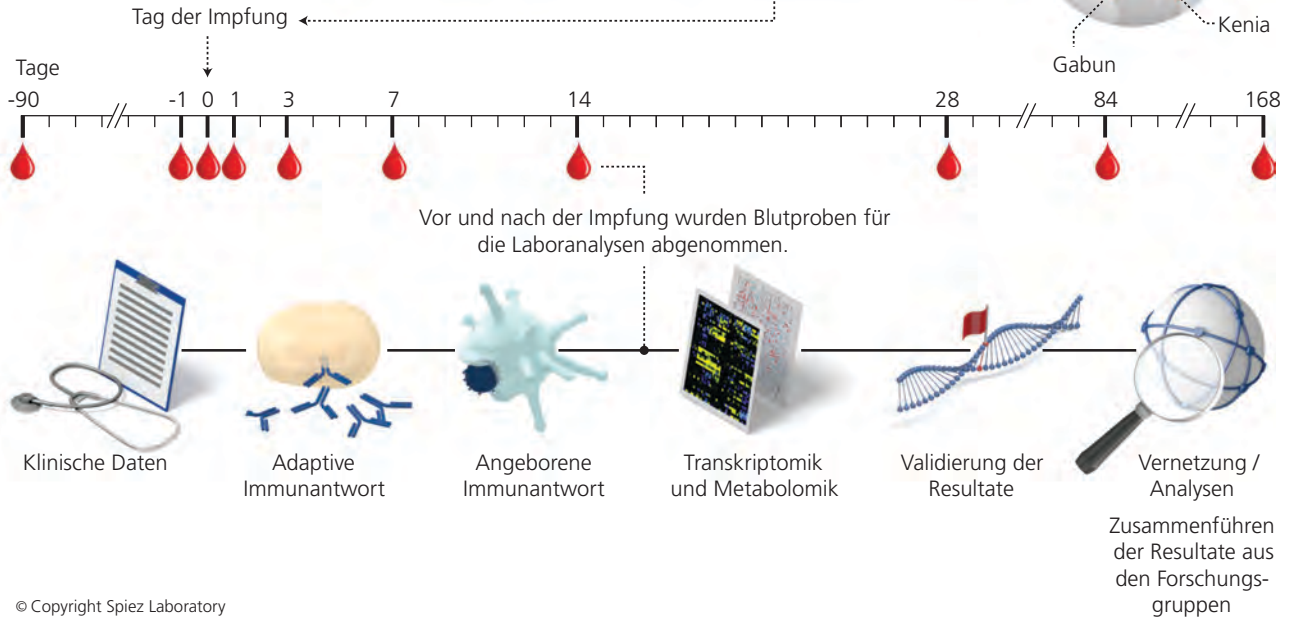
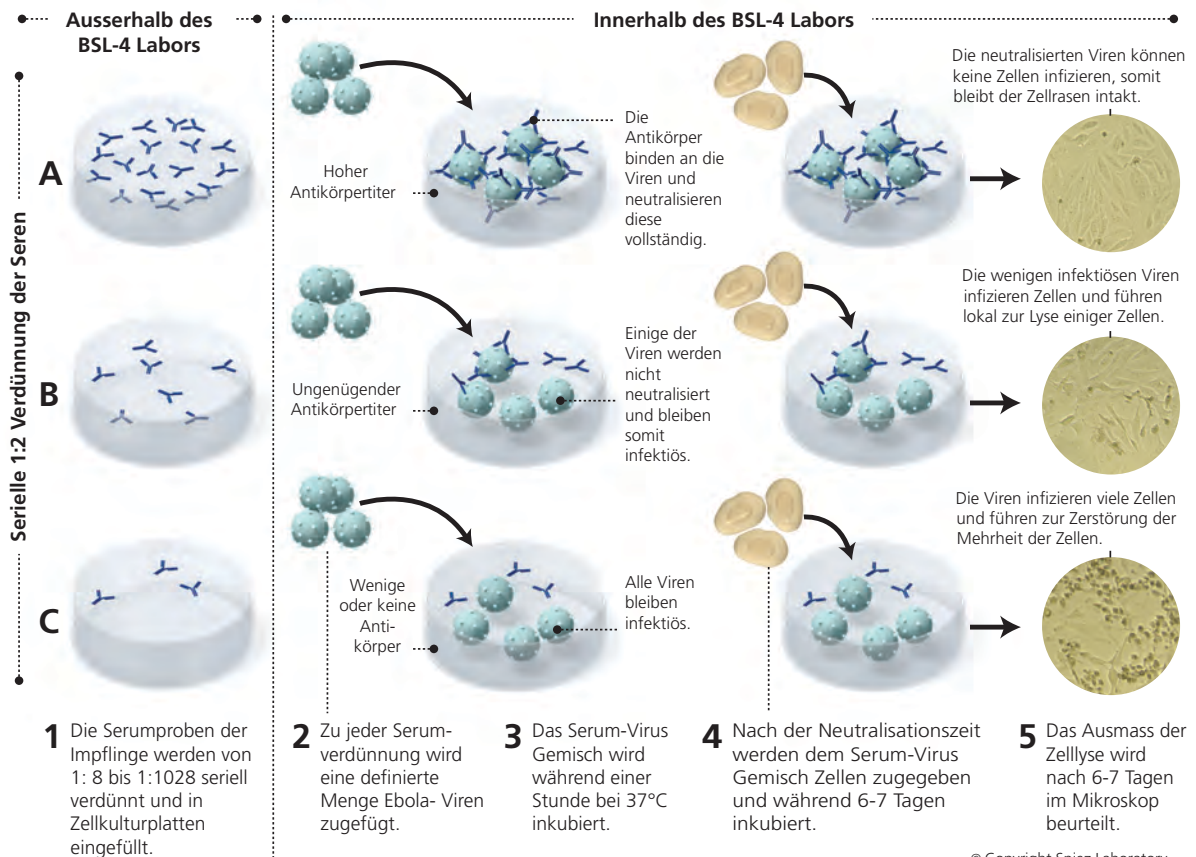


Fig. 2

## VSV-EBOVAC Neutralisationstest





bunden und stimulieren dadurch spezifische Immunzellen oder sie bewirken die Neutralisation der Viren. Durch die Neutralisation wird das Eindringen der Viren in die Zelle nachhaltig verhindert.

Die neutralisierende Wirkung von Antikörpern lässt sich mit dem Serum-Neutralisationstest (SNT) beurteilen. Bei diesem Test wird eine definierte Menge infektiöser Viren verschiedenen Verdünnungen der Probandenserum ausgesetzt und es wird die maximale Serumverdünnung bestimmt, die eine neutralisierende Wirkung auf die Viren aufweist. Da es sich bei Ebola-Viren um hochpathogene Viren der Risikogruppe 4 handelt, müssen die Arbeitsschritte mit infektiösen Viren im biologischen Sicherheitslabor der Stufe 4 (BSL-4 Labor) erfolgen. Der erste Schritt - die Herstellung einer Verdünnungsreihe der Seren von 1:8 bis 1:1024 - ist noch in einem normalen mikrobiologischen Labor der Stufe 2 möglich (Fig.2 Punkt 1). Die Serumverdünnungen werden im vierfachen Ansatz in eine Zellkulturplatte eingefüllt. Von jedem Probanden wird gleichzeitig eine Serumprobe untersucht, die vor der Immunisierung abgenommen wurde sowie eine zweite, 28 Tage respektive 6 Monate nach der Immunisierung entnommene Probe. Damit lassen sich bereits vor der Immunisierung vorhandene, neutralisierende Wirkungen einzelner Seren erfassen. In jeder Testserie werden zudem ein negatives Kontrollserum und ein Antikörperstandardpräparat (ZMapp) als Positivkontrolle mitgeführt.

In einem zweiten Schritt gelangen die Serumverdünnungen in den Zellkulturplatten ins BSL-4 Labor. In einer biologischen Sicherheitswerkbank wird aus einem gefrorenen Ebola Virusstock eine standardisierte Viruslösung hergestellt und zu jeder Serumverdünnung jeweils 100 infektiöse Ebola-Viren dazugegeben (Fig.2; Punkt 2). Die Virus-Serumgemische werden während einer Stunde bei 37°C inkubiert, so dass die Antikörper an die Viren binden und diese neutralisieren können. (Fig.2; Punkt 3). Sind genügend neutralisierende Antikörper in der Serumverdünnung vorhanden, kommt es zur kompletten Neutralisation der Viren (Fig.2; Situation A), sind die Antikörperkonzentrationen (Titer) allerdings zu niedrig, werden die Ebola-Viren unvollständig (Fig.2; Situation B) oder gar nicht neutralisiert (Fig.2; Situation C). In einem weiteren Schritt wird dem Virus-Serum-Gemisch eine Suspension mit Zellen zugegeben und diese während 7 Tagen bei 37°C inkubiert. Dabei sinken die Zellen auf den Boden der Zellkulturplatte und bilden, wenn alle Ebola-Viren restlos neutralisiert wurden, einen regelmässigen Zellrasen (Situation A, Punkt 5). Bei einer unvollständigen Virusneutralisation

werden einige der Zellen von den verbleibenden infektiösen Viren infiziert. Die Viren vermehren sich in den Zellen, zerstören diese und infizieren weitere Zellen, was sich in der Zellkultur als mikroskopisch wahrnehmbare Veränderung der Zellen (zytopathischer Effekt) manifestiert (Situation B, Punkt 5). Wurden keine oder kaum Viren neutralisiert, zeigt sich der zytopathische Effekt als nahezu vollständige Zerstörung des Zellrasens (Situation C, Punkt 5).

Im Serumneutralisationstest wird für jedes Serum diejenige Serumverdünnung bestimmt und als Impftiter angegeben, welche den zytopathischen Effekt zumindest partiell zu inhibieren vermag. Die Impftiter werden mit den Antikörpertitern jener Ebola-Patienten verglichen, welche die Infektion erfolgreich abwehren konnten. Dies gibt einen guten Hinweis darauf, ob die neutralisierende Wirkung der induzierten Antikörper einen ausreichenden Impfschutz bieten würde. Allerdings ist gegenwärtig noch nicht gesichert geklärt, welche Teile der Immunantwort für die Eliminierung der Viren im welchem Umfang erforderlich sind. Aus diesem Grund ist die Evaluation der durch den Impfstoff induzierten Immunantwort im Gesamtkontext von grossem Interesse und soll es erlauben - im Vergleich zu den in Patienten induzierten Immunreaktionen - eine sowohl protektive wie nebenwirkungsarme Impfdosis zu definieren. Hierfür werden die Ergebnisse aus dem Neutralisationstest mit den Analysen der weiteren Expertenlabors zentral zusammengeführt und ausgewertet und sollen bis spätestens Ende 2017 eine wissenschaftlich fundierte Grundlage für die Empfehlung zur Impfdosis bilden.

## Referenzen

1. Agnandji ST, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2015 Apr 1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25830326. Krause PR, Bryant PR, Clark T, Dempsey W, Henchal E, Michael NL, Regules JA,
2. Henao-Restrepo AM et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61117-5. Epub 2015 Aug 3. PubMed PMID: 26248676
3. Gruber MF. Immunology of protection from Ebola virus infection. *Sci Transl Med.* 2015 May 6;7(286):286ps11. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa8202. Review. PubMed PMID: 25947159.



## Das nationale Referenzzentrum für Anthrax: Gesicherte Labor-diagnostik von meldepflichtigen bakteriellen Erregern

*Gruppe Bakteriologie, Labor Spiez*

**Das nationale Referenzzentrum für Anthrax (NANT) stellt im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) die Referenzdiagnostik sowie die Überwachung von hochpathogenen, bioterroristisch relevanten Bakterien sicher. Dazu gehören die meldepflichtigen Erreger von Anthrax, Pest, Tularämie, Brucellose und Botulismus. Sowohl klinische Proben wie auch Isolate werden im Labor Spiez bestätigt, typisiert und in einer nationalen Stammsammlung hinterlegt. Das NANT trägt mit Hilfe von Methodentransfer, Kontrollmaterialien und Ringversuchen zur Qualitätssicherung der Primärdiagnostik in den Regionallabors bei. Auch externe Labors sind eingeladen, die Leistungen des NANT vermehrt zu nutzen.**

Im Nachgang zu den Terroranschlägen vom 11. September 2001 sowie den Anthrax Briefen in den USA tauchten auch in der Schweiz zahlreiche pulverhaltige Briefe auf, die auf Anthrax Sporen untersucht werden mussten. Damals existierte in der Schweiz noch kein Konzept für die Analytik bioterroristischer Verdachtsproben,

und es bestand ein Mangel an Ressourcen, Fachwissen und Biosicherheit. Bereits am 1. November 2001 wurde das Nationale Referenzzentrum für Anthrax (NANT) als Reaktion auf diese Defizite gegründet; dies erklärt auch die Namensgebung. In dieser Zeit wurde von der Schweizerischen Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektoren und dem BAG festgestellt, dass zur Erkennung und Bekämpfung hochpathogener Krankheitserreger – ungeachtet ob natürlich auftretend, unbeabsichtigt oder willentlich freigesetzt – der labordiagnostische Nachweis von zentraler Bedeutung ist. Es wurde daher gefordert, dass im Ereignisfall genügend Kapazitäten zur Sicherstellung einer adäquaten Primäranalytik bereitstehen müssen.

Aus dieser Forderung entstand im Jahr 2003 das Konzept zur Schaffung eines schweizerischen Netzwerkes regionaler Labors (RL), das unter Einbindung aller Kantone heute in sechs geografische Regionen unterteilt ist. Die sechs designierten RL verfügen alle über eine Infra-



Abbildung 1:  
Im Regionallabornetzwerk (RLN) übt das Labor Spiez zwei Funktionen aus: Im Auftrag des Kantonalen Laboratoriums Bern übernimmt es die Primärdiagnostik des RL Zentral West, und es erfüllt im Auftrag des BAG die Aufgaben des Referenzzentrums NANT.

struktur der Biosicherheitsstufe 3 (BSL-3) und sind vom BAG beauftragt, insbesondere in biologischen Notlagen eine angemessene Primärdiagnostik für hochpathogene Erreger bereitzustellen. Dank dieser dezentralen Strukturierung, der Konsolidierung der diagnostischen Kapazitäten sowie der Schaffung einer gewissen Redundanz konnte die Krisenfestigkeit der Schweiz bei ausserordentlichen B-Ereignissen gestärkt werden. (vgl. Abbildung 1)

#### Leistungen und diagnostische Möglichkeiten

Das NANT ist zuständig für eine gesicherte Labordiagnostik von *Bacillus anthracis*, *Brucella spp.*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* und Botulinum Toxin, sowie für die Beratung in Fachfragen. Nach telefonischer Voranmeldung können die RL und andere Diagnostiklabors primär diagnostizierte Isolate zur Bestätigung an das NANT senden, welches – gemäss Prozess für meldepflichtige Erreger - die primäre Labormeldung via BAG und den jeweiligen Kantonsarzt bestätigt. Auch klinische Verdachtsproben werden nach Absprache angenommen und unter BSL3 Bedingungen im biologischen Sicherheitslabor des Labor Spiez (vgl. Titelbild) kultiviert und bestätigt. Die Isolate werden in eine nationale Stammsammlung überführt. Dieses Vorgehen empfiehlt sich insbesondere für Labors ohne adäquate Sicherheitsstufe. Die entsprechenden Untersuchungsanträge und Informationen zur Probe-

nahme, korrekten Verpackung und Transport sind online verfügbar unter: [www.labor-spiez.ch](http://www.labor-spiez.ch)







Das NANT entwickelt und validiert Nachweismethoden für die genannten Erreger. Es verfügt über moderne bakteriologische Diagnostik- und Identifikationsverfahren, basierend auf der Kultivierung sowie auf der molekularbiologischen, immunologischen und massenspektrometrischen Analytik. Zur Typisierung und weiteren Abklärung von Isolaten stehen molekular-epidemiologische Methoden inklusive NGS («Next Generation Sequencing») zur Verfügung. Klinische Isolate können auf Wunsch auch auf Empfindlichkeit gegenüber ausgewählten Antibiotika geprüft werden. Alle für die primäre Direkt Diagnostik optimierten PCR-Methoden sind akkreditiert (Prüfstelle STS 0054) und werden den RL zusammen mit den nötigen Kontrollmaterialien zur Verfügung gestellt. Dieses Angebot steht auch andern Diagnostiklabors offen, die eine validierte Methode für den primärdiagnostischen Nachweis wünschen.

#### Nationale Qualitätssicherung

Das NANT organisiert jährlich einen Ringversuch zur Überprüfung der primärdiagnostischen Kapazitäten der RL. Dazu werden jeweils 5-10 inaktivierte, qualitätsgesicherte Proben zusammen mit einer Berichtvorlage zur Verfügung gestellt. Alternierend wird jeweils ein Erreger getestet, der in den Proben vorkommen kann



Abbildung 2  
 Beim Ringversuch Pest (Oktober 2014) bestand die Herausforderung darin, in unterschiedlichen, teilweise störenden Matrices den inaktivierten Erreger *Y. pestis* (Yp, Stamm C092, inaktiviert durch Gamma-Bestrahlung) direkt und mit vergleichbarer Sensitivität nachzuweisen. Allen RL gelang eine korrekte Interpretation der Proben, wobei Sensitivitätsunterschiede und entsprechendes Optimierungspotential festgestellt wurden.

Sample 1	Sample 2	Sample 3	Sample 4	Sample 5	Sample 6
500 µl pond water (autoclaved)	500 mg sand (autoclaved)	500 µl Fetal Calf Serum, 20% (sterile)	500 µl Milk (UHT)	300 mg Salami + 200 µl Sheep blood	500 µl sheep blood (lysed)
5 x 10 <sup>8</sup> Yp CO 92 (γ)		5 x 10 <sup>8</sup> Yp CO 92 (γ)	5 x 10 <sup>8</sup> Yp CO 92 (γ)		5 x 10 <sup>8</sup> Yp CO 92 (γ)
					
Positive (all targets)	Negative (all targets)	Positive (all targets)	Positive (all targets)	Negative (all targets)	Positive (all targets)

(vgl. Abbildung 2). Die Auswertung erfolgt anonymisiert und die Resultate werden innerhalb des Regionallabornetzwerks (RLN) und bei Bedarf auch bilateral analysiert. Diese Ringversuche dienen den RL zur Selbstbeurteilung und Optimierung ihrer Prozesse, und sie überprüfen die permanente Einsatzbereitschaft des RLN.

#### Internationale Zusammenarbeit

Die diagnostischen Fähigkeiten des NANT werden durch die Teilnahme an internationalen Ringversuchen überprüft. Seit 2009 ist das Labor Spiez im wichtigsten Netzwerk der europäischen Referenzlabors eingebunden. Rund 40 Institute aus über 30 Ländern sind darin vertreten. Die Bezeichnung des Netzwerkes wurde mehrfach aufgrund dessen Status als EU-Projekt geändert (von EQADeBa zu QUANDHIP, EMERGE ab 2016). Hauptziel ist die Bereitstellung einer langfristigen, integralen europäischen Infrastruktur zum Schutz der Bevölkerung vor hochpathogenen Erregern. Dies soll erreicht werden durch Ausbau, Validierung und Standardisierung von Methoden, durch anspruchsvolle Ringversuche und Training sowie durch den Aufbau einer gemeinsamen Referenz-Stammsammlung für die interne Qualitätskontrolle. Das Labor Spiez spielt eine aktive Rolle im Netzwerk und verfügt dank der Teilnahme an den Ringversuchen über einen unabhängigen Leistungsnachweis.

