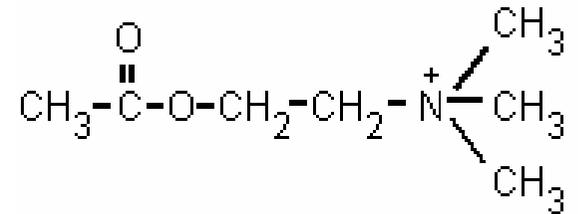




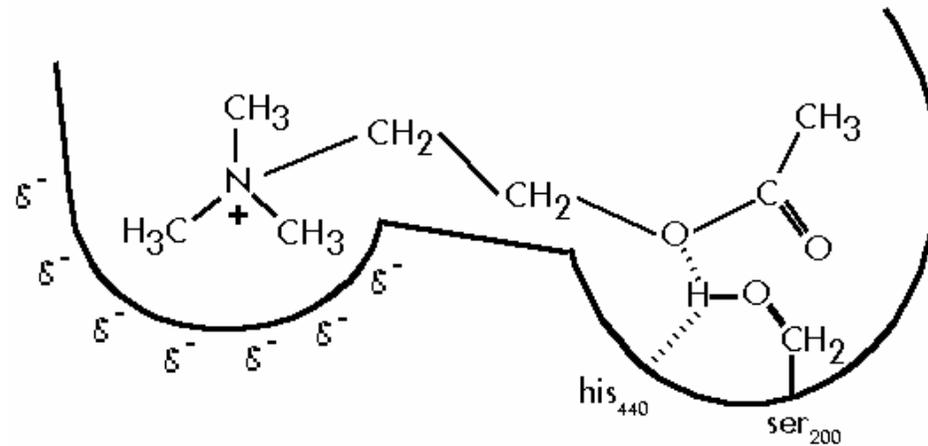
Inibitori della colinesterasi: farmaci, pesticidi e gas nervini

F. Davanzo, L. Faraoni, F. Se sana, A. Travaglia

L'acetilcolina è un neurotrasmettitore liberato a livello delle sinapsi colinergiche in seguito ad un impulso nervoso.



Le molecole di acetilcolina liberate nello spazio sinaptico possono legarsi in maniera reversibile ad un recettore colinergico post-sinaptico; tutta l'acetilcolina viene poi velocemente distrutta dall'enzima **acetilcolinesterasi** presente nella sinapsi.



Rappresentazione schematica del sito attivo dell'acetilcolinesterasi (users.unimi.it/~ddl/tesi/Tesi_BioDock/sper2.htm)

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi si dividono in:

1. inibitori reversibili

- **fisostigmina** (o eserina) isolata dalla fava del Calabra (Nigeria) usata dalla popolazione locale come test di colpevolezza. È un'ammina terziaria, che inibisce l'acetilcolinesterasi e quindi permette l'accumulo di acetilcolina a livello dei recettori muscarinici, fino a superare l'antagonismo per l'ACH degli anticolinergici. Questo farmaco è in grado di superare la barriera ematoencefalica, quindi ha effetto sui sintomi centrali.
- **Edrofonio**, per la diagnosi della **miastenia gravis**, e **piridostigmina** utilizzato anche nella terapia. La miastenia gravis è una malattia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi che si legano ai recettori per l'acetilcolina, inattivandoli. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi aumenta la concentrazione del neurotrasmettitore acetilcolina nelle sinapsi. La maggior quantità di neurotrasmettitore disponibile può sopperire alla scarsità di recettori efficienti
- Anche alcuni sintomi del morbo di **Alzheimer** possono dipendere da una deficienza nella trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale. Inibitori dell'acetilcolinesterasi come **tacrine** (Prod Info Cognex(R), 1998) ed aricept (**donepezil**) (Rogers et al, 1996a; Prod Info Aricept(R), 2000) sono utilizzati per il trattamento sintomatico di questa malattia
- **Neostigmina**(**prostigmina**) permette un accumulo di acetilcolina a livello della placca neuromuscolare, quindi favorisce la scomparsa del blocco neuromuscolare indotto dalla d-tubocurarina.

2. inibitori irreversibili: organofosforici,

che furono presi in considerazione in un primo tempo (tra il 1939 e 1945) come aggressivi chimici (i cosiddetti “gas nervini”) e dai quali poi sono derivati alcuni tra gli attuali potenti insetticidi usati in agricoltura.

