

Helsevitenskapelige fakultet

Biologiske våpen – er det effektivt?

En gjennomgang av bruk av biologiske våpen i nyere tid

Lars Håvard Nilsen

Masteroppgave i medisin (MED-3950), juni 2018

Veileder: Ørjan Olsvik

Forord

Biologiske våpen nevnes ofte i dagens mediebilde. Disse framstillingene spiller ofte på emosjoner, framfor objektive fakta omkring biologiske våpen. Det er sjeldent man hører hvorfor biologiske våpen ikke har hatt effekt tidligere. Dette kan bidra til en ugyldig frykt for bruk av biologiske våpen. Hensikten med denne oppgaven er å forsøke å nyansere bildet media gir av biologiske våpen.

Arbeidet med denne oppgaven baserer seg hovedsakelig på rapporter, analyser og funn fra etterforskning, som finnes på åpne kilder. Kildenes karakter medfører at de generelt har et lavt dokumentasjonsnivå, noe som derfor kan overføres til oppgavens validitet. Oppgaven tilfører ingen ny kunnskap, men forsøker å oppsummere enkelte momenter ved temaet.

Jeg ønsker å takke veileder Ørjan Olsvik ved IMB for ideen bak oppgaven, samt gode innspill, samtaler og kommentarer underveis.

Denne oppgaven er utarbeidet uten finansiell støtte.

Tromsø, 18.08.18


Lars Håvard Nilsen

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	IV
1 Innledning.....	1
1.1 Hva er biologiske våpen?.....	1
1.2 Utvikling av biologiske våpen.....	1
1.3 Hvorfor benytte biologiske våpen?.....	3
1.4 Utvalgte agens.....	5
1.4.1 Clostridium botulinum.....	5
1.4.2 Bacillus anthracis.....	6
2 Formål.....	7
3 Materiale og metode.....	7
3.1 Overordnet.....	7
3.2 Irak.....	9
3.3 Aum Shinrikyo.....	11
3.4 Miltbrannbrevene i USA.....	13
5 Resultat.....	15
5.1 Irak.....	15
5.2 Aum Shinrikyo.....	16
5.2.1 Bakgrunn.....	16
5.2.2 Botulinum.....	18
5.2.3 Miltbrann.....	19
5.2.4 Andre midler.....	21
5.3 Miltbrannbrevene i USA.....	21
5.3.1 Forløp.....	21
5.3.2 Brevenes innhold.....	25
5.3.3 Gjerningspersonen.....	26
5.4 Naturlige utbrudd.....	27
5.4.1 Miltbrann.....	27
5.4.2 Botulisme.....	28
6 Diskusjon.....	29
6.1 Overordnede funn.....	29
6.2 Biologiske våpen versus naturlige utbrudd.....	30
6.3 Svakheter og styrker ved oppgaven.....	31
7 Konklusjon.....	32
8 Referanser.....	33

9	Vedlegg.....	38
9.1	Kunnskapsevaluering	38

Sammendrag

Bakgrunn

Biologiske våpen er forbudt i henhold til FNs våpenkommisjon av 1972. Til tross for dette er frykten for bruk av slike våpen høy, og biologiske våpen nevnes ofte i media.

Formålet med denne oppgaven er å nyansere bildet media gir av biologiske våpen ved å undersøke hvorvidt biologiske våpen kan fremkalle større grad av morbiditet og mortalitet enn naturlige utbrudd av samme infeksjonssykdommer.

Materiale og metode

Irak og Aum Shinrikyo ble selektert for videre gjennomgang. Under dette arbeidet ble miltbrannbrevne i USA 2001 inkludert. Det ble gjennomført søk i utvalgte databaser på søkestrengene "Aum Shinrikyo", "Iraq AND biological weapons", "Anthrax AND letters" og "Amerithrax". Referanser ble sortert på inklusjons- og eksklusjonskriterier på tittel-, sammendrag- og fulltekstnivå. Eksterne referanser ble lagt til etter råd, eller gjennomgang av kildelister fra allerede inkluderte referanser. Talldata om sykdomstilfeller ble hentet fra GIDEON online.

Resultater

Irakiske forskere viste interesse for miltbrann og botulisme og arbeidet med utviklingen av dette fram til 1991. Da ble det irakiske biologiske våpenprogrammet nedlagt. Til tross for dette er det ikke registrert dødsfall eller sykdomstilfeller som følge av programmet.

I Japan arbeidet medlemmer av sekten Aum Shinrikyo iherdig for å utvikle biologiske våpen uten at det medførte sykdomstilfeller eller dødsfall. Det var først etter et vellykket kjemisk angrep at omfanget av det biologiske våpenprogrammet ble avslørt. I USA utviklet 22 mennesker miltbrann som følge av eksponering for sporer av *B. anthracis* sendt i brev. Fem personer omkom som følge av dette. Til sammenligning har de fem største naturlige utbruddene av miltbrann resultert i 13 295 kasuistikker og 302 dødsfall. De fire største registrerte utbruddene av botulisme resulterte i totalt 452 kasuistikker og 37 dødsfall.

Konklusjon

Biologiske våpen krever kunnskap, ferdigheter, utstyr og økonomi som svært få besitter. Biologiske våpen har ikke klart å fremkalle like stor grad av mortalitet eller morbiditet som naturlige sykdomsutbrudd. Dets største effekt er frykt. Uten frykt er ikke biologiske våpen effektivt.

1 Innledning

1.1 Hva er biologiske våpen?

Biologiske våpen kan defineres som "(...) komplekse systemer som sprer sykdomsfremkallende organismer eller toksiner for å skade eller drepe mennesker, dyr eller planter" (1). Amerikanske myndigheter klassifiserer over 60 forskjellige agens som potensielt skadelig for human eller animal helse (2).

Biologivåpenkonvensjonen av 1972 forbyr utvikling, produksjon, anskaffelse, handel og lagring av biologiske våpen (3). Det er flere årsaker til at biologiske våpen forbys, men viktigst er kanskje biologiske våpens manglende evne til å diskriminere mål (4).

Herunder menes at biologiske våpen ikke utelukkende vil virke på spesifikke mål.

Biologiske våpen vil således heller ikke skille mellom militært personell, regnet som legitime mål, og sivile som oppholder seg i samme område.

Dette har ikke stoppet stater fra utvikling og produksjon av slike våpen. Sovjetunionen, senere Russland, er en av mange av eksempler. De opprettholdt et hemmelig biologisk våpenprogram fram til 1992 (5). Beskrivelsen "hemmelig" kan diskuteres da et utslipp av anthrax fra et anlegg i 1979 resulterte i minimum 66 døde og en stor internasjonal interesse (5-7).

Biologiske våpen vekker fortsatt stor interesse i mediene. Et søk utført 15. mars 2017 på VGs hjemmesider med frasen "biologiske våpen" ga 735 resultater (8). Overskriftene omtaler forsøk på fremstilling og bruk av biologiske våpen i krigføring og terror. Enkelte artikler omhandler Anders Behring Breivik, og påstår han vurderte å benytte miltbrann under terrorangrepene 22. juli 2011 (9, 10). Den britiske tabloidavis The Sun fremstiller et kappløp mellom forskere og terrorister som kan ende i tap av millioner av menneskeliv (11). Felles for ovennevnte artikler er et fokus på verstefalls-tekning, men ingen videre forklaring angående hvilke premisser som måtte vært innfridd for at dette skulle funnet sted. Sannsynligheten for at disse scenarioene kunne funnet sted er heller ikke omtalt.

1.2 Utvikling av biologiske våpen

Det er komplisert å fremstille biologiske våpen (12, 13). Man må velge et biologisk agens som er potensielt skadelig. Agenset skal opprettholde tilstrekkelig virulens gjennom

produksjon, lagring og administrering. Forholdene er ugunstige med tanke på faktorer som lys, temperatur og fuktighet. Virulens kan variere stort blant subtyper av agens, og man må derfor isolere korrekt subtype. Det vil videre være nødvendig å forbedre agensets letalitet, virulens og resistans mot behandling. Dette vil kreve gjentatt, omfattende, kostnadsfull og tidkrevende uttesting i tilrettelagte arbeidsmiljøer.

I engelsk litteratur brukes begrepet "weaponization" i forbindelse med forbedringsprosessene. Det foreligger ingen god norsk oversettelse av dette begrepet. Begrepet innebærer utviklingen av biologiske agens til våpen og eventuelle forbedringer man utfører. Et eksempel på "weaponization" er bruk av svært finmalt silicapulver på overflaten til bakteriesporer for å unngå adhesjonskrefter (14). Ved å benytte silica oppnås større avstand mellom molekylene. Dette minker effekten av van der Waalske krefter, som vil føre til mindre partikler. Dette medfører videre bedre opptak ved inhalasjon. Det er gjennomført forsøk på inhalasjonsmedisin hvor små partikler har blitt gitt elektrostatisk ladning. Dette ga større avstand mellom partiklene og dermed også bedre virkning ved inhalasjon.

Biologiske våpen kan leveres som partikler i aerosolskyer. Disse skal trenge ned i luftveiene (15). Dette innebærer produksjon av partikler med ideell diameter i størrelsesorden 1-5 μm . Større partikler vil slå seg ned i GI-traktus. Svært små partikler vil bli ekshalert. Partiklene kan aggregere ved eksposisjon for fuktighet og varme. Dette vil danne klumper og medføre at partiklene kan få for stor diameter og nedsatt opptak. Det er forsøkt å benytte konvensjonelle bomber for spredning av biologiske våpen uten suksess. Man oppnådde ikke ønsket inhalasjonseffekt, og forsøksdyrene tok hovedsakelig skade fra bombefragmenter (16). Man kan tenke seg spredning av agens via åpne vannkilder og dermed enteralt opptak. Dette krever svært store mengder av agenset for å oppnå tilstrekkelig konsentrasjon. Filtrasjonsprosesser og klor i vannbassenget vil kunne bidra til å nøytralisere agenset. Ved mistanke om smitte vil koking av vannet videre medføre dekontaminering (17).

Det ble utarbeidet en oversikt over teknologiske og vitenskapelige utviklinger innen fagfeltet biologiske våpen i forkant av biologivåpenkonvensjonens syvende tilsynskonferanse i 2011 (18). Forfatterne av oversikten fremholdt en økt forståelse for toksiners virkning, patogenisitet og virulens. Man har mer kunnskap om hvordan man

kan forbedre agensets virkning som biologisk våpen. På generell basis er det større tilgang til laboratorie- og produksjonsutstyr som kan vanskeliggjøre kontrollregimer med fokus på eksport.

Forfatterne oppga samtidig fordelaktig utvikling i kampen mot biologiske våpen. Dette innebar tidlig oppdagelse og diagnostikk av biologiske angrep. Man kan i større grad enn tidligere differensiere mellom bakterielle og virale infeksjoner. Videre kan man i større grad genotype patogener og identifisere enkeltpartikler av patogener og toksiner. Det har vært en stadig utvikling av vaksiner, samtidig som effekten av antibiotika og antivirale medikamenter fremholdes som effektive. Jansen et al. listet i sin artikkel opp 14 potensielle agens ved biologiske terrorangrep. Av disse kan 11 behandles med antibiotika og annen symptomatisk behandling (19). Det er videre en pågående utvikling av profylaktiske antistoffer mot toksiner, virus og bakterier man anser som potensielle biologiske våpen (20).

1.3 Hvorfor benytte biologiske våpen?

Ledere av religiøse terrororganisasjoner har tidligere omtalt bruk av masseødeleggelsesvåpen som legitimt. Dette innebærer blant annet bruk av biologiske våpen. Terrororganisasjoner har ved flere anledninger forsøkt å tilegne seg masseødeleggelsesvåpen (21, 22). Det er flere årsaker til at en ønsker å benytte våpen av denne typen. Dette kan være et apokalyptisk verdensbilde, intensjon om å utøve stor human skade, eller et ønske om å spre frykt i samfunnet (22).

Enkelte komponenter er gunstige for å spre frykt. Store medieoppslag kombinert med mangelfull kunnskap i befolkningen er effektivt. Biologiske våpen utgjør en plutselig, uventet og ukjent trussel mot ens egen helse. Trusselen gir inntrykk av å ramme blindt og bredt, og man vet ikke hvilke tegn man skal se etter. Selve trusselen er heller ikke synlig. Kunnskapen om trusselen er lav i befolkningen, og trusselen kan være vedvarende i ukjent tid. Dette er faktorer som historisk sett har resultert i frykt, panikk og smittsom somatisering (23, 24). Frykt for eksponering hos ikke-eksponerte personer kan medføre stressnivåer tilsvarende stressnivået hos eksponerte personer (25). En slik eksponeringsfrykt kan oppnås på flere ulike måter. Et eksempel er å inokulere en selvmordsbomber med forskjellige agens klassifisert som biologiske våpen før aksjonen utføres. Utøvende part kan melde om spredning av biologiske våpen etter aksjonen. Man

kan da påvise agenset uten at det trenger å ha medført spredning. Man kan videre tenke seg scenarioer hvor utøvende part velger å spre arvestoff til kjente agens, men ikke selve agenset. Dette kan medføre positive svar ved PCR-undersøkelser. Man kan dermed innføre noe som oppfattes som en begrunnet frykt i befolkningen, uten at det i noen av tilfellene er spredt biologiske våpen. I september og oktober 2001 ble det sendt brev med hvitt pulver til forskjellige senatorer og medieorganisasjoner i USA. Brevene inneholdt også bacillus anthracis, agenset bak miltbrann. Dette resulterte i 22 miltbranninfeksjoner (26). Assosiasjonen mellom hvitt pulver og miltbrann førte til at over 32.000 personer i USA mottok antibiotikabehandling grunnet frykt for miltbranninfeksjon. I etterkant ble det oppdaget omtrent 12.000 brev man oppfattet som mistenkelige (27). Dette har resultert i at brev inneholdende hvitt pulver fortsatt sprer frykt i verdens befolkning. Dette inkluderer også rurale strøk av Norge. I et intervju med VG kan en produksjonsmedarbeider ved postkontoret i Stokke i Vestfold melde om frykten som oppstod da en konvolutt sprakk og det kom fram at denne inneholdt et hvitt pulver (28). Kvinnen fortalte at de ansatte kjente kløe på huden og svie i halsen. Senere undersøkelser viste at pulveret var et ufarlig melprodukt (29). Denne frykten for biologiske våpen gjør det mulig å se for seg hvordan infrastruktur og kommunikasjon kan svikte som følge av masseevakueringer. Somatisering blant befolkningen kan medføre et stort press på helsevesenet dersom frykt og angst feiltolkes som symptomer på biologiske agens.

Det er utført et studie på et selektert utvalg av personer som ble vurdert kompetente til å uttale seg om biologiske våpen og terror (30). Studiet viste store variasjoner i hvorvidt et biologisk terrorangrep i løpet av de neste ti årene ble vurdert som sannsynlig eller ikke. Gjennomsnittlig sannsynlighet ble vurdert til 57,5%. Sannsynligheten ble generelt sett vurdert lavere av personer med forskningserfaring innen fagfeltet, samt personer under 49 år. Deltakerne vurderte religiøse ekstremister som mest sannsynlige utøver, og toksiner som mest sannsynlige form. Hypotesen om en korrelasjon mellom religiøs ideologi og bruk, eller trussel om bruk, av biologiske våpen støttes ikke av en studie hvor man analyserte bruken av masseødeleggelsesvåpen i terrorangrep (22). Denne studien viste at bruk, eller trussel om bruk, av slike våpen var assosiert med terrororganisasjonens økonomi, størrelse og erfaring.

