

Symtomutveckling vid förgiftning av nervgaser och opioider

LINA THORS OCH ANDERS BUCHT



Lina Thors och Anders Bucht

Symtomutveckling vid förgiftning av nervgaser och opioider

Titel	Symtomutveckling vid förgiftning av nervgaser och opioider
Title	Symptom development following nerve agent and opioid intoxication
Rapportnr/Report no	FOI-R--4968--SE
Månad/Month	Maj
Utgivningsår/Year	2020
Antal sidor/Pages	35
ISSN	1650-1942
Kund/Customer	Försvarsdepartementet
Forskningsområde	CBRN-frågor
FoT-område	CBRN
Projektnr/Project no	A408420; A406220
Godkänd av/Approved by	Åsa Scott
Ansvarig avdelning	CBRN-skydd och säkerhet

Bild/Cover: Lina Thors

Detta verk är skyddat enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk, vilket bl.a. innebär att citering är tillåten i enlighet med vad som anges i 22 § i nämnd lag. För att använda verket på ett sätt som inte medges direkt av svensk lag krävs särskild överenskommelse.

This work is protected by the Swedish Act on Copyright in Literary and Artistic Works (1960:729). Citation is permitted in accordance with article 22 in said act. Any form of use that goes beyond what is permitted by Swedish copyright law, requires the written permission of FOI.

Sammanfattning

I denna rapport har förslag på tillvägagångssätt för operativ symtomtolkning av nervgas- respektive fentanylförgiftning tagits fram till stöd för operativ symtomtolkning för Försvarmakten och civil sjukvård. Detta för att flertalet symtom är likartade och konsekvenserna vid felaktigt medicinskt omhändertagande kan leda till livshotande tillstånd mycket snabbt och vara avgörande för överlevnad. Eftersom insättning av antidoter och saneringsbehov skiljer sig mellan dessa substansgrupper kan förväxling av förgiftningsorsak leda till ökade risker för såväl patienter som insatspersonal. Därför har en samlad litteraturgenomgång genomförts avseende beskrivningar av symtomutveckling vid akut förgiftning orsakad av de mest toxiska organiska fosforföreningarna (nervgaser) och syntetiska opioiderna i gruppen fentanylsubstanser.

De symtom som beskrivits i vetenskapliga studier och rapportering från faktiska händelser har indelats i tre grupper:

- Ospecifika symtom (huvudvärk, illamående, svettningar)
- Gemensamma symtom för nervgaser och fentanylsubstanser (pupillförminskning, muskelryckningar/kramper, andningssvårigheter, muskelstelhet, medvetandesänkning, mental påverkan)
- Nervgasspecifika symtom (salivering/rinnande näsa, inkontinens)

För att möjliggöra operativ användning har en handledning för differentialdiagnostik föreslagits för respektive substansgrupp. Förutom symtomtolkning har även litteraturdata på utfall av behandling med antidot och laboratoriediagnostik inkluderats.

Metodik nervgasförgiftning

1. Initial symtombedömning, bedömning av symtomutveckling, inklusive nervgasspecifika symtom
2. Laboratorieanalys av kolinesterasaktivitet i blod

Metodik opioidförgiftning

1. Initial symtombedömning, bedömning av symtomutveckling
2. Effekt av antidot (naloxon)
3. Laboratorieanalys av substansmetaboliter

Nyckelord: Symtomutveckling, nervgaser, opioider

Summary

Exposure to highly toxic chemicals may lead to acute life-threatening conditions that require early medical intervention. Correct interpretation of symptoms of intoxication is therefore highly important for decisions on triage, medical treatment and personal decontamination. Intoxication of organophosphorus compounds and opioids have shown similar symptoms while antidotes and the need for decontamination differs. Misinterpretation of symptoms may lead to increased risks for both patients and medical responders. In this report, the scientific understanding of symptom development after poisoning with highly toxic organophosphorus nerve agents and synthetic opioids of the fentanyl group has been compiled.

Occurrence of symptoms described in scientific studies and reports from actual exposures were divided in three groups:

1. Unspecific symptoms
2. Shared symptoms for nerve agents and opioids
3. Nerve agent specific symptoms

To enable operative use a practical guidance for differential diagnostics of the two groups of substances has been suggested. In addition to symptom interpretation, the potential of antidote treatment effects and laboratory diagnostics is included.

Procedure for nerve agents

1. Symptom development including specific symptoms for nerve agents
2. Analysis of choline esterase activity in blood

Procedure for opioids

1. Symptom development
2. Effect of antidote (naloxone)
3. Identification of compound metabolites

Keywords: Symptom development, nerve agents, opioids

Innehåll

1	Inledning	7
	1.1 Bakgrund.....	7
2	Metod.....	8
3	Symtomutveckling.....	9
	3.1 Nervgaser.....	9
	3.2 Fentanylsubstanser	10
4	Medicinska motmedel	11
5	Laboratoriediagnostik.....	11
6	Sammanfattning och slutsatser	12
7	Handledning.....	13
	7.1 Differentialdiagnostik baserad på symtomtolkning	13
	7.2 Metodik för konstaterande av förgiftningsorsak.....	14
8	Referenser.....	15
	Bilaga 1 – Nervgaser	19
	Bilaga 2 – Fentanylsubstanser	30

1 Inledning

Vid allvarliga kemikalieförgiftningar där orsaken inte är känd kan typiska symtom eller symtomkomplex (toxidrom) nyttjas för att särskilja olika typer av giftexponeringar. Det är särskilt viktigt vid förgiftningar med snabb utveckling till akut livshotande tillstånd där tidigt medicinskt omhändertagande är avgörande för patienternas överlevnad. Tolkning av symtom vid kemikalieförgiftningar är därför av stor betydelse för beslut gällande triage, medicinsk behandling och personsanering. Triagering av enskilda patienter utförs både prehospitalt och vid sjukhusens akutmottagningar för att identifiera skadade och prioritera patienter i flödet genom vårdkedjan. I en tidigare studie har ett förslag för triagesystem vid kemikalieförgiftningar utvecklats, baserat på vanliga förgiftningssymtom, indelade i tidiga och svåra symtom [1]. För att öka förmågan till prehospital triagering av kemiskt skadade individer är detta system föreslaget att utgöra ett tillägg till triagesystemet START, vilket används prehospitalt i Sverige.

Snabb identifiering av förgiftningsorsak möjliggör att behandling med specifika antidoter kan initieras tidigt. Vid förgiftningar där antidoter finns tillgängliga utgör detta ett viktigt komplement till annan symtomdämpande behandling och generella åtgärder som säkrar vitala funktioner som andning och cirkulation. Vid kemikalieförgiftningar genom hudupptag kan personsanering vara av stor betydelse för livräddande insatser men även för att minska risk för sekundärkontamination till insatspersonal. Om särskilda åtgärder när det gäller personsanering fordras, t.ex. vid nervgasexponering, kan tidig identifiering av förgiftningsorsak vara avgörande för effektiviteten av insatta saneringsåtgärder.

Utveckling av symtom påverkas av den exponeringsväg via vilken kemikalieförgiftningen skett, både när det gäller tid till första symtom men även avseende vilka symtom som uppkommer initialt. Kemikalieförgiftning sker genom inandning, injicering, hudupptag eller oralt intag. Denna rapport har fokuserat på exponering via inandning och hudupptag. Inandning av giftiga kemikalier ger generellt snabbare utveckling av symtom (inom minuter för flera högtoxiska ämnen) än vid upptag oralt eller genom huden. Högtoxiska ämnen kan ge symtom inom några minuter efter inandning medan symtomutveckling via hud kan vara fördröjd i åtskilliga timmar beroende på hudpenetrationsförmåga och bildandet av kemikaliedepåer i hudens yttersta lager [2]. Bildning av depåer kan även leda till att förgiftningssymtom kan återkomma då effekten av antidot klingat av.

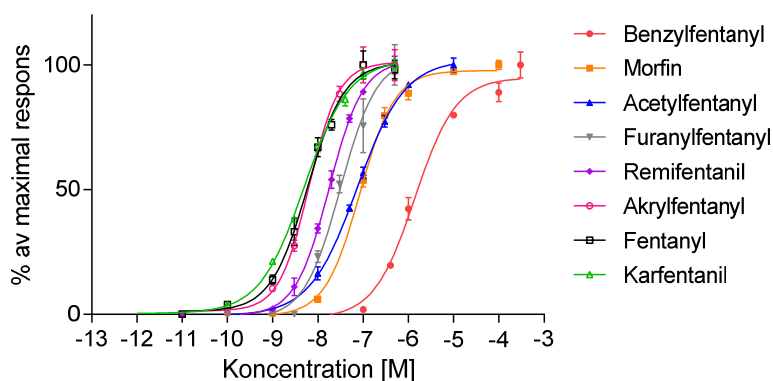
Eftersom insättning av antidoter och saneringsbehov skiljer sig mellan olika kemikalieförgiftningar är det viktigt att korrekt tolka symtombilden [3]. Feltolkningar kan leda till ineffektivt omhändertagande eller t.o.m. till ökade risker för både patienter och insatspersonal. En uppmärksam risk för förväxling är förgiftningar med potenta syntetiska opioider och mycket toxiska organiska fosforföreningar där initiala symtom kan vara likartade samtidigt som behov av medicinsk behandling och personsanering är olika, vilket t.ex. konstaterades i Salisburyhändelsen 2018 [4]. Både nervgaser och fentanyler har använts avsiktligt och orsakat storskalig exponering av både luftvägar och hud genom att substanser spridits ut i luften. För att möjliggöra selektiv symtomtolkning vid sådana förgiftningar har en samlad litteraturgenomgång genomförts av symtomutveckling vid akut förgiftning orsakad av de mest toxiska organiska fosforföreningarna (nervgaser) och syntetiska opioider i gruppen fenylpiperidinderivat (fentanylstanser). Substanser inom båda kemikaliegrupperna kan orsaka snabb symtomutveckling vid extremt små exponeringsmängder efter avsiktlig eller oavsiktlig spridning.

