

Projektnummer

B4060

Uppdragsgivare

Socialstyrelsen

FoT-område

Inget FoT-område

Datum

2024-01-31

Memo nummer

FOI Memo 8433

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer



Foto: FOIs bildarkiv

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

1 Syfte och Målsättning

Huvudsyftet med verksamheten vid FOI är att som en del i det svenska totalförsvaret stärka hälso- och sjukvårdens beredskap för allvarliga kemiska händelser. Resultaten används för inriktning av beredskapshöjande åtgärder, exempelvis utveckling av operativa rutiner, medicinska riktlinjer, rekommendationer för personsaneringsstrategier samt dimensionering av beredskap och planering. Det som ligger till grund för denna verksamhet är den hotbild rörande C-händelser som beskrivs i Handlingskraft (Försvarmakten och MSB, 2021).

Verksamheten vid FOI har under 2023 varit fokuserad på följande två delområden:

- **Medicinsk behandling**

Verksamheten har bidragit till att utveckla FOIs kunskap och nationellt bidra till att kunskapen inom kemiska hot och effekter utvecklas genom att förfina och validera befintliga strategier för medicinsk motmedelsbehandling efter exponering för toxiska industrikemikalier (retande gaser/ vävnadsskadande ämnen) och nervgaser. Inom detta delprojekt har två parallella spår bedrivits för att studera tidigt uttryckta biomarkörer, dels i utandningsluft och dels i biomedicinska prover efter exponering för klorgas.

- **Personsanering**

Arbetet inom personsanering har bidragit till att utveckla metodik för personsanering av kemiska ämnen som skadar eller tränger igenom huden. Syftet med verksamheten har varit att ge vetenskapligt underlag till förbättrade rutiner vid omhändertagande av exponerade individer.

2 Inom delområdet medicinsk behandling

Med utgångspunkt från tidigare framtagna projektresultat inom katastrofmedicin ”Lungskador efter exponering för retande gaser år 1-5” prioriterades fortsatt forskning på vävnadsskadande kemikalier (retande gaser, industrikemikalier). Fokus riktades särskilt mot inhalationsexponering för klorgas vid större C-händelser med många skadade. Triage på skadeplatsen kommer att bli avgörande för att identifiera vilka individer som behöver omedelbar vård. Tidig medicinsk behandling är kritisk för att minimera skador efter exponering för denna typ av hotämnen.

En utmaning vid inandning av vävnadsskadande kemikalier är att symtomen kan vara fördröjda, vilket komplicerar snabb identifiering av de som behöver akut vård. För att hantera detta behövs en ökad förståelse för de skademekanismer som leder till allvarlig skada efter exponering för vävnadsskadande kemikalier. Det är också viktigt att identifiera nya biomarkörer (effektmarkörer) för att möjliggöra tidig diagnostik samt att utvärdera nya behandlingskoncept för de skador som kan uppstå. Exponering för kemiska hotämnen via lungorna kan orsaka allvarliga skador på olika organ i kroppen. Att utveckla specifika läkemedel för dessa händelser är både kostsamt och tidskrävande. En alternativ strategi är att undersöka behandlingar med befintliga läkemedel "repurpose" och förbättra administreringsstrategier för att effektivisera behandlingen. För närvarande finns ingen specifik antidotbehandling efter exponering för klorgas, så behandlingen är främst inriktad på att lindra symptom och upprätthålla liv, exempelvis med luftrörsvidgande medel, antioxidanter, kortikosteroider och syrgas.

Hantering av lungskadande kemikalier är särskilt komplex i industrialiserade samhällen och ökar risken för allvarliga olyckor. Tillgängligheten av dessa kemikalier kan leda till antagonistiska händelser. Detta ställer höga krav på civil krisberedskap att kunna hantera kemikalieolyckor. I Sverige är klorgas inte en stor risk eftersom den oftast produceras på plats och inte transporteras i stora kvantiteter. Exempel på gaser som transporteras är ammoniak, svaveldioxid och etylenoxid.

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

Dessa retande gaser utgör en större risk än klorgas och kräver noggrann övervakning och beredskap. Ett exempel på detta var den potentiella risken för farlig spridning vid en tågurspårning med både den retande gasen etylenoxid och kemikalien väteperoxid vid Sävenäs i Göteborg år 2020. Räddningstjänsten lyckades förhindra ett läckage och lyckligtvis var cisternvagnen så gott som tom. Om cisternen hade varit fulltankad av etylenoxid och det uppstått läckage, skulle det, vid ogynnsam vindriktning och styrka, ha kunnat få stor spridning inom riskzonen.

Under inbördeskriget i Syrien har klorgas använts som ett medel för kemisk terrorism, och detta har särskilt drabbat oskyddade civila. Internationellt har flera storskaliga olyckor inträffat med retande gaser. Exempel på olyckor inkluderar ett klorgasutsläpp vid tågurspårningen i Graniteville, USA, år 2005, samt det nyligen inträffade storskaliga utsläppet i Aqaba Port, Jordanien, 2022, där en klorgastank tappades vid omlastning och sprang läck. Även om risken för storskaliga olyckor i Sverige är låg, fungerar klorgas som en representativ modellsubstans för gruppen retande gaser.

Under det senaste året har flera nya projekt startats på FOI, men den tidigare verksamheten inom området "Lungskador efter exponering för retande gaser år 1-5" har också fortsatt parallellt. Ett av de pågående projekten innefattar utveckling av toxikologiska effektmodeller som kan tillämpas på djur, vävnad och celler. Inom detta delområde ingår även en kort sammanställning av kemikalieolyckor som inträffat runt om i världen under 2023, där data samlats in från olika databaser såsom Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED), Global Health Intelligence Network (GPHIN) och MediSys Health Network Inc. (MediSys), bland andra.