#### Epidemiologische Überwachung

Das NANT beschreibt zuhanden des BAG die Variabilität der zirkulierenden Erreger. Nebst genetischen und phänotypischen Eigenschaften wird auch die zeitliche und geografische Verteilung dokumentiert. Jedoch sind Infektionen mit Anthrax (Milzbrand), Pest und Brucellose in der Schweiz sehr selten geworden. Seit 30 Jahren gab es keinen Fall von Pest und 2014 wurde erstmals seit 23 Jahren eine Infektion mit Hautanthrax bestätigt (vgl. Box). Anders sieht es bei der Tularämie aus: die Fallzahlen stiegen in den vergangenen Jahren kontinuierlich auf mehrere Dutzend Fälle pro Jahr an. Bereits 2009 hatte das Labor Spiez einen Forschungsschwerpunkt auf diesen Erreger gelegt und ein nationales Screening der Zeckenpopulation vorgenommen. In einer umfangreichen epidemiologischen Studie wurden im Jahr 2015 elf Zeckenisolate sowie 19 Human- und 15 Tierisolate vollständig sequenziert. Eine profunde bioinformatische Auswertung der Genomdaten ermöglicht nun die Darstellung der phylogenetischen Verwandtschaft der Isolate (vgl. Abbildung 3). Für eine Weiterführung der Studie ist eine gute Zusammenarbeit mit den erst-meldenden Labors und dem BAG entscheidend, denn nur unter Einbezug von Humanisolaten lässt sich das Verständnis über das Infektionsgeschehen in der Schweiz verbessern.

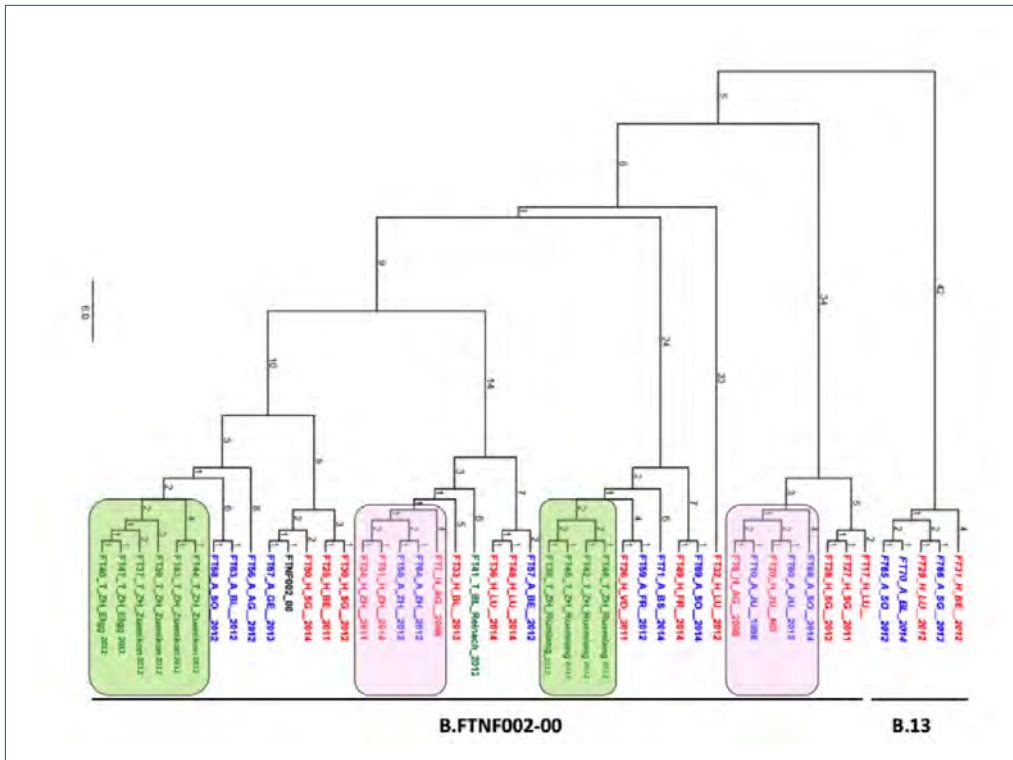


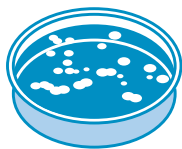
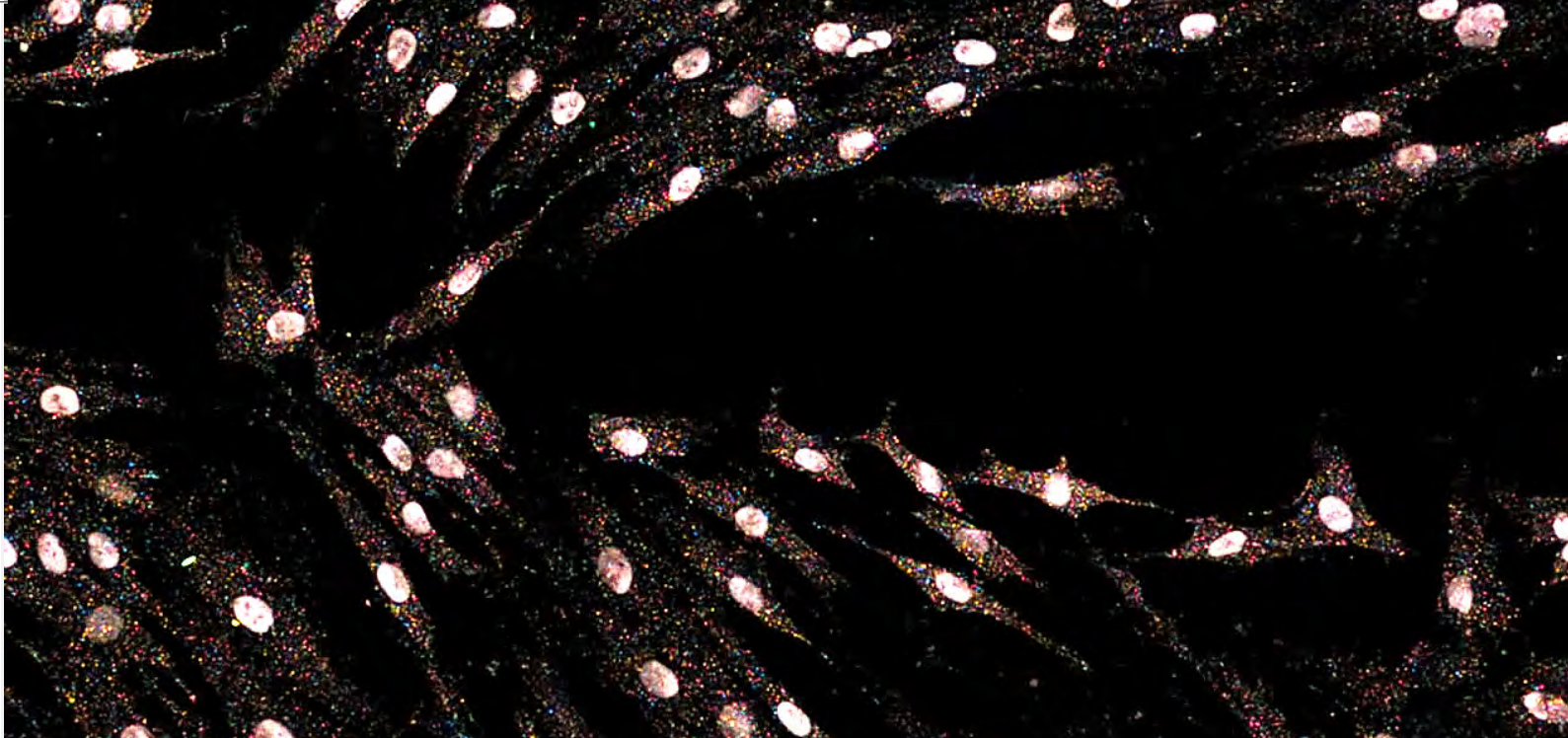
Abbildung 3: Phylogenetische Verwandtschaft von Human-, Tier- und Zeckenisolaten basierend auf einer genomweiten SNP (Small Nucleotide Polymorphism) Analyse. Die Ziffern zeigen die relative Anzahl SNP Mutationen an. Die Schriftfarbe zeigt den Ursprung der Isolate an: rot: Mensch; blau: freilebende und Zootiere; grün: Zecken.

### Ein nicht alltägliches, türkisches Souvenir\*

Im August 2014 kehrte eine Schweizerin türkischer Abstammung nach einem Aufenthalt bei ihrer Familie in einem kleinen türkischen Dorf in die Schweiz zurück. In diesem Dorf waren mehrere verendete Kühe geschlachtet und verzehrt worden. Die Frau präsentierte sich mit einem kutanen Ulkus am Finger bei ihrem Hausarzt und berichtete, dass weitere Familienangehörige, die an der Schlachtung beteiligt waren, an Hautulzerationen litten und einige mit Übelkeit und Erbrechen ins lokale Spital eingeliefert wurden. Die Türkei ist ein Endemiegebiet für Milzbrand, d.h. natürliche Krankheitsausbrüche bei Tieren sind keine Seltenheit. Der Verdacht auf Hautmilzbrand erhärtete sich durch die Isolation des Erregers und der primären Identifikation als *Bacillus anthracis* am Universitätsspital Basel. Das NANT besorgte die Bestätigungsdiagnostik und die Genomsequenzierung. Türkische Anthrax-Isolate sind seit einigen Jahren für Mikrobiologen von besonderem Interesse, weil sie eine nahe Verwandtschaft mit Isolaten aus Läsionen von Heroinkonsumenten (sogenannter «Injektionsanthrax») aufweisen. Es wird vermutet, dass die Drogen auf ihrem Handelsweg unabsichtlich mit Anthrax Sporen kontaminiert werden, sei es durch Streckung mit infektiösem Tiermehl oder durch Verpackung in kontaminierte Tierhäute.

Deshalb würde ein Isolat mit kompletter Übereinstimmung mit den Injektionsisolaten zur besseren geographischen Lokalisation einer Drogenhandelsroute führen. Die molekularepidemiologische Analyse des isolierten Stammes hat ergeben, dass keine nähere Verwandtschaft zu den Injektionsisolaten besteht.

\*Osthoff et al., Schweizerisches Medizin-Forum, 2015; 15(25):611-613



# Next Generation Sequencing: Neueste Entwicklungen im Bereich der Sequenzierung

*Dr. Christian Beuret*

**Der eindeutige Nachweis eines Mikroorganismus erfolgt anhand der Identifizierung seiner Gene. Dazu werden DNA-Sequenzierungsverfahren eingesetzt, mit welchen die Sequenz der einzelnen Nukleotide einer DNA ermittelt wird. Das Labor Spiez verwendet für die Sequenzierung von B-relevanten Erregern Verfahren aus drei unterschiedlichen Generationen.**

## **Einführung**

Der eindeutige Nachweis eines Mikroorganismus erfolgt durch die Identifizierung seiner Gene. Dazu werden DNA-Sequenzierungsverfahren angewendet, mit welchen die Sequenz der einzelnen Nukleotide einer DNA ermittelt wird. Die ersten DNA-Sequenzierungsverfahren wurden im Jahre 1975 beschrieben (1, 2) und die verbreitetste Didesoxymethode nach Sanger ermöglichte bis 2003 «Human Genome Project» die Publikation des menschlichen Genoms (3.2 Gigabasen für 2.7 Mrd. US-Dollar). Mit zunehmender Bedeutung in Forschung und Diagnostik werden seither schnellere und kostengünstigere Sequenzierungsverfahren der zweiten, dritten und bald der vierten Generation entwickelt.

## **Nukleinsäuren**

Die Desoxyribonukleinsäure (DNA) bildet in allen Lebewesen und in bestimmten Virentypen (DNA-Viren) das Genom (Erbgut). Sie besteht aus einer Abfolge von vier Nukleotiden, die sich aus einem Phosphorsäurerest, einem Ribosezucker und einer der vier Nukleobasen, Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) zusammensetzen. Bei der einzelsträngigen Ribonukleinsäure (RNA), die in biologischen Zellen unter anderem die Umsetzung von genetischer Information in Proteine ermöglicht, ist das Thymin durch ein Uracil (U) ersetzt. Die stabile DNA-Doppelhelix setzt sich aus zwei in entgegengesetzter Richtung aneinander gelagerten DNA-Einzelsträngen zusammen. Die DNA-Einzelstränge werden über Wasserstoffbrücken zusammengehalten, zwei zwischen A=T und drei zwischen C=G. In molekularbiologischen Nachweismethoden lässt sich daher aus der Sequenz einer Einzelstrangvorlage die komplementäre Sequenz des entgegengesetzten Einzelstranges ableiten.



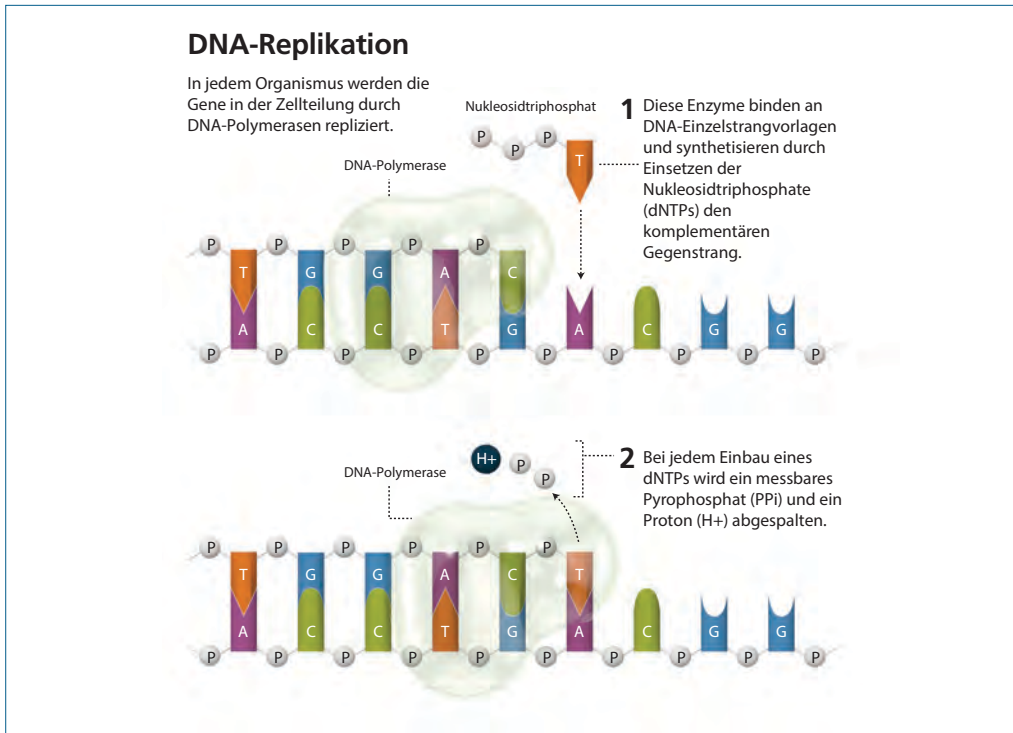


Fig. 1

## DNA-Replikation

In jedem Organismus werden die Gene in der Zellteilung durch DNA-Polymerasen (4) repliziert. Diese Enzyme binden an DNA-Einzelstrangvorlagen und synthetisieren durch Einsetzen der komplementären Nucleosidtriphosphate (dNTPs) den Gegenstrang. Dabei wird bei jedem Einbau eines dNTPs ein Pyrophosphat (PPi) und ein Proton (H+) abgespalten (Fig.1).

In molekularbiologischen Nachweisverfahren wird der für die Bindung des Enzyms benötigte kurze doppelsträngige DNA-Bereich durch die Zugabe eines oder zwei (PCR, 5, 6) Sequenzspezifischen Oligonukleotides (20-30 Basen) ermöglicht.

Allgemein ist zu beachten, dass moderne DNA-Polymerasen mit einer Einbaurrate von 1000 Nucleotiden/s eine biologische Einbau-Fehler-rate (Amplifikations-Bias) besitzen. In NGS-Verfahren wird daher meist eine modifizierte  $\phi$ (phi)-29 DNA Polymerase verwendet, die einen DNA-Doppelstrang aufzuspalten vermag («Stand displacement»-Aktivität) und eine zusätzliche korrigierende «Proofreading»-Aktivität aufweist (7). Da DNA-Polymerasen DNA als Vorlage benötigen, muss für den Nachweis von RNA-Viren deren Genom vorerst durch eine Reverse

Transkription in **cDNA** (engl. complementary DNA) umgeschrieben werden. Dazu werden «RNA-abhängige» DNA-Polymerasen, sogenannte **Reverse Transkriptasen** benötigt.

## Sequenzierung der zweiten (2nd) Generation

Die 2nd-Generation Verfahren lösen die bisher meist verbreitete Didesoxymethode nach Sanger (1) ab. Sie werden als **Sequencing by Synthesis (SBS)** Methoden bezeichnet, da die Sequenzierung neu bereits während der Replikation stattfindet. Als «**Massive parallel oder Whole-Genome-Sequencing**»-Verfahren ermöglichen sie erstmals die Untersuchung ganzer Genome (Genomics) und aller Gene, die in der Transkription als mRNA in einer Zelle vorliegen (**Transkriptomics**). Bei 2nd-Generation Verfahren wird der durch Polymerasen induzierte Amplifikationsbias durch mehrfaches Sequenzieren einer Zielsequenz minimiert. Eine minimale 30-fache **Coverage** (Abdeckung) einer Sequenz ist die Regel. Die Analyse des enormen Daten-Outputs war ausschlaggebend für die Entwicklungen im Bereich der **Bioinformatik** und der IT-Infrastruktur.

## Massive parallel Sequencing (MPS)

Die erste SBS-Methode wurde 1996 von einer schwedischen Forschergruppe als «**Pyrosequencing**» (8) vorgestellt, bis 2006 von 454 Life Sciences (US) zu einem MPS-Verfahren weiterentwickelt (9) und ab 2008 von ROCHE vermarktet. Eine Weiterentwicklung der **454-Technologie** wurde 2007 als **Halbleiter-Sequenzierung** (11) publiziert (IonTorrent Systems Inc.) und wird seit 2010 von LifeTechnologies (US) kommerzialisiert.

