



**Università Degli Studi di Roma “Torvergata”**

*MASTER 2° LIVELLO IN*

*“PROTEZIONE DA EVENTI CBNR”*

*(Chimici – Biologici – Radiologici – Nucleari)*

**TESINA “MODULO 0”**

**“GESTIONE INTRAOSPEDALIERA DEI PAZIENTI  
INTOSSICATI DA AGENTI NERVINI: TRATTAMENTO,  
ANTIDOTI CLASSICI E NUOVE OSSIME”**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Roberto Fiorito

Candidato:

Dott. Paolo Maurizio Soave

*Anno 2012*

# INDICE

INTRODUZIONE.....	PAG. 3
1. VIE DI ESPOSIZIONE.....	PAG. 5
2. TOSSICOCINETICA, TOSSICO DINAMICA E MECCANISMO D'AZIONE.....	PAG. 6
3. QUADRO CLINICO.....	PAG. 7
4. TRATTAMENTO DELL'INTOSSICAZIONE ACUTA.....	PAG. 8
4A.1 DECOTAMINAZIONE.....	PAG. 8
4A.2 LA DECONTAMINAZIONE PER GLI AGENTI NERVINI.....	PAG. 12
4B TERAPIA SUPPORTAVA DI BASE E CONTROLLO DELLE CONVULSIONI..	PAG. 13
4.C ANTIDOTI.....	PAG. 15
4D. RUOLO DEL CENTRO ANTIVELENI.....	PAG. 18
4E. LA SCORTA NAZIONALE ANTIDOTI.....	PAG. 18
5. NUOVE OSSIME PER L'INTOSSICAZIONE DA ESTERI ORGANOFOSFORICI.....	PAG. 19
BIBLIOGRAFIA.....	PAG. 21

## INTRODUZIONE

Gli agenti nervini sono composti correlati dal punto di vista chimico e tossicologico ai pesticidi organofosfati (esteri dell'acido fosforico che agiscono come inibitori delle colinesterasi). Rispetto a questi ultimi sono tuttavia più tossici, specie se assorbiti per via cutanea. Essi vengono classicamente distinti in agenti "G" e agenti "V" (Tabella 1). Degli agenti "G", cosiddetti perché sintetizzati per la prima volta in Germania negli anni '30 come insetticidi, fanno parte il tabun (GA), il sarin (GB), il soman (GD), e il cyclosarin (GF). Gli agenti "V" (da *venomous*, velenoso), comprendono invece il VX, il VE, il VG e il VM, e furono inizialmente sintetizzati a Porton Down, in Inghilterra, nel 1954. La differenza fondamentale tra le due sottoclassi è costituita dalla maggiore persistenza degli agenti "V" rispetto agli agenti "G", tutti composti altamente volatili [1].

	<i>Nomenclatura NATO</i>	<i>Nome comune</i>	<i>Formula</i>	<i>Nome chimico</i>
<b>Agenti G</b>	GA	Tabun	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P	mono-etil-di-metil-amino-ciano-fosfato
	GB	Sarin	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> FO <sub>2</sub> P	mono-isopropil-metil-fluoro-fosfonato
	GD	Soman	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> FO <sub>2</sub> P	pinacolil-metil-fluoro-fosfonato
	GE		C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> FO <sub>2</sub> P	isopropil-etil-fluoro-fosfonato
	GF	Cyclosarin	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> FO <sub>2</sub> P	cicloesil-metil-fluoro-fosfonato
<b>Agenti V</b>	VX	-	C <sub>11</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> PS	metil-tio-fosfonato di etile
	VE		C <sub>10</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>2</sub> PS	
	VG	Amiton, Tetram	C <sub>10</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>3</sub> PS	
	VM		C <sub>9</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub> PS	
	VR	V-gas sovietico, VX russo, R-33	C <sub>11</sub> H <sub>26</sub> NO <sub>2</sub> PS	
	V <sub>x</sub>	-	C <sub>7</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> PS	metil-tio-fosfonato di S-dimetil-amino-etile

Tabella 1 Classificazione agenti nervini

La storia dei moderni agenti nervini ebbe inizio in Germania negli anni '30, quando venne intrapreso un programma di sintesi di vari composti nell'intento di sviluppare nuovi insetticidi. Fu così che Schrader produsse il tabun e il sarin, rispettivamente nel 1936 e nel 1937. L'alta tossicità di questi composti per i mammiferi ne ha però limitato l'uso come insetticidi, attirando invece l'attenzione del ministro della difesa verso un'altra opportunità: la sintesi di potenziali armi chimiche. Nel 1942 venne creato un impianto pilota per la loro produzione industriale. Nel 1944 Kuhn elaborò il soman, ma nessuno di questi composti venne utilizzato durante la seconda guerra mondiale. Il VX fu invece sintetizzato dalla Gran Bretagna negli anni '50 e successivamente dagli U.S.A [2]. Sebbene il programma statunitense di produzione delle armi chimiche sia stato abbandonato da tempo, vi sono ancora negli Stati Uniti depositi di sarin e VX (vedi Fig.1), la cui distruzione è attualmente in corso[3].

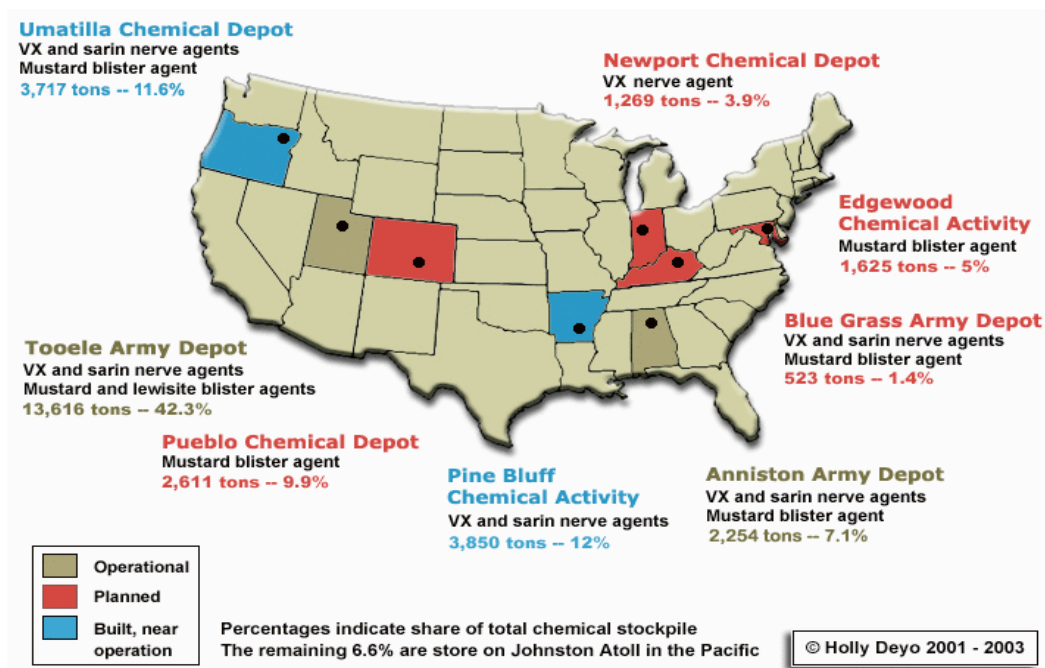


Figura 1 Depositi di armi chimiche in USA

Malgrado la distruzione da parte degli Stati Uniti dei suoi depositi di agenti nervini, la sintesi di questi sostanze è un processo abbastanza semplice ed economico. Lo scoglio principale è rappresentato dagli intermedi, che sono corrosivi ed altamente reattivi. Le fasi a rischio sono quindi quelle del trasporto e della conservazione. Questi composti necessitano infatti di contenitori in leghe speciali (almeno 40% in nichel). Si hanno meno difficoltà con il VX, i cui intermedi sono meno corrosivi.

Le formule e i brevetti sono oggi facilmente ottenibili, essendo disponibili anche su alcuni siti internet. Per esempio, gli scienziati militari iracheni, per ottenere il VX da un composto precursore, l'EMPTA (acido O-etil-metil-fosfonotioico), usarono un brevetto statunitense declassificato nel 1975. L'unico passaggio difficile era ottenere l'EMPTA dall'acido fosfonico. Dopo di ciò, si mischiava l'EMPTA con acqua a temperatura ambiente e un altro reagente, e veniva estratto l'agente nervino.