Finansiering från Socialstyrelsen, tillsammans med anslag från Forsvarsdepartementet, har möjliggjort genomförandet av flera studier inom detta forskningsområde. Denna finansiering har varit avgörande för att bedriva forskning och skapa ökad kunskap om effekterna av retande gaser och nervgaser, samt för att utveckla metoder för att förebygga och behandla skador vid exponering.

2.1 Omvärldsbevakning händelser under 2023

2.1.1 Kemikaliehändelser

Under 2023 rapporterades¹ det in ett flertal olyckor och attacker där kemikalier orsakade både sjukhusinläggningar och dödsfall internationellt. Inhalationsexponering har varit den vanligaste exponeringsvägen för kemikalier vid de olyckor som skett, där klorgasexponering orsakat flest olycksfall men även gaser som ammoniak, svavelväte, fosgen och klordioxid har varit inblandade i kemikalieutsläpp som lett till personskador. I Iran förgiftades ett tusental skolflickor i attacker mot flera av landets skolor, elever som exponerades för dessa okända kemikalier uppvisade symtom som ögonirritation, illamående och huvudvärk. Politiska motiv misstänks ligga bakom dessa attacker.

Oral förgiftning via mat och dryck är också en vanlig exponeringsväg, men leder oftast inte till lika många skadade. Under året matförgiftades dock nära 800 skolelever runt om i Finland på skolor där man serverat tortillas av ett visst märke. Man kunde konstatera att kalciumpropionat (E282), ett vanligt konserveringsmedel, förekommit i för höga koncentrationer, vilket orsakat bl.a. magsmärtor, illamående, huvudvärk, kräkningar, feber och ledvärk hos de som ätit maten. Matförgiftningar orsakade av toxiner från växtriket har också lett till många sjukhusinläggningar under året, t.ex. baikiain och fytohemagglutinin som orsakat 393 respektive 200 matförgiftningar i USA och Frankrike under 2023.

¹ Källor: GPHIN, ProMED och Google News

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

2.1.2 Tågolycka i East Palestine, Ohio, USA

Den 3 februari spårade ett godståg ur inne i samhället East Palestine, Ohio. Av tågets totalt 150 vagnar spårade 38 ur, varav flera innehållandes farliga kemikalier, i huvudsak vinylklorid². Vid urspårningen läckte stora volymer av kemikalierna ut och en brand utbröt som höll i sig flera dagar. Då risken bedömdes överhängande att resterande vagnar med vinylklorid skulle explodera, valde myndigheterna att utföra en kontrollerad frisättning och förbränning³. När vinylklorid upphettas bildas hälsofarliga biprodukter, retande gaser som fosgen och väteklorid. Vilka övriga kemikalier som släpptes ut eller bildades i samband med branden är oklart, men luftmätningar som utfördes tiden efter olyckan visar på förhöjda värden av bl.a. akrolein, triklorethan och naftalen. Rapporter om symtom från de boende i East Palestine, såsom huvudvärk, illamående, hosta, näsblod och irritation i luftvägar, ögon och på hud, i kombination med bristande tilltro till myndigheterna, skapade stor oro i samhället för de potentiella hälsoriskerna med kemikalierna, kända för att orsaka både akuta förgiftningar och kroniska sjukdomar (t.ex. cancer).

Arbetet med att sanera mark och vattendrag efter tågurspårningen blev mycket omfattande och är ännu inte helt avslutat. Fram till januari, 2024, har totalt 176 ton fast avfall (jord, betong och liknade) och 158 000 m² förorenat vatten transporterats från olycksplatsen, för sanering och/eller deponi⁴. Utvärderingar av myndigheternas agerande innan och efter olyckan samt epidemiologiska studier av hälsoeffekter i befolkningen väntas också komma de kommande åren.

De senaste siffrorna från Kemikalieinspektionens produktregister visar att det under 2021 användes 9600 ton vinylklorid i Sverige. Även om vinylklorid förekommer i ren form (100 %) är medelkoncentrationen för det som används mycket utspädd (2 %).

Detta arbete är utfört av Linda Elfsmark.

2.2 Medicinsk behandling för ökad förmåga att minimera skador vid allvarliga kemiska utsläpp och nervgasförgiftning

2.2.1 Toxiska industrikemikalier

2.2.1.1 Medicinsk behandling efter klorgasexponering

Det är välkänt att exponering för höga koncentrationer av klorgas kan orsaka ett brett spektrum av symtom och till och med livshotande lungskador, men hittills har det inte funnits någon effektiv behandling för dessa skador [1]. Vi har under det senaste året samlat in data och utforskat alternativa möjligheter genom att överväga nya användningsområden för befintliga läkemedel för att behandla klorgasskador. Detta har resulterat i två olika experimentella klorgasstudier på mus och gris. I den ena studien har vi utvärderat anti-inflammatoriska och anti-fibrotiska behandlingseffekter av läkemedlen Dexametason respektive Pirfenidon [2]. I den andra studien har vi undersökt effekterna av de två antioxidanterna N-acetylcystein och N-acetylcysteinamid. Resultaten från antioxidantstudien publicerades i den vetenskapliga tidskriften Toxicology and Applied Pharmacology (TAAP)

² Schooling CM, Jones HE, McDermott S. East Palestine, Ohio, Railroad Derailment-Lessons to Learn, Actions to Take. Am J Public Health. 2023 Aug;113(8):841-843.

