

Legemidler i supplerende medisinsk behandling ved nervegassforgiftning – aktuelle legemidler i beskyttelse av hjernen

Pål Aas, Trond Myhrer og Fridtjof Heyerdahl*

*Oslo Universitetssykehus, Ullevål
0407 Oslo

Forsvarets forskningsinstitutt (FFI)

1. november 2009

FFI-rapport 2009/01858

1079

P: ISBN 978-82-464-1682-3

E: ISBN 978-82-464-1683-0

Emneord

Nervegass

Hjerneskade

Terapi

Legemidler

Terror

Godkjent av

Pål Aas

Prosjektleder

Jan Ivar Botnan

Avdelingssjef

Sammendrag

Dersom nervegasser blir benyttet mot forsvarets personell eller mot sivile, er det viktig at man så raskt som mulig kan ta i bruk medikamenter for å redusere skadeomfanget. Forsvaret er utstyrt med nødvendige akuttmedisinske legemidler som har til formål å redusere skader og øke overlevelse etter nervegasseksponering. Disse legemidlene administreres av soldatene selv ved bruk av autoinjektorer. To typer autoinjektorer inneholder hhv atropin og toksogonin, og diazepam. Enkelte av de sivile helseforetak har etablert lagre av slike autoinjektorer for bruk på pasienter og for bruk på helsepersonell som er blitt forgiftet under håndtering av tilskadekomne. Oslo Universitetssykehus, Ullevål har slike lagre for behandling av pasienter i det sentrale østlandsområdet og er det nasjonale kompetansesenter med ansvar for klinisk rådgivning ved personskader for hendelser hvor kjemiske, biologiske, radiologiske og nukleære (CBRN) stoffer er brukt. Disse legemidlene er imidlertid ikke tilstrekkelig effektive i å hindre utvikling av skader på enkelte av kroppens organer, og nervesystemet (hjernen) er spesielt følsomt for virkninger av nervegass. Innføring av nye medikamenter i den medisinske behandling av skader etter nervegasseksponering må derfor ha som målsetting å redusere eller forhindre en eventuell skadeutvikling i hjernen. Denne rapporten har til hensikt å gi en beskrivelse av aktuelle legemidler som er i bruk til andre formål i sykehusene, men som kan benyttes som supplerende medisinsk behandling dersom autoinjektorene eller intravenøs infusjon av deres innhold ikke virker tilfredsstillende. Aktuelle eksisterende legemidler er alt i bruk ved norske sykehus og i Forsvaret ved vanlige kirurgiske inngrep og ved medisinsk behandling av vanlige skader og sykdommer i sentralnervesystemet. Det er viktig å presisere at de anbefalinger som gis i denne rapporten om oppfølgende medisinsk behandling med medikamenter *ikke* er basert på kliniske studier, men på studier utført nasjonalt og internasjonalt på ulike typer forsøksdyr ved nervegassforgiftning.

English summary

Chemical warfare agents, such as nerve agents, constitute a threat against military personnel in peacekeeping missions as well as against civilians if used by terrorists. In situations where such agents have been used it is vital to administer antidotes as soon as possible to reduce injuries caused by nerve agents. The Norwegian Defence was the first country in NATO to introduce emergency antidotes against nerve agents in autoinjectors. Autoinjectors in use in 2009 contain atropine and obidoxime (toxogonin), and diazepam. The purpose of such drugs is to enhance survivability and reduce injuries following exposure. Such injectors are supposed to be administered by the soldiers themselves or as buddy aid following specific procedures. Some hospitals have established necessary stocks of antidotes for use in emergency situations to support emergency personnel and in the care of civilians. Such stocks contain autoinjectors, and the same drugs for intravenous administration. Oslo Universitetssykehus, Ullevål was in 2006 allocated the national responsibility as the CBRN (Chemical, Biological, Radiological, Nuclear) emergency advisory centre, and will receive CBRN-exposed and injured patients from the central south-east part of Norway and provide guidance to other national hospitals. Antidotes against nerve agents are, however, not sufficiently effective in preventing development of injuries in several organs and organ systems, particularly the brain. The objective of new antidotes used as supplements to the existing drugs is to reduce or prevent possible development of specific brain injuries. The aim of the present FFI-Rapport was to provide a description of possible drugs in hospital use which may be used as a supplementary medical treatment in the clinic following the use of autoinjectors and infusion of these same drugs intravenously. Possible adjunct drugs may already be in use in hospitals and by the military medical services during surgery and medical treatment of injuries and diseases in the nervous system. It is important to emphasize that the recommendations in this present FFI-Rapport on supplementary medical management with drugs of nerve gas intoxication is not based on clinical trials. The recommendations are based on a limited number of studies on a variety of animal (primate and non-primate) experiments where animals have been exposed to different nerve agents and treated with the classical nerve gas antidotes and new alternative drugs.

Innhold

	Forord	6
1	Bakgrunn	7
2	Medikamentelle motmidler i bruk ved nervegassforgiftning i 2009	8
2.1	Profylakse mot nervegass	9
2.2	Akuttmedisinsk behandling av nervegassforgiftning	9
2.2.1	Atropin og oksim	9
2.2.2	Benzodiazepiner	10
3	Skadeutvikling i sentralnervesystemet ved nervegassforgiftning	10
3.1	Mekanismer for nevropatologi	10
3.2	Utbredelsen av nevropatologi	11
3.3	Aktuelle målseter i sentralnervesystemet ved bruk av motmidler mot nervegasser	12
4	Aktuelle nye motmidler	15
4.1	Oppfølgende medisinsk behandling av nervegassforgiftning	15
4.2	Antikolinerge medikamenter (kan også ha virkning på andre reseptorer enn de kolinerge)	16
4.3	Medikamenter brukt i tradisjonell anfallsbehandling og andre GABA _A agonister	19
4.4	Omtale av de enkelte tradisjonelle medikamenter i anfallsbehandling og GABA-agonister	20
4.5	Antiepileptika	23
4.6	NMDA antagonister og andre glutamaterge blokkere	24
4.7	Andre mulige medikamenter	26
5	Oppsummering	27
5.1	Oppfølgende medisinsk behandling av nervegassforgiftede personer	28
5.2	Konklusjoner	29
	Referanser	30
	Forkortelser	38

Forord

De legemidler som i dag er tilgjengelige for akuttmedisinsk bruk ved nervegassforgiftning er ikke tilstrekkelig effektive til å forhindre utvikling av skader på enkelte organer. Legemidlene er primært utviklet for å redusere dødelighet etter eksponering for nervegasser. De vil kun i begrenset grad beskytte eller redusere skader på organer som hjernen. Hjernen er spesielt følsom for nervegass og flere viktige områder i hjernen vil kunne bli skadet for kortere eller lang tid etter eksponering for nervegass, slik som beskrevet etter terrorhendelsene i Japan på 1990-tallet (Yanagisawa et al., 2006). Her er det vist at blant annet psykologiske problemer vedvarer i lang tid etter nervegasseksponering. En ny bruk av tradisjonelle legemidler brukt mot for eksempel klassiske sykdommer i hjernen vil derfor kunne være alternativer i den oppfølgende medisinske behandlingen (Aas, 2003a). Denne rapporten har som formål å beskrive noen aktuelle medikamenter som kan benyttes på tilskadekomne etter at de akuttmedisinske legemidlene i autoinjektorene (atropin, oksim, diazepam) er benyttet.

Denne FFI rapporten gir en oversikt over legemidler som i dag er i bruk ved kirurgiske inngrep og ved medisinsk behandling av vanlige skader og sykdommer ved norske sykehus og i Forsvaret og som kan benyttes som supplerende medisinsk behandling *etter* bruk av autoinjektorer.

Rapporten er utarbeidet under FFI-prosjekt 1079: ”Medisinsk beskyttelse mot kjemiske stridsmidler”. Rapporten gir anbefalinger om bruk av motmidler mot utvikling av hjerneskader etter eksponering for nervegasser. En slik bruk av medikamenter for å hindre eller redusere utvikling av hjerneskader kommer derfor *i tillegg* til bruk av Forsvarets profylakse og dagens standard autoinjektorer som inneholder hhv atropin og toksogonin, og diazepam. Rapporten er utarbeidet i et samarbeid mellom Oslo Universitetssykehus, Ullevål, NBC-senteret og FFI på bakgrunn av blant annet det forskningsarbeidet som gjøres ved FFI og den informasjon som er kommet frem i NATO-samarbeid som er etablert innenfor dette fagfeltet. Dette samarbeidet har omfattet både samarbeidsgruppen NATO/RTO/HFM/TG-004 og det trilaterale faglige samarbeidet mellom Nederland, Storbritannia og Norge innenfor rammen av ANNCP II-5.

1 Bakgrunn

Kjemiske våpen (klor, fosgen, sennepsgass og tåregasslignende stoffer) ble første gang brukt i stor skala under 1.verdenskrig. Omkring 1,3 millioner mennesker ble skadet, og 100 000 personer døde av slik bruk (Aas, 1999; Hilmas et al., 2008). Under den 2.verdenskrig ble det ikke brukt kjemiske våpen, bortsett fra begrenset japansk bruk av fosgen og sennepsgass i Kina. I den senere tid har Irak brukt kjemiske våpen, både mot Iran og mot kurderne i Irak (Waters, 1990). FNs Spesialkommisjon (UNSCOM) dokumenterte (1991-1998) et omfattende program for produksjon av flere typer masseødeleggelsesvåpen inkludert nervegasser i Irak (Aas, 1997). Spekteret av trusselstoffer blir stadig mer omfattende på grunn av utviklingen spesielt innenfor kjemisk syntese (Aas, 2003b). Foruten trusselen om bruk på norsk territorium vil slike trusselstoffer kunne bli brukt mot norsk personell i tjeneste utenlands (Aas, 2002). Nervegass som terrorvåpen med effektiv virkning ble vist i Japan av sekten Aum-Shinrikyo i 1994 og 1995 (Morita et al., 1995; Okumura et al., 1996; Otomi et al., 1996). Det mest kjente angrepet var mot undergrunnsbanen i Tokyo, hvor 12 personer ble drept og mange skadet. Årsaken til at antall døde og skadede var lavt, er trolig det faktum at terroristene ikke behersket teknologi for effektiv spredning av nervegass.

Det er i hovedsak tre ulike scenarier for nervegasseksponering: 1) Militære angrep med nervegass hvor profylaksemedikamenter (vernetabletter som inneholder pyridostigmin) brukes før eksponering og hvor autoinjektorer (atropin, toksogonin (obidoxim) og diazepam) administreres etter eksponering, 2) Militære angrep med nervegass hvor profylaksemedikamenter ikke er tatt i bruk før eksponering, men hvor autoinjektorer administreres etter eksponering, og 3) Terrorangrep mot sivile. I det siste tilfellet vil ikke nervegassprofylakse være administrert, og motmidler vil av naturlige grunner bli gitt noe tid etter eksponering. Tiden fra eksponering til medisiner vil kunne variere, men vil antakelig overstige 30 minutter for de fleste siden det vil ta tid å bringe motmidler ut til et skadested.

Eksponering for nervegasser fører til hemming av acetylkolinesterase og derved en sekundær økt kolinerg aktivering både i det sentrale og i det perifere nervesystem inkludert i den kolinerge innervering av skjelettmuskulaturen. En slik økt konsentrasjon av acetylkolin i alle kolinerge synapser kan føre til kraftige anfall utløst i hjernen og til sterke involuntære muskelbevegelser og kramper i skjelettmuskulatur som tilsvarer symptomene ved epileptiske anfall. Dette er sammen med miose, pusteproblemer, økt spytt-utskillelse, urinavgang og forstyrrelser i mage/tarm de mest karakteristiske akutte symptomer ved nervegassforgiftning. Disse sentralnervøst utløste anfall ble tidligere sett på som kun en kompliserende faktor i den medisinske behandling av de akutte livstruende effekter forårsaket av nervegasser på det respiratoriske senteret i hjernen. I løpet av de siste ti år er det blitt klart at slike anfall raskt utvikler seg til status epilepticus og derved fører til hjernesker, i tillegg til de skader som også er vist å oppstå i hjertemuskel som et resultat av eksponering for slike høytoksiske forbindelser. Derfor er effektiv håndtering av nervegassinduserte anfall kritisk for både overlevelse og reduksjon av skader, spesielt i hjernen (McDonough og Shih, 1997; Lallement et al., 1998; Newmark, 2004).

2 Medikamentelle motmidler i bruk ved nervegassforgiftning i 2009

Alt tidlig på 1970-tallet innførte Forsvaret, som det første land i NATO, bruk av autoinjektorer som inneholder atropin og oksim (toxogonin/obidoxim). Dette var et viktig nytt hjelpemiddel i det medisinske forsvar mot nervegassforgiftning, da dette ga mulighet for rask administrering av medikamentelle motmidler. Autoinjektoren er primært utviklet for bruk av soldater ute i felt etter eksponering for nervegass. Målsettingen var den gang å innføre effektive medisinske motmidler mot nervegassene tabun og sarin, som ble ansett for å utgjøre en alvorlig trussel mot Forsvaret. En ny type atropin/toxogonin autoinjektor ble anskaffet i 2003 (Figur 2.1).

På bakgrunn av den endrede trusselsituasjon før Golfkrigen i 1991 innførte Forsvaret i 1989 vernetabletter mot nervegassforgiftning (pyridostigmin bromid) etter anbefaling fra FFI (Figur 2.1). Dette ble innført pga at eksisterende autoinjektorer ikke ga tilstrekkelig effektiv beskyttelse, hvis soldater skulle bli eksponert for nervegassen soman. Soman har i mange år utgjort en viktig del av lagrene av kjemiske våpen i Sovjetunionen og ble deklartert til FN på 1980-tallet i fbm forhandlingene om en fremtidig konvensjon mot kjemiske våpen ved Nedrustningskonferansen i Genève. Disse kjemiske våpen er nå lagret i Russland og prosessen med destruksjon av disse lagrene er i gang i hht Kjemivåpenkonvensjonen, som trådte i kraft i 1997, og under kontroll av Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) i Haag, Nederland.



