

FFI-FOKUS

Forsvarsfaglig tidsskrift utgitt av Forsvarets forskningsinstitutt oktober 2006

3-06



Medisiner mot nervegasser

Motmidler mot nervegasser

FFI i forskningsfront

Kjemiske stridsmidler er en reell trussel, både mot norske soldater i utlandet og mål i Norge. FFI er med på å utvikle effektive medisinske motmidler

Av forsker Pål Aas (FFI)

Bruk av kjemiske stridsmidler er en reell trussel mot norsk militært personell som tjenestegjør i utlandet. I løpet av de siste 20 årene er slike stoffer benyttet av terroristgrupper i Japan. Irak brukte det i krigen mot Iran og mot kurdere i Nord-Irak. Under Golf-krigen i 1991, og under konflikten på Balkan på 1990-tallet, ble også trusselen om bruk av kjemiske stridsmidler vurdert som reell.

Vi kan heller ikke utelukke at terrorister vil forsøke å bruke stridsmidler mot sivile

i Norge. Det eksisterer allerede en rekke beskyttelsestiltak mot kjemiske stridsmidler, blant annet vernedrakter, gassmasker, deteksjonsutstyr, renseutstyr og medisinsk beskyttelse. Flere av disse tiltakene er allikevel ikke effektive nok.

Bruk av autoinjektorer

Tidlig på 1970-tallet, etter forutgående anbefaling fra FFI, innførte Norge som første Nato-land en autoinjektor. Det er en sprøyte som skal brukes umiddelbart etter eksponering for nervegass. En ny og mer moderne autoinjektor ble innført i 2003.

På labben. Studier av hjernevev er sentralt i FFIs forskning i medisiner mot nervegasser. Her undersøker FFIs Siri Enger hjernevevsprøver fra forsøksdyr. (Foto: Rune Sævik/FFI)



Autoinjektorene inneholder to viktige medikamenter – atropin og oksimet toksogonin (se faktaboks side 7).

Vernetabletter

I 1989 tok Forsvaret i bruk vernetabletter mot nervegasser. Disse tablettene ble innført for at soldater skulle ha en mulighet for å overleve et eventuelt angrep. Tablettene forutsettes tatt før soldatene utsettes for nervegasser. Medikamentet er testet på mennesker, gir svært få bivirkninger og påvirker ikke ytelsesevnen til brukeren.

Under Golf-krigen i 1991 ble vernetabletter brukt av de fleste land som deltok i frigjøringen av Kuwait. Dette var første gang medikamentet ble brukt av flere hundre tusen soldater, og svært få bivirkninger ble rapportert.

Legemiddelet brukes også sivilt, og i langt høyere doser, blant annet av pasienter som har spesielle muskelsykdommer. Bruken av dette motmiddelet, kombinert med terapi som gis etter eksponering for nervegass, øker muligheten for at mer medisinsk behandling kan bli gitt. Dermed øker sjansen for å overleve.

Biomedisinsk forskning

En av FFIs oppgaver er å gi råd om hva som til enhver tid er de mest optimale medisinene mot kjemiske stridsmidler. FFI begynte å forske i de biologiske virkningene av nervegasser allerede på 1960-tallet. Dette arbeidet foregikk den første tiden ved Universitetet i Oslo. FFI etablerte egne laboratorier og utvidet dette arbeidet i løpet av 1960-årene.

Det var først på 1970-tallet at de kjemiske formlene for de mest vanlige nervegassene ble kjent. Dette gjorde det mulig å effektivisere utviklingen av medisinske motmidler.

I 2000 besluttet FFI å konsentrere forskningen sin om å prøve ut nye medisinske motmidler mot nervegasser.

Det er viktig å utvikle medikamenter som kan hindre utvikling av skader. Slike skader kan oppstå i forskjellige organer i kroppen, men hjernen er spesielt følsom for nervegass. FFIs forskning har som mål å bedre den medisinske beskyttelsen av militært personell så vel som av sivile.