I krigssituasjoner kan biologiske våpen benyttes for å uskadeliggjøre fiendtlige styrker, samt gjøre avlinger og dyr uspiselige. Man kan på denne måten svekke stridsevne og -utholdenhet. Konvensjonell krigføring resulterer i store materielle skader på infrastruktur i området kampene utkjemper. Spredning av et biologisk våpen over et område kan uskadeliggjøre fiendtlige styrker. Infrastrukturen er da bevart og kan overtas av invaderende part. Dette vil samtidig minke risikoen for tap av eget personell i stridshandlinger. Biologiske våpen trenger ikke være letale for å være effektive i et krigsscenario. Et våpen med høy grad av morbiditet vil direkte påvirke antall stridsdyktige soldater og medføre en stor belastning på sanitetsressurser. Dette vil svekke stridsevnen videre. Biologiske våpen kan videre brukes som insentiv for å invadere et landområde hvor eierforhold er uavklart mellom to eller flere parter. En part kan løslate et biologisk våpen med lav letalitet, men høy morbiditet. Ved å beskyldte motstridende part for å benytte biologiske våpen kan man invadere landområdet med etterforskning som offisiell begrunnelse.

1.4 Utvalgte agens

C. botulinum og *B. anthracis* ble forsøkt brukt i senere nevnte våpenprogram. Det anses derfor nødvendig med en introduksjon til disse agensene.

1.4.1 Clostridium botulinum

Clostridium botulinum er agenset bak sykdommen botulisme. Det er en sporeformende, obligat anaerob, toksindannende bakterie som finnes naturlig forekommende i jord. Toksinet er mulig å isolere, gitt riktig kunnskaps- og ferdighetsnivå. Herunder ligger evnen til å velge riktig toksinproduserende bakterie (17).

Det er fem former av botulisme: [i] intoksikasjon som følge av inntak av predannet toksin, oftest fra kontaminert mat eller drikke, [ii] kolonisering av *C. botulinum* i sår, [iii] iatrogen botulisme som følge av overdosering ved kliniske eller estetiske inngrep, [iv] infantil botulisme med kolonisering i GI-traktus, [v] kolonisering av *C. botulinum* i GI-traktus hos voksne (31).

Toksinet virker ved å blokkere frigjøringen av acetylcholin i synapsene. Dette medfører hjernenerveaffeksjon, muskelsvakheter med lammelser og påfølgende respirasjonssvikt (32). Toksinet er svært potent. Under andre verdenskrig ble fanger ved det japanske militæranlegget Unit 731 matet med toksininfisert mat og døde som følge av dette (17).

C. botulinum kan brukes til å eksemplifisere utfordringer ved bruk av biologiske våpen. Bakterien må dyrkes i anaerobe omgivelser, da oksygen vil hindre vekst. Toksinet må ekstraheres og felttestes for å påvise eventuell effekt (33). Ved eventuell oppbevaring stilles det krav til at toksinet ikke utsettes for forurensning eller gjennomgår endringer, og at toksinet lett kan gjendannes til sin opprinnelige tilstand (34).

Toksinet danner komplekser med andre proteiner og danner da progenitortoksiner (35). Disse er motstandsdyktige mot proteaser og syrer, og proteinene bidrar dermed til beskyttelse. Dette medfører at komplekset kan overleve transporten gjennom GI-traktus. Toksinkompleksene gjennomgår to transporttrinn etter kontakt med verten: [i] passasje av toksinkomplekset gjennom epitelbarrieren i luftveiene eller ventrikkelen, til blodbanen, og [ii] videre transport gjennom nervemembranen før det hindrer sekresjon av acetylcholin (31).

Ved inntak av rent neurotoksin vil dette bli tilnærmet destruert før absorpsjon og dermed ikke være effektivt (35). Videre vil inhalasjon av rent neurotoksin medføre tap av toksisitet grunnet proteolytisk aktivitet i lungene. For effekt kreves dyp inhalasjon av små partikler med toksinkomplekser. Produksjonen av dette krever høy kunnskap og sofistikert utstyr.

Det er utviklet vaksiner og antitoksiner som kan benyttes ved mistanke om spredning av botulismetoksiner (31).

1.4.2 Bacillus anthracis

Bacillus anthracis er en aerob, grampositiv, sporeformende stavbakterie og er agenset bak miltbrann (36). Bacillus anthracis har hovedsakelig tre virulensfaktorer fordelt på to plasmider: pX01 og pX02 (37). Plasmidet pX01 koder for faktorene som er viktig for bakteriens letalitet. Plasmidet pX02 koder for polysakkaridene på utsiden av cellene som beskytter bakterien mot fagocytose.

Sporene av B. anthracis er svært hardføre. Normalt vil sporene inngå i en syklus hvor de blir tatt opp fra jorda av beitende dyr og germinerer. Sykdom vil oppstå hos dyret, og ved død vil det skje en sporulering med påfølgende smitte av andre dyr (36). Smitte kan foregå transkutant, gastrointestinelt og ved inhalasjon av sporer av riktig størrelse. Inhalasjon av miltbrannsporer har tidligere vært forbundet med arbeid med ull og dyrehår siden støv og aerosoler fra smittende dyr kan bli inhalert (38). Ved flere studier

er distribusjon av aerosoler med miltbrann framholdt som verstefalls-tilfeller. Det er gjort flere dyreforsøk på vurdering av ID₅₀ grunnet lav insidens hos mennesker. Falk og Eisenkraft oppsummerte data fra disse i *Inhalation Anthrax – Issues in Dose-Response and Hazard Evaluation* (38). Variasjoner i metodologi, dyrearter, bakteriegrener og andre parametere bidro til ID₅₀ på 2 500 til 55 000 sporer. Forfatterne argumenterte derimot for at human ID₅₀ kunne estimeres til 8 000-10 000 sporer. Videre argumenterte forfatterne for en optimal partikkelstørrelse mellom 1 og 12 µm. Små partikler tas direkte opp gjennom luftveiene som beskrevet over og er mer effektive. Partikler opp mot 12 µm ble i forsøkene forfatterne gjennomgikk tatt opp via GI-traktus, og kunne medføre gastrointestinell smitte og sykdom. Sporene til *B. anthracis* er estimert til å ha en lengde på ca. 1,52 µm og en diameter på 0,81 µm (39).

Dyrestudier viser at miltbrannsporer tas opp av makrofager og fraktes til medistinale lymfeknuter. I lymfeknutene vil det skje en germinering, før makrofagen lyserer og sporene spres hematogent i organismen (40-43). Ved alvorlig disseminert sykdom vil man kunne få sepsis og økt blødningstendens. Det er videre en risiko for spredning til meningene og påfølgende meningitt (44, 45). Gjennomsnittlig inkubasjonstid ved utbruddet av miltbrann i Sverdlovsk i 1979 ble estimert til å være 14-16 dager (46, 47).

Kumulativ letalitet ved inhalasjonsmiltbrann er over 91% i det 20. århundre, men til tross for dette kan miltbrann behandles effektivt med antibiotika dersom en diagnostiseres tidlig nok i forløpet (38, 48, 49). Det er videre utviklet miltbrannvaksiner og immunoglobulinterapi (38).

2 Formål

Formålet med oppgaven er å nyansere bildet media gir av biologiske våpen ved å undersøke hvorvidt biologiske våpen kan fremkalle større grad av morbiditet og mortalitet enn naturlige utbrudd av samme infeksjonssykdommer.

3 Materiale og metode

3.1 Overordnet

Oppsummeringsartikler og historiske oversikter over biologiske angrep og våpenprogram ble gjennomgått i forkant av oppgaven. Hensikten var å identifisere episoder hvor biologiske våpen var forsøkt brukt i nyere tid. Basert på dette ble sekten

Aum Shinrikyos våpenprogram og striden om biologiske våpen i Irak valgt ut. Dette medførte en kombinasjon av statlig og ikke-statlig finansierte våpenprogram. I det senere arbeidet med ovennevnte episoder ble det tydelig at oppgaven ikke ville klare å presentere et nyansert bilde av bruk av biologiske våpen uten en nærmere gjennomgang av miltbrannbrevene i USA 2001, populært kalt Amerithrax. Det ble derfor besluttet å inkludere disse i oppgaven til tross for at dette ikke var opprinnelig tiltenkt.

Oppgaven baserer seg hovedsakelig på litteratursøk gjennomført i databasene PubMed, Medline OvidSP og Embase OvidSP fram til medio april -18. Søkestrengene "Aum Shinrikyo", "Iraq AND biological weapons", "Anthrax AND letters" og "Amerithrax" ble benyttet. Samtlige referanser ble lagt inn i EndNote X8, hvor duplikater ble identifisert og fjernet. Referanser som ikke var engelsk eller skandinavisk språklig ble ekskludert. Referanser hvor det ikke var mulig å oppdrive fulltekstartikler via UiTs biblioteker eller nettjenester ble ekskludert. Referanser som helt klart var irrelevant basert på tittel ble ekskludert. Gjenstående sammendrag ble lest og selektert basert på inklusjons- og eksklusjonskriterier (tabell 1-3). Referanser hvor det manglet sammendrag, eller hvor sammendrag ikke ga klart bilde av hvorvidt referansen var relevant, ble tatt med videre. Gjenstående referanser ble i lest i sin helhet, med unntak av bøker hvor det kom tydelig fram hvilke sider som var relevante. Referanser ble igjen vurdert opp mot inklusjonskriterier. Anbefalt litteratur fra hovedveileder med lang erfaring innen fagfeltet, samt andre relevante aktører innen fagfeltet, ble vurdert. Kildelister fra inkluderte referanser ble gjennomgått for å lokalisere andre referanser av betydning.

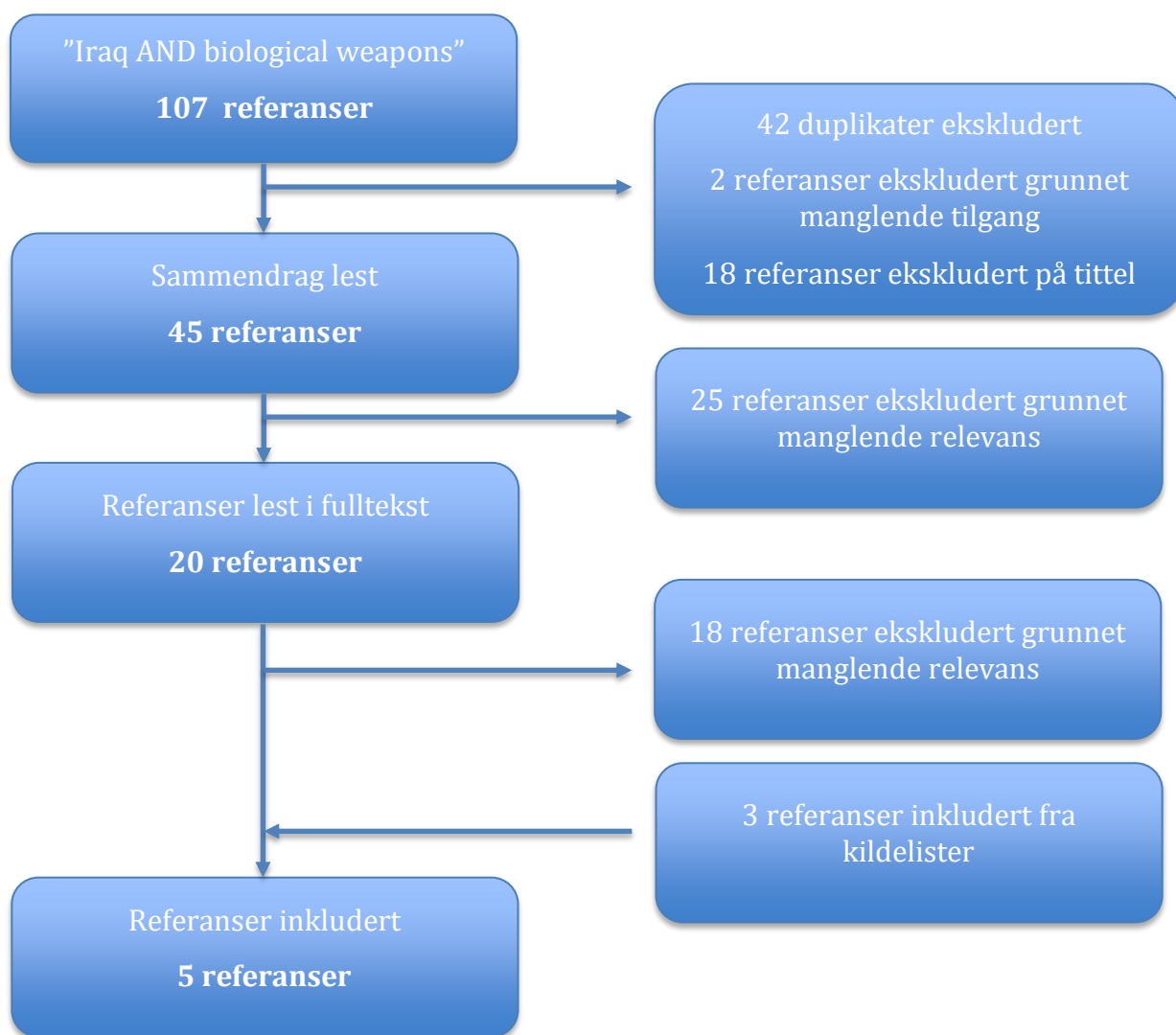
Talldata om infeksjonsutbrudd ble hentet fra The Global Infectious Diseases and Epidemiology Online Network (GIDEON). Dette er en evidensbasert internettdatabase. Som en følge av omtalte våpenprogram er det forsøkt innhentet data omhandlende miltbrannutbrudd i Irak, USA og Japan, samt botulismeutbrudd i Irak og Japan. Sorteringsverktøy i GIDEON ble benyttet til å velge henholdsvis «Anthrax» og «Botulism». Funn ble videre sortert på geografisk lokalisasjon, hvorav «Worldwide», «Outbreaks», «United States», «Iraq» og «Japan» ble valgt.

Referanser som tolkes som hoved-/nøkkelreferanser ble forsøkt gjennomgått i henhold til sjekklister for kunnskapsevaluering. Dette viste seg å være vanskelig, da flere ikke er

vitenskapelige studier. Kunnskapsevaluering vedlagt mot slutten av oppgaven er derfor basert på enkelte referanser fra bakgrunn og funn fra søk.

3.2 Irak

Søkestrengen "Iraq AND biological weapons" ga totalt 107 treff på databasene. Prosessen oppsummeres i figur 1. Det ble identifisert 42 duplikater. 18 referanser ble ekskludert på tittel. To referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang. 45 sammendrag ble lest. 25 referanser ble ekskludert. 20 referanser ble lest i fulltekst. Av disse ble to referanser inkludert. Tre referanser ble lagt til etter gjennomgang av kildelister. Totalt fem referanser ble inkludert.



