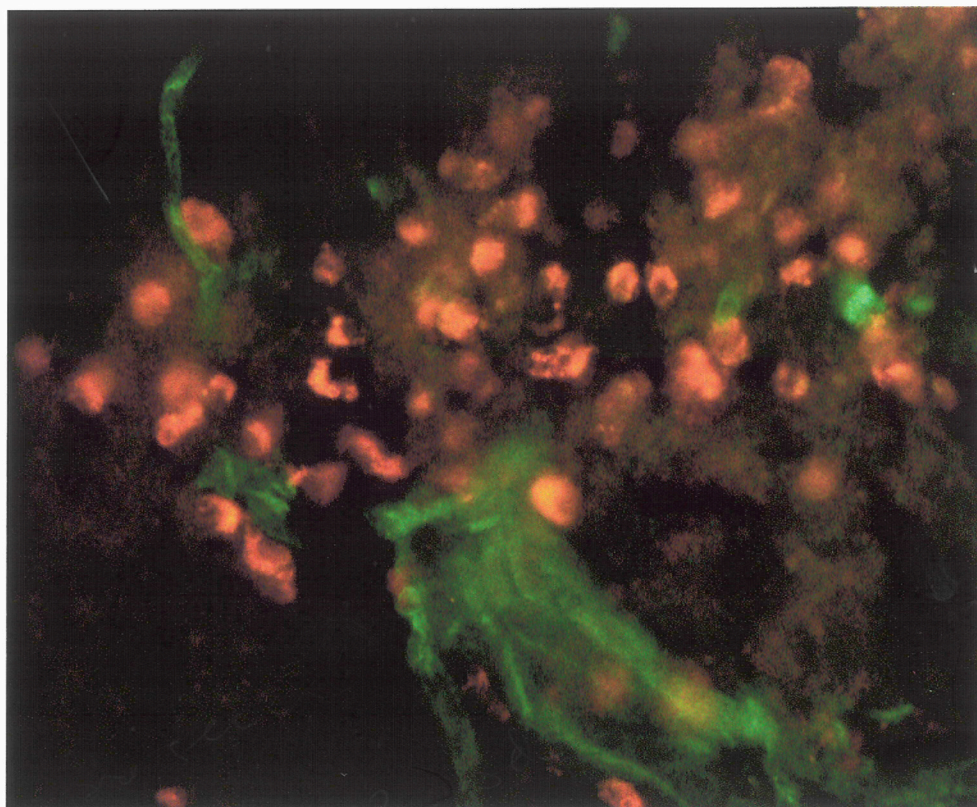


M. Risling, M. Sköld, J. Persson, A. Suneson, I.-L. Larsson, M. Angeria,
J. Bursell, L. Järlebrink, N. Murai, M. Ulfvendahl

Neurotraumaforskning med försvarsmedicinsk inriktning



TOTALFÖRSVARETS FORSKNINGSinSTITUT

NBC-skydd
901 82 Umeå

FOI-R--1083--SE

Januari 2004

ISSN 1650-1942

Användarrapport

M. Risling, M. Sköld, J. Persson, A. Suneson, I.-L. Larsson, M. Angeria, J.
Bursell, L. Järlebrink, N. Murai, M. Ulfvendahl

Neurotraumaforskning med försvarsmedicinsk inriktning

Utgivare Totalförsvarets Forskningsinstitut - FOI NBC-skydd 901 82 Umeå	Rapportnummer, ISRN FOI-R--1083--SE	Klassificering Användarrapport
	Forskningsområde 8. Människan i totalförsvaret	
	Månad, år Januari 2004	Projektnummer E4411
	Verksamhetsgren 5. Uppdragsfinansierad verksamhet	
	Delområde 82 Vapentraumatologi	
Författare/redaktör M. Risling J. Bursell M. Sköld L. Järlebrink J. Persson N. Murai A. Suneson M. Ulfvendahl I.-L. Larsson M. Angeria	Projektledare M. Risling	
	Godkänd av	
	Uppdragsgivare/kundbeteckning	
	Tekniskt och/eller vetenskapligt ansvarig	
Rapportens titel Neurotraumaforskning med försvarsmedicinsk inriktning		
Sammanfattning (högst 200 ord) Inom projektet studerades effekter av olika typer av våld mot centrala nervsystemet (CNS). Syftet med dessa studier var att fastställa användbara skadekriterier, få fram underlag för bättre diagnostik och behandling av de olika typerna av skador. Bland de undersökta typerna av våld fanns stötvågor från detonation av explosivämnen, HPM (high power microwaves). Effekterna av sådant våld jämfördes med förändringar efter fokalt våld. De exponerade hjärnorna studerades mikroskopiskt, biokemiskt samt ur fysiologisk synvinkel. Funktionen hos blod-hjärn barriären studerades efter olika typer av trauma. Frisättning av molekyler, som t.ex. S-100, till blodbanan undersöktes efter olika typer av trauma. Även effekter på innerörat av impuls ljud undersöktes med avseende på mekanismer för celldöd och möjligheter att förebygga celldöd. Resultaten visar att stötvågor kan inducera kraftiga förändringar i hjärnans elektriska aktivitet (EEG). Det gick inte att upptäcka några tecken på celldöd eller andra degenerativa förändringar. Efter fokala skador men ej efter stötvågspåverkan sker en kraftig stegring av halten av S-100 protein i blod. Tillsammans kan därför EEG och S-100 analys utgöra värdefulla hjälpmedel för att påvisa olika typer av hjärnskador.		
Nyckelord Trauma, CNS, hörsel, stötvåg, blod-hjärn barriären		
Övriga bibliografiska uppgifter	Språk Svenska	
ISSN 1650-1942	Antal sidor: 27 s.	
Distribution enligt missiv	Pris: Enligt prislista	

Issuing organization FOI – Swedish Defence Research Agency NBC Defence SE-901 82 Umeå	Report number, ISRN FOI-R--1083--SE	Report type User report
	Programme Areas 8. Human Systems	
	Month year January 2004	Project no. E4411
	General Research Areas 5. Commissioned Research	
	Subcategories 82 Experimental Traumatology	
Author/s (editor/s) M. Risling M. Sköld J. Persson A. Suneson I.-L. Larsson M. Angeria	Project manager M. Risling	
	Approved by	
	Sponsoring agency	
	Scientifically and technically responsible	
	Report title (In translation) Neurotraumaresearch in defence medicine	
Abstract (not more than 200 words) The work in the defence medicine oriented neurotrauma research project “weapon effects on the central nervous system” conducted between 2001 and 2003 is briefly described in this report. This project included studies on effects of varioius types of trauma to the brain, including effects of blast wave injury and high power microwaves (HPM). The brain tissue was subjected to both morphological and biochemical analysis, as well as electrophysiology. In addition, the patency of the blood-brain barrier was studied and trauma-induced release of S-100 protein was analysed in blood samples. Other experiments had a focus on changes in the inner ear after exposure to impulse noise. Mechanisms for cell death was studied and the possibility for cytoprotection after impulse noise trauma was evaluated. It was shown that blast injury induces severe changes in the electrical activity (EEG in the brain, but cell death or other degenerative changes could not be detected. The concentration of S-100 protein in blood serum was elevated after focal injury but not after blast injury. Blood samples and EEG analysis may therefore represent useful tools for differential diagnosis after various types of focal and non-focal injury to the brain.		
Keywords Neurotrauma, brain injury, blastwave, impulse noise, Blood-Brain Barrier		
Further bibliographic information	Language Swedish	
ISSN 1650-1942	Pages 27 p.	
	Price acc. to pricelist	

Neurotraumaforskning med försvarsmedicinsk inriktning

Innehåll	
Bakgrund	5
Stötvågsexperiment	10
EEG och MR avbildning	12
Detektion av skademarkör med blodprov	13
HPM studier	16
Impulsljud och innerörat	17
Non-lethal weapons och infraljud	20
Rekommendationer	25
Rapporterat från projektet	26

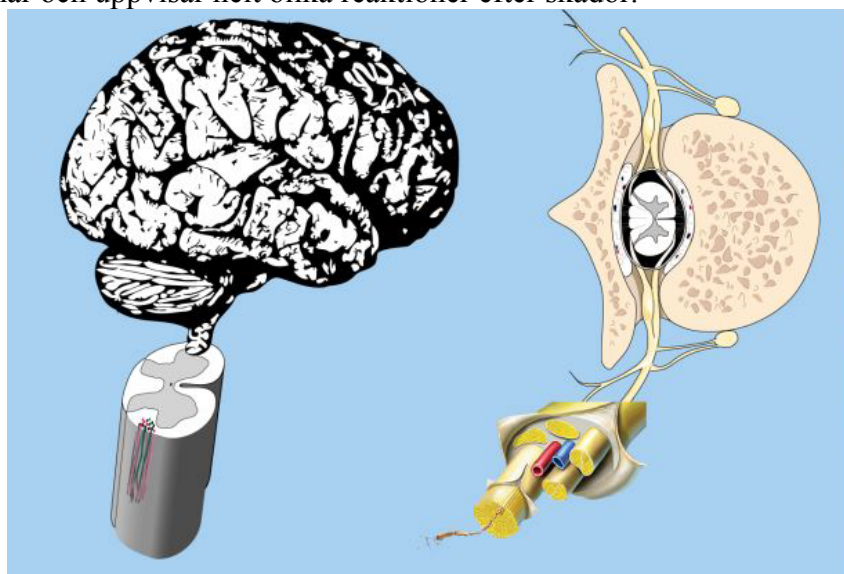
Neurotraumaforskning med försvarsmedicinsk inriktning

M. Risling, M. Sköld, J. Persson, A. Suneson, I-L. Larsson, M. Angeria, J. Bursell, L. Järlebrink, N. Murai och M. Ulfendahl

BAKGRUND

Nervsystemets delar, CNS och PNS

Nervsystemet delas vanligen in i två delar, centrala nervsystemet (CNS) och perifera nervsystemet (PNS). CNS består av hjärnan och ryggmärgen, medan PNS motsvaras av de perifera nerverna. Denna indelning har stor praktisk betydelse då CNS och PNS drabbas av olika sjukdomar och uppvisar helt olika reaktioner efter skador.



Nervsystemets delar. Både hjärnan och ryggmärgen hör till det centrala nervsystemet, CNS.

CNS skador

Skador i CNS får i allmänhet allvarligare följder än vad som sker efter skador i PNS. CNS skador är inte sällan dödliga. De patienter som överlever CNS skador drabbas ofta av förlamningstillstånd eller andra svåra funktionsnedsättningar. Hjärnan är inrymd i ett slutet rum varför blödning och svullnad efter skada ofta leder till sekundära klämskador eller nedsatt genomblödning pga tryckökning. Avbrott i förbindelsen mellan olika delar av nervsystemet kan inte sällan läka spontant i PNS genom så kallad regeneration av nervtrådar. Motsvarande reparativ växt förekommer endast undantagsvis i CNS.

Skillnaderna mellan CNS och PNS sätt att reagera efter skada är en följd av att nervcellerna i CNS och PNS omges av helt olika typer av celler. De så kallade Schwannska cellerna i PNS har god förmåga att stimulera växt av nervtrådar medan glia cellerna i CNS ofta anses bilda en barriär mot växande nervtrådar. En annan skillnad mellan CNS och PNS är att passagen över blodkärlsväggar i CNS är mycket selektiv. Viktiga näringsämnen, som socker, kan passera tack vare speciella transportmekanismer i kärlväggen, medan giftiga ämnen och inflammatoriska celler normalt ej kan passera. Denna egenskap hos blodkärlsväggar i CNS brukar beskrivas som blod-hjärn barriären (BBB = Blood-Brain Barrier). Störningar i

funktionen hos BBB får vanligen svåra följder och kan i förlängningen leda till livshotande hjärnsvullnad.