Fig. 2a

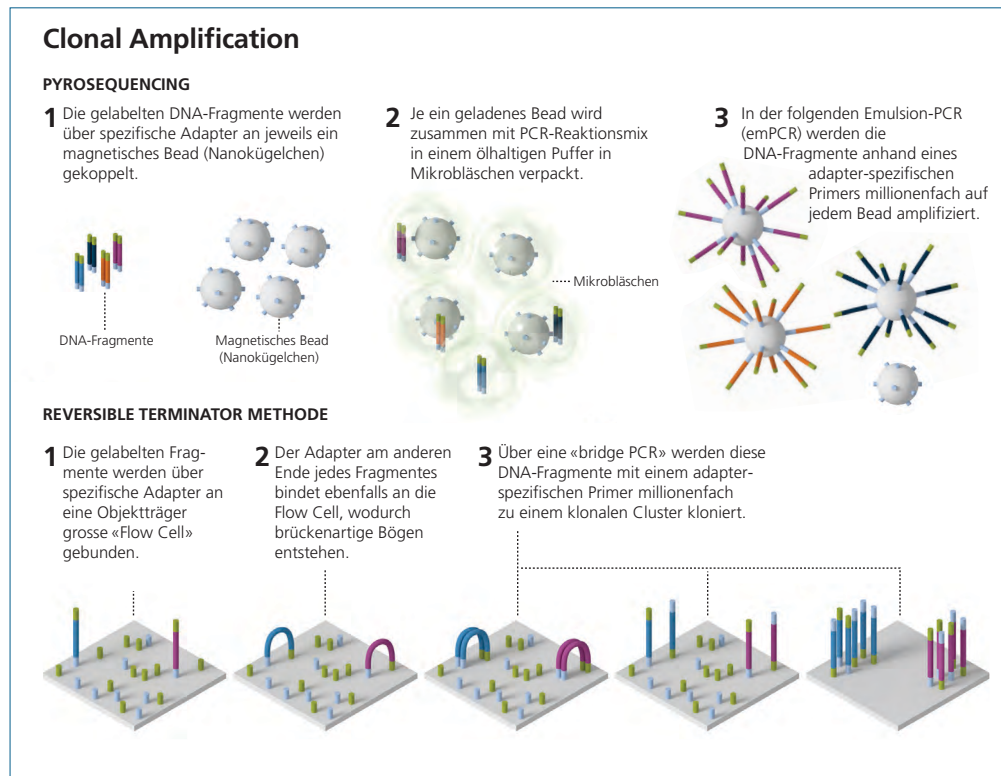


Fig. 2b

Parallel dazu wurde die heute noch marktführende «**Reversible Terminator Methode**» (10) von Solexa (UK, seit 2007 Illumina (US)) bereits 2008 als erstes NGS-Gerät unter dem Namen «Genome Analyzer» kommerzialisiert.

**Clonal Amplifikation**

Bei den erwähnten MPS-Verfahren wird nicht ein einziges, zuvor amplifiziertes PCR-Fragment, sondern die gesamte DNA einer Probe sequenziert. Um eine Parallelisierung dieser Verfahren zu ermöglichen, wird die gesamte DNA einer Probe zuvor enzymatisch oder mittels Ultraschall in kleine DNA-Fragmente (100-1000 bp) geschert. Da die Detektion einzelner DNA-Fragmente nicht möglich ist, werden diese vor der Sequenzierung amplifiziert (kloniert). Dabei wird, um eine Amplifikation ohne «DNA-Fragment-spezifische» Primer zu ermöglichen, an beiden Enden aller DNA-Fragmente ein **Adapter** mit einer bekannten «Primer-Sequenz» ligiert (angehängt). Diese «gelabelte» **DNA-Library** wird anschliessend in der «**Template preparation**» über eine **klonale Amplifikation** wie folgt vervielfältigt:

- a) Für die **Pyrosequencing** basierenden Verfahren (Fig.2a) werden die gelabelten DNA-Fragmente über den Adapter spezifisch an jeweils ein magnetisches **Bead** (Nanokügelchen) gekoppelt. Danach werden die geladenen Beads zusammen mit PCR-Reaktionsmix in einem ölhaltigen Puffer in Mikrobüschchen verpackt. In der folgenden **Emulsion-PCR (emPCR)** werden die DNA-Fragmente anhand eines Adapter-spezifischen

Primer millionenfach auf jedem Bead amplifiziert.

- b) Für die **Reversible Terminator Methode** (Fig. 2b) werden die gelabelten Fragmente über deren Adapter spezifisch auf eine mit passenden Adaptern gespickte Objektträger-grosse «**Flow Cell**» gebunden. Der Adapter am anderen Ende jedes Fragmentes bindet aber ebenfalls an die Flow Cell, wodurch brückenartige Bögen entstehen. Über eine «**bridge PCR**» werden diese DNA-Fragmente mit einem Adapter-spezifischen Primer millionenfach zu einem **klonalen Cluster** kloniert. Diese «Cluster-Technologie» wurde von der Schweizer Firma Manteia Predictive Medicine (damals bei Sero-no) entwickelt und 2004 von Solexa erworben.

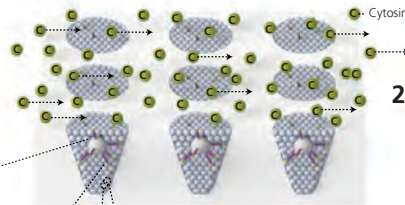
Bei beiden Verfahren wird zuletzt der Vorlagestrang bei jedem DNA-Fragment enzymatisch abgebaut und der amplifizierte Gegenstrang mit einem Sequenzierungs-Primer hybridisiert. Diese Einzelstrang-Vorlage wird nun für das «Sequencing» verwendet.

**Sequencing**

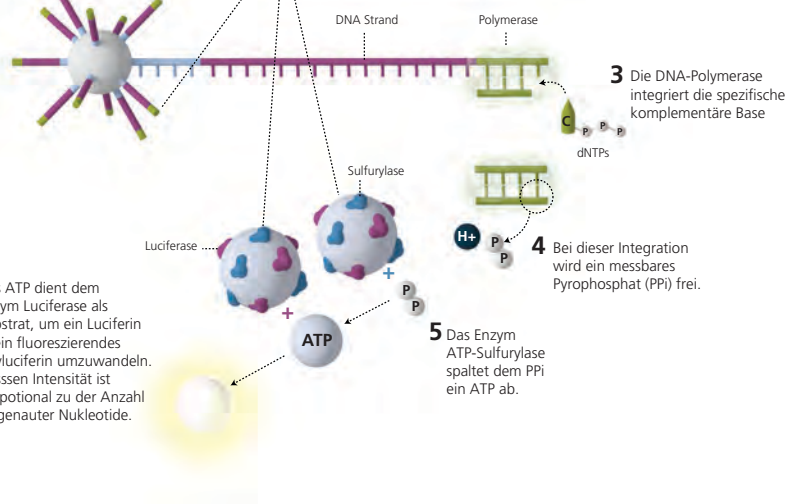
- a) 454 Technologie (2008) - Pyrosequencing  
Für die Parallelisierung der Sequenzierungsreaktionen werden bei der **454-Technologie** die geladenen Beads aus der emPCR zusammen mit Polymerasen auf eine Picotiterplatte (75 cm x70 cm) mit 1.7 Millionen Reaktionsgefässen (Ø 29 µm) verteilt. Während der **Pyrosequenzierung** wird die

## 454 Technologie (2008) Pyrosequencing

1 Für die Parallelisierung der Sequenzierungsreaktion werden bei der 454-Technologie die geladenen Beads aus der emPCR zusammen mit Polymerasen auf eine Picotiterplatte (75 x 70 cm) mit 1,7 Millionen Reaktionsgefässen (Ø29 µm) verteilt.



2 Während der Pyrosequenzierung wird die Picotiterplatte wiederholt mit einem der vier Nucleotide geflutet, z. B. Cytosin (C).



3 Die DNA-Polymerase integriert die spezifische komplementäre Base

4 Bei dieser Integration wird ein messbares Pyrophosphat (PPi) frei.

5 Das Enzym ATP-Sulfurylase spaltet dem PPi ein ATP ab.

6 Das ATP dient dem Enzym Luciferase als Substrat, um ein Luciferin in ein fluoreszierendes Oxyluciferin umzuwandeln. Dessen Intensität ist proportional zu der Anzahl eingebaute Nucleotide.

Fig. 3

Picotiterplatte wiederholt mit einem der vier Nucleotide geflutet mit Cytosin). Wird eine Base durch die Polymerasen eingebaut, erzeugen die frei werdenden **Pyrophosphate (PPi)** über den enzymatischen Abbau von Luziferin eine messbare Biolumineszenz (Fig.3). Das erwähnte GS FLX Titanium System ermöglicht so in 24 Stunden und für ca. 7000 CHF. einen Output von bis zu 0.7 Gigabasen, oder 1 Million Reads (700 bp). Die Sequenzierung des menschlichen Genom (30 x 3.2 Gb) wurde in 5 Monaten und für ca. 1 Mio CHF möglich. (Fig. 3)

terscheidung von **Homopolymeren**, eine Abfolge gleicher Nucleobasen, was bei der Detektion von Mikroorganismen jedoch eine untergeordnete Rolle spielt.

Das neue Ion S5 System (im Labor Spiez) liefert in 7.5 Stunden einen Output von bis zu 80 Millionen Reads (200 bp), bzw. 15 Gb für 1500 CHF. Die Anschaffungskosten sind mit 100 000 CHF relativ tief. Die Sequenzierung des menschlichen Genom (30 x 3.2 Gb) wird in 24 Stunden und für ca. 7000 CHF möglich.

### b) Halbleiter-Sequenzierung (2010) – IonTorrent-Technologie

Bei der weiter entwickelten Halbleiter-Sequenzierung wird die bisherige Biolumineszenz-Detektion des Pyrosequencings durch die «**Post-Light Sequencing Technology**» ersetzt. Diese basiert auf der Messung eines kurzfristigen pH-Unterschiedes, der durch das bei jedem Nucleotideinbau frei werdende **Proton (H<sup>+</sup>)** zustande kommt. Diese Technologie wurde in komplementäre «Metalloxid-Halbleiter-Reaktions-Chips (CMOS)» bisher mit 148 Millionen Reaktionsgefässen verpackt. Die darunter liegende Ionen-Sensitiven Beschichtung leitet die pH-Änderung als positives elektrisches Signal und letztlich Sequenz eines DNA-Fragmentes weiter. Vorteile der Technologie sind die Mess-Geschwindigkeit und die tieferen Anschaffungskosten dank fehlender Optik- und Lasereinrichtung. Der grosse Nachteil liegt bei der Fehleranfälligen Un-

### c) Reversible Terminator Methode, die Solexa-Methode

Die Reversible Terminator Methode basiert auf der **simultanen** Zugabe von vier **reversibel-kompetitiven Nucleotiden** auf die bereits beschriebene, mit «Fragment-Clustern» besetzte Flow-Cell. Diese tragen einerseits je ein **Fluoreszenzmarker**, andererseits einen reversiblen **3'-Synthese-Blocker**, der den Einbau von weiteren Nucleotiden verhindert. Baut eine DNA-Polymerase eines der Nucleotide in einem Cluster ein (Fig.3), wird dieser mit Laser angeregt und die Nucleotid-spezifische Lumineszenz pro Cluster registriert. Der Fluoreszenzmarker und der Synthese-Blocker werden enzymatisch abgebaut und die weitere Synthese ermöglicht. Anhand der entstehenden Farbmuster können die DNA-Sequenzen der bis 300 Mio Cluster gleichzeitig photographisch ausgewertet werden.

Illumina's neues HiSeq X System produ-



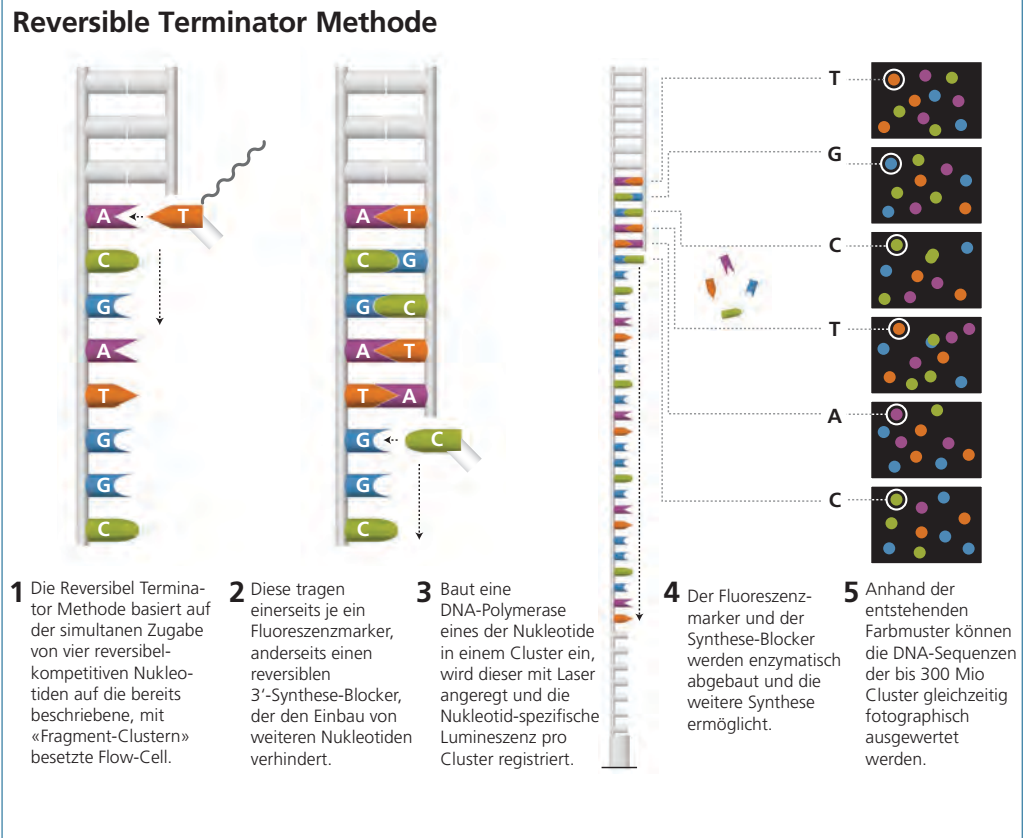


Fig. 4

ziert in 72 Stunden einen Daten-Output von bis zu 5.5 Milliarden (2 x 150 bp, paired-end) Reads, also 1.7 Terabyte Daten für 1000 USD. Die Anschaffungskosten von 1 Mio. CHF sind jedoch hoch.

#### Sequenzierung der dritten (3rd) Generation

Die 3rd Generation Sequenzierungsverfahren messen erstmals die Reaktion bei einzelnen langen DNA-Molekülen (20-60 kB) und werden als «**Single Molecule Sequencing**» Technologien zusammengefasst. Da der Amplifikationsschritt in der Template Preparation wegfällt, wird der bisherige Amplifikations-Bias von NGS-Verfahren der zweiten Generation vermieden. Somit wird die Probenaufbereitungszeit und dank längerer Reads auch die bioinformatische Analysezeit deutlich verkürzt. Erstmals können komplexe Gen-Regionen mit geringem bioinformatischem Aufwand charakterisiert werden.

#### Single Molecule real time Sequencing (SMRT), Pacific Biosciences (2010)

Die erste kommerzielle 3rd-Generation Technologie wurde 2011-12 durch die US-Firma Pacific Biosciences vorgestellt. Die verwendete Technologie wird als «**Single molecule real time sequencing (SMRT)**» (12) bezeichnet und ermöglicht erstmals die Sequenzierung von einzelnen bis zu 20'000 bp (20 kb) langen DNA-Fragmenten. Dazu wird ebenfalls der Einbau der Nucleotide anhand einer DNA-Vorlage gemessen, jedoch werden die  $\phi$ 29-DNA-

Polymerasen über eine Biotin-Streptavidin-Verbindung am Boden von «**Zero Mode Waveguides (ZMW)**» fixiert. Die ZMWs sind 70 nm x 100 nm grosse Löcher in einem Aluminium-beschichteten Silikat (SiO<sub>2</sub>) mit einem Fassungsvermögen von ca. 20 Zeptoliter (10<sup>-21</sup> Liter).

Die zweite Neuerung liegt bei der Verwendung von Nucleotiden, die über eine «natürliche» Phosphat-Bindung mit einem Fluorophor verbunden sind und somit bei deren Einbau die DNA-Replikation nicht unterbrechen. Wird bei der Sequenzierung eines der vier Nucleotide eingebaut, wird der Fluorophor durch den Glasboden der ZMWs für wenige Millisekunden von einem Laser (600 nm) angeregt und die Sequenz kann fortlaufend gelesen werden. Da der Laser nur 30 nm durch den ZMW-Boden reicht, wird nur das sich in der DNA-Polymerase befindende Nucleotid beleuchtet.

Für die Sequenzierung wird aus einer auf 20 kb gesicherten DNA eine SMRT-Bell-Library hergestellt. Dazu werden an beiden Enden der DNA-Fragmente «Hairpin-Adapter» gekoppelt, die eine zu dem Sequenzierungs-Primer komplementäre Sequenz enthalten. Während der Sequenzierung kann die strangversetzende  $\phi$ 29-Polymerase anhand der doppelsträngigen zirkulären Vorlage gleich beide DNA-Stränge sequenzieren. Zusammen mit dem tiefen Signal-Rausch-Verhältnis erreicht die SMRT-Technologie eine bisher erstaunliche Präzision (Syst. Messabweichung: >99.999% (QV50)).

Im neusten Sequel System (2015) können bis zu 16 SMRT-Cells mit je 1 Mio ZMV in sechs Stunden bis zu 10 Gb Daten produzieren, was drei humanen Genomen entspricht.

### **Nanopore Sequencing (1996)**

Ein sehr aussichtsreiches NGS-Verfahren der dritten Generation wird als «Nanopore sequencing» bezeichnet. Die Nanoporen-Sequenzierung beruht auf einer **Potentialänderung** an einer künstlichen Membran, die beim Durchfluss von Molekülen (RNA, DNA, Proteine) durch ebenfalls künstlich hergestellte Nanoporen entsteht (13). Als Nanopore werden sowohl biologische Transmembranproteine als auch synthetische und halbsynthetische Poren verwendet. Als biologische Nanoporen werden hauptsächlich zwei Transmembranproteine aus Bakterien und eines aus einem Virus verwendet; das heptamerische  $\alpha$ -**Hämolyisin** Toxin aus *Staphylococcus aureus*, das Octamerische **MspA** porin von *Mycobacterium smegmatis* und der Dodekamere «Connector channel» aus dem «DNA-packenden Motor» des Bakteriophagen  $\phi$ 29 oder X174. Die Nanoporen werden in eine biologische oder künstliche Membran eingelassen, die einen besonders hohen elektrischen Widerstand aufweist. Im Gegensatz zu gewöhnlichen Ionenkanälen sind Nanoporen permanent geöffnet und erlauben nach Anlegung eines Potentials, einen konstanten Molekülfloss durch die Membran. Durch die spezifischen Potentialänderungen für jedes der vier Nukleotide lässt sich aus dem erhaltenen Datensatz die Sequenz ablesen.