I principali utilizzi documentati di agenti nervini sono:

- quello nel conflitto Iran-Iraq, in cui furono usati il tabun e il sarin in associazione con il gas mostarda
- quello, sempre da parte degli iracheni, contro la popolazione civile curda nel 1988 (un cocktail composto da vari agenti nervini ed Iprite) [4].
- gli attacchi terroristici a Matsumoto (1994) e Tokyo (1995), in cui venne impiegato sarin impuro dalla setta Aum Shinrikyo.

Le situazioni d'emergenza causate da aggressivi chimici in generale creano una nuova dimensione di rischio per gli addetti e gli operatori che gestiscono e trattano vittime umane. La differenza sostanziale con le emergenze "convenzionali" deriva dal rischio di contaminazione per i soccorritori, per altri pazienti, per le strutture e le attrezzature dei dipartimenti d'emergenza (DEA). In alcuni casi, le procedure di intervento devono essere radicalmente modificate per far fronte a tale peculiarità [5].

La volatilità degli agenti G causerà l'evaporazione della maggior parte della sostanza dalla cute delle vittime tale da prevenire sia l'assorbimento cutaneo nella vittima che la contaminazione secondaria dei soccorritori. L'impregnazione degli abiti da parte di liquidi potrà comunque essere fonte di contaminazione secondaria tale da richiedere una adeguata protezione cutanea e respiratoria dei soccorritori.

Nella maggior parte dei casi sarà sufficiente la disponibilità di maschere a cartuccia filtrante e di camici protettivi. Nel caso particolarmente raro di grande concentrazione del tossico sarà necessario un livello di

protezione più elevato, che preveda, eventualmente, l'utilizzo di un autorespiratore che sostituisce la maschera a cartuccia filtrante.

L'esperienza di Tokyo insegna che la gestione di vittime intossicate da sarin va ben oltre la sola gestione dei parametri vitali dei pazienti e la somministrazione di antidoti, come vedremo più avanti. Essa infatti prevede anche che il paziente venga decontaminato anzitutto sul luogo dell'incidente, e successivamente prima dell'ingresso in ospedale, per evitare contaminazione secondaria al personale sanitario, cosa questa che significherebbe incremento di intossicati e riduzione drastica di personale in grado di gestire i pazienti.

Inoltre, dal rapporto sulle 640 vittime dell'attacco alla metropolitana di Tokyo, pubblicato da Okumura e collaboratori, si nota come l'85% delle vittime abbia raggiunto gli ospedali con mezzi privati, sfuggendo anche a decontaminazione sul luogo dell'incidente, dato che pone dubbi importanti sulla possibilità di controllare il flusso dei pazienti dal luogo dell'incidente alle strutture sanitarie. Il risultato fu che, a fronte di 12 vittime, ci furono ben 5500 circa contaminati e il 23% del personale sanitario risultò essere contaminato[6].

Pertanto, sono necessari: una conoscenza approfondita degli agenti in questione; una pianificazione adeguata delle modalità di risposta degli ospedali all'arrivo di numerose vittime intossicate, che si basi su esercitazioni e formazione del personale sanitario alla gestione di simili emergenze; una pianificazione del territorio in collaborazione con le varie amministrazioni dello Stato, Polizia, Prefettura, Vigili del Fuoco, Vigili Urbani, ecc, che possa anche prevedere l'immediata identificazione di eventuali ospedali cosiddetti "deconta" (ovvero forniti di mezzi e personale pronti ad affrontare simili emergenze) cui il 118 possa inviare, allertandoli immediatamente all'attivazione dei loro PEIMAF (Piano Emergenza Interno Massiccio Afflusso Feriti), i pazienti intossicati in maniera preferenziale, eventualmente alleggerendo gli stessi ospedali "deconta" delle urgenze che non riguardano gli intossicati e che per tanto verrebbero smistate verso gli ospedali "non deconta". Quindi conoscenza e pianificazione sono i due elementi che ci permetterebbero di gestire al meglio una maxiemergenza di questo genere.

La gestione ospedaliera di vittime da nervini non può assolutamente prescindere dalla conoscenza di alcuni concetti base delle proprietà fisico-chimiche dei nervini, delle loro vie di esposizione e dei meccanismi tossico cinetici e tossico dinamici che li riguardano. Solo in tal modo il medico potrà gestire nella maniera adeguata questi pazienti, evitando anzitutto contaminazioni secondarie che potrebbero essere dannose per i

soccorritori e somministrando al tempo giusto e al giusto dosaggio gli antidoti necessari.

	<b>Pressione di vapore (mm Hg)</b>	<b>Volatilità (mg/m<sup>3</sup> at 77° F)</b>	<b>Persistenza Ambientale</b>
Sarin	2.9 at 77° F	22,000	No
Soman	0.4 at 77° F	3,900	No
Tabun	0.04 at 68° F	610	No
VX	0.007 at 68° F	10.5	Si

## 1. VIE DI ESPOSIZIONE

A temperatura ordinaria sono liquidi. La tensione di vapore è inferiore a quella dell'acqua e ne determina la volatilità (il Sarin è il più volatile). Hanno tutti una elevata densità di vapore (relativamente all'aria) sono cioè più pesanti dell'aria e

tendono a persistere nelle zone contaminate (vedi tabella 2). La

**Tabella 2** Caratteristiche chimico-fisiche degli agenti nervini

combinazione della tensione di vapore e della densità di vapore determinano la persistenza nell'ambiente del tossico: il VX che ha la minore volatilità e la maggiore densità di vapore è l'agente nervino che tende maggiormente a persistere nell'ambiente [7].

**Inalazione** Gli agenti G sono liquidi volatili a temperatura ambiente e possono essere quindi facilmente inalati. Il VX, a causa della sua bassa volatilità, è meno facilmente inalato. Nonostante l'assorbimento dopo inalazione possa avvenire in pochi secondi, numerosi fattori influenzano la dose inalata di agenti nervini in stato di vapore. Per descrivere la quantità di tossico a cui viene esposta una vittima si usa la funzione Concentrazione/tempo (Ct) che è uguale alla concentrazione nell'aria (mg/m<sup>3</sup>) per il tempo di esposizione (minuti).

La *L Ct* è la *Ct* che uccide il 50 % delle vittime esposte. La *I Ct* è la *Ct* che incapacita il 50 % delle vittime esposte.

La *M Ct* è la *Ct* che provoca miosi (puntiforme) nel 50 % delle vittime esposte. Nella tabella sono confrontate le varie *Ct* degli agenti nervini. Colpisce la piccola *Ct* necessaria a produrre miosi e, soprattutto, le piccole

differenze tra *LCt* e *I Ct* che stanno a significare come piccoli incrementi del tempo di esposizione o della concentrazione possono modificare l'effetto dall'incapacità alla morte (vedi tabella 3).

	<i>L Ct</i>	<i>I Ct</i>	<i>M Ct</i>
Sarin	100	75	3
Soman	70	Non conosciuta	< 1
Tabun	400	300	2-3
VX	50	35	0.04

Tabella 3 *L Ct, I Ct, M Ct* degli agenti nervini

**Cute e mucose** Tutti gli agenti nervini possono assorbirsi per via cutanea e mucosa ma gli agenti maggiormente volatili (Sarin e Tabun) generalmente evaporano prima di penetrare. Il VX, invece, a causa della sua persistenza è ben assorbito anche dopo un minimo tempo di contatto. Gli abiti contaminati possono rappresentare una barriera alla penetrazione oppure, se sufficientemente bagnati, favorire e promuovere l'assorbimento prolungato. Anche se la cute è stata decontaminata, l'assorbimento può continuare dagli strati inferiori della cute e produrre sintomi ritardati (anche dopo 18 ore). I sintomi ritardati sono generalmente minori e c'è inversa proporzionalità tra latenza

e c'è inversa proporzionalità tra latenza d'insorgenza dei sintomi e gravità degli stessi. Alcune zone cutanee producono un assorbimento maggiore e precoce: la cute del collo, ad esempio, produce maggiore assorbimento dell'estremità e del dorso. L'aumento della temperatura favorisce l'assorbimento e tale dato è fondamentale per la decontaminazione: decontaminare ad una temperatura superiore a quella a cui è avvenuta l'esposizione può facilitare l'assorbimento anziché diminuirlo. L'esposizione cutanea a grandi quantità di agenti allo stato liquido produce l'esordio improvviso dei sintomi in un tempo compreso tra 1 e 30 minuti.