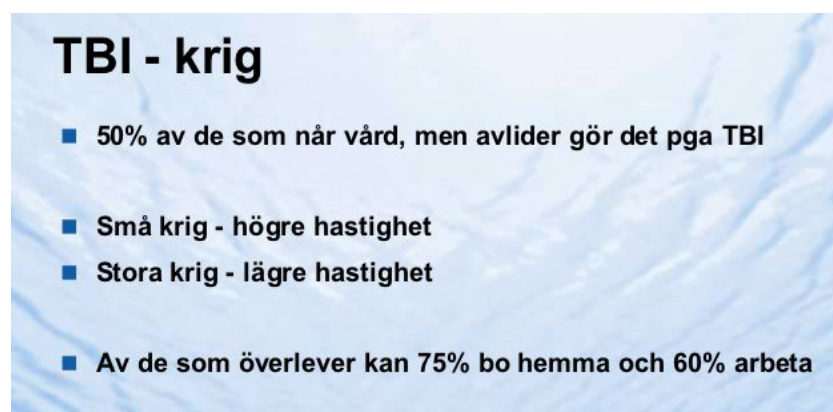
Skador i PNS är sällan livshotande. Undantag kan vara skada på nerverna till andningsmuskulaturen. Funktionen kan återställas genom spontan läkning som ofta kan underlättas genom att skadade nervändar sätts ihop genom mikrokirurgiska ingrepp. Det är dock vanligt med funktionsnedsättning efter en perifer nervskada. Bestående nedsättning av känsel kan begränsa värdet av motorisk funktion. Nervskador kan dessutom leda till svår, så kallad neurogen, smärta.



I Sverige förekommer ca 20000 fall av TBI per år och ca 4% av dessa leder till döden.

CNS skador i krig och fred

Traumatisk hjärnskada (TBI = Traumatic Brain Injury) innebär en hjärnskada som orsakas av våld. Detta begrepp täcker både lätta hjärnskador som hjärnskakning och alla de svårare skadorna.



50% av de sårade som avlider efter att ha nått vård, dör pga hjärnskada.

I krig är andel dödliga hjärnskador mycket hög. Vidare är penetrerande skador orsakade av kulor och granatsplitter mycket vanligare än under fredstid. Det har i amerikansk statistik (Crowly 2003) angivits att penetrationsskador svarar för ca 90% av alla TBI i strid mot under 10% i fred. De projektiler som penetrerar hjärnan tenderar att ha högre hastighet vid

lågintensiva strider än vid större fältslag, då i det förra fallet skador från t.ex. prickskytte är vanliga. I fältslag förekommer en hel del skador från splitter med låg hastighet.

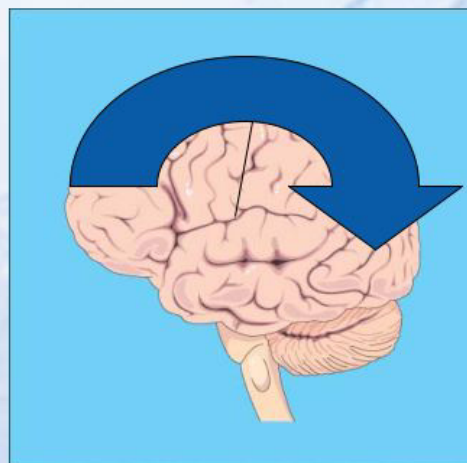
Skador i ryggmärgen leder till olika grad av förlamning. Omfattningen på skadan kan vara svår att bedöma i det akuta skedet. När svullnaden i den skadade vävnaden minskat kan vissa funktioner återkomma. I moderna krig är skador på ryggmärgen vanliga. *Under andra världskriget gjorde man stora framsteg i omhändertagandet av de ryggmärgsskadade patienterna.* Med antibiotika och andra hjälpmedel kunde man bemästra de komplikationer från urinvägarna som tidigare ofta ledde till döden för de ryggmärgsskadade patienterna. Median överlevnadstiden efter civil ryggmärgsskada i Sverige är nu ca 45 år. Detta är sålunda ett exempel på hur framsteg inom militärmedicin kan få stort genomslag inom civil sjukvård. Det kan också sägas utgöra ett exempel på att fortsatt forskning är nödvändig. Det finns fortfarande ingen terapi som återställer de förlorade funktionerna. Det är också uppenbart att ökad kunskap om hur en skada skulle kunna begränsas, genom att till exempel minska svullnaden i den skadade ryggmärgen, skulle ha stort värde. Minskad svullnad skulle kunna återställa normal blodcirkulation och rädda vävnad – och i många fall patientens liv. Det pågår en hel del neurotraumaforskning både i Sverige och internationellt. Dock pågår nära nog ingen forskning kring de mer specifika militärmedicinska frågeställningarna – eftersom skadepanoramat är så drastiskt olika i krig mot i fred.

Skademekanismer och olika modeller experimentella för CNS skador

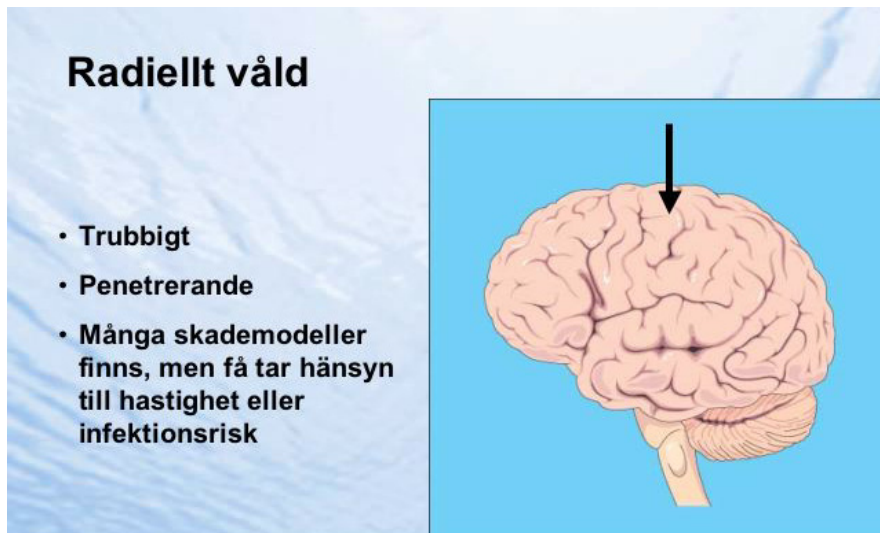
Kraften från våld mot hjärnan sprids ofta i radiell riktning mot mitten av hjärnan och ibland vidare ned mot ryggmärgs-kanalen. Ibland förekommer ett starkt inslag av rotationsvåld. Detta kan resultera i bristningar av nervtrådar i gränsområdet mellan grå och vit substans. Denna skadetyp brukar ofta benämnas diffuse axonal injury (DAI).

Rotationsvåld

- **Viktig komponent i TBI vid kollisioner, fallskador.**
- **Förmodligen en viktig orsak till DAI - diffuse axonal injury.**
- **Mycket svårt att skapa bra experimentella modeller hos små experiment djur som mus, råtta eller kanin - pga liten radie hos hjärnan. Kort radie måste då kompenseras med extrem rotationshastighet för att ge skador.**



DAI kan förekomma vid fallolyckor och bilkollisioner. Den är svår att efterlikna vid experiment hos små försöksdjur då hjärnan hos dessa djur har alltför liten radie – vilket skulle behöva kompenseras med mycket stor rotationshastighet. En specialform av rotationsskada som fått stor uppmärksamhet i massmedia är det ”shaken baby syndrome” som kan förekomma vid misshandel – skakning av spädbarn. Detta kan leda till både omfattande hjärnskada och blödningar i ögonen. Det finns sålunda få accepterade modeller för att skapa experimentella rotationsskador hos försöksdjur, medan det radiella våldet är betydligt lättare att efterlikna i försökssammanhang.



Det finns många modeller för framför allt fokalt trubbigt trauma. Färre modeller finns tillgängliga för spetsigt penetrerande våld. Inga modeller har tagit hänsyn till att penetrationsskador i allmänhet sker med betydande hastighet.

Diffusa skador i CNS av försvarsmedicinsk betydelse

Jämfört med de fokala skadorna utgör diffusa hjärnskador ett mycket stort diagnostiskt problem. Fokala skador är i allmänhet lättare att kartlägga. Diffusa skador kan undgå upptäckt och orsaka betydande problem på sikt. Milda traumatiska hjärnskador, som hjärnskakningar, saknar fokala inslag, som blödningar och förekomst av akut nervcellsöd. Det finns vissa epidemiologiska data (från patientregister) som väcker farhågor att milda skador efter ett antal år kan leda till degenerativa hjärnsjukdomar som demens eller Parkinsons sjukdom. Dessa tillstånd är mycket svåra att efterlikna med djurexperiment, bland annat på grund av den långa observationstid som skulle krävas. Inom t ex amerikansk proffsfotboll och ishockey försöker man nu identifiera riskgrupper och få fram kriterier för säkrare bedömning av de milda hjärnskadorna. Man försöker utveckla regler för hur lång vila som bör tillämpas efter inträffad skada och vilken risk som upprepade skador kan innebära. Vissa data tyder på att viss uppsättning av gener kan innebära ökad risk för att Alzheimers sjukdom kan utbryta efter upprepade hjärnskakningar. Enligt vissa teorier så skulle upprepade milda hjärnskador kunna medföra tidigare sjukdomsdebut av Alzheimers sjukdom. För individen och samhället kan det innebära en stor skillnad om debuten t ex sker vid 55 års ålder i stället för vid 70års ålder. Hjärnskakningar kan i militära sammanhang förekomma vid fysiskt krävande övningar som fallskärmshoppning, men det är också möjligt att explosionsutlöst stötvågor kan innebära en risk för uppkomst av milda hjärnskador. Säljö och medarbetare har beskrivit relativt omfattande degenerativa förändringar i råtthjärna efter exponering för luftburen explosionsutlöst stötvåg. Enheten för experimentell traumatologi vid FOI har på senare år arbetat med en nära nog identisk modell för stötvågspåverkan av råtthjärna, som den som Säljö använt. Den enda tekniska skillnaden är införandet av en icke elektrisk tändteknik vid detonationen av explosivämnet.

Nya stridsmedel kan medföra risk för oväntad påverkan av hjärnan. Det finns oro i samhället att mikrovågor från mobiltelefoner skulle kunna påverka hjärnan, t ex genom att skada blod.-hjärn barriären (BBB). Flera nya stridsmedel som bygger på användning av mikrovågor kan komma att introduceras de närmaste åren. Det är angeläget att utvärdera om dessa typer av mikrovågor kan ge diffusa hjärnskador eller kan påverka BBB funktionen.

Fokala skador som drabbar specifika delar av nervsystemet

Den vanligaste försvarsmedicinskt relevanta skadan som drabbar en specifik del av nervsystemet torde vara impulsljudsrelaterade hörselskador. Dessa är i allmänhet frekvensberoende, dvs drabbar vissa delar av hörselspektrum. Skadan drabbar i första hand sinnessceller i innerörats snäckdel, men sekundära förändringar i hörselassocierade delar av hjärnan kan förekomma. I samarbete med docent Mats Ulfendahl vid Karolinska sjukhusets hörselklinik bedriver vi studier av impulsljudsutlöst celldöd.