1.1 Bakgrund

Nervgaser tillhör gruppen organiska fosforföreningar och ger upphov till symtom genom att hämma enzymet acetylkolinesteras, vilket leder till överstimulering av acetylkolinreceptorer och orsakar ett kolinerget syndrom [5]. Nervgaser har utvecklats för användning som kemiska stridsmedel och är i huvudsak indelade i två grupper: G-ämnena, t.ex. sarin, soman, tabun, och V-ämnena, t.ex. VX, VM och VR. Olika nervgaser har skillnader i

fysikokemiska egenskaper, t.ex. flyktighet och beständighet, vilket resulterar i att den primära exponeringsvägen, inandning eller hudupptag, skiljer mellan ämnena. G-ämnena har relativt hög flyktighet, vilket innebär att de huvudsakligen utgör en inhalationsrisk. För lågflyktiga nervgaser, såsom V-ämnena, är däremot hudupptag en mycket central exponeringsväg, vilket innebär att tidigt insatt personsanering är centralt. Den medicinska behandlingen vid nervgasförgiftning består av enzymreaktator, atropin för symtomdämpning och kramplösande läkemedel, exempelvis diazepam. En enzymreaktators effektivitet skiljer mellan olika nervgaser, vilket får till konsekvens att symtomdämpande behandling är ett helt avgörande komplement vid nervgasförgiftningar i de fall där reaktivering är ineffektiv. Antidot finns i form av autoinjektorer som innehåller de viktigaste medicinska motmedlen, ett oxim och atropin. För att motmedlen ska ha effekt ska autoinjektorn ges omedelbart efter identifiering av typiska symtom.

Fentanyl och dess analoger aktiverar primärt de μ -opioida receptorerna i det centrala nervsystemet, vilket leder till lugnande och sövande effekter. Trots att dessa substanser är mycket lika i sin kemiska struktur uppvisar de olikheter i påverkan på målreceptorn. FOI har etablerat en cellbaserad metod för att möjliggöra bestämning av opioida substansers verkan vid dess målreceptor, där fentanyl och karfentanil uppvisat högst effekt (figur 1), vilket påverkar effekten av motmedlet naloxon [6]. Exponering för fentanylstanser kan ske genom att ämnen är i lösning eller som rena pulver. Den primära exponeringsvägen, i det kända fall där fentanyl använts avsiktligt i en masskadehändelse, var via inandning av en aerosol [7]. Hudkontaktrisken för fentanylstanser är för närvarande under utredning både vid FOI och på andra internationella forskningsinstitut [8]. Förgiftningar av opioida substanser behandlas med den specifika antidoten naloxon.



Figur 1. Aktivering av den μ -opioida receptorn av åtta opioidsubstanser. Studien är genomförd vid FOI.

Erfarenheter av förgiftningar orsakade av nervgaser och fentanylstanser har visat att likartade symtom uppkommer, vilket kan resultera i felaktig diagnostisering. I denna studie har därför litteraturdata från exponeringar i försöksdjur, kliniska studier samt erfarenheter från olyckor och avsiktliga exponeringar sammanställts vad gäller symtomutveckling för dessa substanser. För att stödja den operativa symtomtolkningen sammanfattas resultaten för att utgöra ett underlag till en praktiskt användbar handledning.

2 Metod

Litteratursökningar har utförts i databaserna PubMed och Chemical Abstracts Plus (CAplus). Sökningarna har inriktats på symtombeskrivningar vid akut förgiftning av nervgaser och fentanylstanser i djurmodeller och människa. För båda substansgrupperna finns publicerade symtombeskrivningar från större antagonistiska händelser samt observationer vid förgiftningar och överdoseringar av enskilda individer. Databassökningarna har kompletterats med en manuell genomgång av referenslistor till relevanta artiklar, vilket

resulterade i ytterligare artiklar som har inkluderats i studien. För att kunna inkludera symtombeskrivning från kemisk krigföring i Syrienkonflikten har även rapporteringen från OPCW/WHO till FN om nervgasattacken i Ghouta år 2013 använts som källa. Den rapporteringen har bedömts som trovärdig.

Eftersom studiens syfte har varit att skapa kunskapsunderlag om symtom vid toxiska doser har litteratur exkluderats som beskriver prekliniska och kliniska studier med syfte att utvärdera farmakologiska effekter, farmaceutiska formuleringar eller behandlingsmetoder som innehåller fentanylsubstanser. Ett sådant exempel är transdermal administrering av fentanyl för smärtlindring. När det gäller nervgaser har studier av lågdosexponeringar exkluderats i litteraturstudien, med undantag för studier i primater.

3 Symtomutveckling

I avsnitt 3.1 och 3.2 sammanfattas de resultat som kommit fram vad gäller symtomutveckling vid förgiftning av nervgaser och fentanylsubstanser. Mer detaljerad information om resultaten och referenser återfinns i bilaga 1 (nervgaser) och 2 (fentanylsubstanser).

Studier av symtomutveckling efter exponering för giftiga substanser genomförs vanligen i försöksdjur. Vilka arter som används varierar från små gnagare som mus, råtta och marsvin till stora däggdjur som gris, hund och primater, framför allt apa. Ju mer närbesläktat utvalt djurslag är människan desto mer likartade antas symtomen vara. Detta har tydligt framkommit när det gäller fentanylsubstanser, där små gnagare uppvisar mindre känslighet än primater. Detta har bevisats bl.a. genom att bestämma den dödliga dosen till cirka 100 gånger lägre i apa jämfört med råtta (30 µg/kg respektive 3 mg/kg) [9,10]. För nervgaser är toxiciteten mellan djurarter likartad (sarin (GB): 39 µg/kg i råtta och 20 µg/kg i apa) [11,12]. Ett ämnes giftighet bestäms vanligen genom att ett LD₅₀-värde bestäms, vilket är ett mått som beskriver vid vilken dos av ett ämne som ger 50 % döda individer. Nervgaser och fentanylsubstanser har en hög och jämförbar giftighet, vilket bl.a. visats i LD₅₀-studier där substanserna injicerats i apor (tabell 1).

Tabell 1. LD₅₀-värden för utvalda nervgaser och fentanyl i primater.

Ämne	LD ₅₀ i.v. (µg kg ⁻¹)	Referens
Sarin (GB)	20	[11]
VX	6	[13]
Fentanyl	30	[10]

Symtom på akut förgiftning efter nervgasexponering i försöksdjur har studerats i betydligt större utsträckning än efter exponering för fentanylsubstanser. Eftersom fentanylsubstanser primärt har utvecklats för klinisk användning har djurstudier med sådana substanser mestadels omfattat effekter som smärtlindring eller sövning och mer sällan akut förgiftningsförlopp. Vid studier av akut förgiftning i försöksdjur genomförs dessa vanligen under sövning, särskilt vid nervgasexponering. Sövning kan innebära att vissa förgiftningssymtom maskeras, exempelvis muskelreaktioner.

Kontrollerade studier i människa vid exponering för toxiska doser av nervgaser och fentanylsubstanser är mycket sällsynta. Under en 20-årsperiod efter andra världskriget genomfördes sådana studier av nervgaser i USA och Storbritannien, vars resultat delvis har rapporterats i öppna källor. Inga motsvarande studier av fentanylsubstanser finns tillgängliga.

3.1 Nervgaser

För nervgaser är inandning och hudkontakt de två primära exponeringsvägarna. Exponering för de relativt flyktiga G-ämnena sker framför allt via inandning medan för V-ämnen är hudupptag den primära exponeringsvägen pga. den låga flyktigheten hos dessa vätskor.

Baserat på publicerade vetenskapliga exponeringsstudier i försöksdjur och människa, samt observationer vid faktiska händelser, har följande slutsatser framkommit vad gäller nervgasförgiftningar:

- Vid inhalationsexponering för höga doser sker symtomutveckling mycket snabbt (inom 10 min oavsett djurart och nervgas). Denna exponeringsväg leder även till snabb utveckling av allvarliga symtom.
- Vid hudexponering sker en fördröjd symtomutveckling, där tid från exponering till första symtom är 30 min upp till 3 h.
- Oavsett exponeringsväg kan allvarliga symtom kvarstå eller t.o.m. förvärras upp till flera dygn efter exponering.
- De symtom som är påvisade i både djurstudier och människa är:
 - Pupillförminskning
 - Salivering, rinnande näsa, tårflöde
 - Inkontinens (ofrivillig urinering och diarré)
 - Muskelryckningar/ofrivilliga rörelser som kan övergå till kramper
 - Andningssvårigheter (tung andning till andningsstopp)
 - Medvetlöshet
- Efter exponeringar i människa har även följande symtom beskrivits:
 - Synpåverkan, ögonirritation/smärta
 - Huvudvärk
 - Hosta
 - Illamående, kräkning
 - Mental påverkan, exempelvis desorientering
- Vid hudexponering för nervgaser i högre djurarter och människa har konstaterats att uppkomst av symtom inte följer något specifikt tidsmönster, t.ex. pupillförminskning är inte alltid ett initialt symtom.
- I beskrivningar av enskilda nervgasexponerade individer har även cyanos och blödning från luftvägarna uppgetts förekomma.

3.2 Fentanylsubstanser

Vad gäller fentanylsubstanser är antalet kontrollerade studier av symtomutveckling vid akuta förgiftningar relativt få i både djur och människa. Sammanfattningen av symtomutveckling vid förgiftningar har därför baserats på ett fåtal studier i olika djurarter, symptombeskrivningar på enskilda fall av missbruksöverdoser och den storskaliga spridningen av fentanylsubstanser vid gisslandramat i Moskva år 2002.