## 2. TOSSICOCINETICA, TOSSICODINAMICA E MECCANISMO D' AZIONE

Al fine di gestire in maniera ottimale sul campo e in ospedale i pazienti intossicati da agenti nervini e per comprendere adeguatamente come dove e quando instaurare il trattamento antidotico è necessario fare una piccola digressione sulla tossicocinetica degli agenti nervini.

I composti organofosforici, cui appartengono gli agenti nervini, vengono assorbiti rapidamente e producono effetti sistemici e locali. La via d'esposizione determina quali sintomi appariranno per primi.

In vapore o forma liquida, essi possono essere, rispettivamente, inalati oppure assorbiti attraverso la cute, gli occhi e le mucose.

A causa della sua elevata potenza, il Sarin può essere letale, nel giro di secondi o minuti, per il 50% dei soggetti esposti a dosi di 100-500 mg attraverso la via cutanea, o di 50-100 mg min/m<sup>3</sup> attraverso la via inalatoria (per soggetti di peso corporeo intorno ai 70 Kg).

Nel sangue il sarin interagisce con diverse esterasi, alcune delle quali, come la paroxonasi o A-esterasi, lo idrolizzano a metaboliti inattivi. Due di queste, l'AChE (acetilcolinesterasi o colinesterasi vera, eritrocitaria-sinaptica) e la BuChE (butirilcolinesterasi plasmatica o pseudocolinesterasi), si legano irreversibilmente ad esso, influenzandone la distribuzione al sistema nervoso centrale. Dati ottenuti dagli esperimenti sugli animali indicano che il sarin (entro un minuto) si distribuisce a cervello, polmoni, cuore, diaframma e, soprattutto, a reni, fegato e plasma. La concentrazione in tutti i tessuti decresce rapidamente, dell'85% entro 15 minuti, e ciò è seguito da un secondo, più graduale, declino. Il declino iniziale è ricollegabile al metabolismo: ciò è confermato dal riscontro, nel primo minuto, della presenza di acido isopropile metilfosfonico (IMPA), il maggiore metabolita del sarin.

La più importante via di escrezione è costituita dai reni. L'eliminazione urinaria del sarin è rapida ( $t_{1/2}$ =3.6-3.8 h), quasi tutto il sarin somministrato viene ritrovato come metabolita nelle urine dopo due giorni. Anche nelle urine dei soggetti intossicati nell'attacco terroristico a Tokyo è stato ritrovato IMPA, con picchi di concentrazione dopo 10-18 ore dall'esposizione; ci sono inoltre evidenze di distribuzione al cervello in 4 dei 12 soggetti morti.

A basse dosi il Sarin inibisce preferenzialmente l'AChE, la cui percentuale di attività è quindi un marker di esposizione più sensibile rispetto all'inibizione della BuChE, anche se quest'ultima è più facilmente misurabile [8].

Gli agenti nervini agiscono mediante inibizione irreversibile dell'acetilcolinesterasi, con conseguente accumulo di acetilcolina. Quest'enzima ha il compito di degradare l'acetilcolina ad acido acetico e colina a livello sinaptico di modo che possa essere riassorbita [9].

Gli organofosfati fosforilano l'acetilcolina, formando un legame covalente, estremamente stabile, che l'enzima riesce ad idrolizzare solo a bassissima velocità (centinaia di ore). Con l'andare avanti del tempo l'enzima va incontro al cosiddetto fenomeno dell'aging (emivita di invecchiamento – vedi tabella 4), per cui il legame fosforo-enzima, per rottura di uno dei legami ossigeno-fosforo dell'inibitore, diviene ancora più

stabile, praticamente irreversibile.

Prima che avvenga l'invecchiamento enzimatico si può intervenire con le ossime, che rimuovono il gruppo fosforico e riattivano l'enzima [10].

<b>Emivita d'invecchiamento</b>	
Sarin	~ 5 ore
Soman	~ 2 minuti
Tabun	> 40 ore
VX	> 40 ore

nervi motori)

**Tabella 4 Emivita di invecchiamento degli agenti nervini**

In caso di dosi moderate o basse, gli effetti iniziali e la loro latenza di comparsa variano a seconda della via di esposizione. Dosi elevate, invece, causano effetti simili attraverso qualsiasi via, sebbene il tempo d'insorgenza possa variare [12].

### 3. QUADRO CLINICO

Il quadro clinico conseguente alla fosforilazione dell'acetilcolinesterasi determina una sindrome colinergica (vedi tabella 5).

Gli effetti colinergici acuti [11] insorgono entro minuti o ore dall'esposizione e di solito durano 12-24 ore.

Essi possono essere distinti in:

- sintomi di tipo muscarinico (da stimolazione parasimpatica)
- sintomi di tipo nicotinico (da stimolazione dei gangli vegetativi e delle terminazioni dei
- sintomi a carico del sistema nervoso centrale.

<b>Sistema Nervoso Periferico (SNP)</b>		<b>Sistema Nervoso Centrale (SNC)</b>
<b>Muscarinico</b>	<b>Nicotinico</b>	
<b>Diarrea</b>	<b>Midriasi</b>	<b>Confusione</b>
<b>Poliuria</b>	<b>Tachicardia</b>	<b>Convulsioni</b>
<b>Miosi</b>	<b>Debolezza</b>	<b>Coma</b>
<b>Bradycardia, Broncorrea, Broncospasmo</b>	<b>Iperensione, Iperglicemia</b>	
<b>Emesi</b>	<b>Fascicolazioni</b>	
<b>Lacrimazione</b>		
<b>Salivazione, Secrezione, Sudorazione</b>		

**Tabella 5 Sindrome neurotossica colinergica [3]**

Durante l'esposizione al **vapore** le sinapsi colinergiche più vulnerabili sono quelle del muscolo sfintere dell'iride. Le piccole molecole di vapore attraversano la cornea e interagiscono direttamente con esso determinando miosi. Altri sintomi oculari lamentati sono la visione offuscata e la lacrimazione. Successivamente vengono colpite le sinapsi delle ghiandole esocrine del nasofaringe, della bocca e della cute, che sono responsabili di rinorrea, scialorrea e sudorazione profusa. La cute si mostra calda per la vasodilatazione a livello arteriolare.

Una volta che il paziente ha inalato l'agente abbiamo il coinvolgimento delle ghiandole bronchiali, quindi fenomeni di broncorrea, e contemporaneamente contrazione del muscolo liscio tracheo-bronchiale, risultante in broncospasmo, diminuzione della ventilazione, ipossia e morte.

Sfortunatamente per il paziente, gli agenti nervini attraversano inalterati la barriera alveolo-capillare per riversarsi nel torrente ematico, dal quale vengono trasportati nei vari organi. I primi sintomi sono solitamente avvertiti a livello gastrointestinale, dove l'iperstimolazione parasimpatica porta a dolori addominali, crampi, nausea, vomito, diarrea e aumento della peristalsi. L'azione sugli sfinteri, a livello gastrointestinale come

pure a livello vescicale, è di rilassamento, con perdita della continenza. L'iperstimolazione colinergica a livello del cuore, sebbene l'acetilcolina determini bradicardia per azione a livello dei recettori M2 cardiaci, può esitare, a seconda del paziente e dell'equilibrio tra impulsi simpatici e vagali, sia in aumento che in diminuzione della frequenza cardiaca, e sia in ipo che in ipertensione.

A livello della placca neuromuscolare, la stimolazione nicotinic si manifesta dapprima con fibrillazioni, fascicolazioni, quindi con franche contrazioni muscolari. Se questa condizione persiste si arriva, per deplezione delle riserve di ATP, alla paralisi flaccida.

Le alterazioni a carico del sistema nervoso centrale vanno dalla perdita di coscienza fino alle convulsioni, e all'apnea centrale.

La morte è quasi sempre dovuta ad insufficienza respiratoria per combinazione di effetti muscarinici come broncorrea e broncospasmo, paralisi flaccida del diaframma e dei muscoli accessori della respirazione, e depressione del centro respiratorio bulbare.

Tutti i sintomi si manifestano nell'arco di secondi, per cui un soccorso tempestivo diviene cruciale.

La situazione è diversa se è la cute del paziente a venire in contatto con l'agente nervino in **forma liquida**.

Un punto importante è costituito dal fatto che gli agenti nervini non sono irritanti per la cute, per cui il paziente spesso non compie quella che è la prima e più importante azione di decontaminazione: la rimozione fisica dell'agente. Una parte del liquido può evaporare spontaneamente. La restante parte, in maniera variabile a seconda della temperatura, dell'umidità e di fattori cutanei, attraversa la cute inalterata.