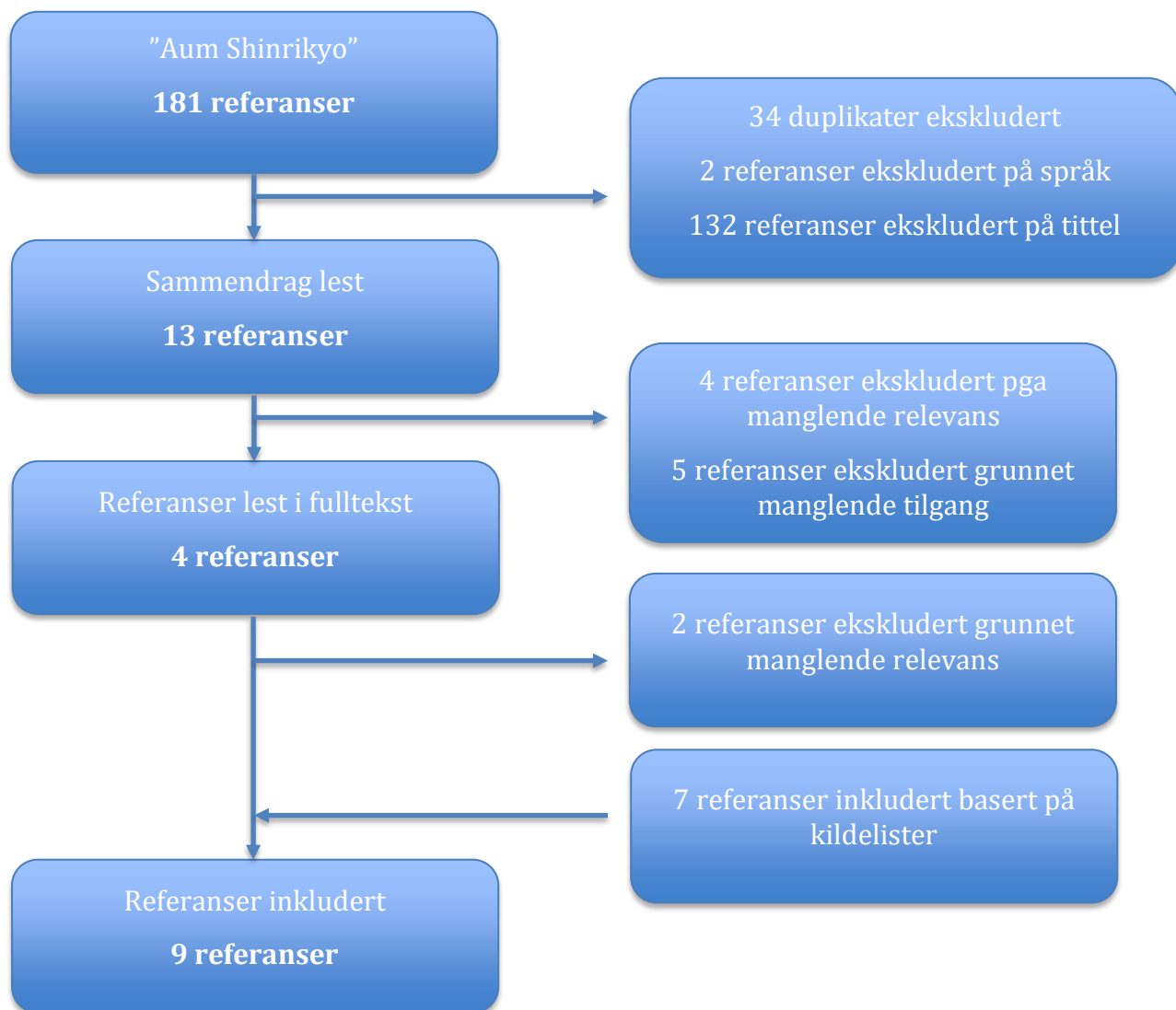
Figur 1 - Inklusjonsprosess

Tabell 1 – Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Omtale av Iraks biologiske våpenprogram. Bruk av biologiske våpen i Irak Tiltak iverksatt direkte som konsekvens av biologisk trussel fra Irak	Manglende tilgang til fulltekst via UiT og dets nettressurser. Artikler skrevet på et annet språk enn engelsk, norsk, dansk eller svensk. Ren omtale av kjemiske våpen.

3.3 Aum Shinrikyo

Søkestrengen "Aum Shinrikyo" ga totalt 181 treff på databasene. Prosessen oppsummeres i figur 2. Det ble identifisert 34 duplikater. To referanser ble ekskludert grunnet språkkriteriet. 132 artikler ble ekskludert på tittel. 13 sammendrag ble lest. Fem referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang, fire referanser ble ekskludert grunnet manglende relevans. Fire referanser ble lest i fulltekst, av disse ble to inkludert videre. Syv eksterne referanser ble inkludert etter gjennomgang av kildelister og råd. Totalt ni referanser ble inkludert.



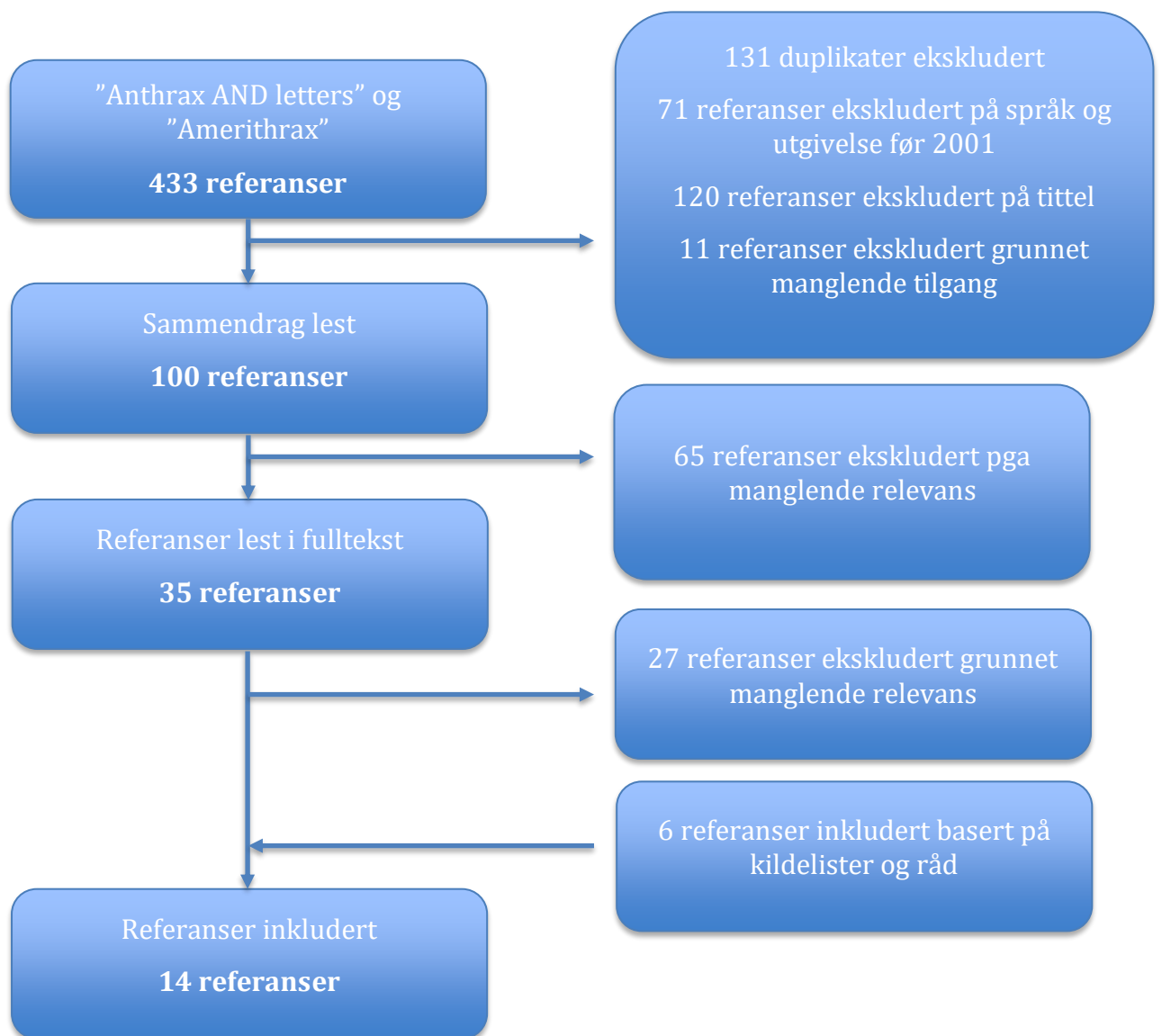
Figur 2 - Inklusjonsprosess

Tabell 2 – Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Informasjon om Aum Shinrikyos våpenprogram.	Manglende tilgang til fulltekst via UiT og dets nettressurser.
Informasjon om Aum Shinrikyos biologiske angrep og/eller trusler om angrep	Artikler skrevet på et annet språk enn engelsk, norsk, dansk eller svensk.
Konsekvenser av Aum Shinrikyos biologiske våpenprogram	Ren omtale av kjemiske våpen.

3.4 Miltbrannbrevene i USA

Søkestrengene "Anthrax AND letters" og "Amerithrax" gjennomført i individuelle søk ga totalt 433 treff på databasene. Prosessen oppsummeres i figur 3. Det ble identifisert 131 duplikater. 71 referanser ble ekskludert grunnet språkkriteriet og publisering før 2001, da angrepene fant sted. 120 artikler ble ekskludert på tittel. 11 referanser ble ekskludert grunnet manglende tilgang. Totalt 100 sammendrag ble lest. 65 referanser ble ekskludert grunnet manglende relevans. 35 referanser ble lest i fulltekst, av disse ble 8 inkludert videre. 6 eksterne referanser ble inkludert etter gjennomgang av kildelister og råd. Totalt 14 referanser ble inkludert.



Figur 3 - Inklusjonsprosess

Tabell 3 – Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Omtale av gjerningspersonen	Manglende tilgang til fulltekst via UiT og dets nettressurser.
Beskrivelse av miltbrannbakterien eller – sporene i brevene	Artikler skrevet på et annet språk enn engelsk, norsk, dansk eller svensk.
Beskrivelse av sykdomsforløp og smittemetode	Publikasjon før år 2001

5 Resultat

5.1 Irak

Iraks interesse for biologiske våpen startet i 1974 (50). I tidlig fase var arbeidet preget av dårlig ledelse og personell som arbeidet uten en klar visjon. Akademisk suksess ble satt høyere enn praktisk fremgang. Kombinert med upassende fasiliteter og utstyr ga dette dårlige resultater. Instituttet bak den tidlige forskningen ble nedlagt i 1979. Etter dette ble flere av dets ansatte fengslet for å ha forfalsket positive forskningsresultater. Arbeidet ble gjenopptatt i 1983. Også dette arbeidet ble beskrevet som preget av dårlig planlegging. Fremdriften var avhengig av personlig initiativ fra et fåtall unge, energiske forskere.

I januar til august 1989 skal Irak ha startet produksjonen av botulinumtoksin type A. Samme utstyr skal ha blitt brukt til å produsere B. anthracis-sporer i periodene mai-juni 1990, samt august 1990-januar 1991. Irakiske forskere hadde i forkant av dette forsøkt å utvikle et aerosoleringsapparat. Dette ble testet ut med en ikke-patogen imitator for miltbrannsporier, B. subtilis. Grunnet dårlig design og dårlig utført arbeid ble ikke resultatene som forventet. Det ble ikke gjort senere forsøk på å utarbeide et lignende våpensystem. Irakiske forskere utviklet heller ikke andre våpensystemer for spredning av biologiske agens. Det ble valgt å utføre mindre modifikasjoner på de allerede eksisterende våpensystemene for kjemiske agens, R-400A-bomber og Al Hussein-missilstridshoder.

R-400A-bomben hadde beholdere for 80-85 liter flytende agens. Ved detonasjon var dråpestørrelsen oppgitt å være langt fra optimal for inhalasjon. Levering av våpenet ville hatt stor psykologisk og politisk effekt, men liten til ingen effekt som biologisk våpen. Iraks gevinst ved produksjon og eventuell bruk av bomben ville vært frykt og profylaktiske tiltak iverksatt av motstridende part.

Al Hussein-missilene inneholdt modifiserte SCUD-stridshoder. Disse kunne inneholde 150 liter flytende agens. Ved bruk ville ikke agenset bli spredt før detonasjon. Dette ville resultert i minimal spredning av agenset, og ikke-optimal dråpestørrelse for inhalasjon. Stridshodene hadde ikke blitt testet. Disse ble derfor betraktet som et psykologisk våpen på lik linje som R-400-bombene.

I overgangen 1990 til 1991 ble 157 bomber og 25 stridshoder fylt med miltbrannsporer, botulinumtoksiner og aflatoksin. Disse ble senere forflyttet til forskjellige lokalisasjoner i Irak ettersom tensjonen i området økte, men ble aldri benyttet. I artikkelen *Iraq's Biological Weapons – The Past as Future* oppsummerte Zilinskas problemene med Iraks biologiske våpenprogram på denne tiden: [1] programmet var lite, [2] leveringssystemene var ineffektive, [3] koalisjonsstyrkene hadde slått ut kommando- og kontrollsistemene (51).

I forbindelse med avslutningen av Gulfkrigen i 1991 opprettet FNs sikkerhetsråd en spesialkommisjon for innhenting og tolking av informasjon, destruksjon av våpen og fasiliteter, og monitorering av Iraks samarbeid (52). Irakiske myndigheter ble pålagt å avstå fra bruk, anskaffelse, besittelse og utvikling av kjemiske og biologiske våpen av alle typer. Dette skulle følges opp ved inspeksjoner fra FNs våpeninspektører, overflyvninger og innrapporteringer fra irakiske myndigheter. Spesialkommisjonens medlemmer fikk myndighet til å bevege seg fritt til enhver tid. Inspektørenes oppdagelser og arbeid ble i etterkant oppsummert i et omfattende kompendium (50). I perioden 1991 til 1998 ble det utført over 70 inspeksjoner, og i perioden 1994 til 1998 ble det utført intens monitorering. Til tross for dette ble det ikke funnet bevis på kontinuasjon eller gjenoppstart av et biologisk våpenprogram.

Grunnet frykt for at Irak igjen skulle være i besittelse av masseødeleggelsesvåpen ble Irak invadert i 2003. Cirincione et al ved *Carnegie Endowment for International Peace (CEIP)* kom i 2004 ut med en omfattende analyse av FN-inspektørenes funn og rapport i Irak (53). Her kommer det fram hvordan amerikanske myndigheter hadde feiltolket tidligere funn. Inspektørene fant ikke bevis for at Irak skulle ha gjenopptatt sitt arbeid med biologiske våpen, eller at biologiske våpen skulle vært benyttet.

Det er ikke registrert dødsfall eller sykdomstilfeller som konsekvens av Iraks biologiske våpenprogram.

5.2 Aum Shinrikyo

5.2.1 Bakgrunn

Aum Shinrikyo var en japansk apokalyptisk kult kontrollert av Shoko Asahara med overordnet mål om å framskynde dommedag (54). Oversatt betyr navnet "Den høyeste sannhet", og kulten hadde mange religiøse innslag og seremonier beskrevet av Kaplan

og Marshal (55). Kulten så på omverden som korrumpert og fiendtlig, og de ønsket hevn ovenfor samfunnet og etablerte institusjoner. Aum Shinrikyos ledelse var til tross for dette organisert på lik linje som den japanske regjeringen. Asahara trodde kulten ville være verdens ledere etter dommedag, og en slik organisering ville være kjent for de resterende overlevende (54). Kultens medlemmer bestod blant annet av studenter fra anerkjente japanske og russiske universiteter. På denne måten kunne de oppnå fagkunnskap innen områder relevant for utvikling av masseødeleggelsesvåpen. Aum Shinrikyo kunne lokke med god økonomi og fellesskap for studenter som ellers falt utenfor samfunnet.