Figur 2.1 Vernetabletter og autoinjektorer brukt i Forsvaret 2009. Vernetabletter (A) mot nervegass (inneholder 21 tabletter á 30 mg pyridostigmin bromid). Pakken med tabletter er beregnet for én ukes forbruk. Autoinjektorer anskaffet etter 2003 inneholder 10 mg diazepam (B), og 2 mg atropin og 220 mg toxogonin i løsning (C). Soldater har utlevert 3stk av atropin/oksim injektoren og én autoinjektor med diazepam.

I 2003 anskaffet Forsvarets Sanitet, etter anbefaling fra FFI, separate autoinjektorer som inneholder 10 mg diazepam (Figur 2.1). Disse autoinjektorene er beregnet for bruk av norske innsatsstyrker som kan bli utsatt for nervegass og skal brukes ved alvorlige forgiftninger. Disse injektorene vil forbedre beskyttelsen av sentralnervesystemet etter eksponering for nervegass, men beskyttelsen er ikke tilstrekkelig effektiv for å hindre utvikling av senskader.

FFI oversendte FO/Sanitetsstaben i 2000 i fbm innkjøp av nye autoinjektorer FFI-Rapport 2000/00020 og det ble det konkludert med følgende:

”Valg av oksim er avhengig av den til enhver tid gjeldene trussel. Hvis trusselen om bruk av kjemiske våpen er bruk av nervegassen soman (GD), vil førstevalget av oksim være HI-6. Hvis trusselen er nervegassen tabun (GA) vil førstevalget av oksim være toxogonin. Toxogonin er også generelt ansett å være mer effektiv ved forgiftning med enkelte typer insektmidler. Hvis trusselen er cyklosarin (GF) er HI-6 ansett å være noe mer effektiv enn toxogonin. Ved sarin (GB) og VX forgiftning er begge oksimer ansett å være effektive. Ekspertene ved CBD (Dstl) i England vurderer HI-6 å være et noe mer bredspektrert oksim enn toxogonin. Ekspertene i begge land (England og Nederland) anser det derimot som særdeles viktig at autoinjektoren inneholder både atropin og et vannløselig diazepam (avizafon) og at dette er det primære å få på plass. Derfor anses valget mellom toxogonin og HI-6 å være av noe mindre betydning”.

Denne konklusjonen er fortsatt gyldig.

2.1 Profylakse mot nervegass

Forsvaret innførte i 1989 vernetabletter mot nervegassforgiftning (Figur 2.1). Dette er tabletter som inneholder pyridostigmin bromid og som skal tas på ordre *før* et angrep med nervegass. Dette ble innført primært for 1) å gi soldater en mulighet for å overleve en dødelig dose (LD₁₀₀) med nervegassen soman, 2) å forlenge soldatenes overlevelsestid slik at medisinsk behandling kan bli gitt, 3) forhindre en stor reduksjon i stridsevnen som oppstår når en utsettes for nervegass og 4) å overleve flere dødelige doser nervegass forutsatt at adekvat medisinsk behandling blir gitt etter eksponering.

Pyridostigmin profylakse virker ved å hemme reversibelt acetylkolinesterase enzymer i de perifere vev og ikke ved å beskytte disse enzymer i det sentrale nervesystem; hjernen (CNS). Når acetylkolinesterase er hemmet av en reversibel hemmer, vil den del av enzymet som er hemmet være beskyttet ved en eksponering for nervegass. Etter en nervegass-forgiftning vil dette enzymet spontant kunne reaktivere og derved bli fysiologisk funksjonelt og hydrolysere acetylkolin. Derved reduseres den kolinerge overstimuleringen som er karakteristisk for nervegassforgiftning.

2.2 Akuttmedisinsk behandling av nervegassforgiftning

2.2.1 Atropin og oksim

De autoinjektorer Forsvaret i dag benytter er produsert etter år 2000 og inneholder atropin (2 mg) og toxogonin (220 mg). Atropin virker ved å blokkere muskarine kolinerge reseptorer og toxogonin virker ved å reaktivere organofosfat- (nervegass-) hemmet acetylkolinesterase. Begge disse faktorer er helt sentrale for å redusere den kolinerge overstimulering som skjer ved nervegassforgiftning (Aas og Jacobsen, 2005). Det er videre vist at oksimer kan ha andre gunstige egenskaper som å redusere frisetting av acetylkolin fra kolinerge nerver (Øydvin et al., 2005).

2.2.2 Benzodiazepiner

Mekanismene for beskyttelse ved bruk av benzodiazepiner mot nervegass er ikke fullt ut forstått, men det er vist at bruk av diazepam gir beskyttelse mot kramper og skader i sentralnervesystemet ved eksponering for både nervegasser og enkelte insektmidler. Diazepam brukes for å redusere spontant utløste lokale anfall i sentralnervesystemet (hjernen), slik at disse anfallene ikke spres i det nevronale nettverket av nerveceller i hjernen til globale anfall med ledsagende konvulsjoner. Molekylært fører bruk av diazepam til økning av klorid-ion transporten over γ -amino smørsyre (GABA) reseptorene i hjernen. Diazepam forsterker derfor den hemmende effekten GABA har på nevroner i nervesystemet. Benzodiazepin reseptorer, hvor diazepam aktiverer bestemte reseptorseter, er en integrert del av GABA reseptorene. Diazepam bør administreres umiddelbart etter nervegass-forgiftning (McDonough og Shih, 1997; Lallement et al., 1998; Aas og Jacobsen, 2005).

3 Skadeutvikling i sentralnervesystemet ved nervegassforgiftning

3.1 Mekanismer for nevropatologi

Det er viktig å differensiere mellom anfall, som er den økte elektriske aktiviteten i hjernen, og kramper, som er den aktiviteten vi ser i form av krampeaktivitet i muskulaturen (Tattersall, 2009). I mange tilfeller baserer man seg på kramper i muskulatur for å stadfeste at det er utløst anfall og derved økt elektrisk aktivitet i hjernen, mens det ofte skjer anfall i hjernen uten at det utløses kramper i muskulaturen. Derfor er muskelkramper ikke en pålitelig indikator for anfall i hjernen forårsaket av nervegass eller av andre organofosfater. Den mest pålitelige informasjon om endringer i hjernen kan måles vha elektroencefalografi (EEG).

Siden tidlig på 1980-tallet har det eksistert tre hypoteser for hvilke mekanismer som kan ligge til grunn for nervegass-indusert nevropatologi. Den første hypotesen går ut på at vedvarende krampeaktivitet fører til eksitotoksisk overaktivitet og dermed nedbrytning av neveceller. Den andre hypotesen er basert på hypoksi/anoksi/ischemi som grunnlag for celledød. Den tredje hypotesen hevder at direkte toksisk påvirkning av nevroner ligger til grunn for nevropatologien.

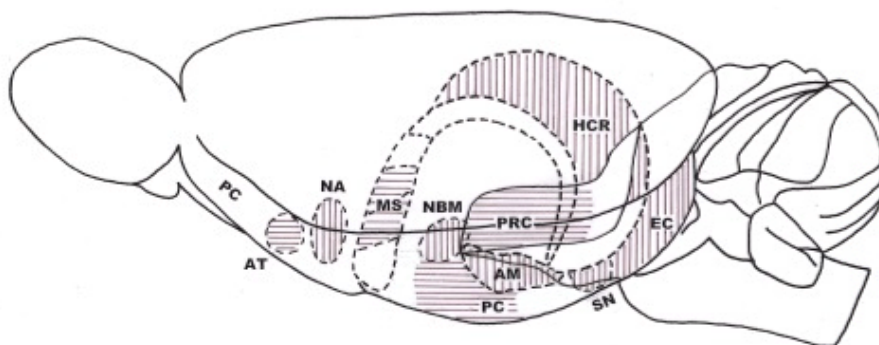
Det foreligger lite empirisk støtte for ideen om direkte toksisk skade av nevroner. Selv nervecellekulturer fra hippocampus blir ikke skadet ved langvarig påvirkning (24 t) av soman. Videre lar det seg ikke gjøre å fremkalle nevropatologi ved mikroinjeksjon av nervegassene soman eller VX i forskjellige hjerneområder, med mindre injeksjonene utløser kramper.

Respirasjonsproblemer utgjør et dominerende innslag ved nervegassforgiftning. Det er dog rapportert at partialtrykket av oksygen (pO_2) i blod eller hjerne ikke endres stort under nervegass-induserte kramper. Det er faktisk vist at hjernens pO_2 nivåer øker under den første tiden med soman-induserte kramper hos rotter (Carpentier et al., 1990; McDonough og Shih, 1997). En annen faktor som kan bidra til nevropatologi er utviklingen hjerneødem. Svelling av astrocytter

og hjerneventrikler oppstår etter nervegass-induserte kramper (Filbert et al., 1993). Bruk av ødemreducerende middel (eks mannitol) kan nedsette omfanget av ødem, men det foreligger fortsatt betydelig nevropatologi, særlig i temporalregionen (piriform cortex, entorhinale cortex, amygdala). Det er derfor grunn til å anta at hjerneødem i seg selv ikke kan gjøres ansvarlig for utviklingen av nevropatologi. Derimot kan man finne de første tegn på nevropatologi i hjernen til rotter som har hatt kramper i minst 20 min. Jo lenger den epileptiske aktiviteten varer utover denne perioden, desto større omfang av hjerneskader forekommer. Det er derfor en allmenn oppfatning innen forskningsmiljøene at det svært høye aktivitetsnivået i hjernen (som ledsages av konvulsjoner/motoriske rykninger) ligger til grunn for eksitotoksisk fremkalt nerveskader som følge av nervegassforgiftning.

3.2 Utbredelsen av nevropatologi

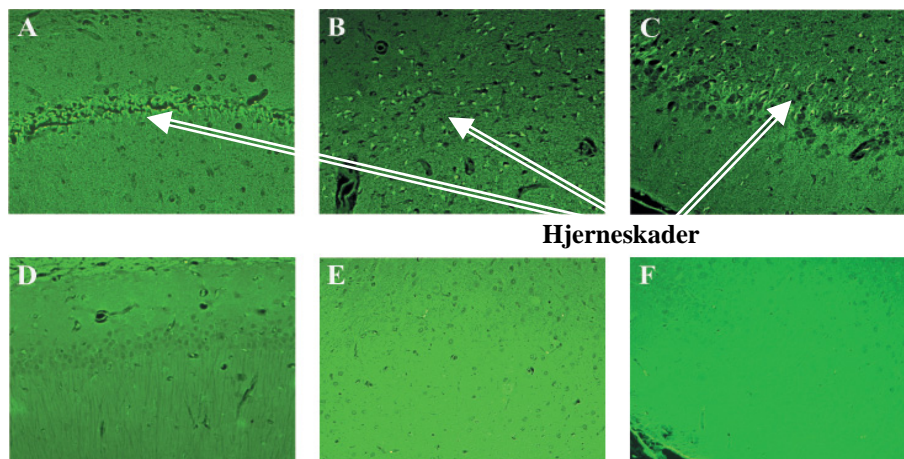
De første tegn på celledød ved nervegassforgiftning synes å begynne i piriform cortex (Figur 3.1) (Zimmer et al., 1997; Myhrer et al., 2007; 2008b; 2009b). Kolinerg overaktivitet i projeksjoner fra diagonal-båndkjernen til piriform cortex utløser tiltagende økning i aktiviteten i glutamatreseptorene i denne strukturen. De glutamaterge projeksjoner fra piriform cortex til perirhinale cortex later til å utgjøre det neste ledd i hjernens overaktivering. Det videre mønster for nevronal overaktivitet er ikke helt klarlagt, men perirhinale cortex later til å aktivere frontale motoriske cortex som gir opphavet til den aktiviteten som utløser kramper. Dyr som overlever kramper uten behandling har etter 48 timer omfattende skader i hjernen. Foruten piriform cortex og amygdala er nevropatologien betydelig i hippocampus, entorhinale og perirhinale cortex (Figur 3.2). I tillegg kan man finne mer diffus nekrose i thalamus, striatum og hele neocortex. De strukturene som er meget skadet er svært viktige for mentale (kognitive) funksjoner. Rotter som har overlevd nervegass-induserte kramper uten behandling har betydelige problemer i kognitive atferdstester.



Figur 3.1 Rottehjernen sett fra siden viser ulike hjernestrukturer og lesjonsområder hvor FFI har testet for antikonvulsive effekter mot soman-induserte anfall i hjernen. Antikonvulsiv effekt ble oppnådd ved lesjoner i area tempestas (AT), mediale septum (MS), piriform cortex (PC), eller perirhinal cortex (PRC) (horisontale linjer). Manglende antikonvulsiv effekt ble funnet ved skade i nucleus accumbens (NA), nucleus basalis magnocellularis (NBM), hippocampus regionen (HCR), amygdala (AM), substantia nigra (SN) eller entorhinal cortex (EC) (vertikale linjer). Stipplede linjer viser dypere strukturer (Myhrer og Aas, 2009).