Gli organofosforici (EOF)

Gli EOF causano l'accumulo di acetilcolina nello spazio intersinaptico tramite il blocco dell'enzima acetilcolinesterasi.

L'acetilcolina è il mediatore chimico della trasmissione degli impulsi nervosi nel sistema parasimpatico; l'accumulo di acetilcolina comporta la comparsa dapprima di una sindrome muscarinica dovuta alla stimolazione parasimpatica, in seguito compare una sindrome nicotinic, per stimolazione dei gangli vegetativi e delle terminazione dei nervi motori. Possono apparire infine sintomi da accumulo di acetilcolina nel sistema nervoso centrale.

La sintomatologia clinica di intossicazione può comparire nell'arco di pochi minuti se il legame è sotto forma di P=O, mentre necessita di più tempo, anche ore, se il legame è sotto forma di P=S e quindi deve subire un'attivazione. Inoltre proprio in virtù di ciò, il riattivatore della acetilcolinesterasi non riconosce più il complesso enzima-EOF in quanto questo subisce una modificazione stechiometrica e quindi risulta inefficace. Questo comportamento sembra essere rallentato dalle variazioni di pH, quindi è buona norma mantenere il pH sanguigno ai limiti superiori della norma.

I sintomi muscarinici che compaiono precocemente sono in genere miosi, nausea, vomito, diarrea, sudorazione profusa, scialorrea, broncorrea con conseguente ingombro tracheobronchiale e broncospasmo. La bradicardia, tipico sintomo muscarinico, è spesso mascherata da una tachicardia dovuta allo stato di stress del paziente ed alle sue difficoltà respiratorie, che portano ad uno stato di ipossia con conseguente aumento della frequenza cardiaca come risposta compensatoria. I sintomi che compaiono con una latenza superiore sono dovuti ad eccitazione dei recettori nicotinici che portano ad una sintomatologia neuromuscolare con fascicolazioni, tremori, ipertensione e fibrillazione ventricolare.

Infine a livello del sistema nervoso centrale si presenta una sintomatologia dovuta sia all'EOF sia ai solventi in cui sempre è disciolto, caratterizzata da depressione del SNC fino al coma. La morte quando si verifica è solitamente dovuta a insufficienza respiratoria e convulsioni.

E' indispensabile sempre ricordare che gli EOF sono liposolubili e possono provocare intossicazione attraverso qualsiasi via di assorbimento: in virtù di questo è sempre buona norma ricordare che anche colui che soccorre l'intossicato, se non assume dei dispositivi di protezione individuale (DPI), può andare incontro ad una intossicazione più o meno grave dose dipendente; quindi è buona norma **autoprotettersi**

SINTOMI MUSCARINICI	SINTOMI NICOTINICI	SINTOMI A CARICO DEL S.N.C.
nausea vomito diarrea scialorrea sudorazione profusa broncorrea broncospasmo bradicardia miosi	fascicolazioni tremori ipertensione fibrillazione ventricolare	agitazione coma convulsioni

Terapia

nell'adulto

decontaminazione:

- fino a 4 ore dall'ingestione, **gastrolusi** con acqua, seguita da carbone attivato in polvere alla dose di 30 g alla fine della gastrolusi; lavaggio della cute con acqua e sapone di Marsiglia in caso di contatto cutaneo.
- **Purgante salino** (solfato di magnesio 30 g).
- **Lavaggio-irrigazione** del tubo digerente con SELG (soluzione per lavaggio gastro-intestinale), soluzione preparata con polietilenglicole 4000 236 g, Na solfato 22,74 g, Na bicarbonato 6,74 g, Na cloruro 5,86 g, K cloruro 2,97 g, sciolti in 4000 ml d'acqua. La soluzione viene somministrata per os in frazioni di 5-7 mg/kg ogni 15 minuti.
- **Carbone attivato in polvere** 20-30 g ogni quattro ore per tre volte.
- **Atropina** quanto basta per dominare la sintomatologia muscarinica, ovvero fino alla comparsa dei primi segni di atropinizzazione (secchezza delle fauci, assenza di secrezioni tracheo bronchiali). La quantità di atropina da somministrare deve essere basata sulla clinica, infatti bisogna tener presente sia la quantità di EOF assunta sia la risposta individuale di ciascun individuo all'atropina. Nel bambino con meno di due anni e nell'anziano, l'atropina tende ad avere una emivita più lunga rispetto all'adulto. Indicativamente si danno dai 2 ai 5 mg in vena ogni 10-30 minuti. L'atropinizzazione deve essere mantenuta fino alla metabolizzazione di tutto l'EOF. La sospensione deve avvenire lentamente per evitare una possibile ricomparsa di sintomi, spesso gravi come l'edema polmonare acuto.
- **Pralidossima** alla dose di 2 g per quattro volte nelle ventiquattro ore, o somministrata in infusione continua 8 g nelle ventiquattro ore

