

FFI RAPPORT

AKTUELLE MOTMIDLER MOT HJERNESKADER VED NERVEGASSEKSPONERING

AAS Pål, MYHRER Trond

FFI/RAPPORT-2003/01278

FFIBM/812/137

Godkjent
Kjeller 12. desember 2003

Bjørn Arne Johnsen
Forskningsjef

**AKTUELLE MOTMIDLER MOT HJERNESKADER
VED NERVEGASSEKSPONERING**

AAS Pål, MYHRER Trond

FFI/RAPPORT-2003/01278

FORSVARETS FORSKNING SINSTITUTT
Norwegian Defence Research Establishment
Postboks 25, 2027 Kjeller, Norge

FORSVARETS FORSKNING SINSTITUTT (FFI)
Norwegian Defence Research Establishment

UNCLASSIFIED

P O BOX 25
 NO-2027 KJELLER, NORWAY
REPORT DOCUMENTATION PAGE

SECURITY CLASSIFICATION OF THIS PAGE
 (when data entered)

1) PUBL/REPORT NUMBER FFI/RAPPORT-2003/01278 1a) PROJECT REFERENCE FFIBM/812/137	2) SECURITY CLASSIFICATION UNCLASSIFIED 2a) DECLASSIFICATION/DOWNGRADING SCHEDULE -	3) NUMBER OF PAGES 31		
4) TITLE AKTUELLE MOTMIDLER MOT HJERNESKADER VED NERVEGASSEKSPONERING Medical management of nerveagent-induced seizures				
5) NAMES OF AUTHOR(S) IN FULL (surname first) AAS Pål, MYHRER Trond				
6) DISTRIBUTION STATEMENT Approved for public release. Distribution unlimited. (Offentlig tilgjengelig)				
7) INDEXING TERMS IN ENGLISH: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> a) <u>Nerveagents</u> b) <u>Seizures</u> c) <u>Medical treatment</u> d) <u>Anticonvulsants</u> e) <u>Survival</u> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IN NORWEGIAN: a) <u>Nervegasser</u> b) <u>Hjerneskode</u> c) <u>Medisinsk behandling</u> d) <u>Antikonvulsiva</u> e) <u>Overlevelse</u> </td> </tr> </table>			a) <u>Nerveagents</u> b) <u>Seizures</u> c) <u>Medical treatment</u> d) <u>Anticonvulsants</u> e) <u>Survival</u>	IN NORWEGIAN: a) <u>Nervegasser</u> b) <u>Hjerneskode</u> c) <u>Medisinsk behandling</u> d) <u>Antikonvulsiva</u> e) <u>Overlevelse</u>
a) <u>Nerveagents</u> b) <u>Seizures</u> c) <u>Medical treatment</u> d) <u>Anticonvulsants</u> e) <u>Survival</u>	IN NORWEGIAN: a) <u>Nervegasser</u> b) <u>Hjerneskode</u> c) <u>Medisinsk behandling</u> d) <u>Antikonvulsiva</u> e) <u>Overlevelse</u>			
THESAURUS REFERENCE:				
8) ABSTRACT <p>The potential for exposure to chemical warfare nerve agents exists on the battlefield and as a terrorist threat to civilians. Nerve agents are irreversible inhibitors of the acetylcholinesterase enzyme and there-by induce hyperactivity of the cholinergic systems in the brain and in the periphery. Exposure causes a progression of toxic signs, including hypersecretions, fasciculations, tremor, convulsions, respiratory distress and death. A combined regimen consisting of prophylaxis and medical therapy is considered the most effective medical countermeasure for management of nerve agent poisoning of military personnel. In case of terrorist use of nerve agents against civilians, only post-exposure treatment is feasible. The use of prophylaxis and medical treatment or only medical treatment after exposure does not prevent the development of nerve agent-induced brain seizures. Prolonged epileptic seizures in a nerve agent casualty will produce profound, irreversible, brain damage that in turn will result in long-term deficits in cognitive function and behaviour. It is considered important to co-administer a GABAergic agonist, such as diazepam, with the currently used regime of carbamate prophylaxis and follow-up medical treatment with atropine and oxime. Experimental studies in NATO have shown that diazepam does not provide total protection against nerve agent induced brain injuries. An active research is, therefore, necessary to find better and more effective drugs. Several drugs have been studied and some drugs have shown to provide a better anticonvulsant effects than others. Future research will probably identify drugs that will be more efficient in protecting humans from injuries following exposure to nerve agents than the present ones in use.</p>				
9) DATE 12. December 2003	AUTHORIZED BY This page only Bjørn Arne Johnsen	POSITION Director of Research		

UNCLASSIFIED

SECURITY CLASSIFICATION OF THIS PAGE
 (when data entered)

INNHOOLD

	Side	
1	INNLEDNING	7
2	BAKGRUNN	7
3	SCENARIER	8
4	MEDIKAMENTELLE MOTMIDLER I BRUK VED NERVEGASSFORGIFTNING I ÅR 2002	8
4.1	Profylakse mot nervegass	9
4.2	Medisinsk behandling av nervegassforgiftning	10
4.2.1	Atropin og oksim	10
4.2.2	Benzodiazepiner	10
4.2.3	Anbefalte nye motmidler i autoinjektorer	11
5	SKADEUTVIKLING I SENTRALNERVESYSTEMET VED NERVEGASSFORGIFTNING	12
5.1	Mekanismer for nevropatologi	12
5.2	Utbredelsen av nevropatologi	12
5.3	Aktuelle målseter i sentralnervesystemet ved bruk av motmidler mot nervegasser	13
6	AKTUELLE NYE MOTMIDLER	15
6.1	Profylakse (etter 2010)	15
6.2	Medisinsk behandling av nervegassforgiftning	16
6.2.1	Antikolinerge medikamenter	16
6.2.2	Anti glutamaterge medikamenter	18
6.2.3	GABA-erge medikamenter	20
6.2.4	Natrium-kanal virkende medikamenter	24
6.2.5	Andre potensielle nye medikamenter	24
7	KONKLUSJONER	25
	Litteratur	27

AKTUELLE MOTMIDLER MOT HJERNESKADER VED NERVEGASS- EKSPONERING

1 INNLEDNING

Denne rapporten gir en oversikt over aktuelle motmidler mot hjerneskader ved nervegasseksponering. Rapporten omhandler aktuelle medikamenter som både er i bruk klinisk ved ulike patologiske tilstander og nye aktuelle motmidler som er i bruk i klinisk utprøving mot forskjellige sykdommer. Rapporten omtaler dessuten aktuelle motmidler mot nervegasser, som er i bruk i eksperimentelle studier på forsøksdyr.

Rapporten er utarbeidet under FFI-prosjekt 812-BM/137: Biologiske mekanismer ved nervegassinduserte hjerneskader.

Rapporten gir anbefalinger om bruk av motmidler mot hjerneskader ved eksponering til nervegasser. Bruk av medikamenter for å hindre eller redusere utvikling av hjerneskader kommer *i tillegg* til bruk av profylakse og dagens standard autoinjektor som inneholder atropin og toksogonin. Rapporten er utarbeidet på bakgrunn av det forskningsarbeidet som gjøres ved FFI og den informasjon som er kommet frem i det NATO samarbeidet som er etablert på dette feltet. Dette samarbeidet omfatter både NATO/RTO/HFM/TG-004 og det trilaterale samarbeidet mellom Nederland, Storbritannia og Norge innenfor rammen av ANNCP II-5.

2 BAKGRUNN

Eksposering til nervegasser fører til hemming av acetylkolinesterase og derved en sekundær økt kolinerge 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. Dette er sammen med miose, pusteproblemer, økt spyttutskillelse, urinavgang og mage/tarm symptomer 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 epileptikus og derved bidrar til etablering av hjerneskader, i tillegg til de skader som også er vist å oppstå i myokard som et resultat av eksponering for slike høytoksiske forbindelser. Derfor er effektiv håndtering av nervegass-induserte anfall kritisk for både en effektiv skadehåndtering og for reduksjon av skader i hjernen og andre organer for å unngå senskader etter eksponering for nervegasser.