### **Oxford Nanopore Technologies (ONT, 2009)**

Im Jahre 2005 wurde als Spin-off der Oxford University die Firma «**Oxford Nanopore Technologies (ONT)**» gegründet. Der Durchbruch gelang ONT 2009 mit der Publikation der ersten validierten Nanoporen-Technologie (15). Ende 2013 eröffnete ONT ein **MinION** Access Programme (MAP), wo sich das **Labor Spiez** erfolgreich für die Evaluation eines revolutionären, «USB-Stick-grossen» Sequenzierungsgerätes, dem MinION, bewerben konnte. Ende 2015 wurde zudem ein Early Access Programm für ein zukünftiges Hochdurchsatz-System, den **PromethION** eröffnet. Dieses System wird mit bis zu 48 ASIC-Chips, je für vier Proben betrieben. Mit einer Lesegeschwindigkeit von 500b/s ermöglicht der MinION einen Datenoutput von bis zu 500 Gb, der PromethION verspricht bis zu 6.4 Terabyte (1900 humane Genome) pro Tag.

Beide Geräte basieren auf der patentierten «**Strand Sequencing-Technologie**». Dazu wird die DNA einer Probe vorgängig auf 8 kb gesichert und beidseitig wiederum mit Adaptern ligiert werden. Der 5'-Adapter ist eine **phi29 Polymerase**, der 3'-Adapter eine **Hairpin-Se-**

quenz welche die 3'-Enden beider DNA-Einzelstränge zusammenhält. Für die Sequenzierung wird die Polymermembran mit bis zu 3000 MspA-Nanoporen innerhalb eines ASIC-Chip unter leichte Spannung gesetzt und die DNA-Fragmente lagern sich mit den 5'-phi29-Polymerasen an die Nanoporen. Die phi29-Polymerase sorgt mit ihrer grossen Einzelstrang-Affinität dafür, dass nur ein DNA-Einzelstrang Ladungsbedingt durch die Nanopore fliesst. Dank der 3'-Hairpin-Sequenz werden zudem gleich beide DNA-Stränge mit bis zu 500 Basen pro Sekunde sequenziert.

Eine der Herausforderungen für die Sequenzierung von DNA-Molekülen durch biologische Nanoporen liegt beim Grössenverhältnis zwischen Nukleotid und Transmembranprotein, da gleichzeitig bis zu vier Nukleotide innerhalb einer Nanopore besetzen (14). Die damit verbundenen hohe Fehlerrate von 26.6% bei der Sequenzierung von diversen Bakterienarten (16) und die erhöhte Schwierigkeit bei GC-reichen Genregionen konnte auch im LABOR SPIEZ bestätigt werden. Neuste Entwicklungen (2016) sollen die Fehlerrate deutlich verringern, was noch zu bestätigen ist.

Ein weiteres Evaluationsprogramm betrifft die Entwicklung einer Probenaufbereitungs-Einheit mit dem Namen «**VoITRAX**», das künftig mit neu entwickelten ASIC-Chips kombiniert werden und eine Sequenzierung von nicht aufbereiteten Proben ermöglichen soll.

### **Sequenzierung der vierten (4th) Generation**

Der Begriff «4th Generation Sequencing» ist erst im Entstehen, könnte aber für die folgenden Verfahren benutzt werden:

#### **Solid State sequencing**

Im Bereich der Nanoporen-Sequenzierung werden parallel auch synthetische Poren erforscht um eine «Ein-Basen-Auflösung» zu erreichen. Dazu werden mittels verschiedener Techniken Nanolöcher in künstliche Membranen unter anderem aus Graphen, Siliziumoxid/nitrid ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ), Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) und neu Molybdänsulfat-Membranen ( $\text{MoS}_2$ ) geschossen. Diese Technologie wird unter anderem auch seit 2010 (18) von ONT erforscht und als «**Solid State sequencing (SSS)**» bezeichnet. Zusammengefasst wird bei den mit Nanolöchern versehenen SSS-Membranen ebenfalls eine Spannung angelegt und DNA-Stränge sollen künftig ohne zusätzliche Aufbereitung und ohne Beteiligung von Enzymen sequenziert werden können. Weiter Entwicklungen in der Nanoporen-Technologie betreffen die Charakterisierung von ganzen Proteinen und anderen Makromolekülen beim Passieren von Nanoporen.

## ROCHE - Genia - Stratos Genomics (2014)

Seit 2014 ist auch die Firma ROCHE bezüglich Nanoporen-Sequenzierung aktiv. Einerseits wurde die US-Firma Genia mit der **NanoTag**-Technologie übernommen, andererseits wird bei der US-Firma mit der «Sequencing by Expansion™» (**SBX**) Methode erheblich investiert. Beide Methoden sollen kombiniert werden um eine «1-Basen-Auflösung» zu erreichen. Genia's NanoTag Sequenzierungs-Technologie wurde in Zusammenarbeit mit der Columbia und der Harvard University entwickelt (17). Dabei wird aus einer DNA-Einzelstrangvorlage mittels modifizierter Polymerase ein Gegenstrang mit vier Tag-gelabelten Nukleotiden komplementiert. Während dessen Replikation fallen die Nukleotid-spezifischen Tags und nicht die Nukleotide durch eine biologische Nanopore und ein Basen-spezifischer Spannungsabfall wird gemessen.

Bei dieser SBX - Methode wird die «1-Basen-Auflösung» durch Auseinanderziehen des DNA-Stranges und grossen Nukleotid-Ersatztags erreicht. Dazu wird eine Polymerase verwendet, die anhand einer DNA-Einzelstrang-

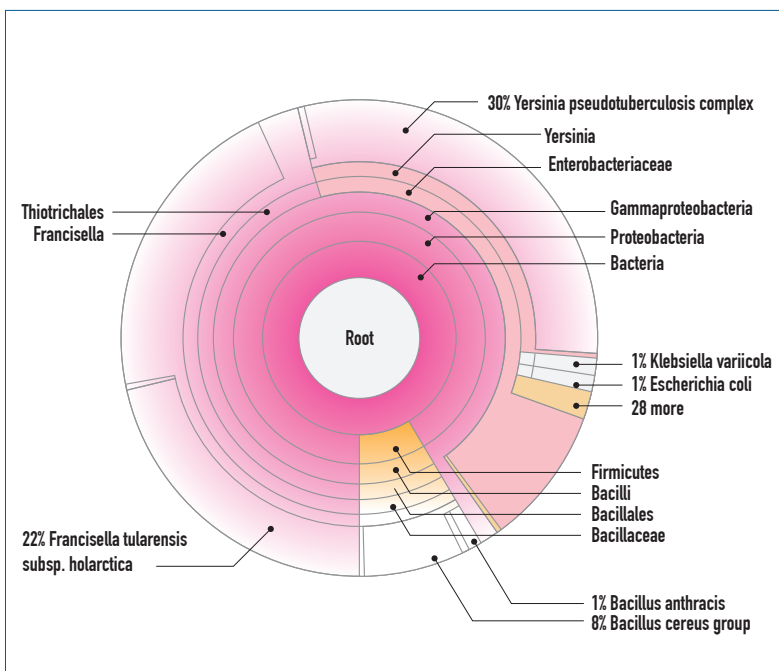


Fig. 5

Krona Plot einer metagenomischen Analyse eines unbekanntes BSL-3-Bakteriengemisches

vorlage eine Replikation mit **xNTPs** durchführt. Diese sind eine Kombination von vier Nukleotiden, deren Sequenz in einer angehängten Hairpin-Struktur durch vier farblich unterschiedliche Tags abgebildet ist. Sind alle xNTPs eingebaut wird die Einzelstrangvorlage enzymatisch abgebaut und die xNTPs in der Mitte enzymatisch gespalten. Der Abstand zwischen den Basen wird so um das 38-fache vergrößert, wodurch sogenannte **Xpandomer** generiert werden. Diese können Ladungsbedingt durch eine beliebige Nanopore gezogen und die Sequenz der Tags und somit der Nukleotide ausgelesen werden.

## In-situ Sequencing

Neue Methoden der Sequenzierung visieren die Untersuchung der **räumlichen Verteilung des Transkriptoms** von Zelltypen oder Geweben. Bisher wurden Proben erst nach deren Lyse mit mRNA-Sequenzierungsverfahren untersucht. Mit der 3D-Abbildung bekommt die Studie der Gen-expression eine völlig neue Dimension.

Beim «Fluorescent in situ sequencing (**FISSEQ**)» (19) werden lebende Zellen auf ein Glasträger fixiert und deren mRNA im Fixiermedium in cDNA reverse transkribiert (RT). Damit die cDNA's räumlich nicht verschoben werden wird bei der RT ein lösliches Primär Amingekoppeltes Nukleotid verwendet. Mit einer «Rolling-circle Amplifikation» werden die cDNAs an Ort und Stelle vervielfältigt. Mit einem isothermalen «Sequencing-by-Ligation» Verfahren (20) werden cDNAs mit Fluoreszenzmarkierten Primer sequenziert und nach jeder Zugabe eines dieser Primer mittels Konfokalmikroskopie fotografiert. Weiter Entwicklungen sollten die «Online-Messung» entstehender mRNA-Transkripte ermöglichen.

## NGS im Labor Spiez

In Spiez werden für die Sequenzierung von B-relevanten Erregern Verfahren aus drei Generationen verwendet. Mit der **Sanger**-Sequenzierung-Methode (1<sup>st</sup> Generation) werden Viren über DNA-Fragmente aus Virusfamilie-übergreifenden PCRs identifiziert. Eine weitere Anwendung ist die genotypische Identifizierung von Bakterien unter Verwendung von PCR-amplifizierten 16S ribosomalen RNA-Gen-Regionen.

Im Bereich Whole-Genome Sequencing wird die bereits erwähnte «**Ion S5** NGS System»-Plattform verwendet, die mit bis zu 80 Millionen und 200 bp lange Reads (DNA-Fragmenten) bis zu 16 Gigabasen Raw-Daten generieren kann. Die Nanoporen-Technologie im erwähnten USB-Stick-großen **MinION** ist das letzte Verfahren das im Labor Spiez evaluiert wird. Da diese Technologie noch nicht die gewünschte Qualität von DNA-Sequenzen liefert, werden zwei Ion S5-Analysen vorgestellt.

Das erste Beispiel ist eine metagenomische Analyse eines unbekanntes BSL-3-Bakteriengemisches. Für die Identifizierung der Bakterien wurden mit der extrahierten DNA des unbekanntes Gemisches 60 Millionen 200 bp Reads (IonS5) generiert und bioinformatisch mit dem neuen High-Performance-Computing Server im Labor Spiez analysiert. Dazu wurden sämtliche Reads mit einem Linux-basierenden bioinformatischen Tool namens **Kraken** (21) gegen eine internationale Mikroorganismen-Datenbank verglichen - «geblastet» (engl. **BLAST**: Basic Local Alignment Search Tool). Alle Reads mit einer Identität wurden mit einem hierarchischen Datenbrowser **Krona**



(22) graphisch nach der taxonomischen Zugehörigkeit prozentual dargestellt (Fig. 5). Die BSL-3 Bakterien *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* und *Yersinia pseudotuberculosis* wurden erfolgreich im Gemisch identifiziert.

Bei der zweiten Analyse wollten wir die genaue Identität eines Ebola virus Zaire (RNA-Virus) bestimmen. Dazu wurden aus einem Kulturüberstand der Anzucht die Nukleinsäuren extrahiert und mittels isothermaler Multidisplacement Amplification (phi29-Polymerase) unspezifisch vervielfältigt.

Nach der Ion S5-Sequenzierung wurden die erhaltenen Reads auf eine Ebola virus/H.sapienswt/CHE/2014/Makona-GE1 (KP728283) Referenzstamm-Sequenz «gemapped» (abgebildet). Von 1.2 Mio Reads aus dem Überstand der Virusanzucht mappen 54 000 Reads auf den Referenzstamm. Aus einer Virusanzucht mit 1 Mio Ebola Viren/ml sind somit 4.5% aller Reads spezifisch für den Virus, die restlichen 95.5% der Reads mappen auf das Genom der Zellen (Host) ab, auf welchen der Virus gezüchtet wurde. Die Anzucht des Virus und die isothermal Amplifizierung waren somit notwendig um das ganze Genom des Virus zu charakterisieren. Ist in einer klinischen Probe ein Virus schwach konzentriert, ist ein Whole-Genome-Sequencing des Virus wenn überhaupt nur mit erheblichen Sequenzierungs-Kosten realisierbar. Daher werden im Labor Spiez Verfahren entwickelt um den unerwünschten «Sequenz-Anteil» des «Hosts» oder einer unbekanntenen Probe vor der Sequenzierung zu reduzieren.

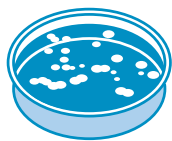
## Referenzen

1. Sanger F et al DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Dec; 74(12): 5463-7.
2. Maxam AM & Gilbert W. A new method for sequencing DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Feb;74(2):560-4.
3. WATSON JD, CRICK FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature. 1953 Apr 25; 171(4356):737-8.
4. Chien A et al. «Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus aquaticus*». 1976. J. Bact. 127 (3): 1550-7
5. Saiki RK et al. Enzymatic amplification of  $\beta$ -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. Science 1985; 230:1350-1354.
6. Mullis KB. Target amplification for DNA analysis by the polymerase chain reaction. Ann Biol Clin (Paris). 1990;48 (8):579-82.
7. Pae JG et al. Genome coverage and sequence fidelity of phi29 polymerase-based multiple strand displacement whole genome amplification. In: Nucleic acids research. Band 32, Nummer 9, 2004.
8. Ronaghi M et al. Analyses of secondary structures in DNA by pyrosequencing. Anal Biochem. 1999 Feb 1;267(1):65-71.
9. Margulies M. et al. Genome Sequencing in Open Microfabricated High Density Picoliter Reactors. Nature. 2005 Sep 15; 437(7057): 376-380.
10. Bentley R. et al. Accurate Whole Human Genome Sequencing using Reversible Terminator Chemistry. Nature. 2008 Nov 6; 456(7218): 53-59.
11. An integrated semiconductor device enabling non-optical genome sequencing. Jonathan M. Rothberg et al. Nature 475, 348-352, 21 July 2011.
12. Eid J et al. Real-time DNA sequencing from single polymerase molecules. 2009. Science 323: 133-138.
13. Kasianowicz JJ et al. Characterization of individual polynucleotide molecules using a membrane channel. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 November 26; 93(24): 13770-13773.
14. Song L et al. Structure of staphylococcal alpha-hemolysin, a heptameric transmembrane pore. Science 1996 Dec 13; 274(5294): 1859-66.
15. Stoddart T et al. Single-nucleotide discrimination in immobilized DNA oligonucleotides with a biological nanopore. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 106 (19), 7702-7707 (2009)
16. Lavera T et al. Assessing the performance of the Oxford Nanopore Technologies MinION. Biomolecular Detection and Quantification, Volume 3, March 2015, Pages 1-8
17. Kumar S et al. PEG-Labeled Nucleotides and Nanopore Detection for Single Molecule DNA Sequencing by Synthesis. Scientific Reports. DOI: 10.1038/srep 00684
18. Bayley H. Nanotechnology: Holes with an edge. Nature(467), p. 164-165 (2010)
19. Lee JH et al. Fluorescent in situ sequencing (FISSEQ) of RNA for gene expression profiling in intact cells and tissues. at Protoc. 2015 Mar; 10(3): 442-58
20. Meyer M et al. From micrograms to picograms: quantitative PCR reduces the material demands of high-throughput sequencing. Nucleic Acids Res. 2008 Jan; 36(1)
21. Wood DE. Kraken: ultrafast metagenomic sequence classification using exact alignments. Genome Biology 2014, 15: R46
22. Ondov BD et al. Interactive metagenomic visualization in a Web browser. BMC Bioinformatics. 2011 Sep 30; 12(1): 385
23. Feng Y et al. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015 Feb; 13(1): 4-16.



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

**UNSGM Designated Laboratories Workshop**  
9 - 11 November 2015, Spiez, Switzerland



# Designierte Laboratorien für den Generalsekretär-Mechanismus der Vereinten Nationen

*Stefan Mogl, Dr. Cédric Invernizzi, Dr. Beat Schmidt, Dr. Nadia Schürch*

**Die Organisation der Vereinten Nationen (UNO) hat die Mitgliedstaaten dazu aufgefordert, Analyselaboratorien zu ernennen, die imstande sind, Untersuchungen zu einem angeblichen Einsatz von chemischen oder biologischen Waffen in Übereinstimmung mit dem Generalsekretär-Mechanismus der Vereinten Nationen (UNSGM) durchzuführen.**

Im Rahmen eines internationalen Workshops in Spiez wurden die notwendigen Schritte erörtert, um ein weltweites, funktionales Netzwerk von Analyselabors für biologische Waffen einzurichten. Um eine vollständige Akzeptanz zu erzielen, muss ein solches Netzwerk ähnlich strenge Auflagen erfüllen, wie sie für Analyselabors für chemische Waffen gelten.

Das Netzwerk der designierten Analyselaboratorien für chemische Waffen wurde von der Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW/Organisation für das Verbot chemischer Waffen) gegründet; dieses Netzwerk steht dem Secretary General's Mechanism (SGM/Generalsekretär-Mechanismus) für Un-

tersuchungen zur Verfügung. Im Jahr 2013 bestätigte das Netzwerk die Verwendung von Sarin in Syrien. Im Hinblick auf Toxine hat die OPCW damit begonnen, die Fähigkeit zur Analyse von Toxine enthaltenden Umweltproben aufzubauen, allerdings sind die Anzahl der von der OPCW designierten Laboratorien, die in der Lage sind, solche Analysen vorzunehmen, sowie der Umfang der getesteten Giftstoffe noch sehr begrenzt. Derzeit gibt es kein ähnliches Netzwerk zur Untersuchung der Verwendung von biologischen Waffen.

Aus diesem Grund hat die Schweiz beschlossen, eine Reihe von Experten-Workshops zu organisieren, um ein Netzwerk ausgewiesener Labors im Bereich biologischer Waffen aufzubauen. Die Ziele des ersten der drei Workshops umfassten:

- die Klärung der Aufgaben von designierten Laboratorien im Rahmen der Untersuchung eines angeblichen Einsatzes von biologischen Waffen;
- die Erörterung, wie die designierten Labo-

- ratorien diese Aufgaben erfüllen können; und
- die Festlegung der erforderlichen Schritte, um sicherzustellen, dass die designierten Laboratorien die internationalen Anforderungen erfüllen und eine vollständige wissenschaftliche und politische Akzeptanz erreichen.

52 Teilnehmer aus 15 Ländern (Australien, Kanada, China, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Norwegen, Portugal, Russland, Singapur, Schweden, Schweiz, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten von Amerika) sowie Angehörige des United Nations Office for Disarmament Affairs (UNODA) und der OPCW nahmen am Workshop teil. Dazu zählten technische Spezialisten und Rüstungskontrollexperten aus einer Reihe von Laboratorien mit der entsprechenden wissenschaftlichen Kompetenz. Der folgende Bericht fasst die Ergebnisse des Workshops zusammen und skizziert die nächsten Schritte, die nach Ansicht der Teilnehmer für die Entwicklung eines verlässlichen internationalen Labornetzwerks zur Untersuchung eines angeblichen Einsatzes von biologischen Waffen erforderlich sind.