fino ad ottenere un livello plasmatico di 4 µg/ml. La terapia con pralidossima viene proseguita fino ad un rialzo significativo delle pseudocolinesterasi. La durata della somministrazione deve continuare per un numero sufficiente di giorni per evitare che l'EOF, liberatosi dal tessuto adiposo, possa legarsi alle nuove pseudocolinesterasi appena formate. Di solito tale rialzo si ottiene in 4-6 giorni, ma la terapia può essere prolungata fino a 22 giorni nel caso di molecole molto lipofile. La dose massima raccomandata è di 12 g nelle 24 ore per l'adulto. Effetti collaterali, alle dosi terapeutiche, sono minimi e vanno da dolore nel punto di inoculo, all'elevazione transitoria delle CK, AST, ALT, vertigini, visione offuscata, diplopia, sonnolenza, nausea, tachicardia, iperventilazione, debolezza muscolare se viene infusa rapidamente in bolo.

nel bambino

decontaminazione

- **gastrolusi** con acqua e carbone attivato in polvere fino a 4 ore dall'ingestione in caso di esposizione orale, lavaggio della cute con acqua e sapone di Marsiglia in caso di contatto cutaneo.
- **Purgante salino** (solfato di sodio o quando non disponibile solfato di magnesio 250 m/kg)
- **Lavaggio-irrigazione** del tubo digerente con SELG (soluzione per lavaggio gastro-intestinale), soluzione preparata con polietilenglicole 4000 236 g, Na solfato 22,74 g, Na bicarbonato 6,74 g, Na cloruro 5,86 g, K cloruro 2,97 g, sciolti in 4000 ml d'acqua. La soluzione viene somministrata per os in frazioni di 5-7 mg/kg ogni 15 minuti.
- **Carbone attivato in polvere** 1-2 g/kg nelle ventiquattro ore
- **Atropina**, come nell'adulto, deve essere somministrata fino alla comparsa dei segni di atropinizzazione (assenza di secrezioni tracheo-bronchiali). La dose consigliata è di 0,005 mg/kg somministrata lentamente in vena, ogni 10-30 minuti fino all'atropinizzazione del bambino.
- **Pralidossima** alla dose di 25-50 mg/kg ogni 6-12 ore, anche nel bambino si può somministrare in infusione continua alla dose di 9-19 mg/kg/h. La terapia deve essere continuata, come nell'adulto per almeno 4-6 giorni, tenendo presente che si può prolungare la terapia se necessario.

Importante è monitorare la funzionalità cardiaca, l'equilibrio acido base e la funzionalità respiratoria, gli enzimi pancreatici, per prevenire le possibili complicanze che possono essere:

- ipotensione, ci si avvale dell'infusione di liquidi, se non sufficienti si può somministrare dopamina alla dose di 2-5 mg/kg/minuto fino a 5-10 mg/kg/minuto se necessario, o norepinefrina alla dose di 0,1-0,2 mg/kg/minuto.
- edema polmonare non richiede nessun particolare trattamento farmacologico, importante è mantenere una buona ossigenazione e ventilazione del paziente. I diuretici possono essere utilizzati per mantenere una diuresi adeguata.
- polmonite "ab ingestis" è una possibile complicanza, qualora avvenga l'aspirazione dei solventi in cui è disciolto l'estere organofosforico.
- broncospasmo: è un sintomo muscarinico, che viene di solito controllato tramite la somministrazione di atropina, alla quale possono essere associati broncodilatatori.
- convulsioni vengono trattate efficacemente con le benzodiazepine, come il diazepam o il lorazepam. Se le convulsioni persistono si può ricorrere ai barbiturici come il fenobarbital o alla fenitoina.