3 SCENARIER

Det er i hovedsak tre ulike scenarier hvor personer, sivile og militære, kan bli utsatt for eksponering for nervegass:

- Militære angrep med nervegass hvor profylaksemedikamenter (vernetabletter mot nervegass) er tatt i bruk *før* eksponering og hvor autoinjektorer er administrert *etter* eksponering. En slik situasjon hvor beredskapen er adekvat er typisk for militært personell hvor tilstrekkelig beredskap er implementert
- Militære angrep med nervegass hvor profylaksemedikamenter *ikke* er tatt i bruk før eksponering, men hvor autoinjektorer er administrert etter eksponering
- Terrorangrep mot sivile. Her vil ikke nervegassprofylakse være administrert og motmidler (atropin, oksim og benzodiazepin) vil av naturlige grunner bli gitt noe tid etter eksponering. Tiden fra eksponering til medisinerings vil kunne variere, men vil antakelig overstige 30 minutter

4 MEDIKAMENTELLE MOTMIDLER I BRUK VED NERVEGASSFORGIFTNING I ÅR 2002

Tidlig på 1970-tallet innførte Forsvaret bruk av autoinjektorer som inneholder atropin og toxogonin (obidoxim) (Figur 4.1 A). Norge var det første land i NATO som innførte autoinjektor for bruk mot nervegassforgiftning. 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 blant soldater i felt ved eksponering for nervegass. Målsettingen var å innføre effektive motmidler mot tabun og sarin,

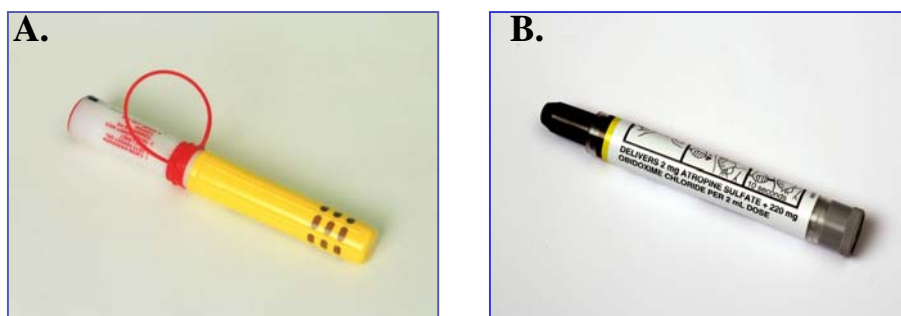


Figure 4.1 Autoinjektorer brukt i Forsvaret. A: Injektor anskaffet på 1990-tallet, inneholder 2 mg atropin og 150 mg toxogonin i løsning. B: Injektor anskaffet i 2003, inneholder 2 mg atropin og 220 mg toxogonin i løsning

som den gang var ansett å utgjøre en viktig trussel mot Forsvaret. En ny type atropin/toxogonin autoinjektor ble anskaffet i 2003 (Figur 4.1 B). På bakgrunn av den endrede trusselsituasjon innførte Forsvaret i 1989 vernetabletter mot nervegassforgiftning (pyridostigmin bromid) etter

anbefaling fra FFI. 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 kjemivåpenforhandlingene i Genève. Disse kjemiske våpen er nå lagret i Russland og vil bli destruert i løpet av 10-15 år.

Ut over dette er ikke norske soldater normalt utstyrt med andre motmidler mot nervegassforgiftning. FFI har tidligere anbefalt at diazepam (valium) bør brukes umiddelbart etter eksponering for nervegass, men det har i Forsvaret vært usikkerhet omkring en effektiv bruk og administrasjonsmåte av dette medikamentet. Forsvarets Sanitet er imidlertid utstyrt med diazepam for intravenøs og intramuskulær injeksjon og diazepam i tablettform. I 2003 anskaffet Forsvarets Sanitet et antall separate autoinjektorer som inneholder 10 mg diazepam (Figur 4.2).



Figure 4.2 Diazepam-autoinjektor i bruk i Forsvaret fra 2003 (inneholder 10 mg diazepam)

Disse autoinjektorene er beregnet for bruk av bl a norske innsatsstyrker som kan bli utsatt for nervegass ved internasjonale operasjoner og skal brukes ved alvorlige forgiftninger.

4.1 Profylakse mot nervegass

Forsvaret innførte i 1989 vernetabletter mot nervegassforgiftning (Figur 4.3). Dette er tabletter som inneholder pyridostigmin bromid og som skal tas på ordre *før* et angrep med nervegasser. Dette ble innført primært for 1) å gi soldater en mulighet for å overleve en dødelig dose (LD_{100}) med nervegassen soman, 2) å forlenge soldatenes overlevelsestid slik at medisinsk behandling kan bli gitt, 3) å redusere den nedsatte stridsevnen som oppstår etter eksponering til nervegass og 4) å overleve flere dødlige doser nervegass forutsatt at adekvat medisinsk behandling blir gitt etter eksponering.



Figure 4.3 Vernetabletter mot nervegass (inneholder 21 tabletter á 30 mg pyridostigmin bromid). Pakken med tabletter er beregnet for en ukes forbruk.

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.

Under Golf-konflikten i 1991 ble det klart at bruk av vernetabletter medførte en noe høyere frekvens av uønskede bi-virkninger enn det som var antatt ut i fra de studier som var gjennomført i NATO før innføring av disse vernetablettene mot nervegass. Bi-virkninger som gastrointestinale symptomer og øket vannlatingsfrekvens var blant de symptomer som oftest ble rapportert. Årsaken til en del av disse bi-virkningene skyldes antagelig bl a variasjon i kroppsvekt, ulik metabolisme, kjønnsforskjeller og at inntaket av vann var spesielt høyt under de rådende temperaturforhold i Saudi-Arabia.

4.2 Medisinsk behandling av nervegassforgiftning

4.2.1 Atropin og oksim

De autoinjektorer Forsvaret i dag benytter og som ble produsert tidlig på 1990-tallet inneholder atropin (2 mg) og toxogonin (150 mg). Nye autoinjektorer, som ble anskaffet i 2003, inneholder 220 mg toxogonin i tillegg til 2 mg atropin. 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.

4.2.2 Benzodiazepiner

Det er kun Sanitetet og normalt ikke den enkelte soldat som er utstyrt med benzodiazepiner, som diazepam, for behandling av nervegass-forgiftning i Norge. 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, slik at disse anfallene ikke spres i det nevronale nettverket av nerveceller i CNS til globale anfall med ledsagende konvulsjoner. Molekylært fører bruk av diazepam til økning av Cl⁻-ion transporten over γ -amino smørsyre (GABA) reseptorene i CNS. 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.