Kultens utvikling av et biologisk våpenprogram ble ledet av Seiichi Endo og Hideo Murai (56). Under dekke av å utvikle urtete og medisiner, gikk de til store innkjøp av frysetørkere, inkubatorer, beholdere med flytende nitrogen, utstyr til fermentering, samt større mengder vekstmedium. Det ble også påsett at biblioteket inneholdt artikler om produksjon av forskjellige biologiske agens.

Monterey WMD Terrorism Database er en elektronisk database som inneholder informasjon om terrorangrep og -forsøk som involverer kjemiske, biologiske, radiologiske eller nukleære våpen fra 1900 til nåtid. I perioden 1990-95 er det registrert 17 tilfeller i regi av Aum Shinrikyo (57). Av disse er det registrert syv forsøk på angrep med biologiske våpen, hvorav fire med *B. anthracis* og tre med botulinumtoksiner. Det er ikke registrert noen dødsfall eller alvorlig sykdom som følge av disse syv forsøkene.

Tabell 5 – Oversikt over Aum Shinrikyos angrep med biologiske våpen

Dato	Agens	Disseminasjonsmetode	Årsak til feil
April 1990	Botulinumtoksin	Tre kjøretøy med sprayapparat	Manglende isolasjon av C. botulinum grunnet manglende kunnskap
Juni 1993	Botulinumtoksin	Kjøretøy med sprayapparat	Manglende isolasjon av C. botulinum grunnet manglende kunnskap
Juni-juli 1993 (2 episoder)	B. anthracis	Aerosoleringsapparat på bygningstaket	Spredning av vaksinasjonsgren. Høy viskositet medførende tilstopping av dyse i apparatet.
Juni-august 1993 (2 episoder)	B. anthracis	Tre kjøretøy med sprayapparat	Spredning av vaksinasjonsgren. Høy viskositet medførende tilstopping av dyse i apparatet.
Mars 1995	Botulinumtoksin	Kofferter med sprayapparat	”Toksinet” var erstattet med vann. Fortsatt mislykket isolasjon av C. botulinum

Hentet og omskrevet fra Monterey WMD Terrorism Database og Danzig et al (57, 58)

5.2.2 Botulinum

Utviklingen av botulinumtoksinet startet i 1990, hvor det ble forsøkt å isolere *Clostridium botulinum* fra jord (58). Det ville vært mulig for kulten å anskaffe bakterien fra kulturer. Kulten eide et sykehus og kunne forkledt det som forskning. Dette ville dog brutt med kultens oppfatning av at egenproduksjon var raskere og billigere.

Aum Shinrikyos første registrerte forsøk på å spre et biologisk våpen fant sted i april 1990 (57, 59). Et kjøretøy var utstyrt med aeroliseringsapparat og ble kjørt gjennom gatene utenfor det japanske parlamentet, amerikanske marinebaser, samt hovedkvarteret til rivaliserende religiøse grupper. Målet var spredning av botulinumtoksiner. Kultens vitenskapsmenn hadde forsket på patogenet i lengre tid og

trodde de hadde knekt koden. Til tross for arbeidet ble ikke én eneste person rapportert smittet etter angrepet. De ansvarlige forklarte dette med manglende virulens, gjentatte problemer med spredningsapparatet, samt dårlige vindforhold. I senere tid har det kommet fram at toksinet som ble benyttet ikke hadde vist noen tydelig effekt på forsøksdyr under utprøving (56, 58). Det er også rapportert at en mann falt i en av fermenteringstankene. Mannen skal ha kommet fra dette uten tegn på sykdom i etterkant (58)

Kulten forsøkte å benytte botulinumtoksiner igjen i juni 1993, under forberedelsene til kronprinsens bryllup (57, 60). Også dette angrepet var uten effekt.

I mars 1995 forsøkte kulten på nytt å spre botulinum på en T-banestasjon i Tokyo (61). Denne gangen skulle toksinet spres fra en stresskoffert. 15. mars ble tre stresskofferter plassert ut. Samtlige ble raskt oppdaget og plukket opp av ansatte ved T-banestasjonen. To av disse hadde en malfunksjon, mens den tredje sendte ut det som beskrives som en sky av damp. Angrepet medførte ingen sykdom eller død. Det er beskrevet at det ansvarlige sektmedlemmet ikke hadde utstyrt koffertene med botulinum, men med vann (57, 61, 62).

I sin omfattende rapport av Aum Shinrikyos arbeid oppsummerer Daniz et al fem faktorer som anses som årsak til deres nederlag i utviklingen av botulinumtoksiner (58): [1] Kulten klarte sannsynligvis ikke anskaffe en passende stamme av *C. botulinum*. Det var derfor ikke mulig å produsere tilstrekkelige mengder av aktivt toksin. [2] Det ble ikke oppnådd tilfredsstillende dyrkingsforhold, herunder anaerobe forhold. [3] Andre bakterier kan ha kontaminert fermenteringstankene og interferert med veksten av *C. botulinum*. [4] Dersom kulten hadde klart å utvikle toksinet, kunne det blitt ødelagt under isolering eller lagring. [5] Konsentrasjonene og mengdene av toksinet som ble disseminert var ikke tilstrekkelig til å oppnå effekt.

5.2.3 Miltbrann

Asahara og Endo lot seg ikke avskrekke av tidligere mislykkede forsøk. Noen uker etter angrepet på kronprinsens bryllup stod kultens nyeste laboratorium klart. Fra laboratoriet kunne man lede patogener ut gjennom et stort forstøverapparat på taket. Aum Shinrikyo skulle på denne måten forsøke å spre miltbrannsporer (57, 63).

Aerosolskyer ble spreddt over fire dager, uten rapporter om et eneste sykdomstilfelle av miltbrann. I stedet for å være potensielt dødelig, var angrepet kun plagsomt for nabolaget. Naboer klaget på støy, vond lukt og en damp som omdannet seg til en gråsvart væske (64). Det ble tatt prøver av denne væsken som ble lagret for senere testing. Takahasi et al. tok i 1999 utgangspunkt i klagen fra beboerne og definerte et område de klassifiserte som høyrisiko. Innenfor dette området var det 7 000 beboere per 1993. De intervjuet leger som tjenestegjorde i dette området på daværende tidspunkt per telefon. Det kom ikke fram indikasjoner på at det hadde vært behandlet pasienter med symptomer på miltbrann. Det ble heller ikke meldt om infiserte pasienter i henhold til nasjonale retningslinjer.

Keim et al. analyserte i etterkant prøvene som ble samlet inn ved utslippsstedet (65). Forfatterne konkluderte med at funnet samsvarte med Sterne 34F2-stammen av *B. anthracis*. Sterne 34F2 mangler pXO2-plasmid som koder for kapselen og er derfor attenuert. Denne brukes til vaksinasjon av dyr i Japan, noe som gjør den kommersielt tilgjengelig (65). Det er lite sannsynlig at utfallet ville vært annerledes dersom det hadde blitt benyttet et virulent patogen. Konsentrasjonen av sporer ble estimert til å være signifikant lavere enn nødvendig, og viskositeten var høyere enn nødvendig (64). Dette medførte at partiklene ikke ville blitt inhalert ned i lungene. Man ville derfor ikke oppnådd germinering og systemisk spredning.

I perioden juni til august 1993 gjorde Aum Shinrikyo to nye forsøk på å spre *B. anthracis* som aerosoler fra totalt tre biler (57). Dysene ble tilstoppet. Nok en gang var det vaksinasjonsstammen som ble spredd.

Indisier tilsier at Aum Shinrikyo anskaffet *B. anthracis* gjennom bekjentskaper ved Universitetet i Obihiro. Det har vært spekulert i hvorvidt vaksinasjonsstammen som ble anskaffet skyldtes sabotasje, uvitenhet, eller om den ble benyttet som en prøve for senere agens. I intervjuer av involverte kultmedlemmer angis det at alle involverte var klar over bakteriens manglende virulens. Det var dog en overbevisning om at man skulle klare å konvertere denne til en letal form (58). Som ved botulinum startet man masseproduksjon uten å ha undersøkt potensen av agenset man produserte. Produksjonen medførte en flytende blanding bestående hovedsakelig av vekstmedium. Dette innebar en voldsom lukt som kulten forsøkte å skjule ved hjelp av parfyme. Man

vurderte initialt å gå til innkjøp av et sprayapparat fra et stort, europeisk firma. Dette ville resultert i en forsinkelse på to måneder. Basert på dette og kultens ønske om egenproduksjon, ble det forsøkt å bygge sprayapparater. Disse viste seg som nevnt over å være svært upålitelige. Det ble derfor senere forsøkt å tørke blandingen for å spre bakterien som et pulver, men dette var heller ikke effektivt.

5.2.4 Andre midler

I 1993 ledet Asahara en delegasjon på 16 leger og sykepleiere til Zaire, dagens Kongo (66). Den offisielle versjonen var at delegasjonen skulle gi medisinsk hjelp til ofre av ebolaviruset. I etterkant kom det fram at hensikten var å isolere prøver av ebolaviruset for utvikling av våpen. Dette var ikke vellykket. Enkelte av disse legene skal i etterkant ha blitt sitert på russisk radio i en debatt angående mulighetene for å bruke ebola som biologisk våpen.

Aum Shinrikyo utviklet også kjemiske våpen. I februar 1994 hadde kulten produsert omkring 30 kg sarin (67). Kulten skulle opprinnelig bruke denne mot lederen av en buddhistisk sekt, men feilet to ganger grunnet utstyrssvikt. Det ble gjort et nytt forsøk den 27. juni 1994. Til tross for flere feil viste angrepet seg å være mer effektivt enn tidligere forsøk med biologiske våpen: syv personer omkom og over 200 ble skadd (57, 68).

Sarin ble igjen benyttet i en aksjon mot T-banenettet i Tokyo i mars 1995 (69). Fem medlemmer ble utstyrt med en paraply og en plastpose fylt med sarin. Metoden var enkel, men effektiv. Medlemmene benyttet paraplyen til å stikke hull på plastposen som var plassert på gulvet. Dette ble gjort på fem forskjellige tog som skulle ankomme samme stasjon samtidig. Angrepet resulterte i 13 dødsfall, samt over 5500 skadde.

5.3 Miltbrannbrevene i USA

5.3.1 Forløp

Fjerde oktober 2001 kom det første positive labsvaret. Pasienten var en 63 år gammel mann bosatt i Florida. To dager tidligere hadde han våknet med kvalme, oppkast og forvirring. Han utviste samtidig slapphet, feber, frostrier, anoreksi og svettetokter ved ankomst til sykehuset. Prøver tatt fra cerebrospinalvæske viste at mannen var smittet med miltbrann. Samme pasient omkom av sykdommen påfølgende dag (70, 71).

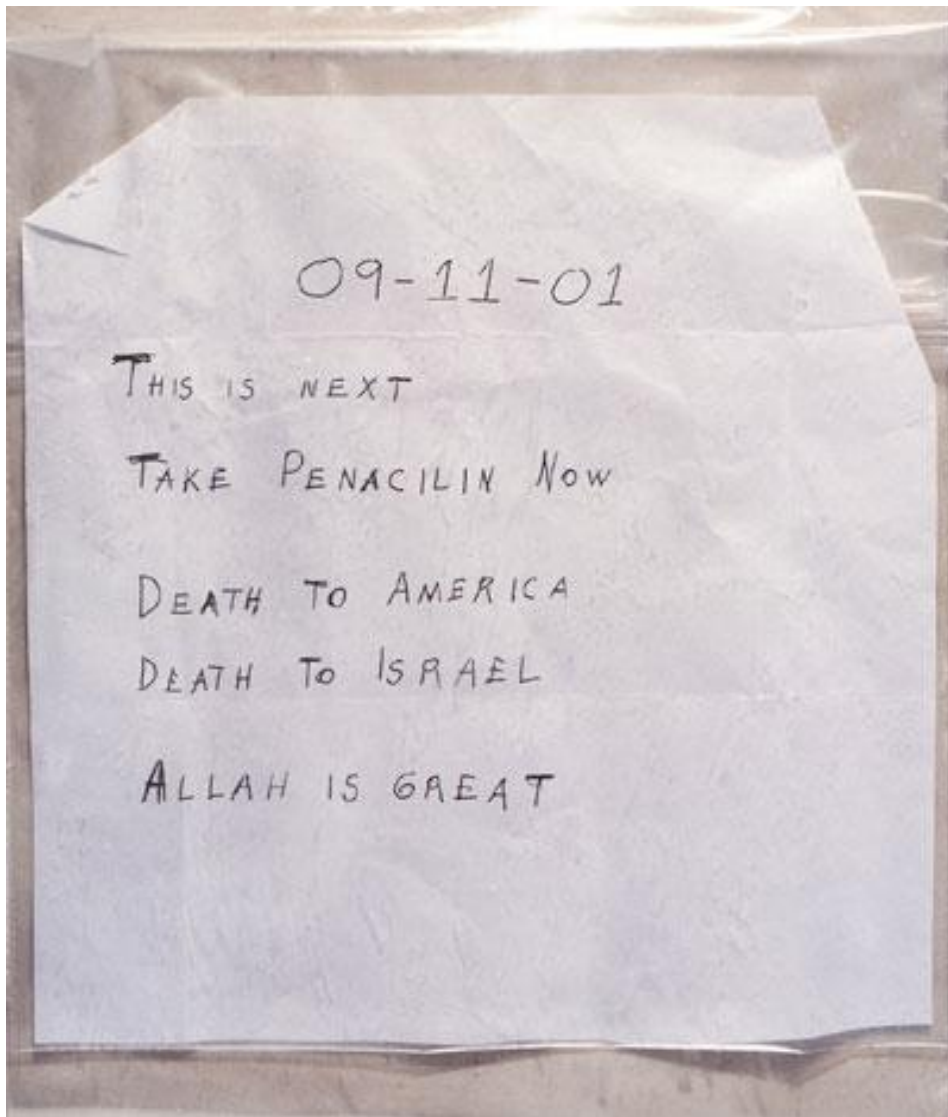
I perioden 4. oktober til 20. november 2001 ble det identifisert totalt 22 tilfeller av miltbrann. Innad i denne gruppen utviklet 11 pasienter inhalasjonsmiltbrann, og 11 pasienter utviklet kutan miltbrann. Fem personer omkom, samtlige smittet med inhalasjonsmiltbrann. Smitten oppstod som følge av spredning av miltbrannsporer sendt i konvolutter med vedlagte brev (70, 72).

Blant de smittede arbeidet 20 pasienter enten direkte med å håndtere post, eller var på en arbeidsplass hvor kontaminert post ble prosessert eller mottatt. Median alder var 46 år. Av de smittede var 55% menn. Av de som ble smittet med inhalasjonsformen for miltbrann omkom 45% (70). Flere av de smittede var ansatte som befant seg like i nærheten av postsorteringsmaskinen som sorterte miltbrannbrevene (73). Ho et al. viste at prosessering av post inneholdende sporer kan medføre aerosolering og spredning av disse blant disse arbeiderne (74).