Litteratur

- HEAD INJURY, Pathophysiology and management of severe closed injury ED. Peter Reilly MD, BMedSc, FRACS Department of Neurosurgery, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia and Ross Bullock MD, PhD Division of Neurological Surgery, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia, USA Published by Chapman & Hall, 2–6 Boundary Row, London SE1 8HN, UK 1997
- Blomquist S, Johnsson P, Luhrs C, Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Stahl E (1997) The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 699-703
- Carlstedt T Cullheim S Risling M Spinal cord in relation to the peripheral nervous system. Stockholm, FOI 2003, 15 p. (FOI-S--1178--SE) (The human nervous system, Chap. 9, p. 250-264)
- Cernak I, Savic J, Ignjatovic D, Jevtic M (1999) Blast injury from explosive munitions. *J Trauma* 47: 96-103; discussion 103-104
- Cernak I, Wang Z, Jiang J, Bian X, Savic J (2001) Cognitive deficits following blast injury-induced neurotrauma: possible involvement of nitric oxide. *Brain Inj* 15: 593-612
- Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Sibinga CT, Sulter GA, De Keyser J (2000) Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 181: 104-110
- Göransson AM, Ingvar DH, Kutyna F (1988) Remote cerebral effects on EEG in high-energy missile trauma. *J Trauma* 28: S204-205
- Hårdemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pahlman S, Persson L (1989) S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 71: 727-731
- Samatovicz RA (2000) Genetics and brain injury: apolipoprotein E. *J Head Trauma Rehabil* 15: 869-874
- Säljö A, Bao F, Jingshan S, Hamberger A, Hansson HA, Haglid KG (2002) Exposure to short-lasting impulse noise causes neuronal c-Jun expression and induction of apoptosis in the adult rat brain. *J Neurotrauma* 19: 985-991
- Säljö A, Bao F, Haglid KG, Hansson HA (2000) Blast exposure causes redistribution of phosphorylated neurofilament subunits in neurons of the adult rat brain. *J Neurotrauma* 17: 719-726
- Säljö A, Bao F, Hamberger A, Haglid KG, Hansson HA (2001) Exposure to short-lasting impulse noise causes microglial and astroglial cell activation in the adult rat brain. *Pathophysiology* 8: 105-111
- Säljö A, Bao F, Shi J, Hamberger A, Hansson HA, Haglid KG (2002) Expression of c-Fos and c-Myc and deposition of beta-APP in neurons in the adult rat brain as a result of exposure to short-lasting impulse noise. *J Neurotrauma* 19: 379-385

GENOMFÖRDA EXPERIMENT

Studierna inom ramen för projektet har varit inriktade mot bättre diagnosmöjligheter av mild diffus hjärnskada, efter påverkan av stötvågor eller exponering för high power microwaves (HPM). Studier kring användbarhet av MR (magnetkamera) avbildning efter stötvågsskada och användning av EEG (elektroencefalografi) efter stötvågsexponering har tidigare rapporterats till försvarsmakten (Risling et al 2002ab) och kommer därför endast att kortfattat beskrivas nedan. Eftersom blod-hjärn barriären (BBB) förefaller att vara av central betydelse i flera skademekanismer har även regleringen av BBB funktionen efter skada studerats, med avsikt att få bättre förståelse för uppkomst av skadlig svullnad och frisättning av molekyler som skulle kunna användas för bättre och snabbare diagnostik. Vidare har det pågått verksamhet för att studera celldöd i inneröra efter impulsjudsskada.

Stötvågsexponering

Sövda vuxna råttor placerades i ett så kallat stötrör där de kan exponeras för stötvågor från detonation av små mängder explosivämne. Stötvågorna hade en maximal tryckkraft på 130-260 kPa vid det plan där försöksdjuret var placerat. Hjärnor från de exponerade råttorna undersöktes med avseende på förekomst av blödning, skada på BBB, ärrbildning, inflammation samt celldöd. För undersökning av celldöd genomfördes både elektronmikroskopiska studier och olika färgningar för att påvisa apoptos, dvs så kallad programmerad celldöd.

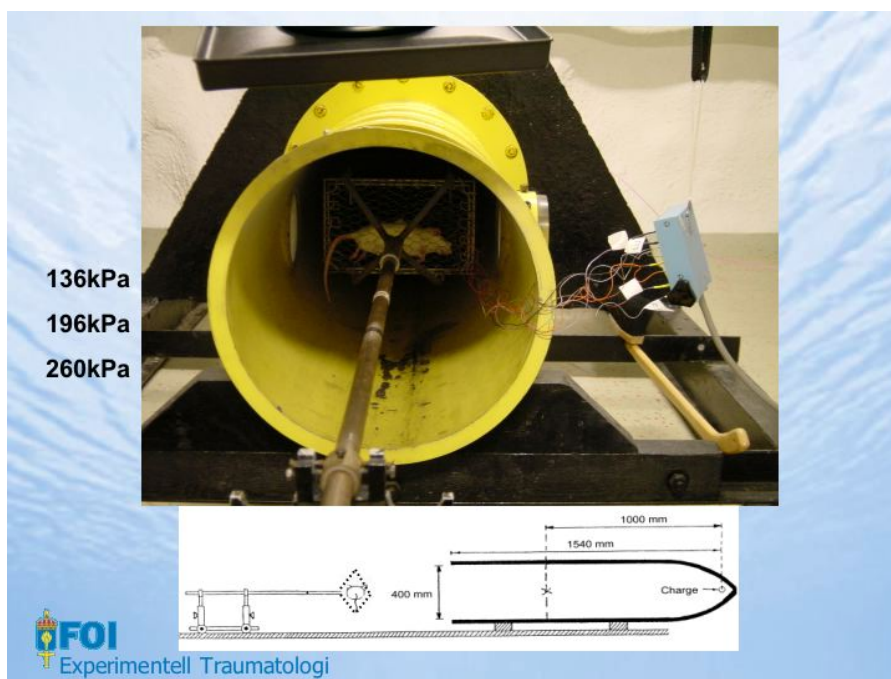
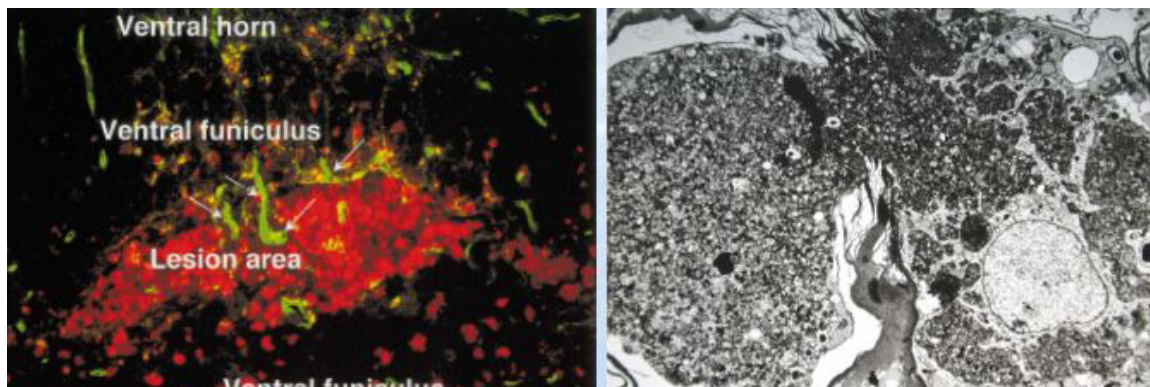
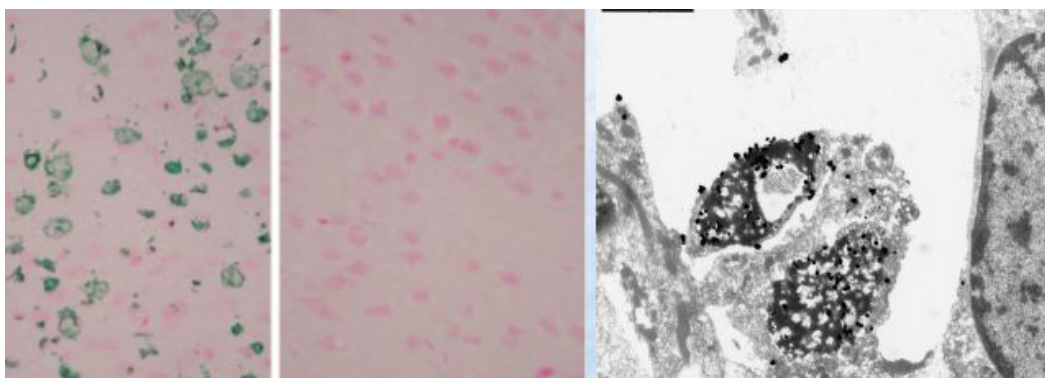


Foto och teckning som illustrerar försöks-anordningen. I detta fall med elektroder för EEG registrering.



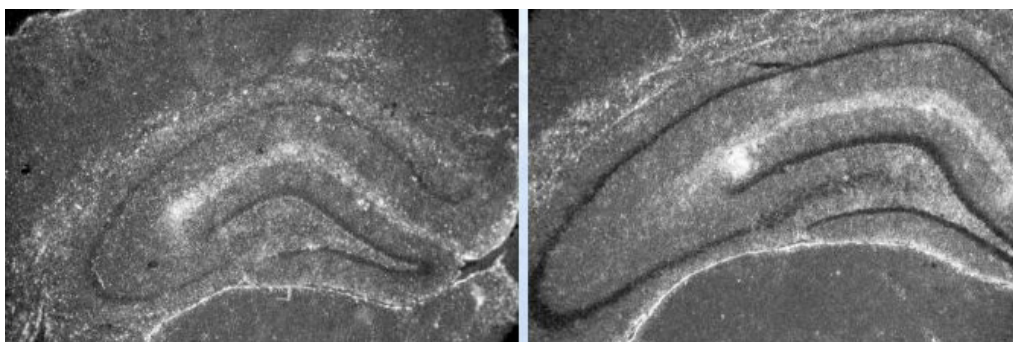
Den vänstra bilden visar exempel på förekomst av blödning och inflammation efter en fokal skada. De röda cellerna är inflammatoriska makrofager och med grön färg visas skadade blodkärl. Den elektronmikroskopiska bilden till en död nervtråd som elimineras av en fagocyterande cell (till höger i bilden). Motsvarande förändringar kunde inte påvisas i de aktuella försöken.



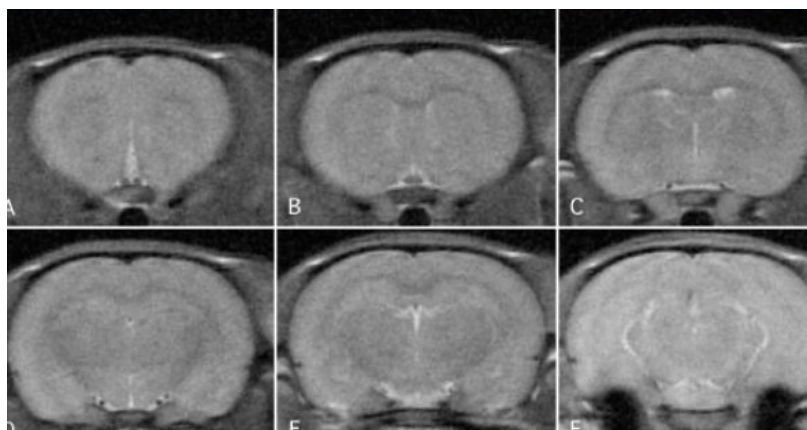
Exempel på färgningar för detektion av programmerad celldöd I den vänstra bilden kan man se arvsmassa i döende celler som färgats in med färg för sönderfallande gener. Bilden i mitten visar ett kontrollsnitt utan celldöd av denna typ. Den elektronmikroskopiska bilden visar sönderfallande gener som färgats in med guldpartiklar för att påvisa så kallad apoptos.. Denna typ av celldöd kunde ej påvisas i de aktuella försöken.

Inga tecken på blödning, BBB-skada, inflammation, ärrbildning eller celldöd kunde upptäckas. Immunohistokemiska färgningar och western blot-analyser för att påvisa förändringar i proteiner som brukar vara goda markörer för fokala skador genomfördes utan att några förändringar kunde påvisas.

Innehåll av mRNA (budbärare för arvsmassan) studerades för molekyler och tillväxtfaktorer som brukar reagera vid fokala skador utan att det gick att upptäcka några förändringar.