4.2.3 Anbefalte nye motmidler i autoinjektorer

FFI oversendte en anbefaling til Forsvarets Sanitet for innkjøp av nye autoinjektorer ved årskiftet 2000/2001 (FFI-Rapport 2000/00020). Denne rapporten konkluderte med følgende: *”FFI vil på bakgrunn av det som er beskrevet i denne rapporten om de vitenskapelige undersøkelser som er gjort anbefale at Forsvaret anskaffer autoinjektorer som inneholder virkestoffene atropin og avizafon og at hver soldat utstyres med tre autoinjektorer. I tillegg må autoinjektoren inneholde et oksim. Valget mellom oksimene toxogonin og HI-6 vurderes å være av noe mindre betydning når injektorene inneholder atropin og avizafon, men valget vil være avhengig av den trussel som Forsvaret er konfrontert med i en gitt situasjon. Trusselen fra nervegasser er i dag ikke vel definert. Som tidligere beskrevet vil FFI anbefale bruk av toxogonin hvis trusselen kun utgjøres av nervegassen tabun. Derimot vil FFI anbefale at HI-6 anskaffes hvis trusselen kun utgjøres av nervegassen soman. FFI støtter synspunkter som er kommet til uttrykk og som er gitt FFI i samtaler med representanter fra det Nederlandske forsvarsdepartement at Forsvaret bør anskaffe nye autoinjektorer med det nye oksimet HI-6, og at Forsvaret beholder de gamle autoinjektorene med toxogonin hvor holdbarheten fortsatt er gyldig.*

Uansett valg av oksim så vurderer FFI det som viktig at det i en totalforsvars-sammenheng er tilstrekkelig lagre av de nødvendige motmidler mot nervegasser (bl a atropin og diazepam) i landets sykehus, inkludert oksimene toxogonin og HI-6.

Ved eventuell anskaffelse av HI-6 er det viktig å vurdere valg av salt av oksimet, slik at autoinjektorene kan benyttes ved omgivelsestemperaturer som er typiske for Norge. Klorid-saltet vurderes ikke å være egnet for bruk pga saltets lave løslighet, da dette kan forhindre injeksjon av atropin og avizafon ved å tette injeksjonsnålen.”

Konklusjonen i den anbefalingen FFI oversendte Sanitetet er fortsatt det instituttet vil anbefale mhp anskaffelse av medisinske motmidler ved nervegassforgiftning.

5 SKADEUTVIKLING I SENTRALNERVESYSTEMET VED NERVEGASSFORGIFTNING

5.1 Mekanismer for nevropatologi

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 eksistotoksisk 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 pO_2 nivåer 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. En annen faktor som kan bidra til utviklingen av nevropatologi er hjerneødem. Svelling av astrocytter og hjerneventrikler oppstår etter nervegass-induserte kramper. 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 status epilepticus 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 kramper) ligger til grunn for eksistotoksisk fremkalte nerveskader som følge av nervegassforgiftning.

5.2 Utbredelsen av nevropatologi

De første tegn på celleskade ved nervegassforgiftning synes å begynne i piriform cortex (Figur 5.1). Kolinerg overaktivitet i projeksjoner fra diagonalbåndkjernen til piriform cortex utløser tiltagende økning i aktiviteten i glutamatreseptorene i denne strukturen. De glutamaterge projeksjoner fra piriform cortex til hippocampus later til å utgjøre det neste ledd i hjernens overaktivering. Det videre mønster for nevronal overaktivitet er ikke klarlagt, men piriform cortex og amygdala antas å gi opphavet til den spredningen av aktivitet 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 cortex og perirhinale cortex. 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.

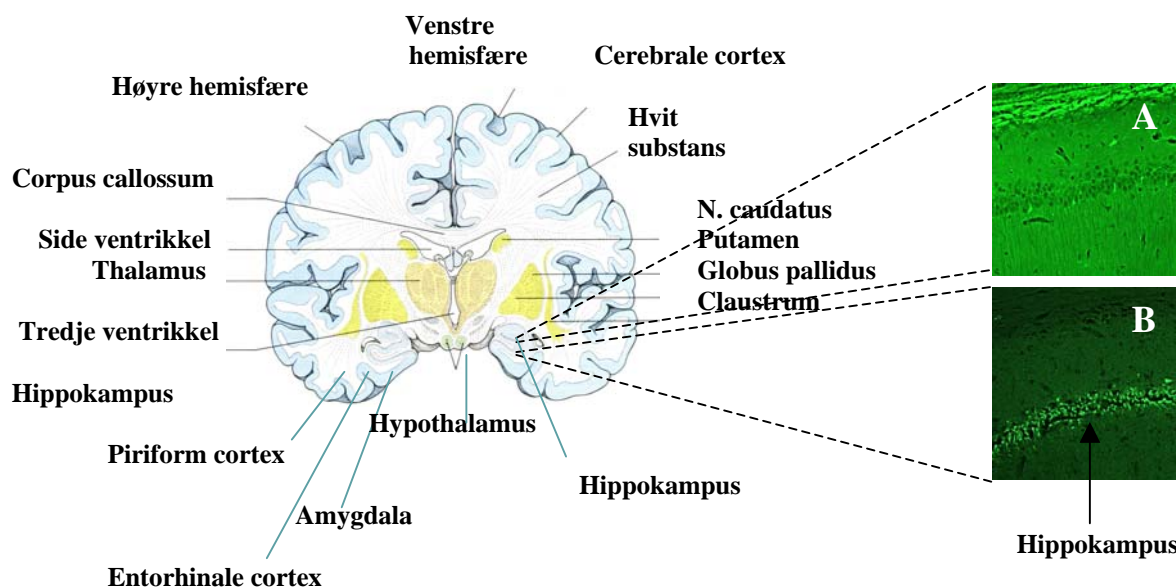


Figure 5.1 Frontal seksjon av hjernen som viser ulike hjernestrukturer. I figur A er det vist et snitt fra hippocampusområdet i hjernen fra en rotte som ikke er eksponert for nervegass og i B snitt fra en rotte som er eksponert for 1 LD₅₀-dose nervegass (soman) (dødlig dose for 50% av de eksponerte dyr). I hjernesnitt fra nervegasseksponerte dyr (B) er det degenererende cellelegemer som fremkommer som et fluorecerende bånd (Forsøk ved FFI, Myhrer et al., 2003a) (ikke alle områder nevnt i tekst er vist i figuren).

5.3 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 (Figur 5.2). Den første fasen på ca 5 min er dominert av kolinerg overaktivitet (acetylcholin). Deretter følger en overgangsfase med sterk kolinerg og glutamaterg (eksitatorisk aminosyre) aktivitet og forholdsvis lav GABAerg (inhibitorisk aminosyre) aktivitet. Den tredje fasen inntreffer etter ca 40 min og preges av glutamaterg hyperaktivitet. Kolinerge antagonist som virker på muskarin-reseptoren, kan terminere kramper dersom de blir gitt innen 5 min etter krampestart. Muskarin-reseptoren er derfor et meget aktuelt målsete for motmidler. Av en rekke medikamenter som er utprøvet viser scopolamin seg å være den mest effektive antagonist, mens atropin er den minst effektive.

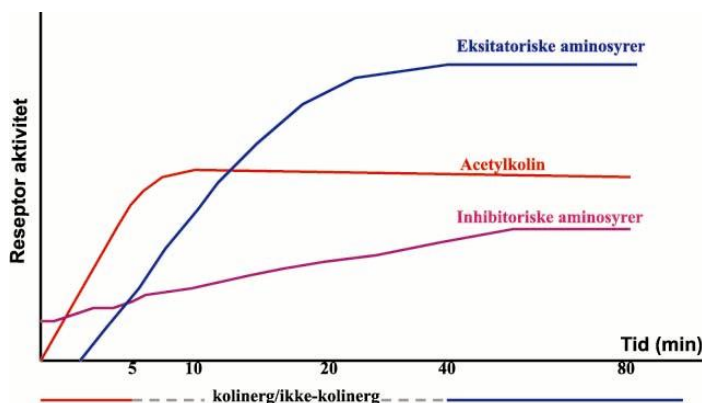


Figure 5.2 Nervegass-induserte konvulsjoner og hjerneskader - En neurofarmakologisk modell

Det er spesielt M_1 undertypen av muskarin-reseptoren som er følsom for effektive antagonist 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 reversibl karbamat kolinesterasehemmer, pyridostigmin eller fysostigmin, gradvis frisetter karbamat-hemmet kolinesterase.