Nervegasser

Nervegasser er en gruppe stoffer som først ble utviklet i Tyskland før og under den andre verdenskrig. Senere har flere andre land produsert slike stridsmidler for bruk i krig. Irak har brukt nervegasser i konflikter og krig med andre nasjoner – til og med mot landets egen befolkning. Nervegasser har dessuten vært brukt i terrorangrep mot sivile (Aas, 2003a).

Syntetiske kjemikalier

Nervegasser er blant de mest giftige syntetiske kjemikalier som er kjent. De har fått sitt navn på grunn av giftvirkningen på nervesystemet. De tilhører gruppen av stoffer med betegnelsen organofosfater. Betegnelsen nervegasser er misvisende siden disse ikke er i gassform, men i væskeform ved romtemperatur. De er kjemisk stabile og er relativt enkle å spre ut som kjemiske stridsmidler. Nervegassene påvirker mennesker ved at de absorberes via lungene og

huden, eller ved at personer får dette i seg via mat og drikke. De mest kjente nervegassene er sarin, tabun, soman og Vx. De har noe forskjellig egenskaper og giftighet.

Virkningsmekanisme

Nervegasser virker ved å binde seg til enzymet acetylkolinesterase i nervesystemet slik at dette ikke lenger virker. Dette enzymet bryter ned det viktige signalmolekylet acetylkolin. Nervegassforgiftning resulterer dermed i et overskudd av acetylkolin i alle kontaktpunkter i nervesystemet som benytter dette signalmolekylet. Dette signalmolekylet er viktig for normal funksjon i både hjernen og i det perifere nervesystemet, blant annet for å kontrollere muskelbevegelse. Hemming av dette enzymet fører til epilepsilignende anfall, hemming av pustemuskulaturen og koma. Alt dette kan medføre hjerneskader.

Bedre mottiltak nødvendig

Etter 11. september 2001 ble den sivile beredskapen i Norge forbedret ved at både sykehus og Sivilforsvaret fikk nytt beskyttelsesutstyr. Utstyret bidrar til en god og effektiv militær og sivil beredskap mot disse truslene. I tillegg er det nødvendig med bedre kunnskap og opplæring, regelmessige øvelser og trening, samt et gjennomarbeidet planverk. På disse områdene er det viktig å få på plass forbedringer.

Nåværende medisiner

Nervegasser er antatt å være blant de kjemiske midlene som mest sannsynlig vil bli brukt ved en terroraksjon. Noen få medisinske motmidler er i bruk i dag, men de er ikke tilstrekkelig effektive.

En hovedutfordring når skadde skal behandles, er å ha mer effektive medisinske mot-

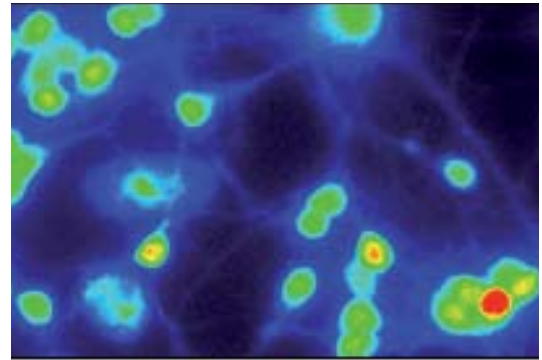
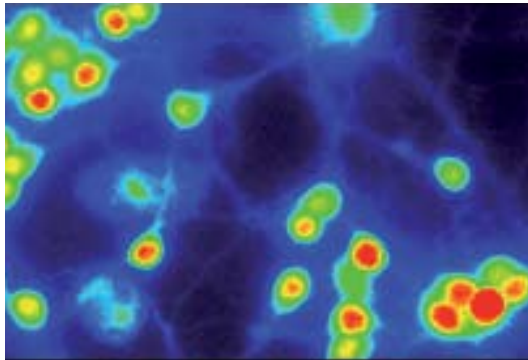
iltak raskt tilgjengelig. Effektive medisiner er viktig, både for å redusere antallet døde, og for at færre overlevende skal utvikle senskader.

