

Kemiske kampstoffer

Søren Bruno Elmgreen

STATUSARTIKEL

Planlægnings-
afdelingen,
Forsvarets
Sanitetskommando

Ugeskr Læger
2019;181:V08190450

Antallet af terrorangreb og angrebsforsøg rettet mod vestlige nationer har været markant stigende over de seneste to årtier. Danmarks engagement i de væbnede konflikter i Mellemøsten samt Central- og Vestafrika har bidraget til, at terrortruslen mod Danmark og danske styrker i udlandet gennem en årrække har været stigende. Vi ønsker med denne artikel at udbrede kendskabet til de klassiske toksidromer, der forekommer ved forgiftning med de mest kendte kemiske kampstoffer.

HISTORISK

Skønt gift og giftvåben i krigshandlinger blev forbudt i Haag-konventionerne i 1899 og 1907, anvendtes kemiske kampstoffer i vid udstrækning under konventionel krigsførelse i begyndelsen af det 20. århundrede; alene under første verdenskrig blev 1,3 millioner såret som følge af kemiske kampstoffer [1]. Tyskernes frigivelse af klorgas i 1915 er formodentlig den første større taktiske anvendelse af et kemisk kampstof, og trods stor international fordømmelse efterfulgtes klorgasangrebet hurtigt af angreb med både fosgen og sennepsgas – fra alle stridens parter [1].

Efter afslutningen af første verdenskrig forbød det internationale samfund anvendelsen af kemiske og biologiske våben ved ratifikation af Genève-protokollen i 1925 [1]. Genève-protokollen har i vid udstrækning været overholdt, men der er dog adskillige eksempler på overtrædelse af protokollens bestemmelser. Eksempelvis angreb irakiske styrker i 1998 civile irakiske kurdere med sennepsgas og sarin i den nordirakiske by

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Terrortruslen mod Danmark og danske styrker, der er indsat i internationale konflikter, er alvorlig og stigende.
- ▶ Terroristgrupper har i højere grad fået mulighed for at gennemføre angreb med kemiske kampstoffer.
- ▶ Effektiv håndtering og behandling af personer, der er kommet til skade som følge af kemiske kampstoffer, beror på hurtig identifikation af klassiske toksidromer.

Halabja, og Assad-regimet i Syrien har fra 2013 og frem ved flere lejligheder anvendt klorgas, sennepsgas og sarin mod den syriske befolkning [2].

Herudover har der igennem årene været spektakulære enkeltsager, hvor kemiske kampstoffer har været brugt. Likvideringen af *Kim Jong-nam* i Kuala Lumpur lufthavn i 2017 skete angiveligt ved anvendelse af VX, og senest skete forgiftningen af *Sergei Skripal* med novichok i Salisbury i 2018 [3]. Mere bekymrende er det, at terroristgrupper i større udstrækning har fået mulighed for at gennemføre giftangreb, der spænder fra simple enkeltpersonangreb til komplekse fremstød med mange involverede parter. Eksempelvis frigav den japanske dommedagssekt Aum Shinrikyo i 1995 sarin i Tokyos undergrundsbane, og Islamisk Stat har i adskillige tilfælde anvendt klorgas og sennepsgas i Irak og Syrien [3].

ERKENDELSE

Hændelser med kemiske kampstoffer kan være vanskelige at erkende og håndtere for sundhedsberedskabet; symptomerne kan være forsinkede i forhold til eksponeringen, symptomerne kan fejltolkes, og angreb kan være kombineret med mere konventionelle sprængstofangreb eller maskeret som ulykkestilfælde f.eks. nær trafikale knudepunkter [4, 5]. Angreb med kemiske kampstoffer vil dog mere sandsynligt være åbenlyse med klynger af patienter med symptomkomplekser, der er forenelige med de klassiske toksidromer, som beskrives herunder (Tabel 1) [5].

Sundhedsprofessionelle er ringe rustet til at håndtere de tilskadedkomne, og landets akutmodtagelser råder kun i beskedent omfang over udstyr til personrensning (Figur 1), hvorfor dekontaminering i videst

TABEL 1 / Oversigt over klasser af kemiske kampstoffer og deres kardinalsymptomer.