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 neurotransmittoren glutamat. Gjentatt nevronal depolarisering under krampeaktivitet fører til økt kalsium innstrømming 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 fensyklidinsetet på NMDA-reseptoren kan både forebygge og 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 antagonist NBQX har imidlertid liten effekt gitt profylaktisk 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. Disse midlene egner seg dårlig i profylakse på grunn av en "sløvende" effekt på hjernen. I medisinsk behandling må GABAerge antikonvulsiva brukes med forsiktighet, fordi de kan gi hemmende virkning på respirasjonen, som allerede er svekket ved nervegassforgiftning.

6 AKTUELLE NYE MOTMIDLER

6.1 Profylakse (etter 2010)

Profylakse (vernetabletter mot nervegass) benyttes i dag av de fleste NATO-land samt Sverige og Finland og en del andre land. Medikamentet pyridostigmin bromid benyttes på bakgrunn av at dette binder acetylkolinesterase reversibelt og derved beskytter enzymet mot nervegass. De fleste lands forsvar benytter en standard dosering på 30 mg hver 8 time. Foruten pyridostigmin benytter Tsjekkia, i motsetning til andre lands forsvar, to parasympatolytika; benactyzin (80 mg) og trihexyphenidyl (6 mg). I Sverige har diazepam (5 mg/døgn) vært benyttet i tillegg til pyridostigmin profylaktisk inntil for kort tid siden. Nå benytter Sverige kun pyridostigmin.

Pyridostigmin bromid passerer ikke blod-hjerne barrieren og beskytter derfor ikke sentralnervesystemet i vesentlig grad, men kun det perifere nervesystem. Likevel vil pyridostigmin fortsatt være det profylaksemedikamentet som blir benyttet i de fleste NATO-land i de nærmeste årene, siden andre alternativer så langt er vurdert å ha for store negative bivirkninger. I Storbritannia er det gjennomført en rekke studier for å skifte ut pyridostigmin bromid med fysostigmin og skopolamin. Fysostigmin har svært lik virkning som pyridostigmin, men passerer over blod-hjerne barrieren og beskytter acetylkolinesterase enzymet i hjernen mot nervegasser. Foruten fysostigmin vil Storbritannia inkorporere skopolamin i profylakse-regimet. Dette gjøres fordi skopolamin-profylakse gir en gunstig beskyttende virkning mot nervegass i hjernen ved å hemme den fysiologiske virkningen av overskuddet av acetylkolin via muskarine kolinerge reseptorer som oppstår ved nervegassforgiftning. Dstl, Storbritannia har derfor anbefalt overfor Forsvarsdepartementet i London å erstatte dagens pyridostigmin profylakse med en kombinasjonsprofylakse som inneholder både fysostigmin og skopolamin, fordi denne i følge Dstl skal beskytte hjernen i langt større grad enn den profylakse som benyttes i dag.

FFI er foreløpig avventende til hvorvidt Norge bør skifte ut den eksisterende profylakse, før de endelige resultatene av de britiske og andres undersøkelser foreligger. FFI er dog av den oppfatning at det er nødvendig å anskaffe nye og mer effektive profylaksemedikamener, siden det eksisterende medikamentet kun i liten grad beskytter hjernen. Likevel er den foreløpige vurdering at det er viktig å ikke administrere medikamenter som kan virke uheldig inn på bl a soldatenes kognitive funksjoner, slik for høye doser med skopolamin har vist å gjøre i dyreeksperimentelle forsøk ved bl a FFI (Myhrer et al., 2003b). Derfor arbeider FFI med å klarlegge dette (Myhrer et al., 2003c), slik at Norge gjennom forskningssamarbeidet i NATO kan bistå i arbeidet med å komme frem til mer effektive profylaktika mot nervegasser. Foruten de klassiske medikamentene fysostigmin og skopolamin kan det være viktig å få studert medikamenter som er i klinisk bruk mot andre patologiske tilstander, som f eks kolinesterasehemmere brukt ved Alzheimers sykdom og medikamenter mot parkinsonisme (Aas, 2003).

6.2 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).

For å hindre utvikling av hjerneskader er det av stor betydning at de 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 ca 5-10 minutter etter forgiftning (Dstl, personlig informasjon; Lallement, 1998; McDonough et al., 1999). Anti-kolinerge medikamenter virker best når de administreres kort tid (5 min) etter eksponering til nervegass og vil ikke kunne erstatte administrasjon av diazepam-lignende stoffer. Det er videre vist at medisinsk behandling med kolinerge hemmere ikke vil forhindre utvikling av nevropatologiske tilstander etter forgiftning i tilstrekkelig grad. Det er derfor nødvendig å komme 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).

I den internasjonale forskning innenfor NATO for å komme frem til mer effektive motmidler mot utvikling av hjerneskader etter nervegassforgiftning er bl a følgende medikamenter studert og vurdert i ulike forsøksdyr:

6.2.1 Antikolinerge medikamenter

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.

Aprophen: Aprophen er et medikament som har potente anti-kolinerge effekter inkludert både anti-muskarine og ikke-kompetitive anti-nikotine effekter. Disse egenskapene gjør aprophen til et aktuelt medikament for behandling av organofosfatforgiftninger inkludert nervegassforgiftning. Enkelte av analogene av aprophen har også anti-kolinesterase effekter som gjør medikamentene attraktive siden de har flere egenskaper som er gunstige ved bruk som profylakse ved nervegass-forgiftning. Aprophen har vist å være omlag like effektiv som atropin hvis administrert innen kort tid (5 min) etter forgiftning, men noe mer effektiv enn atropin når administrasjon skjer noe tid etter nervegasseksponering (McDonough et al., 2000). Det er imidlertid ikke gjort tilstrekkelige antall studier av effektiviteten til dette medikamentet og andre analoger av dette ved nervegassforgiftning.

Atropin: Det er standard terapi i alle NATO-land å injisere atropin raskt etter intoksikasjon vha

en eller flere autoinjektorer. Atropin administreres vanligvis sammen med et oksim fra den samme autoinjektor og forligger her i den samme løsning i injektoren. Medikamenter som atropin anses å være helt nødvendige for å blokkere effekten av et overskudd av acetylkolin som oppstår i alle kolinerge synapser som et resultat av hemming av acetylkolinesterase. Atropin blokkerer muskarine reseptorer, som finnes i glatt muskulatur, kjertler, hjertet, mage/tarm, urinveiene, øyet og i sentralnervesystemet. Atropin går kun i begrenset grad over blod/hjernebarriæren og virker derfor kun i beskjeden grad i hjernen. Atropin virker ikke i skjelett-muskulatur (eks diafragma og interkostalmuskulatur), hvor det er kolinerge nikotine reseptorer. Som ved bruk av andre kolinerge muskarine antagonist må disse administreres så raskt som mulig etter nervegassforgiftning. Dette er årsaken til at soldatene er utstyrt med autoinjektorer som inneholder atropin.

Benactyzin: Benactyzin er et medikament som virker både ved å blokkere kolinerge muskarine reseptorer og glutamaterge NMDA reseptorer. Benactyzin virker på muskarine reseptorer i hjernen og blokkerer disse mer effektivt enn atropin (Kassa og Fusek, 2000). Benactyzin er om lag like effektivt som procyclidin i å forhindre NMDA induert dødlighet i mus (McDonough og Shih, 1995). Medikamentet har også den fordel, som flere andre medikamenter med kombinert virkning, at de har en effektivitet selv ved bruk noe tid etter forgiftning med nervegass (McDonough and Shih, 1993; Raveh et al., 2003). Benactyzin har i motsetning til procyclidin en negativ bivirkning i form av ”englestøv-effekt” pga blokkering av MK-801 (PCP) setet i NMDA-reseptoren (upubliserte amerikanske militære forskningsdata – personlig kommunikasjon).