Farmaco	Dose di attacco		Dose di mantenimento	
	<u>adulto</u>	<u>bambino</u>	<u>adulto</u>	<u>bambino</u>
Diazepam	5-10 mg	0,2-0,5 mg/kg	Ripetere dopo 5-10 min. se necessario	Ripetere dopo 5 min. se necessario
Lorazepam	4-8 mg	0,05-0,1 mg/kg	Ripetere dopo 10-15 min. se necessario	Ripetere dopo 15-20 min. se necessario
fenobarbital	600-1200 mg	15-20 mg/kg	120-240 mg ogni 20 min.	5-10 mg/kg ogni 20 minuti
fenintoina	15-18 mg/kg	15-20 mg/kg	100 mg ogni 6-8 ore	1.5 mg/kg ogni 30 minuti fino ad un massimo di 20 mg/kg

ESAMI DI LABORATORIO:

Dosaggio delle pseudocolinesterasi¹:

- all'ingresso in pronto soccorso
- ogni 12 ore per i primi 2-3 giorni
- una volta al giorno fino alla sospensione del 2-Pam (Contrathion).
- Controllo prima della dimissione

Dosaggio delle acetilcolinesterasi²:

¹ Il dosaggio della colinesterasi sierica viene consigliato esclusivamente perché nella stragrande maggioranza delle strutture sanitarie nazionali c'è la difficoltà di dosare quelle eritrocitarie, ed ha l'utilità di avvalorare ulteriormente il dato anamnestico o clinico. Infatti le colinesterasi sieriche non agiscono a livello delle giunzioni neuromuscolari e del sistema nervoso centrale quindi non idrolizzano l'acetilcolina.

² L'acetilcolinesterasi gioca un ruolo basilare nel sistema nervoso e nelle giunzioni neuromuscolari, data la sua capacità di idrolizzare il neurotrasmettitore acetilcolina; è presente in quantità considerevoli nelle membrane dei globuli rossi, ove però non se ne conosce l'esatta funzione, anche se sembra ricoprire un ruolo importante nel trasporto ionico.

L'acetilcolina è il substrato naturale di questo enzima che risulta avere una specificità maggiore rispetto alla colinesterasi sierica.

Commento: L'inibizione della acetilcolinesterasi è misura dell'intossicazione

Commento:

- all'ingresso in pronto soccorso
- ogni 24 ore per i primi 6 giorni
- una volta al giorno fino a due giorni dalla sospensione del contrathion.
- controllo prima della dimissione della colinesterasi

		Gas nervini			
		Tabun (GA)	Sarin (GB)	Soman (GD)	VX
Volatilità Mg/m3		612(25)	12.500(20) 17.000(25)	2.060(20) 3.000(25)	3,0(20) 8-10(25)
Aspetto fisico A 20°C		Da incolore a marrone scuro	Incolore Giallo a marrone	Incolore a marrone	Liquido incolore
Odore		Puro:nessuno Imprurezza:fruttato	Inodore debolmente aromatico	Di pino	Inodore
Idrolisi		Debole-lenta	Rapida a pH>9	Totale in 5' in NaOH 5%	Molto lenta
CtL50mg/m3 per ventilazione di 15L/min		400	100(70)	<100	35
DL50 per uomo 70kg		400	100(70)	< a 100	35
Persistenza nell'ambiente	-10°C senza vento		1-2 giorni		1-6 settimane
	+10°C vento moderato pioggia		15 minuti a 4 ore		1-12 ore
	+15°C sole		15 minuti a 1 ora		3-21 giorni
Particolarità		Obidoxina		>sint.SNC	Molto pericoloso per via percutanea