### Zusammenfassung des Workshops

Die SGM-Richtlinien und -Verfahren verlangen von den designierten Laboratorien die Identifikation und Analyse der (in Umwelt- und klinischen Proben) verwendeten Agenzien sowie die Bereitstellung aller weiteren Informationen, die für eine allfällige Zuschreibung einer Täterschaft nützlich sein können. Bis heute wurden ca. 40 Laboratorien von den UN-Mitgliedsstaaten benannt. Allerdings ist nur sehr wenig über deren Fähigkeiten und Kapazitäten bekannt. Als Bestandteil des Benennungsverfahrens haben die Laboratorien grundsätzliche Informationen eingereicht. Nur auf der Basis dieser Informationen sind die Mitgliedsstaaten jedoch nicht imstande einzuschätzen, ob die designierten Laboratorien die hohen Standards erfüllen, die erforderlich sind, damit die Ergebnisse einer Untersuchung vertrauenswürdig sind. Das Netzwerk der Off-Site-Laboratorien der OPCW kann als Beispiel dienen.

Weltweit gibt es viele qualitativ hochrangige Laboratorien, die sich der Erfassung menschlicher, tierischer und pflanzlicher Krankheitserreger sowie Toxine widmen. Einige Agenzien, die im Kontext der Untersuchung von biologischen Waffen von Belang sind, haben jedoch im Bereich der öffentlichen Gesundheit nur ein geringes Gewicht. Was fehlt, ist ein speziell ausgewiesenes Netzwerk von Laboratorien, das sowohl über die Kompetenz für die Analyse von Proben in Zusammenhang mit einem

möglichen Einsatz von biologischen Waffen verfügt, als auch die forensischen und verfahrenstechnischen Anforderungen erfüllt. Die Erfahrung einer Reihe nationaler, regionaler und internationaler Netzwerke und Initiativen, die im Workshop-Bericht<sup>1</sup> erwähnt werden, könnten einen ersten Ansatzpunkt bieten. Die Laboratorien, die an den SGM-Untersuchungen teilnehmen, können es sich nicht leisten, falsche positive oder negative Ergebnisse zu berichten. Für diese Art von Untersuchung sind die Qualitätssicherung und die Bewertung von Methoden und Verfahren von grösster Bedeutung. Darüber hinaus müssen die Laboratorien strikte Anforderungen und Auflagen zur Berichterstattung erfüllen und eine lückenlose Überwachungskette der Proben nachweisen. Fortschritte im Bereich der Biowissenschaften werden voraussichtlich die Kapazitäten in Bezug auf biologische Analysen erhöhen und neue Möglichkeiten für die Untersuchung biologischer Vorfälle bringen. Automatisierte kommerzielle Systeme funktionieren jedoch häufig als «Black Box» und erlauben daher keine unabhängige Bewertung der Ergebnisse. Dies stellt sowohl in politischer wie auch wissenschaftlicher Hinsicht einen schwerwiegenden Nachteil dar.

Auf grundlegender Ebene stellt sich die Frage, was «Identifikation» im Kontext der Untersuchung biologischer Waffen tatsächlich bedeutet. Zudem stellen die Zuverlässigkeit und der Umfang der Referenzdatenbibliotheken zu biologischen Agenzien sowie der Zugriff darauf durch designierte Laboratorien einen wichtigen Aspekt dar. Ein Peer-to-Peer-Netzwerk aus designierten Laboratorien, welches Ringversuche durchführt, würde das gegenseitige Vertrauen in die Gültigkeit, Genauigkeit und Nachverfolgbarkeit der ermittelten Ergebnisse stärken. Ein solches Netzwerk muss Schritt für Schritt mit einer nachhaltigen Perspektive angegangen werden: beginnend mit dem Austausch von Informationen über die vorhandenen Fähigkeiten und Kapazitäten und einer Reihe von Vorteilen für die Laboratorien, wie Gelegenheiten zur Zusammenarbeit und zum Austausch von bewährten Praktiken.

Dieser Prozess wird in einem beträchtlichen Umfang auf den Ressourcen und dem Kenntnisstand der Mitgliedsstaaten sowie auf der Bereitschaft ihrer Laboratorien beruhen, sich auf freiwilliger Basis am Aufbau eines zuverlässigen Labornetzwerks zu beteiligen. Die Schweiz und das Labor Spiez sind bereit, eine Plattform für den weiteren Prozess zu bieten.

<sup>1</sup> [http://www.labor-spiez.ch/de/akt/pdf/UNSGM\\_Bericht\\_LOW.PDF](http://www.labor-spiez.ch/de/akt/pdf/UNSGM_Bericht_LOW.PDF)





## Einsatzübungen der C-EEVBS

*Dr. Beat Aebi*

**Verborgene Lager und Altlasten mit chemischen Kampfstoffen stellen ein hohes Gefährdungspotenzial dar. 2013 wurde die Bevölkerung im syrischen Ghoutta mit Sarin angegriffen. Auch das Hautgift Yperit und das Lungengift Chlorgas wurden in jüngster Zeit in dieser Region eingesetzt. Um auf Anschläge und Drohungen mit chemischen Kampfstoffen innerhalb der Schweiz vorbereitet zu sein, wird in der C-EEVBS intensiv trainiert, auch mit Spezialisten im Ausland.**

*Einsatzübungen mit der deutschen Analytischen Task Force ATF in Sonthofen und Münster*

Die Analytische Task Force ATF besteht aus ABC-Spezialisten der Berufsfeuerwehren Hamburg, Mannheim, Dortmund, Köln, Leipzig und München sowie des Landeskriminalamts Berlin. Von diesen Standorten aus ist die ATF in der Lage, jedes ABC-Ereignis im Umkreis von 200km innert maximal drei Stunden zu erreichen. Die ATF unterstützt hierbei die Einsatzleitung der örtlichen Feuerwehr mit komplexer Messtechnik und Expertenwissen. Das deutsche Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe BBK rüstet die ATF aus und koordiniert die ABC-Ausbildung.

Bei der Übung 2015 in Münster (NRW) konnten fünf Spezialisten der C-EEVBS bereits zum zweiten Mal zusammen mit der ATF unter der Leitung des BBK üben. Am ersten Tag untersuchte das Team zusammen mit der ATF ein illegales Kellerlabor, am Nachmittag konnte das Team in einer Poststelle mit verdächtigen Substanzen üben, während die ATF ein A-Szenario behandelte. Am zweiten Tag trainierten ATF und C-EEVBS gemeinsam im Hochregallager einer kleinen Chemiefirma mit ausgelaufenen Flüssigkeiten. Wie sich im Verlauf des Trainings herausstellte, handelte es sich bei den Flüssigkeiten um nicht gekennzeichnete Abfallmischungen, welche hochtoxische Substanzen enthielten. Neben dem korrekten Schutz, dem korrekten Vorgehen beim Messen und der Probennahme mussten die Übungsteilnehmer versteckte Hinweise finden und Zusammenhänge zwischen den einzelnen Szenarien erkennen.

Die Übungsanlage war beeindruckend und die realitätsnahen Szenarien waren gut vorbereitet. Nicht nur das Mess- und Probennahme-Team selbst, auch die Teamchefin wurde von der Übungsleitung (Matthias Drobig, BBK) gefordert. Es ist gelungen, das konzentrierte Fachwissen aller Teilnehmenden mit ihren besonderen Ein-

satzmitteln durch realitätsnahe Szenarien im Übungszentrum am Institut der Feuerwehr Nordrhein-Westfalen optimal abzurufen. Die C-EEVBS und die ATF haben von Anfang an gut harmoniert. Die enge und seit mehreren Jahren gut funktionierende Zusammenarbeit der C-EEVBS mit dem BBK und der ATF bringt allen Seiten Vorteile und soll in dieser Form weitergeführt werden.

*Einsatzübungen mit den Entschärfnern vom Wissenschaftlichen Forschungsdienst (WFD) des Forensischen Instituts Zürich (FOR) 2013, 2014 und 2015*

Eine kombinierte Gefahrenlage mit gefährlichen Chemikalien und Explosivstoffen stellt besondere Anforderungen an die Einsatzkräfte. Die drei gemeinsamen Einsatzübungen der Chemie-Spezialisten der EEVBS mit den Entschärfnern des Wissenschaftlichen Forschungsdienstes WFD haben sich bewährt. Die Anforderungen an das Einsatzteam der C-EEVBS wurden mit jeder Übung erhöht.

Bei der ersten gemeinsamen Übung 2011 wurden in zwei unterschiedlichen Räumen zwei Teilszenarien mit Spreng- und Kampfstoffen simuliert. Anstelle von echten chemischen Kampfstoffen wurden jeweils ungefährliche Simulationsmittel verwendet. In der zweiten Übung 2014 wurden die chemischen Apparaturen mit einer simulierten Sprengfalle gesichert.

Bei der dritten Übung 2015 wurde ein grosses und unübersichtliches Gebäude ausgesucht. Gemäss der Übungsanlage hatten Bauleute Sprengmittel gefunden und zeigten kurz darauf Vergiftungssymptome. Die Fundstelle der Sprengmittel war nicht präzise angegeben. Die Übungsteilnehmer von WFD und C-EEVBS mussten sich langsam durch eine stillgelegte Fabrik bewegen und dabei stets ihre Position und mögliche Gefahren im Auge behalten - keine einfache Aufgabe also. Während des Absuchens der Fabrik wurde von der Übungsleitung im benachbarten Gebäude eine kleine Sprengladung gezündet. Das Einsatzteam entschied sich korrekterweise zum sofortigen Rückzug. Trotz dieser geplanten Störung des Ablaufs blieben alle Teilnehmenden ruhig und nahmen ihre Aufgaben nach einer kurzen Lagebesprechung wieder auf. Diese dritte gemeinsame Übung mit dem WFD Zürich wurde ohne grössere Schwierigkeiten bewältigt. Alle Beteiligten arbeiteten mit einem hohen Grad an Professionalität und Flexibilität. Diese erfolgreiche Zusammenarbeit wird weitergeführt. Beide Teams sind überzeugt, für einen echten Einsatz gut vorbereitet zu sein.



#### **C-EEVBS**

Seit dem 1. Januar 2010 ist die Spezialeinheit C-EEVBS einsatzbereit. Entstanden ist sie aus der seit 10 Jahren bestehenden Einsatzgruppe des VBS (EEVBS). Die C-EEVBS setzt sich aus rund 20 freiwilligen Fachspezialisten des Labor Spiez und des Kompetenzzentrums ABC-KAMIR der Armee zusammen. Bei Verdacht auf chemische Kampfstoffe oder hochtoxische Chemikalien unterstützt die C-EEVBS auf Wunsch die Einsatzkräfte der Kantone, dazu gehören u.a.:

- rasche Fachberatung per Telefon
- Entsendung eines Einsatzteams mit 4 Spezialisten mittels Einsatzfahrzeug oder Helikopter der Armee
- Beratung, Messungen und Probennahme vor Ort
- Bereitstellung von Nervengift-Gegenmittel für ca. 500 Personen
- Betrieb der Einsatzzentrale im Labor Spiez





## Testen von Handheld Nachweisgeräten für chemische Kampfstoffe

*Dr. Anna-Barbara Gerber*

**Chemische Kampfstoffe sind bereits in kleinen Mengen hochgiftig, jedoch meist unsichtbar und werden erst spät wahrgenommen. Eine rasche Detektion und Identifikation dieser Substanzen mit Hilfe von Nachweisgeräten ist von hoher Wichtigkeit, da so Vergiftungen vermieden und entsprechende Dekontaminationsmassnahmen rasch eingeleitet werden können. Ausserdem liefert eine zeitnahe Identifikation wertvolle Hinweise für eine korrekte medizinische Behandlung bei bereits kontaminierten Personen.**

Chemische Kampfstoffe oder andere toxische Substanzen können auf unterschiedliche Art auftreten. Entsprechend der breiten Palette von Szenarien existiert auf dem internationalen Markt eine grosse Anzahl verschiedener Nachweisgeräte, die als kampfstoff-spezifische Detektoren verkauft werden. Die Geräte basieren auf physikalischen, chemischen oder enzymatischen Technologien und können innerhalb kurzer Zeit entweder eine Kampfstoffgruppe oder eine konkrete Identifikation eines spezifischen Vertreters anzeigen. Im Ereignisfall ist es wichtig, dass der Nachweis vor Ort rasch erfolgt und idealerweise von nicht speziell dafür aus-

gebildetem Personal vorgenommen werden kann. Grosse Labor-Analysegeräte sind für diesen Zweck nicht geeignet. Sie verfügen zwar über eine hohe Empfindlichkeit und Messzuverlässigkeit, sind aber schlecht transportierbar, und deren Anwendung erfordert eine fundierte Ausbildung. Deshalb verwendet man on-site in der Regel kleine, handliche Detektoren, so genannte Handheld-Nachweisgeräte. An einen Handheld Detektor werden folgende Anforderungen gestellt.

- Leichtes und kleines Gerät
- Schnelle und zuverlässige Analysen
- Einfache Bedienung auch für nicht-Spezialisten
- Tiefer Preis im Vergleich mit Laborgeräten
- Lange Akku- oder Batterielaufzeit

Im Labor Spiez entwickeln wir keine Handheld Nachweisgeräte, haben aber die Möglichkeit, die auf dem Markt erhältlichen Geräte auf ihre Fähigkeiten und (Mess)Grenzen hin zu testen. Der Fachbereich Chemie unterhält ein chemisches Sicherheitslabor, das die Arbeit mit hochtoxischen Chemikalien erlaubt. Die Gruppe Organische Synthese des Labor Spiez stellt dazu die erforderlichen Kampfstoffe und deren



Abbildung 1:  
Apparatur für die  
Kampfstoffanreicherung

verwandte Verbindungen wie Edukte, Neben- und Abbauprodukte zur Verfügung. Diese Tests machen wir zum einen für labor- interne Partner wie die Einsatzgruppe VBS, zum anderen für die kompetente Beratung von Armee, Kantonen und internationalen Organisationen. Die Gruppe Organische Chemie, Nachweis und Entgiftung hat Prüfverfahren entwickelt, um sämtliche Typen von Kampfstoff-Detektoren umfassend evaluieren zu können. Wichtige Kriterien bei derartigen Tests sind die Empfindlichkeit sowie die Selektivität der Geräte. Die Empfindlichkeit bezieht sich auf die Nachweisgrenze der Detektoren, eine hohe Selektivität liegt vor, wenn der gesuchte Stoff auch in Gegenwart von Störstoffen für das Gerät erkennbar bleibt. Detektoren, die beim Vorhandensein einer toxischen Substanz keinen Alarm anzeigen, sind hochgefährlich.

Weitere Punkte, die beim Testen betrachtet werden, sind das Handling des Geräts unter erschwerten Bedingungen wie z.B. Arbeiten in Schutzausrüstung, der Umfang und die Qualität der integrierten Datenbank sowie die Kosten sowohl für die Anschaffung des Geräts als auch für den Unterhalt und allfälliges Ersatzmaterial.

#### Detektion gasförmiger Substanzen

Für den Nachweis gasförmiger Kampfstoffe steht eine grosse Anzahl verschiedener Technologien zur Verfügung. Verbreitet sind z.B. die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) oder die Flammenphotometrie.

Zur Untersuchung aller Detektoren verfügen wir über eine grosse Auswahl an Substanzen, um qualitative «Sniff-Tests» durchführen zu können. Dazu gehören die klassischen Kampfstoffe und deren Vorläufer, Abbauprodukte sowie Analoga. Mithilfe dieser Sniff-Tests lassen sich die Selektivität und - falls vorhanden - auch die integrierte Datenbank testen.

Quantitative Messungen führen wir mit einigen wenigen Substanzen mittels unserer Kampfstoffanreicherungsapparatur durch (Abb. 1). Das Herz der Apparatur ist eine Permeationszelle. Hierbei handelt es sich um ein Kunststoffröhrchen, das mit chemischem Kampfstoff gefüllt und verschweisst wird. Nach einer Anlaufzeit permeiert die Substanz bei gleich bleibender Temperatur konstant aus der Permeationszelle und kann mit kalibrierten Mengen Luft der gewünschten Feuchtigkeit flexibel und reproduzierbar verdünnt werden. Mit dieser Methode können, je nach Substanz, Konzentrationen im Bereich von 20-1000 µg/m<sup>3</sup> generiert werden.



Eine kleine Auswahl der im Labor Spiez geprüften Geräte.

- 1 Chempro 100i, IMS
- 2 TruDefender FTX, IMS
- 3 Raid, IMS
- 4 GDA, IMS
- 5 AP4C, FPD
- 6 Chemstry 150c, SAW
- 7 RAID-M100, IMS
- 8 LCD 3.3., IMS
- 9 Gemini, FTIR/Raman
- 10 CNG 97, IMS
- 11 FIDO C1, Colorimetrie

Um möglichst realitätsnahe Bedingungen zu erzeugen, lassen sich zum definierten Luft/ Kampfstoff Gemisch auch Störstoffe wie z.B. Benzin, Diesel oder Putzmittel zufügen.

#### Detektion von Flüssigkeiten und Feststoffen

Auch bei den Flüssig- und Feststoffdetektoren ist die Auswahl an Technologien gross. Bekannte Systeme sind u.a. Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer (FTIR) und Raman-Geräte. Die Evaluierung läuft für alle Systeme mehrheitlich gleich ab. Diese Untersuchungen stützen sich in erster Linie auf die umfangreiche Substanz-Bibliothek im Labor Spiez. Gerade bei FTIR und Raman Geräten sind Umfang und Qualität der integrierten Datenbank wichtige Kriterien, die anhand von Messungen möglichst vieler unterschiedlicher Stoffe gut evaluiert werden können. Dabei werden auch Faktoren wie der Untergrund der Probe und - für Raman Detektoren - das Verpackungsmaterial sowie die Glasdicke von Gefässen berücksichtigt. Für quantitative Untersuchungen werden Flüssig- oder Feststoffmischungen hergestellt. So lassen sich die Minimalmengen und der Einfluss von Störstoffen bestimmen.

Unsere fachspezifische Evaluierung erlaubt es, die Leistungen sämtlicher auf dem Markt erhältlichen chemischen Nachweisgeräte zu testen.

Das ideale Nachweisgerät existiert leider nicht. Es ist deshalb umso wichtiger, die Geräte spezifisch zu testen und die Kunden kompetent und bedarfsgerecht zu beraten.