³ Oladeji O, Saitas M, Mustapha T, Johnson NM, Chiu WA, Rusyn I, Robinson AL, Presto AA. Air Pollutant Patterns and Human Health Risk following the East Palestine, Ohio, Train Derailment. Environ Sci Technol Lett. 2023 Jul 12;10(8):680-685.

⁴ EPA, Updates from the East Palestine Train Derailment Emergency Response. EAST PALESTINE, Ohio (January 11, 2024) (hämtat 24-01-17)

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

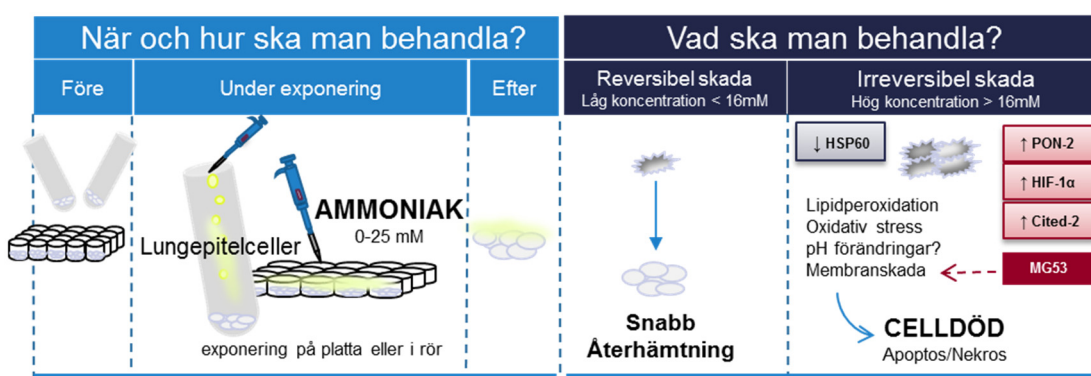
FOI Memo 8433

under hösten 2023 [3]. Det andra arbetet är under sammanställning för publikation i en vetenskaplig tidskrift.

Detta arbete är utfört av Linda Elfsmark, Åsa Gustafsson, Terese Karlsson och Sofia Jonasson.

2.2.1.2 Hitta en effektiv behandling för ammoniakskador

Under 2022 publicerade vi en studie där vi visar effekten av ammoniak i en musmodell [4]. Vi ser att djuren får en akut lungskada som över tid förändras till dödliga skador. Skadorna påminner mycket om de skador som man ser hos människor med utvecklat andnödsyndrom⁵. För att reda ut hur skadan uppstår har vi fortsatt att studera mekanismerna bakom inducerad celldöd efter exponering för ammoniak i humana lungepitelceller (figur 1).



Figur 1. Schematisk illustration över ammoniakstudien och möjlig mekanism för lungepitelceller. När och hur ska man behandla, exempelvis före, under eller efter exponering för ammoniak? För att veta detta behöver vi ta reda på vad man ska behandla. Ammoniak orsakar, beroende på koncentration, både reversibla och irreversibla skador som leder till celldöd. Våra studier har visat på ökad lipidperoxidering, oxidativ stress (cellstress), pH förändringar och membranskador efter ammoniakexponering. Proteiner som uppregleras är PON-2 (paraoxonase 2), HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1-alpha) och Cited-2 (CBP/p300-interacting transactivator with ED-rich tail 2). Protein som nedregleras är HSP60 (heat shock protein 60). Proteinet MG53 (mitsugumin 53) har en effekt på cellmembranet.

Vi har i lungepitelceller sett att skadeförloppet är väldigt snabbt och det är svårt att hinna mäta biomarkörer innan cellerna dör. Vid lägre koncentrationer verkar cellerna vara opåverkade avseende de effekter som analyserats. Resultaten i vår studie, tillsammans med tidigare studier, visar att sekvensen av de biologiska reaktioner som leder till toxicitet i cellerna kan initialt tillskrivas de alkaliska egenskaperna hos ammoniak, som ökar pH i mediet och sannolikt orsakar förtvälning av proteiner och lipider i cellmembranet, som i sin tur sedan utlöser ett cellulärt svar (minskad metabolism och cellnekros). I ljusmikroskop syntes förändringarna i membranstrukturen som små utskott på lungepitelcellerna (liknande apoptotiska kroppar). Vi ser att höga ammoniaknivåer orsakar irreversibel skada, inklusive oxidativ stress och lipidperoxidering (oxidering av membranlipider). Ett antal kända proteiner som är involverade i cellstress analyserades och ammoniak ökade uttrycket av PON-2 (paraoxonase 2), HIF-1α (hypoxia-inducible factor 1-alpha) och Cited-2 (CBP/p300-interacting transactivator with ED-rich tail 2). PON-2 uttrycktes mest i cellerna som en följd av ammoniakexponering och tidigare studier har visat att PON-2 kan skydda celler bland annat mot oxidativ stress. HIF-1α spelar en central roll vid hypoxi (syrebrist) genom att aktivera gener för överlevnad och anpassning. Cited-2, en transkriptions-regulator, interagerar med HIF-1α för att reglera genuttryck under hypoxi. HSP60 (heat shock protein 60), ett molekylärt chaperonin, som är viktigt för korrekt veckning av proteiner. Minskad HSP60-nivå kan påverka cellens förmåga att hantera stress och associeras med nedsatt homeostas och ökad sårbarhet för celldöd vid sjukdom (figur 1).