3.3 Aktuelle målseter i sentralnervesystemet ved bruk av motmidler mot nervegasser

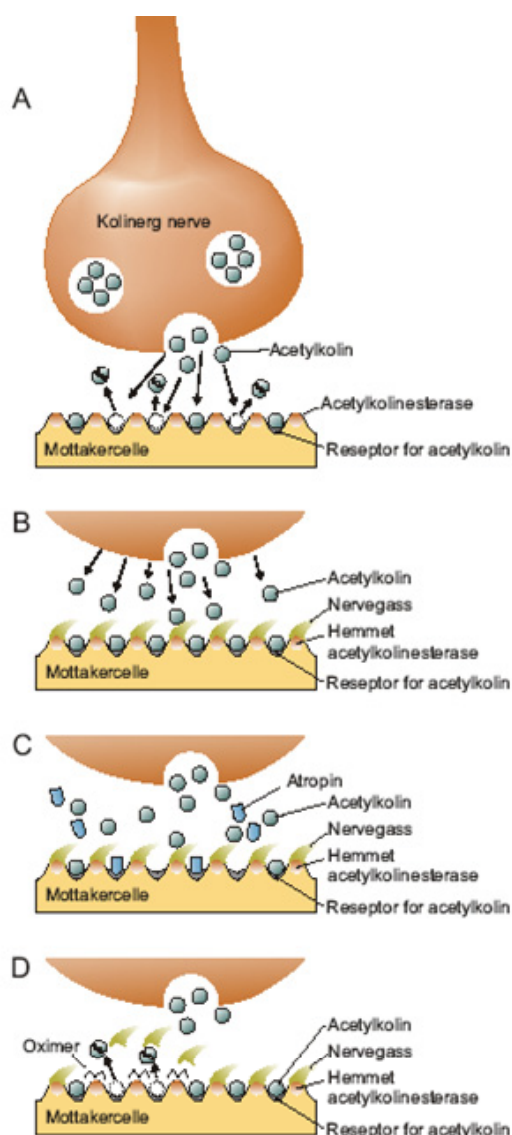
Nervegassforgiftning setter i gang en sekvensiell nevrokjemisk kaskadeeffekt. Denne aktiviteten kan deles inn i tre faser i flg McDonough og Shih (1997) og Lallement et al. (1992). Den første fasen som begynner ved eksponering og varer til ca 5 min etter anfallsstart er dominert av kolinerg eksitatorisk overaktivitet, hvor konsentrasjonen av neurotransmitteren acetylkolin øker kraftig (Figur 3.3). Deretter følger en overgangsfase med sterk kolinerg og glutamaterg (eksitatorisk aminosyre) aktivitet og forholdsvis lav GABAerg (inhibitorisk aminosyre) aktivitet (Figur 3.4). Den tredje fasen inntreer ca 40 min etter anfallsstart og preges av glutamaterg hyperaktivitet. Kolinerge antagonister som virker på muskarin-reseptoren, kan terminere anfall dersom de blir gitt innen 5 min etter anfallsstart. Muskarin-reseptoren er derfor et meget aktuelt



Figur 3.2 Snitt fra forskjellige deler av rottehjerne. Tablå A og D er fra hippokampus CA1 området, tablå B og E fra amygdala og C og F fra piriform cortex. Kontrolldyrene i forsøk A, B og C er tatt 48 timer etter soman uten behandling hvor dyrene viste klare anfall etter somanforgiftning (1.6 LD₅₀) og snittene viser skader etter soman. Forsøksdyrene i tablå D, E og F har fått utilstrekkelig profylakse, men behandling av anfall med scopolamin, diazepam og pentobarbital 10-15 min etter start av disse. Dette resulterte i terminering av anfallene 25 min etter start (Myhrer et al., 2004b).

målsete for motmidler. Av en rekke muskarin reseptorvirkende medikamenter som er utprøvet viser skopolamin seg å være den mest effektive antagonist, mens atropin er noe mindre effektiv. Det er spesielt M₁ undertypen av muskarin-reseptorene som er følsom for effektive antagonister mot nervegass-induserte kramper. Nikotin-reseptoren later til å ha mindre betydning for effektive antikonvulsiva. I tillegg til bruk av en kolinerg antagonist kan den kolinerge hyperaktiviteten reduseres ved at en reversibel karbamat kolinesterasehemmer, pyridostigmin eller fysostigmin, gradvis frisetter karbamat-hemmet kolinesterase. Dette er prinsippet bak bruk av pyridostigmin bromid i vernetabletten som er i bruk i Forsvaret.

Glutamaterge reseptorer er aktuelle målseter for antikonvulsiv behandling. Det finnes i hovedsak tre undertyper av glutamat-reseptorer; NMDA-, AMPA- og kainat reseptorer og alle reseptorer aktiveres av neurotransmitteren glutamat. Gjentatt nevronal depolarisering under epiletiform aktivitet fører til økt kalsiuminnstrømming i cellene og vedvarende frisetting av glutamat og derved intens aktivering av minst NMDA- og AMPA-reseptorer, som er de reseptorer som er mest undersøkt. Både MK-801 og TCP som begge virker på fenyklidinsetet på NMDA-reseptoren kan avslutte kramper. Ulempen med disse medikamentene er imidlertid at de fører til respirasjonsforstyrrelser. Virkningen av antikonvulsiva som virker på glysinsetet på NMDA-reseptoren, er hittil lite utprøvet. Aktivering av AMPA-reseptoren er også til stede i den tidlige fasen av krampeaktivitet. AMPA antagonisten NBQX har imidlertid liten effekt gitt profylaktisk



Figur 3.3 Nervecelle med acetylkolin.

Figuren viser en kolinerg nervecelle som produserer og frisetter acetylkolin. Disse nervecellene er de primære målceller for nervegasser.

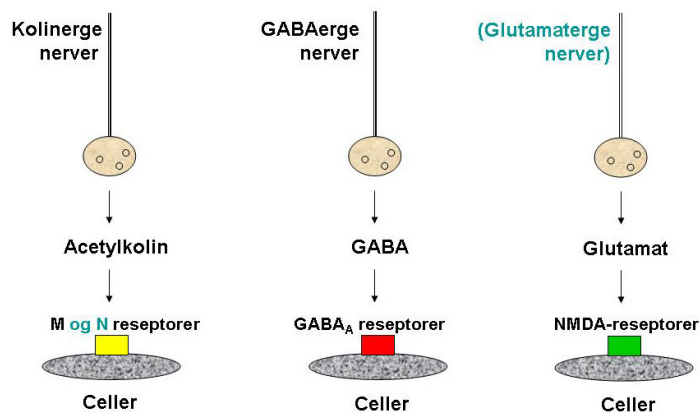
A) Neurotransmitteren er acetylkolin. Etter frisetting fra nerven bindes acetylkolin til en av to typer reseptorer (muskarine og nikotine reseptorer). Dette er selve signaloverføringen som pågår mellom nerveceller. Etter binding til reseptorer brytes acetylkolin ned av enzymet acetylkolinesterase.

B) Nervegasser hemmer acetylkolinesterase, C) Atropin bindes til muskarine reseptorer og hemmer virkninger av de store mengdene med acetylkolin som forårsakes av at nedbrytningsenzymet acetylkolinesterase er hemmet, og

D) Oksimer bryter bindingen mellom nervegass og acetylkolinesterase slik at enzymet kan fungere normalt. (Illustrasjon: FFI)

eller gitt som behandling 5 min etter krampestart. Konklusjonen fra internasjonale studier er at AMPA-reseptoren later til å være mindre kritisk enn NMDA-reseptoren for opprettholdelse av vedvarende krampeaktivitet.

GABAerge systemer som har inhibitorisk virkning, har to undertyper av reseptorer; GABA_A og GABA_B. De konvensjonelle antiepileptika, diazepam og pentobarbital, virker begge på GABA_A-reseptoren. Forsterkning av aktiviteten i GABA_A-reseptoren står svært sentralt i antikonvulsiv behandling etter nervegass (Newmark, 2007). Disse midlene egner seg dårlig i profylakse på grunn av en "sløvende" effekt på hjernen. Når pasienter er kommet under behandling i klinikken og er under ventilatorisk kontroll, er det antakelig tryggere å overmedisinere en nervegassforgiftet person med antikonvulsive medikamenter enn å undermedisinere, men kliniske erfaringer på dette området er fragmentære (Newmark, 2007). I medisinsk behandling utenfor intensivavdelinger må eventuell bruk av barbiturater imidlertid brukes med forsiktighet, fordi de kan hemme respirasjonen, som allerede er svekket ved nervegassforgiftning (McDonough og Shih, 1997).



Figur 3.4 I akuttmedisinsk behandling av nervegassforgiftning brukes atropin for å hemme de kolinerge muskarinreseptorer (M), mens nikotin (N) reseptorer ikke kan hemmes pga hemming av blant annet funksjonen til diafragma som er acetylcholin aktivert via nikotin reseptorer. Diazepam brukes som motmiddel for å aktivere GABA_A reseptorer i hjernen. Aktivering av disse reseptorer reduserer hjerneaktiviteten siden GABA reseptorer er inhibitoriske reseptorer som øker innstrømming av klor-ioner i nerveceller. Ved FFI studeres blant annet NMDA reseptorer og i hvilken grad hemming av disse eksitatoriske reseptorer kan føre til reduserte skader i sentralnervesystemet. Det finnes i dag ikke medikamenter som er anbefalt brukt mot NMDA reseptorer ved nervegassforgiftning.

4 Aktuelle nye motmidler

4.1 Oppfølgende medisinsk behandling av nervegassforgiftning

Medikamentelle motmidler i bruk ved nervegassforgiftning omfatter kolinerge antagonister (atropin, skopolamin), oksimer som reaktiverer nervegasshemmet kolinesterase (obidoksim, HI-6 og P2S/2-PAM) og midler for å dempe sentralnervøst utløste anfall (eks benzodiazepiner som diazepam).

For å hindre utvikling av hjerneskrader er det av stor betydning at riktige medikamenter administreres så raskt som mulig etter eksponering for nervegass. Umiddelbart etter forgiftning og innenfor en tidsramme på få minutter er det viktig å administrere et antikolinergikum som for eksempel atropin (Shih og McDonough, 1997) i tillegg til et oksim. Tilleggsbehandling med et benzodiazepin (diazepam) bør også administreres så raskt som mulig og innenfor en ramme på 5-10 minutter etter forgiftning (Lallement et al., 1998; McDonough et al., 1999; Shih et al., 1999).

Anti-kolinerge medikamenter virker best når de administreres kort tid (5 min) etter eksponering for nervegass og vil ikke kunne erstattes av administrasjon av diazepam-lignende stoffer. Det er videre vist at medisinsk behandling med kolinerge hemmere ikke vil forhindre utvikling av nevrologiske tilstander etter forgiftning i tilstrekkelig grad. Det er derfor nødvendig å finne frem til mer effektive legemidler som kan settes inn enten akutt etter eksponering eller noe tid (30-40 minutter) etter eksponering til nervegasser (Capacio et al., 2003). Denne rapporten har som mål å beskrive medikamenter, som allerede er i bruk i klinikken ved ulike patologiske tilstander eller som er i bruk ved smertelindring og anestesi, og som med fordel kan benyttes *i tillegg* til den nødvendige akuttmedisinske bruk av medikamentene i autoinjektorene (atropin, oksim og diazepam). Oppfølgende behandling med de akuttmedisinske medikamentene er nødvendig samtidig med eventuelle tilleggsmedikamenter.

Nedenfor er det gitt en liste over aktuelle medikamenter som er i bruk ved norske sykehus ved normal medisinsk behandling av vanlige skader og sykdommer, og som **teoretisk** vil kunne være aktuelle å bruke ved nervegassforgiftning (listen er utarbeidet av dr F. Heyerdahl, Oslo universitetssykehus, Ullevål). Medikamentlisten omfatter medikamenter på anesthesiavdelingens forskjellige avsnitt, på hovedanesthesiavdelingen, medisinsk intensiv, postoperativ avdeling og fra mottagelsen. Videre følger en omtale av medikamentene og argumentasjon som støtter eller går i mot en bruk av medikamentene ved nervegassforgiftning. Det er viktig å presisere at disse medikamentene ikke har vært prøvet ut på mennesker – kun på forsøksdyr. De må sees på som alternativ til ingen støttebehandling i det hele tatt, og vil komme som et tillegg til bruk av atropin, oksim og diazepam i behandlingen.

Listen omfatter følgende medikamenter:

- Atropin (se fenytoin) (avregistrert i Norge i 2002)
- Biperiden
- Butylskopolaminbromid
- Diazepam
- Propofol
- Tiopental
- Midazolam
- Klonazepam
- Valproat
- Karbamazepin
- Pro-Epanutin (fosfenytoin)
- Fenytoin
- Ketamin
- Ketobemidon
- Adenosin
- Magnesiumsulfat
- Sevofluran
- Desfluran
- Klonidin

FFI har gjennom sin forskning gjennomført eksperimentelle forsøk på dyr for å studere i hvilken grad enkelte kjemiske stoffer og medikamenter kan redusere eller hindre utvikling av hjerneskader på forsøksdyr etter eksponering for nervegasser. Resultatene av disse eksperimentene er publisert i internasjonale tidsskrifter. En del av disse medikamentene, som står på medikamentlisten fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, er omtalt i denne rapporten. Følgende stoffer og medikamenter er testet av FFI på forsøksdyr:

- Propofol⁺*
 - Etanol
 - Atropin⁺*
 - Skopolamin⁺*
 - Procyclidin⁺
 - Ketamin⁺*
 - Muscimol
 - Benactyzine
 - Biperiden⁺*
 - Caramiphen
 - Trihexyphenidyl
 - MK-801
 - Pentobarbital
 - Diazepam⁺*
 - Mecamylamin
 - Avizafon⁺
 - NBQX
- *: Registrert legemiddel i Norge
+: Omtalt i kapittel 4.2-4.7

4.2 Antikolinerge medikamenter (kan også ha virkning på andre reseptorer enn de kolinerge)

Nervegasser resulterer i irreversibel hemming av enzymet acetylkolinesterase. Dette fører til at konsentrasjonen av neurotransmitteren acetylkolin øker i alle kolinerge synapser, både i sentralnervesystemet (hjernen) og i det perifere nervesystem. For å redusere effekten av denne overstimuleringen administreres blokkere av kolinerge muskarine reseptorer som reduserer virkningen av høye acetylkolinkonsentrasjoner i nervesystemet.

Atropin: Atropin er et av de viktigste medikamenter i den medisinske behandling av nervegasspasienter. Atropin er standard medikament i alle NATO-land for bruk i felt og ved

hospitalisering. Soldater er utstyrt med autoinjektorer for å kunne injisere atropin raskt etter intoksikasjon vha en eller flere autoinjektorer. Atropin administreres vanligvis sammen med et oksim i en og samme autoinjektor og forligger i den samme løsningen i injektoren. Medikamenter som atropin anses å være helt nødvendige for å blokkere effekten av et overskudd av acetylkinolin som oppstår i alle kolinerge synapser som et resultat av hemming av acetylkinolinesterase. Atropin blokkerer muskarine reseptorer, som finnes i glatt muskulatur, kjertler, hjertet, mage/tarm, urinveiene, øyet og i sentralnervesystemet. Atropin virker ikke i skjelett-muskulatur (eks diafragma og interkostalmuskulatur), hvor det er kolinerge nikotiner reseptorer. Som ved bruk av andre kolinerge muskarine antagonister må disse administreres så raskt som mulig etter nervegassforgiftning.