Effetti sull'organismo	Inibizione della colinesterasi plasmatica, eritrocitaria e tissutale indispensabili al funzionamento del SNC L'acetilcolina non più idrolizzata si accumula a livello dei recettori muscarinici e nicotinici con conseguente iperattività con conseguente arresto dell'impulso nervoso e paralisi degli organi bersaglio	
Sintomi	Inalazione o esposizione massiva ad agenti G (o contatto con modesta quantità di VX)	<p style="text-align: center;">In 1-30 minuti</p> <ul style="list-style-type: none"> • paralisi dei centri respiratori • paralisi muscolare flaccida • grave broncospasmo •ipersecrezione bronchiale • convulsioni e perdita di coscienza
	Esposizione breve a vapori neurotossici	<ul style="list-style-type: none"> • Miosi serrata accompagnata da dolore frontale • Rinorrea, salivazione abbondante, sibili respiratori con tosse • Lacrimazione • L' acetilcolinesterasi eritrocitaria è ancora normale
	Assorbimento cutaneo o digestivo o esposizione prolungata a vapori	<ul style="list-style-type: none"> • salivazione, nausea, vomito, dolori addominali • oppressione toracica con broncorrea, dispnea e tosse • Sudorazione, pallore, cianosi mucosa • Bradicardia (o tachicardia) • Lacrimazione, miosi, incontinenza, • Tremori, fascicolazioni, clonie, paralisi flaccida • Incoscienza, convulsioni, insufficienza respiratoria
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Lavaggio della cute con acqua abbondante, sapone di Marsiglia, bicarbonato • Terapia di supporto delle funzioni vitali • Atropina (2-5 mg in bolo + 0,02-0,08 mg/kg/h) • 2 PAM (8-12 g/24h) in infusione continua • Obidoxina 250mg x4 • Autoiniettore di uso militare (2mg atropina +600 mg 2PAM) • Autoiniettore di uso militare NATO (2mg atropina+220mg obidoxina) 	

Bibliografia

Fisostigmina:

- 1. Avant GR et al: Physostigmine reversal of diazepam-induced hypnosis. A study in human volunteers. *Ann Intern Med* 1979; 91:53-55.
- 2. Berkowitz CD: Treatment of acute amantadine toxicity with physostigmine. *J Pediatr* 1979; 95:144-145.
- 3. Bernards W: Case history No 74: Reversal of phenothiazine-induced coma with physostigmine. *Anesth Analg* 1973; 52:938.
- 4. Bidwai AV: Reversal of diazepam-induced post-anesthetic somnolence with physostigmine. *Anesthesiology* 1979; 51:256-259.
- 5. Blitt CD & Petty WC: Reversal of lorazepam-induced delirium by physostigmine. *Anesth Analg* 1975; 54:607-608.
- 6. Brashares ZA & Conley WR: Physostigmine in drug overdose. *J Am Coll Emerg Phys* 1975; 4:46.
- 7. Caldwell CB & Gross JB: Physostigmine reversal of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1982; 57:125-127.
- 8. Castellani S, Adams PM & Giannini AJ: Physostigmine treatment of acute phencyclidine intoxication. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:10.
- 9. Danze LK & Langdorf MI: Reversal of orphenadrine-induced ventricular tachycardia with physostigmine. *J Emerg Med* 1991; 9:453-457.
- 10. Di Liberti J, O'Brien ML & Turner T: The use of physostigmine as an antidote in accidental diazepam intoxication. *J Pediatr* 1975; 86:106-107.
- 11. Driggers DA, Deiss F, Steiner JF et al: Tricyclic antidepressant overdose. *J Fam Pract* 1987; 25:231-236.
- 12. Duvoison RC & Katz R: Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *JAMA* 1968; 206:1963.
- 13. El-Yousef MK et al: Reversal of benzotropine toxicity by physostigmine. *JAMA* 1972; 220:125.
- 14. Falletta JM et al: Amitriptyline poisoning treated with physostigmine. *So Med J* 1970; 63:1492.
- 15. Garber JG et al: Physostigmine-atropine solution fails to reverse diazepam sedation. *Anesth Analg (Cleve)* 1980; 59(1):58-60.
- 16. Greene LT: Physostigmine treatment of anticholinergic drug depression in postoperative patients. *Anesth Analg* 1971; 50:222-226.
- 17. Kingston ME: Hyperventilation in tricyclic antidepressant poisoning. *Crit Care Med* 1979; 7:550-551.
- 18. Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdie JC et al: Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity. *J Neurosurg* 1990; 72:393-402.
- 19. Lee JH et al: Physostigmine reversal of antihistamine-induced excitement and depression. *Anesthesiology* 1975; 43:683.
- 20. Mofensen HC & Grenshaw J: Physostigmine as an antidote: use with caution. *J Pediatr* 1975; 87:1011.
- 21. Muller-Schwefe G & Penn RD: Physostigmine for treating intrathecal baclofen overdose. *J Neurosurg* 1989; 71:273-275.
- 22. Orr R: Reversal of datura stramonium delirium with physostigmine: report of three cases. *Anesth Analg* 1975; 54:158.
- 23. Pandit UA, Kothary SP & Samra SK: Physostigmine fails to reverse clinical, psychomotor, or EEG effects of lorazepam. *Anesth Analg* 1983; 62:679-685.
- 24. Preskorn SH & Irwin HA: Toxicity of tricyclic antidepressants-kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:151-156.
- 25. Product Information: Antilirium(R), physostigmine salicylate. Forest Pharmaceuticals, St Louis, MO, 1982.
- 26. Product Information: Antilirium(R), physostigmine salicylate. Forest Pharmaceuticals, St Louis, MO, 1987.
- 27. Product Information: Eserine Sulfate(R), physostigmine sulfate. Iolab Corporate, Claremont, CA, 1994.
- 28. Rumack BH: Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine. *Pediatrics* 1973; 52:449.
- 29. Ruprecht J & Dworacek B: Physostigmine versus naloxone in heroin - overdose. *Clin Toxicol* 1983; 21:387-397.
- 30. Sallerin-Caute B, Lazorthes Y, Monsarrat B et al: CSF baclofen levels after intrathecal administration in severe spasticity. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:363-365.
- 31. Schuster P et al: Reversal by physostigmine of clozapine-induced delirium. *Lancet* 1976; 2:37.
- 32. Shulman MS & Sandler A: The reversal of epidural morphine induced somnolence with physostigmine. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31:678-680.
- 33. Slovis TL et al: Physostigmine therapy in acute tricyclic antidepressant poisoning. *Clin Toxicol* 1971; 4:451.
- 34. Snir-Mor I, Weinstock M, Davidson JT et al: Physostigmine antagonizes morphine-induced respiratory depression in human subjects. *Anesthesiology* 1983; 59:6-9.