Baserat på tillgänglig vetenskaplig litteratur och överdosbeskrivningar har följande slutsatser framkommit vad gäller symtomutveckling vid akut förgiftning av fentanylsubstanser:

- Vid inhalationsexponering för höga doser sker utveckling av symtom inom 15 min.
- Inga studier vad gäller hudexponering för fentanylsubstanser finns tillgängliga.
- Andra exponeringsvägar har även använts vid missbruksöverdoser och i djurstudier, exempelvis oralt och subkutant.
- De symtom som påvisas i både djurstudier och människa är:
 - Pupillförminskning
 - Rastlöshet, hyperaktivitet
 - Andningssvårigheter (lätta andningssvårigheter till andnöd)
 - Medvetandesänkning som kan övergå till medvetlöshet

- I djurstudier har följande symtom beskrivits:
 - Muskelstelhet, förlamning
- Efter exponeringar i människa har även följande symtom beskrivits:
 - Cyanos
 - Klåda
 - Svettningar
 - Illamående, kräkningar
 - Mental påverkan, t.ex. förvirring

4 Medicinska motmedel

Vid såväl nervgas- som opioidförgiftningar utgörs den medicinska behandlingen av specifika antidoter kombinerat med symtomdämpande läkemedel. Utöver antidoter och symtomdämpande läkemedel är andningshjälp och generell intensivvård viktiga livräddande insatser vid allvarliga nervgas- och opioidförgiftningar.

Vid nervgasförgiftningar består den primära medicinska behandlingen av en muskarin antagonist, vanligen atropin tillsammans med ett oxim för att reaktivera det hämmade enzymet acetylkolinesteras. Dessutom ges benzodiazepiner, oftast diazepam, för att motverka kramper [3,14,15]. Vid akut behandling på skadeplats kan antidot administreras med autoinjektorer om dessa finns tillgängliga. Autoinjektorer mot nervgaser ges endast då patient uppvisar typiska symtom på kolinerg förgiftning: pupillförminskning, rinnande näsa och hypersalivering. På sjukhus ges fortsatt behandling via intravenösa injektioner eller infusioner av atropin och oxim samt kramplösande läkemedel. Dosen atropin baseras på symtom och rekommenderas öka med fördubbling tills livshotande symtom upphör. Oximer har olika effektivitet för olika nervgaser och idag finns inget bredspektrumoxim tillgängligt. Därtill kan nervgaser, exempelvis soman (GD), åldras snabbt vid inbindning till AChE, vilket resulterar i att reaktivering inte kan ske då åldringsreaktionen medför ännu starkare bindning till enzymet. Som alternativ till atropin har skopolamin föreslagits pga. dess höga potens och högre tillgänglighet till det centrala nervsystemet [16]. Som ersättning eller komplement till diazepam har midazolam föreslagits för dess betydligt snabbare verkan [17]. Utifrån forskningsstudier har även kombinationer av oximer rekommenderats för att uppnå högre effektivitet mot bredare grupper av nervgaser [18].

Vid opioidförgiftningar består den medicinska behandlingen primärt av motmedlet naloxon, en antagonist till den μ -opioida receptorn [3,19]. Denna kan administreras som nässpray eller via intravenös injektion. På grund av existensen av högpotenta fentanyl-substanser krävs ofta upprepade injektioner av naloxon för att dämpa förgiftningssymtom [20]. Därtill har exempelvis karfentanil visats kunna lagras i fettvävnad i kroppen, vilket kan ge upphov till upprepade förgiftningar. Som alternativ har naltrexon och nalmefen föreslagits pga. deras förlängda verkningstid i kroppen i jämförelse med naloxon [21]. Naltrexon och nalmefen används idag i Sverige vid behandling för att stödja avhållsamhet vid alkoholkonsumtion men inte för opioidförgiftningar [22].

5 Laboratoriediagnostik

På grund av de stora likheterna i symtom vid nervgas- och opioidförgiftning är laboratoriediagnostik oftast nödvändigt för att verifiera förgiftningsorsak.

Nervgasförgiftning kan identifieras med hjälp av aktivitetsmätning av acetylkolinesteras och butylkolinesteras i blod, dvs. aktiviteten hos de enzymer som blir hämmade av nervgaser och andra organiska fosforföreningar [14]. På skadeplats och inom akutsjukvården kan enzymaktivitet snabbt mätas med fältpassad utrustning, t.ex. Testmate ChE (EQM

Research, USA) och ChE check mobile (Securetec Detektions-Systeme, Tyskland). Att mäta AChE-aktivitet är inte en rutinanalys vid kliniska laboratorier i Sverige. Att kontinuerligt mäta AChE-aktivitet hos patienter som blivit förgiftade, av nervgas och av andra toxiska organiska fosforföreningar, är även en viktig metod för att följa nybildningen av AChE i kroppen samt mäta effekten av den medicinska behandlingen.

Vid misstänkt opioidförgiftning genomförs i första hand drogscreening av narkotika i urinprov, men även riktad toxikologisk analys kan genomföras i urin, saliv, serum och utandningsluft [23,24]. Med ett standardiserat screeningprov av urin kan förgiftning av fentanyl upptäckas inom 5-10 min. Nyare stickor kan ge svar på ett utökat antal substanser, däribland fentanylstubstanser. Vid riktade analyser används primärt urinprov, vilket ofta innehåller högre drogkoncentrationer än blodprover. Analysen genomförs med masspektroskopi, t.ex. LC/MS eller GC/MS.

6 Sammanfattning och slutsatser

De symtom som beskrivits i vetenskapliga publikationer och rapportering från faktiska händelser av akut förgiftning av nervgaser och fentanylstubstanser har indelats enligt följande:

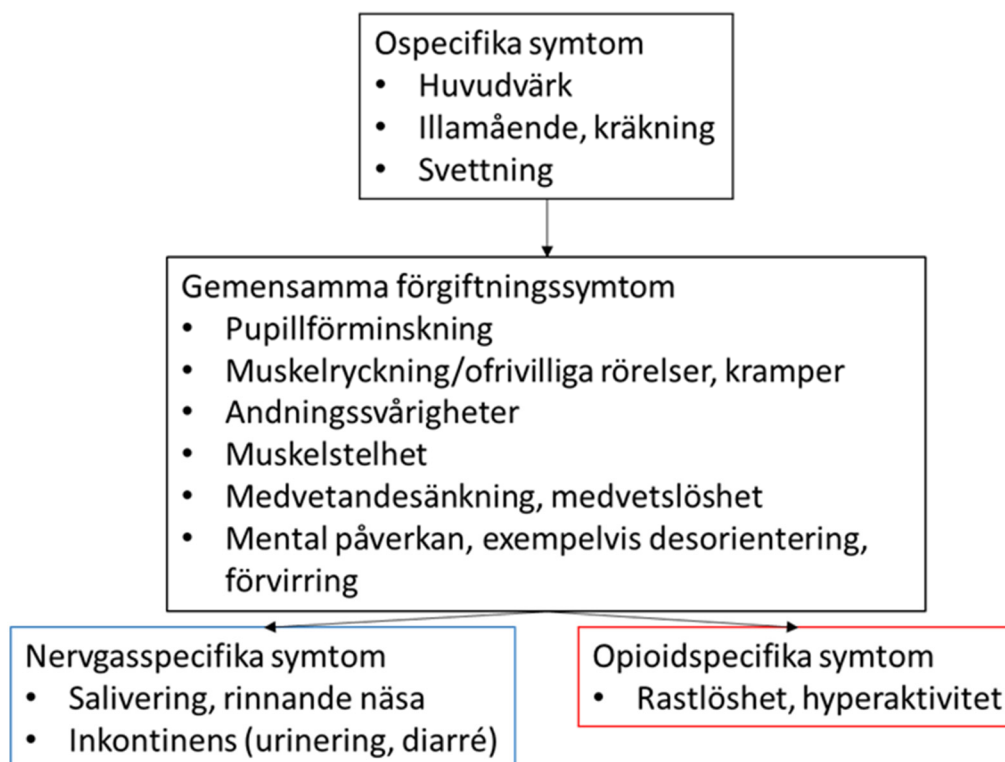
- Ospecifika symtom
- Gemensamma förgiftningssymtom för nervgaser och fentanylstubstanser
- Specifika symtom för nervgasförgiftning

Ospecifika symtom har bedömts vara sådana som är vanligt förekommande vid förgiftningar och även kan vara orsakade av den stress och rädsla som individer kan uppleva vid kaotiska händelser. Sådana symtom kan inte direkt riktas mot förgiftning med nervgaser eller fentanylstubstanser men ska dock inte ignoreras då de kan bidra till en allmän lägesuppfattning vid potentiell förgiftning.

Förgiftningssymtom efter exponering för nervgaser eller fentanylstubstanser har därefter delats in i två kategorier: gemensamma symtom och förgiftningsspecifika symtom. Detta har gjorts för att åskådliggöra de stora likheter som finns mellan förgiftningarna men även för att precisera de specifika symtom som respektive förgiftning kan uppvisa. De specifika symtomen kan nyttjas för initial differentialdiagnostik (figur 2). De symtom som upptagits i figuren är sådana som uppgetts vara vanligt förekommande i flera av de studier som denna rapport baseras på (se bilaga 1 och 2). Symtom som uppgetts vara sällsynta eller som endast har beskrivits i enstaka studier har inte tagits med pga. dess osäkerhet i förekomst.

De mest tydliga nervgasspecifika symtomen är salivering, rinnande näsa samt inkontinens avseende urin och diarré. Vid förgiftning orsakad av fentanylstubstanser har inga karakteristiska specifika symtom kunnat identifieras som kan nyttjas för differentialdiagnostisering mellan nervgas- och fentanylstubstansförgiftning. Cyanos har främst beskrivits för enstaka fall vid förgiftningar orsakad av fentanylstubstanser, dock finns cyanos även rapporterat vid nervgasförgiftningar och kan därför inte användas som specifikt symtom. Det samma gäller för symtom av rastlöshet och hyperaktivitet som påvisats i flera studier av förgiftning orsakad av fentanylstubstanser men som inte uppkommer tillräckligt ofta för att kunna nyttjas vid differentialdiagnostisering.