Nervegassforgiftede personer med sekresjon fra luftveiene, især ved bronkiale sekresjon, må tilføres atropin snarest mulig. Atropin blokkerer kolinerge muskarine reseptorer i både det perifere og sentrale nervesystem og er den viktigste motgiften ved nervegassforgiftning fordi riktig dose vil kunne holde bronkiale sekresjonen (lungeødemet) i sjakk. Atropin hindrer imidlertid ikke parese/paralyse i skjelettmuskulaturen (diafragma), men bedrer ventilasjonen ved å redusere nervegassindusert konstriksjon og sekresjon i luftveiene (Aas et al., 1986; Sidell et al., 2008). Atropin gis inntil dyspné og luftveissekresjon reduseres til et minimum. Dette monitoreres best klinisk ved stetoskopi over lungene. Ved bruk av alle tre autoinjektorer vil atropin (total dose 6 mg) kunne gi mentale endringer, og gjøre soldater kampdyktige på grunn av sentralt antikolinergt syndrom.

Det har lenge vært hevdet at nervegassforgiftning vil kreve store doser atropin, opptil 100-1000 mg/døgn i noen dager (Zajtchuk og Bellamy, 1997) som ved forgiftning med plantevernmidler (Hopmann og Wanke, 1974). Nye studier har imidlertid vist at lavere doser (gjennomsnitt på 23,4 mg; spredning 1-75 mg) kan være tilstrekkelig hos mange pasienter med forgiftning med plantevernmidler som er organofosfater (Eddleston et al., 2004). Noen hevder også at nervegassforgiftning generelt krever mindre doser atropin enn eksponering for plantevernmidler (Holstege et al., 1997). Dette kan skyldes at det ved et nervegassangrep også vil være mange lettere forgiftede som trenger lite atropin og som dermed trekker gjennomsnittsdosen ned. Ved terrorangrepet med sarin i Tokyo var det således mange pasienter som fikk relativt lave doser atropin. Dette skyldes i hovedsak terroristenes mangel på kunnskap om spredningsteknologi og at sarin derfor var lite effektivt spredt i T-bane systemet i Tokyo. Uansett er imidlertid atropindosene større enn det man er vant til i klinisk praksis, f. eks. ved bradyarytmi, og hovedbudskapet er at atropin må doseres mot det kliniske endepunktet ”tørre lunger”. Pupillestørrelse kan være et usikkert tegn på grad av kolinerge stimulering ved disse forgiftninger fordi interferens med acetylkinolinesterase i den sympatiske grensestreng kan gi mydriasis. Man bør være klar over at bruk av atropin i varme strøk medfører fare for overoppheting, fordi svettekjertlene aktiveres av acetylkinolin via muskarine reseptorer. I tillegg til atropin har skopolamin vist å være et svært effektivt antikolinergt medikament som virker mot konvulsjoner når medikamentet gis kort tid etter eksponering for nervegass og utvikling av anfall (McDonough et., 2000; Shih et al., 2007).

Skopolamin: Skopolamin har en kjemisk struktur som er svært lik atropin. Både skopolamin og atropin virker ved å blokkere muskarine kolinerge reseptorer ved kompetitiv blokkering av reseptorene. Den anti-muskarine virkning er kvantitativt forskjellig for atropin og skopolamin. Dette er spesielt viktig i deres evne til å påvirke sentralnervesystemet. Atropin virker, men i begrenset grad i vanlige kliniske doser, mens skopolamin er mer potent (170 ganger mer potent) enn atropin i følge Capacio og Shih (1991). Atropin diffunderer over blod/hjerne-barriæren og påvirker hjernen, men penetrerer noe langsommere enn skopolamin over denne barriæren (Sidell, 1974). Likevel er bruk av andre kompetitive hemmere enn atropin i behandling av organofosfat-forgiftning omdiskutert (Kventsel et al., 2005) og omtales ikke i en rapport om kjemiske våpen utgitt av Dstl i Storbritannia (Evison et al., 2002). Atropin må derfor administreres i høyere kliniske doser enn skopolamin. Selv om skopolamin er mer potent enn atropin, så har skopolamin en kortere halveringstid. Det er vist at tiden fra administrering av disse farmaka til terminering av sentralnervøst utløste anfall etter nervegass er omtrent lik for atropin og skopolamin (McDonough et al., 2000). Medikamentene må gis innenfor en tidsramme på ca 5 min etter forgiftning. Skopolamin benyttes i dag som medikament mot sjøsyke ved å administrere dette i transdermale plaster som festes bak øret. Skopolamin finnes også i kombinasjon med morfin, og som eget injeksjonspreparat. Som injeksjon er det imidlertid lite brukt, og vil sannsynligvis være lite tilgjengelig i en akuttsituasjon på norske sykehus. Medikamentet er et alternativ til atropin.

Biperiden (Akineton®): Biperiden er et antikolinergikum med hovedsakelig sentralnervøs effekt. Medikamentet ble brukt i Norge ved parkinsonisme og ved akutt dystoni og dyskinesi. Den perifere kolinerge effekten er liten sammenlignet med atropin. Dette medikamentet har blokkerende effekt på både kolinerge reseptorer for acetylkolin og på glutamaterge NMDA-reseptorer. Biperiden går over blod-hjerne barriæren og blokkerer muskarine reseptorer i hjernen og er vist å være effektivt, men mindre effektivt enn trihexyphenidyl, ved bruk mot nervegass-forgiftning (Shih et al., 2003). Det er vist i dyreforsøk at biperiden kan terminere sentralt utløste anfall etter eksponering for alle nervegassene (tabun, sarin, soman, cyclosarin, VR og VX) forutsatt at det gis kort tid (5 minutter) etter start av anfall (Shih et al., 1991; 2003). Anti-kolinerge medikamenter med en sterk sentralnervøs anti-muskarin virkning, slik som biperiden og skopolamin, bør vurderes for bruk ved nervegassforgiftning (Kassa og Fusek, 2000). Det er ikke tilstrekkelig med dokumentasjon på hvorvidt disse medikamenter bør erstatte atropin som medisinsk behandling ved nervegassforgiftning. I dyreforsøk er det vist at biperiden virker raskere enn atropin og ved langt lavere doser mot effekten av flere typer nervegasser (Shih og McDonough, 2000). Dette skyldes antakelig det langsomme opptaket av atropin over blod-hjerne barriæren (McDonough og Shih, 1993).

Procyclidin: Procyclidin er et medikament som er beslektet med det sentraltvirkende antikolinerge medikamentet biperiden (Brocks, 1999). Procyclidin er et medikament som benyttes internasjonalt ved blant annet Parkinsons sykdom, selv om andre medikamentgrupper har overtatt markedet etter antikolinerge medikamenter de senere årene (Brocks, 1999). Procyclidin har en blokkerende virkning på kolinerge reseptorer, både muskarine og nikotine reseptorer, i tillegg til glutamaterge NMDA-reseptorer (Olney et al., 1987; McDonough og Shih, 1995; Jevtovic-Todorovic et al., 2003). Medikamentet vil derfor kunne være et nyttig supplerende

medikament for bruk etter nervegassforgiftninger, primært for å redusere eller hindre utvikling av alvorlige hjerneskader. Det er tidligere vist at procyclidin har en gunstig beskyttende effekt mot DFP-induserte sentralnervøst utløste anfall (Kim et al., 1997) og mot hjerneskader induisert etter soman-eksponering (McDonough et al., 2000; Kim et al., 2002; 2005; Myhrer et al., 2002; 2003; 2004a; 2004b; 2005; 2006b; 2006c; 2008a; Haug et al., 2007; Myhrer og Aas, 2009). I tillegg er det vist at bruk av procyclidin administrert før nervegasseksponering av forsøksdyr øker overlevelse når dette medikamentet gis sammen med en kolinesterasehemmer som fysostigmin (alternativ til pyridostigmin) (Philippens et al., 2006), mens andre har vist at dette gir full beskyttelse (Kim et al., 2002; Myhrer et al., 2004b). Medikamenter som procyclidin og andre antikolinerge stoffer med anti-glutamaterg NMDA effekt vil derfor kunne være viktige supplerende medikamenter i behandling av nervegasskader og som et tillegg til bruk av klassiske medikamenter som atropin og benzodiazepiner som diazepam. Procyclidin vil antakelig kunne ha et potensial ved å kunne redusere utvikling av senskader i sentralnervesystemet etter nervegasseksponering. Legemiddelet Kemadrin[®] som inneholder procyclidin er avregistrert i Norge. Legemiddelet var levert både som tabletter og for injeksjon. Det kan skaffes ved søknad om registreringsfritak.

Butylskopolaminbromid (Buscopan[®]): Butylskopolaminbromid er et antikolinergikum som brukes mot blant annet spasmer og motilitetsforstyrrelser i mave-tarmkanalen. Siden dette medikamentet inneholder en kvarternær aminogruppe vil ikke medikamentet passere over blod-hjerne barrieren i noe vesentlig grad og kan derfor ikke anbefales som et medikament for bruk i behandling av nervegasspasienter. Hvis bruk av antikolinerge medikamenter (blokkere av muskarine reseptorer) skal ha en betydning i den medisinske behandling av nervegassforgiftninger er det, som tidligere beskrevet, vesentlig at bruk av slike medikamenter starter så raskt som mulig etter en eksponering for slike stridsmidler.

4.3 Medikamenter brukt i tradisjonell anfallsbehandling og andre GABA_A agonister

Alle benzodiazepiner i klinisk bruk virker kvalitativt på samme måte, men det er viktige kvantitative forskjeller i deres farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper. Dette har ført til at disse medikamentene har forskjellige terapeutiske bruksområder. Ved nervegassforgiftning er det to benzodiazepiner som er i bruk i autoinjektor i NATO. Medikamentene diazepam og den vannløselige kjemiske analogen av diazepam, avizafon. Benzodiazepiner virker i kliniske relevante doser i sentralnervesystemet ved å aktivere GABA_A-reseptorer. GABA_A-reseptoren er en klorid kanal i nervecellemembranen og transporten av klorid-ioner inn i nerveceller øker ved bruk av benzodiazepiner. Dette resulterer i en reduksjon i den økte nervecelleaktiviteten som oppstår ved nervegassforgiftning. Dette fører blant annet til nedsatt totalaktivitet i hjernen slik at anfallsaktiviteten som oppstår etter nervegass reduseres. Samtidig oppstår også muskelavslapning i skjelettmuskulatur og derved mindre kramper. Det er mulig at benzodiazepiner også virker inn på andre reseptorsystemer (adenosin reseptorer, ione kanaler for kalsium-kanaler og natrium-kanaler) og derved utøver en positiv beskyttende effekt på nerveceller. Selv ved bruk av både profylakse (pyridostigmin) og autoinjektor (atropin og oksim) er det vist at det oppstår langvarig økt elektrisk aktivitet og hjerneanfall etter nervegasseksponering, som kan reduseres ved bruk av

benzodiazepiner. Selv om antikolinerge medikamenter er nyttige i reduksjonen av de sentralnervøst utløste anfall, vil benzodiazepiner fortsatt være svært viktige medikamenter i behandling av nervegasseksponerte personer for å redusere omfanget av potensielle hjerneskader. Alle de nedenfor beskrevne benzodiazepiner er effektive i å redusere eller stanse nervegassinduserte sentralnervøst utløste anfall, men medikamentene er forskjellige i hvor raskt termineringen av anfallene starter (McDonough et al., 1999). Disse forskjellene er spesielt tydelige ved intramuskulær administrasjon. Midazolam og loprazolam har vist å være potente og gi den raskeste anfallsindringen ved intramuskulær injeksjon. Forskjellene kan derfor tillegges farmakokinetiske forskjeller mellom de ulike benzodiazepinene (McDonough et al., 1999). Ved en behandling i sykehus, hvor medikamentene vil bli gitt intravenøst, vil disse forskjellene ikke være spesielt uttalte. Dette skyldes en noe raskere absorpsjon av midazolam og loprazolam. Det er viktig å være klar over at studier i dyr viser at benzodiazepinenes effekt mot nervegassen soman er koplet mot en samtidig administrasjon av antikolinerge medikamenter som atropin (Shih et al., 1991; 2007). Det er derfor viktig å bruke atropin som et førstehåndspreparat og supplere med et benzodiazepiner i tillegg til atropin i den oppfølgende medisinske behandling (Koplovitz et al., 2001).

4.4 Omtale av de enkelte tradisjonelle medikamenter i anfallsbehandling og GABA-agonister

Diazepam (Stesolid[®]): Diazepam er et viktig anfallshemmende medikament, som er i bruk i både den akutte medisinske behandling av nervegasskadede personer og i den oppfølgende behandling i mange NATO-land (Aas, 2003a; Lallement et al., 1998; Shih et al., 1997; McDonough et al., 1999; 2000). Både diazepam og avizafon benyttes i autoinjektorer for akutt behandling ved høy eksponering for nervegass. Diazepam reduserer anfallsaktivitet i hjernen og reduserer utvikling av hjerneskader ved langvarig forhøyet hjerneaktivitet som ved nervegassforgiftning, men må brukes sammen med et oksim og et anti-kolinergt medikament som atropin. Diazepam er et viktig medikament i medisinsk behandling av nervegassforgiftede personer. Diazepam har en halveringstid på ca 40 timer.

Propofol (Diprivan[®]): Propofol er et anestetikum for innledning og opprettholdelse av generell anestesi. Medikamentet brukes også for sedasjon i forbindelse med diagnostiske prosedyrer eller under lokal og regional anestesi, og ved sedasjon under intensivbehandling av ventilerte pasienter. Propofol ble ikke studert og brukt på forsøksdyr mot skader ved nervegassforgiftning før FFI så muligheten for at dette kunne være et medikament av viktighet ved nervegassforgiftning. I 2006 publiserte FFI to artikler vedrørende antikonvulsiv virkning av propofol mot nervegass hos rotter (Myhrer et al., 2006a; 2006b). I disse arbeidene baserte man seg på det faktum at en økning i den GABAerge neurotransmisjonen er vist å ha en betydelig antikonvulsiv effekt ved nervegass induserte anfall. I forsøksdyr ble det vist at mikroinjeksjoner av propofol i anfallskontrollerende områder i hjernen – area tempestas og substantia nigra – hadde en klar antikonvulsiv effekt. Likeledes er det vist at propofol injisert sammen med procyklidin intraperitonealt i forsøksdyr kunne terminere soman induserte (sub-kutan injeksjon) anfall selv om medikamentene ble injisert ca 30 minutter etter start av anfall (Myhrer et al., 2006b). Ved bruk av propofol og procyklidin ved nervegassforgiftning i en oppfølgende behandling må dette

foregå under strengt kontrollerte forhold i sykehus og ha som mål å redusere eller fjerne vedvarende epileptiform aktivitet som ikke kan forhindres ved bruk av standardiserte prosedyrer. En slik bruk erstatter ikke de tre akuttmedisinske medikamentene atropin, oksim og diazepam, som er førstevalgsmedikamenter, men kan være et viktig supplement for å kontrollere sentralnervøse anfall og derved hindre eller redusere en mulig utvikling av hjerneskader.