Internasjonalt samarbeid

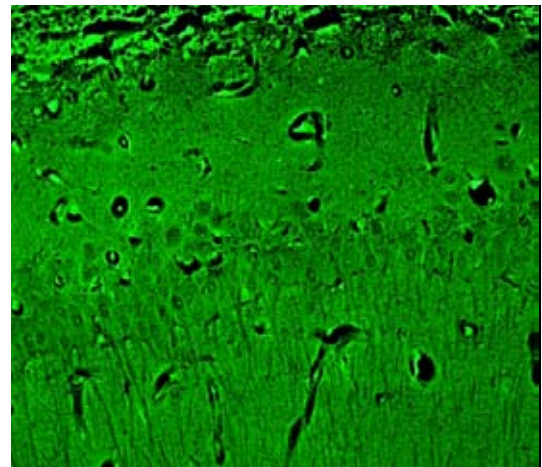
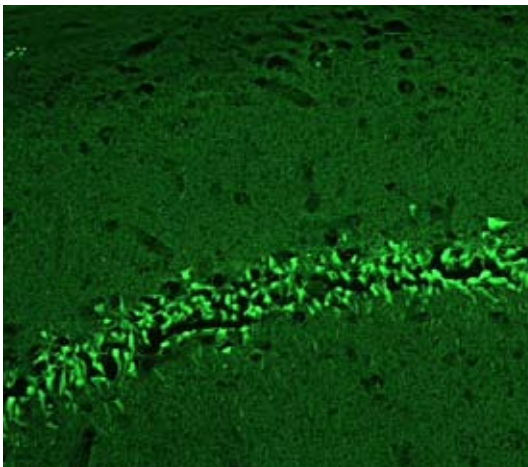
Forskning og utvikling har avgjørende betydning for at Norge i framtiden skal få etablert en mer effektiv medisinsk behandling.

En nasjonal forskningsinnsats er viktig for at Norge gjennom samarbeid med våre alliansepartnere skal få tilgang til den betydelige forskningen andre nasjoner utfører.

Forskningen på dette feltet er til en viss grad offentlig tilgjengelig, men omfatter stoffer som er underlagt internasjonal kontroll gjennom Kjemivåpen-konvensjonen. Forskningen kan derfor vanskelig gjennomføres utenfor Forsvarets kontroll.



Nerveceller. Kalsium strømmer inn i nerveceller og kan føre til celledskader som ved nervegassforgiftning – vist ved rød farge i bildet til venstre. Denne kalsium-strømmen kan motvirkes ved bruk av medikamenter (bildet til høyre). (Foto: FFI)



Hjerneskade. Bildene viser tynne snitt i hjerne fra rotter. Nervegass-eksponert rotte i bildet til venstre viser mange døde celler (lysende prikker). Bilde til høyre viser hjernevev fra en rotte som er eksponert for nervegass og deretter behandlet med nye medikamenter. Behandlingen ble igangsatt først 30-40 minutter etter virkning av nervegass. Det er verdt å legge merke til at dyr som har fått nye medikamenter har ingen skade i hjernen. (Foto: FFI)

Viktige forskningsområder

FFIs forskning består blant annet i å prøve ut nye motmidler på forsøksdyr (rotter og mus) for å vurdere hvorvidt disse motmidlene kan redusere eller forhindre hjerneskader etter nervegassforgiftning. Arbeidet medfører blant annet at forsøksdyr får både nervegass og motmidler sprøytet inn i kroppen. Dette arbeidet blir gjennomført på en slik måte at dyrene ikke påføres smerte, og kun etter godkjenning av Landbruks- og matdepartementets forsøksdyrutvalg.