Slutsatsen är att symtomtolkning vid förgiftning orsakad av nervgas eller fentanylstubstanser bör baseras på konstaterande av de nervgasspecifika symtomen. Detta skapar möjlighet till initial differentialdiagnostik för dessa substansgrupper.



Figur 2. Uppdelning av symtom rapporterade vid akut förgiftning av nervgas- och fentanylsubstanser. De specifika symtomen är beskrivna i jämförelse mellan förgiftningar orsakade av nervgas- och fentanylsubstanser.

Kompletterande metoder för att identifiera eller verifiera misstänkt nervgas- eller opioidförgiftning är laboratoriediagnostik samt effekt av antidoter. För att bekräfta nervgasexponering används aktivitetmätning av acetylkolinesteras eller butylkolinesteras i blodprov, där nervgaser hämmar enzymaktiviteten. Primär metod för konstaterande av opioidförgiftning är identifiering av substansmetaboliter i urinprov. Även den specifika effekten av naloxon vid opioidförgiftning kan nyttjas för identifiering av förgiftningsorsak. Vanlig startdos för vuxna vid andningsdepression är 0,4-2 mg naloxonhydroklorid (i.v.), som upprepas med 2-3 min mellanrum tills önskad förbättring uppnåts. Om ingen förbättring uppnåts efter att 10 mg naloxonhydroklorid administrerats är detta tecken på att förgiftningen orsakats av något annat än opioidförgiftning [22]. I studier av naloxon har det visats att läkemedlet inte orsakar någon toxicitet vid behandling utan föreliggande opioidförgiftning [25]. De antidoter som används vid nervgasförgiftning har inte motsvarande specificitet och ska inte nyttjas för att bekräfta förgiftningsorsak [26].

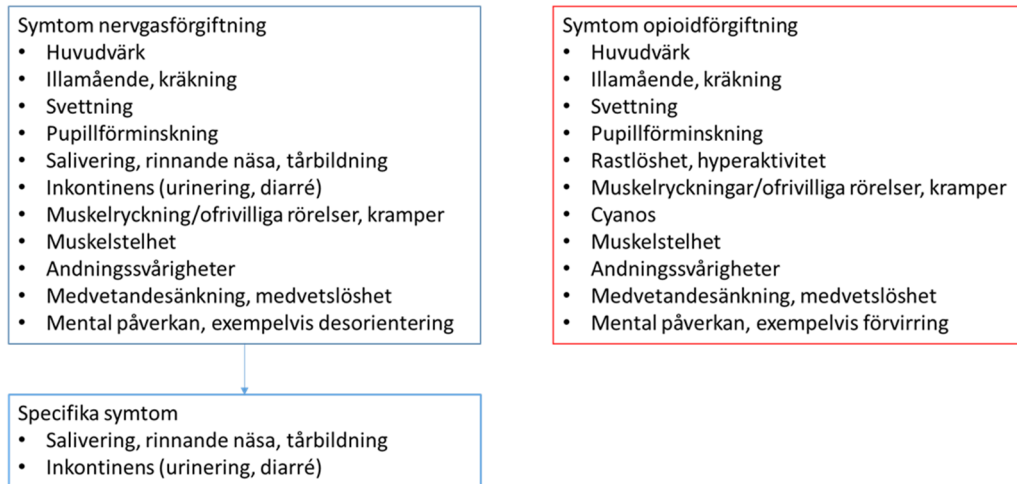
7 Handledning

Detta förslag till handledning för differentialdiagnostik mellan akuta förgiftningar orsakade av nervgas- och fentanylsubstanser är uppbyggd i två delar:

- Differentialdiagnostik baserad på symtomtolkning
- Metodik för konstaterande av förgiftningsorsak

7.1 Differentialdiagnostik baserad på symtomtolkning

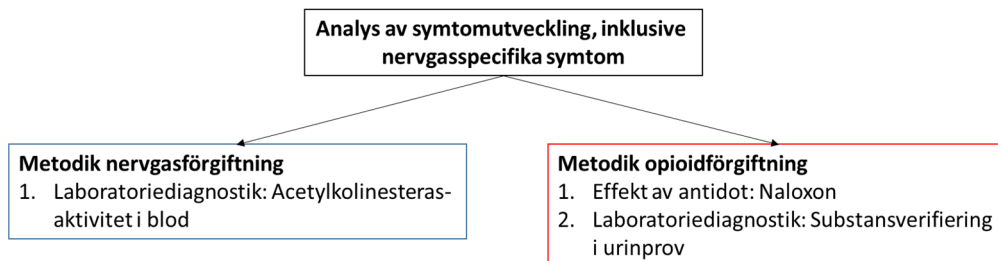
Differentialdiagnostik för nervgaser och fentanylsubstanser bör utgå ifrån initial symtomtolkning där förekomst av nervgasspecifika symtom är enklast att identifiera (figur 3). Vid uppvisande av nervgasspecifika symtom riktas det medicinska omhändertagandet till nervgasförgiftning, i annat fall mot förgiftning orsakad av fentanylsubstanser.



Figur 3. Symtombeskrivningar vid förgiftning orsakad av nervgas- respektive fentanylstanser samt specifika symtom vid nervgasförgiftning.

7.2 Metodik för konstaterande av förgiftningsorsak

Vid osäkerhet om förgiftningen orsakats av nervgas eller fentanylstanser rekommenderas metodik enligt figur 4. Vid nervgasförgiftning bör specifika symtom identifieras med efterföljande laboratoriediagnostik av kolinesterasaktivitet. För förgiftningar orsakade av fentanylstanser bör symtomutveckling och effekt av antidotbehandling följas för att därefter konstatera förgiftningsorsak med hjälp av laboratorieanalys av substansmetaboliter i urin- eller blodprov.



Figur 4. Metodik för konstaterande av akut förgiftning orsakad av nervgaser eller fentanylstanser.

8 Referenser

1. Thors L, Wigenstam E, Bucht A. Triagemetodik vid exponering för kemiska ämnen. 2019 FOI-R--4726--SE.
2. Law RM, Ngo MA, Maibach HI. Twenty Clinically Pertinent Factors/Observations for Percutaneous Absorption in Humans. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):85-95.
3. Läkemedelsverket. Läkemedelsboken. www.lakemedelsboken.se2014. (Ramström H, editor.).
4. Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, et al. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. *Br J Anaesth*. 2019 Oct;123(4):457-463.
5. Worek F, Wille T, Koller M, et al. Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. *Arch Toxicol*. 2016 Sep;90(9):2131-45.
6. Thors L, Larsson A, Afshin Sander R, et al. Läkemedelsliknande ämnen - Slutrapport 2017-2019. FOI-R--(2020).
7. Riches JR, Read RW, Black RM, et al. Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use. *J Anal Toxicol*. 2012 Nov-Dec;36(9):647-56.
8. Lent EM, Maistros KJ, Oyler JM. In vitro dermal absorption of carfentanil. *Toxicol In Vitro*. 2020 Feb;62:104696.
9. Toksikologicheskii Vestnik. (1995) Vol 4. p. 20.
10. FDA. Fentanyl Citrate Injection, USP. Ref ID: 3336008.
11. Evaluation of the Army's interim reference for dose for GB. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*(2000) 59:6. p. 313-321.
12. FLEISHER JH, HARRIS LW, PRUDHOMME C, et al. Effects of ethyl p-nitrophenyl thionobenzene phosphonate (EPN) on the toxicity of isopropyl methyl phosphonofluoridate (GB). *J Pharmacol Exp Ther*. 1963 Mar;139:390-6.
13. Evaluation of the Army's interim reference dose for VX. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*(2000) 59:5. p. 331-338.
14. Amend N, Niessen KV, Seeger T, et al. Diagnostics and treatment of nerve agent poisoning-current status and future developments. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Mar.
15. Timperley CM, Abdollahi M, Al-Amri AS, et al. Advice on assistance and protection from the Scientific Advisory Board of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: Part 2. On preventing and treating health effects from acute, prolonged, and repeated nerve agent exposure, and the identification of medical countermeasures able to reduce or eliminate the longer term health effects of nerve agents. *Toxicology*. 2019 02;413:13-23.
16. Shih TM, Koenig JA, Acon Chen C. Comparative effects of scopolamine and phencyclonate on organophosphorus nerve agent-induced seizure activity, neuropathology and lethality. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Jun;29(5):322-333.
17. Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, Aplan JP, et al. Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy. *Neurobiol Dis*. 2020 01;133:104406.
18. Bohnert S, van den Berg RM, Mikler J, et al. Pharmacokinetics of Three Oximes in a Guinea Pig Model and Efficacy of Combined Oxime Therapy. *Toxicol Lett*. 2020 May;324:86-94.
19. Troberg K, Isendahl P, Blomé MA, et al. Protocol for a multi-site study of the effects of overdose prevention education with naloxone distribution program in Skåne County, Sweden. *BMC Psychiatry*. 2020 Feb;20(1):49.
20. Moss RB, Carlo DJ. Higher doses of naloxone are needed in the synthetic opioid era. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019 02;14(1):6.
21. Kelty E, Hulse G, Joyce D, et al. Impact of Pharmacological Treatments for Opioid Use Disorder on Mortality. *CNS Drugs*. 2020 Mar.
22. LIF. FASS www.fass.se2020 [cited 2020 April 7th].
23. Universitetslaboratoriet K. Missbrukslabbet <https://www.karolinska.se/forvardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/klinisk-farmakologi/missbrukslaboratoriet/2020> [cited 2020 April 6th].