Le prime sinapsi colinergiche con cui viene a contatto sono quelle delle ghiandole sudoripare della pelle, causando sudorazione localizzata. Quindi passa attraverso lo strato sottocutaneo, il cui spessore varia a seconda del soggetto e dell'area coinvolta (per esempio nelle donne è più spesso, con prolungamento del tempo di transito, mentre nei bambini piccoli lo strato corneo è molto più sottile, e quindi il transito ridotto [13]). Al di sotto della cute, l'agente incontra le giunzioni neuromuscolari, producendo fascicolazioni localizzate che, come la sudorazione, possono passare inosservate. Dal momento che il muscolo è ben vascolarizzato, l'agente entra nel circolo sistemico, causando prima sintomi gastrointestinali, e quindi sintomi neurologici, a carico del muscolo liscio e scheletrico, cardiaci, e respiratori. Solo a questo punto l'agente nervino si diffonde attraverso l'umor acqueo e coinvolge il muscolo pupillare, causando miosi.

Lo sviluppo di una crisi colinergica in piena regola dopo l'esposizione cutanea al liquido, necessita di tempi maggiori rispetto all'esposizione ai vapori. Per dosi non-letali, i sintomi si sviluppano entro 18 ore, ed anche una dose letale può richiedere 30 minuti. Il tessuto sottocutaneo rappresenta un sito di deposito per l'agente, da cui esso può poi ridistribuirsi, attraverso il torrente ematico, ai vari tessuti, causando quindi sintomi per alcune ore dopo l'esposizione.

#### **4. TRATTAMENTO DELL'INTOSSICAZIONE ACUTA**

Il trattamento in ospedale delle vittime di agenti nervini comprende le seguenti fasi:

- decontaminazione
- terapia supportiva di base (mantenimento dei parametri vitali, intubazione, somministrazione di O<sub>2</sub> al 100%, ventilazione meccanica assistita) e controllo delle convulsioni con l'utilizzo di benzodiazepine.
- somministrazione di antidoti (antagonisti colinergici ed ossime) con supporto Centro Antiveneni (CAV) e attivazione della scorta nazionale antidoti (SNA).

##### **4.a1 DECONTAMINAZIONE**

Prima di parlare nello specifico della decontaminazione dei pazienti intossicati da agenti nervini, è opportuno fare una piccola digressione sulla decontaminazione e su come in generale dovrebbe essere effettuata in ospedale, allo scopo di preservare i soccorritori da una contaminazione secondaria.

Le situazioni d'emergenza causate da aggressivi chimici creano una nuova dimensione di rischio per gli addetti e gli operatori che gestiscono e trattano vittime umane. La differenza sostanziale con le emergenze "convenzionali" deriva dal rischio di contaminazione per i soccorritori, per altri pazienti, per le strutture e le attrezzature dei dipartimenti d'emergenza (DEA). In alcuni casi, le procedure di intervento devono essere radicalmente modificate per far fronte a tale peculiarità.

È universalmente riconosciuto che la decontaminazione dei pazienti debba essere effettuata sul luogo dell'incidente, nel più breve tempo possibile e prima del trasporto verso gli ospedali. L'esperienza di Tokio e considerazioni sufficientemente ovvie suggeriscono, invece, che l'arrivo nei DEA di pazienti contaminati non è un evento che è possibile escludere al 100% [5].

Anche discutendo sulle ipotizzate basse possibilità che ciò possa avvenire (a Tokio la maggior parte delle vittime raggiunsero gli ospedali con mezzi propri), è sufficiente un solo paziente contaminato e contaminante



per mettere a rischio molte altre persone e rendere inagibile un intero DEA per tempi significativamente lunghi.

I DEA devono quindi essere preparati per la protezione degli operatori, dei pazienti e delle altre persone presenti all'interno dell'ospedale senza perdere di vista il miglior trattamento possibile per i pazienti contaminati.

Per assicurare ai pazienti il trattamento appropriato al momento giusto e allo stesso tempo per garantire una protezione ottimale dei soccorritori, il personale del DEA deve capire e conoscere le procedure di decontaminazione e i dispositivi di protezione individuale (DPI); nessuno di questi argomenti è incluso nell'addestramento professionale standard.

Il personale deve inoltre essere a conoscenza delle risorse comunitarie che possono essere invocate ed utilizzate in caso di emergenza.

Purtroppo il *curriculum* formativo standard del personale dei DEA non include una trattazione dedicata delle procedure di decontaminazione e dei DPI. È necessaria una formazione accurata, specifica e concisa per descrivere le procedure che devono essere adottate dal personale del DEA per trattare in modo sicuro i pazienti, per proteggere le apparecchiature e le attrezzature, per proteggere se stessi, altro personale e altre persone dal rischio di contaminazione secondaria [14].

Naturalmente, il personale sanitario dei DEA deve conoscere e saper riconoscere le sindromi tossiche causate dalle armi chimiche; tali conoscenze ed esperienze sono l'elemento fondamentale per la diagnosi e il riconoscimento del tipo di aggressivo chimico.

Gli obiettivi della decontaminazione sono:

- Evitare la contaminazione della zona d'ospedalizzazione (protezione di persone [pazienti, personale, visitatori, ecc.] e di infrastrutture ospedaliere).
- Evitare che i pazienti subiscano ulteriori danni a seguito degli effetti perduranti di sostanze dannose garantendo la migliore assistenza sanitaria possibile (cernita, misure immediate per salvare la vita).
- Decontaminare il paziente in vista dei trattamenti medici successivi.
- La decontaminazione NBC è parte integrante del piano di catastrofe dell'ospedale.
- Disciplinare le interfacce particolari con le organizzazioni d'impiego preospedaliere[15].

Gli ospedali dovrebbero disporre di un punto di decontaminazione per accogliere numerosi pazienti. Il punto di decontaminazione deve essere allestito al di fuori della stazione d'urgenza.

Le figure 2- 3 mostrano l'organizzazione del Policlinico Gemelli di Roma in caso di attivazione del PEIMAF (piano di emergenza interno per massiccio afflusso di feriti) da agenti chimici: disposizione della tenda di decontaminazione, chiusura del doppio accesso in camera calda, disposizione di una area di attesa dei pazienti da decontaminare.

La figura 4 mostra l'organizzazione degli ospedali elvetici in caso di evento NBC.