⁵ ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

En möjlig väg framåt för att hitta en effektiv behandling för ammoniakskador i framtiden är att identifiera ett läkemedel som kan skydda och reparera cellmembranet och därmed minska cellstress. Från tidigare publicerade internationella studier har proteinet MG53 (mitsugumin 53) visat sig ha en betydande effekt på cellens membran och därför har vi på FOI under hösten renat fram och använt MG53 på ammoniak-exponerade celler (figur 1). Tillsammans med tillskott av zink och calcium har MG53 kapacitet att skydda ammoniakexponerade celler mot irreversibla skador, dvs. MG53 har potential att fungera som ett slags skyddande plåster för cellerna.

Detta laborativa arbete är utfört av Gregory Rankin, Åsa Gustafsson och Terese Karlsson. Delaktig i planeringen var Sofia Jonasson och Linda Elfsmark.

2.2.1.3 Undersöka konsekvenserna av ammoniakutsläpp

Genom forskningen inom detta projekt möjliggörs FOI:s fortsatta bidrag med expertis till Health Effects Working Group (HEWG) inom Jack Rabbit III (JRIII)-fältförsöket. Syftet med detta fältförsök är att undersöka konsekvenserna av stora ammoniakutsläpp. FOI kommer att spela en viktig roll genom att tillhandahålla specialiserad kunskap och insikter som bidrar till en djupare förståelse av de hälsorelaterade effekterna i samband med dessa utsläpp. Den övergripande målsättningen inom HEWG är att kartlägga kunskap och förmågor, samt identifiera lösningar för att bättre hantera ammoniakutsläpp genom bland annat förbättrade skadeutfallsmodeller. Det tredje HEWG-virtuella mötet ägde rum 9 augusti 2023.

Deltagare från FOI var Sofia Jonasson, Linda Elfsmark och Oscar Björnham.

2.2.2 Studier av symptomutveckling och medicinsk behandling vid nervgasförgiftning

Organofosforföreningar (OP) är några av de mest giftiga föreningarna som är kända, på grund av deras effektiva hämning av det livsviktiga enzymet acetylkolinesteras (AChE). Utveckling av bredspektriga motmedel mot OP-förgiftningar är nödvändig. Den experimentella forskningen som bedrivs inom projektet är av grundläggande karaktär, med syfte att bättre förstå förutsättningarna för läkemedelsutvecklingen mot nervgasförgiftningar.

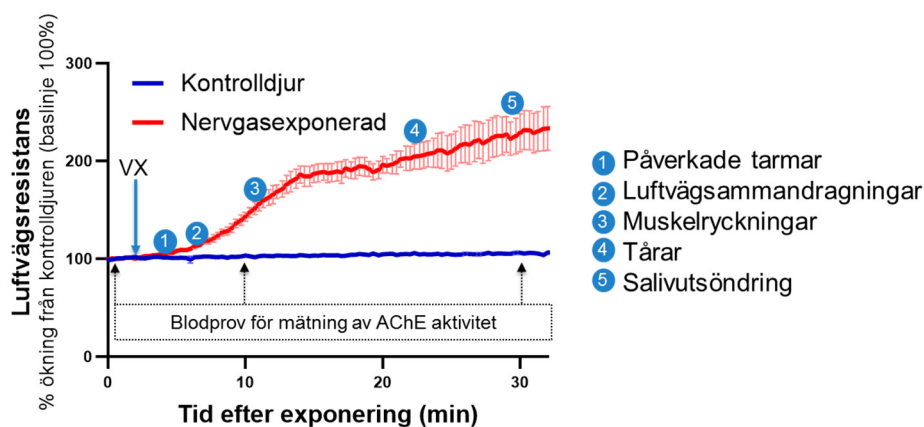
Vid FOI har en metod för att utvärdera läkemedelsbehandlingar mot nervgasförgiftningar (både VX och tabun) utvecklats i försöksdjur, med hjälp av online-registrering av luftvägsresistans samt monitorering av visuella symptom på nervgasförgiftning hos sövda råttor, med och utan förbehandling (figur 2). De testade läkemedel (motmedel) som ingick i denna studie var de befintliga läkemedlen atropin, obidoxim och HI-6, och dessa gavs som förbehandling två minuter innan nervgasexponering. Blodprov togs via svanskärlen före exponering samt 10 och 30 minuter efter OP-exponering. Blodet analyserades för AChE-aktivitet med Ellmans assay.

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433



Figur 2. Bild över det experimentella försöket med nervgaser där vi mäter luftvägsresistans under 30 minuter efter VX exponering. Bilden visar även tillfällen då blodprov tagits för att mäta acetylkolinesteras (AChE) aktiviteten. De blå ringarna visar när symtomen vanligtvis uppkommer efter exponering för VX i rätta.

Resultatet visade att både VX och tabun orsakade tydlig luftvägsbronkokonstriktion inom tio minuter efter exponering. Förbehandling med motgift minskade signifikant eller eliminerade bronkospasmen, och tog bort en stor del av de visuella symtom som uppkom (figur 2). Efter exponering av VX minskade AChE-aktiviteten med 90 % inom 30 minuter, med förbehandling med obidoxim och HI-6 minskade aktiviteten med 30-40 % jämfört med kontrolldjur (100 % aktivitet). I tabun-exponerade råttor minskade AChE-aktiviteten med 99 % inom 30 minuter efter exponering, med obidoxim och HI-6 förbehandling minskade aktiviteten med 75-85 % jämfört med kontrolldjur. Sammantaget visar detta att behandling med obidoxim och HI-6 påverkar aktiviteten av AChE positivt vid exponering av nervgaser. Symtomatisk behandling med atropin hade ingen effekt på AChE-aktiviteten och fungerade som en negativ kontroll efter både VX och tabun. Delar av studien presenterades på en konferens i Tyskland [5]. Denna modell kommer att kunna användas för att studera nya motmedel framöver. Under 2024 ska vi undersöka om det går att mäta biomarkörer i utandningsluft efter nervgasförgiftning.