24. Rättsmedicinalverket. Droghanalys i blod och urin <https://www.rmv.se/verksamheter/rattskemi/droghanalys-i-blod-och-urin/2020> [cited 2020 April 6th].
25. Wermeling DP. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther Adv Drug Saf*. 2015 Feb;6(1):20-31.
26. Thiermann H, Worek F, Kehe K. Limitations and challenges in treatment of acute chemical warfare agent poisoning. *Chem Biol Interact*. 2013 Dec;206(3):435-43.
27. Chilcott RP, Dalton CH, Hill I, et al. Clinical manifestations of VX poisoning following percutaneous exposure in the domestic white pig. *Hum Exp Toxicol*. 2003 May;22(5):255-61.
28. Bide RW, Risk DJ. Inhalation toxicity in mice exposed to sarin (GB) for 20-720 min. *J Appl Toxicol*. 2004 Nov-Dec;24(6):459-67.
29. Swami D, Yadav R, Bhaskar ASB, et al. Comparative evaluation of antidotal efficacy of 2-PAM and HNK-102 oximes during inhalation of sarin vapor in Swiss albino mice. *Inhal Toxicol*. 2018 Jun - Jul;30(7-8):287-298.
30. Perkins MW, Wong B, Rodriguez A, et al. Vapor inhalation exposure to soman in conscious untreated rats: preliminary assessment of neurotoxicity. *Inhal Toxicol*. 2016;28(1):14-21.
31. Peng X, Perkins MW, Simons J, et al. Acute pulmonary toxicity following inhalation exposure to aerosolized VX in anesthetized rats. *Inhal Toxicol*. 2014 Jun;26(7):371-9.
32. Sciuto AM, Peng X. Pulmonary toxicity following inhalation exposure to VX in anesthetized rats: Possible roles for compromised immunity and oxidative stress-induced lung injury. *Exp Lung Res*. 2018 Oct - Nov;44(8-9):379-396.
33. Gundavarapu S, Zhuang J, Barrett EG, et al. A critical role of acute bronchoconstriction in the mortality associated with high-dose sarin inhalation: effects of epinephrine and oxygen therapies. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Jan;274(2):200-8.
34. Perkins MW, Wong B, Rodriguez A, et al. Measurement of various respiratory dynamics parameters following acute inhalational exposure to soman vapor in conscious rats. *Inhal Toxicol*. 2015;27(9):432-9.
35. Mioduszewski R, Manthei J, Way R, et al. Interaction of exposure concentration and duration in determining acute toxic effects of sarin vapor in rats. *Toxicol Sci*. 2002 Apr;66(2):176-84.
36. Nambiar MP, Gordon RK, Rezk PE, et al. Medical countermeasure against respiratory toxicity and acute lung injury following inhalation exposure to chemical warfare nerve agent VX. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007 Mar;219(2-3):142-50.
37. Wright BS, Rezk PE, Graham JR, et al. Acute lung injury following inhalation exposure to nerve agent VX in guinea pigs. *Inhal Toxicol*. 2006 May;18(6):437-48.
38. Katos AM, Conti ML, Moran TS, et al. Abdominal bloating and irritable bowel syndrome like symptoms following microinstillation inhalation exposure to chemical warfare nerve agent VX in guinea pigs. *Toxicol Ind Health*. 2007 May;23(4):231-40.
39. Perkins MW, Pierre Z, Rezk P, et al. Acute respiratory toxicity following inhalation exposure to soman in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010 Jun;245(2):171-8.
40. Che MM, Chanda S, Song J, et al. Aerosolized scopolamine protects against microinstillation inhalation toxicity to sarin in guinea pigs. *Toxicol Mech Methods*. 2011 Jul;21(6):463-72.
41. Hulet SW, Sommerville DR, Miller DB, et al. Comparison of sarin and cyclosarin toxicity by subcutaneous, intravenous and inhalation exposure in Gottingen minipigs. *Inhal Toxicol*. 2014 Feb;26(3):175-84.
42. Saxena A, Sun W, Dabisch PA, et al. Efficacy of human serum butyrylcholinesterase against sarin vapor. *Chem Biol Interact*. 2008 Sep;175(1-3):267-72.
43. Hulet S, Sommerville D, Matson K, et al. Estimating Miotic, Severe and Lethal Toxic Effects in Gottingen Minipigs Following Inhalation, Intravenous and Subcutaneous Exposures to VX. (2007) RTO-MP-HFM-149 Paper 7.
44. Genovese RF, Benton BJ, Oubre JL, et al. Evaluation of miosis, behavior and cholinesterase inhibition from low-level, whole-body vapor exposure to soman in African green monkeys (*Chlorocebus sabeus*). *J Med Primatol*. 2010 Oct;39(5):318-27.

45. Rosenberg YJ, Mao L, Jiang X, et al. Post-exposure treatment with the oxime RS194B rapidly reverses early and advanced symptoms in macaques exposed to sarin vapor. *Chem Biol Interact.* 2017 Aug;274:50-57.
46. Genovese RF, Benton BJ, Oubre JL, et al. Determination of miosis threshold from whole-body vapor exposure to sarin in African green monkeys. *Toxicology.* 2008 Feb;244(2-3):123-32.
47. Dalton CH, Hattersley IJ, Rutter SJ, et al. Absorption of the nerve agent VX (O-ethyl-S-[2(di-isopropylamino)ethyl] methyl phosphonothioate) through pig, human and guinea pig skin in vitro. *Toxicol In Vitro.* 2006 Dec;20(8):1532-6.
48. Joosen MJ, van der Schans MJ, van Helden HP. Percutaneous exposure to VX: clinical signs, effects on brain acetylcholine levels and EEG. *Neurochem Res.* 2008 Feb;33(2):308-17.
49. Duncan EJ, Brown A, Lundy P, et al. Site-specific percutaneous absorption of methyl salicylate and VX in domestic swine. *J Appl Toxicol.* 2002 May-Jun;22(3):141-8.
50. Hamilton MG, Hill I, Conley J, et al. Clinical aspects of percutaneous poisoning by the chemical warfare agent VX: effects of application site and decontamination. *Mil Med.* 2004 Nov;169(11):856-62.
51. Joosen MJ, van den Berg RM, de Jong AL, et al. The impact of skin decontamination on the time window for effective treatment of percutaneous VX exposure. *Chem Biol Interact.* 2017 Apr;267:48-56.
52. Snider TH, Babin MC, Jett DA, et al. Toxicity and median effective doses of oxime therapies against percutaneous organophosphorus pesticide and nerve agent challenges in the Hartley guinea pig. *J Toxicol Sci.* 2016;41(4):511-21.
53. Mumford H, Price ME, Wetherell JR. A novel approach to assessing percutaneous VX poisoning in the conscious guinea-pig. *J Appl Toxicol.* 2008 Jul;28(5):694-702.
54. Joosen MJ, van der Schans MJ, van Helden HP. Percutaneous exposure to the nerve agent VX: Efficacy of combined atropine, obidoxime and diazepam treatment. *Chem Biol Interact.* 2010 Oct;188(1):255-63.
55. Mumford H, Troyer JK. Post-exposure therapy with recombinant human BuChE following percutaneous VX challenge in guinea-pigs. *Toxicol Lett.* 2011 Sep;206(1):29-34.
56. Rice H, Dalton CH, Price ME, et al. Toxicity and medical countermeasure studies on the organophosphorus nerve agents VM and VX. *Proc Math Phys Eng Sci.* 2015 Apr;471(2176):20140891.
57. Bide RW, Schofield L, Risk DJ. Immediate post-dosing paralysis following severe soman and VX toxicosis in guinea pigs. *J Appl Toxicol.* 2005 Sep-Oct;25(5):410-7.
58. Misik J, Pavlikova R, Josse D, et al. In vitro skin permeation and decontamination of the organophosphorus pesticide paraoxon under various physical conditions--evidence for a wash-in effect. *Toxicol Mech Methods.* 2012 Sep;22(7):520-5.
59. Genovese RF, Benton BJ, Oubre JL, et al. Determination of threshold adverse effect doses of percutaneous VX exposure in African green monkeys. *Toxicology.* 2011 Jan;279(1-3):65-72.
60. Marrs T, Maynard R, Sidell F. *Chemical Warfare Agents - Toxicology and Treatment. Chapter 5: A History of Human Studies With Nerve Agents by the UK and USA.* (1996).
61. Yanagisawa N, Morita H, Nakajima T. Sarin experiences in Japan: acute toxicity and long-term effects. *J Neurol Sci.* 2006 Nov;249(1):76-85.
62. MSF. Thousands suffering neurotoxic symptoms treated in hospitals supported by MSF [https://www.msf.org/syria-thousands-suffering-neurotoxic-symptoms-treated-hospitals-supported-msf\(2013\)](https://www.msf.org/syria-thousands-suffering-neurotoxic-symptoms-treated-hospitals-supported-msf(2013)) [cited 2020 April 3rd].
63. Sellström A, Cairns S, Barbeschi M. Report on Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Ghouta Area of Damascus on 21 August 2013. United Nations(2013).
64. Rosman Y, Eisenkraft A, Milk N, et al. Lessons learned from the Syrian sarin attack: evaluation of a clinical syndrome through social media. *Ann Intern Med.* 2014 May;160(9):644-8.
65. Nozaki H, Aikawa N, Fujishima S, et al. A case of VX poisoning and the difference from sarin. *Lancet.* 1995 Sep;346(8976):698-9.