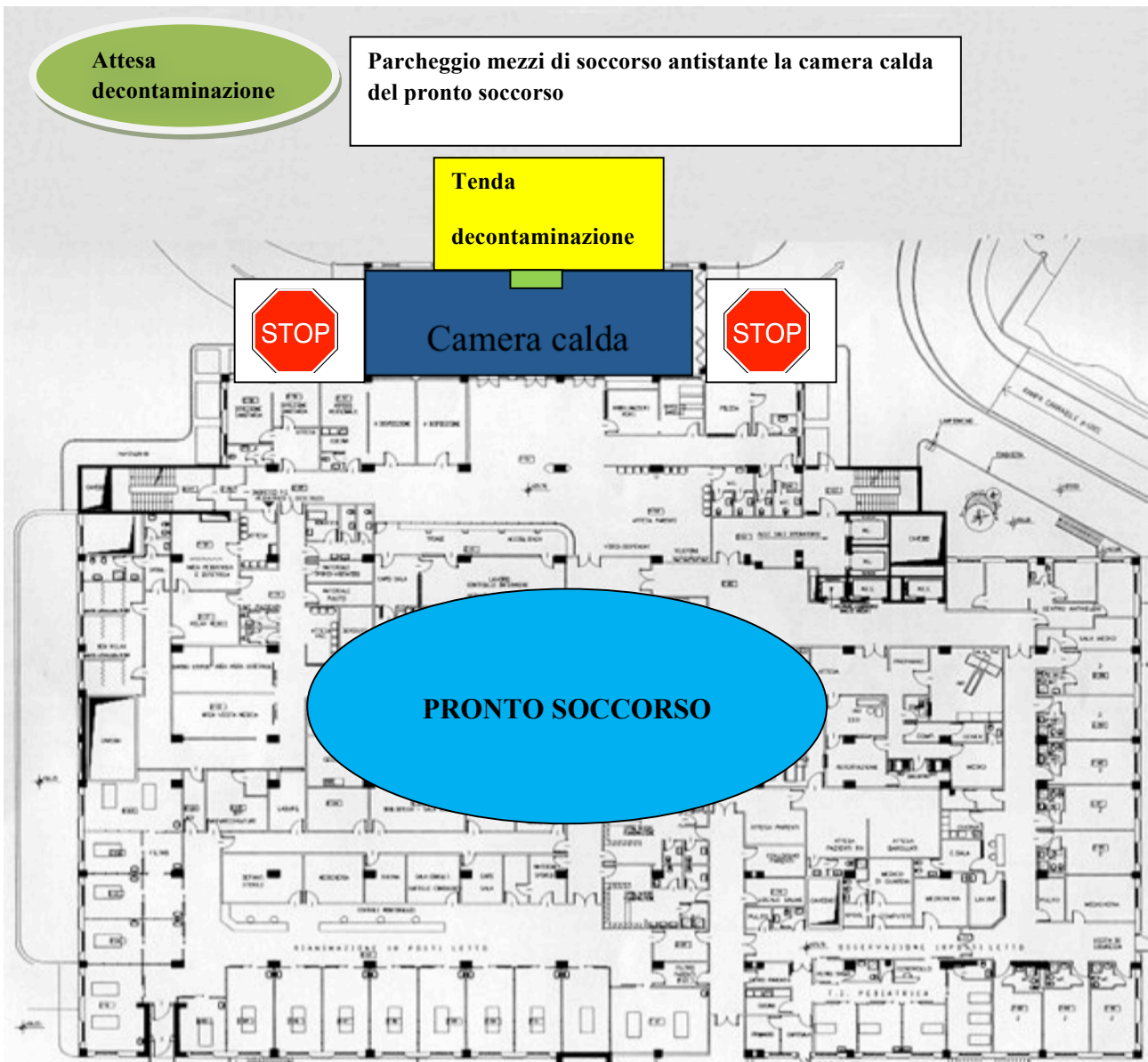


Figura 2 organizzazione del Policlinico Gemelli di Roma in caso di evento chimico, con afflusso di numerosi intossicati da decontaminare e trattare



Figura 3 Visione aerea del Policlinico Gemelli. In rosso sito individuato dove aprire la tenda di decontaminazione

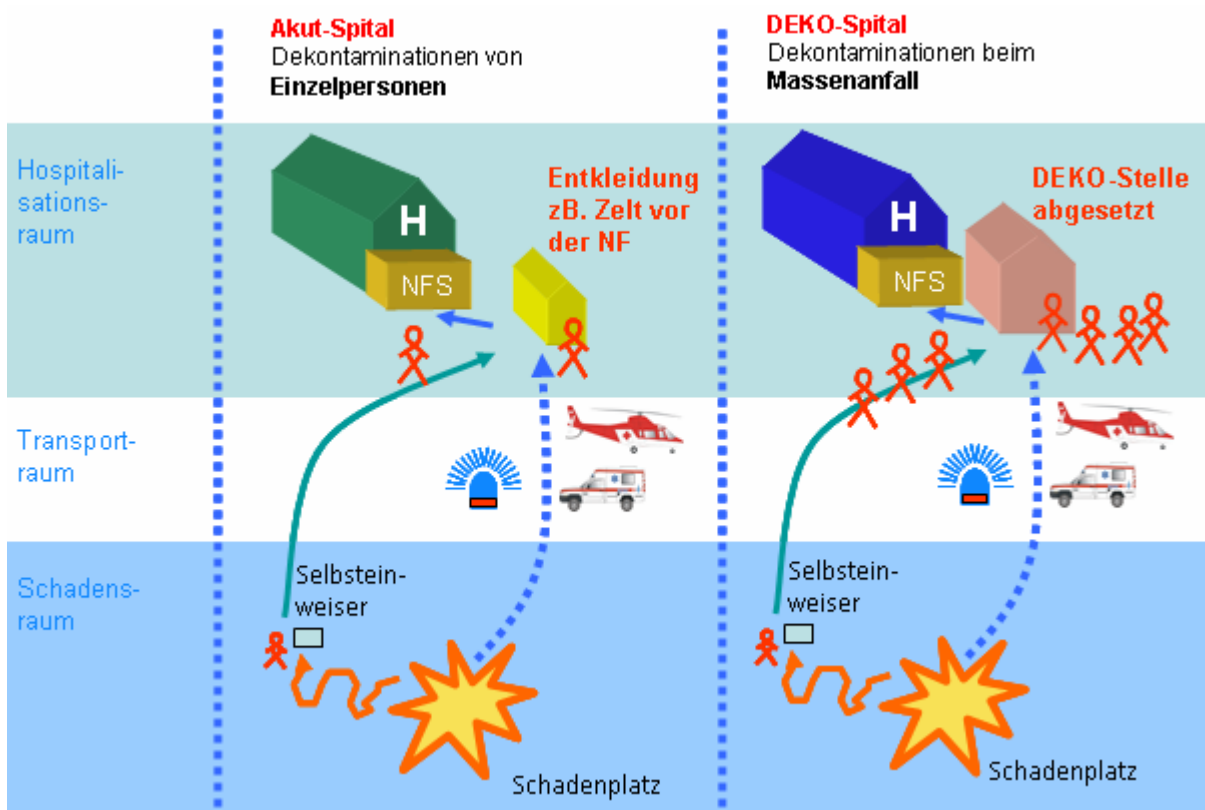


Figura 4. Organizzazione degli ospedali elveticici in caso di evento NBC [15]

#### Ospedale acuto

Gli ospedali che dispongono di una stazione d'urgenza vengono definiti ospedali acuti. Essi dispongono di un punto di decontaminazione per singole persone (1 - 5 pazienti) in caso di un evento di piccole dimensioni. Al fine di evitare la diffusione di sostanze pericolose nell'ospedale, è fondamentale che i pazienti vengano svestiti prima di accedere alla stazione d'urgenza (decontaminazione sommaria). A tale scopo occorre allestire una tenda quale protezione dalle intemperie o copertura visiva. In seguito, il paziente viene portato al punto di decontaminazione disponibile (p. es. bagno, doccia, ecc.) per la decontaminazione approfondita.

L'equipaggiamento di protezione personale deve essere depositato in un locale arretrato in prossimità del punto di decontaminazione. Bisogna fare in modo che il personale non debba attraversare eventuali settori contaminati.

#### Ospedale di decontaminazione

Gli ospedali di decontaminazione designati dai Cantoni dispongono di un punto di decontaminazione per accogliere numerosi pazienti (da 6 pazienti fino all'afflusso di massa). Il punto di decontaminazione deve essere allestito al di fuori della stazione d'urgenza. A tale scopo sono da preferire unità di tenda, l'area destinata a parcheggio ambulanza o gli ex COP (ospedali protetti) con corridoio d'entrata corto. Bisogna cercare di raggiungere una capacità di decontaminazione di almeno 40 - 60 pazienti all'ora, ciò equivale a 6 docce.

Un aspetto non trascurabile è la privacy delle vittime da decontaminare che devono spogliarsi, o essere spogliate, completamente; in particolare la separazione tra sessi deve essere garantita. È significativa la denuncia, coronata da successo, sporta da due donne decontaminate dai vigili del fuoco senza rispetto della privacy [16].

È importante garantire un flusso continuo delle vittime in fase di decontaminazione evitando accuratamente affollamenti e interruzioni della progressione attraverso la sequenza. Ciò a causa del sempre possibile peggioramento delle condizioni cliniche delle vittime.

Incoraggiare le vittime in buone condizioni a lavarsi da sole è molto importante e facilita la decontaminazione passiva delle vittime in cattive condizioni.

Una tenda da decontaminazione di ultima generazione prevede due corridoi laterali per le vittime autonome e un corridoio centrale, più largo, per i pazienti barellati che vengono adagiati nudi su tavole in plastica che scorrono su un supporto centrale.

La sequenza della decontaminazione è la seguente:

- risciacquo abbondante con acqua tiepida
- lavaggio con sapone liquido ipoallergenico
- risciacquo con acqua tiepida
- risciacquo finale con acqua dopo aver superato tutte le docce in uso.

Tale sequenza può essere considerata un sorta di protocollo universale di decontaminazione [17] applicabile in tutte le situazioni, fatto salve rarissime eccezioni come i metalli puri e i corrosivi in cui si richiede una fase a secco precedente a quella con acqua (rimozione delle particelle grossolane, spazzolamento delicato) [18, 19].

I pazienti incapaci devono essere lavati passivamente dal personale prestando attenzione alle pliche cutanee, ai genitali, alla schiena, al cuoio capelluto, alla pulizia della tavola su cui sono adagiati.