Detta laborativa arbete är utfört av Linda Elfsmark, Åsa Gustafsson och Sofia Jonasson. Delaktigt i planeringen var Nina Forsgren och Fredrik Ekström.

2.3 Utveckling av enkla och snabba provtagningstekniker för analys av tidigt uttryckta biomarkörer för klorgasskada

Att bekräfta mänsklig exponering för klorgas har visat sig vara utmanande, och det finns för närvarande ingen etablerad metod för analysera humana biomedicinska prover för att entydigt verifiera klorgasexponering. Två parallella spår har bedrivits på FOI för att studera tidigt uttryckta biomarkörer, dels i utandningsluft och dels i biomedicinska prover. Dessa kan komma att användas både som diagnostiska markörer och exponeringsmarkörer.

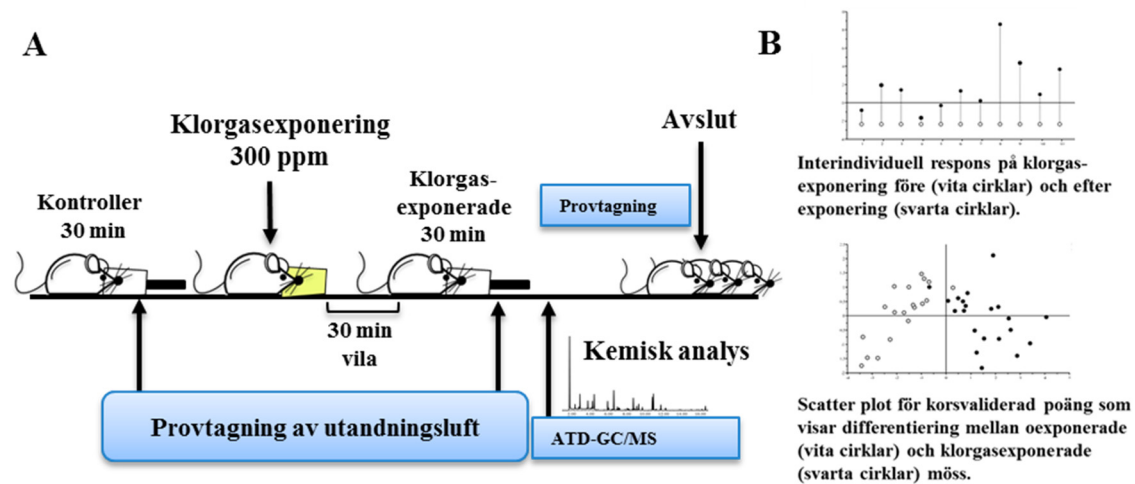
2.3.1 Utandningsluft

Utandningsluft innehåller förutom koldioxid även flyktiga organiska föreningar (VOCs) som kan avspegla biologiska eller patologiska processer i kroppen. Målet med denna studie var att utveckla en icke-invasiv metod för att analysera utandningsmarkörer (VOC:s) från vakna djur (figur 3A) [1, 6]. Enligt vår vetenskap är detta den första studien som har använt analys av utandningsluft för att undersöka klorgasinducerade mönster av VOCs som exponeringsbiomarkörer. Genom att analysera och studera sammansättningen av VOCs kan mönstret också fungera som potentiella biomarkörer som indikerar graden av lungskada orsakad av klorgas och vara en effektiv icke-invasiv verifierings-

Titel
Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer
FOI Memo 8433

metod för klorgasexponering. Detta kan bidra till att bekräfta användningen av klorgas som kemiskt stridsmedel och identifiera personer som har utsatts för klorgas. Förhoppningsvis kan denna metod även tillämpas för att verifiera klorgasexponering hos människor och underlätta snabb diagnostik. Vid större händelser med många skadade är snabb triagering av betydelse för att kunna ge rätt medicinsk vård i tid. Vi har tidigare visat att en tidig medicinsk behandling är avgörande för att minska skador efter exponering för retande gaser som klorgas. Resultatet från VOC-analyserna avslöjade förändringar i utandningsmönstret efter klorgasexponering, där flera av de organiska föreningarna identifierats som klorgasspecifika biomarkörer (figur 3B).



Figur 3. A) Schematisk bild över provtagningsmetodiken. Provtagning av utandningsluft på vakna möss före och efter klorgasexponering. B) Båda bilderna visar respons före och efter klorgasexponering och att det är en tydlig skillnad på VOCs mellan före och efter exponering.

Två typer av markörer kopplades till klorgasexponering (tabell 1): 1) klorgasmarkör - exklusiv för klorgasexponering vilket tre av fyra inte fanns i kontrolldjur. Det fanns 13 gånger mer kloroform i klorgasexponerade djur än i kontrolldjur där vi kunde mäta spår av kloroform. 2) effektmarkörer – förändrades i nivåer efter klorgasexponering jämfört med före exponering hos kontroll möss. Tre av dessa VOCs ökade och sex stycken VOCs minskades efter exponering.

Tabell 1. VOCs i utandningsluft hos klorgasexponerade möss.