66. Leong T. Kim Jong Nam had "constricted, pinpoint pupils" and other symptoms of VX poisoning, courts hears <https://www.straitstimes.com/asia/se-asia/kim-jong-nam-had-no-pulse-when-he-arrived-at-klia-airport-clinic-doctor-tells-court>: The Straits Times; 2017 [cited 2020 April 3rd].
67. Leong T. Kim Jong Nam murder trail: Victim showed signs of poisoning, says doctor <https://www.straitstimes.com/asia/se-asia/kim-jong-nam-murder-trial-victim-showed-signs-of-poisoning-says-doctor>: The Straits Times; (2017) [cited 2020 April 3rd].
68. Kukanich B, Clark TP. The history and pharmacology of fentanyl: relevance to a novel, long-acting transdermal fentanyl solution newly approved for use in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2012 Aug;35 Suppl 2:3-19.
69. Tuet WY, Pierce SA, Racine MC, et al. Changes in murine respiratory dynamics induced by aerosolized carfentanil inhalation: Efficacy of naloxone and naltrexone. *Toxicol Lett.* 2019 Nov;316:127-135.
70. Wong B, Perkins MW, Tressler J, et al. Effects of inhaled aerosolized carfentanil on real-time physiological responses in mice: a preliminary evaluation of naloxone. *Inhal Toxicol.* 2017 02;29(2):65-74.
71. Manral L, Muniappan N, Gupta PK, et al. Effect of exposure to fentanyl aerosol in mice on breathing pattern and respiratory variables. *Drug Chem Toxicol.* 2009;32(2):108-13.
72. Yadav SK, Swami D, Kumar P, et al. Acute inhalation toxicity of smoke of fentanyl and its 1-substituted analogs in Swiss albino mice. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2014 Sep;60(3):1-9.
73. Yadav SK, Nagar DP, Bhattacharya R. Effect of fentanyl and its three novel analogues on biochemical, oxidative, histological, and neuroadaptive markers after sub-acute exposure in mice. *Life Sci.* 2020 Apr;246:117400.
74. Yadav SK, Kumar D, Kumar P, et al. Biochemical, Oxidative, and Physiological Changes Caused by Acute Exposure of Fentanyl and Its 3 Analogs in Rodents. *Int J Toxicol.* 2018 2018 Jan/Feb;37(1):28-37.
75. Haouzi P, Guck D, McCann M, et al. Severe Hypoxemia Prevents Spontaneous and Naloxone-induced Breathing Recovery after Fentanyl Overdose in Awake and Sedated Rats. *Anesthesiology.* 2020 Feb.
76. Fukushima S, Takenami T, Yagishita S, et al. Neurotoxicity of intrathecally administered fentanyl in a rat spinal model. *Pain Med.* 2011 May;12(5):717-25.
77. Langston JL, Moffett MC, Makar JR, et al. Carfentanil toxicity in the African green monkey: Therapeutic efficacy of naloxone. *Toxicol Lett.* 2020 Jun;325:34-42.
78. France CP, Gerak LR, Flynn D, et al. Behavioral effects and receptor binding affinities of fentanyl derivatives in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 Jul;274(1):17-28.
79. Somerville NJ, O'Donnell J, Gladden RM, et al. Characteristics of Fentanyl Overdose - Massachusetts, 2014-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Apr;66(14):382-386.
80. Helander A, Bäckberg M, Beck O. MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 2014 Sep-Oct;52(8):901-4.
81. Helander A, Bäckberg M, Signell P, et al. Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila).* 2017 Jul;55(6):589-599.
82. Siddiqi S, Verney C, Dargan P, et al. Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. *Clin Toxicol (Phila).* 2015 Jan;53(1):54-9.
83. Cole JB, Dunbar JF, McIntire SA, et al. Butyrfentanyl overdose resulting in diffuse alveolar hemorrhage. *Pediatrics.* 2015 Mar;135(3):e740-3.
84. Domanski K, Kleinschmidt KC, Schulte JM, et al. Two cases of intoxication with new synthetic opioid, U-47700. *Clin Toxicol (Phila).* 2017 Jan;55(1):46-50.
85. Ruzycski S, Yarema M, Dunham M, et al. Intranasal Fentanyl Intoxication Leading to Diffuse Alveolar Hemorrhage. *J Med Toxicol.* 2016 06;12(2):185-8.
86. Stanley T. Human immobilization: is the experience in Moscow just the beginning? *European Journal of Anaesthesiology* (2003). p. 427-428.

Bilaga 1 – Nervgaser

1 Exponeringar i försöksdjur

Symtomutveckling i försöksdjur efter nervgasexponering har genomförts i flertalet djurarter, framför allt när det gäller inhalationsexponeringar.

I samtliga djurstudier har även hämning av kolinesterasaktivitet i blod mätts, med generellt resultat att allvarliga symtom korrelerar med kraftigt hämrad kolinesterasaktivitet. Dock förekommer även studier där kolinesterasaktivitet inte korrelerar med allvarliga symtom [27]. Även EKG- (hjärtaktivitet) och EEG-mätningar (hjärnaktivitet) ingår i flertalet studier, vilka är parametrar som är av stort värde även för klinisk diagnostik.

I djurstudier där syftet är att definiera akut toxicitet uppges vanligen mängd giftigt ämne i förhållande till hur exponering genomförts. Vanligen uppges värdena som LD₅₀, LC₅₀ eller LCt₅₀, där 50 beskriver vilken mängd av ämnet som ger 50 % död. LD₅₀ (enhet µg/kg) beskriver den mängd ämne som administrerats vid ett tillfälle, vanligen via hud eller injicerats direkt i blodbanan. Vid bestämning av LC₅₀-värdet (enhet µg/m³) uppges koncentrationen av ämnet i luft. LCt₅₀ (enhet µg/min/m³) definieras som produkten av luftkoncentration och exponeringstid. LC₅₀ och LCt₅₀ används vanligen i studier där djur exponeras via inandning. Även förkortningarna ECt₅₀ och EC₅₀ finns upptagna i tabellerna, vilka beskriver vid vilken mängd av ämnet som effekt kan påvisas hos 50 % av djuren.

1.1 Inhalationsexponering

Studier av symtomutveckling efter inhalationsexponering för nervgaser har omfattat både G- och V-ämnen och har genomförts i flertalet djurarter. Vid inhalationsexponering sker symtomutveckling från tidiga till allvarliga symtom mycket snabbt. Nedan beskrivs noterade symtom från inhalationsstudier i mus, råttor, marsvin, gris och primater (apa).

Tabell 1.1. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för nervgaser i mus.

Referens	[28]	[29]
Dos	1xLCt ₅₀	0,8-7xLCt ₅₀
Nervgas	Sarin (GB)	Sarin (GB)
Skakningar	X	X
Salivering/tårflöde	X	-
Ofrivilliga rörelser	X	X
Andningssvårigheter ¹	X	X
Död	X	X
Tid till symtom	9 min	3-4 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 1.2. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för nervgaser i råtta.

Referens	[30]	[31]	[32]	[33]	[34]	[35]
Dos	1xLCt ₅₀	0,2-0,8xLCt ₅₀	0,3-0,5xLCt ₅₀	1xLD ₅₀	1xLCt ₅₀	1,2xLCt ₅₀
Nervgas	Soman (GD)	VX	VX	Sarin (GB)	Soman (GD)	Sarin (GB)
Pupillförminskning	-	-	-	-	-	X
Skakningar	-	-	X	-	X	X
Salivering/tårflöde	X	X	X	-	X	X
Inkontinens	X	X	-	-		
Ofrivilliga rörelser	X	X	X	-	X	X
Andningssvårigheter ¹	X	X	X	X	X	X
Död	X	X	X	X	X	X
Tid till symtom	<1 min	<5 min	<10 min	n.a.	<3 min	<5 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 1.3. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för nervgaser i marsvin.

Referens	[36]	[37]	[38]	[39]	[40]
Dos	1xLCt ₅₀	0,5-0,9xLD ₅₀	1xLCt ₅₀	0,3-1,4xLCt ₅₀	1,2xLCt ₅₀
Nervgas	VX	VX	VX	Soman (GD)	Sarin (GB)
Skakningar	-	-	-	-	-
Salivering/tårflöde	X	-	X	X	X
Inkontinens	-	-	X		
Ofrivilliga rörelser	X	-	-	X	X
Andningssvårigheter ¹	X	X	X	X	X
Död	X	X	X	X	X
Tid till symtom	<15 min	5 min	<10 min	<5 min	<5 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 1.4. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för nervgaser i gris.

Referens	[41]	[42]	[43]
Dos	1xLCt ₅₀	1xLCt ₉₉	1xECt ₅₀ -1xLCt ₅₀
Nervgas	Cyklosarin (GF) Sarin (GB)	Sarin (GB)	VX
Pupillförminskning	X	X	X
Skakningar	X	-	X
Salivering/tårflöde	X	-	X
Ofrivilliga rörelser	X	X	X
Andningssvårigheter ¹	X	-	X
Död	X	X	X
Tid till symtom	<10 min	5-6 min	<10 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 1.5. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för nervgaser i primater.

Referens	[44]	[45]	[46]
Dos	1xEC ₅₀	3,5xLD ₅₀	1xEC ₅₀
Nervgas	Soman (GD)	Sarin (GB)	Sarin (GB)
Pupillförminskning	X	X	X
Skakningar	-	X	-
Salivering/tårflöde	-	X	-
Ofrivilliga rörelser	-	X	-
Andningssvårigheter ¹	-	X	-
Död	-	X	-
Tid till symtom	<5 min	<1 min	<5 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

1.2 Hudexponering

I studier av symtomutveckling efter exponering för nervgaser på hud har primärt marsvin och gris använts. Utveckling av symtom sker vanligen inom 0,5-1,5 h efter hudexponering för nervgas. Det är dock skillnader i hudpenetrationsegenskaper mellan dessa djurslag och människa. Grishud har exempelvis en permeabilitet för VX som liknar människohud medan marsvinshud uppvisar betydligt högre permeabilitet [47]. Denna skillnad kan påverka uppskattning av tid till symtom och hur allvarliga de synes vara.

I vilken ordning symtom uppkommer skiljer mellan olika djurstudier och även mellan individer i samma studie. I en studie på marsvin uppkom symtom i varierande ordning

mellan individer trots samma exponeringsdos [48]. Även i studier där sövda grisar exponerades för nervgas på hud uppkom symtom i varierande ordning, noterbart var att pupillförminskning inte var det första symtom som uppvisades [27,49]. Studier har även visat att tid till symtom och hur allvarliga symtom som uppkommer är beroende av vilken del på kroppen hudexponering utförts [49,50].

Nedan anges de symtom som beskrivits för respektive djurart.

Tabell 1.6. Tid till symptom och symtombeskrivning efter hudexponering för nervgaser i marsvin.