Benztropin: Benztropin er et medikament som virker antikolinergt ved å blokkere muskarine reseptorer (McDonough og Shih, 1995). Benztropin benyttes sammen med trihexyphenidyl i behandlingen av parkinson-pasienter siden medikamentene passerer over blod-hjerne barriæren. Medikamentet er vist å være noe mindre effektivt enn biperiden og scopolamin ved nervegassforgiftning (Anderson et al., 1994).

Biperiden: Dette medikamentet har blokkerende effekt på både kolinerge reseptorer for acetylkolin og på glutamaterge NMDA-reseptorer. Biperiden går over blod-hjernebarriæren 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). Anti-kolinerge medikamenter med en sterk sentralnervøs anti-muskarin virkning, slik som biperiden, trihexyphenidyl og skopolamin bør inkluderes i den vurdering som i fremtiden må utføres for å komme frem til et mer effektivt antikolinergt medikament som et alternativ til atropin i en ny fremtidig autoinjektor. Det er ikke tilstrekkelig med dokumentasjon på hvorvidt disse medikamenter bør erstatte atropin som medisinsk behandling ved nervegassforgiftning, men fremtidig forskning vil kunne stadfeste dette.

QNB: QNB (quinuklidinylbenzilat) er et mer potent anti-muskarint medikament enn både atropin og skopolamin. QNB induserer endringer i sentralnervesystemet som bl a resulterer i mentale endringer som gir seg uttrykk i ulike typer fantasier. Dette fenomenet oppstår allerede

ved svært lave doser, men samtidig uten å gi andre skader (høy sikkerhetsmargin). Dette er en av årsakene til at det er få studier utført med QNB mot nervegassforgiftning.

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 kun i begrenset grad i kliniske doser, mens skopolamin har klare effekter også i hjernen i lave terapeutiske doser. Bakgrunnen for denne forskjellen mellom atropin og skopolamin er antakelig deres forskjellige evne til å penetrere blod-hjerne barrieren. 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. Medikamentet er et alternativ til atropin.

Trihexyphenidyl: Trihexyphenidyl er et medikament som blokkerer både muskarine og glutamaterge NMDA-reseptorer (McDonough og Shih, 1993). Medikamentet benyttes i behandlingen av parkinson-pasienter siden medikamentet passerer over blod-hjerne barrieren. Medikamentet er studert i begrenset grad ved nervegass-forgiftning, men det inngår i nervegassprofylakse-regimet PANPAL i det tsjekkiske forsvaret sammen med pyridostigmin og benactycin (Kassa og Fusek, 1997) (se kapittel om benactyzin). Det er publisert resultater som viser at dette medikamentet kan benyttes noe tid (40 min) etter nervegassforgiftning og likevel reduserer de sentralnervøst utløste anfall, men trihexyphenidyl er mest effektivt ved bruk umiddelbart etter forgiftning (McDonough og Shih, 1993; Shih et al., 2003).

Caramiphen: Caramiphen virker antagonistisk på både kolinerge muskarine og eksitatoriske glutamaterge reseptorer og er derfor et mulig alternativt medikament som motmiddel mot skader i hjernen etter nervegassforgiftning (Shih et al, 1991; Raveh et al, 2002; 2003). Det er vist at caramiphen hemmer sentralnervøst utløste anfall etter somanforgiftning, hvis caramiphen blir administrert til nervegassforgiftede dyr samtidig som symptomene på forgiftning oppstår (Raveh et al., 2003). Hvorvidt caramiphen virker ved administrasjon noe tid etter initieringen av slike symptomer er ikke kjent.

6.2.2 Anti glutamaterge medikamenter

Flere amerikanske og franske 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). 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 hjernesker. 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., 2003a). En rekke av de medikamentene som har vært utprøvd i andre kliniske situasjoner har alvorlige bi-effekter. Resultatene har bl a gitt seg uttrykk i f eks psykologiske endringer, hyperreaktiv adferd og endringer i hukommelse og medikamentene er derfor ikke godkjente for bruk.

NMDA antagonister

GK-11 (gacyclidine): GK-11 er et legemiddel under klinisk utprøving i Frankrike for bruk ved akutte skader i ryggmargen (Lallement et al., 1999). GK-11 er en ikke-kompetitiv hemmer av glutamaterge NMDA-reseptorer. Lallement og kolleger har gjennomført studier på primater hvor effektiviteten av dette legemiddelet mot nervegass er studert. Resultatene tyder på at GK-11 normaliserer den elektriske hjerneaktiviteten (EEG), forbedrer den kliniske tilstanden og gir beskyttelse mot skader påført av nervegass i dyr som har fått premedikasjon tilsvarende den som er i bruk ved nervegassforgiftning. GK-11 er derfor en mulig legemiddelkandidat for å blokkere overstimulering av glutamaterge NMDA-reseptorer ved nervegass-forgiftning. Medikamentet kan bli et alternativt medikament for bruk noe tid (>30 minutter) etter forgiftning.

MK-801: MK-801 er en ikke-kompetitiv hemmer av glutamaterge NMDA-reseptorer. På bakgrunn av de uheldige bivirkningene av MK-801, slik som psykologiske endringer, hyperreaktiv adferd, hukommelsesproblemer med mer, så er ikke dette medikamentet godkjent for klinisk bruk som en glutamaterg NMDA antagonist (Carpentier et al., 1994; Lallement et al., 1999) (se kapittel om TCP). Det er også vist at MK-801 øker den letale effekten av somanforgiftning ved å øke respirasjons-depresjonen (McDonough og Shih, 1993).

Procyclidin: Medikamenter som har både en blokkerende virkning på glutamaterge NMDA-reseptorer og på kolinerge reseptorer vil kunne være gunstige kandidater som nye motmidler mot nervegasser for å hindre utvikling av alvorlige hjerneskader. Procyclidin har en slik kombinert antagonistisk virkning (McDonough og Shih, 1995). Det er tidligere vist at procyclidin har en gunstig beskyttende effekt mot DFP-induserte sentralnervøst utløste anfall (Kim et al., 1997) og mot hjerneskader indusert etter soman eksponering (McDonough et al., 2000; Kim et al., 2002; Myhrer et al., 2002; 2003a). Medikamenter som procyclidin og andre antikolinerge stoffer med anti-glutamaterg NMDA effekt vil kunne bli viktige i behandling av nervegasskader i tillegg til bruk av klassiske medikamenter som atropin (eller andre kolinerge muskarine antagonister) og benzodiazepiner som diazepam (eller andre benzodiazepin analoger). De vil antakelig kunne ha et potensial for å redusere utvikling av senskader i

sentralnervesystemet etter nervegasseksponering.

TCP: TCP (thienylcyclohexylpiperidin) er en ikke-kompetitiv hemmer av glutamaterge NMDA-reseptorer og binder til et annet sete i NMDA-reseptorene enn MK-801. TCP er strukturelt og farmakologisk lik GK-11, men bivirkningene som er observert ved bruk av TCP er tilsvarende de effektene som er observert ved bruk av MK-801. Derfor er ikke TCP godkjent for klinisk bruk (Lallement et al., 1999). Det er dog vist i dyreeksperimentelle forsøk at TCP er effektiv i å terminere sentralnervøst utløste anfall slik som ved nervegass-forgiftning (Carpentier et al., 1994; deGroot et al., 2001) og at TCP kan administreres i høyere doser enn MK-801 (Carpentier et al., 2001). TCP har derfor flere fordeler fremfor MK-801, som ved bruk kan resultere i flere skadelige effekter i hjernen. Verken TCP eller MK-801 er ansett å kunne brukes uten dagens profylakse eller oksim/atropin behandling, siden TCP og MK-801 ikke er effektive medisinske motmidler alene (Carpentier et al., 1994).