- 35. Snyder BD, Kane M & Plocher D: Orphenadrine overdose treated with physostigmine (letter). *N Engl J Med* 1976; 295:1435.
- 36. Sopchak CA, Stork CM, Cantor RM et al: Central anticholinergic syndrome due to Jimson weed physostigmine: therapy revisited? (letter) *J Clin Toxicol* 1998; 36(1&2):43-45.
- 37. Stojek A, Bilikiewicz A, & Wolny S: Local physostigmine in the management of early alcohol withdrawal. *Br J Addict* 1987; 82:927-930.
- 38. Summers WK, Allen RE & Pitts FN: Does physostigmine reverse quinidine delirium? *West J Med* 1981; 135:411-414.
- 39. Van Poorten JR, Stienstra R, Dworacek B et al: Physostigmine reversal of psilocybin intoxication. *Anesthesiology* 1982; 56:313.
- 40. Wang SF & Marlowe CL: Treatment of phenothiazine overdosage with physostigmine. *Pediatrics* 1977; 59:301-302.
- 41. Wright SP: Usefulness of physostigmine in imipramine poisoning. *Clin Ped* 1976; 15:1123.
- 42. Young SE, Ruiz RS & Falletta J: Reversal of systemic toxic effects of scopolamine with physostigmine salicylate. *Am J Ophthalmol* 1971; 72:1136-1138