Blant pasientene var det en 94 år gammel kvinne hvor det ikke kunne påvises noen direkte eksposisjon (75). Det antas at denne pasienten ble smittet via krysskontaminasjon. Studier har vist at smitte kunne oppstå fra annen post enn miltbrannbrevene som følge av krysskontaminering mellom miltbrannbrevene og sorteringsmaskiner, sorteringsmaskiner og annen post, samt miltbrannbrevene og annen post, under sortering og oppbevaring (76).

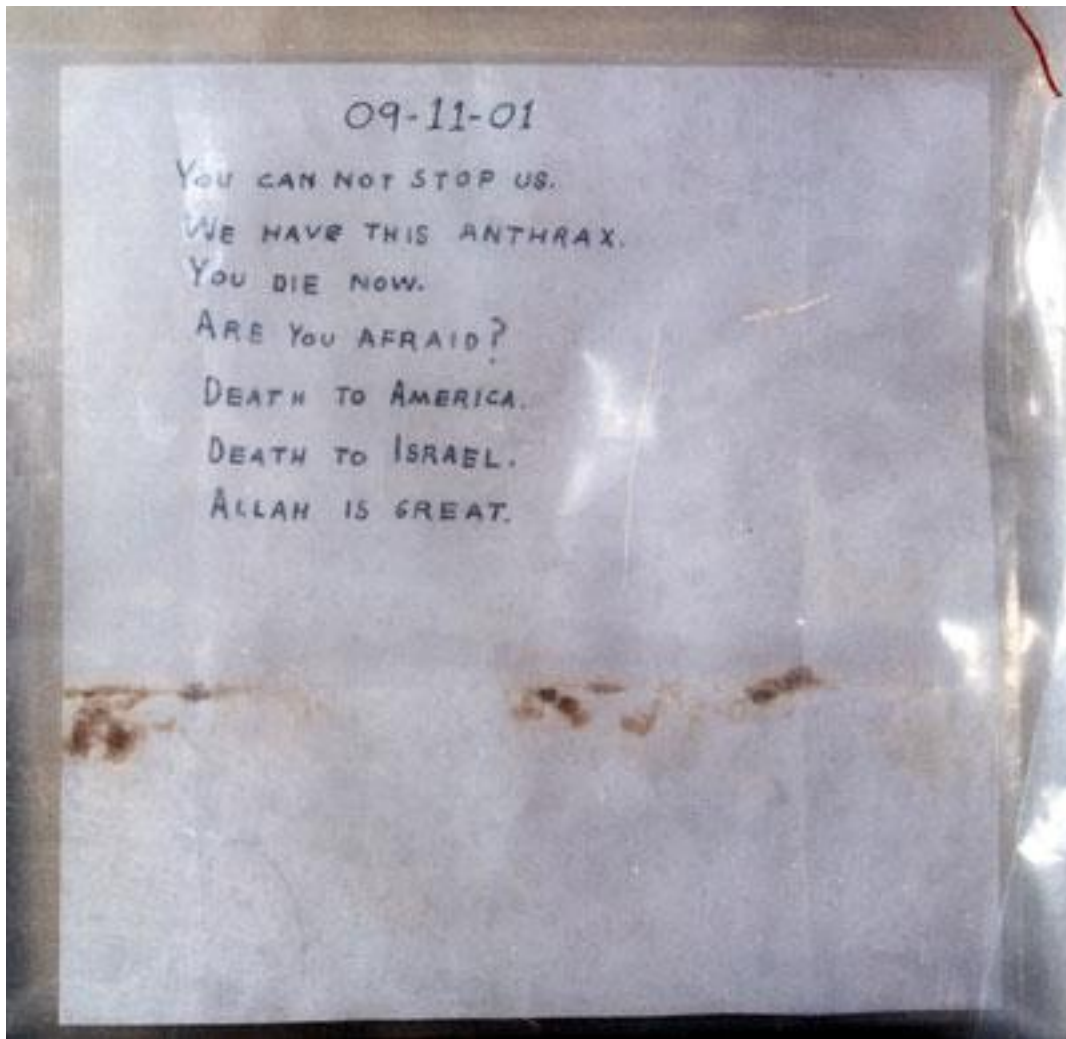
Det er også vist at brev som inneholdt sporekonsentrasjon tilsvarende miltbrannbrevene kunne danne aerosolskyer med stor nok sporedose til å medføre smitte når man åpnet disse (74, 77, 78). Disse sporene kunne så spre seg i rommet og reaeroliseres som følge av normal kontoraktivitet (78).

Det ble identifisert to pasientgrupperinger separert i tid av en periode på 13 dager hvor ingen pasienter ble identifisert. Dette samsvarer med at gjerningspersonen sendte brev i to omganger. De første brevene ble sendt den 18. september. Mottakerne var et nyhetsanker ansatt i TV-nettverket NBC og redaktøren i the New York Post, begge med kontor i New York. De første symptomene begynte omtrent fire dager etter at brevene ble sendt. Disse brevene resulterte i 11 infiserte pasienter, hvorav to av disse utviklet kutan sykdom senere enn resterende. Ni pasienter i New York ble smittet med kutan miltbrann. To pasienter i Florida ble smittet med inhalasjonsmiltbrann. Av disse 11 pasientene var det én som omkom (70).



Figur 4 - Brev sendt 18.09.01. Foto: FBI (79)

Den andre grupperingen fant sted etter andre runde med brev som ble sendt den 9. oktober 2001. Mottakerne var to amerikanske senatorer, begge med kontor i Washington D.C. Kun den ene konvolutten ble åpnet, mens den andre ble identifisert blant konfiskert post i senere tid. Disse brevene resulterte i åtte infiserte pasienter, hvorav syv utviklet inhalasjonsmiltbrann. To av disse pasientene omkom (70). Man kunne ikke påvise hvordan resterende pasienter hadde blitt eksponert.



Figur 5 - Brev sendt 09.10.01. Foto: FBI (80)

Amerikanske myndigheter annonserte den 19. februar 2010 at angrepene var utført av Bruce Ivins alene og avsluttet etterforskningen. Den amerikanske våpenforskeren hadde gjennomført selvmord to år tidligere (81).

Tabell 6 - Tidslinje over miltbrannbrevene

September-oktober 2001	Brev med miltbrannsporer sendes til nyhetsorganisasjoner og amerikanske senatorer
4. oktober 2001	Første pasient identifiseres med inhalasjonssmitte av miltbrann.
5. oktober 2001	Samme pasient omkommer som første pasient
21. november 2001	Femte, og siste pasient, omkommer som følge av inhalasjonssmitte med miltbrann. Totalt 22 pasienter diagnostiseres med miltbrann, herunder 11 med inhalasjonsmiltbrann og 11 med kutan miltbrann.
29. juli 2008	Bruce E. Ivins gjennomfører selvmord i perioden like før FBI skal anmelde ham for sin mistenkte rolle i miltbrannbrevene.
19. februar 2010	Etterforskningen avsluttes formelt. Det konkluderes med at Bruce E. Ivins stod for miltbrannbrevene alene.

Oversatt og omskrevet fra *Review of the Scientific Approaches Used During the FBI's Investigation of the 2001 Anthrax Letters* (81)

5.3.2 Brevenes innhold

I 2009 ble det nedsatt en komite hvis oppgave var å gjennomføre en uavhengig gjennomgang av FBIs vitenskapelige funn og undersøkelser i forbindelse med miltbrannbrevene. Denne komiteen utga en omfattende rapport i 2011 (81).

Genotyping av *B. anthracis* fra brev, pasienter og miljøprøver viste at sporene stammet fra Ames-stammen av *B. anthracis* (82). Denne stammen ble opprinnelig isolert fra en død ku i Texas i 1981 (72). I etterkant har denne stammen blitt delt i mindre mengder med forskningslaboratorier over store deler av verden. Ames-stammen regnes som svært sjelden å finne i naturen.

Man identifiserte fire brev inneholdende sporer fordelt på to sendinger. Det antas at et femte brev også ble sendt. Prøver fra brevene, kliniske prøver fra pasienter og miljøprøver fra fasiliteter hvor posten ble behandlet ble sammenlignet uten at det var mulig å skille bakterien i disse fra hverandre. Samtlige prøver viste også samme resistensmønster for antibiotika (70).

De første brevene inneholdt pulver som var heterogen i farge og hadde en granulær konsistens. Brevene fra den andre bølgen inneholdt et pulver med homogen farge og mindre partikkelstørrelse. Enkelte partikler hadde størrelse på ca 1,5 µm i diameter. Dette regnes for å være størrelsen av én enkelt miltbrannspore. Det ble også funnet større partikler, tydende på aggregat av sporer og annet materiale. Det ble estimert at brevene inneholdt 0,8-1,0 gram sporer per brev. Det ble videre estimert at hvert gram

inneholdt 2×10^{11} - 2×10^{12} sporer. Komiteen estimerer basert på dette at det ble sendt mellom $3,7 \times 10^{12}$ og $1,0 \times 10^{13}$ antall sporer (72). Hvert brev inneholdt betydelig mer enn de 8 000 – 10 000 sporene man antar er nødvendig for å oppnå ID_{50} som nevnt ovenfor (38).

Videre undersøkelser konkluderte med at det ikke ble funnet tegn til genetisk modifisering av sporene. Det ble funnet større mengder silica i pulveret innenfor sporens ytre lag. Dersom dette skulle bedre spredning og opptak, måtte silicaen vært lokalisert på den ytre overflaten som forklart ovenfor. Komiteen kunne derfor ikke finne at dette ville bidra til lettere spredning eller opptak av sporer og dermed sykdom (72).

Komiteen konkluderer med at data produsert av og for FBI ga ledetråder til en mulig kilde for sporene, men disse ledetrådene kunne ikke alene ekskludere andre kilder.

5.3.3 Gjerningspersonen

I en pressemelding den 9. november 2001 beskriver FBI den antatte gjerningspersonen basert på valget av miltbrann som våpen. Gjerningspersonen antas å være en voksen mann, mulig ansatt på laboratorium. Han antas å ha en vitenskapelig utdanning eller sterk interesse for fagfeltet. Videre angis det at gjerningspersonen har tilgang til miltbrann, samt kunnskap og utstyr til å raffinere dette (83).

Amerikanske myndigheter konkluderte senere med at angrepene ble utført av Bruce E. Ivins, en amerikansk forsker ansatt ved den amerikanske hærens forskningsinstitutt på infeksjøs sykdommer (USAMRIID) (26). Ivins ble beskrevet som en av landets fremste forskere innen vekst og sporulering av *B. anthracis*, og arbeidet ved instituttet i 27 år. Ivins hadde dyptgående kunnskap og ferdigheter i produksjon av miltbrannsporer, noe han gjorde i sitt arbeid med utvikling av miltbrannvaksiner.

Ivins skal ha vært under intenst press, både profesjonelt og emosjonelt.

Vaksinasjonsprogrammet han hadde dedikert store deler av sin karriere til mottok kritikk. Ivins skal ha fryktet at programmet skulle bli nedlagt. I forkant av angrepene hadde Ivins arbeidet alene på nattestid og helger, noe som ble beskrevet som uvanlig for ham. Dette betød at Ivins hadde tilgang til det sofistikerte laboratorieutstyret som krevdes for å dyrke, høste og lagre *B. anthracis*, og senere tørke dette for å produsere sporer. Ivins var videre en av svært få som hadde tilgang til det spesifikke agenset som ble benyttet under angrepene.

Ivins skal ha lidd av psykisk sykdom og benyttet flere antipsykotika, anksiolytika og antidepressiva. FBI angir at hans mentale helse skal ha vært forverret like i forkant av angrepene. Primo juli var Ivins opplyst om sin status som mistenkt i etterforskningen. Han skal da ha uttrykt dødstrusler overfor personer han mente hadde behandlet ham feil. Ivins gjennomførte senere suicid juli 2008.

5.4 Naturlige utbrudd

For å sammenligne morbiditet og mortalitet ved biologiske våpen og ved naturlige utbrudd, anses det hensiktsmessig å undersøke utbrudd av ovennevnte sykdommer i nevnte land. Dette innebærer miltbrann i Irak, Japan og USA, samt botulisme i Irak og Japan.

5.4.1 Miltbrann

Det er registrert totalt 637 utbrudd av miltbrann på global basis i perioden 1770-2018 (84). Som følge av disse utbruddene er det registrert 89 662 kasuistikker. Det største registrerte utbruddet fant sted i Zimbabwe i perioden 1978-84 med 10 738 kasuistikker og 200 registrerte dødsfall.

Tabell 7 – Oversikt over større miltbrannutbrudd

Årstall	Område	Kasuistikker	Dødsfall
1978-84	Zimbabwe	10 738	200
1988	Tsjad	716	88
2000-01	Zimbabwe	980	11
2001	Kenya	441	1
2008	Vietnam	420	2

Hentet og oversatt fra GIDEON online (84)

I Irak er det registrert 511 til 580 kasuistikker i perioden 1976-2008. Det er kun registrert fire kasuistikker i Japan i perioden 1994-2016, mens det i USA er registrert 1 773 kasuistikker siden 1930. Majoriteten av disse fant sted i perioden 1930-1965.

Tabell 8 – Oversikt over miltbrannkasustikker i Irak, Japan og USA

År	Irak	Japan	USA
1971-1980	400-469	*	22
1981-1990	74 (1981)	*	4
1991-2000	*	4	2
2001-2010	37 (2008)	0	27
2011-2018	*	0	1

* =Ikke registrert. (...)=Årstall. Hentet og omskrevet fra GIDEON (84)

5.4.2 Botulisme

Det er registrert totalt 250 utbrudd av botulisme i perioden 1793 til 2018 (85). Som en følge av disse utbruddene er det registrert 2 389 individuelle kasustikker. Det største registrerte enkeltutbruddet var i Iran i 1976 med 68 kasustikker og 15 dødsfall.

Tabell 9 – Oversikt over større botulismeutbrudd

Årstall	Område	Kasuistikker	Dødsfall
1976	Iran	68	15
1991	Egypt	91	18
1991	Aserbajdsjan	94	4
2006	Thailand	199	0

Hentet og oversatt fra GIDEON online (85)

I Japan er det registrert 161 kasustikker i perioden 1954-2016. GIDEON inneholder ikke registrert informasjon om utbrudd av botulisme i Irak.

Tabell 10 – Oversikt over botulismekasuistikker i Japan

Årstall	Kasuistikker
1951-1960	25 (1954)
1961-1970	*
1971-1980	14
1981-1990	62
1991-2000	44
2001-2010	7
2011-2016	9

**=Ikke registrert. (...)=Årstall. Hentet og oversatt fra GIDEON online (85)*

6 Diskusjon

6.1 Overordnede funn

Til tross for forskjellige utgangspunkt, intensjoner og utfall i ovennevnte tilfeller kan man se likheter i arbeidene. Irak og Aum Shinrikyo hadde både økonomiske midler og insentiv til å utvikle biologiske våpen. Man kan argumentere for at forskerne hadde satt seg uoppnåelige mål basert på sine forutsetninger. Det var en stor grad av diskrepans mellom personellens utdanning og oppgaver de ble satt til å utføre. Dette kan eksemplifiseres med Seiichi Endo i Aum Shinrikyo. Endo var utdannet innenfor virologi, men var til tross for dette satt til å lede arbeid med bakterier og toksiner (58). Videre bestod forskningsstaben ved begge våpenprogram i stor del av ungt, nyutdannet personell. Både ved Aum Shinrikyos og Iraks arbeid med biologiske våpen ble forskerne utsatt for tidspress. Aum Shinrikyo ønsket raske resultater, og ble ved flere anledninger forstyrret av politirazziaer og etterforskninger. Irak var utsatt for press i forbindelse med økt tensjon i regionen i form av økt internasjonalt press, og hadde behov for å produsere avskrekkende våpen hurtig. Verken Irak eller Aum Shinrikyo hadde pålitelige testresultater, og hadde derfor ingen plausibel grunn til å tro at våpnene skulle ha effekt. Man kan derfor tenke seg at disse i stor grad ble benyttet som psykologiske våpen.