La temperatura dell'acqua deve essere regolabile in quanto se troppo calda causa vasodilatazione periferica e favorisce l'assorbimento del tossico. Bisogna evitare di strofinare e spazzolare troppo energicamente con spazzole rigide per non causare lesioni cutanee e mucose favorendo l'assorbimento [20, 21]. Spugne e asciugamani monouso sono adatti allo scopo.

#### 4.a2 LA DECONTAMINAZIONE PER GLI AGENTI NERVINI

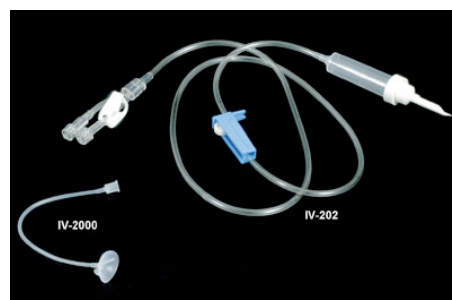
La decontaminazione **respiratoria** viene messa in atto attraverso l'allontanamento del paziente dalla fonte di esposizione aerea. Il più importante metodo di decontaminazione respiratoria è l'adeguata ventilazione. Garantire adeguata ventilazione e ossigenazione.

Una volta allontanate le vittime dalla fonte di esposizione, gli abiti intrisi dovrebbero essere rimossi. La decontaminazione **cutanea** non è necessaria in caso di esposizione a vapori. Dopo il contatto con agenti nervini allo stato liquido, sia la cute che i capelli dovrebbero essere lavati con una soluzione diluita di candeggina. È tradizionalmente riportato che una soluzione diluita (0,5%) di ipoclorito di sodio è indicata per favorire l'idrolisi e l'ossidazione dei nervini [22-23].



Figura 5 Decontaminazione di pazienti effettuata in una tenda di decontaminazione sul luogo dell'incidente

Ciò non trova oggi riscontro poiché per ottenere l'inattivazione del tossico sono necessari 15-20 minuti [24]. Inoltre l'ipoclorito di sodio, anche se diluito, può causare danno tissutale su ferite aperte, negli occhi, su tessuto nervoso esposto [25]. Nella figura 5 osserviamo un esempio di decontaminazione in tenda da campo. In questo caso viene effettuata la decontaminazione primaria, ovvero quella eseguita sul luogo dell'incidente la quale prevede che il soccorritore indossi un dispositivo di protezione cosiddetto di tipo A, ovvero, massima protezione con lo scafandro e un autorespiratore. La decontaminazione in ospedale verrà fatta con l'ausilio di dispositivi di protezione meno efficaci, come quelli che si possono osservare nella figura 7, considerando che la decontaminazione primaria è già stata effettuata sul luogo dell'incidente e che quindi il paziente presenterà una contaminazione nulla o ridotta al minimo.



In caso di contatto degli occhi con agenti nervini allo stato liquido, la decontaminazione **oculare** dovrebbe essere fatta mediante irrigazione con abbondante acqua o soluzione salina sterile. [Figura 6 Le lenti di Morgan](#)

L'irrigazione del sacco congiuntivale dovrebbe continuare durante tutto il contatto e il trasporto, se possibile. Se la decontaminazione oculare continua non è possibile, decontaminare sul luogo per almeno 20 minuti. L'uso delle lenti di Morgan (vedi immagine) con anestetici oftalmici locali, come la proparacaina, può rendere la decontaminazione oculare più semplice per il paziente e per l'operatore sanitario.

#### **4.b TERAPIA SUPPORTIVA DI BASE E CONTROLLO DELLE CONVULSIONI**

Gli americani sono soliti ricordare la gestione dell'intossicazione da esteri organo fosforici, famiglia cui gli agenti nervini appartengono, utilizzando l'acronimo therapy is **A FLOP** (Atropine, Fluids, Oxygen, Pralidoxime). La terapia del paziente vittima di intossicazione da agenti nervini prevede il controllo dei parametri vitali mediante la pronta applicazione degli algoritmi di rianimazione cardiorespiratoria avanzata (ALS); in particolare: controllo e terapia dell'ipossia, delle aritmie cardiache, della depressione neurologica e cardiocircolatoria, delle convulsioni (facendo uso di benzodiazepine), seguendo l'ormai consolidato schema dell'ABCDE comune a tutti i soccorritori nelle urgenze: **A** - Airway ( gestione delle vie aeree); **B** - Breathing (controllo e gestione della respirazione del paziente); **C** – Circulation (valutazione e gestione del sistema cardiocircolatorio); **D** -Disability (valutare le condizioni neurologiche del paziente); **E** – Exposure (stabilizzate le funzioni vitali si procede con un'analisi più approfondita della situazione)



Figura 7 Tenda di decontaminazione montata al Policlinico Gemelli durante una esercitazione

#### 4.c ANTIDOTI

L'**atropina** è l'antidoto sintomatico capace di antagonizzare gli effetti muscarinici a livello periferico e centrale dell'intossicazione da anticolinesterasici. La dose iniziale di atropina nell'adulto è di 1-2 mg e.v. (nel bambino 0,05 mg/kg). Tale dose può essere ripetuta ogni 5 min. in relazione ai sintomi muscarinici (broncorrea, broncospasmo, bradicardia). Nei casi gravi può essere necessaria la somministrazione di alte dosi (fino a 100 mg/die) per parecchi giorni. L'atropina non antagonizza gli effetti nicotinici periferici e centrali (fascicolazioni, paralisi periferica, arresto respiratorio). L'uso dell'atropina deve essere limitato ai gradi intermedi e severi mentre non è indicato se è presente solo miosi. La miosi e lo spasmo ciliare possono essere trattati con collirio a base di omeatropina. Negli infanti (< 2 anni): massima dose singola 0.5 mg ripetibile. Nei bambini (2-10 anni) massima dose singola 1 mg ripetibile. Negli adolescenti: massima dose singola 2 mg ripetibile.

La **pralidossima (2-Pam, Contrathion)**, riattiva le acetilcolinesterasi inattivate (fosforilate). L'effetto di riattivazione viene esercitato sia a livello dei siti muscarinici periferici e centrali che nicotinici periferici e centrali. Il legame tra agente nervino e acetilcolinesterasi diventa irreversibile dopo un certo periodo di tempo definito come tempo "di invecchiamento" del complesso organofosforico-enzima (vedi tabella 4). Il complesso invecchiato non è sensibile alla pralidossima che deve perciò essere somministrato precocemente. La dose iniziale è di 1-2 g ev (in 250 ml di Sol. Fis. o Sol. Gluc. al 5 % in 5-10 minuti per adulto di 70 kg) . Nel bambino 20-40 mg/kg, max 1 g ev (in Sol. Fis. in 30 min). Dose di mantenimento: nell'adulto 500 mg/ora, nel bambino 10 mg/kg/ora in infusione continua. La somministrazione deve essere mantenuta per almeno 24 ore ed oltre in relazione alla persistenza dei sintomi o al dosaggio delle acetilcolinesterasi seriche ed eritrocitarie, i cui valori, nel caso di intossicazione da esteri organo fosforici, risulteranno drasticamente ridotti.



Figura 8 Autoiniettore di Pralidossima

La 2-PAM non è attiva con il Soman(GD) in cui è indicato l'uso dell'obidoxima (Toxogonin) 250 mg ev ripetibile. Poiché l'emivita di invecchiamento del Soman è brevissima (2 minuti ) l'utilità reale dell'obidoxima è limitata o nulla a causa della strettissima finestra temporale in cui è possibile usarla.