Gas nervini

- 1. Almog S, Winkler E, Amitai Y et al: Acute pyridostigmine overdose: a report of nine cases. *Isr J Med Sci* 1991; 27:659-663.
- 2. Am Acad Pediatr: Plague. In: Peter G (Ed): 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Am Acad Pediatr, Elk Grove Village, IL, 1997.
- 3. Anonymous: Chapter 7; Riot Control Agents; Section I - General. October 31, 1997 (cited 7/30/98). Available from: URL: http://www.nbc-med.org/FMs/amedp6/PART_III/chapter7.htm
- 4. Anonymous: Part Two: Conventional Military Chemical Injuries; Chapter 7; Riot Control Agents (Irritant Agents and Vomiting Agents); Section I. Irritant Agents. April 21, 1998 (cited 7/30/98). Available from URL: http://206.39.77.2/dmcr/NBC/chemcas/fm8-285/documents/PART_2/chapter7.htm
- 5. Balai-Mood M & Gorji A: Late respiratory complications of sulfur mustard poisoning in 1428 patients (abstract). *Vet Hum Toxicol* 1993; 35:369.
- 6. Bismuth C, Blanchet-Bardon & Baud FJ: Delayed admission of five soldiers intoxicated with mustard gas (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:715.
- 7. Borak J & Sidell FR: Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Ann Emerg Med* 1992; 21:303-308.
- 8. Butler T, Bell WR, Linh NN et al: Yersinia pestis infection in Vietnam. *J Infect Dis* 1974; 129:578-582.
- 9. CDC: Update: Hantavirus Pulmonary Syndrome - United States, 1999. *MMWR* 1999; 48(24):521-525.
- 10. Dennis DT: Plague. In: Rakel RE (Ed): *Conn's Current Therapy*. WB Saunders, Philadelphia, PA, 1996.
- 11. Emad A & Rezaian R: The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure. *Chest* 1997; 112:734-738.
- 12. Fouyn Th, Lison D, Wouters M: Management of chemical warfare injuries. *Lancet* 1991; 337:121-122.
- 13. Freitag L, Firusian N, Stamatis G et al: The role of bronchoscopy in pulmonary complications due to mustard gas inhalation. *Chest* 1991; 100:1436-1441.
- 14. Gray PJ: Treating CS gas injuries to the eye (letter). *Br Med J* 1995; 311:871.
- 15. Henderson DA: Variola and vaccinia. In Bennett: *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed., 1996. WB Saunders Company, Philadelphia, PA.
- 16. Hu H, Cook-Deegan R, Shukri A: The use of chemical weapons. Conducting an investigation using survey epidemiology. *JAMA* 1989; 262:640-643.
- 17. Hu H, Fine J, Epstein P et al: Tear Gas-harassing agent or toxic chemical weapon? *JAMA* 1989; 262:660-663.
- 18. Huxsoll DL, Parrot CD, Patrick WC: Medicine in defense against biological warfare. *JAMA* 1989; 262:677-679.
- 19. Masuda N, Takatsu M, Morinari H et al: Sarin poisoning in Tokyo subway (letter). *Lancet* 1995; 345:1446.
- 20. McLeod CG Jr: Pathology of nerve agents: perspectives on medical management. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5:S10-S16.
- 21. Momeni AZ & Aminjavaheri M: Skin manifestations of mustard gas in a group of 14 children and teenagers: a clinical study. *Intl J Dermatol* 1994; 33:184-187.

- 22. Murata K, Araki S, Yokoyama K et al: Asymptomatic sequelae to acute sarin poisoning in the central and autonomic nervous system 6 months after the Tokyo subway attack. *J Neurol* 1997; 244:601-606.
- 23. Nozaki H & Aikawa N: Sarin poisoning in Tokyo subway (letter). *Lancet* 1995; 345:1446-1447.
- 24. Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S et al: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med* 1996; 28:129-135.
- 25. Physicians for Human Rights: Winds of Death: Iraq's Use of Poison Gas Against Its Kurdish Population. Report of a Medical Mission to Turkish Kurdistan, Feb 1989.
- 26. Pierard GE, Dowlati A, Dowlati Y et al: Chemical warfare casualties and Yperite-induced xerodermoid. *Am J Dermatopathol* 199; 12:565-570.
- 27. Poppenga RH, Lundeen GR, Beasley VR & Buck WB: Assessment of a general therapeutic protocol for the treatment of acute T-2 toxicosis in swine. *Vet Hum Toxicol* 1987; 29:237-239.
- 28. Prakash UBS: Chemical warfare and bronchoscopy. *Chest* 1991; 100:1486-1487.
- 29. Ruhl CM, Park SJ, Danisa O et al: A serious skin sulfur mustard burn from an artillery shell. *J Emerg Med* 1994; 12:159-166.
- 30. Sekijima Y, Morita H, Yanagisawa N et al: Follow-up of sarin poisoning in Matsumoto (Letter). *Ann Intern Med* 1997; 127:1042.
- 31. Shope RE: Introduction to hemorrhagic fever viruses, in Bennett (Ed): *Textbook of Medicine*, 20th ed, WB Saunders, Philadelphia, PA; 1996.
- 32. Smith WJ & Dunn MA: Medical defense against blistering chemical warfare agents (review). *Arch Dermatol* 1991; 127:1207-1213.
- 33. Suzuki T, Morita H, Ono K et al: Sarin poisoning in Tokyo subway (letter). *Lancet* 1995; 345:980-981.
- 34. Tomera JF: Threat of Ebola viral hemorrhagic fevers: pharmacologic prospects for a recently emerged member of the filovirus family. *Drugs of Today* 1997; 33:51-57.
- 35. US ARMY: Proceedings of the Symposium on Respiratory Care of Chemical Casualties. US Army Medical Research and Development Command, Nov 28-30, McLean, VA, 1983.

Organofosfati

1974-2003 Thomson Micromedex-www.micromedex.com