Den psykologiske faktoren kan kanskje gjenfinnes hvis man sammenligner ovennevnte med miltbrannbrevene. Brevene medførte sykdom hos personer som håndterte brevene, men ikke hos sine opprinnelige mål. Majoriteten av ofrene hadde derfor ikke

mulighet til å lese innholdet i brevene. I det første brevet ble leseren instruert til å ta penicillin, som på daværende tidspunkt var anbefalt behandling mot miltbrann (86). I brev nummer to opplyses leseren om at avsenderen hadde miltbrann, noe som ville resultert i at mottaker utførte tiltak mot dette. Det kan derfor diskuteres hvorvidt hensikten var å drepe mottakerne, eller hvorvidt hensikten var å spre frykt og på den måten kreditere forskningen Ivins bedrev.

Ved videre sammenligning av Aum Shinrikyo og Irak med miltbrannbrevene vil enkelte forskjeller bli tydelige. Ivins hadde tilgang til sofistikert, velfungerende laboratoriestyr, og i motsetning til Irak og Aum Shinrikyo hadde han også tilgang til et gunstig og potensielt skadelig agens. Utover dette hadde Ivins omfattende erfaring med håndtering av agenset, og kunnskap om hvordan dette kunne leveres effektivt som et våpen. Ivins fikk videre arbeide uforstyrret dag og natt uten noen form for intervensjon, noe som helt klart var viktig i arbeidet.

6.2 Biologiske våpen versus naturlige utbrudd

Irak skal ha startet sitt våpenprogram i 1974. Produksjonen av B. anthracis skal ha startet omkring 1990. Aum Shinrikyo gjennomførte sitt første forsøk på å spre B. anthracis i 1993. Ivins sendte miltbrannbrevene i 2001. I perioden fra 1974 til dags dato er det registrert minimum 562 infeksjonstilfeller med miltbrann i Irak, USA og Japan alene. Av disse er null tilfeller forårsaket av Iraks biologiske våpenprogram, null tilfeller forårsaket av Aum Shinrikyo og 22 tilfeller forårsaket av Ivins. Av nevnte 22 miltbrannpasienter, omkom fem pasienter av inhalasjonsmiltbrann. Dette tilsvarer en letalitet på ca 22%. Blant de 11 pasientene som ble smittet med inhalasjonsmiltbrann var letaliteten 45%. Til sammenlikning angir Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en letalitet på 85-90% ubehandlet, og 45% ved aggressiv behandling ved inhalasjonsmiltbrann (87). Ivins klarte ikke utvikle miltbrannsporere som resulterte i en høyere letalitet enn det man finner ved andre utbrudd. Dette til tross for at Ivins i et avhør utført av FBI ble framholdt som én av muligens 13 personer som kunne utviklet et våpen av en så høy kvalitet som miltbrannbrevene utgjorde (26).

Verken irakiske forskere eller Aum Shinrikyo klarte å benytte botulinum som et biologisk våpen. Forsøkene resulterte derfor heller ikke i sykdomstilfeller. Til sammenligning var det 60 tilfeller av botulisme i Japan i perioden 1991-2016.

De fem største registrerte utbruddene av miltbrann resulterte i totalt 13 295 kasuistikker og 302 dødsfall. De fire største registrerte utbruddene av botulisme resulterte i totalt 452 kasuistikker og 37 dødsfall. Samtlige 37 dødsfall er assosiert med konsumering av fisk. Dette tallet er betydelig høyere enn tallene forårsaket av biologiske våpen. Til videre sammenlikning er det estimert at 25 673 personer ble drept som følge av terrorangrep i 2016 alene (88).

6.3 Svakheter og styrker ved oppgaven

Oppgaven baserer seg på et tema som innebefatter en stor grad av hemmelighetshold. Dette gjør det vanskeligere å finne informasjon omkring våpenprogrammene, og derfor vanskelig å finne detaljene omkring hvorfor og hvordan disse feilet. Det er derfor forsøkt å trekke større linjer. Det ble forsøkt å søke bredt for å inkludere flest mulig relevante artikler. Det ble initialt forsøkt en annen søkestrategi, men dette inkluderte et antall kilder som var for høyt til å bearbeide i forbindelse med dette arbeidet. Til tross for dette er resultatene basert på få kilder, hvorav enkelte segment er basert på svært få kilder. Flere av disse kildene er basert på samme hovedkilde. Flere kilder er hentet fra andre kildelister da de ikke finnes i databasene hvor søkene er gjennomført. Det er derfor sannsynlig at det eksisterer relevante kilder som ikke har blitt identifisert og dermed ikke inkludert i oppgaven. Videre er flere av kildene vanskelig å etterprøve, da de er basert på intervjuer og ikke-publiserte funn. Tallmateriale hentet fra GIDEON opplyses som absolutte tall. Det er ikke vedlagt ytterligere informasjon om samtlige kasuistikker, herunder subtype av sykdom. Det foreligger en generisk kildeliste og beskrivelse av GIDEONs metodikk, men det foreligger ikke presis informasjon om spesifikke kilder benyttet for å generere det enkelte tallmaterialet. Dette gjør det vanskelig å etterprøve disse tallene. Kasuistikker som følge av biologiske våpen er inkludert og man må være oppmerksom på dette når man leser talldataene. Det er vanskelig å utføre kunnskapsevaluering i henhold til kjente skjemaer da kildene ikke har et studiedesign. Styrker og svakheter ved flere av kildene kommer derfor ikke fram i oppgaven. I tillegg til dette ble temaer inkludert under arbeidet med oppgaven, noe som medførte at kilder fra bakgrunn ble relevant også senere i oppgaven. Dette medfører at oppgaven har et lavt dokumentert evidensnivå.

Som en følge av manglende tilgang til omfattende tekniske data på biologiske våpen, er oppgaven forsøkt basert på de større linjene. Dette gjør det lettere å nå ut potensielle

målgrupper uten større omskrivninger. I arbeidet med oppgaven var undertegnende i kontakt med flere aktører innen fagfeltet, hvor flere refererte til inkluderte kilder. Dette framholder disse kildene som relevante for oppgaven. Disse kildene oppsummerer flere års arbeid med temaet, og ansees som pålitelige.

7 Konklusjon

Denne oppgaven har ikke tilført ny kunnskap til temaet, men har forsøkt å svare på hvorvidt biologiske våpen kan fremkalle større grad av morbiditet og mortalitet enn naturlige utbrudd av samme infeksjonssykdommer.

Som illustrert ovenfor er det svært vanskelig å utvikle våpen med høy letalitet. Man kan videre tenke seg at dette er vanskeligere å utføre uoppdaget etter miltbrannbrevene. Det er også stor grad av vanskelighet tilknyttet spredning av slike våpen. Dette er problemer som har vist seg å være vanskelige å løse, til tross for god økonomi og vilje. Mye av informasjonen omkring dette temaet publiseres ikke på åpne kilder, men holdes internt i fag- og etterretningsmiljøer. Diskusjonen omkring hvorvidt, og hvordan, utvikling av biologiske våpen burde overvåkes er interessant, men ikke like relevant for aktører utenfor disse miljøene.

For den dagligdage mann og kvinne er biologiske våpens største effekt fryktfaktoren. Det er stor grad av hemmelighetshold knyttet opp mot biologiske våpen, noe som vil bidra til denne effekten. Økt kunnskap om problemer tilknyttet utviklingen og bruk av denne typen våpen vil kunne bidra til å minke denne effekten, og dermed kanskje frykten som kan oppstå ved trusler om bruk.

Basert på tallmaterialet som foreligger, er det ikke funnet holdepunkter for å argumentere for at biologiske våpen har klart å framkalle høyere morbiditet og mortalitet enn naturlige utbrudd av samme infeksjonssykdommer. Dette til tross for at dette er sykdommer som kan beskrives som sjeldne i dagens samfunn.

Miltbrannbrevene viser dog at en aktør med omfattende kunnskap, erfaring og ellers optimale forutsetninger kan produsere våpen med letalitet tilsvarende naturlige utbrudd. Basert på dette kan man konkludere med at biologiske våpen ikke er mer effektive som naturlige utbrudd av infeksjonssykdommer. Det er således heller ikke grunnlag for å si at biologiske våpen burde fryktes i hverdagen. Uten frykt er ikke biologiske våpen effektivt.

8 Referanser

1. The United Nations Office at Geneva. What Are Biological and Toxin Weapons? [29.06.18]. Available from: [https://www.unog.ch/80256EE600585943/\(httpPages\)/29B727532FECBE96C12571860035A6DB?OpenDocument](https://www.unog.ch/80256EE600585943/(httpPages)/29B727532FECBE96C12571860035A6DB?OpenDocument).
2. The Federal Select Agent Program. Select Agents and Toxins List 2017 [20.03.17]. Available from: <https://www.selectagents.gov/SelectAgentsandToxinsList.html>.
3. FN-Sambandet. Konvensjonen om forbud mot biologiske våpen [15.03.17]. Available from: <http://www.fn.no/FN-informasjon/Avtaler/Nedrustning/Konvensjonen-om-forbud-mot-biologiske-vaapen>.
4. International Law and Policy Institute. Biological weapons under international law. ILPI [14.08.18]. Available from: <http://nwp.ilpi.org/?p=5739>.
5. Zilinskas RA, Leitenberg M, Kuhn JH. The Soviet Biological Weapons Program. Cumberland, UNITED STATES: Harvard University Press; 2012.
6. Meselson M. The Biological Weapons Convention and the Sverdlovsk Anthrax Outbreak of 1979. The Journal of the Federation of American Scientists. 1988;41(7):1-6.
7. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. Science (New York, NY). 1994;266(5188):1202-8.
8. VG. Biologiske våpen [15.03.17]. Available from: <http://www.vg.no/sok/?q=biologiske%2Bvåpen>.
9. Gjerding ML, Utheim E, Bringedal T. Forbereder seg på bio-terror i Norge. VG. 12.11.12.
10. Hopperstad MS, Nygaard F, Andersen G, Viksås M, Brenna JG. Derfor brukte ikke Breivik gift i kulene. VG. 14.02.12.
11. Charlton C. Scientists race to develop vaccine for the PLAGUE amid fears terrorists could use the Medieval disease to kill millions. The Sun. 2017 13.01.17.
12. Maurer SM. WMD Terrorism. Cambridge, UNITED STATES: MIT Press; 2009.
13. Tucker JB. Could Terrorists Exploit Synthetic Biology? The New Atlantis. 2011(31):69-81.
14. Matsumoto G. Anthrax Powder: State of the Art? Science (New York, NY). 2003;302(5650):1492-7.
15. Edwards DA. Delivery of Biological Agents by Aerosols. AIChE Journal. 2002;48(1):2-6.
16. Pitschmann V, Hon Z. Military Importance of Natural Toxins and Their Analogs. Molecules (Basel, Switzerland). 2016;21(5).
17. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA. 2001;285(8):1059-70.
18. Implementation Support Unit. New scientific and technological developments relevant to the Convention.
19. Jansen HJ, Breeveld FJ, Stijnis C, Grobusch MP. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(6):488-96.
20. Froude JW, Stiles B, Pelat T, Thullier P. Antibodies for biodefense. mAbs. 2011;3(6):517-27.
21. Ackerman GA, Pereira R. Jihadists and WMD: a re-evaluation of the future threat. CBRNe World. 2014:27-35.

22. Asal VH, Ackerman GA, Rethemeyer RK. Connections Can Be Toxic: Terrorist Organizational Factors and the Pursuit of CBRN Weapons. *Studies in Conflict & Terrorism*. 2012;35(3):229-54.
23. DiGiovanni CJ. Domestic terrorism with chemical or biological agents: psychiatric aspects. *American Journal of Psychiatry*. 1999;156(10):1500-5.
24. Covello VT, Peters RG, Wojtecki JG, Hyde RC. Risk communication, the West Nile virus epidemic, and bioterrorism: responding to the communication challenges posed by the intentional or unintentional release of a pathogen in an urban setting. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2001;78(2):382-91.
25. Collins DL, de Carvalho AB. Chronic Stress from the Goiania 137Cs Radiation Accident. *Behavioral Medicine*. 1993;18(4):149-57.
26. Amerithrax Investigative Summary. The United States Department of Justice; 2010.
27. Radosavljevic V, Radunovic D, Belojevic G. Epidemics of panic during a bioterrorist attack – A mathematical model. *Medical Hypotheses*. 2009;73(3):342-6.
28. Wiik-Hansen BS. Posten-ansatt ble evakuert etter funn av hvitt pulver: – Folk var redde. VG. 2016 03.06.16.
29. Postterminal evakuert i Stokke NRK Nyheter [20.04.17]. Available from: <https://www.nrk.no/nyheter/postterminal-evakuert-i-stokke-1.12980497>.
30. Boddie C, Watson M, Ackerman G, Gronvall GK. Assessing the bioweapons threat. *Science (New York, NY)*. 2015;349(6250):792-3.
31. Adler M, Franz DR. Toxicity of Botulinum Neurotoxin by Inhalation: Implications in Bioterrorism. *Aerobiology: The Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins. Issues in Toxicology*. 2016. p. 167-85.
32. Botulisme (Botulism) Håndbok i NBC-medisin, 2011/2012: Nasjonalt kompetansesenter for NBC-medisin; [20.04.17]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/håndbok-i-nbc-medisin/biologiske-hendelser/aktuelle-agens-symp-beh/botulisme>.
33. Wheelis M, Dando M, Roïzsa L. *Deadly Cultures*. Cambridge, UNITED STATES: Harvard University Press; 2006.
34. Tedeschi R, De Paoli P. Collection and preservation of frozen microorganisms. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2011;675:313-26.
35. Bigalke H, Rummel A. Medical aspects of toxin weapons. *Toxicology*. 2005;214(3):210-20.
36. Mock M, Fouet A. Anthrax. *Annual review of microbiology*. 2001;55:647-71.
37. CDC. Anthrax Sterne strain (34F2) of *Bacillus anthracis* 2008 [29.10.17]. Available from: https://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/anthrax_sterne/.
38. Falk A, Eisenkraft A. Inhalation Anthrax - Issues in Dose-Response and Hazard Evaluation. *Aerobiology: The Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins. Issues in Toxicology*. 2016. p. 72-152.
39. Corriveau JL. Aerobiological aspects of biological warfare. *Aerobiology - The Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins. Issues in Toxicology*. 2016. p. 330-44.
40. Linclon RE, Hodges DR, Klein F, Mahlandt BG, Jones WI, Haines BW, et al. Role of the Lymphatics in the Pathogenesis of Anthrax. *The Journal of Infectious Diseases*. 1965;115(5):481-94.
41. Moayeri M, Leppla SH. The roles of anthrax toxin in pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*. 2004;7(1):19-24.