Art der Substanz	Technologien der Nachweisgeräte
Gasförmig	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS)</li> <li>•Flammenphotometrie (FPD)</li> <li>•Surface Acoustic Wave (SAW)</li> <li>•Massenspektrometrie (MS)</li> <li>•Fourier-Transformations Infrarot (FTIR)</li> <li>•Colorimetrie</li> </ul>
Flüssig	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Raman</li> <li>•Fourier-Transformations Infrarot (FTIR)</li> <li>•Colorimetrie</li> <li>•IMS und FPD mit Flüssigdetektionssets</li> </ul>
Fest	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Raman</li> <li>•Fourier-Transformations Infrarot (FTIR)</li> </ul>



## 8. Nationale ABC-Schutz Konferenz

*Pia Feuz, Dr. César Metzger, Dr. Giuseppe Testa*

**Die 8. Nationale ABC-Schutz Konferenz der Eidgenössischen Kommission für ABC-Schutz stand 2015 im Zeichen der Vorsorge und Ereignisbewältigung. Der Fokus richtete sich auf die Kantone, die in manchen Bereichen des Bevölkerungsschutzes die Hauptverantwortung und damit auch die Hauptlast in der Ereignisbewältigung tragen. Das Thema Vorsorge wurde mit Referaten über die psychologische Nothilfe im Ereignisfall oder über die ABC-Abwehr in der Wasserversorgung thematisiert. Ausführungen zum 2014 in Genf behandelten Ebola-Patienten oder zum Chemie-Unfall in Dailens vom April 2015 setzten einen Akzent auf aktuelle Geschehnisse in der Schweiz.**

«Im Bereich des ABC-Schutzes sollten die Kantone noch schlagkräftiger werden, was nur zusammen mit Partnern gelingen kann», stellte Norman Gobbi, Präsident der Regierungskonferenz Militär, Zivilschutz und Feuerwehr (RK MZF) und Regierungsrat im Kanton Tessin, in seinem Eröffnungsvortrag fest. Im föderalistischen System der Schweiz und spezifisch im Sicherheitsverbund Schweiz beweist sich die Regierungskonferenz als die zentrale politi-

sche Plattform für die Vorsorge im Bevölkerungsschutz.

Dr. Ralf Trapp, Internationaler Berater Rüstungskontrolle B- und C-Waffen, stellte in einem eindrücklichen Referat die traurige, hundertjährige Geschichte der Chemiewaffen vor und wies darauf hin, wie aktuell diese Waffen leider heute immer noch sind.

Insgesamt nahmen 162 Personen an der Konferenz teil, ein Rekord. Das gestiegene Interesse unterstreicht, dass sich die Konferenz zu einem wichtigen jährlichen Treffen für Fachleute im Bereich ABC-Schutz etabliert hat. Der Informationsaustausch zu bevölkerungsschutzrelevanten Themen und die Netzwerkpflege dienten sowohl der Vorsorge als auch der Ereignisbewältigung, nach dem Motto: «In Krisen kompetente Köpfe kennen».

### **ABC-Vorsorge**

Unsere moderne Gesellschaft ist auf eine hochstehende, zugleich aber verletzbare Infrastruktur angewiesen. Die Vorbereitung auf die Bewältigung potenziell katastrophaler Ereignisse basiert in der Schweiz auf so genannten

Referenzszenarien. Die überarbeiteten ABCN-Referenzszenarien des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz BABS bzw. des Labor Spiez wurden an der Konferenz vom Leiter des Labor Spiez, Dr. Marc Cadisch, einem breiten Publikum präsentiert.

Referate über die ABC-Abwehr bei der Trinkwasserversorgung von Dr. Andreas Peter oder über die Gefahr von Masern (Dr. Edith Betschart) stellten einen praktischen Bezug zur Vorsorge her: In der Schweiz wurden 2015 Fälle von mit Bakterien verunreinigtem Trinkwasser gemeldet. Die zeitweise beeinträchtigte Trinkwasserversorgung von St. Maurice (VS), Zweisimmen (BE) und Le Locle (NE) sowie in einigen Gebieten Luganos (TI) wurde in den Medien ausführlich diskutiert. Im Fall von Le Locle waren die Folgen deutlich spürbar, über 1000 Menschen waren gesundheitlich beeinträchtigt. Auch das Thema «Masern» unterstrich die Bedeutung der Vorsorge im Bevölkerungsschutz. Mit der Impfung möglichst grosser Teile der Bevölkerung liesse sich diese oft unterschätzte Bedrohung eliminieren. Was jedoch fehlt, ist die Bereitschaft der gesamten Bevölkerung, sich gemäss Empfehlung der Ärzteschaft impfen zu lassen.

Die Anstrengungen in der Vorsorge für den A-Bereich stehen seit Fukushima im Zentrum des Interesses. 2014 konnten die Arbeiten zu den KKW-Referenzszenarien, die als Basis für ein Zonenkonzept dienen, abgeschlossen werden. Die Szenarien wurden von Dr. Cyrill von Arx (ENSI) vorgestellt.

### **Einsatzbewältigung**

Wie die Einsatzbewältigung innerhalb der Schweiz von der Nationalen Alarmzentrale (NAZ) koordiniert wird, legte Gerald Scharding, Chef NAZ, in seinem Referat dar. Der Transportunfall in Daillens (2015) hätte unter Umständen katastrophale Folgen haben können. Die aus einem Tanklastler ausgelaufenen Chemikalien richteten zum Glück nur lokal begrenzten Schaden an. Die Auswirkungen auf den Personenverkehr waren aber nationalen Ausmasses. Die Referate von Dr. Sylvain Rodriguez und Bertrand Dubey (Direktion für Industrie-, Stadt- und Landumwelt, Kanton Waadt) zu diesem Schienenunfall zeigte auf, welche personellen und materiellen Ressourcen eingesetzt wurden und wie günstige Um-

stände die Bewältigung dieses Unfalls erleichterten.

Mit welchen Herausforderungen eine Kontamination durch Chemikalien die Einsatzkräfte konfrontieren kann, wurde von Claire Walenda (Abteilungsleiterin OCPPAM, Kanton Genf) am Beispiel einer mit Altlasten verunreinigten, stillgelegten Fabrikanlage bei Avully illustriert. Diese Anlage dürfte die Behörden noch auf Jahre hinaus beschäftigen.

Prof. Dr. Laurent Kaiser (Chefarzt am HUG für Infektionskrankheiten) referierte über Ebola und die Globalisierung der Schwellenviren. Er zeigte auf, wie virale Infektionen unsere Gesellschaft bedrohen können. Mehrere grosse Spitäler in der Schweiz können heute Ebola-Patienten behandeln. Dazu haben sie entsprechende Konzepte erarbeitet, diese getestet und die Mitarbeitenden ausgebildet. Wie die Schweiz dieser Bedrohung heute begegnen kann, zeigt die erfolgreiche Behandlung eines Patienten in Genf im Jahr 2014.

Ein Einsatz bedeutet immer auch hohe psychische Belastungen für die beteiligten Einsatzkräfte, die darin ausgebildet werden, mit Extremsituationen richtig umzugehen. Was ist aber mit der betroffenen Bevölkerung? Die psychologische Nothilfe im Ereignisfall durch ein Care-Team ist ein wichtiges und notwendiges Instrument, um die Folgen eines schwerwiegenden Ereignisses für Menschen zu lindern. Die notfallmässigen Evakuationen in Fukushima werden die betroffenen Personen noch auf Jahre hinaus belasten. Eine angemessene psychologische, zum Teil langjährige Betreuung kann derartige Effekte bis zu einem gewissen Grad lindern. Sowohl im Einsatz als auch in der Vorsorge ist daher der psychologischen Dimension Rechnung zu tragen wie Dr. Urs Braun vom Nationalen Netzwerk Psychologische Nothilfe aufzeigte.

Das Labor Spiez wird im Auftrag der Eidgenössischen Kommission für ABC-Schutz die 9. Nationale ABC-Schutzkonferenz am 22. September 2016 in Bern ausrichten.





## Feldstudie zum Klimaeinfluss auf Aktivkohlefilter

Andres Wittwer, Markus Gurtner

**Im Hinblick auf Neu- oder Ersatzbeschaffungen von ABC-Schutzmaterial sind technische Prüfanforderungen stets auch auf ihre Aktualität in Bezug auf den Stand der Technik sowie vor dem Hintergrund aktueller Gefahren- und Bedrohungsbilder zu überprüfen. 2015 wurden in einer Feldstudie aktuelle Daten zum Klimaeinfluss auf die Schutzleistung von ABC-Schutzfiltern erarbeitet. Die Ergebnisse zeigen, dass die herkömmlichen Prüfbedingungen für den Filtereinsatz im Freien oder in unterirdischen Schutzräumen nach wie vor angemessen sind. Für (neuere) Schutzkonzeptionen mit Filtereinsatz in Fahrzeugen oder Gebäuden sind die Prüfbedingungen jedoch anzupassen.**

Die Sorptionsleistung von Atemschutzfiltern basiert weitgehend auf der Verwendung von Aktivkohle. Bei hoher Luftfeuchte wird die Sorptionsleistung der Aktivkohle gegenüber manchen Luftschadstoffen allerdings stark reduziert, weil die Aufnahmekapazität durch Wasser bereits teilweise erschöpft ist. Je nach Verwendungs- oder Einsatzprofil für die Filter ist dieser Umstand mehr oder weniger massgebend und muss in den Prüfanforderungen

entsprechend berücksichtigt werden.

In der Feldstudie wurden Aktivkohleproben im Sinne eines vorsorglichen Schutzfilterbetriebs belüftet - dies während je einem Winter- und einem Sommerhalbjahr, an drei unterschiedlich witterungsgeschützten Standorten im Labor Spiez und mit Proben von vier heute aktuellen Aktivkohletypen. Anschliessend wurde die verbleibende Sorptionsleistung gegen fünf relevante Prüfstoffe gemessen und mit den Ergebnissen unter Standardprüfbedingungen (mit Klimasimulation) verglichen.

Die drei Feldstandorte:

- Aussen, unter Dach: Offener Unterstand, ca. 50 cm über Boden, abgeschirmt vor Regen, Sonne und Wind; die Temperatur- und Luftfeuchtwerte des Standortes liegen gem. Vergleich mit div. Meteo-Schweiz Standorten gut im schweizerischen Mittel
- Unterirdischer Schutzraum: Belüfteter Schutzraum nach den Technischen Weisungen des Schweizer Zivilschutzes für den Pflichtschutzraumbau. Unbeheizter, unbelegter Schutzraum
- Beheizbarer Innenraum: Arbeits- und Lageraum, Heizkörper mit Thermostatventilen, na-

Die drei Standorte der Feldstudie: Offener Unterstand (l), unterirdischer Schutzraum (m) und beheizbarer Innenraum (r)

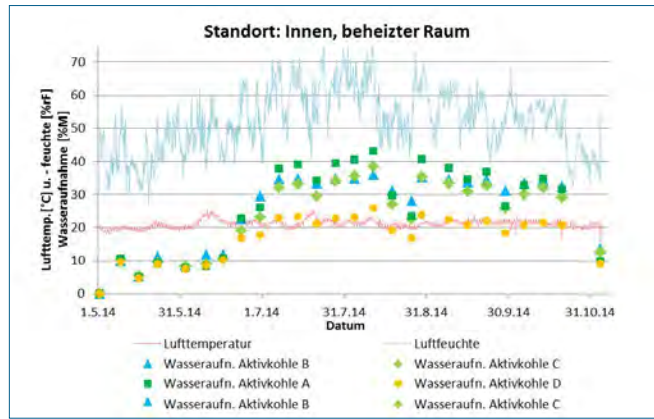


Diagramm 1:  
Verlauf von Klima und Wasseraufnahme für den Innenraum über das Sommerhalbjahr

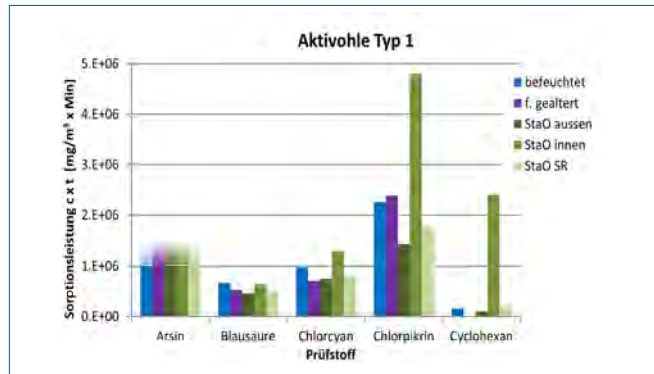


Diagramm 2:  
Ergebnisse für einen der vier Aktivkohletypen, unter Standardprüfbedingungen und nach echter Klimaexposition

türliche Lüftung über Türen und Fenster, keine Luftkonditionierung, seltener Personenaufenthalt

Die Klimawerte Lufttemperatur und –feuchte wurden an den drei Standorten laufend aufgezeichnet und die Proben wöchentlich gewogen. Aus den Probengewichten wurde die Wasseraufnahme berechnet, bezogen auf das Anfangsgewicht der Aktivkohle.

Es interessierte, wie die Wasseraufnahme längerfristig vom Klima beeinflusst wird, wie sie dessen Verlauf folgt und welche Werte maximal erreicht werden. Diagramm 1 zeigt, für den Innenraum über das Sommerhalbjahr, den Verlauf von Klima und Wasseraufnahme.

Vor allem aber interessierte die Sorptionsleistung der Aktivkohle nach der Klimaexposition: Diagramm 2 fasst die Ergebnisse für einen der vier Aktivkohletypen zusammen, unter Standardprüfbedingungen und nach echter Klimaexposition, ebenfalls über das Sommerhalbjahr. Im Einzelfall können - auch aufgrund der Messstreuung - gewisse Abweichungen beobachtet werden. Über alle Ergebnisse betrachtet stimmt die Höhe der Standardprüfergebnisse (blau und violett) mit der Höhe der Feldstudien-ergebnisse (grün) recht gut überein, mit Ausnahme der Aktivkohleproben aus dem Innenraum, die mit den Prüfstoffen Chlorpikrin und Cyclohexan (welche rein physikalisch abge-

schieden werden) weit höhere Leistungswerte aufweisen.

### Wichtigste Erkenntnisse

- Die Wasseraufnahme bleibt über das halbe Jahr reversibel, das heisst, dass nach Exposition in hochfeuchter Luft die Aktivkohle in trockener Luft auch wieder abtrocknet.
- Durch die Wasseraufnahme in sehr feuchter Luft (über 50 %rF) wird die physikalische Aufnahmekapazität der Aktivkohle (Füllung des Mikroporenvolumens) mehr oder weniger abgesättigt und dadurch die physikalische Abscheidung (Physisorption) mancher Stoffe stark beeinträchtigt.
- Die gezielte chemische Abscheidung (Chemisorption) von bestimmten Stoffen durch entsprechende Reaktionsmittel auf der Aktivkohle wird von der Wasseraufnahme wenig beeinträchtigt, bzw. wenig vom Klima beeinflusst.
- Die standardmässige Prüfkonditionierung (Simulation der Klimaeinwirkung) erweist sich nach wie vor als angemessen für die Filterstandorte «ausen» und «unterirdisch». Dies auch mit den geprüften Aktivkohletypen, welche die heutige Produktpalette in ihrer Breite abdecken.
- Für den Filtereinsatz in Innenräumen oder Fahrzeugen jedoch müssen die Prüfbedingungen angepasst werden.



# Prüfung von Polymerwerkstoffen für ABC-Schutzausrüstung

Thomas Friedrich

**Das Labor Spiez betreibt ein nach ISO 17025 akkreditiertes Labor, das auf die Prüfung von Polymerwerkstoffen spezialisiert ist, welche in ABC-Schutzausrüstung zum Einsatz kommen. Zur Sicherstellung, dass die für den ABC-Schutz eingesetzten Werkstoffe die Anforderungen erfüllen, sind verschiedene Prüfverfahren von zentraler Bedeutung.**

## **Identifizierung und Charakterisierung von Werkstoffen**

Die Infrarot-Spektroskopie FTIR erlaubt eine schnelle Identifikation von Werkstoffen durch Vergleich deren Antwortspektren mit jenen bekannter Materialien.

Die Dynamische Differenzkalorimetrie DSC ermöglicht eine Werkstoffcharakterisierung durch Messung der Glasübergangstemperatur sowie der Peak-Temperatur und der Enthalpie von Schmelz- und Kristallisationsprozessen. Mittels Thermogravimetrie TGA kann der Gehalt an Weichmachern, Kautschuk, Russ und anorganischen Füllstoffen von Gummimischungen bestimmt werden.

## **Prüfung der optimalen Verarbeitungsqualität**

Die Werkstoffeigenschaften von Polymeren sind stark abhängig vom Molekulargewicht. Es muss sichergestellt werden, dass das Molekulargewicht von thermoplastischen Kunststoffen durch Wärme und Scherbeanspruchung beim Verarbeitungsprozess, wie z.B. Spritzgießen, nur minimal abgebaut wird. Das Molekulargewicht wird vorzugsweise durch Messung der Schmelzflussrate MFR oder mittels Lösungsviskosimetrie indirekt bestimmt. Die Messung des Druckverformungsrests DVR ist eine zuverlässige Methode zur Prüfung der Verarbeitungsqualität von Elastomeren, d.h. ob ein Werkstoff gut vulkanisiert (vernetzt) ist.

## **Beständigkeit gegen chemische Kampfstoffe**

Werkstoffe für ABC-Schutzausrüstung wie Anzüge, Masken, Handschuhe, Stiefel etc. werden mittels einer vollautomatischen Prüfapparatur auf ihre Beständigkeit gegen das Durchdringen von chemischem Kampfstoff geprüft. Die Applikation des Kampfstoffs (Yperit) kann durch verschiedene Arten geschehen, durch Auftropfen, Aufpressen, Aufreiben, Aufschossen zur



Simulation einer Fallhöhe bis zu 7 m, oder im angereicherten Luftstrom, welcher durch die Probe geführt wird. Der Durchbruch des Kampfstoffs wird entweder durch Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit von Wasser (Leitfähigkeitsmethode) oder durch Farbumschlag eines Indikatorpapiers detektiert (FINABEL Methode).

#### Untersuchung des Alterungsverhaltens

Die Leistungsfähigkeit von ABC-Schutzmaterial muss auch nach Lagerung von 10 bis 20 Jahren immer noch gewährleistet sein. Um dies zu untersuchen, werden z.B. mechanische Eigenschaften von neuem und durch künstliche Alterung beanspruchtem Material verglichen. Dieses Vorgehen ermöglicht eine Abschätzung der Lebensdauer. Zur Simulation der verschiedenen Alterungsprozesse werden folgende Prüfmethoden angewendet:

- Lagerung bei erhöhter Temperatur, d.h. beschleunigte physikalische und thermooxidative Alterung
- Beschleunigte Alterung von Elastomeren unter Atmosphäre mit erhöhter Ozonkonzentration
- Beschleunigte künstliche Bewitterung durch UV-Bestrahlung, d.h. foto-oxidative Alterung, sowie Beregnung
- Thermoanalyse, d.h. Oxidations-Induktionszeit OIT zur Untersuchung der Wirksamkeit von Stabilisatoren
- Kontakt mit verschiedenen Substanzen wie auch mit Chemikalien, die chemische Kampfstoffe simulieren



Künstliche Bewitterung



Infrarot-Spektroskopie



Thermoanalyse DSC



## Tag der offenen Tür 2015

Am 19. und 20. Juni 2015 öffneten wir unsere Türen für ein breites Publikum aus der Region und der ganzen Schweiz. Mehr als 2000 Besucherinnen und Besucher informierten sich vor Ort über unsere vielfältigen Aufgaben und Tätigkeiten. Das Echo auf diese Veranstaltung zeigt, dass eine umfassende Information der

Bevölkerung über unsere Arbeit einem grossen Bedürfnis entspricht. Die Fachleute konnten das interessierte Publikum mit ihrer Kompetenz und ihrer offenen Kommunikation überzeugen. Die Bilder zeugen von der guten Stimmung an beiden Tagen.