Nella figura 9 sono riportati gli algoritmi di trattamento per esposizione ad agenti nervini, con indicazione alla somministrazione degli antidoti. Questi algoritmi si diversificano a seconda della sintomatologia osservata in seguito a contatto con gli agenti nervini. Tale sintomatologia potrà essere lieve, moderata o grave (Tabelle 6-7)

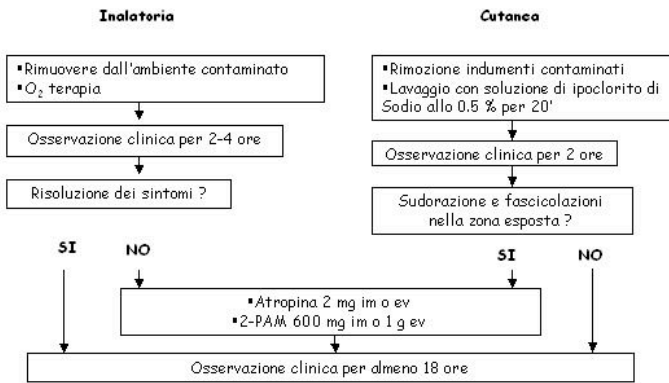
Tab. 6 Sintomi dopo esposizione cutanea ad agenti nervini	
Basse dosi/grado lieve	Sudorazione locale
	Fascicolazioni locali
Dosi medie/grado intermedio	Nausea
	Vomito
	Cefalea severa
	Fascicolazioni generalizzate
	Astenia generalizzata
Dosi alte/grado severo	Improvvisa perdita di coscienza
	Convulsioni
	Apnea
	Paralisi flaccida
	Morte

Tab. 7 Sintomi dopo inalazione di agenti nervini	
Basse dosi/grado lieve	Miosi, dolore oculare, cefalea
	Visione offuscata
	Iniezione congiuntivale
	Rinorrea
	senso ostrizione toracica
Lieve broncorrea	
Dosi medie/grado intermedio	Dispnea
	Tosse
	Starnuti
	Nausea
	Vomito
	Fascicolazioni
	Astenia generalizzata
Dosi alte/grado severo	Perdita di coscienza
	Convulsioni
	Apnea
	Paralisi flaccida
	Morte in pochi minuti



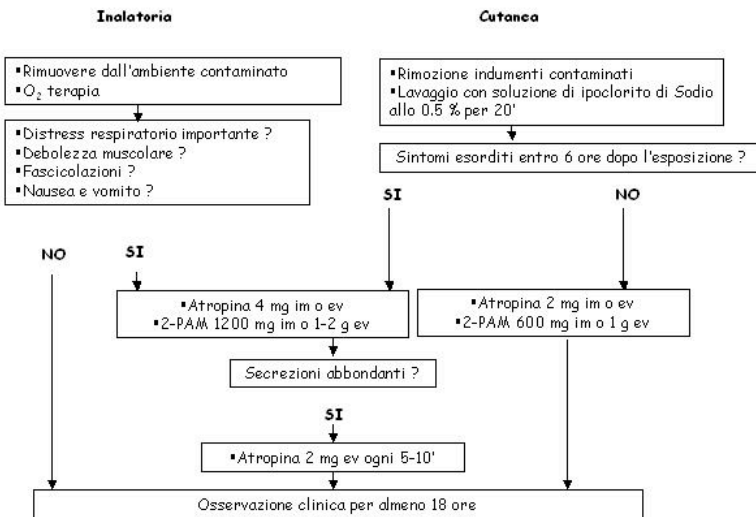
### Algoritmi di trattamento per esposizione ad agenti nervini

#### Esposizione e sintomi di grado lieve



### Algoritmi di trattamento per esposizione ad agenti nervini

#### Esposizione e sintomi di grado intermedio



### Algoritmi di trattamento per esposizione ad agenti nervini

#### Esposizione e sintomi di grado severo



Figura 9 Algoritmi di trattamento per esposizione ad agenti nervini

#### 4.d RUOLO DEL CENTRO ANTIVELENI

I Centri AntiveleNI (CAV) sono nati negli in USA (Poisons Control Centers) alla metà del secolo scorso, sulla spinta dell'aumentato rischio per la salute dei cittadini connesso all'esplosione dello sviluppo chimico ed industriale. Nei decenni a seguire i CAV, sono sorti in quasi tutti i paesi occidentali, conformandosi come Servizi sanitari H24 di informazione e documentazione tossicologica volti alla diagnosi clinica e all'indirizzo terapeutico in condizioni di urgenza in tutti i casi, veri o sospetti, di avvelenamento di qualunque natura. I Centri avevano il compito primario di studiare, detenere e fornire gli antidoti rari e relative linee guida di trattamento, in caso di necessità.

Parallelamente i CAV hanno assunto, nel tempo, anche i compiti di raccolta e schedatura di tutte le notizie riguardanti i prodotti chimici (farmaceutici, industriali, domestici) potenzialmente tossici, controllo epidemiologico delle intossicazioni acute, sensibilizzazione e informazione del pubblico sui rischi tossicologici acuti e sulla loro prevenzione.

In caso di evento NBC i CAV in generale, e quelli italiani nel nostro caso, possono essere un valido strumento di aiuto sia fornendo indicazioni terapeutiche, sia suggerendo modalità di reperimento delle possibili ingenti quantità di antidoto necessarie per la gestione dell'evento, supportando l'ospedale nella attivazione della scorta nazionale antidoti, in collaborazione con la Prefettura ed altre amministrazioni dello Stato.

#### 4.e LA SCORTA NAZIONALE ANTIDOTI

E' la scorta di antidoti, presente in diversi depositi disseminati su territorio nazionale, che viene attivata nel caso in cui, in seguito ad un evento NBC di tipo terroristico o accidentale, vengano richieste ingenti quantità di antidoti che superano le quantità disponibili presso i presidi ospedalieri coinvolti nell'evento. L'attuale assetto organizzativo della Scorta Nazionale Antidoti (SNA) prevede:

- a) una Rete di Depositi, uno per ciascuna Regione, gestiti dalle stesse per un totale di 20 Depositi distribuiti sul territorio nazionale (SNA R da 1 a 20)
- b) una rete di Depositi gestiti direttamente dallo Stato per un numero di 10 (SNA S da 21 a 30)

La responsabilità della gestione dell'intera Scorta fa capo al Ministero della Salute.

Collaborano a detta gestione i Servizi Sanitari Regionali che rappresentano i principali

Collaborano a detta gestione i Servizi Sanitari Regionali che rappresentano i principali



Figura 10 Modulistica inerente la Scorta Nazionale Antidoti

destinatari di tale risorsa nonché altre Amministrazioni che, in base a specifici accordi e protocolli, collaborano al funzionamento dell'intero sistema in base a specifiche competenze di tipo tecnico e normativo.

## NUOVE OSSIME PER L'INTOSSICAZIONE DA ESTERI ORGANOFOSFORICI

Come già precedentemente detto gli agenti nervini sono composti correlati dal punto di vista chimico e tossicologico ai pesticidi organofosforici (esteri dell'acido fosforico che agiscono come inibitori delle colinesterasi), composti usati in agricoltura, ma che possono anche essere utilizzati a scopo terroristico in sostituzione degli agenti nervini, più pericolosi, ma più difficili da reperire soprattutto allo stato puro.

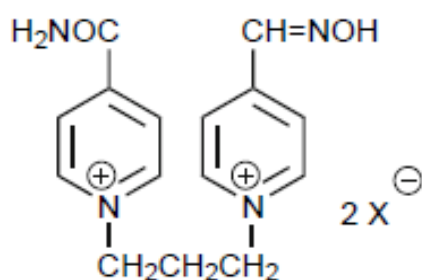
L'intossicazione da esteri organo fosforici sia essa volontaria, accidentale o conseguente ad incidente su lavoro è un grosso problema di sanità pubblica [26]: si stimano circa 200.000 morti e circa 2 milioni di intossicati a scopo suicida per anno e circa 20.000 morti e 1 milione di intossicati per anno in seguito ad esposizione accidentale o su lavoro [27].

Abbiamo visto che la terapia del paziente vittima di agenti nervini si basa sul mantenimento dei parametri vitali e sulla somministrazione di antidoti quali l'atropina e la pralidossima, quest'ultima una ossima in grado di riattivare l'acetilcolinesterasi bloccata dall'estere organofosforico. La pralidossima è l'ossima maggiormente usata nelle intossicazioni da esteri organofosforici, agenti nervini compresi, e si può trovare in due forme: cloruro di pralidossima (2-PAM), usata in tutti i paesi, e la pralidossima metilolfato (P2S),

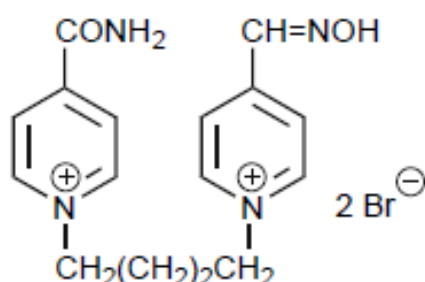
utilizzata in UK [28]. Le ossime che si trovano in commercio sono i sali di pralidossima e il cloruro di obidossima, mentre la trimedossima (TMB-4) e l'HI-6 sono usate solo in ambiente militare e sono presenti negli autoiniettori utilizzati da alcuni eserciti [29]. L'ossima HI-6 sembra essere l'ossima di scelta nel trattamento antidotico degli agenti nervini, tanto che sta per sostituire la pralidossima e l'obidossima delle scorte e degli autoiniettori militari [30], come già successo per esempio in Svezia e Canada. Uno svantaggio dell'ossima HI-6 è rappresentato dalla sua scarsa stabilità in soluzione acquosa, per cui è presente negli autoiniettori in polvere in una camera separata dal liquido di diluizione [31].