Kloroform	CHCl ₃	↑	Klorgasmarkör
Dikloracetonitril	C ₂ HCl ₂ N	↑	Klorgasmarkör
1,1-dikloracetone	C ₃ H ₄ Cl ₂ O	↑	Klorgasmarkör
Kloracetone	C ₃ H ₅ ClO	↑	Klorgasmarkör
Bensenitril	C ₆ H ₇ N	↑	Effektmarkör
Ättiksyra	C ₂ H ₄ O ₂	↑	Effektmarkör
2-Heptanon	C ₇ H ₁₄ O	↑	Effektmarkör
1-Butanol	C ₄ H ₁₀ O	↓	Effektmarkör
Fenol	C ₆ H ₆ O	↓	Effektmarkör
Etanol	C ₂ H ₆ O	↓	Effektmarkör
Propanol	C ₃ H ₈ O	↓	Effektmarkör
Isopropanol	C ₃ H ₈ O	↓	Effektmarkör
2-Butanol	C ₄ H ₁₀ O	↓	Effektmarkör

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

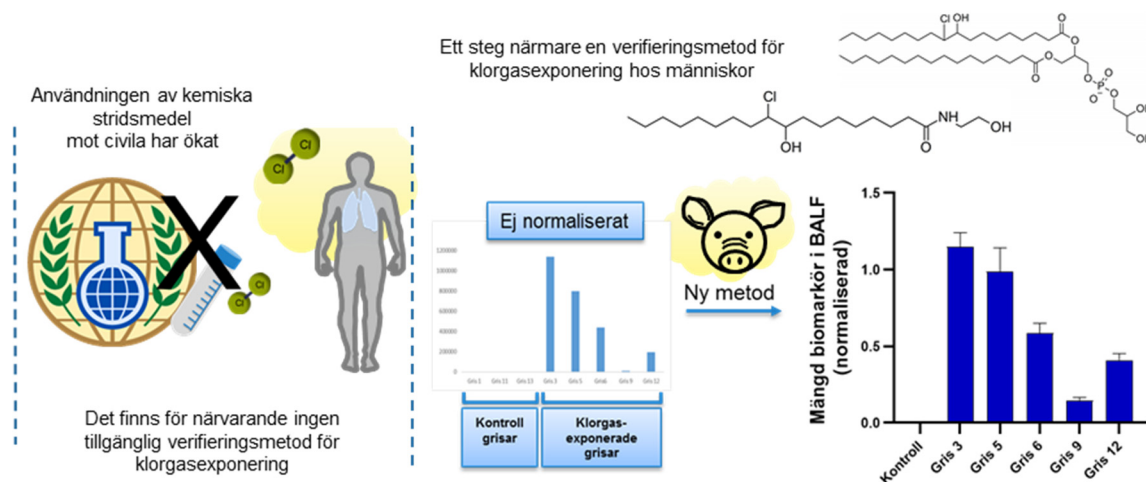
Forskningsområdet inom analys av utandningsluft är fortfarande under utveckling, och mer forskning krävs för att fullt ut förstå dess potentiella tillämpningar och begränsningar, särskilt vid användning av djurmodeller. Överföringen av resultat från djurmodeller till mänskliga tillämpningar kräver noggrant övervägande och validering för att säkerställa deras relevans och tillförlitlighet. I ett parallellt spår håller vi även på att undersöka om det går att mäta kemikaliespecifika VOCs efter exponering på mänskliga lungepitelceller.

Detta arbete är utfört av Åsa Gustafsson, Sofia Jonasson, Lina Mörén, Gregory Rankin, Linda Elfsmark, Håkan Wingfors och Roger Magnusson.

2.3.2 Biomedicinska prover från gris

I samarbete med Dstl Porton Down, Salisbury, UK har vi analyserat klorgasspecifika biomarkörer (POPG-HOCl och OEA-HOCl) i lungsköljvätska från klorgasexponerade grisar med mild lungskada. Vi har nu förbättrat analysmetoden för exponeringsmarkören genom att införa en ny normaliseringsmetod som markör i lungsköljvätska (figur 4).

Baserat på resultaten i denna studie drar vi slutsatsen att både POPG-HOCl och OEA-HOCl är lovande biomarkörer som skulle kunna användas för verifiering av klorgasexponering på människor. Resultaten publicerades i samarbete med Dstl i den vetenskapliga tidskriften Toxicology Letters under hösten 2023 [7] och studien har även omnämnts av Global Biodefence ⁶.



Figur 4. Två klor-specifika biomarkörer: palmitoyl-oleoyl fosfatidylglycerol klorhydrin (POPG-HOCl) och lipiderivatet oleoyl etanolamid klorhydrin (OEA-HOCl), visas i lungsköljvätska från klorgasexponerade grisar. Dessa biomarkörer bildas genom en kemiska reaktion av klor med omättade fosfolipider som finns i lungan.

Detta arbete är utfört av Petrus Hemström, Pernilla Linden, Linda Elfsmark, Sofia Jonasson, och Crister Åstot samt medarbetare på Dstl.

3 Inom delområdet personsanering

Inom personsanering har experimentella studier initieras för att utvärdera effektiviteten av torr borttagning av kontaminationer i personsaneringsproceduren. Målet för delområdet är att ta fram

⁶ Global Biodefence – news on pathogens and preparedness: <https://globalbiodefence.com/2023/12/05/chlorine-exposure-biomarkers-in-a-large-animal-model/>

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

konkreta resultat och skapa ett väl underbyggt underlag till eventuell kommande utvärdering av den svenska personsaneringsstrategin.