Tiopental (Pentothal-natrium[®]): Det eksisterer ikke informasjon i litteraturen om dyreeksperimentelle forsøk hvor kombinasjoner av tiopental og nervegass er studert. Det kan derfor ikke trekkes noen konklusjoner om hvorvidt dette er et medikament som kan benyttes i den medisinske behandling ved nervegass-forgiftninger.

Klonazepam (Rivotril[®]): Hos rotter som ble gitt forbehandling med pyridostigmin og som fikk oksim og atropin 1 min etter eksponering for nervegassen soman kunne klonazepam stoppe den epileptiforme aktiviteten 5 eller 40 min etter igangsetting, men latenstiden frem til anfallsstopp var lang og varierende (1-1,5 time) (McDonough et al., 1999). I det samme arbeidet ble det vist at avizafon, klonazepam, diazepam, loprazolam, lorazepam og midazolam var effektive i å stanse soman-induserte anfall når de ble gitt intramuskulært etter både 5 og 40 minutter etter start. Medikamentene viste forskjeller i hvor raskt de terminerte anfallene, hvor midazolam og loprazolam viste seg å være noe raskere enn de andre medikamentene. Det er viktig å presisere at effektene ble kun observert etter at dyr eksponert for soman hadde fått atropin/oksim behandling med eller uten pyridostigmin som profylakse (Shih et al., 1991; McDonough et al., 1999). I et forsøk hvor rhesus-aper ble eksponert for soman, viste klonazepam i doser på 0,15 og 0,07 mg/kg (human ekvivalente doser er 24 og 12 mg for et 77 kg menneske) å redusere soman-induserte konvulsjoner og EEG endringer (Lipp, 1974). Dette er antakelig langt høyere doser enn hva som blir brukt ved norske sykehus. I denne studien på aper ble atropin brukt for å hindre respirasjonssvikt under nervegassforgiftning, som både skyldes nervegassens virkninger og negativ påvirkning av klonazepam på respirasjonssenteret i hjernen. Klonazepam kan skaffes for injeksjon på registreringsfritak.

Midazolam (Dormicum[®] og Midazolam[®]): Midazolam er som diazepam et effektivt medikament i å stanse epileptiform aktivitet. Nyere forskning har vist at det også er et effektivt medikament i å stanse nervegass-induserte hjerneanfall (McDonough et al., 1999; Shih et al., 2003). Forutsetningen for å få stanset anfall er at pasienten alt har fått tilført atropin og oksim for eksempel ved bruk av autoinjektorer (Shih et al., 1991; McDonough et al., 1999; Shih et al., 2007). Dyreforsøk viser at det er viktig med en balanse mellom dose av det anti-kolinerge medikamentet (atropin) og det anti-konvulsive medikament (benzodiazepiner) (Shih et al., 2007). Arbeidene har vist at anfall kan stanses selv noe tid etter eksponering. Resultater kan tyde på at midazolam kan ha en noe raskere virkning enn flere andre benzodiazepiner etter nervegassforgiftning ved intramuskulær administrasjon. Dette skyldes farmakokinetiske forskjeller mellom medikamentene, men ved behandling under kliniske forhold hvor medikamenter gis intravenøst vil denne forskjellen ikke være av betydning (McDonough et al., 1999). I nyere dyrestudier, hvor midazolam er testet intramuskulært, intranasalt og sublingualt etter somanforgiftning (pyridostigmin profylakse og terapi med atropin og 2-PAM), viser

resultatene at administrasjon umiddelbart etter start av anfall at intramuskulær administrasjon krevde en lavere effektiv dose (bedre virkning) enn ved intranasal og sublingual administrasjon (McDonough et al., 2008). Ved å vente 40 minutter etter start av konvulsjoner var dosene de samme for intramuskulær og intranasal administrasjon og lavere enn ved sublingual administrasjon selv om alle doser måtte økes i forhold til administrasjon umiddelbart etter start av anfall (McDonough et al., 2008). Midazolam har en relativt kort halveringstid på ca 2 timer noe som krever hyppig oppfølgende dosering. Sammenlignet med midazolam er loperazolam og clonazepam om lag like effektive i å stoppe soman-induserte anfall når medikamentene gis 5 eller 40 min etter igangsetting til rotter som er forhåndsbehandlet med pyridostigmin, oksim og atropin (McDonough et al., 1999).

Avizafon: Avizafon er et vannløselig pro-medikament av diazepam (lysyl peptido-aminobenzenphenon diazepam). Dette benyttes av enkelte NATO-land, som f. eks. Storbritannia og Nederland, for å kunne administrere diazepam sammen med atropin og oksim i en og samme autoinjektor. Den farmakologiske virkningen av avizafon er identisk med diazepam. Medikamentet har en halveringstid på 2,7-4,2 minutter; dvs til dannelsen av diazepam fra avizafon (Upshall et al 1990). Plasmakonsentrasjonen av diazepam oppnås raskere ved intramuskulær injeksjon av avizafon enn med diazepam, noe som skyldes at avizafon er vannløselig og absorberes raskere (Lallement et al., 2000). Dog er det vist at avizafon må gis i en høyere dose enn ved administrasjon av diazepam. Dette har sin bakgrunn i lavere biotilgjengelighet og høyere utskillelse etter intramuskulær injeksjon av avizafon. Siden eksponering for nervegass virker hemmende på ventilasjon ved både å påvirke respirasjonssenteret i hjernen og ved å hemme skjelettmuskulatur skal benzodiazepiner administreres under kontrollerte forhold. Resultater tyder på at benzodiazepiner i kombinasjon med atropin ikke har denne negative effekten (Taysse et al., 2003). Antikolinerge medikamenter som atropin må gis i tilstrekkelige doser siden atropin kun i beskjeden grad passerer over blod-hjerne barrieren (Taysse et al., 2003). Det er også forskningsresultater som tyder på at diazepam virker hemmende på opptaket av atropin, mens avizafon derimot ikke har denne negative effekten (Taysse et al., 2003). Alt i alt tyder disse resultatene på at avizafon administrert sammen med atropin og et oksim umiddelbart etter nervegassforgiftning er en god kombinasjon av medikamenter og bedre enn bruk av diazepam og atropin ved nervegassforgiftning (Taysse et al., 2003). Det er viktig at ytterligere intravenøse injeksjoner med benzodiazepiner benyttes i den oppfølgende kliniske behandling etter feltmessig bruk av avizafon (Lallement et al., 2000).

En av de klare forskjellene i effektene mellom de ulike benzodiazepinene er tidsintervallet fra injeksjon til stans av epileptiforme anfall. Ulikhetene skyldes de farmakokinetiske forskjellene ved intramuskulær injeksjon av de ulike benzodiazepinene (McDonough et al., 1999). Etter bruk av nervegass i et terrorangrep mot sivile vil administrasjon av benzodiazepiner kunne skje i et klinisk kontrollert miljø og de vil derfor i all hovedsak administreres ved intravenøs injeksjon. Ved intravenøs administrasjon vil det være små forskjeller i hvor raskt benzodiazepinene virker. I slike situasjoner vil de fleste benzodiazepiner som benyttes i medisinsk akuttbehandling av status epileptikus (eks diazepam, lorazepam, midazolam) være tilnærmet like effektive under forutsetning av at dosene som gis er tilstrekkelige høye (McDonough et al., 1999). Ved akutt

behandling i militære scenarier vil benzodiazepinene bli administrert intramuskulært av de eksponerte soldatene eller av andre soldater eller av annet militært helsepersonell ved bruk av auto-injektorer. Under slike omstendigheter bør midazolam eller loperazolam i fremtiden vurderes siden disse medikamentene i dyreforsøk er vist å kontrollere epileptiforme anfall raskere enn andre benzodiazepiner (McDonough et al., 1999). I følge eksperter på dette området ved Dstl, Porton Down, Storbritannia gir midazolam en viss inkapassiterende effekt. Dette er vist i forsøk i forsøksdyr. Storbritannia antyder at de derfor ikke vil anbefale å erstatte avizafon med midazolam. Det hevdes at det kun er små effektivitetsforskjeller mellom avizafon og midazolam ved bruk i medisinsk behandling etter nervegasseksponering. Nervegass-utløste anfall bør kontrolleres innen 20 minutter etter start av slike anfall, siden dette er avgjørende for å unngå utvikling av og for å redusere omfanget av hjerneskader etter nervegasseksponering. Benzodiazepiner er vist i dyreforsøk ikke å være tilstrekkelig effektive uten at de samtidig administreres med et antikolinergt medikament som f eks atropin (Shih et al., 1991). Virkningstiden til forskjellige benzodiazepiner varierer og kan hovedsakelig deles inn i kort-, middels- og langtidsvirkende forbindelser.

4.5 Antiepileptika

Valproat (Orifil[®]): Valproat er en fettsyre med bredspektret antiepileptisk effekt og er et av de mest benyttede legemidler mot epilepsi, både ved generaliserte og partielle anfall. I dyreforsøk er det vist at valproat gir en moderat økning i ekstracellulært nivå av den inhibitoriske neurotransmitteren GABA. Bakgrunnen for dette er både en økt frisetting av GABA fra nervecellene og modulering av nedbrytningsenzymene for GABA. Valproat har også en hemmende effekt på Na⁺-ionekanaler i nervecellemembraner og derved en effekt på membranpotensialet. Dette fører til at repeterte aksjonspotensialer hemmes. Det er i tillegg vist at valproat kan ha flere andre effekter i sentralnervesystemet og bli påvirket transporten av neurotransmitteren glutamat fra synapseområdet (Hassel et al., 2001). Det er mulig at dette kan ha en gunstig virkning ved en glutamaterg overaktivering slik som ved nervegassforgiftning. Effekten av bruk av valproat og potensialet for å kunne redusere skader i hjernen ved nervegassforgiftning er derimot tidligere testet med nervegass i dyreforsøk, men studiene er imidlertid utført uten samtidig administrasjon med atropin (Shih et al., 1999). Forsøkene har vist at selv intramuskulære doser på opptil 500 mg/kg ikke gir beskyttelse av hjernen mot utvikling av anfall etter en dose på 1.6 LD₅₀ soman, verken ved akutt behandling eller ved behandling noe tid (40 minutter) etter injeksjon av nervegass. Resultatene tyder derfor på at dette ikke er et medikament som så langt har vist effekt mot nervegass i forsøksdyr.

Karbamazepin (Tegretol[®]): Karbamazepin, som hemmer spenningsavhengige natrium kanaler, brukes i behandling av ulike typer epilepsi. Medikamentet har kun i svært begrenset grad vært studert på dyr for å evaluere effekten som medikament ved behandling av skader etter nervegassforgiftning. Så langt eksperimentelle forsøk er gjennomført tyder resultatene på at karbamazepin, og med andre antiepileptiske medikamenter, kun har meget begrenset virkning om noen mot nervegasser (Shih et al., 1997; 1999). Det er viktig å bemerke at disse dyreforsøkene med nervegassen soman er gjort uten bruk av atropin i behandlingen - kun forbehandling av dyrene før soman med et oksim for å øke overlevelse av dyrene i forsøket. Tilsvarende resultater

er vist *in vitro* i hippokampus-skiver og karbamazepin er ikke et av de medikamenter som anbefales for videre studier i forsøksdyr (Harrison et al., 2005).

Fenytoin (Epinat[®]): Fenytoin brukes ved generaliserte tonisk-kloniske og partielle epileptiske anfall. Medikamentet brukes ofte som et sekundært alternativ eller som tilleggsbehandling når andre medikamenter ikke har gitt tilfredsstillende effekt. I dyreforsøk hvor medikamentet er testet mot virkning av nervegassen soman, viste fenytoin ikke å ha noen effekt på anfall hvis det administreres 5 eller 40 minutter etter start av somaninduserte anfall (Shih et al., 1999). I disse forsøkene ble oksimet HI-6 gitt 30 minutter før soman for å øke overlevelse til forsøksdyrene, og atropin ble ikke gitt. I senere forsøk, hvor pyridostigmin er administrert før nervegassen soman og både atropin og oksimet 2-PAM er gitt etter forgiftning, ble fosfofenytoin (marsvin, intraperitonealt) gitt 5 minutter etter start av anfall. Kun høye doser (180 mg/kg, intraperitonealt) er vist å ha en virkning og terminerte anfall, og kun hos 50 % av forsøksdyrene (McDonough et al., 2004). Resultatene tyder på at fenytoin har meget begrenset virkning ved nervegassforgiftning. I *in vitro* forsøk er tilsvarende resultater vist i hippokampus-skiver og fenytoin er ikke et av de medikamenter som anbefales for videre studier i forsøksdyr (Harrison et al., 2005).

Klonazepam (Rivotril[®]): Se kapittel om ”Tradisjonelle medikamenter i anfallsbehandling og GABA-agonister”.

4.6 NMDA antagonister og andre glutamaterge blokkere

Flere amerikanske, franske og norske (FFI) studier har vist at glutamaterge reseptorer i hjernen spiller en sentral rolle for sentralnervøst utløste anfall etter nervegassforgiftning (Braitman og Sparenborg, 1989; Lallement et al., 1993; 1998; Shih, 1990; Myhrer et al., 2003; 2005; 2006a; 2006b; 2008a; 2009). Inhibisjon av acetylkolinesterase fører til økt konsentrasjon av acetylkolin i hjernen og en sekundær økning av nivåene av glutamat som derved resulterer i en overstimulering av nerveceller og utvikling av hjerneskader. Dette involverer aktivering av både glutamaterge NMDA- og AMPA reseptorer. Når glutamaterge nevroner først er aktivert viser forsøk at disse nevronene selv genererer den økte nevronale aktiviteten som fører til hjerneskader (Lallement et al., 1992; 1993; 1994; McDonough og Shih, 1993; 1997). Det er derfor viktig å få vurdert betydningen av å benytte hemmere av glutamaterge reseptorer i hjernen for å redusere skader i sentralnervesystemet etter nervegasseksponering. Ingen slike medikamenter er i dag i klinisk bruk ved nervegassforgiftning. Det er gjort noen studier som tyder på at slike medikamenter kan være av stor betydning, spesielt når motmidler først blir administrert noe tid (30-40 minutter) etter eksponering (Braitman og Sparenborg, 1989; Shih et al., 1991; McDonough og Shih, 1993; 1997; Lallement et al., 1998; 1999; Myhrer et al., 2003; 2005; 2006a; 2006b; 2008a; 2009). En rekke av de medikamentene som har vært utprøvd i andre kliniske situasjoner enn nervegassforgiftning har vist alvorlige uønskede effekter. Resultatene har blant annet gitt seg uttrykk i f eks psykologiske endringer, hyperreaktiv adferd og endringer i hukommelse, og medikamentene er derfor ikke godkjente for bruk.