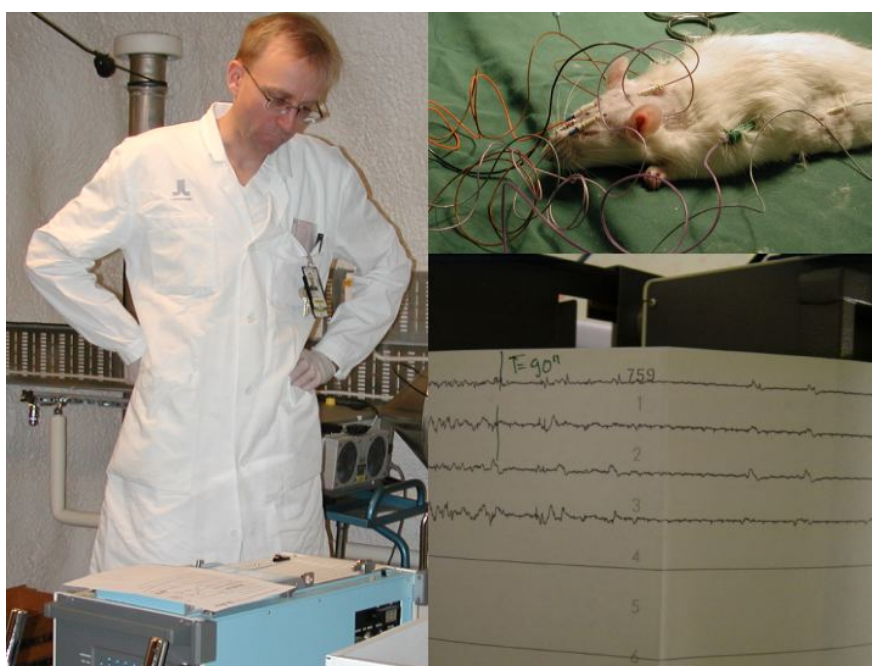
Så kallade in situ hybridiseringar för undersökning av mRNA för den glia associerade molekylen GFAP i hippocampus från råttjärna. De ljusa delarna i bilderna visar förekomst av GFAP mRNA (budbärare för arvsmassan för denna moleky). Den vänstra bilden kommer från ett kontroldjur och den högra från en råtta som exponerats för stötvåg. Inga säkra skillnader kunde påvisas mellan de olika grupperna av djur.



MR registreringar hos vuxna råttor. Inga konklusiva förändringar kunde påvisas efter stötvågs-exponering.

I en delstudie undersöktes vuxna råttor med MR kamera teknik vid olika tidpunkter både före och efter stötvågsexponering. Inga säkra förändringar kunde påvisas med denna teknik.

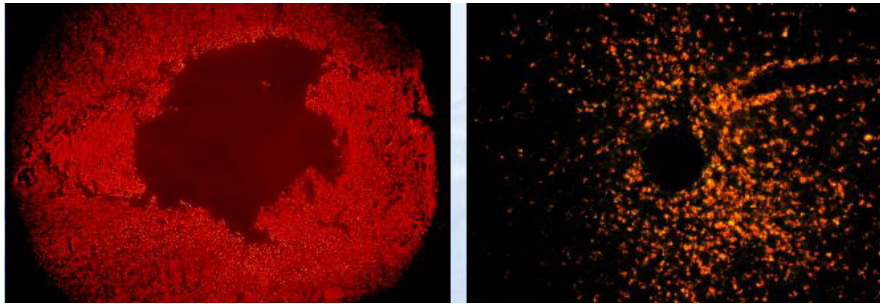
I en ytterligare delstudie analyserades den elektriska aktivitet som kan avledas från skallens utsida med elektroencefalografi (EEG). Här gick det att påvisa en dramatisk och dosberoende effekt av stötvågsexponering. Både amplitud (höjd) och frekvensen i EEG kurvorna minskade omedelbart efter exponeringen. Bearbetningen av dessa data pågår fortfarande. En svårighet med tolkningen är att både andnings- och hjärtverksamhet påverkas efter stötvågs-exponeringen. Vad är således orsak och verkan? En slutsats så här långt är dock att mer detaljerade undersökningar av tröskeleffekter och verkan av upprepad exponering kommer att kräva digital EEG registrering och möjlighet till datorstödd analys. Sådan digital metodik kan baseras på bärbar dator och möjligen lämpa sig för relativt fältmässigt bruk – under förutsättning att bra tolkningsprogram finns. Dessa måste i så fall bland annat vara baserade på resultat från experimentella studier. EEG bör användas även för undersökningar av mer fokala skador för att få ett fylligt jämförelse-material.



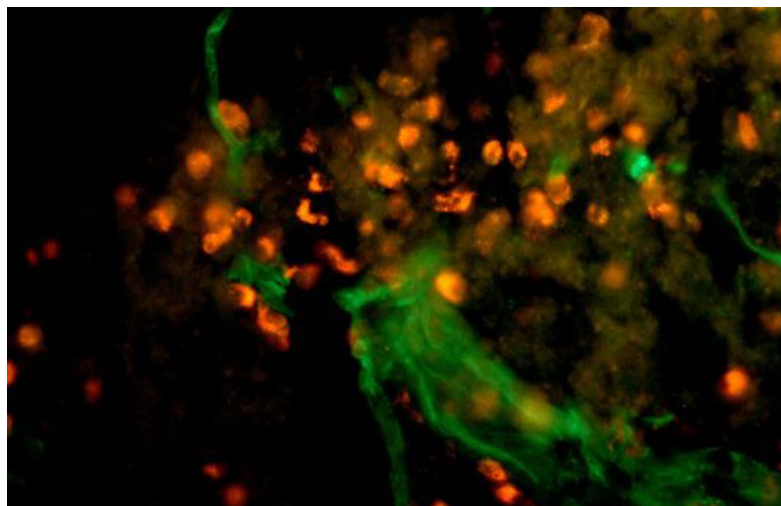
Bilder som visar EEG undersökning på råttor. Pappersremsan på den nedre högra bilden visar hur EEG signalerna minskar i styrka i samband med stötvågsexponering.

Kan hjärnskador upptäckas med hjälp av blodprov?

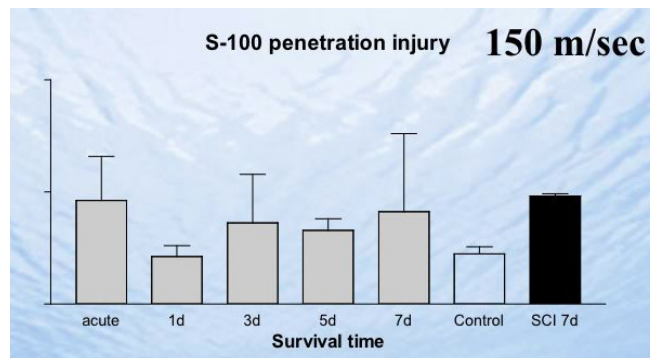
Vissa hjärnskador har visats ge upphov till ökning av proteinet S-100 i blodserum. Det är således möjligt att påvisa frisättning av ett protein från den skadade hjärnan med hjälp av blodprov. Detta gäller främst skador efter blödning eller infarkt i hjärnan. Användbarheten efter traumatiska skador har varit mer oklar. Med syfte att klarlägga hur detta protein stegras efter olika CNS skador har vi genomfört experiment med trubbigt våld, penetrerande våld med olika hastighet samt diffust stötvågsvåld. Vid olika tidpunkter efter skadan har råttan avlivats och blod samt hjärnvävnad omhändertagits för analys. S-100 i blod har analyserats med en ny elizateknik (maskinmässig avläsning av plattor där proteinet påvisas med hjälp av antikroppsteknik). Svullnaden i de skadade hjärnorna har bedömts genom att jämföra våt och torrsvikt. Andra hjärnor har färgats för att bedöma blödning, BBB-proteiner, inflammation och ärrbildning. Medan diffusa skador och de trubbiga skadorna (med låg hastighet) inte gav någon säker stegring av S-100 så leder penetrationsskada till en tydlig stegring av S-100 och en svullnad av hjärnan. Olika hastigheter på penetrationen medför skillnader i tidsförloppet av S-100 stegringen och olika storlek på vävnadsskadan.



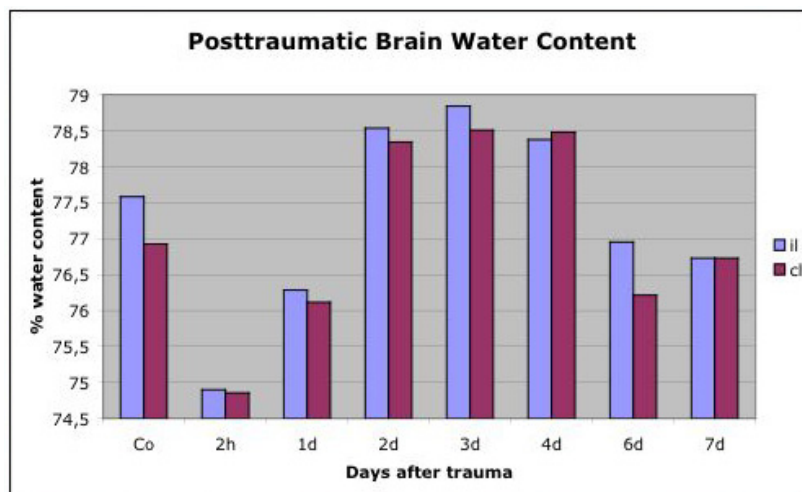
Olika hastighet vid penetrationsskada (150m/s = vänstra bilden, 1,2m/s = högra bilden) ger olika storlek på skada och grad av inflammation. Håligheten centralt i bilderna är den kavitet som uppkommer i själva penetrationskanalen. Runt håligheten syns rödfärgade inflammatoriska celler. Både hålighet och mängden inflammatoriska celler är större efter den skada som skett med högre hastighet.



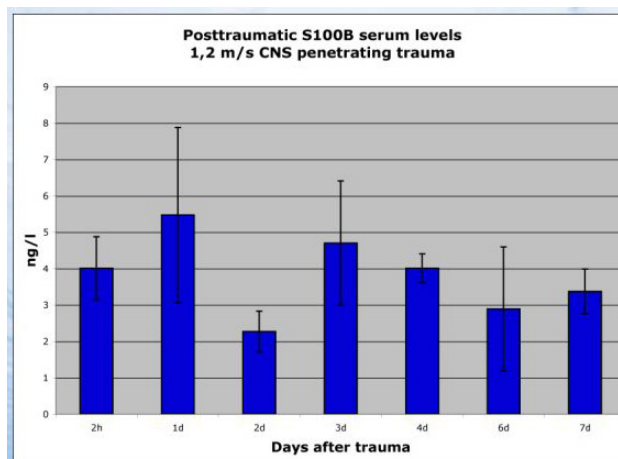
Färgning för att påvisa inflammatoriska celler (röda) och blodkärl med ett protein som är förknippat med BBB funktionen (grönt). Snitt från rått hjärna 3 dagar efter penetrationsskada. Inflammationen påbörjas innan någon effekt på BBB-protein kan påvisas.



Stegringen av S-100 protein i serum förefaller att ha 2 pucklar, en akut (4 timmar) och en som uppträder efter ca 3-7 dagar. Som jämförelse finns prover tagna efter skada i ryggmärg (den svarta stapeln till höger).



Även svullnaden av den skadade hjärnan förefaller att ha 2 pucklar, dock med snabbare tidsförlopp än det som observerades för S-100 protein i serum. De båda staplarna vid varje överlevnadstid motsvarar separata mätvärden för de båda hjärnhalvorna. Svullnaden drabbar som synes hela hjärnan.



Lägre penetrationshastighet ger en något senare stegring av den första fasen av S-100 protein i serum.

Den andra puckeln i S-100 protein sammanfaller med att BBB-associerade proteiner inte längre kan påvisas i blodkärlen = tecken på manifest BBB skada.

Inom den närmaste tiden förväntas nya metoder för påvisande av andra CNS-relaterade proteiner i blod bli tillgängliga. Bland dessa finns mer specifika markörer för glia- respektive nervcellsskada.