Purtroppo nessuna delle ossime utilizzate oggi è un efficace antidoto per tutti gli esteri organofosforici. La stessa ossima più utilizzata al mondo, la pralidossima, non attraversa la barriera

Figura 11 Chemical structure of new experimental K-oximes K-27 and K-48



**K-27:** 1-(4-hydroxyimino-methylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium) propane dibromide



**K-48:** 1-(4-hydroxyimino-methylpyridinium)-4-(4-carbamoylpyridinium) butane dibromide

ematoencefalica a dosi terapeuticamente valide [32]. Questi problemi hanno spinto i ricercatori a studiare ossime nuove che abbiano un più ampio spettro e che siano più efficaci della pralidossima. In anni recenti sono state studiate le cosiddette K-ossime allo scopo di ricercare ossime a spettro più ampio [33], che

fossero in grado di riattivare l'acetilcolinesterasi bloccata da diversi esteri organofosforici e che fossero anche più efficaci della pralidossima. Diversi studi effettuati in vivo e in vitro utilizzando alcuni esteri organofosforici quali il paraoxon, maloxon e il DFP dimostrano che le ossime K-27, K-48 e K-75 sono maggiormente capaci di riattivare l'acetilcolinesterasi rispetto alla pralidossima, pertanto potrebbero costituire un interessante strategia terapeutica nel trattamento delle intossicazioni da esteri organo fosforici [34]. In vitro inoltre le ossime K-27 e K-48 (vedi figura 11) mostrano una maggiore efficacia nella protezione della acetilcolinesterasi dalla inibizione determinata da differenti esteri organo fosforici, inclusi gli agenti nervini [35].

Sono inoltre di estremo recente interesse gli studi effettuati da alcuni autori su nuove sugar-oximes in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica e di svolgere effetti terapeutici volti ad antagonizzare le convulsioni e l'ipotermia indotte dall'intossicazione da esteri organo fosforici, a prevenire il danno cerebrale e a proteggere i centri respiratori. Queste ossime potrebbero attraversare la barriera ematoencefalica essendo dotate di una componente a base di zuccheri che sarebbe riconosciuta da molecole in grado di facilitare il trasporto di glucosio attraverso la barriera ematoencefalica stessa [36].

## BIBLIOGRAFIA

1. Marrs, T.C., Maynard, R.L., Sidell, F.R. *Chemical Warfare Agents- Toxicology and Treatment*, 2nd ed., John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2007, pp. 191-221
2. Delfino, R.T., Ribeiro, T.S., Figueroa-Villar, J.D. *Organophosphorus Compounds as Chemical Warfare Agents: a Review*. J. Braz. Chem. Soc., 2009, vol.20, No. 3: 407-428
3. Walter, F.G. (ed.). *AHLS Advanced HAZMAT Life Support Provider Manual*, 3rd Ed. Tucson: University of Arizona Emergency Medicine Research Center, American Academy of Clinical Toxicology, 2003, p. 296
4. Barnaby, F. *Iran-Iraq war: the use of chemical weapons against the Kurds*. *Ambio*, 1988, 17: 407-8
5. Barelli A et al. La gestione intraospedaliera dei pazienti esposti ad armi chimiche di distruzione di massa. *Ann Ist Super Sanità* 2005;41(1):93-101
6. Okumura T et al Report on 640 Victims of the Tokyo Subway Sarin Attack. *Ann Emerg. Med* Volume 28, Issue 2 , Pages 129-135, August 1996
7. Barelli A et al TBST Argomenti di tossicologia clinica d'urgenza. IRC Ed. 2010
8. *Gulf War and Health: Updated Literature Review of Sarin*, Washington, National Academy of Sciences
9. L. S. Nelson et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 Ed Mac Graw Hill 2011
10. Brunton, L.L., Lazo, J.S., Parker, K.L. *Goodman & Gilman, Le basi farmacologiche della terapia*, 11/ed, McGraw-Hill Companies, 2008
11. Newmark, J. *Nerve Agents*. *The Neurologist* , 2007, Vol. 13, No.1: 20-32
12. Ohbu, S., Yamashina, A., Takasu, N., Yamaguchi, T., Murai, T., Nakano, K., Matsui, Y., Mikami, R., Sakurai, K., Hinohara, S. *Sarin poisoning on Tokyo subway*. *South Med J*. 1997 Jun, 90(6): 587-93
13. Rotenberg J.S., Newmark J. *Nerve agent attacks on children: diagnosis and management*. *Pediatrics*, 2003 Sep, 112 (3 Pt 1): 648-58
14. Sorokin E. Mystery mail sickens, briefly shuts Fairfax ER. *Fairfax Journal* May 2, 1997: A11
15. Raccomandazioni concernenti la decontaminazione NBC per ospedali acuti e di decontaminazione. Confederazione Svizzera; 3063 Ittigen, 5 febbraio 2008
16. Gong E, Dauber W. Policewomen win settlement. *Seattle Times* July 11, 1996:B1.
17. Cox R. Decontamination and management of hazardous materials exposure victims in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994;23:761-70.
18. Sullivan J, *Krieger G. Hazardous materials toxicology*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1992.
19. Borak J, Callan M, Abbott W. *Hazardous materials exposures*. Englewood Cliffs, NJ: Brady Publications; 1991. p. 145
20. Stokes J, Banderet L. Psychological aspects of chemical defense and warfare. *Mil Psychol* 1997;9:395-415. ISI.
21. Sidell F. What to do in case of the unthinkable chemical warfare attack or accident. *Postgrad Med* 1990;88:70-84.
22. Zatchuk R (Ed.). *Textbook of military medicine*. Washington, DC: US Dept of Army, Surgeon General and the Borden Institute; 1997

23. *Medical management of biological casualties handbook*. Fort Detrick, Md: US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases; 1996.
24. Zatchuk R (Ed.). *Textbook of military medicine*. Washington, DC: US Dept of Army, Surgeon General and the Borden Institute; 1997.
25. Sidell F. What to do in case of the unthinkable chemical warfare attack or accident. *Postgrad Med* 1990;88:70-84.
26. Gunnell D, Eddleston M, Phillips MR, Konradsen F. The global distribution of fatal pesticide self-poisoning: systematic review. *BMC Public Health*. 2007 Dec 21;7:357.
27. Jeyaratnam J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem. *World Health Stat Q*. 1990;43(3):139-44
28. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM*. 2002 May;95(5):275-83
29. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res*. 2007 Mar;5(1):71-82.
30. Kassa J, Cabal J, Bajgar J, Szinicz L. The choice: HI-6, pralidoxime or obidoxime against nerve agents? Available at: [http://www.asanltr.com/ASANews-97/Antidot\\_Choice.html](http://www.asanltr.com/ASANews-97/Antidot_Choice.html)
31. Aas P. Future considerations for the medical management of nerve agent intoxication. *Prehospital Disaster Med* 2003; 18:208–216.
32. Sakurada K, Matsubara K, Shimizu K, Shiono H, Seto Y, Tsuge K, Yoshino M, Sakai I, Mukoyama H, Takatori T. Pralidoxime iodide (2-PAM) penetrates across the blood-brain barrier. *Neurochem Res*. 2003 Sep;28(9):1401-7.
33. Petroianu GA, Arafat K, Kuca K, Kassa J. Five oximes (K-27, K-33, K-48, BI-6 and methoxime) in comparison with pralidoxime: in vitro reactivation of red blood cell acetylcholinesterase inhibited by paraoxon. *J Appl Toxicol* 2006; 26:64–71
34. Lorke DE, Hasan MY, Nurulain SM, Kuca K, Schmitt A, Petroianu GA. Efficacy of two new asymmetric bispyridinium oximes (K-27 and K-48) in rats exposed to diisopropylfluorophosphate: comparison with pralidoxime, obidoxime, trimedoxime, methoxime, and HI-6. *Toxicol Mech Methods*. 2009 May;19(4):327-33
35. Barelli A. Soave PM. et al New experimental oximes in the management of organophosphorus pesticides poisoning. *Minerva Anestes*. 2011 Dec; 77(12). 1197-203
36. Garcia GE, Campbell AJ, Olson J, Moorad-Doctor D, Morthole VI. Novel oximes as blood-brain barrier penetrating cholinesterase reactivators. *Chem Biol Interact*. 2010 Sep 6;187(1-3):199-206.