## Das Labor Spiez und das ABC Abwehr Labor 1 als Partner

*Oberstlt Roger Herger, Kommandant ABC Abwehr Labor 1*

**Das Labor Spiez und das ABC Abwehr Labor 1 sind zwei Bundesmittel, die sich auf wissenschaftlich-technischer Ebene mit der Gefährdung durch ABC-Ereignisse und deren möglichen Auswirkungen befassen. Anhand einer aktuell möglichen Bedrohungsform, sogenannte hybriden Bedrohungen, werden die Notwendigkeit und die einsatzorientierte Zusammenarbeit bei ABC-Ereignissen dieser modellhaften, zivil-militärischen Partnerschaft im Sicherheitsverbund Schweiz ausgeführt.**

Hybride Bedrohungslagen sind gekennzeichnet durch die bewusste Verneinung klar trennbarer Zustände des Friedens und des Krieges. Die Gegenseite kann sich in solchen Lagen aus regulären und irregulären Truppen zusammensetzen, unterstützt von Terroristen und kriminellen Gruppierungen. Bei Konflikten in diesem Umfeld ist von einem durchaus planmässigen Vorgehen auszugehen, und in der Regel werden die beiden Einsatzformen der Subversion [1] und des Handstreichs [2] angewendet. Die direkte Konfrontation oder eine eindeutig erkennbare Signatur werden nach Möglichkeit vermieden. Die Gegenseite benutzt die

vorhandene logistische Infrastruktur und setzt auch High-Tech-Mittel (z.B. Cyberwar) ein. Eine Unterscheidung zwischen Gegenseite und der eigenen Zivilbevölkerung ist deshalb schwierig [3, 4]. Der Einsatz von ABC-Mitteln bei solchen Bedrohungen erscheint durchaus realistisch. Anhand solcher hybriden Bedrohungslagen erschliesst sich die Notwendigkeit der engen Zusammenarbeit auch bei ABC-Ereignissen zwischen zivilen und militärischen Partnern seitens des Bundes. Dies stellt jedoch nicht die alleinige Begründung für diese Kooperation dar: Die partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen dem Labor Spiez und dem ABC Abwehr Labor 1 wird immer dann und innert kurzer Zeit notwendig, wenn als Folge von ABC-Ereignissen die zivilen Spezialisten von rasch mobilisierbaren, militärischen Kräften unterstützt werden müssen. Beispielhaft steht hierfür der Aktivdienst des Armeelabors ACSD 86 (und damit des direkten Vorläufers des ABC Abwehr Labor 1) aufgrund des Reaktorunglücks in Tschernobyl 1986.

Das ABC Abwehr Labor 1 ist militärisch ein Bataillon, welches drei einsatzgleiche Kompanien mit je 222 Armeeangehörigen umfasst, die innert 24 Stunden aufgeboden und zeitlich ge-



Ein Atemschutztrupp der BLS auf dem Rückmarsch, während ein Armeeingehöriger mit dem C Nachweisgerät 97 misst. Im Hintergrund der Lösch- und Rettungszug 04 der BLS.

staffelt zum Einsatz gebracht werden können [5]. Die Kompanien setzen sich aus 81 Laborspezialisten, 36 Angehörigen der Armee (AdA) für Probenahme und Dekontamination sowie 105 AdA für Sicherheit, Logistik und Support zusammen.

Die Wiederholungskurse (WK) des ABC Abwehr Labor 1 finden jährlich in zwei Zeitfenstern in Spiez und Umgebung statt. Die erstklassige und hochtechnische Ausbildung der Armeeingehörigen im Labor übernehmen die zivilen Experten des Labor Spiez. Die Ausbildung baut auf den Kenntnissen der Armeeingehörigen auf, die sie während der ABC Abwehr Rekrutenschule im Bereich Nachweis erlangt haben. Über ein etabliertes, modulares Ausbildungskonzept werden in den folgenden WKs die Armeeingehörigen in den erforderlichen Messmitteln und Prozessen im Labor geschult, und das Wissen in der Analytik wird einsatzorientiert ausgebaut.

Ausserdem wird - gemeinsam mit den Profielementen - die Probenahme nach nationalen und internationalen Standards vertieft und es werden die Abläufe beim Beitreiben der Probeannahmestelle am Labor Spiez eingeübt. In mehrtägigen Fachdienstübungen werden in jedem WK die Abläufe Probenahme, Betreiben der Probeannahmestelle und Analytik in den Laboren in enger Zusammenarbeit zwischen zivilem und militärischem Personal geübt. Dies ermöglicht die Zusammenarbeit mit verschiedenen Partnern im Sicherheitsverbund Schweiz.

Als Element der schweizerischen Milizarmee verkörpert das ABC Abwehr Labor 1 diese beispielhaft: Manche der ABC-Spezialisten und der Kader verfügen bereits über vertiefte Fachkenntnisse in Physik, Biologie oder Chemie,

oder sie sind dabei, sich diese Kenntnisse im Rahmen einer zivilen Ausbildung anzueignen. Damit verfügt der Bund über eine kosteneffektive Sicherheitsreserve, die bei ABC-Ereignissen und dank des gemeinsamen zivil-militärischen Trainings aus bereits absolvierten WKs zielführend zum Einsatz gebracht werden kann. Aufgrund der stetigen Verjüngung der Armee wird das ABC Abwehr Labor 1 jedoch auch in Zukunft auf Quereinteilungen von Physikern, Biologen und Chemikern angewiesen sein und sucht laufend neue Talente, die ihren Militärdienst in diesem herausfordernden Umfeld leisten wollen.

#### Referenzen

1. Subversion: Aktion, um die militärische, wirtschaftliche oder politische Kraft einer Nation durch Untergrabung von Moral, Loyalität oder Zuverlässigkeit ihrer Bürger zu schwächen.
2. Handstreich: Vorbereiteter Angriff mit begrenztem Ziel. Er kann dazu dienen, wichtige Geländeteile oder Objekte in Besitz zu nehmen.
3. D. Lättsch, D. Moccand, Military Power Review der Schweizer Armee 2, 3 (2010).
4. M. Zäpfe, CSS Analysen zur Sicherheitspolitik 174, 1 (2015).
5. Stand Planung Weiterentwicklung der Armee.

# Mitarbeitende

## LABOR SPIEZ

**Leitung:** Dr. Marc Cadisch  
Sekretariat: Irma Lehnherr

## FACHBEREICH PHYSIK

**Leitung:** Dr. Mario Burger  
Markus Astner  
Dr. Béatrice Balsiger  
François Byrde  
Dr. José Corcho  
Dr. Emmanuel Egger  
Dr. Nina Mosimann  
Jasmin Ossola  
André Pignolet  
Dr. Stefan Röllin  
Hans Sahli  
Marc Stauffer  
Dr. Christoph Wirz  
Stefanie Wüthrich

## FACHBEREICH BIOLOGIE

**Leitung:** Dr. Marc Strasser  
Werner Arnold  
Marc-André Avondet  
Dr. Christian Beuret  
Dr. Olivier Engler  
Dr. Rahel Gäumann  
Dr. Cédric Invernizzi  
Sandra Paniga Rudolf  
Jasmine Portmann  
Dr. Pierre Schneeberger  
Dr. Nadia Schürch  
Denise Siegrist  
Johanna Signer  
Lena Skoko  
Susanne Thomann  
Dr. Benjamin Weber  
Dr. Matthias Wittwer  
Fritz Wüthrich

## FACHBEREICH CHEMIE

**Leitung:** Stefan Mogl<sup>1)</sup>  
Dr. Beat Aebi  
Michael Arnold  
Thomas Clare  
Dr. Christophe Curty  
Dr. Jean-Claude Dutoit  
Dr. Anna-Barbara Gerber  
Fausto Guidetti  
Roland Kurzo  
Dr. Urs Meier  
Benjamin Menzi  
Dr. Martin Schär  
Dr. Beat Schmidt  
Andreas Schorer  
Dr. Peter Siegenthaler  
Andreas Zaugg

## FACHBEREICH ABC-SCHUTZ

**Leitung:** Daniel Jordi  
Kurt Bachmann  
Pia Feuz  
Thomas Friedrich  
Markus Gurtner  
Kurt Grimm  
Lukas Gyseler  
Marco Hofer  
Dr. Gilles Richner  
Dr. César Metzger  
Angelo Seitz  
Dr. Giuseppe Testa  
Dr. Patrick Wick  
Andres Wittwer  
André Zahnd

## FACHBEREICH LOGISTIK, QUALITÄT UND SICHERHEIT

**Leitung:** Mauro Zanni  
Remo Bigler  
Stefan Breitenbaumer  
Lisa Brüggemann  
Martina Brunner  
Werner Bühlmann  
Margrit Burkhalter-Blum  
Martin Eschler  
Béatrice Gurtner Kolly  
Daniel Gurtner  
Felicitas Jegher  
Hans-Ulrich Kaderli  
Therese Knutti  
Hirmis Kamberi  
Beat Lörtscher  
Franziska Mala  
Stefan Marti  
Klaus-Nestor Perrollaz  
Eveline Rogenmoser-Nguthu  
Katharina Rothenbühler  
René Scherz  
Hans Schmid  
Marcel Spahr  
Isabelle Strasser  
Roger Tschirky  
Marianne Walther-Leiser  
Alexander Werlen  
Marianne Wittwer  
Marianne Wüthrich

## STRATEGIE UND KOMMUNIKATION

Dr. Andreas Bucher

## KOMPETENZZENTRUM STRAHLENSCHUTZ VBS

Markus Zürcher

## LERNENDE

Lukas Gerber  
Leonie Gfeller  
Jan Pridal  
Eileen Trenkler  
Julian Remund  
Carole Schärer  
Florian Walther  
Tizian Wenger

## HOCHSCHULPRAKTIKANTEN

Elena Consoli  
Jessica Rodriguez

## DOKTORANDEN

Andreas Biemann  
Stephen Jenkinson  
Nicole Liechti  
Samuel Lüdin  
Corinne Oechslin

## POSTDOKTORANDIN

Nicole Lenz

## MASTER-STUDENTIN

Nathalie Gremaud

## LERNENDENAUSTAUSCH

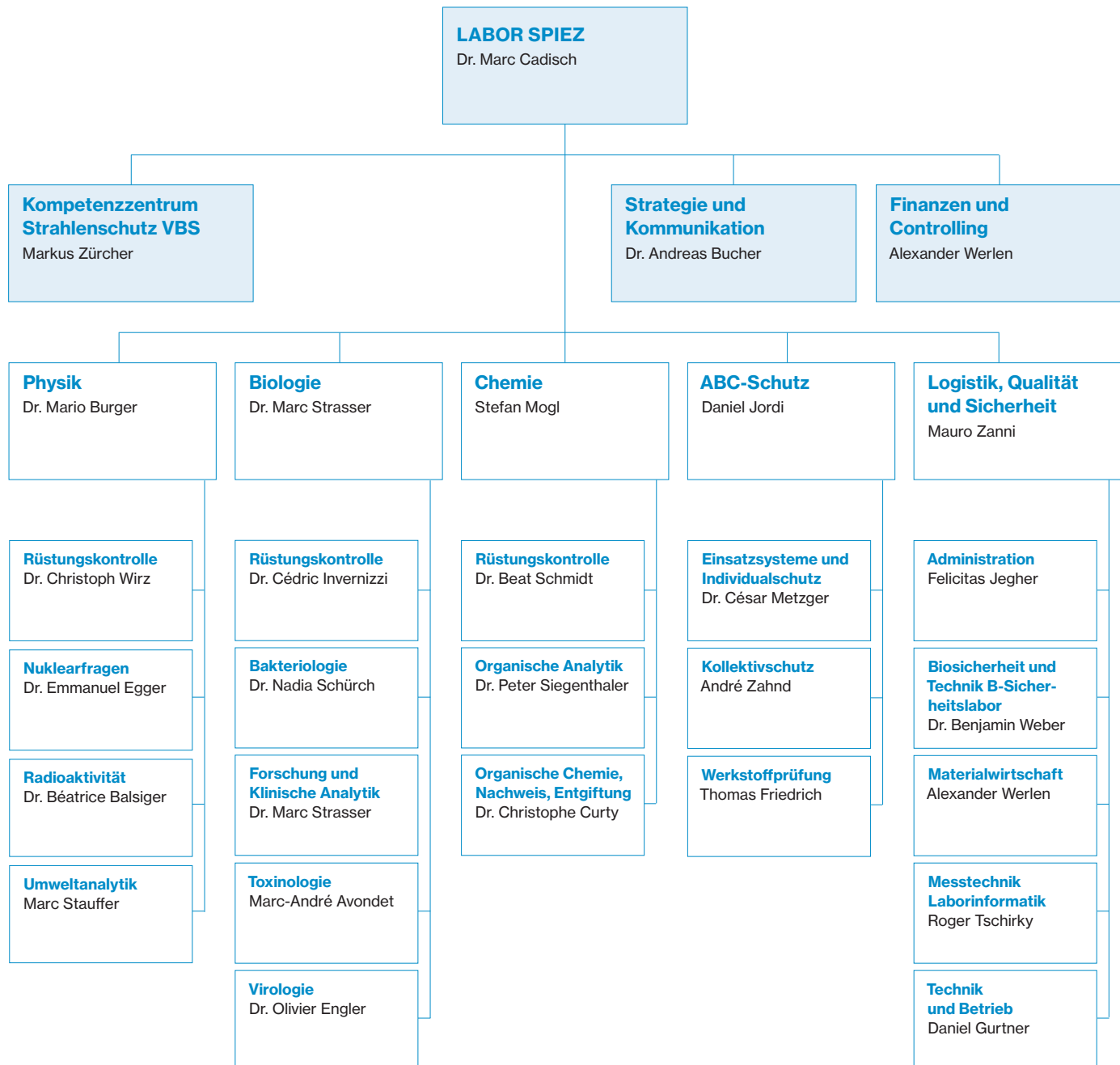
Jannis Flühmann

## Legende

<sup>1)</sup> Stv. Leiter LABOR SPIEZ



# Organigramm



# Akkreditierte Bereiche

## Prüfstellen akkreditiert nach ISO/IEC 17025

STS 0019	Prüfstelle Chemische Analytik zur Verifikation der C-Abrüstung
STS 0022	Prüfstelle für Sorptionsmittel und Atemschutzfilter
STS 0028	Prüfstelle für die Bestimmung der Konzentration von Radionukliden
STS 0036	Prüfstelle für Kunststoffe und Gummi
STS 0054	Prüfstelle Nachweis biologischer Agenzien
STS 0055	Prüfstelle für ABC-Schutzmaterial sowie Einrichtungen und Installationen für Schutzbauten
STS 0101	Prüfstelle für die Bestimmung von Haupt- und Spurenelementen sowie ausgewählten Luftschadstoffen

## Teilnahme an Ringversuchen Oktober 2014 bis September 2015

Akkreditierte Stelle	Anzahl	Art und Partner
<b>STS 0019</b> Chemische Analytik/Verifikation	1	«37. Official OPCW Proficiency Test» zur Verifikation von C-Kampfstoffen. Durchführung durch die Organisation für das Verbot Chemischer Waffen (OPCW)
<b>STS 0022</b> Sorptionsmittel	–	WIS Munster; Abklärung widersprüchlicher Prüfergebnisse bei Sorptionsprüfung gegen Chlorcyan an vergleichbaren Proben.
<b>STS 0028</b> Radionuklide	7	-IAEA TEL-2015-04-ALMERA-PT (Gamma, Beta, Alpha, ICP-MS) -IAEA Characterisation of Rice Material (Gamma) -FOI Sweden, Find Five Flaws (Gamma-spektren) -IRA/BAG RV2015 (Gamma) -BfS RV 2/2015 (LSC, Tritium, ICP-MS U-isotope) -IAEA RV TEL-2105-PT Drinking water (ICP-MS U-isotope) mit STS 0101 -JRC, RV Cs-137 auf Luftfiltern (Gamma)
<b>STS 0036</b> Kunststoffe und Gummi	14	Ringversuchsserie 2015 Kunststoff Institut Lüdenscheid mit folgenden Prüfverfahren: Identifikation von Kunststoffgranulat, Dichte, Zugversuch bei erhöhter Temperatur, Zugversuch bei niedriger Temperatur, Biegeversuch, Thermoanalyse TGA: Russ- und Talkumgehalt, Brennverhalten UL 94, Quantitative Infrarotspektroskopie FTIR, Farbmessung, Wassergehalt, Druckverformungsrest, Thermoanalyse DSC: Glasübergangstemperatur, Härteprüfung Shore A, Massenzunahme
<b>STS 0054</b> Analytik biologischer Agenzien	–	
Medizinische Biochemie	–	
Diagnostik von Bakterien – Trinkwasserkontrolle	6	Food and Environmental Proficiency Testing Unit, Public Health England
Diagnostik von Bakterien – Molekularbiologie	2	INSTAND, Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V., Düsseldorf
Diagnostik von Viren – Molekularbiologie		QCMD, Quality Control for Molecular Diagnostics, Glasgow, Scotland
Diagnostik von Viren – Serologie	2	INSTAND, Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e. V., Düsseldorf
<b>STS 0055</b> Lufttechnische Prüfungen	–	
Luftstosswirkungen	–	
Erdstosswirkungen	–	
<b>STS 0101</b> Haupt- und Spurenelemente	5	Ielab Drinking Water I-III, Alicante International Soil Exchange (ISE), Universität Wageningen (in Arbeit) IAEA RV TEL-2015-PT Drinking water mit STS 0028, Wien
Luftschadstoffe	–	

# Referate

Ausgewählte Referate aus dem Geschäftsjahr 2015. Die Liste ist nicht abschliessend.