Cannabinoider: Det er vist at cannabinoider kan ha beskyttende effekter mot skader induisert med eksitotoksiner i cellekulturer og mot hjerneskader i nervegass-forgiftede dyr (Filbert et al., 1999). Cannabinoidet HU-211 er vist å hemme glutamaterg nevrotransmisjon i hjernen og å hemme metabolske endringer som kan føre til nevronale skader. I tillegg til å ha NMDA hemmende virkning har HU-211 også en viktig egenskap i å fjerne peroksy og hydrdoksy radikaler, som er svært skadelige for kroppens celler. Cannabinoider er studert kun i begrenset grad, men resultatene gir en indikasjon på at denne gruppen stoffer bør studeres nærmere i fremtiden.

6.2.3 GABA-erge medikamenter

Benzodiazepiner

Alle benzodiazepiner i klinisk bruk virker kvalitativt på samme måte, men det er viktige kvantitative forskjeller i deres farmakodynamiske og farmokinetiske egenskaper. Dette har ført til at disse medikamentene har forskjellige terapeutiske bruksområder. Ved nervegassforgiftning er det to benzodiazepiner som er i feltmessig bruk i autoinjektor i NATO; diazepam og den vannløselige kjemiske analogen av diazepam avizafon. Benzodiazepiner virker i kliniske relevante doser i sentralnervesystemet ved å aktivere GABA_A-reseptorer (ikke GABA_B-reseptorer). GABA_A-reseptoren er en klorid kanal 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 som igjen fører til bl a nedsatt totalaktivitet i hjernen slik at anfalls-aktiviteten som oppstår etter nervegass reduseres. Samtidig oppstår også muskel-avslapning i skjelettmuskulatur og derved mindre kramper. Det er mulig at benzodiazepiner også virker inn på andre reseptorsystemer (adenosin reseptorer, Ca²⁺-kanaler, Na⁺-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 nervegass, som kan reduseres ved bruk av benzodiazepiner. Selv om antikolinerge medikamenter er nyttige i reduksjon av de sentralnervøst utløste anfall, vil benzodiazepiner (eks diazepam) fortsatt være svært viktige medikamenter i behandling av nervegass eksponerte personer for å redusere omfanget av

potensielle hjerneskader. Alle de nedenfor beskrevne benzodiazepiner er effektive i å redusere eller stanse nervegassinduserte sentralnervøste utløste anfall, men de er forskjellige i hvor raskt termineringen av anfallene starter (McDonough et al., 1999). Midazolam og loprozalam har vist å være potente og gi den raskeste anfallslindringen ved intramuskulær injeksjon.

Diazepam: Diazepam er et viktig anfallhemmende medikament, som er i bruk i både den akutte medisinske behandling av nervegassskadede personer og i den oppfølgende behandling i mange NATO-land (Lallement et al., 1998; McDonough et al., 1999; 2000). 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 antikolinergt medikament som atropin. Medikamentet har en halveringstid på ca 40 timer.

Midazolam: Midazolam er som diazepam et effektivt medikament i å stanse status epileptikus. Nyere forskning har vist at det også er et effektivt medikament i å stanse nervegass induserte hjerneanfall (McDonough et al., 1999). Medikamentet har en relativt kort halveringstid på ca 2 timer.

Avizafon: Avizafon er et vannløselig pro-medikament av diazepam (lysyl peptido-aminobenzo-phenon diazepam). Dette benyttes av enkelte NATO-land 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 ved injeksjon av 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. Benzodiazepiner virker negativt inn på respirasjonen slik at store doser med benzodiazepiner skal følges av relativt store doser med antikolinerge medikamenter som atropin, 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).

Clonazepam: Clonazepam er omtrent like effektivt i å stanse sentralnervøst utløste anfall både ved administrasjon kort tid etter (5 minutter) eller lang tid etter (40 minutter) eksponering for nervegass (McDonough et al., 1999). Medikamentet har en halveringstid på 20-25 timer.

Loprozalam: Loprozalam, midazolam og clonazepam er om lag like effektive i å hindre utvikling av sentralnervøse anfall etter nervegass både ved administrasjon kort tid etter (5

minutter) eller lang tid etter (40 minutter) nervegass (McDonough et al., 1999).

Lorazepam: Lorazepam er et effektivt medikament i behandling av nervegassinduserte hjerneskader og kan benyttes ved administrasjon kort tid etter (5 minutter) eller lang tid etter (40 minutter) nervegass (McDonough et al., 1999). Medikamentet har en halveringstid på ca 14 timer.

En av de klare forskjellene i effektene mellom de ulike benzodiazepinene er tidsintervallet fra injeksjon til stans av de sentralnervøst utløste 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 (se kappittel 3 om scenarier) 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 epilepticus (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 (se kappittel 3 om scenarier) vil benzodiazepinene bli administrert intramuskulært av de eksponerte soldatene eller av andre soldater eller av annet militært helsepersonell ved bruk av autoinjektorer. Under slike omstendigheter bør midazolam eller loperazolam i fremtiden vurderes siden disse medikamentene i dyreforsøk er vist å kontrollere sentralnervøst utløste 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 på dyr. 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.

Barbiturater

Barbiturater har vært i klinisk bruk som beroligende midler og sovemidler i lang tid og virker molekylært ved å binde seg til GABA_A-reseptorene i hjernen. Barbituratene øker klorid innstrømmingen over GABA_A-reseptorene og virker derved dempende på nervecelle aktiviteten i hjernen slik som benzodiazepiner. Videre er det vist at barbiturater øker bindingen av benzodiazepiner til GABA_A-reseptorene. På bakgrunn av de molekylære virkningsmekanismer er barbiturater fortsatt benyttet i bl a behandlingen av sentralnervøst utløste anfall som ved epilepsi. Barbiturater har imidlertid en negativ virkning på respirasjon og reduserer denne. Barbiturater har derimot ikke vist å være effektive motmidler ved nervegassforgiftning i

forsøksdyr og disse medikamentene har derfor ikke vært benyttet klinisk ved nervegassforgiftninger (Lallement et al., 1998).

UU Fenobarbital og pentobarbital: Begge medikamenter er benyttet ved forskjellige sentralnervøse patologiske tilstander. Medikamentene er vist klinisk å være effektive i behandling av akutte anfall i sentralnervesystemet. Tilsvarende er det vist i dyreforsøk at pentobarbital koadministrert med diazepam terminerer sentralnervøse anfall etter administrasjon av kainsyre (aktiverer glutamaterge reseptorer i hjernen) eller ved bruk av den kolinerge agonisten pilokarpin (aktiverer primært muskarine reseptorer) (Du et al., 1995).

Ved nervegassforgiftning er både fenobarbital og pentobarbital vist i forsøksdyr ikke å være tilstrekkelig effektive i å endre sentralnervøst utløste anfall i hjernen selv ved bruk av anestetiske doser på 30 mg/kg intramuskulært (Shih et al., 1991). Pentobarbital er derimot vist å ha en viss effekt ved intraperitoneal administrasjon kort tid etter nervegasseksponering (5 minutter), men det er kun vist en begrenset effekt ved bruk 40 minutter etter nervegass (Shih et al., 1999). Det er viktig å være klar over at disse forsøkene er utført uten samtidig administrasjon av en kolinerge blokker eller andre medikamenter. I forsøk utført ved FFI er det nylig vist at bruk av pentobarbital sammen med procyclidin (hemmer glutamaterge NMDA-reseptorer og kolinerge nikotine og muskarine reseptorer) og diazepam (aktiverer GABA_A-reseptorer) reduserer virkningen av nervegass på den elektriske aktiviteten i viktige områder i hjernen, fjerner anfall utløst i hjernen og reduserer også de patologiske funn (Myhrer et al., 2003a). Myhrer og medarbeidere ved FFI har vist dette i forsøk på dyr som ikke har fått profylaktika eller akuttbehandling med autoinjektormedikamenter (oksim og atropin) og hvor trippelregimet (procyclidin, diazepam og pentobarbital) ble gitt om lag 30-45 minutter etter nervegassinjeksjon. Resultatene viser at administrasjon av ulike kombinasjoner av ulike farmaka kan vise seg å være effektive mot hjerneskader utløst ved nervegassforgiftning, spesielt i de tilfeller hvor medikamenter først administreres lang tid (30-50 min) etter eksponering.