FFI studerer atferden hos dyr etter at de er eksponert for nervegass og medisinske motmidler. Deretter undersøker vi hjernen ved at den tas ut av forsøksdyr og studeres i tynne skiver i næringsløsninger, eller ved at hjernens celler isoleres og studeres i reagensrør.

En rekke legemidler som brukes mot vanlige sykdommer, samt nye motmidler, er testet ut.

Ny kunnskap

I en situasjon hvor nervegasser er brukt mot militært personell, eller ved en terrorhendelse, antar vi at medisinsk førstehjelp først når fram til skadested etter noe tid. Derfor vil det antakelig ta mer enn 30 minutter før supplerende medikamenter – utover autoinjektorer – kan bli gitt.

FFI har gjennom forskning funnet fram til medikamenter som virker beskyttende og som reduserer skadeomfanget. Dette er ny kunnskap som viser at det er mulig å gi medikamenter til tilskadekomne i denne tiden etter

forgiftning, og likevel oppnå en beskyttende effekt.

Medikamentene som er testet ut i dyreforsøk, brukes i sykehusene ved forskjellige sykdomstilstander. Krampedempende medikamenter og andre stoffer som benyttes ved sykdommer i hjernen, som for eksempel ved Parkinsons sykdom, er eksempler på nye og muligens effektive motmidler.

Enkelte anestesimidler er vist å være effektive, men slike legemidler må gis med forsiktighet for å unngå at pasientene får pusteproblemer. Anestesimidler kan derfor kun gis av medisinsk personell under kontrollerte forhold.

Signalmolekylet glutamat

Overstimulering i hjernen ved nervegassforgiftning fører til skadelige konsentrasjoner av signalmolekylet glutamat. Forskningen ved FFI søker å finne fram til medikamenter som reduserer denne konsentrasjonen og derved den høye nervecelle-aktiveringen dette medfører.

Enkelte legemidler som brukes mot epilepsi, er vist å ha en gunstig effekt ved at de øker opptaket av glutamat i nerveceller, og derved reduserer den høye aktiveringen i hjernen. Hvorvidt dette kan spille en rolle ved nervegassforgiftning gjenstår å klarlegge.

Nikotine reseptorer

I nervesystemet virker signalmolekylet acetylkolin ved å stimulere bestemte proteinmolekyler. Disse proteinmolekylene er reseptorer

Hjernen er kompleks

I hjernen er det rundt 10 milliarder nerveceller som kommuniserer ved hjelp av kjemiske signalmolekyler (nevrottransmittorer). Viktige signalmolekyler er stoffer som acetylkolin, noradrenalin, glutamat og gamma-aminosmørsyre (GABA). De fleste av disse signalmolekylene virker stimulerende på nerveceller, mens GABA virker dempende.

Ved nervegassforgiftning øker konsentrasjonen av acetylkolin kraftig i kontaktpunktene mellom de nervecellene som benytter acetylkolin som signalmolekyl. Sekundært fører

dette til at acetylkolin stimulerer nerveceller som produserer glutamat, slik at frisetting av glutamat og stimulering av glutamat-reseptorer øker.

Nervegassforgiftning resulterer derfor i en altfor høy acetylkolin- og glutamataktivering av reseptorer i hjernen, og dette medfører skader på nerveceller. For å hindre denne skadeutviklingen, er det nødvendig å redusere virkningen av acetylkolin og glutamat på sine reseptorer, og samtidig øke aktiveringen av GABA-reseptorer.

som overfører signalet til responser inne i nervecellene. De nikotine reseptorene har tradisjonelt fått langt mindre oppmerksomhet enn andre reseptorer for acetylkolin (se faktaboks om Atropin), selv om både nikotine og muskarine reseptorer finnes i hjernen. Dette skyldes at en kun i begrenset grad kan hemme nikotine reseptorer med medikamenter. FFI har i samarbeid med andre Nato-land begynt å undersøke hvorvidt nikotin-reseptoren spiller en rolle for skadeutvikling ved nervegassforgiftning. Vi undersøker om hemming av denne kan bidra til å redusere skadene i hjernen.