Betydelse

De genomförda experimenten kring luftburna stötvågor har inte kunna bekräfta Säljö's beskrivning av utbredd nervcellsdöd efter stötvågsexponering. Skillnader i teknik eller genetisk bakgrund hos de exponerade råttorna kan vara orsaken. Vi föreslår att fortsätta experiment inkluderande mikroarray analys (med maskinell avläsning av tusenstals RNA prover från varje råtta). Dessa experiment bör ha fokus på huruvida upprepad exponering för stötvåg kan ge en svårare påverkan. Preliminära resultat tyder på att EEG förändringarna blir mer påtagliga vid upprepad exponering. Inom projektet har olika tekniker för analys av stötvågspåverkan hos levande individ testats. Målsättningen har varit att ge bakgrund för undersökning av militär personal efter stötvågsexponering. MR analys av hjärnans utseende och vätskefördelning visade inga mätbara förändringar hos stötvågsexponerad råtta. Analys av EEG mönster visade däremot på tydliga och upprepbara förändringar. Vi föreslår att EEG metodiken ytterligare utvecklas, med sikte på användning av portabla instrument med inbyggd analysprogramvara lämplig för fältmässigt bruk. En ytterligare teknik för fältmässig undersökning av hjärnskada kan vara blodprovsanalys. Genom att analysera tidsförlopp för frisättning av S-100 och andra proteiner kan man förhoppningsvis få fram metodik för att kartlägga olika typer av hjärnskador med hjälp av enkla blodanalyser, analogt med analysen av vissa proteiner som idag är standardmetodik för att analysera storlek av hjärt- och leverskador. Dessa skulle kunna lämpa sig för fältmässigt bruk och kanske göra det möjligt att få en bild av både typ och storlek på hjärnskadan.

Litteratur

- Persson J K E, Bursell J, Larsson I-L, Risling M, Sunesson A S. Akuta EEG-förändringar efter experimentell skallskada. Göteborg, Nov. 26-29, 2002. (FOI-S--0779--SE) (Läkarsämman, p. 233)
- Risling M, Sköld M, Larsson I, Davidsson J. New model for high velocity penetration injury to the brain. New Orleans, Nov 8-12, 2003. (FOI-S--1180--SE) (Society for neuroscience, no. 11.4)
- Risling Mårten, Sunesson Anders, Bursell Jenny, Larsson Inga-Lisa, Persson Jonas. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury using EEG. Luftburen explosionsinducerad stötvåg : undersökning av eventuell hjärnpåverkan med EEG : preliminära resultat. Umeå, FOI 2002a, (FOI-R--0757--SE) (User report/Användarrapport)
- Risling Mårten, Sunesson Anders, Sköld M, Lai L-J, Abo M, Chen Z, Bjelke B. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury with magnetic resonance imaging. Luftburen explosionsinducerad stötvåg : undersökning av eventuell hjärnpåverkan med MR-kamera. Umeå, FOI 2002b. (FOI-R--0756--SE) (User report/Användarrapport)
- Sköld M, von Gertten C, Sandberg-Nordqvist A-C, Holmin S, Mathiesen T, Cullheim S, Risling M. Induction of VEGF expression following traumatic brain injury and cortical spreading depression. (FOI-S--0332--SE) (Society for neuroscience 32nd annual meeting)
- Sunesson A S, Persson J, Bursell J, Larsson I-L, Risling M. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury using EEG. Orlando, FL, Nov. 3-7, 2002. (FOI-S--0780--SE) (Society for neuroscience thirty-second annual meeting)

Påverkar HPM (high power microwaves) nervsystemet?

I dessa experiment har en HPM källa där effekten har kunnat varieras och en fältstyrka på mellan 1 och 22 kV/m har kunna uppnås vid målet. Källan hade en frekvens på 1.6GHz och genererade pulser på 0.55 μ sekunder med en pulsfrekvens på 300 pulser per sekund. Vi exponerade sövda vuxna råttor för enstaka pulser eller pulståg i upp till 15 minuter (dvs. upp till 270000 pulser). Råttorna fick överleva upp till en vecka efter exponering varefter hjärnorna preparerades för undersökning med ljus- och elektronmikroskopi, immunohistokemi (proteinanalys) och in situ hybridisering (mRNA analys). Hos vissa av de exponerade råttorna sprutades en markör in i blodbanan för bedömning av funktionen hos blod-hjärn barriären (BBB). I andra experiment exponerades gravida råttor för undersökning av eventuella effekter på fosterutveckling. Detta hade ett dubbelt syfte. Dels är fosterutvecklingen en känslig period varför det kan vara lättare att inducera och upptäcka skador under denna tid, dels är det i sig viktigt att upptäcka om HPM kan vara fosterskadande. Vissa råttfoster analyserades under fosterutvecklingen medan andra fick framföras och undersöktes vid 7 eller 14 dagars ålder.

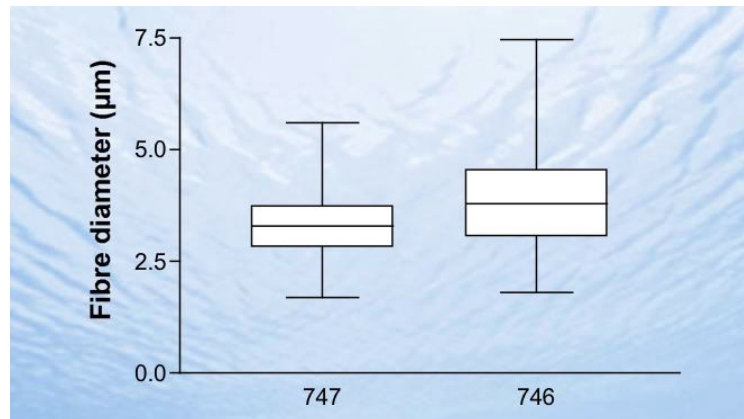
Mikroskopiska och kemiska analyser av hjärnor från vuxna råttor som exponerats för HPM gav tecken på påverkan. Inga tecken på celldöd och inga tecken på påverkan av BBB kunde påvisas. I några fall genomfördes EEG registrering. En liten och tillfällig sänkning av amplitud och frekvens i EEG kurvan observerades, denna föreföll dock att vara mindre än vad som kan ses efter stötvågsexponering (se ovan).

I råttfoster var frekvensen av programmerad celldöd till synes normal (apoptos är en normal företeelse under fosterstadiet). Immunohistokemiska undersökningar tyder på en viss höjning av mängden av vissa tillväxtfaktorer (t ex nerve growth factor) och en del molekyler av betydelse för programmerad celldöd vid vissa tidpunkter under fosterutvecklingen.

Djuren utvecklades dock i stort sett normalt, utan ökad fosterdöd eller synliga abnormiteter. Efter födelsen observerades inga uppenbara förändringar i beteende. Mikroskopisk analys av nerver från exponerade djur tyder dock på vissa förändringar i fibersammansättning i perifera nerver.



Längdsnitt genom två råttfoster som exponerats för HPM. Fostret till höger är ett kontroldjur. Vid färgning för NGF (nerve growth factor =brunsvart färg) syns kraftigare infärgning i vissa organ hos de exponerade djuren.



Kalibermätning av nervtrådar från en normal (747) och en HPM exponerad (746) råtta, 2 veckor efter födelsen. En relativ minskning av andelen små nervtrådar observeras hos råttan som utsatts för HPM exponering. Detta skulle kunna betyda selektiv förlust av vissa små nervtrådar, t ex smärtförmedlande nervtrådar.

Betydelse

HPM är ett nytt stridsmedel baserat på mikrovågor. Det är angeläget att fastställa om det har någon skadlig effekt på nervsystemet. Dessa försök bör fortsätta.

Litteratur om HPM

Bjarnholt Gert, Bolander Göran, Bäckström Mats, Ericson Bengt, Jonsson Staffan, Kariis Hans, Kjellström Thomas, Risling Mårten, Sjökvist Lars, Steinvall Ove, Svensson Sören, Waldenvik Mattias.
Elektromagnetiska vapen och skydd (FOI orienterar om, 2001:nr 1)

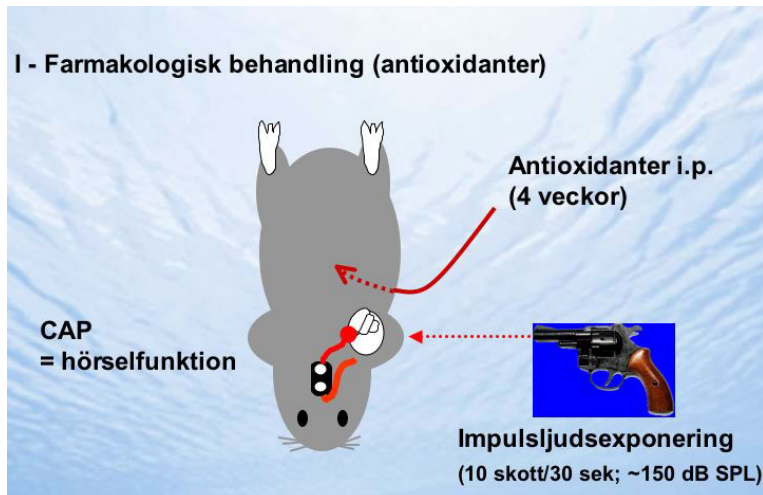
Kjellström B T, Malmgren L, Malm E. HPM exposure induces depolymerization of the cytoskeleton protein tubulin in cultured human endothelial cells. Oberjettenberg, Feb. 19-21, 2001 (FOI-S--0341--SE) (European working group on nonlethal weapons (EWG-NLW))

Risling M, Suneson A, Meier M, Malmgren L, Studies of the possible effects of high power microwaves on the central nervous system. (FOI-S--0331--SE) (1st European symposium on non-lethal weapons, Ettlingen 2001)

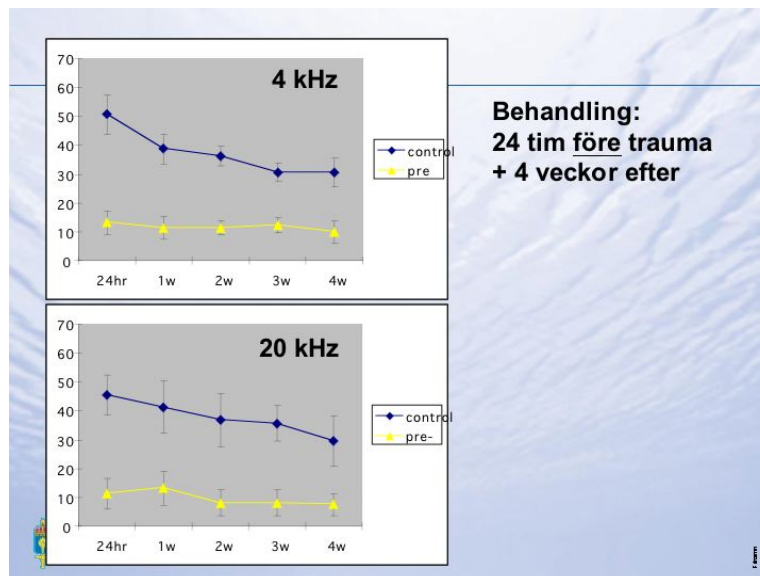
Risling M, Sondén A, Malm E, Kjellström B T, Meier M, Bursell J, Persson J, Larsson I-L, Suneson A, Malmgren L. Further observations on biological effects of nonthermalizing, high power microwave (HPM) pulses. Ettlingen, Germany, May 13-14, 2003 (FOI-S--1181--SE) (2nd European symposium on non-lethal weapons)

Undersökning av impulslyjds inverkan på innerörat

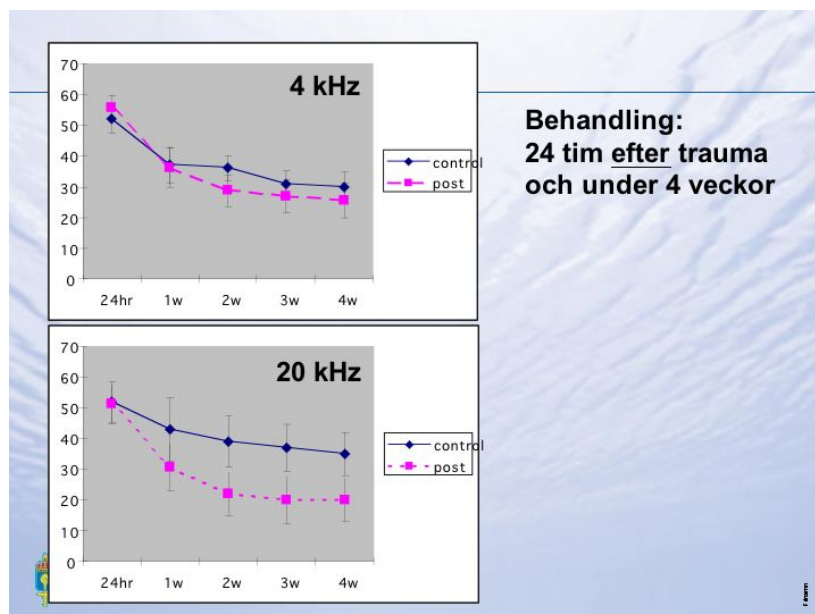
Detta delprojekt har pågått i samarbete med doc Mats Ulfvendahls grupp vid Karolinska sjukhuset. Två typer av experiment har genomförts. I den ena typen av experiment exponerades sövda marsvin för impulslyd från ett leksaksvapen. I en speciell dämpad exponeringskammare uppnåddes 160dB vid försöksobjektet. I djurets inneröra var en elektrod inopererad. Denna elektrod gjorde det möjligt att registrera elektriska impulser från innerörat. Vid olika tidpunkter både före och efter exponering för impulslyd utfördes registrering av hörselfunktion (vid stimulering vid olika frekvenser). Vid den andra typen av experiment omhändertogs preparat från inneröra efter stötvågsexponering i det stötrör som beskrivits ovan. Dessa preparat har analyserats med avseende på celldöd. Analys av material och registreringar från båda typerna av experiment pågår ännu, men preliminära resultat beskrivs nedan.