Referens	[51]	[52]	[48]	[53]	[54]	[55]	[56]	[57]
Dos	8xLD ₅₀	2xLD ₅₀	4xLD ₅₀	4xLD ₅₀	4xLD ₅₀	2.5xLD ₅₀	2xLD ₅₀	0.5-24xLD ₅₀
Nervgas	VX	VX, VR	VX	VX	VX	VX	VX, VM	Soman (GD) VX
Muskelryckningar exponeringsarea	X	-	-	-	-	-	-	-
Tuggande	X	-	X	X	X	-	-	-
Skakningar	X	-	X	X	X	X	X	X
Salivering/tårflöde	X	X	X	X	X	X	X	X
Ofrivilliga rörelser	X	X	X		X	X	X	X
Andningssvårigheter ¹	X	X	X	X	X	X	-	X
Död	X	X	X	X	X	X	X	X
Tid till symptom	0,5-5 h	VR 0,65 h VX 1,3 h	1-3 h	<1 h	1-2 h	>2 h	VM <1 h VX 1,5 h	<1-3 h

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

X = observerat symptom

- = ej angivet symptom

Tabell 1.7. Tid till symtom och symtombeskrivning efter hudexponering för VX i gris.

Referenser	[49]	[27]	[50]	[58]
Dos	3xLD ₅₀	2xLD ₅₀	3xLD ₅₀	5xLD ₅₀
Nervgas	VX	VX	VX	VX
Muskelryckningar på exponeringsarea	-	-	-	X
Pupillförminskning	X	X	-	-
Tuggande	-	X	-	X
Salivering/tårflöde	X	X	-	X
Ofrivilliga rörelser	X	-	-	X
Andningssvårigheter ¹	X	X	X ²	X
Död	X	X	X	X
Tid till symtom	0,5 h	0,25-0,5 h	n.a.	1,5 h

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

² Cirka 1 h efter exponering

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 1.8. Tid till symtom och symtombeskrivning efter hudexponering för VX i primater.

Referens	[59]
Dos	≤100 µg/kg (LOAEL)
Nervgas	VX
Pupillförminskning	-
Tuggning	X
Salivering/tårflöde	X
Ofrivilliga rörelser	X
Andningssvårigheter ¹	X
Död	- ²
Tid till symtom	~30 min

¹ Omfattar tung andning till andningsstopp

² Erhöll medicinsk behandling vid utveckling av allvarliga symtom för att undvika död

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

2 Symtom på människa

2.1 Kontrollerade studier på människa

Under en 20-årsperiod från andra världskrigets slut till mitten av 1960-talet genomförde USA och Storbritannien kontrollerade exponeringar för nervgaser på människa. De flesta studierna genomfördes vid försvarsforskningsinstituterna i Edgewood och Porton Down, i de flesta fall med soldater som försökspersoner. Under början av perioden utfördes exponering mest för G-ämnena med relativt hög flyktighet. Flera studier genomfördes med tabun (GA) och sarin (GB) och ett fåtal på soman (GD). I och med G-ämnenas relativt höga flyktighet var inhalationsexponering vanligast förekommande och därmed den exponeringsväg där mest tillförlitliga data finns. Under senare delen av perioden dominerade studier av V-ämnena, framför allt VX. Den låga flyktigheten hos VX medförde

ett större fokus på hudexponering, vilket ledde till betydligt fler observationer av symtom efter hudgenomträngning än efter inhalationsexponering. Symtomutveckling har beskrivits i ett flertal rapporter inom försvarsforskningen i USA och Storbritannien där endast ett fåtal studier har publicerats i öppna vetenskapliga tidskrifter. I tabellen nedan redovisas de symtom som kunnat utläsas från tillgängliga forskningsrapporter och vetenskapliga publikationer. Sammanställningen baseras på uppgifter från Storbritannien och USA [60] och är uppdelad i symtom beskrivna vid inhalations- respektive hudexponering för såväl G- som V-ämnen. Eftersom endast ett fåtal symtombeskrivningar finns tillgängliga efter inhalationsexponering för V-ämnen har även intravenös administrering inkluderats i den sammanställningen.

Tabell 1.9. Sammanställning av resultat från kontrollerade studier på människa.

	G- ämnen Sarin (GB), Tabun (GA), Soman (GD)		V-ämnen VX	
	Inhalation	Hud	Inhalation/i.v.	Hud
Pupillförminskning	X	-	X	X
Synpåverkan ¹	X	-	-	-
Ögonirritation/smärta	X	-	-	-
Huvudvärk	X	-	X	X
Mental påverkan ²	X	-	X	X
Svettning ³	-	X	X	X
Rinnande näsa/salivering	X	-	X	X
Muskelryckningar/skakningar	-	X	X	X
Trötthet/slöhet	X	-	X	X
Illamående/yrsel	X	-	X	X
Kräkning	X	X	X	X
Magsmärtor	-	-	X	X
Diarré	-	X	-	X
Tryck över bröstet	X	-	X	-
Andningssvårigheter	X	X	-	-

¹ Inkluderande dimsyn och nedsatt mörkerseende

² Inkluderande desorientering, okoordinerade rörelser, olustkänsla, ångest, medvetandesänkning, sömnlöshet och mardrömmar

³ Vid hudexponering mest påtagligt vid exponeringsstället. I vissa fall kombinerat med känsla av kyla och blekning av hud

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

2.2 Olyckor med nervgaser

Utöver kontrollerade exponeringar i människa har hälsopåverkan vid oavsiktlig exponering för nervgaser i samband med olyckor i forskningslaboratorier och produktionsanläggningar rapporterats. I händelserapporteringen framgår lätta symtom som pupillförminskning, dimsyn, rinnande näsa, tryck över bröst, huvudvärk, illamående och nedsatt kognitiv förmåga, men även svårare symtom som andningssvårigheter, muskelryckningar, kramper, medvetslöshet och andningsstillestånd [60].

2.3 Observationer vid större exponeringar

Vid ett fåtal tillfällen har nervgas spridits över stora befolkningsgrupper. De mest studerade händelserna är terrorattackerna i Matsumoto och Tokyo 1994 och 1995 samt artilleri-attacken mot civilbefolkningen i Ghouta, Syrien 2013. Vid dessa attacker användes den

relativt flyktiga nervgasen sarin, vilket primärt ledde till inhalationsexponering. I mindre utsträckning inträffade sekundärexponering via hud i samband med omhändertagande av skadade personer. Vid attacken i Tokyo skadades ca 5 500 personer varav 12 dödsfall [61]. Inom några timmar transporterades skadade patienter till sjukhus och blev undersökta av professionell medicinsk personal. Resultaten av undersökningarna har publicerats i vetenskapliga tidskrifter. Bekräftade uppgifter om antalet skadade och döda efter attacken i Ghouta saknas men organisationen Läkare utan gränser har uppgett 3 600 patienter med neurotoxiska symtom inom 3 h efter attacken, varav 355 med dödlig utgång [62]. Till skillnad från händelserna i Japan finns ingen samlad medicinsk undersökning av offren timmarna efter Ghouta-attacken. Den enda tillförlitliga medicinska undersökningen på plats genomfördes av en inspektionsgrupp från OPCW/WHO på 36 överlevande 5-8 dagar efter attacken [63]. Därutöver har medicinska analyser av videofilmer som hävdats visa skadade från Ghouta-attacken publicerats [64]. I sammanställningen nedan redovisas förekomst av symtom på skadade vid attacken i Matsumoto och kliniska undersökningar av de som omhändertogs på ett av sjukhusen i Tokyo (St Lukes International hospital). Från attacken i Ghouta har inrapporterade symtom på patienter som undersöktes av medicinsk personal från WHO och analyser av videofilmer sammanställts.

Tabell 1.10. Symtombeskrivningar från händelserna i Matsumoto, Tokyo och Ghouta.

Referens	[61]	[61]	[63]	[64]
Händelse	Matsumoto 1994	Tokyo 1995	Ghouta 2013	Ghouta 2013
Typ av observation	Enkät till skadade ¹	Undersökning inom sjukvården	Undersökning av överlevande genomförd av WHO	Medicinsk analys av videofilmer (Youtube)
Antal undersökta individer	196	111	36	130
Män/kvinnor/barn	-	-	25/11/0	48/4/78
	% av undersökta individer			
Pupillförminskning	X	99	14	14
Synpåverkan	X	39	42	-
Ögonirritation/smärta	X	45	22	-
Tårflöde	X	-	8	5
Huvudvärk	X	75	-	-
Desorientering	-	-	39	-
Svettning	-	-	-	48
Rinnande näsa	X			
Hypersalivering	X	-	22	32
Hosta	X	34	11	-
Muskelryckningar	-	23	-	6
Ofrivilliga rörelser	X ²	33	-	-
Inkontinens	X ²	-	-	1
Trötthet/slöhet	X	37	-	-
Illamående	X	60	3	-
Kräkning	X ²	37	22	5
Kramper	X ²	3	19	18
Andnöd	X	63	61	53
Medvetlöshet	X ²	-	78	41

¹Endast personer med moderata eller svåra symtom är inkluderade

²Endast rapporterat från svårt skadade patienter

X= Rapporterade symtom (procentsats ej angivet)

- = ej angivet symtom

2.4 Attacker med nervgaser på enskilda individer

I januari 1995 förgiftades en person i Japan genom sprayning av VX på ryggen. Cirka 3 h senare uppsökte personen sjukvård med symtom på kramper och medvetandesänkning [65]. Patienten uppvisade då hypersalivering, svettning, cyanos, andningssvårigheter, förhöjt blodtryck, pulsökning, muskelryckningar och kramper men ingen pupillförminskning. Först efter ytterligare 1 h uppstod pupillförminskning och då tillsammans med kraftigt sänkt blodtryck och pulssänkning. Läkarna som undersökte patienten spekulerade om att den relativt sent uppkomna pupillförminskningen vid förgiftningen med VX visar en skillnad i förgiftningsförlopp jämfört med sarin där pupillförminskningen uppgetts vara ett initialt tecken på förgiftning. Detta kan, enligt rapportförfattarna, bero på att VX och sarin genom olika exponeringsvägar (hud respektive inhalation) ger upphov till olika typer av kolinerget svar (muskarin respektive nikotinerget).