Molekylære studier

FFI utvikler metodeverktøy for å studere de molekylære virkningene av nye medisiner mot nervegasser. Blant annet undersøker vi nervecellekulturer og tynne skiver av hjerne. I dem kan vi studere effekter av medikamenter på nerveceller ved å oppbevare vevene i næringsløsninger.

I slike forsøk kan vi undersøke hvordan forskjellige molekyler passerer over cellemembraner, og hvordan nerveceller skades og til slutt dør.

I nerveceller er det kanaler for en rekke stoffer, blant annet natrium, kalium, kalsium og klor. Flere av disse kanalene spiller en rolle ved nervegassforgiftning, og kan derved være mål for medisinsk behandling. Studier av slike kanaler inngår derfor i forskningsarbeidet ved FFI.

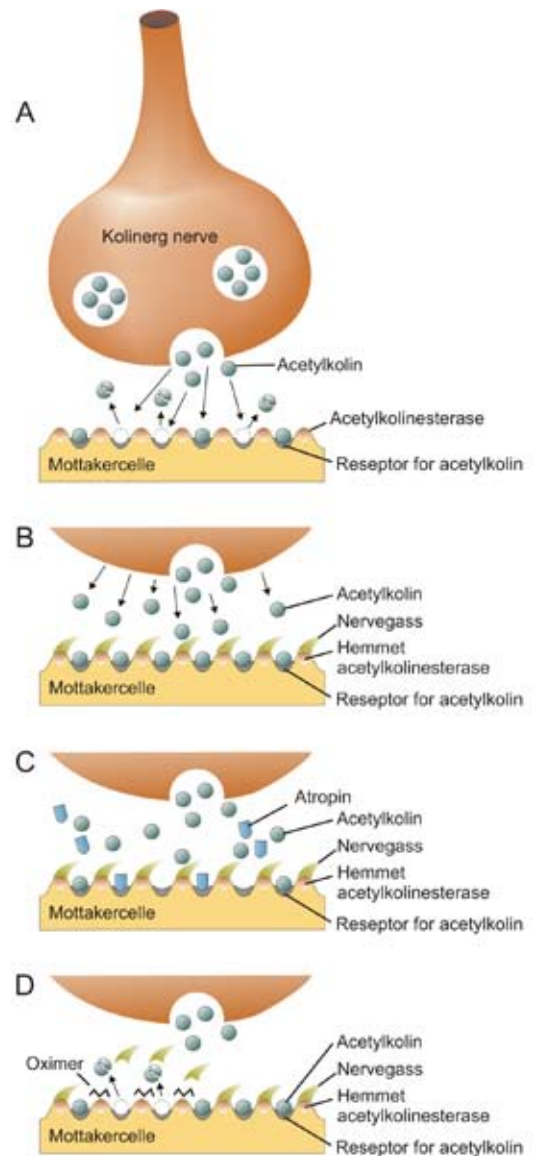
Energimangel

Det er kjent at nervegassforgiftning fører til at hjernen får for lite energi. Dette skyldes den kraftige aktiveringen av nervecellene og hemming av energiomsetningen i nervecellene. Økt tilførsel av mer sukker ser ikke ut til å ha den ønskede beskyttende effekten, men viser seg derimot i dyreforsøk å kunne ha skadelige effekter på hjernen. Spørsmålet er derfor om vi ved å tilføre andre energiholdige stoffer kan tilføre hjernen den nødvendige energien. Ved FFI testes slike stoffer for å finne ut om de kan redusere skader i hjernen. Enkelte stoffer har vist gunstige effekter i bruk ved vanlige sykdomstilstander, og de prøves nå ut på dyr ved nervegassforgiftning. Dette er kjemiske stoffer som allerede finnes naturlig hos mennesker og dyr.