Vid försöket med impulslyd studeras verkan av behandling med antioxidanter. En elektrod är inopererad hörselorganet och ger möjlighet till registrering av hörselfunktion (CAP) vid olika frekvenser både före och vid olika tidpunkter efter impulslydsexponering.

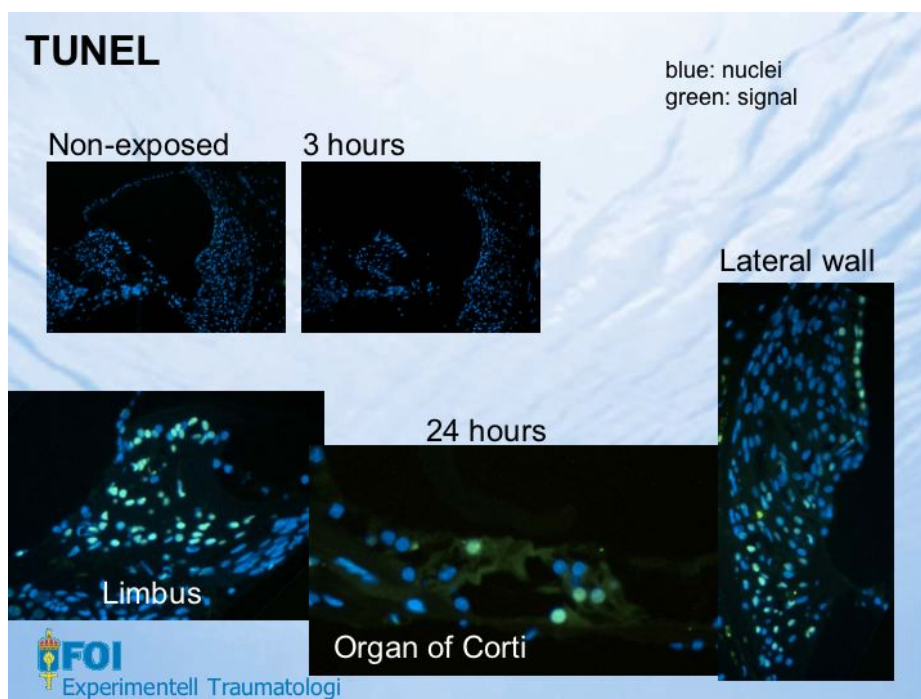


Om behandlingen inleds före impulslyds-exponeringen förefaller det möjligt att förebygga den nedsättning av hörselfunktionen som är en effekt av exponeringen. De blå linjerna är från djur som ej behandlats och uppvisar en kraftigare nedsättning. Y-axeln visar hörselnedsättningen mätt i dB. O på y-axeln skulle innebära avsaknad av hörsel-nedsättning.

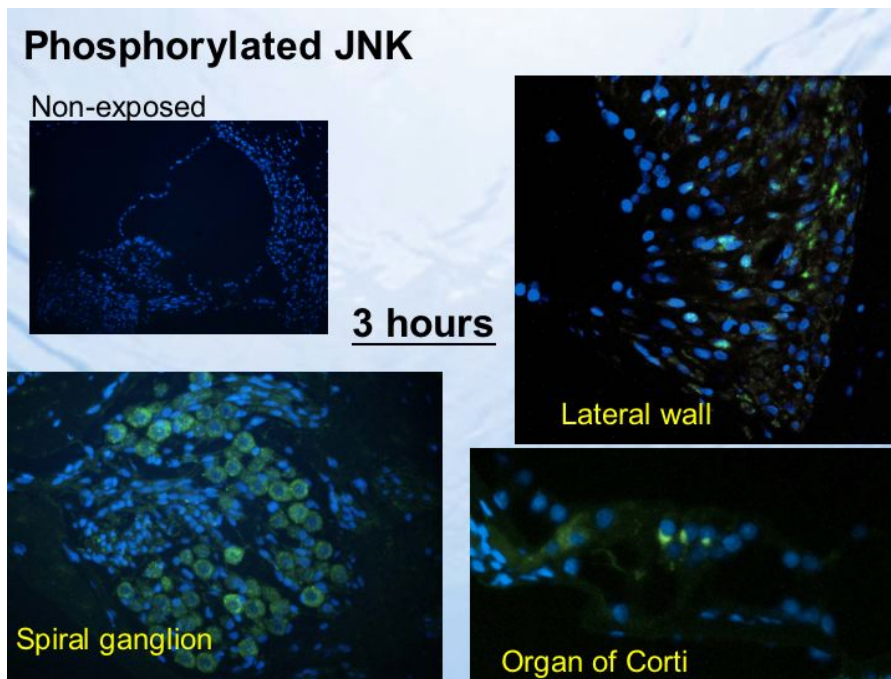


Om behandlingen inleds först 24 timmar efter exponering så uteblir effekten vid det för god hörselfunktion viktiga området 4kHz.

I inneröra från råttor som exponerats för stötvågor, dvs en mycket kraftig påverkan av örat, observeras celldöd bland både sinnesceller och stödjeceller. Den senare formen av celldöd är relativt okänd och det är ännu oklart hur den kan påverka hörselfunktionen. Pågående analyser syftar till att fastställa genom vilka cellulära mekanismer som celldöd utlöses. Sådan kunskap kan göra det möjligt att förebygga celldöd genom behandling med läkemedel.



Färgningar för förekomst av apoptos (TUNEL), celldöd, i olika delar av innerörat. Den gröna färgen visar celler där arvsmassan har sönderdelats, pga pågående celldöd, och tagit upp färg.



Immunohistokemiska färgningar av inneröra med syfte att klargöra vilka molekyler som aktiveras i samband med celldöd efter stötvågsskada. Det finns flera olika intracellulära vägar med aktivering av olika molekyler som kan utlösa celldöd. Den gröna färgen i vissa celler tyder på att molekylen JNK har aktiverats.

Betydelse

Dessa experiment kan ge kunskap för bättre behandling vid hörselskada efter impuls-ljudspåverkan. Genom att kartlägga hur celldöden går till kan det bli möjligt att förebygga impulslydsutlöst celldöd. Läkemedel som hämmar celldöd är under utveckling, men för att välja rätt läkemedel är det nödvändigt att veta vilka intracellulära molekyler som aktiveras vid celldöd.

Andra typer av icke letala vapen (NLW) än HPM

Under de senaste två åren har projektledaren deltagit i arbetet i både European Working Group for Non-Lethal Weapons och NATO's HFM-073 som framställer en rapport kring medicinska effekter av olika NLW. Det kan noteras att i flera länder så har man arbetat med olika akustiska vapentyper. Bland annat infraljudssystem. I studier från 1960- och 70 talen är det väl dokumenterat att dessa icke hörbara ljudvågor kan framkalla negativa effekter hos människa (Landström 1995, Westin 1975), förmodligen främst via stressreaktioner. Under senare år har forskningen inom området inte varit så intensiv. De senaste publikationerna finns i kinesisk litteratur och beskriver förändringar i inneröra och öra. De NLW projekt kring infraljud som fanns förefaller samtliga att vara nedlagda (personlig kommunikation Thiel, Murphy). Om denna situation ändras då bör verkan av infraljud förmodligen utvärderas med motsvarande redskap som för HPM, dvs en kombination av mikroskopiska, cellbiologiska och fysiologiska undersökningar.

Litteratur om infraljud

- Alekseev, S. V., V. V. Glinchikov, et al. (1983). "[Myocardial ischemia in rats exposed to infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(8): 34-8.
- Alekseev, S. V., V. V. Glinchikov, et al. (1986). "[Reaction of liver cells to infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(9): 57-9.
- Alekseev, S. V. and N. A. Mozhukhina (1983). "[Mechanism of the effect of infrasound on the body of animals and man (review of the literature)]." Gig Tr Prof Zabol(9): 35-7.
- Andreeva-Galanina, E., E. N. Malyshev, et al. (1970). "[Effect of infrasound on the human organism]." Gig Sanit **35**(11): 65-9.
- Anichin, V. F. and A. S. Nekhoroshev (1985). "[Reaction of vessels of the middle ear system of the guinea pig in response to exposure to infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(9): 43-4.
- Arabadzhi, V. I. (1992). "[Infrasound and biorhythms of the human brain]." Biofizika **37**(1): 150-1.
- Balunov, V. D., A. F. Barsukov, et al. (1998). "[Clinical and functional evaluation of health status of workers exposed to infrasound, noise and general vibration]." Med Tr Prom Ekol(5): 22-6.
- Batanov, G. V. (1995). "[Characteristics of etiology of immediate hypersensitivity in conditions of exposure to infrasound]." Radiats Biol Radioecol **35**(1): 78-82.
- Bernhardt, J. H. (1991). "[Nonionizing radiation and electromagnetic fields]." Offentl Gesundheitswes **53**(8-9): 409-14.
- Bowen, S. P., J. C. Richard, et al. (2003). "Microseism and infrasound generation by cyclones." J Acoust Soc Am **113**(5): 2562-73.
- Busnel, R. G. and A. G. Lehmann (1978). "Infrasound and sound: differentiation of their psychophysiological effects through use of genetically deaf animals." J Acoust Soc Am **63**(3): 974-7.
- Busnel, R. G. and A. G. Lehmann (1978). "[Suppression by ascorbic acid of neuromuscular fatigue due to sound-alcohol synergy]." C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D **287**(4): 373-4.
- Chauchard, P. and H. Mazoue (1962). "[Effectiveness of low-frequency air vibrations (infrasound) on nerve centers]." C R Seances Soc Biol Fil **156**: 438-40.
- Colasante, D. A., F. C. Au, et al. (1981). "Prophylaxis of adhesions with low frequency sound." Surg Gynecol Obstet **153**(3): 357-9.
- Dadali, V. A., V. I. Svidovyi, et al. (1992). "[Effects of infrasound and protective effect of adaptogens in experimental animals]." Gig Sanit(1): 40-3.
- Danielsson, A. and U. Landstrom (1985). "Blood pressure changes in man during infrasonic exposure. An experimental study." Acta Med Scand **217**(5): 531-5.
- Doroshenko, P. N., V. G. Bazarov, et al. (1977). "[Condition of vestibular function in compressor operators exposed to infrasound and stable noise]." Zh Ushn Nos Gorl Bolezn(3): 54-9.
- Doroshenko, P. N. and I. D. Stepchuk (1983). "[Hygienic evaluation of the combined effects of infrasound and low-frequency noise on the acoustic and vestibular analyzers of compressor operators]." Gig Tr Prof Zabol(1): 35-8.
- Dudarev, G. A. (1997). "[Recommendations and notes for Manual RP 2.2.-013-94, "Hygienic criteria in the evaluation of work conditions according to indicators of harmfulness and risks of industrial environment factors and hardness and intensity of the work process"]." Med Tr Prom Ekol(1): 33-7.
- Edwards, R. C., A. D. Goldberg, et al. (1976). "The infrasound blood-pressure recorder. A clinical evaluation." Lancet **2**(7982): 398-400.
- Feng, B., S. Jiang, et al. (2001). "[Effects of acute infrasound exposure on vestibular and auditory functions and the ultrastructural changes of inner ear in the guinea pig]." Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi **36**(1): 18-21.
- Filatov, V. V. (2001). "[Experimental study of infrasonic phonophoresis]." Vestn Oftalmol **117**(6): 35-7.
- Filatov, V. V., E. I. Sidorenko, et al. (1999). "[The treatment of bacterial keratitis with infrasound and its effect on reparative process in the cornea]." Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol(4): 96-7.