42. Ross JM. The Pathogenesis of Anthrax following the Administration of Spores by the Respiratory Route. *Journal of Pathology and Bacteriology*. 1957;73(2):485-94.
43. Widdicombe JG, Hughes R, May AJ. The Role of the Lymphatic System in the Pathogenesis of Anthrax. *British Journal of Experimental Pathology*. 1956;37(4):343-9.
44. Smittevernveilederen: Folkehelseinstituttet; [07.02.17]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/miltbrann-anthrax---veileder-for-he/>.
45. Bower WA, Hendricks K, Pillai S, Guarnizo J, Meaney-Delman D. Clinical Framework and Medical Countermeasure Use During an Anthrax Mass-Casualty Incident. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(4):1-22.
46. Grinberg LM, Abramova FA, Yampolskaya OV, Walker DH, Smith JH. Quantitative pathology of inhalational anthrax I: quantitative microscopic findings. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2001;14(5):482-95.
47. Brookmeyer R, Blades N, Hugh-Jones M, Henderson DA. The statistical analysis of truncated data: application to the Sverdlovsk anthrax outbreak. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2001;2(2):233-47.
48. Håndbok i NBC-medisin, 2011/2012: Nasjonalt kompetansesenter for NBC-medisin; [07.02.17]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/håndbok-i-nbc-medisin/biologiske-hendelser/aktuelle-agens-symp-beh/anthrax-miltbrann>.
49. Corriveau JL. Aerobiological aspects of biological warfare. *Issues in Toxicology*. 2016;2016-January(25):330-44.
50. UNMOVIC. Compendium - The Biological Weapons Programme. United Nations; 2006.
51. Zilinskas RA. Iraq's biological weapons: The past as future? *Journal of the American Medical Association*. 1997;278(5):418-24.
52. Plan for future ongoing monitoring and verification of Iraq's compliance with relevant Parts of section C of Security Council resolution 687 (1991). UN Security Council; 1991.
53. Cirincione J, Matthews JT, Perkovich G, Orton A. WMD in Iraq: Evidence and implications. Carnegie Endowment for International Peace; 2004.
54. Cameron G. Multi-track Microproliferation: Lessons from Aum Shinrikyo and Al Qaida. *Studies in Conflict & Terrorism*. 1999;22(4):277-309.
55. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 37-40.
56. Smithson A, Leslie-Anne L. *Ataxia: The Chemical and Biological Terrorism Threat and the US Response*. Washington, D.C.; 2000.
57. Chronology of Aum Shinrikyo's CBW Activities [Internet]. Monterey Institute of International Studies. [cited 07.03.18]. Available from: https://www.nonproliferation.org/wp-content/uploads/2016/06/aum_chrn.pdf.
58. Danzig R, Sageman M, Leighton T, Hough L, Yuki H, Kotani R, et al. *Aum Shinrikyo: Insights Into How Terrorists Develop Biological and Chemical Weapons*. Center for a New American Security; 2011.
59. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 83-4.
60. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 130-2.

61. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 307-9.
62. Lia B, Hegghammer T, Vogt Adresen RI, Kjøk Å, Bokhari L. ATOMMATERIALE, GASS OG MIKROBER SOM TERRORVÅPEN? En undersøkelse av terrorgruppers interesse for og bruk av ikke-konvensjonelle våpen. In: Forskningsinstitutt F, editor. 2001.
63. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 132-5.
64. Takahashi H, Keim P, Kaufmann AF, Keys C, Smith KL, Taniguchi K, et al. Bacillus anthracis Bioterrorism Incident, Kameido, Tokyo, 1993. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(1):117-20.
65. Keim P, Smith KL, Keys C, Takahashi H, Kurata T, Kaufmann A. Molecular Investigation of the Aum Shinrikyo Anthrax Release in Kameido, Japan. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001;39(12):4566-7.
66. Olson KB. Aum Shinrikyo: Once and future threat? *Emerging Infectious Diseases*. 1999;5(4):513-6.
67. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 180-2.
68. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 200.
69. Kaplan DE, Marshal A. *The Cult at the End of the World*. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996. p. 322-31.
70. Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP, Brechner R, Bresnitz EA, Butler JC, et al. Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax, United States, 2001: Epidemiologic Findings. *Emerging Infectious Disease journal*. 2002;8(10):1019.
71. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(6):933-44.
72. Committee on Review of the Scientific Approaches Used During the FBI's Investigation of the Bacillus Anthracis Mailings National Research Council. *Review of the Scientific Approaches Used During the FBI's Investigation of the 2001 Anthrax Letters*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
73. Greene CM, Reefhuis J, Tan C, Fiore AE, Goldstein S, Beach MJ, et al. Epidemiologic investigations of bioterrorism-related anthrax, New Jersey, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(10):1048-55.
74. Ho J, Duncan S. Estimating aerosol hazards from an anthrax letter. *Journal of Aerosol Science*. 2005;36(5-6):701-9.
75. Griffith KS, Mead P, Armstrong GL, Painter J, Kelley KA, Hoffmaster AR, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax in an elderly woman, Connecticut, 2001. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):681-8.
76. Edmonds J, Clark P, Williams L, Lindquist HD, Martinez K, Gardner W, et al. Multigeneration cross contamination of mail with Bacillus species spores by tumbling. *Applied and environmental microbiology*. 2010;76(14):4797-804.
77. Duncan EJ, Kournikakis B, Ho J, Hill I. Pulmonary deposition of aerosolized Bacillus atrophaeus in a Swine model due to exposure from a simulated anthrax letter incident. *Inhalation toxicology*. 2009;21(2):141-52.
78. Weis CP, Intrepido AJ, Miller AK, Cowin PG, Durno MA, Gebhardt JS, et al. Secondary aerosolization of viable Bacillus anthracis spores in a contaminated US Senate Office. *Jama*. 2002;288(22):2853-8.

79. Bilde av miltbrannbrev sendt 18.09.01: FBI; 2001 [16.04.18]. Available from: <https://archives.fbi.gov/archives/about-us/history/famous-cases/anthrax-amerithrax/the-envelopes>.
80. Bilde av miltbrannbrev sendt 09.10.01: FBI; 2001 [16.04.18]. Available from: <https://archives.fbi.gov/archives/about-us/history/famous-cases/anthrax-amerithrax/the-envelopes>.
81. Committee on Review of the Scientific Approaches Used During the FBI's , Investigation of the Bacillus Anthracis Mailings National Research Council. Review of the Scientific Approaches Used During the FBI's Investigation of the 2001 Anthrax Letters. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
82. Hoffmaster AR, Fitzgerald CC, Ribot E, Mayer LW, Popovic T. Molecular Subtyping of Bacillus anthracis and the 2001 Bioterrorism-Associated Anthrax Outbreak, United States. Emerging Infectious Disease journal. 2002;8(10):1111.
83. Linguistic/Behaviorial Analysis of the Anthrax Letters: Federal Bureau of Investigation; 2001 [16.04.18]. Available from: <https://archives.fbi.gov/archives/about-us/history/famous-cases/anthrax-amerithrax/linguistic-behaviorial-analysis-of-the-anthrax-letters>.
84. Anthrax. GIDEON online [24.07.18]. Available from: www.gideononline.com.
85. Botulism. GIDEON online [24.07.18]. Available from: www.gideononline.com.
86. Iversen BG. Miltbrann som biologisk våpen. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2001;121(29):3364.
87. Inhalation Anthrax. Centers for Disease Control and Prevention [26.07.18]. Available from: <https://www.cdc.gov/anthrax/basics/types/inhalation.html>.
88. Global Terrorism Index 2017 - Measuring and understanding the impact of terrorism. Institute for Economics & Peace; 2017.

9 Vedlegg

9.2 Kunnskapsevaluering

Referanse: Boddie C, Watson M, Ackerman G, Gronvall GK. Assessing the bioweapons threat. Science (New York, NY). 2015;349(6250):792-3.			Design: Kvalitativt studie																																					
			Dokumentasjonsnivå	IV																																				
			Anbefaling:	Ikke relevant																																				
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																					
Identifisere eksperters oppfatning av trusselen fra biologiske våpen	Deltakere og rekruttering 63 eksperter med enten ansvar for å utforme politikk innen biovitenskap og nasjonal sikkerhet, eller som hadde ekspertise og ble anbefalt av andre deltakere etter snøballmetoden, ble forespurt om å delta i studien. Av disse fullførte 59 deltakere studien.	Sannsynligheten for et storskala angrep med biologiske våpen innen de neste 10 år ble estimert til 57,5% (95% KI 49,4%-65,7%). Detalkere med biologisk forskningserfaring estimerte generelt sannsynligheten som lavere (P=0,0035). Deltakere over 50 år estimerte sannsynligheten som høyere (gjennomsnitt 64,6%) enn deltakere under 50 år (gjennomsnitt 46,0%) (P=0,035). Sannsynligheten for at angrepet ble gjennomført av en statlig aktør ble oppfattet som signifikant lavere enn av en kriminell gruppering (P<0,001). Sannsynligheten for at angrepet ble gjennomført av religiøse ekstremister ble vurdert som høyest, og signifikant høyere enn av en statlig aktør (P<0,001). Sannsynligheten for at angrepet ble gjennomført av religiøse ekstremister ble ikke vurdert som signifikant høyere enn at det ble gjennomført av høyreekstremistiske grupperinger eller individuelle aktører med psykiske lidelser. Deltakere som uttrykte bekymring for at angrepet skulle bli utført av terrorister trakk fram faktorer de anså gjorde det lettere å utvikle biologiske våpen. Deltakere som uttrykte bekymring for at angrepet skulle bli utført av statlige aktører trakk fram faktorer de anså gjorde det vanskeligere å utvikle biologiske våpen. Deltakerne vurderte bruk av toksiner som det mest sannsynlige biologiske våpenet, etterfulgt av sporedannende bakterier, ikke-sporedannende bakterier og virus. Deltakerne hadde ikke tiltro til at etterretningsmiljøer klarte å anskaffe tilstrekkelig informasjon i forkant av et eventuelt angrep.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Er formålet med studiet klart formulert? Ja 2. Er kvalitativ metode hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja 3. Er studiedesignet hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja 4. Er utvalget hensiktsmessig for å besvare problemstillingen? Uklart. Det er ikke beskrevet hvor stor andel av deltakerne som hadde relevant erfaring og kunnskap, eller karakteristika ved deltakerne. 5. Ble dataene samlet inn på en slik måte av problemstillingen ble besvart? Ja. 6. Går det klart fram hvordan analysen ble gjennomført? Er fortolkningen av data forståelig, tydelig og rimelig? Ja. 7. Ble det redegjort for bakgrunnsforhold som kan ha påvirket fortolkningen av data? Nei. Det redegjøres ikke for forfatterens ståsted og bakgrunn. 8. Er det gjort forsøk på å underbygge funnene? Nei. Det er ikke benyttet andre kilder for å vurdere eller underbygge funnene. 9. Er etiske forhold vurdert? Uklart. Framkommer ikke av artikkelen. 10. Kommer det klart fram hva som er hovedfunnene i undersøkelsen? Ja. 11. Hvor nyttige er funnene fra denne studien? Funnene bidrar til å forstå eksperters oppfatning av trusselnivå, og kan derfor bidra til svært relevant informasjon og være utgangspunkt for videre forskning. <p>Styrker Studien gir informasjon om eksperters oppfatning som kan være vanskelig å tilegne seg på annen måte, og på den måten gir utgangspunkt for videre forskning.</p> <p>Svakheter Mangelfull informasjon om deltakernes bakgrunn. Mangelfull informasjon om rekruttering av deltakere. Ikke angitt når studiet ble gjennomført.</p> <p>Intern validitet Middels kvalitet. Enkelte kriterier er ikke oppfylt eller mangelfullt beskrevet.</p>																																					
Konklusjon	Metode For å oppnå en samlet ekspertoppfatning uten affeksjon av gruppetenking, ble Delphi-metoden benyttet. Deltakerne svarte anonymt på spørsmål, før de så andres svar. De fikk da muligheten til å endre sitt svar. Deltakerne skulle så komme med argumentere for sine svar. Prosessen ble gjentatt til gjennomsnittssvaret ikke varierte mer enn én standarddeviasjon.	<table border="1"> <caption>Number of responses by likelihood of a large-scale biological attack (%)</caption> <thead> <tr> <th>Likelihood (%)</th> <th>Number of responses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>5</td><td>5</td></tr> <tr><td>10</td><td>2</td></tr> <tr><td>20</td><td>4</td></tr> <tr><td>25</td><td>4</td></tr> <tr><td>30</td><td>1</td></tr> <tr><td>40</td><td>1</td></tr> <tr><td>45</td><td>1</td></tr> <tr><td>50</td><td>7</td></tr> <tr><td>60</td><td>2</td></tr> <tr><td>65</td><td>1</td></tr> <tr><td>70</td><td>1</td></tr> <tr><td>75</td><td>8</td></tr> <tr><td>80</td><td>8</td></tr> <tr><td>85</td><td>1</td></tr> <tr><td>90</td><td>7</td></tr> <tr><td>95</td><td>1</td></tr> <tr><td>100</td><td>3</td></tr> </tbody> </table>	Likelihood (%)	Number of responses	5	5	10	2	20	4	25	4	30	1	40	1	45	1	50	7	60	2	65	1	70	1	75	8	80	8	85	1	90	7	95	1	100	3		
Likelihood (%)	Number of responses																																							
5	5																																							
10	2																																							
20	4																																							
25	4																																							
30	1																																							
40	1																																							
45	1																																							
50	7																																							
60	2																																							
65	1																																							
70	1																																							
75	8																																							
80	8																																							
85	1																																							
90	7																																							
95	1																																							
100	3																																							
Land	USA																																							
År data innsamling	Ukjent																																							
Statistiske metoder	Statistiske metoder Resultatene ble analysert med STATA og Wilcoxon-Mann-Whitney ikke-parametriske tester. Signifikans satt til p≤0,05.																																							