Ketamin (Ketalar[®]): Medikamentet benyttes som anestetikum ved diagnostiske og kirurgiske inngrep av kort varighet eller som innledningsanestetikum, og blokkerer NMDA reseptorer. Ketamin kan administreres uten at det har vesentlig innvirkning på og reduserer dermed ikke ventilasjon i motsetning til andre anestetika. De sentralnervøse effekter av medikamentet, blant annet mareritt og hallusinasjoner, vurderes å være av mindre betydning i en livstruende situasjon, og kan til en viss grad reduseres ved samtidig bruk av benzodiazepiner.

I litteraturen er det publisert studier som viser positive effekter av ketamin i behandlingen etter nervegassforgiftning av forsøksdyr (Dorandeu et al., 2005; 2007). Ketamin administrert sammen med atropin 30-60 minutter etter eksponering for supraletale doser av nervegassen soman hindrer både dødsfall, anfall i sub-anestetiske doser (10 mg/kg i marsvin – tilsvarer omkring 2 mg/kg for mennesket basert på beregning av kroppsoverflate, intramuskulært) og gir beskyttelse av sensitive hjerneområder. Hvis tid for behandling ble økt til 2 timer etter nervegass måtte dosen av ketamin økes (60 mg/kg, tre ganger administrasjon) til nærmere anestetisk dose, men uten behov for ventilatorisk støtte (Dorandeu et al., 2005). Det er vist at isomeren S(+) er mer potent enn den rasemiske blandingen av ketamin. FFI, derimot, har ikke vist effekt av ketamin i motsetning til effekt av atropin, skopolamin og procyclidin ved mikroinjeksjon i mediale septum, area tempestas, perirhinale og posteriøre piriforme cortex ved måling av latenstid til anfall hos rotter forgiftet med nervegassen soman (Myhrer et al., 2009a). Ved behandling av nervegassforgiftede personer må man likevel kunne anta på bakgrunn av de svært få dyreeksperimentelle forsøk som er publisert at ketamin kan brukes uten at dette har negative konsekvenser. De tidligst publiserte arbeidene viser derimot gunstige virkninger når ketamin gis sammen med atropin og hindrer skadeutvikling i sentralnervesystemet når ketamin gis innenfor en relativt kort tidsramme etter utvikling av epileptiform aktivitet.

Ketamin benyttes i stor grad til anestesi hos hemodynamisk kompromitterte pasienter, for eksempel ved traumer. Selv om ketamin kan øke sekresjon i de øvre luftveier vil atropin motvirke denne effekten. Ketamin er også vist å kunne gi bronkodilatasjon, noe som selvfølgelig vil ha en gunstig virkning ved nervegassforgiftning (Abraham et al., 2002).

Ketobemidon (Ketorax[®]): Dette medikamentet er en opioidreseptor agonist og brukes klinisk ved sterke smerter. Det eksisterer ingen informasjon i litteraturen om dyreeksperimentelle forsøk hvor kombinasjoner av ketobemidon og nervegass er studert. Det kan derfor ikke gis noen anbefalinger om hvorvidt dette er et medikament som kan benyttes i den medisinske behandling ved nervegass-forgiftninger.

Adenosin (Adenocor[®] og Adenosin Item[®]): Adenosin kan brukes i akutt behandling av paroksysmal supraventrikulær takykardi og tilstander hvor undersøkelser av hjertet er nødvendig.

Det er publisert en rekke arbeider hvor det er forsøkt å kartlegge muligheter for å redusere synapsekonsentrasjonen av acetylkolin. En slik reduksjon av acetylkolinaktivering av muskarine (og nikotine) reseptorer ville være ønskelig for å redusere en kolinerg overstimulering ved organofosfatforgiftning. Adenosin og adenosin analoger som aktiverer adenosinreseptorer i

nervesystemet er studert og inhiberende effekter er funnet på frisetting av acetylcholin, samt en rekke andre neurotransmittorer inkludert glutamat, aspartat, noradrenalin, dopamin og serotonin (Aas og Fonnum, 1986; van Helden og Beuters, 1999; Dunwiddie og Masino, 2001; Joosen et al., 2007). Adenosin har en svært kort halveringstid i kroppen, også etter intravenøs administrasjon. Medikamentet er derfor uegnet for bruk i forbindelse med organofosfatforgiftninger. Klinisk har det derfor over noe tid vært undersøkt om stabile analoger av adenosin kan være egnet for klinisk bruk ved nervegassforgiftninger (van Helden og Beuters, 1999, Beuters et al., 2003b). Adenosin analogen N⁶-cyclopentyladenosin (CPA) har vist å være effektiv i å hindre kolinerge symptomer og død hos rotter som er forgiftet med sarin, soman eller tabun (Beuters et al., 2002). Resultater tyder på at denne effekten av CPA skyldes påvirkning kardiovaskulært og derved en redusert distribusjon av nervegassene til hjernen (Mathot et al., 1994; Beuters et al., 2002; 2003a; Joosen et al 2004). Hovedutfordringen med disse analogene (eks. CPA), som er agonister til adenosin reseptorer, er penetrasjon over blod-hjerne barrieren, hvor medikamentene er vist å ha lav permeabilitet (Brodie et al., 1987; Pardridge et al., 1994). I tillegg er medikamentene vist å være kardiotoxiske (Pellegg og Belardinelli, 1993). Det er derfor ikke belegg for å kunne gi noen anbefalinger om bruk av slike medikamenter.

Magnesiumsulfat (Addex-Magnesium[®]): Magnesiumsulfat brukes ved preeklampsi. Det er ikke mye informasjon publisert om bruk av magnesiumsulfat ved nervegassforgiftning. I arbeider av Shih og medarbeidere beskrives effekten av 360 mg/kg intraperitonealt av magnesiumsulfat på albinorotter som har fått 1.6 LD₅₀ med nervegassen soman (Shih et al., 1997; 1999). Rottene var forbehandlet med oksimet HI-6 for å øke overlevelse ved denne dosen av soman, og dyrene fikk ikke behandling med atropin etter forgiftning. Parametre som ble målt var antikonvulsiv respons etter 5 og 40 minutter. Resultatene viste ingen effekt av magnesiumsulfat. Det kan derfor ikke gis noen anbefalinger om hvorvidt dette er et medikament som kan benyttes i den medisinske behandling ved nervegassforgiftninger.

4.7 Andre mulige medikamenter

Sevofluran (Sevofluran Baxter[®] og Sevorane[®]): Personer som har vært utsatt for organofosfatforgiftninger inkludert forgiftninger med nervegass gjennomgår ulike tilstander av kolinerge kriser med kraftig kolinerge overstimulering. Slike pasienter kan ha behov for behandling med beroligende medikamenter og anestesi. Det er lite kunnskap om hvordan slike medikamenter påvirker personer med denne type forgiftninger – også ut i fra et behandlingssynspunkt ved nervegassforgiftning. I ett arbeide av Grasshoff et al. (2007) er det beskrevet virkninger av GABAerge medikamenter, som sevofluran, på spinale og kortikale skiver i kultur. Slike interaksjoner er av betydning siden kolinerge aktivitet kan påvirke GABAerg neurotransmisjon. Ut i fra resultater fra dette arbeidet er det sannsynlig at kolinerge overstimulering reduserer effektiviteten til GABA reseptorene hos pasienter med organofosfatforgiftninger, og at det vil være nødvendig med relativt høye doser med medikamenter for å kunne gi en adekvat generell anestesi (Grasshoff et al., 2007). Derved blir den anestetiske effekten som formidles i hovedsak via disse reseptorene redusert under en organofosfatforgiftning, og uten muskarine blokkere, som atropin, vil det være vanskelig å

bestemme den korrekte dose med anestesi. Det er tidligere vist at flyktige anestesigasser som halotan, isofluran og enfluran reduserer nevronal aktivitet i kortikale nettverk både ved *in vivo* og *in vitro* forsøk ved å øke GABA_A reseptor mediert synaptisk hemming ved konsentrasjoner som medfører nedsatt aktivitet og hypnose (Antkowiak og Helfrich, 1998; Hentschke et al., 2005). Ytterligere dyreeksperimentelle studier er derfor nødvendige for å kunne gi anbefalinger om klinisk bruk.

Desfluran (Suprane[®]): Det eksisterer ikke informasjon i litteraturen om dyreeksperimentelle forsøk hvor kombinasjoner av desfluran og nervegass er studert.

Klonidin: Klonidin er et sentraltvirkende medikament som aktiverer α_2 -adrenerge reseptorer. Det er vist å hemme frisetting av acetylkolin fra kolinerge nerveterminaler (Buccafusco et al., 1988). Klonidin kan antakelig ha en virkning ved organofosfatforgiftninger generelt og ved nervegassforgiftning spesielt. Klonidin har ikke vist å ha effekter på epileptiform aktivitet når medikamentet gis i doser på 0.5-4.0 mg/kg i.m. til nervegass (soman, 1.6 LD₅₀) forgiftede rotter. Klonidin ble gitt 5 min etter start av anfall (Shih et al., 1997). I disse forsøkene ble klonidin gitt uten samtidig administrasjon av atropin. I rotter er det derimot tidligere vist at klonidin (ED₅₀ i.m. 0.032 mg/kg) sammen med preadministrasjon av atropin, 16 mg/kg i.m.) har en effekt mot utvikling av epileptiform aktivitet i hjernen forårsaket av nervegassen soman (1.6 LD₅₀) (Shih et al., 1991). Dette kan skyldes flere faktorer; både hemmet frisetting av acetylkolin og en reversibel beskyttende hemming av acetylkolinesterase. Det kan derfor antas at klonidin sammen med bruk av atropin kan virke gunstig etter nervegassforgiftning.

5 Oppsummering

Medikamenter som blokkerer kolinerge muskarine reseptorer (f eks atropin og skopolamin) er vist i dyreeksperimentelle forsøk og ved forgiftninger med organofosfater hos mennesker å være effektive medikamenter i å hindre utvikling av epileptiforme anfall. Blokkering av kolinerge nikotin-reseptorer omtales generelt i litteraturen å være av liten betydning ved nervegassforgiftninger i eksperimenter gjennomført på dyr (McDonough og Shih, 1997; Tattersall, 2009). Kolinerge muskarine blokkere må imidlertid gis umiddelbart etter forgiftning ettersom virkningen av disse er avhengig av at de når sentralnervesystemet så snart som mulig etter nervegassforgiftning. Det er generelt antatt at slike medikamenter bør gis slik at maksimal virkning i hjernen oppnås innen 5 minutter etter eksponering. Dette skyldes den raske økningen i konsentrasjonen av acetylkolin i hjernen, siden nervegass diffunderer over blod-hjerne barrieren og hemmer enzymet acetylkolinesterase. Det er videre vist at medikamenter som f eks atropin må administreres samtidig med at andre klassiske antikonvulsive medikamenter benyttes, blant annet for å hindre en reduksjon i lungeventilasjon som et resultat av nervegassenes påvirkning og hemming av respirasjonssenteret i hjernen. Resultater fra den internasjonale forskningen på dyr tyder på at det kun er en mindre forskjell i effektiviteten til ulike anti-kolinergika i å hindre utvikling av sentral nervøst utløste anfall (McDonough et al., 2000). I tillegg til bruk av anti-kolinergika er det helt nødvendig å gi en reaktivator (oksim) av nervegasshemmet acetylkolinesterase.

Det er derfor viktig at både atropin, et oksim og et antikonvulsivt medikament administreres så raskt som mulig etter nervegassforgiftning. Benzodiazepiner (diazepam eller avizafon) som brukes i flere lands forsvar (Aas, 2000a; 2003) har imidlertid et noe bredere tidsspekter for administrasjon, men de må gis intravenøst eller intramuskulært innenfor en tidsramme på 10 minutter etter nervegasseksponering. Benzodiazepiner er generelt sett meget effektive i å redusere soman-induserte anfall, men det er distinkte forskjeller mellom de ulike medikamentene i deres antikonvulsive aktivitet og farmakokinetikk (McDonough et al 1999). Forskjellene i farmakokinetikk skyldes ulike administrasjonsveier. Ved intramuskulær administrasjon tar det lenger tid før enkelte av medikamentene virker enn ved intravenøs injeksjon. Ved et terrorangrep mot sivilbefolkningen med nervegass vil pasientene antakelig i langt større grad bli håndtert av kvalifisert personell som vil injisere motmidler intravenøst og ikke som i en militær feltsituasjon hvor medikamenter injiseres intramuskulært. Dette ble tydelig vist under nervegassangrepene i Tokyo på 1990-tallet (Morita et al., 1995; Okumura et al., 1996). I en slik situasjon vil forskjellene mellom de forskjellige benzodiazepiners farmakokinetikk bety mindre. Etter et terrorangrep med nervegass mot sivile vil ikke nødvendige medikamenter bli gitt tilstrekkelig raskt etter eksponering. Dette gjelder både atropin, oksim og benzodiazepiner. Dagens medisinske behandling er derfor ikke tilstrekkelig effektiv i slike situasjoner. Derfor er det av stor viktighet å komme frem til nye behandlingsprinsipper som kan settes inn noe tid etter eksponering. Det vil normalt kunne ta inntil 30-40 minutter før akuttmedisinsk personell vil kunne sette inn førstehjelp ved et terrorangrep med nervegass. Ved FFI er det derfor et pågående forskningsprosjekt som har som mål å finne frem til medikamenter som vil kunne redusere utvikling av hjerneskader som oppstår i situasjoner hvor ikke akutt medisinsk behandling er gitt eller når slik behandling blir gitt sent, 30-40 minutter etter nervegasseksponering. FFI sammen med det kliniske miljøet ved Oslo universitetssykehus, Ullevål, som har ansvar for den medisinske oppfølgende behandling av nervegassforgiftede pasienter, presenterer i denne rapporten anbefalinger om aktuell oppfølgende bruk av medikamenter etter bruk av de akuttmedisinske legemidlene (atropin, oksim, diazepam).