Nye vernetabletter

FFI har testet ut medikamenter på rotter for å få vurdert hvorvidt de kan egne seg som nye medikamenter til forebyggende behandling

mot nervegasser. Slike studier er viktige. Alle land har behov for mer effektive vernetabletter, siden de som er i bruk i dag ikke når fram til hjernen. Videre er det viktig at medikamenter som skal benyttes på personell ikke har uheldige bivirkninger. Dette er et område av interesse for flere Nato-land.



Nervecelle. Figuren viser en kolinerg nervecelle som produserer og frisetter acetylkolin. Disse nervecellene er de primære målceller for nervegasser: **A)** Acetylkolin er neurotransmittor (signalmolekyl). 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 acetylcholinesterase. **B)** Nervegasser hemmer acetylcholinesterase, **C)** Atropin bindes til muskarine reseptorer og hemmer virkninger av de store mengdene med acetylkolin som forårsakes av at nedbrytningsenzymet acetylcholinesterase er hemmet, og **D)** Oksimer bryter bindingen mellom nervegass og acetylcholinesterase slik at enzymet kan fungere normalt. (Illustrasjon: FFI)

FFI er Norges kompetansesenter

Forsvarets forskningsinstitutt er det eneste forskningsinstituttet i Norge som har kompetanse i alle de områder som er nødvendig for å utvikle en effektiv beskyttelse mot kjemiske stridsmidler.

FFI har i mange år utviklet fysiske og medisinske motmidler mot kjemiske stridsmidler, og har samlet kompetanse på en rekke viktige områder. Eksempler på dette er vernedrakter, vernemasker, personlige og kollektive detektorer, samt identifikasjons- og analysemetoder for å påvise kjemiske stridsmidler.

Videre har FFI utviklet trusselforståelse, kunnskap om giftighet og medisinske tiltak, forståelse av effektiv rens av forurenset utstyr og forurensete områder med mer.

Denne kompetansen har satt FFI i stand til å styrke Forsvarets evne til å motstå bruk av slike stridsmidler. Instituttet har også bidratt til å styrke norsk utdanning i forsvar mot kjemiske stridsmidler – både militært og innenfor sivil sektor. I tillegg til FFIs forskningsansvar har Forsvarets ABC-skole (A=Atomic, B=Biological og C=Chemical) et ansvar for å utdanne personell i dette feltet. Ullevål universitetssykehus i Oslo er tildelt det nasjonale ansvaret for medisinsk behandling av pasienter som er påført skader etter eksponering for ABC-stridsmidler.

FFIs fagmiljø som forsker i medisinske tiltak mot nervegasser, har mottatt økonomiske bidrag fra Norges forskningsråd og utenlandske institusjoner. I tillegg har forskningsgruppen mottatt nasjonale priser for den gjennomførte forskningen. Forskningen har resultert i at FFI har publisert mange vitenskapelige arbeider relatert til dette feltet.

FFI var Utenriksdepartementets faglige rådgiver da en ny internasjonal konvensjon om kjemivåpen ble forhandlet fram på 1980 og 1990-tallet. Denne konvensjonen trådte i kraft i 1997 og forbyr utvikling, produksjon, lagring og bruk av kjemiske stridsmidler. Et eget organ – Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) er etablert i Haag, Nederland. OPCW gjennomfører på stedet-inspeksjoner i alle medlemsland for å kontrollere at avtalen følges. Organisasjonen hadde 179 medlemsland i september 2006. Alle land som har slike stridsmidler må ødelegge disse. Foruten Nord-Korea er flere land i Midt-Østen ikke medlemmer.

Atropin

I nervesystemet virker signalmolekylet acetylkolin ved å stimulere bestemte proteinmolekyler – såkalte reseptorer. I hjernen finnes det blant annet muskarin-reseptorer. Navnet har sin opprinnelse i de stoffer som først ble vist å virke på disse molekylene.