- Gabovich, R. D., O. I. Shutenko, et al. (1979). "[Effect of infrasound on bioenergetics processes, organ ultrastructural organization and on regulation processes]." Gig Tr Prof Zabol(3): 9-15.
- Garstang, M., D. Larom, et al. (1995). "Atmospheric controls on elephant communication." J Exp Biol **198** (Pt 4): 939-51.
- Gordeladze, A. S., V. V. Glinchikov, et al. (1986). "[Experimental myocardial ischemia caused by infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(6): 30-3.
- Grigor'ev Iu, G., G. V. Batanov, et al. (1983). "[Changes in immunobiological reactivity under the combined action of microwave, infrasonic and gamma irradiation]." Radiobiologiya **23**(3): 406-9.
- Hagstrum, J. T. (2000). "Infrasound and the avian navigational map." J Exp Biol **203** Pt 7: 1103-11.
- Handel, S. and P. Jansson (1974). "[Infrasound--occurrence and effects]." Lakartidningen **71**(16): 1635-9.
- Harris, C. S. and D. L. Johnson (1978). "Effects of infrasound on cognitive performance." Aviat Space Environ Med **49**(4): 582-6.
- Harris, C. S., H. C. Sommer, et al. (1976). "Review of the effects of infrasound on man." Aviat Space Environ Med **47**(4): 430-4.
- Hedlin, M. A. and R. Raspet (2003). "Infrasonic wind-noise reduction by barriers and spatial filters." J Acoust Soc Am **114**(3): 1379-86.
- Izmerov, N. F., G. A. Suvorov, et al. (1997). "[Infrasound: body's effects and hygienic regulation]." Vestn Ross Akad Med Nauk(7): 39-46.
- Kosacheva, T. I., V. I. Svidovyi, et al. (2001). "[Influence of noise and infrasound on the vision organs]." Med Tr Prom Ekol(6): 34-8.
- Krivolesova, S. A., V. I. Svidovyi, et al. (2001). "[Effects of infrasound and noise on contractility of lymphatic vessels (an experimental study)]." Med Tr Prom Ekol(2): 16-20.
- Krukowski, B., B. Carlborg, et al. (1980). "Nonlinear aspects of infrasonic pressure transfer into the perilymph." Hear Res **2**(3-4): 207-12.
- Landström U (1995) Human exposure to infrasound. In: Cheremisinoff PN (ed) *Encyclopedia of environmental control technology*, vol 8. Gulf publ, Houston, pp 441-453
- Kuralesin, N. A. (1997). "[Hygienic and biomedical aspects of the effects of infrasound]." Med Tr Prom Ekol(5): 8-14.
- Landstrom, U. (1983). "Occupational aspects of infrasound and whole body vibrations." Arh Hig Rada Toksikol **34**(4): 287-93.
- Larom, D. (2002). "Auditory communication, meteorology, and the Umwelt." J Comp Psychol **116**(2): 133-6.
- Lehmann, A. G. and R. G. Busnel (1979). "Reduction of swimming time in mice through interaction of infrasound and alcohol." Psychopharmacology (Berl) **65**(1): 79-84.
- Lim, D. J., D. E. Dunn, et al. (1982). "Trauma of the ear from infrasound." Acta Otolaryngol **94**(3-4): 213-31.
- Martinik, K. and L. Opłtova (1986). "Human nonspecific response to sound stimulation." J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol **30**(2): 139-44.
- Matkowska, W. I. (1975). "[Infrasound therapy]." Pol Tyg Lek **30**(2): 79-80.
- Nekhoroshev, A. S. (1998). "[Study of mechanisms underlying the effects of low-frequency acoustic vibrations]." Med Tr Prom Ekol(5): 26-30.
- Nekhoroshev, A. S. and V. V. Glinchikov (1990). "[Mechanism of the effect of infrasound on labyrinthine receptors]." Kosm Biol Aviakosm Med **24**(6): 39-42.
- Nekhoroshev, A. S. and V. V. Glinchikov (1991). "[Morpho-functional changes in the myocardium after exposure to infrasound]." Gig Sanit(12): 56-8.
- Nekhoroshev, A. S. and V. V. Glinchikov (1991). "[Reaction of hepatocytes to infrasound exposure]." Gig Sanit(2): 45-7.
- Nekhoroshev, A. S. and V. V. Glinchikov (1992). "[Morphological research on the liver structures of experimental animals under the action of infrasound]." Aviakosm Ekolog Med **26**(3): 56-9.

- Okamoto, K. (1985). "[Effects of infrasound on the human body]." Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho **88**(5): 720-3.
- Okamoto, K., A. Yoshida, et al. (1986). "[The influence of infrasound upon human body]." J Uoeh **8 Suppl**: 135-49.
- Pal'gov, V. I. and P. N. Doroshenko (1975). "[Combined effects of infrasound and stable noise on the hearing function of workers in compressor shops]." Zh Ushn Nos Gorl Bolezn(1): 22-8.
- Parker, D. E., R. L. Tubbs, et al. (1978). "Visual-field displacements in human beings evoked by accoustical transients." J Acoust Soc Am **63**(6): 1912-8.
- Pawlaczyk-Luszczynska, M. (1996). "Infrasound in the occupational and general environment: a three-element microphone measuring method for locating distant sources of infrasound." Int J Occup Med Environ Health **9**(1): 17-27.
- Pawlaczyk-Luszczynska, M. (1998). "[The influence and sources of infrasound: review of literature]." Med Pr **49**(5): 489-92.
- Pawlaczyk-Luszczynska, M. (1999). "Evaluation of occupational exposure to infrasonic noise in Poland." Int J Occup Med Environ Health **12**(2): 159-76.
- Pawlaczyk-Luszczynska, M., D. Augustynska, et al. (2001). "[Revised maximum admissible intensity (MAI) values for infrasonic noise in work environment]." Med Pr **52**(2): 119-23.
- Petounis, A., C. Spyraakis, et al. (1977). "Effects of infrasound on activity levels of rats." Physiol Behav **18**(1): 153-5.
- Petrovic, D. (1980). "[Ultrasound and infrasound in pilots' cabins in commercial aircraft]." Vojnosanit Pregl **37**(4): 239-44.
- Petrovic, D., A. Drazic, et al. (1981). "[Infrasound, ultrasound and noise in combat and non-combat vehicles of the Yugoslav Army]." Vojnosanit Pregl **38**(5): 337-41.
- Poddubnaia, O. A., E. F. Levitskii, et al. (1999). "[The effect of thermal-vibration massage on the function of the hepatobiliary system in patients with chronic cholecystitis and opisthorchiasis]." Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult(6): 19-21.
- Purdey, M. (2003). "Does an infrasonic acoustic shock wave resonance of the manganese 3+ loaded/copper depleted prion protein initiate the pathogenesis of TSE?" Med Hypotheses **60**(6): 797-820.
- Qiu, P., Z. Zhang, et al. (2002). "[Effect of infrasound on ultrastructure and permeability of rat's blood-retinal barrier]." Zhonghua Yan Ke Za Zhi **38**(8): 499-501.
- Roques, C. F. (2003). "[Analgesic physical therapy. Present clinical data]." Ann Readapt Med Phys **46**(9): 565-77.
- Safonov, M. (1978). "[Histoenzymatic characteristics of the myocardium exposed to infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(12): 52-5.
- Sand, O. and H. E. Karlsen (1986). "Detection of infrasound by the Atlantic cod." J Exp Biol **125**: 197-204.
- Sand, O. and H. E. Karlsen (2000). "Detection of infrasound and linear acceleration in fishes." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **355**(1401): 1295-8.
- Sanova, A. G. (1975). "[Combined effect of low-frequency noise and infrasound on the body of workers]." Vrach Delo(10): 133-6.
- Schermuly, L. and R. Klinke (1990). "Infrasound sensitive neurones in the pigeon cochlear ganglion." J Comp Physiol [A] **166**(3): 355-63.
- Schermuly, L. and R. Klinke (1990). "Origin of infrasound sensitive neurones in the papilla basilaris of the pigeon: an HRP study." Hear Res **48**(1-2): 69-77.
- Schulze, J., M. Auer, et al. (2000). "Low level radioactivity measurement in support of the CTBTO. Comprehensive Nuclear-Test-Ban Treaty Organization." Appl Radiat Isot **53**(1-2): 23-30.
- Shainak, E. (1981). "[The hygienic significance of infrasound in industry]." Gig Sanit(12): 19-21.
- Shi, L., Z. M. Zhang, et al. (2003). "[Effects of infrasound on visual electrophysiology in mice]." Space Med Med Eng (Beijing) **16**(2): 115-9.

- Shitskova, A. P., I. L. Karagodina, et al. (1991). "[Noise, infrasound and vibration as factors of urban environment]." Sov Zdravookhr(11): 21-7.
- Shutenko, O. I., R. D. Gabovich, et al. (1979). "[Effect of infrasound of varying intensity on the body of experimental animals]." Gig Sanit(3): 19-25.
- Shvaiko, II, I. P. Koairin, et al. (1984). "[Effect of infrasound on the metabolism of microelements in the body]." Gig Sanit(9): 91-2.
- Sidorenko, E. I., S. A. Obrubov, et al. (1996). "[Experimental study of morphologic changes in ocular tissue structures after exposure to infrasound pneumomassage]." Vestn Oftalmol **112**(3): 17-9.
- Sidorenko, E. I., S. A. Obrubov, et al. (1997). "[Experience of clinical use infrasound pneumomassage in the treatment of progressive myopia in schoolchildren]." Vestn Oftalmol **113**(3): 18-20.
- Sidorenko, E. I., M. Zelikman, et al. (1988). "[Changes in eye tissues exposed to local action of infrasound]." Oftalmol Zh(2): 109-11.
- Slarve, R. N. and D. L. Johnson (1975). "Human whole-body exposure to infrasound." Aviat Space Environ Med **46**(4 Sec 1): 428-31.
- Spyraki, C., Z. Papadopoulou, et al. (1980). "Effects of diazepam-infrasounds combination on locomotor activity and avoidance behaviour of rats." Pharmacol Biochem Behav **12**(5): 767-71.
- Spyraki, C., Z. Papadopoulou-Daifoti, et al. (1978). "Norepinephrine levels in rat brain after infrasound exposure." Physiol Behav **21**(3): 447-8.
- Stagg, J. (1980). "A compact infrasound and pressure waveform generator for use with small cavities." J Med Eng Technol **4**(4): 186-9.
- Stepanian, R. S., G. S. Airapetian, et al. (2000). "[The action of infrasound oscillations on the properties of water and of a DNA solution]." Radiats Biol Radioecol **40**(4): 435-8.
- Sudzilovskii, F. V., M. Zagorskii Iu, et al. (1974). "[Effect of infrasound on the rabbit nervous system]." Arkh Anat Gistol Embriol **66**(6): 31-5.
- Suvorov, G. A., I. B. Evdokimova, et al. (1981). "[Hygienic standard for infrasound in industry]." Gig Tr Prof Zabol(9): 8-11.
- Svidovyi, V. I. (1987). "[Mechanism of perception and effect of infrasound on the bodies of experimental animals and man]." Gig Sanit(3): 88-9.
- Svidovyi, V. I. and V. V. Glinchikov (1987). "[Effect of infrasound on pulmonary structure]." Gig Tr Prof Zabol(1): 34-7.
- Svidovyi, V. I. and V. V. Glinchikov (1991). "[Reaction of the nervous system cells to infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(6): 37-8.
- Svidovyi, V. I. and L. V. Kitaeva (1998). "[Evaluation of cytogenetic activity in bone marrow cells exposed to infrasound (experimental data)]." Med Tr Prom Ekol(5): 42-4.
- Svidovyi, V. I., V. N. Kolmakov, et al. (1987). "[Change in the permeability and total ATPase activity of erythrocytes and blood plasma superoxide dismutase activity on exposure to infrasound in vitro]." Gig Sanit(5): 78-9.
- Svidovyi, V. I., V. N. Kolmakov, et al. (1985). "[Changes in the aminotransferase activity and erythrocyte membrane permeability in exposure to infrasound and low-frequency noise]." Gig Sanit(10): 73-4.
- Svidovyi, V. I. and O. I. Kuklina (1985). "[State of the hemolymph circulatory bed of the conjunctiva as affected by infrasound]." Gig Tr Prof Zabol(6): 51-2.
- Svidovyi, V. I. and A. G. Shleikin (1987). "[Effect of infrasound on tissue succinate dehydrogenase activity]." Gig Tr Prof Zabol(5): 50-2.
- Taenaka, K. (1989). "[A study on the effect of infrasound]." Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho **92**(9): 1399-415.
- Takahashi, Y., Y. Yonekawa, et al. (1997). "An infrasound experiment system for industrial hygiene." Ind Health **35**(4): 480-8.
- Theurich, M., G. Langner, et al. (1984). "Infrasound responses in the midbrain of the guinea fowl." Neurosci Lett **49**(1-2): 81-6.