5.1 Oppfølgende medisinsk behandling av nervegassforgiftede personer

Etter at den akuttmedisinske behandling ved bruk av autoinjektorer med atropin, oksim og diazepam, er administrert, og videre oppfølgende behandling med de samme medikamenter intravenøst gjennomføres i hht gjeldende anbefalinger (Aas og Jacobsen, 2005) bør oppfølgende behandling supplert med andre medikamenter utprøves for eventuelt å bedre den kliniske situasjonen. Det er viktig å presisere at det ikke er gjennomført utprøving på mennesker for å vise en klinisk bedring av tilstanden etter nervegassforgiftning med slike medikamenter, men ut i fra dyreeksperimentelle forsøksstudier referert til ovenfor mener vi at følgende medikamenter kan søkes utprøves under kontroll hvis ikke de andre medikamentelle tiltak bedrer den kliniske tilstanden til pasienten:

Medikament	Salgsnavn	Tilgjengelighet i Norge	Vurdering for bruk ved nervegassforgiftning
Atropin	Atropin	God	Velegnet mot: - Muskarinerge symptomer - Epileptiform aktivitet dersom gitt tidlig
Skopolamin	Skopolamin	Finnes som eget injeksjonspreparat og i kombinasjon med morfin. Vanligvis mindre tilgjengelig i akuttsituasjoner.	Velegnet mot: - Muskarinerge symptomer - Epileptiform aktivitet dersom gitt tidlig (må ikke forveksles med butylskopolamin bromid, Buscopan [®])
Biperiden	Akineton [®]	Injeksjon tilgjengelig, men finnes kun i liten utstrekning på de fleste sykehusavdelinger	Velegnet mot: - Muskarinerge symptomer - Epileptiform aktivitet dersom gitt tidlig
Diazepam	Stesolid [®]	God	Velegnet mot epileptiform aktivitet
Midazolam	Midazolam Dormicum [®]	God	Velegnet mot epileptiform aktivitet
Klonazepam	Rivotril [®]	Tabletter: God. Injeksjon på registreringsfritak	Velegnet mot epileptiform aktivitet (men mulig at relativt høye doser er nødvendig)
Propofol	Diprivan [®]	God	Velegnet til sedering og mot epileptiform aktivitet
Ketamin	Ketalar [®]	God	Velegnet mot: - Epileptiform aktivitet dersom gitt tidlig og sammen med atropin Kan brukes som anestesi til prosedyrer
Klonidin	Catapresan [®]	Injeksjon på registreringsfritak. God tilgjengelighet på intensivavdelinger	Usikker virkning ved nervegassforgiftning

5.2 Konklusjoner

- **Initialbehandlingen med atropin, oksim og diazepam står fast.**
- Hvis man kommer tidlig til, kan sentral antikolinerg dempning av epileptiform aktivitet også forsøkes oppnådd med biperiden eller skopolamin. Butylskopolamin (Buscopan[®]) går ikke over blod-hjernebarrieren.
- Etter akutfasen fortsetter antikolinerg behandling med atropin med tørre lunger som mål. Skopolamin kan brukes.

- Mot epileptiform aktivitet bør man bruke benzodiazepiner, gjerne diazepam, og propofol ved behov for ytterligere hemming og sedering.
- Tradisjonelle antiepileptika som valproat, karbamazepin eller fenytoin har sannsynligvis liten effekt på nervegassindusert epileptiform aktivitet.
- Av NMDA antagonister er det en mulig fordelaktiv effekt av ketamin, men det for få studier til å konkludere på dette punkt. Ved andre indikasjoner for bruk av ketamin på nervegasspasienter (narkoseinnledning etc) er det et godt rasjonale for å kunne bruke medikamentet.
- Ved behov for sedasjon hos intuberte nervegasspasienter vil propofol sammen med et opioid og benzodiazepiner være en god kombinasjon. Ved behov for sedering over lengre tid, vil tradisjonell kombinasjon av midazolam og et opioid (for eksempel fentanyl) være et fornuftig valg. Effekter av slike kombinasjoner er imidlertid ikke kjent ved bruk på nervegassforgiftede personer.

Referanser

Aas, P., Håndteringen av en avtalebryter. UNSCOMs og IAEAs nedrustning av Iraks masseødeleggelsesvåpen. Internasjonal Politikk 1997; 1: 41-60.

Aas, P., Biologiske og kjemiske våpen – Hva er trusselen? Militær Teknikk 1999; 2-3: 46-52.

Aas, P., 2000a, Autoinjektorer mot nervegassforgiftning for Forsvaret fra år 2000 – Anbefalinger fra FFI. FFI/Rapport-2000/00020 (Begrenset)

Aas, P., Biologiske og kjemiske våpen – hvor farlige er de? NRK P2 Akademiet 2002; 137-49.

Aas, P., 2003a, Future considerations for the medical management of nerve agent intoxication, Prehospital and Disaster Medicine, 18, 3. 208-216.

Aas, P., 2003b, The threat of mid-spectrum chemical warfare agents. Prehospital and Disaster Medicine, 18, 4, 306-312.

Aas, P., Fonnum F., 1986, Presynaptic inhibition of acetylcholine release. Acta Physiol. Scand., 127, 335-342.

Aas, P., Jacobsen, D., 2005, Nervegass - Retningslinjer ved terror. Tidsskriftet for Den norske Lægeforening, 6, 125, 23-27.

Aas, P., Veiteberg T., Fonnum F., In vitro effects of soman on bronchial smooth muscle. Biochem. Pharmacol. 1986, 35, 1793-1799.

- Abraham, R.B., Rudick, V., Weinbroum, A.A., 2002, Practical guidelines for acute care of victims of bioterrorism: Conventional injuries and concomitant nerve agent intoxication. *Anesthesiology*, 97, 989-1004.
- Antkowiak, B., Helfrich, F.C., 1998, Effects of small concentrations of volatile anesthetics on action potential firing of neocortical neurons in vitro. *Anesthesiology*, 88, 1592-1605.
- Braitman, D.J., Sparenborg, S., 1989, MK-801 protects against seizures induced by the cholinesterase inhibitor soman. *Brain Res. Bull.*, 23, 145-148.
- Brocks, D.R., 1999, Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2, 2, 39-46.
- Brodie, M.S., Lee, K., Fredholm, B.B., Stahle, L., Dunwiddie, T.V., 1987, Central versus peripheral mediation of response to adenosine receptor agonists: evidence against a central mode of action. *Brain Res.*, 415, 323-330.
- Buccafusco, J.J., Graham, J.H., Aronstam, R.S., 1988, Behavioral effects of toxic doses of soman, an organophosphate cholinesterase inhibitor, in the rat: Protection afforded by clonidine. *Pharm. Biochem. Behav.*, 29, 309-313.
- Bueters, T.J., Groen, B., Danhof, M., IJzerman, A.P., van Helden, H.P., 2002, Therapeutic efficacy of the adenosine A₁ receptor agonist N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) against organophosphate intoxication. *Arch. Toxicol.*, 76, 650-656.
- Bueters, T.J.H., van Helden, H.P.M., Danhoff, M., 2003a, Characterization of the pharmacokinetics, brain distribution, and therapeutic efficacy of the adenosine A₁ receptor partial agonist 2'-deoxy-N⁶-cyclopentyladenosine in sarin-poisoned rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 192, 86-94.
- Bueters, T.J., Joosen, M.J., van Helden, H.P., IJzerman, A.P., Danhof, M., 2003b, Adenosine A₁ receptor agonist N⁶-cyclopentyladenosine affects the inactivation of acetylcholinesterase in blood and brain by sarin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304, 1307-1313.
- Capacio, B.R., Shih, T-M., 1991, Anticonvulsant actions of anticholinergic drugs in soman poisoning. *Epilepsia*, 32, 5, 604-615.
- Capacio, B.R., Byers, C.E., Caro, S.T., McDonough, J.M., 2003, Pharmacokinetics of intramuscularly administered biperiden in guinea-pigs challenged with soman. *Drug and Chemical Toxicol.*, 26, 1, 1-13.

Carpentier, P., Delamanche, I., S., Le Bert, M., Blanchet, G., Bouchaud, C., 1990, Seizure-related opening of the blood-brain barrier induced by soman: possible correlation with the acute neuropathology observed in poisoned rats. *Neurotoxicol.*, 11, 493-508.

Dorandeu, F., Carpentier, F., Baubichon, D., Four, E., Bernabé, D., Burckhart, M.F., Lallement, G., 2005, Efficacy of the ketamine-atropine combination in the delayed treatment of soman-induced status epilepticus. *Brain. Res.*, 1051, 164-175.

Dorandeu, F., Baille, V., Mikler, J., Testylier, G., Lallement, G., Sawyer, T., Carpentier, P., 2007, Protective effects of S(+)-ketamine and atropine against lethality and brain damage during soman-induced status epilepticus in guinea-pigs. *Toxicol.*, 234, 185-193.

Dunviddie, T.V., Masino, S.A., 2001, The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.* 24, 31-55.

Eddleston, M., Buckley, N.A., Checketts H., Senarathna L., Mohamed F., Sheriff M.H.R., Dawson A., 2004, Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning – a systematic comparison of recommended regimens. *Clin. Toxicol.* 42: 865-75.

Evison, D., Hinsley, D., Rice, P., 2002, Chemical weapons, *British Med. J.*, 324, 332-335.

Filbert, M.G., Dochterman, L.W., Smith, C.D., Forster, J.S., Phann, S., Cann, F.J., 1993, Effect of mannitol treatment on soman-induced brain and heart lesions in the rat. *Drug Devel. Res.* 30, 45-53.

Grasshoff, C., Drexler, B., Hentschke, H., Thiermann, H., Antkowiak, B., 2007, Cholinergic modulation of sevoflurane potency in cortical and spinal networks in vitro. *Anesthesiology* 106, 1147-1155.

Harrison, P.K., Sheridan, R.D., Green, A., C., Tattersall, J.E.H., 2005, Effects of anticonvulsants on soman-induced epileptiform activity in the guinea-pig in vitro hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.*, 518, 123-132.

Hassel, B., Iversen, E.G., Gjerstad, L., Taubøll, E., 2001, Up-regulation of hippocampal glutamate transport during chronic treatment with sodium valproate. *J. Neurochem.* 77, 1285-1292.

Haug, K.H., Myhrer, T., Fonnum, F., 2007, The combination of donepezil and procyclidine protects against soman-induced seizures in rats. *Tox. Appl. Pharmacol.*, 220, 2, 156-163.

- Hentschke, H., Schwartz, C., Antkowiak, B., 2005, Neocortex is the major target of sedative concentrations of volatile anaesthetics: Strong depression of firing rates and increase of GABA receptor-mediated inhibition. *Eur. J. Neurosci.*, 21, 93-102.
- Hilmas, C.J., Smart, J.K., Hill, B.A. jr., 2008, History of chemical warfare. *Textbook of Military Medicine: Medical aspects of chemical warfare*, s. 9-76 (Ed: M.K. Lenhart).
- Holstege, C.P., Kirk, M., Sidell, F.R., 1997, Chemical warfare nerve agent poisoning. *Crit. Care Clin.* 13: 923-42.
- Hopmann, G., Wanke, H., 1974, Severe organophosphate poisoning. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 99: 2106-8.
- Jevtovic-Todorovic, V., Meyenburg, A., Olney, J.W., 2003, Anti-parkinsonian agents procyclidine and ethopropazine alleviate thermal hyperalgesia in neuropathic rats. *Neuropharmacol.*, 44, 6, 739-748.
- Joosen, M.J., Beuters, T.J., van Helden, H.P.M., 2004, Cardiovascular effects of the adenosine A1 receptor agonist N⁶-cyclopentyladenosine (CPA) decisive for its therapeutic efficacy in sarin poisoning. *Arch. Toxicol.*, 78, 34-39.
- Joosen, M.J.A., van Helden, H.P.M., 2007, Correlations between acetylcholinesterase inhibition, acetylcholine levels and EEG changes during perfusion with neostigmine and N⁶-cyclopentyladenosine in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 555, 122-128.
- Kassa, J., Fusek, J., 2000, The influence of anticholinergic drug selection on the efficacy of antidotal treatment of soman-poisoned rats. *Toxicology*, 154, (1-3) 67-73.
- Kim, Y.B., Hur, K.H., Lee, Y.S., Han, B.G., Shin, S., 1997, A role of nitric oxide in organophosphate- induced convulsions. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 3, 53-56.
- Kim, Y.B., Cheon, K.C., Hur, G.H., Phi, T.S., Choi, S.J., Hong, D., Kang, J.K., 2002, Effects of combinational prophylactics composed of physostigmine and procyclidine on soman-induced lethality, seizures and brain injuries. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 11, 15-21.
- Kim, W.S., Cho, Y., Kim, J.C., Huang, Z.Z., Park, S.H., Choi, E.K., Shin, S., Nam, S.Y., Kang, J.K., Hwang, S.Y., Kim, Y.B., 2005, Protection by a transdermal patch containing physostigmine and procyclidine of soman poisoning in dogs. *Eur. J. Pharmacol.*, 525, 1-3, 135-142.
- Koplovitz, I., Schulz, S., Shutz, M., Railer, R., Macalalag, R., Schons, M., McDonough, J., 2001, Combination anticonvulsant treatment of soman-induced seizures. *J. Appl. Toxicol.* 21, S53-S55.

Kventsel, I., Berkovitch, M., Reiss, A., Bulkowstein, M., Kozer, E., 2005, Scopolamine treatment for severe extra-pyramidal signs following organophosphate (chlorpyrifos) ingestion. *Clin. Toxicol.*, 43, 877-879.

Lallement, G., Carpentier, P., Collet, A., Baubichon, D., Pernot-Marino, I., Blanchet, G., 1992, Extracellular acetylcholine changes in rat limbic structures during soman-induced seizures. *Neurotoxicol.*, 13, 3, 557-567.