Atropin virker ved å blokkere overskuddet av signalmolekylet acetylkolin på muskarin-reseptorer. Overskudd av acetylkolin oppstår ved at nervegass hemmer nedbrytningsenzymet for signalmolekylet. Atropin reduserer den kraftige overstimuleringen av nervesystemet.

Atropin brukes som motgift mot nervegasser i de fleste land. I kombinasjon med en reaktivator er dette viktig terapi mot forgiftning med nervegasser, eller med insektmidler som har en virkning beslektet med nervegasser. Atropin må gis så raskt som mulig – helst innen det første minuttet etter eksponering for nervegass.

Oksimer

Oksimer (reaktivarer) er medikamenter som fjerner nervegass fra enzymet acetylkolinesterase, slik at enzymet får tilbake sin normale funksjon. Enzymets funksjon er å bryte ned acetylkolin. Det er utviklet flere forskjellige oksimer, og de viktigste har fått betegnelsene toksogonin, P2S, 2-PAM og HI-6. Disse er ofte blandet med atropin i autoinjektorer. I Norge benyttes toksogonin, som er mer effektivt enn oksimene som benyttes i anglo-saksiske land. Oksimene passerer kun i begrenset grad over blod-hjerne-barrieren, som er en barriere som omslutter blodkarene i hjernen. Dette betyr at oksimene i liten grad beskytter sentralnervesystemet mot nervegass. Oksimene er ikke like effektive mot alle nervegasser. Enkelte av oksimene er mer effektive mot enkelte nervegasser, mens HI-6 ansees i dag å være det oksimet som er mest bredspektret og som bør brukes i framtidige autoinjektorer.

Benzodiazepiner

Diazepam (Valium®) eller den vannløslige formen av diazepam, avizafon, brukes i dag i flere land umiddelbart etter en eventuell eksponering for høye konsentrasjoner av nervegass. Forsvaret innførte en ny type autoinjektor som inneholder 10 mg diazepam i 2003. Dette ble innført etter en anbefaling fra FFI, og denne autoinjektoren kommer i tillegg til bruk av de autoinjektorer som inneholder atropin og oksim.



Autoinjektorer



Referanser

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

Aas, P. Biologiske og kjemiske våpen – hva er trusselen? Militær teknikk, 2-3, 46-52, 1999.

Aas, P. Biologiske og kjemiske våpen – hvor farlige er de? NRK P2 akademiet, 137-149, 2002.

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

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

Aas, P. og Jacobsen, D. Nervegasser – retningslinjer ved terror. Tidsskr. Nor. Lægeforen. 6, 125, 731-735, 2005.

FFI-FOKUS. FFI-The National Centre for Research in Protection Against Chemical Weapons. 3-04, 2004.

FFI Temahefte. Kjemiske og biologiske våpen. 2002.

Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: www.opcw.org

Artikkelforfatter



Pål Aas er utdannet cand. real i fysiologi ved Universitetet i Bergen (UiB). Han ble ansatt som forsker ved FFI i 1984, og

har vært prosjektleder for medisinske motmidler mot kjemiske stridsmidler siden 1987. Aas tok sin doktorgrad i 1984 og er professor II i toksikologi ved UiB. I 1991 ble han utnevnt av FNs generalsekretær som medlem av FNs Spesialkommisjon (UNSCOM) for nedrustning av masseødeleggelsesvåpen i Irak. Aas har publisert mer enn 50 vitenskapelige arbeider i internasjonale tidsskrifter.

Kontaktinformasjon

Forsvarets forskningsinstitutt
Postboks 25, 2027 Kjeller

E-post: ffi@ffi.no
Telefon: 63 80 70 00
Militært nummer: 505 70 00
E-post til FFI-FOKUS: fokus@ffi.no

www.ffi.no

FFI Forsvarets
forskingsinstitutt