Klasse	Kardinalsymptomer
Nervegasser	Miosis og tunnelsyn Tåre-, slyt- og svedsekretion Fascikulationer, muskelkræmper, kraftnedsættelse
Blistergasser	Øjen-, hud- og luftvejsirritation Forsinket blæredannelse: sennepsgas Urticaria, hæmoptyse og lungeødem: fosgenoxim
Kvælegasser	Åndedrætsbesvær Lungeskade og -ødem
Blodgifte	Åndedrætsbesvær, bevidsthedspåvirkning, krampeanfald: cyanidforgiftning Mavesmerter, ikterus og hæmaturi: arsinforgiftning
Inaktiverende gasser	Mydriasis, hallucinationer, bevidsthedspåvirkning: antikolinerg forgiftning Miosis, respirationsdepression, bevidsthedspåvirkning: opioidforgiftning

muligt omfang bør ske på skadestedet, hvilket fordrer tidlig erkendelse af hændelsens karakter [4-8].

Uventede og uforklarlige dødsfald blandt unge og/eller raske mennesker, uforklarlig dyre- og plantedød samt usædvanlig lugtemission fra tilskadekomne kan være tegn på hændelser med kemiske kampstoffer. Desuden kan usædvanlige tåge- eller dampskyer være åbenlyse indikatorer på angreb med kemiske kampstoffer.

NERVEGASSER

Nervegasser er væskeformige fosforsyreforbindelser, der optages ved indånding af aerosoler, via eksponerede slimhinder f.eks. i øjet eller gennem huden [9, 10].

Nervegassernes umiddelbare effekt beror på inaktivering af acetylkolinesterase, der normalt nedbryder neurotransmitteren acetylkolin, som findes i den neuromuskulære endeplade, i det parasympatiske nervesystem og i mindre grad i det sympatiske nervesystem samt i centralnervesystemet [11, 12]. Inaktiveringen af acetylkolinesterase er tidsafhængig og bliver irreversibel efter mellem to minutter og 46 timer [12].

Eksposition for nervegasser resulterer i en klassisk kolinerig toksidrom med muskelfascikulationer, muskelkramper og kraftnedsættelse som følge af excessiv stimulation af nikotinerge acetylkolinreceptorer, der resulterer i depolariserende nerveblok. Ligeledes rammes respirationsmuskulaturen med risiko for respirationsstop [4, 13]. Excessiv stimulation af muskarine acetylkolinreceptorer fremkalder miosis og udtalt sekretproduktion fra luftvejene, sammentrækning af bronkierne samt vandladning og diarré, opkastning og profus svedtendens som følge af et sympatisk sudomotorisk respons [4, 13].

Atropin er førstevalg til behandling af tilskadekomne og modvirker de muskarinerge effekter af nervegas, idet pupilkontraktion som udgangspunkt ikke aftager [9, 13]. Muskelkramper begrænses ved indgift af benzodiazepiner, der bør administreres til alle bevidstløse og alle med krampeanfald. Antidoterne obidoxin og pralidoxim kan anvendes til reaktivering af acetylkolinesterase, inden denne hæmmes irreversibelt; herved aftager både de nikotinerge og muskarinerge effekter af nervegas [12, 14].

BLISTERGASSER

Sennepsgas er formodentlig den bedst kendte blistergas, der i stoffets rene form er en farveløs, lugtfri væske. Urenheder gør væsken gulligbrun og olieagtig samt giver den karakteristiske senneps- eller hvidløgslignende lugt [9]. Pelargonielugt er kendetegnende for arsenforbindelsen lewisit, mens phosgenoxim har en gennemtrængende og stikkende lugt [4].

Blistergassernes virkningsmekanisme kendes ikke med sikkerhed, men effekten medieres formodentlig via cytotoxicitet som følge af alkylering og krydsbin-

FIGUR 1 / Militær træningsøvelse med dekontaminering af indsatspersonel ved et rensespunkt



ding af DNA [4, 15]. Herudover menes aktivering af metalloproteaser at medføre spaltning af hudens basal-membran, der er årsag til de væskefyldte blærer, som blistergasserne er navngivet efter [15].

Med undtagelse af lewisit, der i dampform fremkalder øjeblikkelige symptomer, ses symptomer på forgiftning med blistergas med 2-24 timers forsinkelse [16]. Smertefuld blæredannelse er kendetegnende for eksposering, idet phosgenoxim dog kan give et svært urtikarient udslæt og ikke blærer. Blærerne kan være arrangeret omkring nekrotiske sår, og det kliniske billede er sammenligneligt med første- og andengradsforbrænding med tilsvarende komplikationer i form af langvarig helingsproces og sekundære infektioner. Indånding af blistergas, navnlig lewisit, kan resultere i blodigt opspyt og åndenød samt lungeødem i alvorlige tilfælde.