Pentobarbital har en kortere halveringstid i plasma enn fenobarbital, og er på hhv 15-50 timer og 80-120 timer.

Valproat

Valproat 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 bl a påvirke transporten av neurotransmittoren glutamat fra synapseområdet (Hassel et al., 2001). Dette kan mulig være en gunstig virkning ved en glutamaterg overstimulering slik som ved nervegassforgiftning.

Effekten av bruk av valproat og potensialet for å kunne redusere skader i hjernen ved nervegassforgiftning er tidligere testet, men studiene er utført uten samtidig administrasjon med atropin (Shih et al., 1991; 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.

6.2.4 Natrium-kanal virkende medikamenter

Hydantoiner

Hydantoiner, som f.eks. fenytoin, har vært studert gjennom mange år som alternative medikamenter mot sentral nervøst utløste anfall. De har også vært studert ved nervegassforgiftning (Dretchen et al., 1986). Årsaken til at disse medikamentene er effektive skyldes deres interaksjon med natrium-ion kanaler i nervecellemembraner. Bruk av hydantoiner har vist at denne gruppen legemidler kan ha en rekke alvorlige bivirkninger og benyttes derfor ikke som et førstevalg ved sentralnervøst utløste anfall. Det er imidlertid vist at hydantoiner ikke er effektive mot utvikling av hjerneskadene ved soman eksponering (Lallement et al., 1998; Shih et al., 1999).

6.2.5 Andre potensielle nye medikamenter

Kalsium-kanal blokkere

Det er i litteraturen publisert resultater hvor effekten av kalsium kanal blokkere er studert ved nervegassforgiftning (Milovanovic et al., 1989; Shih et al., 1991; Walday et al., 1992). Resultater fra studier hvor kalsium kanal blokkeren flunarizin er studert etter at dyr er eksponert for nervegassen soman tyder på at denne blokkeren har en effekt mot sentral nervøst utløste anfall, men kun i de tilfeller hvor den kolinerge muskarine blokkeren atropin er gitt samtidig (Shih et al., 1991). Kalsium-kanal blokkerne nifedipin og verapamil ble ikke undersøkt i denne studien.

Milovanovic og medarbeidere (1989) har derimot vist at kalsium kanal blokkere øker toksisiteten av nervegassen soman og bør derfor unngås ved slik forgiftning. I muskel-vev er det vist at forskjellige kalsium kanal blokkere hemmer den kolinerge overstimuleringen på ulike seter i den nevro-muskulære forbindelse (Walday et al., 1992). Overstimuleringen er et resultat av at nervegass hemmer acetylkolinesterase enzymet og konsentrasjonen av acetylkolin derved er forhøyet.

Det foreligger ingen klare anbefalinger om bruk av kalsium kanal hemmere ved nervegassforgiftning. Betydningen av slike hemmere må utredes nærmere.

Andre aktuelle medikamenter mot sentral nervøst utløste anfall

Det er utført et studium av klassiske medikamenter som benyttes i klinikken mot epileptiske anfall for å undersøke hvorvidt noen av disse medikamentene også kan beskytte hjernen ved

nervegassforgiftning (Shih et al., 1999). Medikamentene er administrert enten kort tid etter (5 minutter) eller lang tid (40 minutter) etter eksponering til nervegassen (1.6 LD₅₀) soman uten bruk av atropin. Tiagabin (GABA opptaks hemmer), memantin (glutamat reseptor antagonist), NBQX (glutamat reseptor antagonist), mecamlamin (blokker av kolinerge nikotin reseptorer), clonidin (adrenerg α_2 -agonist), trimethadion (anti-epileptika), carbamazepin (interaksjon med natrium-ion kanaler i nervecellemembraner), ethosuximid (legemiddel som benyttes ved små epileptiske anfall ("petit mal")), magnesium sulfat, lamotrigin (hemmer natrium ionekanaler), primidon (ligner fenobarbital og omdannes til dette), felbamat (interaksjon med NMDA og GABA reseptorer), acetazolamid (resulterer i metabolsk acidose i hjernen) og ketamin (anestesimiddel) har ikke vist å være effektive mot sentralnervøst utløste anfall etter nervegass (Shih et al., 1999). Generelt ser det ut til at medikamenter som brukes i klassisk epilepsibehandling hvor annen terapi ikke er gitt, ikke er effektive ved nervegassforgiftning i forsøksdyr (Lallement et al., 1998).

Medikamenter med ukjent virkning

Levetiracetam (Keppra[®]) er et relativt nytt medikament med ukjent virknings-mekanisme, men er vist å være et effektivt middel mot visse typer epileptiske anfall. Det er ikke kjent om effektiviteten til levetiracetam er testet ved nervegassforgiftning.

7 KONKLUSJONER

Kolinerge antimuskarine medikamenter, som f eks atropin og skopolamin, er effektive medikamenter i å hindre utvikling av sentralnervøst utløste anfall. Kolinerge blokkere må imidlertid gis umiddelbart etter forgiftning ettersom virkningen av disse er avhengig av at de når sentralnervesystemet så snart som mulig etter nervegassforgiftningen. 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 acetylcholin i hjernen, siden nervegass diffunderer over blod-hjerne barriæren og hemmer enzymet acetylcholinesterase. Det er videre vist at medikamenter som f eks atropin må administreres samtidig med at andre antikonvulsive medikamenter benyttes, for å hindre en reduksjon i lungeventilasjon som et resultat av påvirkning og hemming av respirasjonssenteret i hjernen. Resultater fra den internasjonale forskningen på dyr tyder på at det er liten forskjell i effektiviteten til de ulike antikolinergika i å hindre utvikling av sentral nervøst utløste anfall (McDonough et al., 2000). Ut over bruk av anti-kolinergika er det helt nødvendig at det gis en reaktivator av nervegasshemmet acetylcholinesterase. I den anbefaling FFI oversendte FO/Sanitetsstaben i 2000 i fbm innkjøp av nye autoinjektorer (FFI-Rapport 2000/00020) 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 i England vurderer HI-6 å være et noe mer bredspektret oksim enn toxogonin. Denne oppfatningen deles ikke av eksperter i Nederland. Ekspertene i begge land 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. Det er derfor viktig at både atropin, et oksim og et antikonvulsivt medikament administreres så raskt som mulig etter nervegassforgiftning. Benodiazepiner (diazepam eller avizafon) som brukes i flere lands forsvar (Aas, 2000a) 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 induerte anfall i hjernen, 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. Det er derfor 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 akutt medisinsk personell vil kunne sette inn førstehjelp ved et terrorangrep med nervegass. Ved FFI er det igangsatt et forskningsprosjekt som har som målsetting å finne frem til medikamenter som vil kunne redusere utvikling av slike hjerneskader som oppstår i situasjoner hvor ikke akutt medisinsk behandling er gitt eller når slik behandling blir gitt sent (etter 10-30 minutter) etter nervegasseksponering.

Ved bruk av tilstrekkelige store doser vil de benzodiazepiner som er i bruk innen akuttmedisinen i behandlingen av status epileptikus (diazepam, lorazepam, midazolam) kunne være tilstrekkelig effektive i å kontrollere anfall forårsaket av nervegasseksponering etter angrep mot sivilbefolkningen. Etter et angrep mot militært personell vil de samme medikamentene injiseres intramuskulært av en annen soldat eller av medisinsk personell ved bruk av en eller flere autoinjektorer. I slike situasjoner er midazolam og loprazolam noe mer effektive, enn helt marginalt, enn andre benzodiazepiner som diazepam (McDonough et al., 1999). På bakgrunn av de funn som er publisert er det grunn til å anta at de klassiske medikamenter som er i bruk klinisk mot epilepsi er ineffektive mot de skader som utvikles etter eksponering for nervegasser. Dette omfatter både beskyttende og behandlende bruk av slike medikamenter (Lallement et al., 1998).