Den experimentella utvärderingen har genomförts i FOIs etablerade hudpenetrationsmodell, som möjliggör exponering av toxiska kemikalier på människohud [8]. Studierna har samordnats med befintlig anslagsverksamhet, men finansierats av Socialstyrelsen.

3.1 Jämförelse av saneringseffektivitet för torr- och våtsanering

I en nyligen publicerad FOI-rapport sammanställdes internationell saneringsforskning och nuvarande operativa saneringsprocedurer i olika länder, både i civila sammanhang och i försvarsmakter [9].

Rapporten beskriver bl.a. hur torr borttagning implementerats i den civila personsaneringsproceduren i vissa länder. I andra länder baseras dock införandet av torr borttagning enbart på studier genomförda med ett similiämne för senapsgas, och kunskap gällande effektivitet av torr borttagning efter hudexponering för toxiska kemikalier saknas.

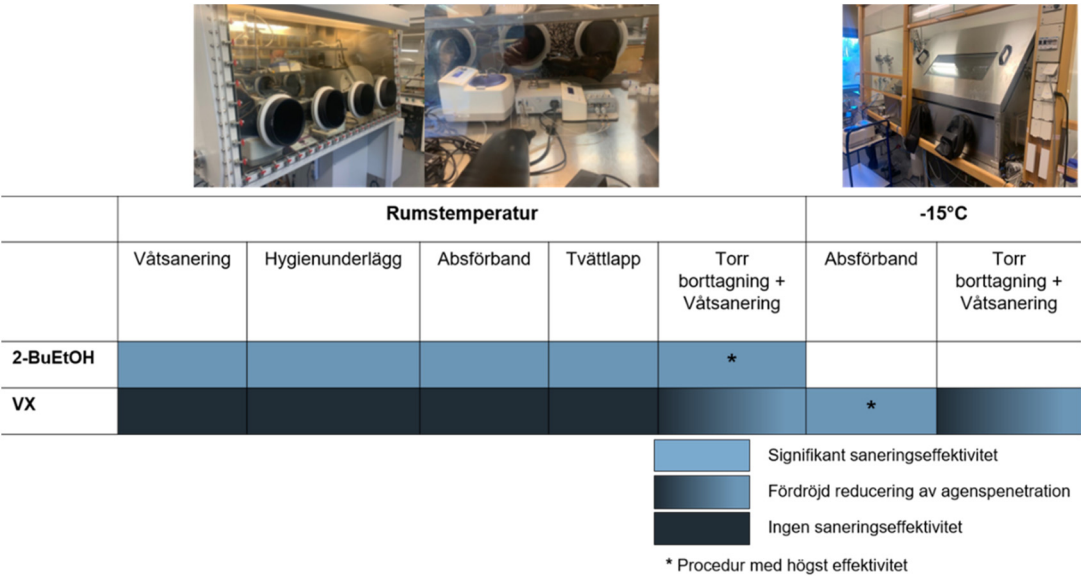
I detta projekt har därför effektiviteten av enbart torr borttagning eller som komplement till våtsanering utvärderats efter hudexponering för en industrikemikalie (2-butoxyetanol; 2-BuEtOH) och en organisk fosforförening (nervgasen VX). De absorberande materialen som inkluderats i studien (hygienunderlägg, absorptionsförband och tvättlapp) används i dagligen inom ambulans- och akutsjukvården i Sverige (figur 5).

Vid utförande i rumstemperatur uppvisade samtliga absorberande material god saneringseffektivitet efter hudexponering för 2-BuEtOH. Torr borttagning med efterföljande våtsanering ökade saneringseffektiviteten ytterligare för personsanering av industrikemikalien. Enbart torr borttagning efter hudexponering för VX uppvisade ingen saneringseffektivitet i jämförelse med kontroll utan genomförd sanering. Dock gav kombinationen av torr borttagning och våtsanering en signifikant minskning av mängden VX som penetrerade huden, vilket visar att åtgärden att absorbera kvarvarande agens från hud innan våtsanering minskar risken för en så kallad insköljningseffekt. Detta ska jämföras med enbart våtsanering efter VX-exponering, där resultatet är en ökad agenspenetration genom huden.

Efter hudexponering för VX i kallt klimat (lufttemperatur -15 °C) uppvisade såväl enbart torrsanering och torr borttagning följt av våtsanering förmåga att minska hudpenetrationen av nervgasen (figur 5).

Titel
Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer
FOI Memo 8433



Figur 5. Sammanställning av resultat från personsaneringsstudie genomförd under 2023. Torr- och/eller våtsanering utfördes efter hudexponering för industrikemikalien 2-butoxyetanol (2-BuEtOH) och nervgasen VX. I bilderna ovan tabellen ses de handsckboxar som nyttjades för att utföra experiment i rumstemperatur respektive i -15°C. (Absförband: absorberande förband). Foto: FOI.

Sammanfattningsvis styrker denna studie fördelarna med att inkludera torr borttagning i personsaneringsproceduren. Användning av absorberande material som finns inom ambulans- och akutsjukvård (exempelvis absorberande förband) tillsammans med våtsanering har resulterat i förbättrad saneringseffektivitet i jämförelse med enbart våtsanering. Sanering kan också initieras snabbare på skadeplats med torr borttagning än att invänta resurser för att genomföra våtsanering. Detta är viktigt eftersom det tidigare visats att kort tid till initierad personsanering är kritiskt för god effektivitet. Torr borttagning är även gynnsamt för att undvika hypotermi hos de exponerade, vilket är särskilt viktigt vid omhändertagande i kalla lufttemperaturer. Resultaten är under sammanställning för publikation i en vetenskaplig tidskrift [10].