Behandlingen af forgiftninger med sennepsgas og phosgenoxim er alene symptomatisk [14, 16]. Især lungeødem og respiratoriske gener skal behandles akut, men forebyggelse af kroniske komplikationer er også væsentlig. Débridement af større blærer som ved regulære brandsår tilrådes, og antibiotikabehandling vil være relevant, mens f.eks. petroleumsgel vil kunne forhindre øjenlågssynekkier [14, 16].

Lewisitforgiftning kan behandles med dimercaprol, der kan kelere arsenholdige forbindelser, som efterfølgende kan udskilles med urinen [14]. Natriumthiosulfat og acetylcystein har været foreslået som scavenger ved systemisk forgiftning med sennepsgas, men erfaringsgrundlaget er ringe [14].

KVÆLEGASSER

Kvælegasserne er højreaktive væske- eller gasformige forbindelser, der hører til de ældste kemiske kampstoffer; kvælegasserne har udbredt anvendelse i industrielle sammenhænge f.eks. anvendes klor til papirblegning og fosgener til fremstilling af plast- og skumprodukter [9].

Kvælegasser har en direkte skadende effekt på luftvejene, idet inhalering afstedkommer dannelse af højreaktive molekyler, der fremkalder intens inflammation og ødelægger vævsintegriteten i luftvejene og lungerne [4, 17]. Overordnet virker vandopløselige kvælegasser fortrinsvist i de øvre luftveje, mens fedtopløselige kvælegasser overvejende ødelægger de nedre luftveje og alveoler [17].

Symptomerne kan opstå øjeblikkeligt eller forsinket afhængigt af kvælegassen, og kan i reglen tilskrives larynxødem, brokospasme og respirationssvigt som følge af alveolebeskadigelse og lundeødem [17].

Overlevende efter kvælegasangreb har markant øget risiko for udvikling af lungefibrose og hyperreagerende luftveje som følge af den inflammatoriske reaktion.

Behandlingen af eksponerede er alene symptomatisk, idet ophør af eksponering er den væsentligste faktor for et godt udkomme [4]. Intensiv behandling herunder mekanisk ventilation og eventuel ekstrakorporal oxygenation kan være nødvendig, men tilskadekomne med omfattende alveolære skader vil have en ringe prognose for overlevelse [14, 17].

BLODGIFTE

Blodgifterne, der omfatter cyanidforbindelser og arsin, er farveløse væsker eller gasser med en stikkende, mandel- eller hvidløgslignende lugt, der optages ved inhalation eller gennem hud og slimhinder; forbindelserne har overvejende anvendelse i metal- og kemiindustrien [9].

Cyanidforbindelsernes toksicitet stammer fra deres hæmmende effekt på cytochrom c oxidasekomplekset, der bevirker, at mitokondriernes elektrontransportkæde afbrydes, og den aerobe produktion af adenosin-trifosfat ophører [4]. Inhalation af arsin medfører hastig ødelæggelse af kroppens røde blodlegemer, hvorved ilttransporten hæmmes.

Symptomerne på cyanidforgiftning indsatte sekunder til minutter efter eksponering og omfatter øget respirationsfrekvens, metabolisk acidose, bevidsthedstab med krampeanfald og cirkulatorisk og/eller respiratorisk kollaps. Ved mindre udtalt eksponering ses der undertiden rødme og ætsningsskader samt irritations-symptomer fra slimhinderne i øjne, næse og mund. Plasmakoncentrationen af laktat kan være en værdifuld, men ikke specifik markør ved mistanke om cyanidforgiftning.

Behandlingen af cyanidforgiftede personer beror på dekontaminering eventuelt ved indtagelse af aktivt kul. Herudover vil administration af modgift f.eks. hydroxycobalamin eller amylnitrit kunne afgifte mitokondrierne og genetablere normal energiproduktion [14, 18].

Mavesmerter, ikterus og hæmaturi er klassiske tegn på arsinforgiftning og skyldes hæmolyse, der tillige kan resultere i nyresvigt. Symptomerne på arsinforgiftning

indsætter væsentlig senere end symptomerne på cyanidforgiftning – ofte med en forsinkelse på op til 24 timer. Behandlingen er først og fremmest ophør af ekspositionen og dernæst erstatning af ødelagte blodlegemer ved transfusion samt forebyggelse af nyresvigt ved forceret diurese.

INAKTIVERENDE GASSER

Foruden konventionelle kampstoffer er der udviklet adskillige kemiske forbindelser med henblik på at uskadeliggøre eller inaktivere modstandere. Stofferne er overvejende pulverformige og optages ved inhalation eller ved kontakt med slimhinder efter aerosolspredning.