Det er nødvendig å supplere dagens medisinske behandling med ytterligere nye medikamenter både terapeutisk og profylaktisk for å unngå utvikling av hjerneskader, siden dagens medisinske behandling ikke er tilstrekkelig effektiv. En anbefaling om dette vil antakelig kunne gis innenfor en tidsramme på 5-10 år.

Foreløpige resultater tyder på at en kombinasjonsterapi hvor både hemmere av eksitatoriske glutamaterge NMDA reseptorer kombinert med parasymptolytika er mest effektive i å hindre utvikling av hjerneskader (Lallement, 1998). Slike medikamenter representerer derfor nye alternative behandlingsstrategier ved nervegassforgiftning og testes ut blant annet ved FFI (Myhrer et al., 2003a; 2003b; 2003c).

Litteratur

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

Aas, P., 2000b, Rapport fra møtet “Nye autoinjektorer”, Bonn, Tyskland, 10-11 Oktober 2000. FFI/Reiserapport-2000/05951 (Begrenset)

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

Anderson, D. R, Harris, L.W., Bowersox, S.L., Lennox, W.J., Anders, J.C., 1994, Efficacy of injectable anticholinergic drugs against soman-induced convulsive/subconvulsive activity. *Drug and Chem. Toxicol.*, 17, 2, 139-148.

Braitman, D.J., Sparenborg, S., 1989, MK-801 protects against seizures induced by the cholinesterase inhibitor soman. *Brain Res. Bull.*, 23, 145-148.

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., Foquin, A., Kamenka, J-M., Rondouin, G., Lerner-Natoli, M., de Groot, D. M. G., Lallement, G., 2001, Effects of thienylphencyclidine (TCP) on seizure activity and brain damage produced by soman in guinea-pigs: ECoG correlates of neurotoxicity. *Neurotoxicol.*, 22, 13-38.

Carpentier, P., Foquin-Tarricone, A., Bodjarian, N., Rondouin, G., Lerner-Natoli, M., Kamenka, J-M., Blanchet, G., Denoyer, M., Lallement, G., 1994, Anticonvulsant and antilethal effects of the phencyclidine derivative TCP in soman poisoning. *Neurotoxicol.*, 15, 4, 837-852.

DeGroot, D.M.G., Biermann, E.P.B., Bruijnzeel, P.L.B., Carpentier, P., Kulig, B.M., Lallement, G., Melchers, P.B.C., Phillippens, I.H.C.H.M., van Huygevoort, A.H.B.M., 2001, Beneficial effects of TCP on soman intoxication in guinea-pigs: Seizures, brain damage and learning behaviour. *J. Appl. Toxicol.*, 21, S57-S65, Suppl.

Dretchen, K. L., Bowles, A. M., Raines, A., 1986, Protection by phenytoin and calcium-channel blocking-agents against the toxicity of diisopropylfluorophosphate, 1986, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 83, 3, 584-589.

Du, F., Eid, T., Lothman, E. W., Köhler, C., Schwarcz, R., 1995, Preferential neuronal loss in layer III of the medial entorhinal cortex in rat models of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.*, 15, 6301-6313.

Filbert, M. G., Forster, J. S., Smith, C. D., Ballough, G., P., H., 1999, Neuroprotective effects of HU-211 on brain damage resulting from soman-induced seizures. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 890, 505-514.

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.

Kassa, J., Fusek, J., 1997, Effect of Panpal pre-treatment and antidotal treatment (HI-6 plus benactyne) on respiratory and circulatory function in soman-poisoned rats. *Human. Exp. Toxicol.*, 16, 10, 563-569.

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.

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.

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., Zoeffel, L.D., Shih, T.-M., 1999, Comparative evaluation of benzodiazepines for control of soman-induced seizures. *Arch. Toxicol.*, 73, 473-478.

McDonough, J.H., Zoeffel, 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.

Milovanovic, S. R., Kovacevic, I., Boscovic, B., Varagic, V. M., 1989, The effect of calcium channel blockers in combination with HI-6, atropine and diazepam on the acute toxicity of soman in mice. *Iugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 25, 99-100.

Morita, H., Yanagisawa, N., Nakajima, T., Shimizu, M., Hirabayashi, H., Okudera, H., Nohara, M., Midorikawa, Y., Mimura, S., 1995, Sarin poisoning in matsumoto, Japam. *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., 2003a, Pharmacological agents, hippocampal EEG, and anticonvulsant effects on soman-induced seizures in rats. *Neurotoxicol.*, 24, 357-367.
- Myhrer, T., Enger, S., Aas, P., 2003b, Cognitive side effects in rats caused by pharmacological agents used to prevent soman-induced lethality. *Eur. J. Pharmacol.* (in press).
- Myhrer, T., Andersen, J. M., Nguyen, N., Aas, P., 2003c, Protection against soman-induced seizures in rats: A Relationship between doses of prophylactics, soman, and adjuncts. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (in press).
- Okumura, T., Takasu, N., Ishimatsu, S., Miyanoki, S., Mitsushashi, A., Kumada, K., Tanaka, K., Hinohara, S., 1996, Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann. Emerg. Med.*, 28, 129-135.
- Raveh, L., Weissman, B.A., Cohen, G., Alkalay, D., Rabinovitz, I., Sonogo, H., Brandeis, R., 2002, Caramiphen and scopolamine prevent soman-induced brain damage and cognitive dysfunction. *Neurotoxicology*, 23, 1, 7-17.
- Raveh, L., Brandeis, R., Gilat, E., Cohen, G., Alkalay, D., Rabinovitz, I., Sonogo, H., Weissman, B.A., 2003, Anticholinergic and antiglutamatergic agents against soman-induced brain damage and cognitive dysfunction. *Toxicol. Sci.*, 75, 1, 108-116.
- 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 J.H.J., Koplovitz, I., 1999, Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. *J. Biomed. Sci.*, 6, 86-96.
- 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.
- 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.

Walday, P., Fyllingen E., Aas, P., 1992, Effect of calcium antagonists (ω -conotoxin GVIA, verapamil, gallopamil, diltiazem) on bronchial smooth muscle contractions induced by soman. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 346, 352-357.

Walday, P., Haider, T., Aas, P., Fonnum, F., 1993, Effect of pyridostigmine pre-treatment, HI-6 and toxogonin treatment on rat tracheal smooth muscle response to cholinergic stimulation after organophosphorus inhalation exposure. *Arch. Toxicol.*, 67, 212-219.

Forkortelser

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"

CBD - Chemical and Biological Defence (nåværende Dstl), Storbritannia

CNS - Sentralnervesystemet (hjernen)

DFP - Diisopropylfluorofosfat

Dstl - Defence science and technology laboratory, Storbritannia

FFI - Forsvarets forskningsinstitutt

GABA - γ -amino smørsyre

HFM - Human Factors and Medicine

HU-211 - Dexanabinol (7-hydroxy- Δ^6 -tetrahydrocannabinol-1,1-dimethylheptyl)

NATO - North Atlantic Treaty Organisation

NBQX - 2,3-dihydro-6-Nitro-7-sulphamoyl-Benzo(f)QuinoXaline

NMDA - N-Metyl-D-Aspartat

RTO - Research and Technology Organisation

TCP - n-(1-(2 Thienyl)Cyclohexyl)Piperidine

TG-004 - Prophylaxis and therapy against chemical agents