Datum	Thema
13.02.2015	Dr. Andreas Bucher: Technik und Naturwissenschaft für Frieden und Sicherheit, TecDay, Gymnasium Thun, Thun
27.02.2015	Dr. Marc Cadisch: Das Labor Spiez und seine Aufgaben und Aktivitäten, Akademie der Generationen Spiez
23.04.2015	Dr. Marc Cadisch: Schweizer Engagement bei der Beseitigung von Chemiewaffen, Vorlesung UZH, Zürich
24.04.2015	Dr. Beat Schmidt: ICA contribution to GRULAC, Den Haag, Niederlande
20.05.2015	Dr. Marc Cadisch: Internationale Aktivitäten des Labor Spiez, Wirtschaftsbrunch Volkswirtschaft Berner Oberland, Interlaken
21.05.2015	Dr. Stefan Röllin: Erste Erfahrungen mit dem Multikollektor, ICP-MS, Brugg
04.06.2015	Dr. Christophe Curty: Bioaddukte, Doktorandentag UZH, Spiez
10.06.2015	Dr. Marc Strasser: Natürliche oder beabsichtigte Biologische Gefahren, Biologische Gefahren Hygieneforum, Zürich
16.06.2015	Dr. Patrick Wick: Persönliche ABC-Schutzausrüstung, 5. Branchentreff des swiss safety, Bern,
12.08.2015	Dr. Cédric Invernizzi: Standing Agenda Item: Science & Technology, BWC Meeting of Experts UN, Genf
26.08.2015	Dr. Beat Schmidt: Briefing UN Fellowship CB-Disarmament and CB-Control, Swiss Day of UN Disarmament Bern
02.09.2015	Dr. Marc Cadisch: Die neuen ABCN-Referenzszenarien im Überblick, 8. Nationale ABC-Schutz Konferenz, Bern
04.09.2015	Dr. Peter Siegenthaler: Einführung Verifikationslabor für Chemische Kampfstoffe und Untersuchung von Proben einer UNO Mission zur Abklärung von vermuteten C-Waffeneinsätzen, Besuch Absolventen des MAS HRM ZHAW 2009, Spiez
14.09.2015	Dr. Cédric Invernizzi: S&T-Trends-A-Personal-Perspective, Royal Society S&T Trends Symposium, Warschau, Polen
24.09.2015	Thomas Friedrich: Prüfung und Qualitätssicherung an Elastomerwerkstoffen, Dichtungstechnik heute und morgen, Winterthur
24.09.2015	Dr. Cédric Invernizzi: The relevance of an S&T review process, Compliance with the BWC, Wilton Park UK
02.10.2015	Dr. Emmanuel Egger: Forschungsprojekt Emergency Preparedness & Business Continuity Management after DBA Scenario, Wehrwissenschaftliches Institut für Schutztechnologien, Munster, Deutschland
13.10.2015	Dr. Martin Schär: Overview SPIEZ LABORATORY, Vorlesung ETHZ, Zürich
19.10.2015	Dr. César Metzger et Dr. Patrick Wick: Equipement de protection individuelle ABC, Officiers de l'EM du NEDEX, Spiez
19.10.2015	Dr. Peter Siegenthaler: Introduction Verification Laboratory for Chemical Warfare Agents and Analysis of Environmental Samples in Support of a United Nations Investigation of Alleged Use of Chemical Weapons, Besuch Chef der Armee und Kommandant Heer mit Gästen, Spiez
21.10.2015	Daniel Jordi: Collective Protection - The Swiss Approach, International Symposium on CBRN Defense Capabilities, Berlin, DE
22.10.2015	Stefan Mogl: Convergence in Chemistry and Biology, Vorlesung ETHZ, Zürich
02.11.2015	Dr. Béatrice Balsiger: Surveillance de l'environnement en situation d'urgence, ARRAD, Lausanne
04.11.2015	Dr. Benjamin Weber: Effluent Water Treatment, International Veterinary Biosafety Workgroup, Geelong, Australia
01.12.2015	Dr. Beat Schmidt: CNS acting chemicals CSP20, Den Haag, Niederlande
01.12.2015	Stefan Mogl: Australia/Swiss Side Event: Central Nervous System Acting Chemicals (CNSA-Chemicals) – Technical Perspective, OPCW Conference of States Parties The Hague, Niederlande
01.12.2015	Dr. Peter Siegenthaler: Hochauflösende Massenspektrometrie und kombinierte analytische Techniken zur Identifikation von unbekanntem Verbindungen im LABOR SPIEZ : Ein Beispiel aus einem OPCW Proficiency Test, Bruker maXis LC-HR-MS Anwendertreffen 2015, Bern-Liebefeld



# Publikationen

Nach Fachbereichen geordnet; die Liste ist nicht abschliessend, u.a. weil einige Arbeiten unter die Informationsschutzverordnung des Bundes fallen.

## Medienbeiträge

---

Stefan Mogl

**Chemiewaffen: Kampfstoffe der Massenvernichtung**

Bayerischer Rundfunk, 20. Februar 2015

---

Stefan Mogl, Oliver Thränert

**Die Rekonstruktion eines Pockenvirus**

NZZ, 20. März 2015

---

Andreas Bucher

**Spiez Laboratory aces chemical weapons test**

SwissInfo, 17. September 2015

---

Mario Burger

**Detektion: die Kontrolle in der Schweiz muss ausgebaut werden**

Sonntagszeitung, 20. September 2015

---

Stefan Mogl

**Biologische Labors für die Uno**

Radio BEO, 5. November 2015



## Fachbereich Physik

---

V. Putyrskaya, E. Klemt, S. Röllin, M. Astner, H. Sahli

**Dating of sediments from four Swiss prealpine lakes with  $^{210}\text{Pb}$  determined by gamma-spectrometry: progress and problems**

Journal of Env. Radioactivity 145 (2015) 78-94

---

José Corcho

**Schnelle Bestimmung des Sr-89 und des Sr-90 in Milchproben mittels Flüssigszintillationszähler (LSC)**

Labornotiz LN-2015-01-CORJ

---

J. Corcho, H. Sahli, Dr. B. Balsiger

**RANET: IAEA Response and Assistance Network**

Labornotiz LN-2015-02-CORJ

---

José Corcho

**Détermination du tritium organiquement lié dans les sédiments: étude de faisabilité**

Labornotiz LN-2015-03-CORJ

---

José Corcho

**Bestimmung von Tritium und der Gesamt-Alpha und -Beta Aktivitätskonzentration in Wasserproben mittels Flüssigszintillationszähler (LSC)**

Labornotiz LN-2015-04-CORJ

---

Alfred Jakob

**Contaminated Military Training Grounds – Guidelines for Sampling, Sample Preparation and Analytical Methods for Heavy Metals**

Labornotiz LS 2015-12

---

Nina Mosimann

**«Find the flaws» (NATO CBRN Exercises in Gamma-Spectrometry)**

Labornotiz LN-2015-01-SNIN

---

Jasmin Ossola

**Validierung des Mikrowellendruckaufschlusssystems Multiwave PRO**

Labornotiz LN-2015-01 OSJA

---

Jasmin Ossola

**Validierung der Uranbestimmung mit dem ICP-Massenspektrometer NexION 300D**

Labornotiz LN-2015-02 OSJA

---

Jasmin Ossola

**Neues Extraktionsverfahren für Chromat auf imprägnierter Aktivkohle**

Labornotiz LN-2015-03 OSJA

---

Jasmin Ossola

**Validierung des optischen Emissionsspektrometers 5100 ICP-OES Dual View**

Labornotiz LN-2015-04 OSJA

---

Christoph Wirz, Emmanuel Egger

**Entwicklungen im Bereich nukleare Rüstungskontrolle**

Labornotiz LN EGM-WIC 2015-01/2

---

Christoph Wirz

**Uran- und Plutoniumisotopenverhältnisse  
Gammaskopimetrieauswertung mit Multi Group Analysis MGA**

Labornotiz LN WIC 2015-01

---

Christoph Wirz

**CTBTO: Integrated Field Exercise Jordanien**

ABC Bulletin, 1/15 März 2015

---



## Fachbereich Biologie

---

Werner Arnold

**Nachweis von Saxitoxin mit LC-MS MS (MSQ-Plus)**

Labornotiz LN AW-2015-2

---

Werner Arnold

**Analytik von Tetrodotoxin (TTX)**

Laborbericht LS 2015-09

---

Rahel Gäumann

**Evaluation der Stabilität von klinischen Proben für den molekularbiologischen und kulturellen Nachweis von Bakterien und Viren**

Laborbericht LS 2015-02

---

---

Rahel Gäumann

**Validierung des real-time PCR Nachweises von *Borrelia burgdorferi sensu lato* und *Borrelia miyamotoi***

Laborbericht LS 2015-07

---

Pilloux L, Aeby S, Gäumann R, Burri C, Beuret C, Greub G.

**The High Prevalence and Diversity of Chlamydiales DNA within Ixodes ricinus Ticks Suggest a Role for Ticks as Reservoirs and Vectors of Chlamydia-Related Bacteria.**

Appl Environ Microbiol. 2015 Dec 1;81(23):8177-82

---

Schneeberger PH, Becker SL, Pothier JF, Duffy B, N'Goran EK, Beuret C, Frey JE, Utzinger J.

**Metagenomic diagnostics for the simultaneous detection of multiple pathogens in human stool specimens from Côte d'Ivoire: a proof-of-concept study.**

Infect Genet Evol. 2015 Sep 25. pii: S1567-1348(15)

---

Osthoff A, Egli A, Schürch N, Leib, S, Mihatsch F, Frei R.

**Ein nicht alltägliches türkisches Souvenir.**

SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2015;15(25):611-613

---

Susanne Thomann

**Evaluierung von Etest-Streifen zur Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung von *Francisella tularensis***

Laborbericht LS 2015-03

---

Susanne Thomann

**Evaluierung von Etest-Streifen zur Antibiotikaempfindlichkeitsprüfung von *Brucella spp.***

Laborbericht LS 2015-13

---

Matthias Wittwer, Fritz Wüthrich, Nadia Schürch

**Validierung des realtime PCR Nachweises von *Brucella* Spezies (*Brucella spp.*)**

Laborbericht LS 2015-04

---

Matthias Wittwer, Fritz Wüthrich, Nadia Schürch

**Kurzvalidierung des realtime PCR Nachweises von *Francisella tularensis* subsp. *Holarctica***

Laborbericht LS 2015-14

---

Silbereisen A, Tamborrini M, Wittwer M, Schürch N, Pluschke G.

**Development of a bead-based Luminex assay using lipopolysaccharide specific monoclonal anti-bodies to detect biological threats from *Brucella* species.**

BMC Microbiol. 2015 Oct 5;15(1):198.

---

Lasch P, Wahab T, Weil S, Pályi B, Tomaso H, Zange S, Kiland Granerud B, Drevinek M, Kokotovic B, Wittwer M, Pflüger V, Di Caro A, Stämmler M, Grunow R, Jacob D.

**Identification of Highly Pathogenic Microorganisms by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry: Results of an Interlaboratory Ring Trial.**

J Clin Microbiol. 2015 Aug;53(8):2632-40.

---

Stéphanie Simon, Sylvia Worbs, Marc-André Avondet, Dobryan M. Tracz, Julie Dano, Lisa Schmidt, Hervé Volland, Brigitte G. Dorner and Cindi R. Corbett

**Recommended Immunological Assays to Screen for Ricin-Containing Samples**

Toxins 2015, 7(12), 4967-4986; doi:10.3390/toxins7124858



---

Jasmin Weisemann, Nadja Krez, Uwe Fiebig, Sylvia Worbs, Martin Skiba, Tanja Endermann, Martin B. Dorner, Tomas Bergström, Amalia Muñoz, Ingrid Zegers, *Christian Müller*, *Stephen P. Jenkinson*, *Marc-Andre Avondet*, Laurence Delbrassinne, Sarah Denayer, Reinhard Zeleny, Heinz Schimmel, Crister Åstot, Brigitte G. Dorner and Andreas Rummel

**Generation and Characterization of Six Recombinant Botulinum Neurotoxins as Reference Material to Serve in an International Proficiency Test**

Toxins 2015, 7(12), 5035-5054; doi:10.3390/toxins7124861

---

Kirsi Harju, Marja-Leena Rapinoja, *Marc-André Avondet*, *Werner Arnold*, *Martin Schär*, Stephen Burrell, Werner Luginbühl and Paula Vanninen

**Optimization of Sample Preparation for the Identification and Quantification of Saxitoxin in Proficiency Test Mussel Sample using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry**

Toxins 2015, 7(12), 4868-4880; doi:10.3390/toxins7124853

---

Kirsi Harju, Marja-Leena Rapinoja, *Marc-André Avondet*, *Werner Arnold*, *Martin Schär*, Werner Luginbühl, Anke Kremp, Sanna Suikkanen, Harri Kankaanpää, Stephen Burrell, Martin Söderström and Paula Vanninen

**Results of a Saxitoxin Proficiency Test Including Characterization of Reference Material and Stability Studies**

Toxins 2015, 7(12), 4852-4867; doi:10.3390/toxins7124852

---

Daniel Kümin, Johanna Signer, Jasmine Portmann and Christian Beuret

**Of a Storm in a Teacup and a Gutter Heater – Practical Aspects of VHP Room Fumigation**

ABSA, Applied Biosafety Journal, Vol. 20, No. 3, 2015

---

Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A, Hewson R, García-Dorival I, Bore JA, Koundouno R, Abdellati S, Afrough B, Aiyepada J, Akhilomen P, Asogun D, Atkinson B, Badusche M, Bah A, Bate S, Baumann J, Becker D, Becker-Ziaja B, Bocquin A, Borremans B, Bosworth A, Boettcher JP, Cannas A, Carletti F, Castilletti C, Clark S, Colavita F, Diederich S, Donatus A, Duraf-four S, Ehichioya D, Ellerbrok H, Fernandez-Garcia MD, Fizet A, Fleischmann E, Gryseels S, Hermelink A, Hinzmann J, Hopf-Guevara U, Ighodalo Y, Jameson L, Kelterbaum A, Kis Z, Kloth S, Kohl C, Korva M, Kraus A, Kuisma E, Kurth A, Liedigk B, Logue CH, Lüdtke A, Maes P, McCowen J, Mély S, Mertens M, Meschi S, Meyer B, Michel J, Molkenhain P, Muñoz-Fontela C, Muth D, Newman EN, Ngabo D, Oestereich L, Okosun J, Olorok T, Omiunu R, Omomoh E, Pallasch E, Pályi B, *Portmann J*, Pottage T, Pratt C, Priesnitz S, Quartu S, Rappe J, Repits J, Richter M, Rudolf M, Sachse A, Schmidt KM, Schudt G, Strecker T, Thom R, Thomas S, Tobin E, Tolley H, Trautner J, Vermoesen T, Vitoriano I, Wagner M, Wolff S, Yue C, Capobianchi MR, Kretschmer B, Hall Y, Kenny JG, Rickett NY, Dudas G, Coltart CE, Kerber R, Steer D, Wright C, Senyah F, Keita S, Drury P, Diallo B, de Clerck H, Van Herp M, Sprecher A, Traore A, Diakite M, Konde MK, Koivogui L, Magassouba N, Avšič-Županc T, Nitsche A, *Strasser M*, Ippolito G, Becker S, Stoecker K, Gabriel M, Raoul H, Di Caro A, Wölfel R, Formenty P, Günther S.

**Temporal and spatial analysis of the 2014-2015 Ebola virus outbreak in West Africa.**

Nature. 2015 Aug 6;524(7563):97-101. doi: 10.1038/nature14594. Epub 2015 Jun 17.

---



## Fachbereich Chemie

---

Michael Arnold

**Prüfung von FLIR-Nachweiskits FIDO C1**

Laborbericht LS 2015-05

---

Michael Arnold

**Prüfung von DETEHIT-Nachweistreifen**

Labornotiz LN 2015-01-ARND

---

Thomas Clare, Peter Siegenthaler

**Validierung des GC/MSD Systems Agilent 7890B / 5977A**

Labornotiz LN 2015-02-CLA

---

Thomas Clare, Peter Siegenthaler

**Testmessungen mit dem portablen GUARDION GC-MS System von Smiths Detection**

Labornotiz LN 2015-07-CLA/SIG

---

Thomas Clare, Peter Siegenthaler

**Detektion von halogenierten Verbindungen mit dem Agilent 7890B GC- $\mu$ ECD System**

Labornotiz LN 2015-03-CLA

---

Julien Ducry

**Approche synthétique pour l'investigation des bioadduits entre les nervins et les protéines**

Ph.D Thesis Number 1901, 2015, University of Fribourg, Switzerland

---

Jean-Claude Dutoit, Thomas Clare, Andreas Schorer, Peter Siegenthaler

**Detektion von halogenierten Verbindungen mit dem Agilent 7890B GC- $\mu$ ECD System**

Labornotiz LN 2015-04-DUT

---

Urs Meier

**Evaluation und Validierung des Bruker AVANCE III HD 600 MHz NMR Spektrometer**

Labornotiz LN 2015-06-MRU

---

Fausto Guidetti

**Prüfung von Reagenzien und Plättchen des Kampfstoffnachweisgerätes KANAG**

Labornotiz LN 2015-01-GIF

---

Fausto Guidetti

**Jährliche Überprüfung von C-Nachweisgeräten**

Labornotiz LN 2015-05-GIF

---

Benjamin Menzi, Daniel Gurtner, Hans-Ulrich Kaderli

**Einsatzübung des Rettungsdienstes und der Feuerwehr im LABOR SPIEZ**

Labornotiz LN 2015-01-MEN

---

Benjamin Menzi

**Weiterbildung im Rahmen der HT-Sicherheit**

Labornotiz LN 2015-02-MEN

---

J.-C. Wolf, M. Schaer, P. Siegenthaler and R. Zenobi

**Direct quantification of chemical warfare agents and related compounds at low ppt levels: comparing active capillary DBDI and SESI mass spectrometry**

Anal. Chem. 2015, 87(1), 723-729

---

J.-C. Wolf, M. Schaer, P. Siegenthaler and R. Zenobi

**Direct gas-phase detection of nerve and blister warfare agents utilizing active capillary plasma ionization mass spectrometry**

European Journal of Mass Spectrometry 2015, 20th Anniversary Edition, 21, 305-312

---

J.-C. Wolf, M. Schaer, P. Siegenthaler and R. Zenobi

**Active Capillary Plasma Ionization: Direct detection of chemical warfare agents in the gas phase**

Poster ANAKON, 23. – 26.03.2015, Graz, Österreich: (Best Poster Award)

---

Andreas Schorer, Valerie Buri, Peter Siegenthaler

**Methylierung von Sulfonsäuren mit TMSDAM**

Labornotiz LN 2015-05-ANDRS

---

Peter Siegenthaler

**Bestimmung des extrahierbaren 1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]octan (TEDA) auf imprägnierter Aktivkohle**

Labornotiz LN 2015-01-SIG

---

Sandrine Studer

**Synthetical approaches to investigate the oxidation of aspartic/glutamic-sulfur mustard adducts**

Master Thesis, 2015, University of Fribourg, Switzerland

---

Andreas Zaugg

**Mikrosynthese N-asymmetrischer V-Stoffe**

Labornotiz LN 2015-01-ZAA

---





## Fachbereich ABC-Schutz

---

Andres Wittwer

**Abklärungen zu divergierenden Ergebnissen zwischen LS und WIS bei der Aktivkohlesorptionsprüfung mit Chlorcyan**

Labornotiz 2015-4

---

Markus Gurtner

**Feldstudie zum Klimaeinfluss auf Aktivkohlefilter**

Laborbericht LS 2015-10











LABOR SPIEZ

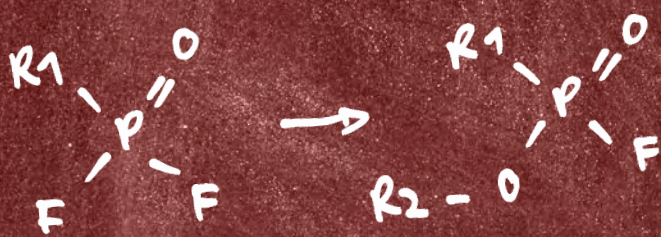
Das eidgenössische Institut für ABC-Schutz

CH-3700 Spiez

Tel. +41 (0)58 468 14 00

Fax +41 (0)58 468 14 02

laborspiez@babs.admin.ch



$$E = \sum_T W_T H_T = \sum_T W_T \Phi$$