Lallement, G., Delmanche, I.S., Pernot-Marino, I., Baubichon, D., Denoyer, M., Carpentier, P., Blanchet, G., 1993, Neuroprotective activity of glutamate receptor antagonists against soman-induced hippocampal damage: quantification with an $\omega 3$ site ligand. *Brain Res.*, 618, 227-237.

Lallement, G., Pernot-Marino, I., Baubichon, D., Burckhart, M.F., Carpentier, P., Blanchet, G., 1994, Modulation of soman-induced neuropathology with anticonvulsant regiman. *NeuroReport*, 5, 2265-2268.

Lallement, G., Dorandeu, Filliat, P., Carpentier, P., Baille, V., Blanchet, G., 1998, Medical management of organophosphate-induced seizures. *J. Physiol. (Paris)*, 92, 369-373.

Lallement, G., Baubichon, D., Clarencon, D., Galonnier, M., Peoc'h, M., Carpentier, P., 1999, Review of the value of gacyclidine (GK-11) as adjuvant medication to conventional treatments of organophosphate poisoning: Primate experiments mimicking various scenarios of military or terrorist attack by soman. *NeuroToxicol.*, 20, 4, 675-684.

Lallement, G., Renault, F., Baubichon, D., Peoc'h, M., Burckhart, M.-F., Galonnier, M., Clarencon, D., Jourdil, N., 2000, Compared efficacy of diazepam or avizafone to prevent soman-induced electroencephalographic disturbances and neuropathology in primates: relationship to plasmatic benzodiazepine pharmacokinetics. *Arch Toxicol.*, 74, 480-486.

Lipp, J.A., 1974, Effect of small doses of clonazepam upon soman-induced seizure activity and convulsions. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 210, 49-54.

Mathot, R.A., van Schaick, E.A., Langemeijer, M.W., Soudijn, W., Breimer, D.D., IJzerman, A.P., Danhof, M., 1994, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the cardiovascular effects of adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268, 616-624.

McDonough, J.H., Shih, T.-M., 1993, Pharmacological modulation of soman-induced seizures. *Neurosci. Biobehavioural Rev.*, 17, 203-215.

McDonough, J.H., Shih, T.-M., 1995, A study of the N-methyl-D-aspartate antagonistic properties of anticholinergic drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 51, 2/3, 249-253.

McDonough, J.H., Shih, T.-M., 1997, Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neurosci. Biobehavioural Rev.*, 21, 5, 559-579.

McDonough, J.H., McMonagle, J., Copeland, T.L., Zoefel, L.D., Shih, T.-M., 1999, Comparative evaluation of benzodiazepines for control of soman-induced seizures. *Arch. Toxicol.*, 73, 473-478.

McDonough, J.H., Zoefel, L.D., McMonagle, J., Copeland, T.L., Smith, C.D., Shih, T.-M., 2000, Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea-pigs. *Epilepsy Research*, 38, 1-14.

McDonough, J.H., Benjamin, A., McMonagle, J.D., Rowland, T., Shih, T.M., 2004, Effects of fosphenytoin on nerve agent-induced status epilepticus. *Drug Chem. Toxicol.*, 27, 1, 27-39.

McDonough, J.H., Van Shura, K.E., LaMont, J.C., McMonagle, J.D., Shih, T.-M., 2008, Comparison of the intramuscular, intranasal or sublingual routes of midazolam administration for the control of soman-induced seizures. *Basic & Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 104, 27-34.

Morita, H., Yanagisawa, N., Nakajima, T., Shimizu, M., Hirabayashi, H., Okudera, H., Nohara, M., Midorikawa, Y., Mimura, S., 1995, Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet*, 346, 290-293.

Myhrer, T., Skymoen, L.R., Aas, P., 2002, Hippocampal EEG and effects of anticonvulsive agents on soman-induced seizures in rats. *Proceedings of the US Army Medical Defence Bioscience Review Conference*, Baltimore, USA.

Myhrer, T., Skymoen, L. R., Aas, P., 2003, Pharmacological agents, hippocampal EEG, and anticonvulsant effects on soman-induced seizures in rats. *Neurotoxicol.*, 24, 357-367.

Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2004a, Cognitive side effects in rats caused by pharmacological agents used to prevent soman-induced lethality. *Eur. J. Pharmacol.* 483, 271-279.

Myhrer, T., Andersen, J.M., Nguyen, N., Aas, P., 2004b, Protection against soman-induced seizures in rats: A Relationship between doses of prophylactics, soman, and adjuncts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 196, 3, 327-336.

Myhrer, T., Andersen, J.M., Nguyen, N., Aas, P., 2005, Soman-induced convulsions in rats terminated with pharmacological agents after 45 minutes: Neuropathology and cognitive performances. *Neurotoxicol.*, 26, 39-48.

Myhrer, T., Nguyen, N.H.T., Enger, S., Aas, P., 2006a, Anticonvulsant effects of GABA_A modulators microinfused into area tempestas or substantia nigra in rats exposed to soman. *Arch. Toxicol.*, 80, 8, 502-507.

- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2006b, Pharmacological therapies against soman-induced seizures in rats 30 min following onset and anticonvulsant impact. *Eur. J. Pharmacol.*, 548, 83-89.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2006c, Efficacy of immediate and subsequent therapies against soman-induced seizures and lethality in rats. *Basic & Clin. Pharm. Toxicol.*, 98, 184-191.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2007, Anticonvulsant effects of damage to structures involved in seizures induction in rats exposed to soman. *Neurotoxicol.*, 28, 819-828.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2008a, Anticonvulsant efficacy of drugs with cholinergic and/or glutamatergic antagonism microinfused into area tempestas of rats exposed to soman. *Neurochem. Res.*, 33, 348-354.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2008b, Anticonvulsant impact of lesions in the ventrolateral forebrain of rats challenged with soman. *Brain Res.*, 1226, 241-247.
- Myhrer, T., Aas, P., 2009, Dissecting neurochemical mechanisms of nerve agent-induced seizures in search for target areas for medical countermeasures. In: Weissman, B.A. and Raveh, L. (Eds.), *The Neurochemical Consequences of Organophosphate Poisoning in the CNS*. Research Signpost/Transworld Research Network, Kerala.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2009a, Anticonvulsant efficacy of pharmacological agents microinfused into medial septum of rats exposed to soman. *J. Med. CBR Def.*, 7, 1-14.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2009b, Roles of perirhinal and posterior piriform cortices in control and generation of seizures: A microinfusion study in rats exposed to soman. *Neurotoxicol.* (in press).
- Newmark, J., 2007, Nerve agents. *The Neurologist*, 13, 1, 20-32.
- Newmark, J., 2004, Therapy of nerve agent poisoning. *Arch. Neurol.*, 61, 649-652.
- Okumura, T., Takasu, N., Ishimatsu, S., Miyanoki, S., Mitsuhashi, A., Kumada, K., Tanaka, K., Hinohara, S., 1996, Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann. Emerg. Med.*, 28, 129-135.
- Olney, J.W., Price, M.T., Labruyere, J., Salles, K.S., Friederdich, G., Mueller, M., Silverman, E., 1987, Anti-parkinsonian agents are phencyclidine agonists and N-methyl-aspartate antagonists. *Eur. J. Pharmacol.*, 142, 319-320.
- Otomi, S., Takase, M., Kumagai, F., Sarin Poisoning in Japan: A clinical Experience in Japan Self Defence Force (JSDF) Central Hospital. *Int Review of the Armed Forces Medical Services* 1996; Vol. LXIX (suppl 4/5/6): 97-102.

- Pardridge, W.M., Yoshikawa, T., Kang, Y.S., Miller, L.P., 1994, Blood-brain barrier transport and brain metabolism of adenosine and adenosine analogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268, 14-18.
- Pelleg, A., Belardinelli, L., 1993, Cardiac electrophysiology and pharmacology of adenosine: basic and clinical aspects. *Cardiovasc. Res.* 27, 54-61.
- Philippens, I.H.C.H.M., Jongsma, M.J., Vanwersch, R.A.P., 2006, Efficacy of pretreatment against soman intoxication. In: *Medical treatment of intoxications and decontamination of chemical agents in the area of terrorist attack. NATO Security Through Science Series, A: Chemistry and Biology* (Eds: Dishovsky, C., Pivovarov, A., Benschop, H.), 1, 113-121.
- Shih, T. M., 1990, Anticonvulsant effects of diazepam and MK-801 in soman poisoning. *Epilepsy Res.*, 7, 102-116.
- Shih, T.M., Koviak, T.A., Capacio, B.R., 1991, Anticonvulsants for poisoning by the organophosphorus compound soman: Pharmacological mechanisms. *Neurosci. Behavioural Rev.*, 15, 349-362.
- Shih, T.M., McDonough J.H.J., 1997, Neurochemical mechanisms in soman-induced seizures. *J. Appl. Toxicol.*, 17, 4, 255-264.
- Shih, T.M., McDonough, Koplovitz, I., 1997, Evaluation of anticonvulsant drugs for soman-induced seizure activity. *J. Am. Coll. Toxicol.*, 15, 2, S43-S60.
- Shih, T.M., McDonough, J.H.J., Koplovitz, I., 1999, Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. *J. Biomed. Sci.*, 6, 86-96.
- Shih, T.M., McDonough, J.H.J., 2000, Efficacy of biperiden and atropine as anticonvulsant treatment for organophosphorus nerve agent intoxication. *Arch. Toxicol.* 74, 3, 165-172.
- Shih, T.M., Duniho, S.M., McDonough, J.H., 2003, Control of nerve agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 188, 2, 69-80.
- Shih, T.M., Rowland, T.C., McDonough, J.H., 2007, Anticonvulsants for nerve agent-induced seizures: The influence of the therapeutic dose of atropine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 320,1, 154-161.
- Sidell, F.R., 1974, Soman and sarin: Clinical manifestations and treatment of accidental poisoning by organophosphates. *Clin. Toxicol.*, 7, 1, 1-17.
- Sidell, F.R., Newmark, J., McDonough, J.H., 2008, Nerve agents. *Textbook of Military Medicine: Medical aspects of chemical warfare*, s. 155-220 (Ed: M.K. Lenhart).

Tattersall, J., 2009, Seizure activity post organophosphate exposure. *Frontiers in Biosci.*, 14, 3688-3711.

Taysse, L., Calvet, J.-H., Buée, J., Christin, D., Delmanche, S., Breton, P., 2003, Comparative efficacy of diazepam and avizafone against sarin-induced neuropathology and respiratory failure in guinea-pigs: Influence of atropine dose. *Toxicol.*, 188, 197-209.

Upshall, D.G., Gouldstone, S.J., Macey, N., Maidment, M.P., Wast, S.J., Yeadon, M., 1990, Conversion of a peptido-aminobenzophenone pro-drug to diazepam in vitro, enzyme isolation and characterization. *J. Biopharm. Sci.*, 1, 111-126.

Van Helden, H.P.M., Beuters, T.J.H., 1999, Protective activity of adenosine receptor agonists in the treatment of organophosphate poisoning. *Trends in Pharmacol Sci.*, 20, 438-441.

Waters L., Chemical weapons in the Iran/Iraq War, 1990, *Military Review*, 70: 57-63.

Yanagisawa, N., Morita, H., Nakajima, T., 2006, Sarin experiences in Japan: Acute toxicity and long-term effects. *J. Neurol. Sci.* 249, 76-85.

Zajtchuk, R., Bellamy, R.F., 1997, *Textbook of military medicine: medical aspects of chemical and biological warfare*. Washington D.C.: The surgeon general at TTM Publications, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center.

Zimmer, L.A., Ennis, M., El-Etri, M., Shipley, M.T., 1997, Anatomical localization and time course of Fos expression following soman-induced seizures. *J. Comp. Neurol.* 378, 468-481.

Øydvin, O.K., Tansø, R., Aas, P., 2005, Effects of oximes on acetylcholine release in rat hippocampal slices during soman intoxication. *Eur. J. Pharmacol.*, 2005, 516, 227-234.

Forkortelser

AM	- Amygdala
AMPA	- α -Amino-3-hydroxy-5-Metyl-4-isoxazole Propionic Acid
ANNCP II-5	- Anglo- Netherland- Norwegian Cooperation Project on "Biological investigations connected with defence against chemical warfare agents"
AT	- Aera tempestas
CA1	- CA1 - et område i hippokampus i hjernen
CBD	- Chemical, Biological Defence
CBRN	- Chemical, Biological, Radiological, Nuclear
CNS	- Sentralnervesystemet (hjernen)
CPA	- N ⁶ -Cyclopentyladenosin
DFP	- Diisopropylfluorofosfat

Dstl	- Defence science and technology laboratory, Storbritannia
EC	- Entorhinal cortex
EEG	- Elektro Enkefalografi
FFI	- Forsvarets forskningsinstitutt
FN	- Forenede Nasjoner
GA	- Tabun
GABA	- γ -amino smørsyre
GB	- Sarin
GD	- Soman
GF	- Cyclosarin
HCR	- Hippokampusregionen
HFM	- Human Factors and Medicine
HI-6	- 4-aminocarbonyl-pyridino-methoxy-methyl-2-hydroxyimino-methyl-pyridinium-diklorid
LD ₅₀	- Letal Dose hvor 50% av en gruppe dyr/mennesker omkommer
M	- Muskarin reseptor
MS	- Mediale septum
N	- Nikotin reseptor
NA	- Nucleus Accumbens
NATO	- North Atlantic Treaty Organisation
NBC	- Nuclear, Biological, Chemical
NBM	- Nucleus Basalis Magnocellularis
NBQX	- 2, 3-dihydro-6-Nitro-7-sulphamoyl-Benzo(f)Quino Xaline
NMDA	- N-Metyl-D-Aspartat
OPCW	- Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (Den Haag, Nederland)
2-PAM	- Pralidoxim methiodide salt
PC	- Piriform Cortex
pO ₂	- Partialtrykket til oksygen
PRC	- Perirhinal Cortex
P2S	- Pralidoxim metansulfonat salt
RTO	- Research and Technology Organisation (NATO)
SN	- Substantia Nigra
TCP	- Thietylcylohexylpiperidine
TG-004	- NATO Task Group on "Prophylaxis and therapy against chemical agents"
UNSCOM	- United Nations Special Commission (Irak)
VR	- Russisk VX
VX	- En ikke-flyktig nervegass