3.2 Informationsspridning till operativa aktörer i Sverige

Deltagare i projektdelområdet har delgivit resultat från studien, och generellt tillfört kunskap om personsanering, till operativa aktörer vid följande tillfällen under 2023:

- nätverksträff för prehospital och intrahospital personal, Stockholm 12-13 september
- föreläsning vid Polisens utbildning för CBRN-sakkunniga, Revingehed 28 mars och 19 september
- utbildning och övning för MSBs förstärkningsresurser i sanering, Järfälla 25-29 september
- föreläsningar vid ORM-utbildning (omhändertagande i riskfylld miljö) riktad till insatspersonal som verkar vid skadeplats för kemiska exponeringar, Karlstad 7 mars och Sandö 21 mars
- inspelning av videoföreläsning för användning till webbaserad utbildning i region Västerbotten
- presentation vid militärläkarsymposium i Stockholm 10 november
- basutbildning i akutsjukvård vid kemiska skador i Skellefteå 18 april, Trollhättan 30 maj, Kalmar 19 oktober, Jönköping 20 oktober och Karlstad 7 december. Ytterligare fyra tillfällen är inplanerade under 2024 (Östersund, Göteborg, Västerås och Visby).

3.3 Internationella samarbeten

Etablerade samarbeten inom personsaneringsområdet, inom Nato samt bi- och trilaterala samarbeten med internationella forskningsinstitut, ger FOI tillgång till ökad kunskap samt möjlighet att

Titel

Katastroftoxikologi – upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer

Memo nummer

FOI Memo 8433

genomföra experimentella studier i kompletterande forskningsmodeller för att förstärka och verifiera egna resultat.

3.4 Ytterligare utvecklingsarbete inom personsanering

Risk för sekundärkontamination av personal inom akutsjukvården vid omhändertagande av kemiskt exponerade patienter är en fråga som har stor betydelse både för riskbedömningar vid arbete med personsanering och för det efterföljande medicinska omhändertagandet. Denna fråga ställs ofta i samband med utbildningar för vårdpersonal, men p.g.a. bristande kunskap i hur kemiska riskämnen vidhäftar till hud och absorberas i hudens undre lager kan för närvarande inte frågan besvaras med säkerhet. För att skapa klarhet i risker för sekundärkontamination behöver vidhäftning av kemiska riskämnen till huden utredas, särskilt viktigt är detta för högtoxiska organiska fosforföreningar som idag bedöms ha högre risk för sekundärkontamination än andra kemiska riskämnen. Detta kan studeras genom att exponera människohud för organiska fosforföreningar i FOIs hudpenetrationsmodell, och därefter nyttja andra laborativa tekniker för att studera vidhäftning av ämnen till hud. Utfallet blir att vidhäftning på ytan av huden och kinetik för inträngning i huden kan klargöras, och därmed kan risk för sekundärkontamination utredas, både för osanerad och sanerad hud.

Arbetet inom personsanering är utfört av: Lina Thors, Elisabeth Wigenstam, Johanna Qvarnström, Linda Öberg, Pär Wästerby och Anders Bucht

4 FOI-referenser

1. L. Elfsmark och S. Jonasson. Lungskador efter exponering för retande gaser år 5 - redovisning till Socialstyrelsen. FOI Memo 8146. 2023
2. L. Elfsmark, Å. Gustafsson, E. Wigenstam och S. Jonasson. Pirfenidone attenuates airway hyperresponsiveness after chlorine exposure in mice. *Manuskript under framtagning*
3. Å. Gustafsson, L. Elfsmark, T. Karlsson och S. Jonasson N-acetyl cysteine mitigates lung damage and inflammation after chlorine exposure *in vivo* and *ex vivo*. TAAP 2023
4. Elfsmark, L et al. Ammonia exposure by intratracheal instillation causes severe and deteriorating lung injury and vascular effects in mice. *Inhalation toxicology* 2022.
5. L. Elfsmark, Å. Gustafsson, N. Forsgren, F. Ekström och S. Jonasson. Establishing a new animal model for evaluating treatments for organophosphorus nerve agent poisonings” 18th Medical Chemical Defense Conference 2023, Bundeswehr Medical Academy Munich, Tyskland (*poster*).
6. S. Jonasson, R. Magnusson, Å. Gustafsson, G. Rankin, L. Elfsmark, H. Wingfors och L. Mören. Potential exhaled breath biomarkers identified in chlorine-exposed mice. *Manuskript under framtagning*
7. P. Lindén, B. Jugg, R. Watkins, S. Jonasson, L. Elfsmark, S. Rutter, C. Åstot och P. Hemström. Phospholipid chlorohydrins as chlorine exposure biomarkers in a large animal model. *Toxicology Letters* 2023.
8. L. Thors L, B. Koch , M. Koch, L. Hägglund, A Bucht. In vitro human skin penetration model for organophosphorus compounds with different physicochemical properties. *Toxicol In Vitro*. 2016. 32:198-204.
9. L. Thors, E. Wigenstam, A. Bucht. Personsanering efter exponering för kemiska ämnen - Rekommendationer till förbättrad saneringsmetodik. 2021. FOI-R--5140—SE.
10. L. Thors, J. Qvarnström, E. Wigenstam, P. Wästerby, L. Öberg, A. Bucht. *Manuskript under framtagning*