I februari 2017 giftmördades Kim Jong-nam på Kuala Lumpurs internationella flygplats. I den efterföljande utredningen framkom att den sannolika dödsorsaken var applicering av nervgasen VX i ansiktet på offret. Det finns ingen officiellt bekräftad information om symptomutvecklingen men från medieuppgifter har framkommit att offret uppsökte läkarvård på flygplatsen med andningssvårigheter och kraftiga svettningar [66,67]. Enligt läkare som uttalat sig i media kräktes han och uppvisade pupillförminskning, blodsprängda ögon, kraftig salivering och blödningar från munnen. Senare uppstod kramper och medvetandsänkning som ledde till medvetlöshet. Medieuppgifterna uppgav att offret dog cirka 2 h efter exponering.

Bilaga 2 – Fentanylsubstanser

1 Exponeringar i försöksdjur

Endast ett fåtal djurstudier av akut toxicitet till följd av fentanylexponering via inandning eller hudupptag finns publicerade. Vanligen har fentanylsubstanser studerats i syfte att utreda farmakokinetik, beroendeframkallande effekter, smärtlindring och sövning och därmed har de exponeringsvägar som nyttjats varit andra, exempelvis intravenöst, subkutant och oralt upptag. Upptag av fentanyl via hud har studerats ingående med syftet att utveckla transdermal administrering av smärtlindrande läkemedel. Med sådana beredningar möjliggörs kontrollerad frisättningshastighet av den verksamma substansen.

Eftersom gnagare uppvisar betydligt större resistens mot fentanyltoxicitet bör detta tas i beaktande vid bedömning av symtomutveckling vid akut förgiftning (se kapitel 3 Symtomutveckling). Andra exempel på artskillnader är hund som har visats ha ett större terapeutiskt fönster för fentanyl (skillnad mellan effektdos och dödlig dos) i jämförelse med mänskliga [68]. Dessutom är symtomutveckling i olika djurarter svårbedömda men kan ändå användas för att skapa en helhetsbild av akut förgiftning vid exponering för fentanylsubstanser.

För beskrivning av definitioner för exponeringsdoser se bilaga 1, avsnitt 1 Exponeringar i försöksdjur.

Nedan anges beskrivna symtom i mus, råttor och primater (apa) vid exponering för fentanylsubstanser.

Tabell 2.1. Tid till symtom och symtombeskrivning efter inhalationsexponering för fentanylsubstanser i mus.

Referens	[69]	[70]	[71]	[72]
Fentanylsubstans	Karfentanil	Karfentanil	Fentanyl	Fentanyl 3 analoger
Dos	6 mg/min/m ³ (15 min)	6-60 mg/min/m ³ (15 min)	2,7-23,6 µg/m ³ (60 min)	2 000-10 000 mg/m ³ (15 min)
Pupillförminskning	-	-	-	-
Straub tail ¹	-	X	-	-
Utbytande ögon	-	X	-	-
<i>Lack of grooming</i>	-	X	-	-
Ataxi, rastlöshet	-	X	-	-
Inkontinens	-	X	-	-
Andningssvårigheter ²	X	X	X	X
Medvetslöshet	-	X	X	X
Död	X	X	X	X
Tid till symtom	<15 min	<1 min	<10 min	<15 min

¹ Straub tail=efter exponering står svansen på små gnagare upprätt, vanligt för opioider

² Omfattar lätta till svåra andningssvårigheter

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 2.2. Tid till symtom och symtombeskrivning efter exponering för fentanylsubstanser via olika exponeringsvägar i små gnagare.

Referens	[73]	[74]	[75]	[76]
Djurslag	Mus	Mus, råtta	Råtta	Råtta
Fentanylsubstans	Fentanyl	Fentanyl 8 analoger	Fentanyl	Fentanyl
Dos	0,1xLD ₅₀	0,5-1xLD ₅₀	50-300 µg/kg	50-5 000 µg/ml
Exponeringsväg	i.p.	i.p.	i.v.	i.t.
Pupillförminskning	-	-	-	-
Straub tail ¹	-	-	X	X
Inkontinens	-	-	-	-
Andningssvårigheter ²	X	X	X	X
Muskelstelhet	-	-	X	X
Förlamning	-	-	-	X
Medvetslöshet	-	X	-	X
Död	-	X	X	X
Tid till symtom	n.a.	15 min	<1 min	<15 min

¹ Straub tail=efter exponering står svansen på små gnagare upprätt, vanligt för opioider

² Omfattar lätta till svåra andningssvårigheter

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

Tabell 2.3. Tid till symtom och symtombeskrivning efter exponering för fentanylsubstanser i primater.

Referens	[77]	[78]
Fentanylsubstans	Karfentanil	5 analoger
Dos	0,71-1,15 µg/kg	0,1-1 µg/kg
Exponeringsväg	s.c.	i.v.
Pupillförminskning	-	-
Gäspning, stirrande	X	-
Ataxi, rastlöshet	-	-
Inkontinens	-	-
Andningssvårigheter ¹	X	X
Muskelstelhet	X	-
Medvetlöshet	X	X
Död	X ²	-
Tid till symtom		<1 min

¹ Omfattar lätta till svåra andningssvårigheter

² Erhöll medicinsk behandling (naloxon) vid utveckling av allvarliga symtom för att undvika död

X = observerat symtom

- = ej angivet symtom

2 Symtom på människa

2.1 Överdoserering vid missbruk av fentanylsubstanser

Inom sjukvården används opioider för smärtlindring och sövning. På grund av substansernas euforiska, ångestdämpande och lugnande effekter förekommer även omfattande användning i missbrukssammanhang. Symtom vid överdoserering har framför allt rapporterats i kliniska studier vid omhändertagande av narkotikamissbrukare. Även självskattning och intervjuer av vittnen till överdoserering har rapporterats.

Tabell 2.4. Symtomutveckling hos människa vid missbruk av fentanylsubstanser rapporterad via vittnen, internetforum eller inom sjukvården.

Referens	[79]	[80]	[81]	[82]	[83]	[84]	[85]
Typ av studie	Intervju av vittnen	Klinisk undersökning	Klinisk undersökning	Internetforum	Klinisk undersökning	Klinisk undersökning	Klinisk undersökning
Antal observationer	64	9	11	20	1	2	1
Fentanylsubstans	Fentanyl	MT-45	Analoger	MT-45	Butyrfentanyl	U-47700 ¹	Fentanyl
Pupillförminskning	-	33 %	73 %	-	-	X	X
Klåda	-	11 %	-	X	-	-	-
Yrsel	-	-	-	X	-	-	-
Illamående	-	-	-	X	-	X	-
Kräkningar	-	-	-	X	-	-	-
Svettningar	-	-	-	X	-	-	X
Förhöjd puls	-	-	91 %	-	-	X	X
Blå läppar/cyanos	20 %	-	-	-	-	X	-
Gurglande andning	16 %	-	-	-	X	-	-
Fradga	6 %	-	-	-	-	-	-
Upphostningar av blod	-	-	-	-	X	-	X
Hörsel/synnedläggning	-	44 %	-	-	-	-	-
Förvirring/desorientering	6 %	-	-	X	-	-	-
Hyperaktivitet	-	-	18 %	-	-	X	-
Krampliknande rörelser	13 %	-	-	-	-	-	-
Andningsdepression ²	-	78 %	100 %	X	X	X	-
Medvetandesänkning	-	22 %	36 %	-	-	-	-
Medvetlöshet	-	55 %	55 %	-	X	X	X

¹ Ingår ej i gruppen fentanylsubstanser men är beskriven som μ -opioidreceptor agonist² Inkluderande patienter med andningsstillestånd

X = observerat symptom

- = ej angivet symptom

2.2 Observationer vid storskalig spridning

I oktober 2002 använde ryska säkerhetsstyrkor inkapaciterande kemiska ämnen för att hastigt oskadliggöra terrorister vid ett gisslandrama i Moskva. Vid insatsen dog 123 individer av förgiftningen samt ytterligare dussintals påverkades i sådan omfattning att de behövde sjukhusvård av de 850 besökarna som befann sig i salongen [86]. Genom analys av kläder och urinprov från tre brittiska medborgare som överlevde attacken kunde Defence Science Technology Laboratories (Dstl) i Porton Down konstatera förekomst av de syntetiska opioiderna karfentanil och remifentanil [7]. Av överlevarnas berättelser framkom att de inom någon minut efter attacken drabbades av medvetandesänkning och tidvis medvetlöshet som pågick fram till behandling vid sjukhus. De uppgav att de inte kände någon smärta och att övriga i publiken inte hade hostat eller spottat efter exponeringen. Läkare vid sjukhus i Moskva har uppgett en symtombild vid ankomst till sjukhus som omfattar pupillförminskning, medvetlöshet, andningsdepression, cyanos och förvirrande beteende [86].

FOI är en huvudsakligen uppdragsfinansierad myndighet under Försvarsdepartementet. Kärnverksamheten är forskning, metod- och teknikutveckling till nytta för försvar och säkerhet. Organisationen har cirka 1000 anställda varav ungefär 800 är forskare. Detta gör organisationen till Sveriges största forskningsinstitut. FOI ger kunderna tillgång till ledande expertis inom ett stort antal tillämpningsområden såsom säkerhetspolitiska studier och analyser inom försvar och säkerhet, bedömning av olika typer av hot, system för ledning och hantering av kriser, skydd mot och hantering av farliga ämnen, IT-säkerhet och nya sensorers möjligheter.



FOI
Totalförsvarets forskningsinstitut
164 90 Stockholm

Tel: 08-55 50 30 00
Fax: 08-55 50 31 00

www.foi.se