- Ulrich, W. D. and C. Ulrich (1985). "Oculo-oscillo-dynamography: a diagnostic procedure for recording ocular pulses and measuring retinal and ciliary arterial blood pressures." Ophthalmic Res **17**(5): 308-17.
- Wei, Y. N., J. Liu, et al. (2002). "[Effects of infrasound on ultrastructure of testis cell in mice]." Zhonghua Nan Ke Xue **8**(5): 323-5, 328.
- Westin, J. B. (1975). "Infrasound: a short review of effects on man." Aviat Space Environ Med **46**(9): 1135-40.
- Yamamura, K. and R. Kishi (1980). "Effects of infrasound on the rota-rod treadmill performance of rats." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **45**(1): 81-6.
- Yodlowski, M. L., M. L. Kreithen, et al. (1977). "Detection of atmospheric infrasound by homing pigeons." Nature **265**(5596): 725-6.
- Yoshida, A. and R. Nagano (1986). "[The influence of infrasound vibration upon cochlea]." J Uoeh **8 Suppl**: 123-8.
- Zumberge, M. A., J. Berger, et al. (2003). "An optical fiber infrasound sensor: a new lower limit on atmospheric pressure noise between 1 and 10 Hz." J Acoust Soc Am **113**(5): 2474-9.

Rekommendationer:

Fortsatta neurotraumaexperiment kan ge tillgång till effektivare och bättre diagnoshjälpmedel för bedömning av både typ och storlek på CNS-skadan. En utveckling av både EEG diagnostik och kunskap kring kartläggning av skador med hjälp av enkla blodprov skulle kunna ge tillgång till avancerade hjälpmedel långt tidigt i den militära vårdkedjan. Dessa hjälpmedel bör kunna användas till att sortera ut de patienter som behöver vård på specialistklinik.

En ökad kunskap kring hur BBB-skada och svullnad induceras efter trauma skulle kunna användas till att få fram bättre behandling som skulle kunna rädda vävnad vid inträffad CNS skada.

Utökad verksamhet inom hörseldelen av projektet skulle både kunna ge värdefull kunskap för riktad behandling vid inträffad hörselskada samt bättre förutsättningar för att genom djurexperiment framställa goda skadekriterier. Användandet av inopererade elektroder skulle kunna få stort värde i dessa sammanhang.

En fortsatt kartläggning av effekter av mikrovågor på CNS bör omfatta även andra vågtyper, bland annat radar och möjligen de smärtframkallande så kallade millimetervågor som inom kort kan förväntas införas för antipersonellt bruk.

En fortsatt satsning på utvärdering av de milda diffusa hjärnskadorna bör omfatta användande av gene/micro arrays för samtidig utvärdering av stora mängder av molekylfamiljer. Sådana analyser bör ges hög prioritet då de skulle kunna få avgörande betydelse för utformning av säkerhetskriterier för handhavande av både explosivämnen (stöt vågor) och mikrovågor samt radar.

Publicerat och rapporterat från projektet 2001-2003

- Carlstedt T, Cullheim S, Risling M. Spinal cord in relation to the peripheral nervous system.. (FOI-S--1178--SE) (The human nervous system, Chap. 9, p. 250-264, 2003)
- Cullheim S, Wallquist W, Hammarberg H, Lindå H, Piehl F, Carlstedt T, Risling M. Properties of motoneurons underlying their regenerative capacity after axon lesions in the ventral funiculus or at the surface of the spinal cord. (FOI-S--0330--SE) (Brain research reviews, vol. 1, 2002)
- Fried K, Risling M, Tidcombe H, Gassmann M, Lillesaar C. Expression of ErbB3, ErbB4, and neuregulin-1 mRNA during tooth development. (FOI-S--0489--SE) (Development Dynamics, vol. 224, 2002, p. 356-360)
- Landegren T, Persson J, Risling M. Lokala reaktioner kring reparationsfogen efter cyanoakrylatlimning av perifer nervskada. Göteborg, Nov. 26-29, 2002 (FOI-S--0778--SE) (Läkarstämman, p. 183)
- Landegren T, Persson J, Risling M, Sondén A. Cyanoakrylatlim: Neurotoxiskt eller ej? Stockholm, Nov 27, 2003. (FOI-S--1177--SE) (Medicinska riksstämman, 2003, p. 178)
- Landegren T, Risling M, Angeria M, Persson J K E. Local reactions following nerve repair with ethyl cyanoacrylate. Les Arc, March 8-15, 2003. (FOI-S--1170--SE) (23rd European winter conf. on brain research)
- Lindholm T, Cullheim S, Carlstedt T, Risling M. Expression of tenascin R and JI mRNA in motoneurons after a traumatic lesion in the spinal cord. (FOI-S--0326--SE) (NeuroReport, vol 12, no. 16, Nov. 2001, p.3513-3517)
- Lindholm T, Cullheim S, Deckner M, Carlstedt T, Risling M. Expression of neuregulin and ErbB3 and ErbB4 after a traumatic lesion in the ventral funiculus of the spinal cord and in the intact primary olfactory system. (FOI-S--0327--SE) (Exp Brain Res, vol. 142, no. 1, p. 81-90)
- Lindholm T, Sköld M, Cullheim S, Risling M. Expression of semaphorins, neuropilins, and VEGF in rat motoneurons and ventral roots after a traumatic lesion in the spinal cord. Orlando, FL, Nov. 3-7, 2002. (FOI-S--0783--SE) (Society for neuroscience thirty-second annual meeting)
- Lindholm T On traumatic lesions to the spinal cord and dorsal spinal roots. Factors influencing axonal regrowth across the border between the central and peripheral nervous system in rat and man. Stockholm, FOI 2002, 110 p. (FOI-S--0491--SE) (KI(Akademisk avhandling))
- Lindholm T J, Cullheim S, Carlstedt T, Risling M. Expression of neuregulin, ERB-B3 and ERB-B4 in spinal cord after traumatic injury. (FOI-S--0334--SE) (Society for neuroscience 32nd annual meeting)
- Oliveira A L R, Risling M, Negro A, Langone F, Cullheim S. Apoptosis of spinal interneurons induced by sciatic nerve axotomy in the neonatal rat is counteracted by nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor. (FOI-S--0488--SE) (Journal of Comparative Neurology, vol. 447, 2002, p. 381-393)
- Persson J K E, Bursell J, Larsson I-L, Risling M, Sunesson A S. Akuta EEG-förändringar efter experimentell skallskada. Göteborg, Nov. 26-29, 2002 (FOI-S--0779--SE) (Läkarstämman, p. 233)
- Risling M, Suneson A, Meier M, Malmgren L, Studies of the possible effects of high power microwaves on the central nervous system. Stockholm 2001. (FOI-S--0331--SE)
- Risling M, Sköld M, Larsson I-L, Davidsson J. New model for high velocity penetration injury to the brain. New Orleans, Nov 8-12, 2003 (FOI-S--1180--SE) (Society for neuroscience, no. 11.4)
- Risling M, Sondén A, Malm E, Kjellström B T, Meier M, Bursell J, Persson J, Larsson I-L, Suneson A, Malmgren L. Further observations on biological effects of nonthermalizing, high power microwave (HPM) pulses. Ettlingen, Germany, May 13-14, 2003. (FOI-S--1181--SE) (2nd European symposium on non-lethal weapons)

- Risling M, Lindholm T, Sköld M, Meier M, Cullheim S, Hammarberg H, Wallquist W, Carlstedt T. Expression of semaphorin and neuropilin in DRG neurons after dorsal root lesion. Orlando, FL, Nov. 3-7, 2002 Stockholm, (FOI-S--0781--SE) (Society for neuroscience thirty-second annual meeting)
- Risling M, Sköld M, Lindblom T, Suneson A, Carlstedt T, Meier M, Larsson I-L, Cullheim S. The possible role of prostaglandin F2alpha after spinal cord injury (FOI-S--0333--SE) (Society for neuroscience 32nd annual meeting)
- Risling Mårten, Sunesson Anders, Bursell Jenny, Larsson Inga-Lisa, Persson Jonas. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury using EEG. Luftburen explosionsinducerad stötvåg : undersökning av eventuell hjärnpåverkan med EEG : preliminära resultat. Umeå, FOI 2002, 6 p. (FOI-R--0757--SE) (User report/Användarrapport)
- Risling Mårten, Sunesson Anders, Sköld M, Lai L-J, Abo M, Chen Z, Bjelke B. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury with magnetic resonance imaging. Luftburen explosionsinducerad stötvåg : undersökning av eventuell hjärnpåverkan med MR-kamera. (FOI-R--0756--SE) (User report/Användarrapport)
- Sköld M, Plantman S, Frödin M, Cullheim S, Risling M, Sonden A. Shock wave effects on dorsal root ganglion neuron cultures - description of a novel in vitro neurotrauma model. New Orleans, Nov. 8-12, 2003. (FOI-S--1179--SE) (Society for neuroscience, no. 955.7)
- Sköld M, Cullheim S, Risling M. Induction of HIF1alpha in motoneurons after intraspinal axotomy. Orlando, FL, Nov. 3-7, 2002. (FOI-S--0782--SE) (Society for neuroscience thirty-second annual meeting)
- Sköld M, von Gertten C, Sandberg-Nordqvist A-C, Holmin S, Mathiesen T, Cullheim S, Risling M. Induction of VEGF expression following traumatic brain injury and cortical spreading depression. (FOI-S--0332--SE) (Society for neuroscience 32nd annual meeting)
- Stark B, Risling M, Carlstedt T. Distribution of the neurotrophin receptors p75 and trkB in peripheral mechanoreceptors; observations on changes after injury. (FOI-S--0324--SE) (Exp Brain Res (2001) 136:101-107)
- Stark, B, Carlstedt T, Risling M. Distribution of TGF-B, the TGF-B type I receptor and the R-II receptor in peripheral nerves and mechanoreceptors; observations on changes after traumatic injury (FOI-S--0325--SE) (Brain Research 913 (2001) p. 47-56)
- Sunesson A S, Persson J, Bursell J, Larsson I-L, Risling M. Evaluation of diffuse blastwave induced brain injury using EEG. (FOI-S--0780--SE) (Society for neuroscience thirty-second annual meeting)
- Thybol J, Kortessmaa J, Cao R, Soininen R, Wang L, Iivanainen A, Sorokin L, Risling M, Cao Y, Tryggvason K. Deletion of the laminin alpha4 chain leads to impaired microvessel maturation. (FOI-S--0487--SE) (Molecular and cellular biology, vol. 22, no. 4, Feb. 2002, p. 1194-1202)