Psykogassen BZ fremkalder delirium betinget af en udtalt centralt virkende antimuskarinerende effekt, der afstedkommer hallucination, kognitiv dysfunktion og ataksi; herudover ses der varierende grader af bevidsthedspåvirkning og krampeanfald [9]. BZ har desuden en perifer effekt, der viser sig ved hæmning af sput-, tåre- og svedsekretion samt flushing som følge af perifer kardilatation [9].

Våbengjorte forbindelse med remifentanyl og carfentanyl har ligeledes fundet anvendelse som psykogasser; disse yderst potente syntetiske opioider er op til 10.000 gange kraftigere end morfin og kan fremkalde bevidsthedstab blot få sekunder efter inhalation [4]. Udtalt respirationsdepression er reglen efter eksponering, og førstevalgsbehandlingen er naloxonindgift.

KONKLUSION

Danmarks engagement i internationale og ikkeinternationale væbnede konflikter har medført en alvorlig og ikke ubetydelig terrortrussel mod både Danmark og danske styrker i udlandet. Terroristgrupperinger har i stigende grad tilegnet sig mulighed for at gennemføre angreb med kemiske kampstoffer, og statsaktører har gentagne gange anvendt kemiske kampstoffer både i væbnede konflikter og ved likvideringer. Kendskab til de klassiske toksidromer, der forekommer ved forgiftning med kemiske kampstoffer, kan bidrage til hurtig identifikation og effektiv behandling af tilskadekomne, hvorved risikoen for krydskontaminering nedsættes.

SUMMARY

Søren Bruno Elmgreen:

Chemical warfare agents

Ugeskr Læger 2019;181:Vo8190450

This review presents an overview of the different classes of chemical warfare agents and the toxidromes associated with these agents. An increasing terrorist threat to Denmark and the Danish armed forces operating internationally mandates increased awareness of chemical warfare agents in clinicians working with emergency and military medicine. Rapid recognition of the classical toxidromes produced by different classes of chemical warfare agents aids in

providing the medical support necessary for reducing mortality and morbidity.

KORRESPONDANCE: Søren Bruno Elmgreen. E-mail: fsk-u-plan05@mil.dk

ANTAGET: 28. oktober 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. december 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fitzgerald GJ. Chemical warfare and medical response during World War I. *Am J Public Health* 2008;98:611-25.
2. Schneider T, Lütkefend T. Nowhere to hide. Global Public Policy Institute, 2019.
3. Chai PR, Boyer EW, Al-Nahhas H et al. Toxic chemical weapons of assassination and warfare: nerve agents VX and sarin. *Toxicol Commun* 2017;1:21-3.
4. Geoghegan J, Tong JL. Chemical warfare agents. *Crit Care Pain* 2006;6:230-4.
5. Ciottone GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *N Engl J Med* 2018;378:1611-20.
6. Firouzkouhi M, Zargham-Boroujeni A, Nouraei M et al. Nurses experiences in chemical emergency departments: Iran-Iraq war, 1980-1988. *Int Emerg Nurs* 2013;21:123-8.
7. Georgopoulos PG, Fedele P, Shade P et al. Hospital response to chemical terrorism: personal protective equipment, training, and operations planning. *Am J Ind Med* 2004;46:432-45.
8. Christina J, Mitchell BS, Hons RM et al. Are emergency care nurses prepared for chemical, biological, radiological, nuclear or explosive incidents? *Int Emerg Nurs* 2012;20:151-61.
9. Chauhan S, Chauhan S, D'Cruz R et al. Chemical warfare agents. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008;26:113-22.
10. Schwenk M. Chemical warfare agents. *Toxicol Letters* 2018;293:253-63.
11. Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD et al. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:315-35.
12. Worek F, Wille T, Koller M et al. Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. *Arch Toxicol* 2016;90:2131-45.
13. Candiotti K. A primer on nerve agents: what the emergency responder, anesthesiologist, and intensivist needs to know. *Can J Anaesth* 2017;64:1059-70.
14. Rodgers GC, Condurache CT. Antidotes and treatments for chemical warfare/terrorism agents: an evidence-based review. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:318-27.
15. Shakarjian MP, Heck DE, Gray JP et al. Mechanisms mediating the vesicant actions of sulfur mustard after cutaneous exposure. *Toxicol Sci* 2010;114:5-19.
16. Tomassoni AJ, French RNE, Walter FG. Toxic industrial chemicals and chemical weapons: exposure, identification, and management by syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2015;33:13-36.
17. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:257-63.
18. Pettineo C, Aitchison R, Leikin SM et al. Biological and chemical weapons of mass destruction: updated clinical therapeutic countermeasures since 2003. *Am J Ther* 2009;16:35-43.