Referanse: Danzig R, Sageman M, Leighton T, Hough L, Yuki H, Kotani R, et al. Aum Shinrikyo: Insights Into How Terrorists Develop Biological and Chemical Weapons. Center for a New American Security; 2011.			Design: Kasstudie
			Dokumentasjonsnivå
			III
			Grade:
			Ikke relevant
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Kasusstudie av Aum Shinrikyo mtp. muligheter, veier og vanskeligheter møtt av grupperinger mht. utvikling og bruk av biologiske og kjemiske våpen.	Metode Ikke-strukturerte intervjuer av kultmedlemmer, samt skriftlig korrespondanse fra kultmedlemmer, fengslet ved Tokyo Detention Center. Datagrunnlag 20 intervjuer av totalt 5 intervjuobjekter 24 tilfeller av skriftlig korrespondanse fra tre kilder	Detaljer om Aum Shinrikyos bakgrunn. Detaljer omkring kultens utvikling og produksjon av biologiske og kjemiske våpen. Detaljer omkring forsøk på angrep ved bruk av kjemiske og biologiske våpen. Tidslinjer.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Er formålet med studiet klart formulert? Ja. 2. Er kvalitativ metode hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja. 3. Er studiedesignet hensiktsmessig for å få svar på problemstillingen? Ja. 4. Er utvalget hensiktsmessig for å besvare problemstillingen? Uklart. Det framgår ikke tydelig hvorfor enkelte av intervjuobjektene er utvalgt. Det framgår heller ikke tydelig hvilke intervjuobjekter som ikke lot seg intervju. 5. Ble dataene samlet inn på en slik måte av problemstillingen ble besvart? Ja. 6. Går det klart fram hvordan analysen ble gjennomført? Er fortolkningen av data forståelig, tydelig og rimelig? Ja. 7. Ble det redegjort for bakgrunnsforhold som kan ha påvirket fortolkningen av data? Ja. 8. Er det gjort forsøk på å underbygge funnene? Ja. 9. Er etiske forhold vurdert? Uklart. 10. Kommer det klart fram hva som er hovedfunnene i undersøkelsen? Ja. Styrker Transparens mtp. tidspunkt, intervjuobjekter og intervjuer, samt tidspunkt, avsender og tema for korrespondanse. Identifikasjon av motsigelser. Tydelighet på skille mellom hypoteser og konklusjoner.
Konklusjon			Svakheter Bygger primært på beretninger fra kultmedlemmer som bevisst eller ubevisst kan ha skjult, endret, overdrevet eller underdrevet detaljer og historier. Kort tid til utføring av intervjuer. Periodevise språkproblemer. Flere kilder ønsket ikke, eller lot seg ikke, intervju.
1) Det kjemiske våpenprogram var mer vellykket enn det biologiske. 2) Effektiv spredning av biologiske våpen kan være vanskelig. 3) Ulykker stoppet ikke Aum Shinrikyos jakt på kjemiske og biologiske våpen. 4) Toppledelsens valg om å ty til voldelige metoder møtte ingen tydelig motstand. 5) Politiets arbeid var en forstyrrende faktor 6) Hovedarbeidet med våpenprogrammene ble utført av toppledelsen. 7) En hierarkisk ledelsesstruktur la til rette for arbeidet med våpenprogrammene. 8) Vurdering av våpenprogram, selv retrospektive, er vanskelige 9) Kulten viste stor grad av utholdenhet til tross for feil. 10) Signifikante feil oppstod i forkant eller forbindelse med deres suksess			Intern validitet Høy kvalitet. Nesten alle kriterier møtt.
Land			
Japan/USA			
År data innsamling			

Referanse: Kaplan DE, Marshal A. The Cult at the End of the World. Oslo: Hjemmets Bokforlag A/S; 1996			Design: Intet studie.
			Dokumentasjonsnivå
			IV
			Grade:
			Ikke relevant
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Beskrivelse av Aum Shinrikyo	Oppgir å være basert på intervjuer, rettsdokumenter, politirapporter, sektmedlemmers utsagn, mediedekning, statsadvokatens tiltalebeslutninger, tilståelser, høringer i den amerikanske kongressen, informasjon fra forsvarskomiteen i Representantenes hus, publisert informasjon fra Aum Shinrikyo (bøker, videoer, gudstjenester, tidsskrifter, flygeblader, pressekonferanser, pressemeldinger, selskaps- og eiendomsapirer).	Informasjon om Aum Shinrikyos bakgrunn, oppbygning, kjemiske og biologiske våpenprogram, angrep, følger av angrep.	Boken er utarbeidet som en historie om sekten og er konstruert for å selge til et vidt publikum. Det er derfor ikke mulig å vurdere kilden iht. normale sjekklister. Til tross for et stort kildemateriale, er bokens utforming og svakheter av en slik karakter at den har en svært lav kildekvalitet. Som en følge av dette er informasjonen fra boken etterstøttet av andre kilder. Styrker Stort kildemateriale Svakheter Forfatterne er journalister uten faglig bakgrunn, medfører upresis og lite nyansert informasjon. Reprodusert samtaler og scener basert på innhentet informasjon. Vanskelig/ikke mulig å ettergå referansene. Lav grad av transparens. Vanskelig å si hvilke kilder som er benyttet til enhver tid. Skrevet for å selge – ikke faglig objektiv.
Konklusjon			
Ingen			
Land			
Japan			
År data innsamling			
Ukjent			

Referanse: Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, Omenaca C, Topiel MS, Galbraith M, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2001;7(6):933-44.		Design: Pasientserier																																																																			
		Dokumentasjonsnivå	III																																																																		
		Grade:	Ikke relevant																																																																		
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer																																																																		
Beskrive klinisk presentasjon av de ti første pasientene under miltbrannutbruddet i USA 2001.	<p>Kasusgruppen 10 første pasienter eksponert for B. anthracis under miltbrannutbruddet i USA 2001.</p> <p>Metode Ved bekreftelse av miltbranninfeksjon ble det innhentet pasientdata gjennom pasient- og pårørendeintervjuer, fysisk pasientundersøkelse, diskusjon med klinikere, gjennomgang av journaler, og analyser av kliniske prøver og patologiprøver.</p> <p>Inklusjonskriterier Ti første kasuistikker med biologisk terror-relatert miltbranninfeksjon bekreftet ved PCR og påvisning av antistoff.</p> <p>Datagrunnlaget 10 pasienter</p> <p>Statistiske metoder Ikke angitt</p>	<p>Median alder var 56 år (43-73 år). 70% var menn. 9 av 10 kaspasienter hadde, enten bekreftet eller antatt, behandlet brev med miltbrannsporer. Median inkubasjonstid ved kjent eksponert (n=6) var 4 dager (4-6 dager). Kaspasientene oppsøkte hjelp etter median 3,5 dager (1-7 dager). 8 av 10 kaspasienter var i startfasen av sykdom når de oppsøkte hjelp. Av disse mottok 6 pasienter antibiotika rettet mot miltbrann samme dag. Samtlige 6 overlevde. 4 av 10 pasienter utviste fulminante tegn på sykdom når de mottok antibiotika mot miltbrann. Samtlige av disse omkom.</p> <p>Table 2. Symptoms for 10 patients with bioterrorism-related inhalational anthrax, October-November 2001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptoms</th> <th>n=10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Fever, chills</td><td>10</td></tr> <tr><td>Fatigue, malaise, lethargy</td><td>10</td></tr> <tr><td>Cough (minimally or nonproductive)</td><td>9</td></tr> <tr><td>Nausea or vomiting</td><td>9</td></tr> <tr><td>Dyspnea</td><td>8</td></tr> <tr><td>Sweats, often drenching</td><td>7</td></tr> <tr><td>Chest discomfort or pleuritic pain</td><td>7</td></tr> <tr><td>Myalgias</td><td>6</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>5</td></tr> <tr><td>Confusion</td><td>4</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>3</td></tr> <tr><td>Sore throat</td><td>2</td></tr> <tr><td>Rhinorrhea</td><td>1</td></tr> </tbody> </table> <p>Table 3. Initial clinical findings in 10 patients with bioterrorism-related inhalational anthrax, October - November 2001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Physical findings</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Fever (>37.8°C)</td><td>7/10</td></tr> <tr><td>Tachycardia (heart rate >100/min)</td><td>8/10</td></tr> <tr><td>Hypotension (systolic blood pressure <110 mm Hg)</td><td>1/10</td></tr> </tbody> </table> <p>Laboratory results</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>White blood cell count (median, range)</td><td>9.8 x 10³/mm³</td></tr> <tr><td>Differential - neutrophilia (>70%)</td><td>7/10</td></tr> <tr><td>Neutrophil band forms (>5%)</td><td>4/5</td></tr> <tr><td>Elevated transaminases* (SGOT or SGPT > 40)</td><td>9/10</td></tr> <tr><td>Hypoxemia (Alveolar-arterial oxygen gradient >30mm Hg on room air O₂ saturation <94%)</td><td>6/10</td></tr> <tr><td>Metabolic acidosis</td><td>2/10</td></tr> <tr><td>Elevated creatinine (>1.5 mg/dL)</td><td>1/10</td></tr> </tbody> </table> <p>Chest X-ray findings</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>Any abnormality</td><td>10/10</td></tr> <tr><td>Mediastinal widening</td><td>7/10</td></tr> <tr><td>Infiltrates/consolidation</td><td>7/10</td></tr> <tr><td>Pleural effusion</td><td>8/10</td></tr> </tbody> </table> <p>Chest computed tomography findings</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>Any abnormality</td><td>8/8</td></tr> <tr><td>Mediastinal lymphadenopathy, widening</td><td>7/8</td></tr> <tr><td>Pleural effusion</td><td>8/8</td></tr> <tr><td>Infiltrates, consolidation</td><td>6/8</td></tr> </tbody> </table> <p>*SGOT = serum glutamic oxalacetic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase</p>	Symptoms	n=10	Fever, chills	10	Fatigue, malaise, lethargy	10	Cough (minimally or nonproductive)	9	Nausea or vomiting	9	Dyspnea	8	Sweats, often drenching	7	Chest discomfort or pleuritic pain	7	Myalgias	6	Headache	5	Confusion	4	Abdominal pain	3	Sore throat	2	Rhinorrhea	1	Physical findings		Fever (>37.8°C)	7/10	Tachycardia (heart rate >100/min)	8/10	Hypotension (systolic blood pressure <110 mm Hg)	1/10	White blood cell count (median, range)	9.8 x 10 ³ /mm ³	Differential - neutrophilia (>70%)	7/10	Neutrophil band forms (>5%)	4/5	Elevated transaminases* (SGOT or SGPT > 40)	9/10	Hypoxemia (Alveolar-arterial oxygen gradient >30mm Hg on room air O ₂ saturation <94%)	6/10	Metabolic acidosis	2/10	Elevated creatinine (>1.5 mg/dL)	1/10	Any abnormality	10/10	Mediastinal widening	7/10	Infiltrates/consolidation	7/10	Pleural effusion	8/10	Any abnormality	8/8	Mediastinal lymphadenopathy, widening	7/8	Pleural effusion	8/8	Infiltrates, consolidation	6/8	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei. Ti første kaspasienter ble utvalgt.</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Nei.</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja.</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Ukjent.</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei, som følge av omstendigheter var dette ikke relevant.</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja.</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja.</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer fordelt beskrevet? Ja.</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Ukjent.</p> <p>Styrke Detaljert informasjon om hver kaspasient mtp. epidemiologiske data, symptomer, labprøver og pasientforløp.</p> <p>Svakhet Få pasienter.</p> <p>Intern validitet Middels kvalitet. Enkelte kriterier er ikke oppfylt eller manglende beskrevet.</p>
Symptoms	n=10																																																																				
Fever, chills	10																																																																				
Fatigue, malaise, lethargy	10																																																																				
Cough (minimally or nonproductive)	9																																																																				
Nausea or vomiting	9																																																																				
Dyspnea	8																																																																				
Sweats, often drenching	7																																																																				
Chest discomfort or pleuritic pain	7																																																																				
Myalgias	6																																																																				
Headache	5																																																																				
Confusion	4																																																																				
Abdominal pain	3																																																																				
Sore throat	2																																																																				
Rhinorrhea	1																																																																				
Physical findings																																																																					
Fever (>37.8°C)	7/10																																																																				
Tachycardia (heart rate >100/min)	8/10																																																																				
Hypotension (systolic blood pressure <110 mm Hg)	1/10																																																																				
White blood cell count (median, range)	9.8 x 10 ³ /mm ³																																																																				
Differential - neutrophilia (>70%)	7/10																																																																				
Neutrophil band forms (>5%)	4/5																																																																				
Elevated transaminases* (SGOT or SGPT > 40)	9/10																																																																				
Hypoxemia (Alveolar-arterial oxygen gradient >30mm Hg on room air O ₂ saturation <94%)	6/10																																																																				
Metabolic acidosis	2/10																																																																				
Elevated creatinine (>1.5 mg/dL)	1/10																																																																				
Any abnormality	10/10																																																																				
Mediastinal widening	7/10																																																																				
Infiltrates/consolidation	7/10																																																																				
Pleural effusion	8/10																																																																				
Any abnormality	8/8																																																																				
Mediastinal lymphadenopathy, widening	7/8																																																																				
Pleural effusion	8/8																																																																				
Infiltrates, consolidation	6/8																																																																				
Konklusjon																																																																					
Funn ved kaspasientene samsvarer med tidligere observasjoner av miltbrann. Økt overlevelse hos kaspasientene sammenlignet med tidligere kasuistikker tyder på et mer effektivt antibiotikaregime. Deteksjonsmetoder som PCR, immunhistokjemi og sensitive serologiske tester var viktige i den definitive diagnostikken av miltbrann.																																																																					
Land																																																																					
USA																																																																					
År data innsamling																																																																					
2001																																																																					

Referanse: Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP, Brechner R, Bresnitz EA, Butler JC, et al. Investigation of Bioterrorism-Related Anthrax, United States, 2001: Epidemiologic Findings. Emerging Infectious Disease journal. 2002;8(10):1019.			Design: Pasientserier
			Dokumentasjonsnivå
			Anbefaling:
			III
			Ikke relevant
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Oppsummere epidemiologiske funn og laboratoriefunn ved miltbrannbrevene i USA høsten 2001.	<p>Kasusgruppen Pasienter eksponert for B. anthracis under miltbrannutbruddet i USA 2001.</p> <p>Metode Standardiserte intervjuer av kaspasienter. Miljøundersøkelser. Data fra symptomovervåkning ved sykehus og behandlingssklinikker.</p>	<p>I perioden 2. oktober til 20. november 2001 ble 22 kasus identifisert. Det ble identifisert to kaskusklynger, separert i tid med 13 dager. 11 kasus ble bekreftet som inhalasjonsmiltbrann. 11 kasus ble klassifisert som kutan miltbrann, hvorav 7 var bekreftet og 4 mistenkt.</p> <p>Pasienten bodde i 7 stater langs østkysten av USA. Median alder var 46 år (7 mnd – 94 år). Pasientene med inhalasjonsmiltbrann var eldre enn pasientene med kutan miltbrann (56 år vs 35 år, p <0,01). Fem (23%) av kaspasientene omkom som følge av infeksjonen – samtlige var smittet med inhalasjonsmiltbrann. Letalitetsraten for inhalasjonsmiltbrann blant kaspasientene var 45%.</p> <p>Gjennomsnittlig inkubasjonstid hos pasienter hvor man kunne identifisere smittedato var 4,5 dager (4-6 dager). Tolv av kaspasientene (55%) jobbet med posthåndtering. Seks av kaspasientene (27%) arbeidet i mediekanaler som mottok brev med miltbrannsporere.</p> <p>Kaspasientene som arbeidet med posthåndtering var eldre enn medieansatte (p<0,01), og var ikke-signifikant assosiert med inhalasjonsmiltbrann (OR 10, 95% KI 0,65<OR<530,48, p=0,13). 20 av 22 kaspasienter (91%) behandlet mulig kontaminert post eller var eksponert for arbeidsplasser hvor kontaminert post ble prosessert eller mottatt.</p> <p>17 kliniske prøver og 106 miljøprøver ble sammenlignet med molekylær subtyping. Det var ikke mulig å skille disse prøvene fra hverandre, og de utviste samme resistensmønster.</p> <p>11 kaspasienter er assosiert med brev sendt 18. september. 8 kaspasienter er assosiert med brev sendt 9. oktober. Intet sikkert eksponeringstidspunkt kunne påvises hos tre pasienter. Kaspasienter eksponert for 18. oktober-brevene var mer utsatt for inhalasjonsmiltbrann (OR 31,5; 95% KI 1,76-1 570%, p<0,01).</p>	<p>Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei, samtlige pasienter inkludert.</p> <p>Var det sikret at utvalget ikke var selektert? Nei</p> <p>Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert? Ja</p> <p>Er svarprosenten høy nok? Uklart</p> <p>Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom? Nei</p> <p>Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktene? Ja</p> <p>Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere/validere endepunktene? Ja</p> <p>Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktors fordeling beskrevet? Ikke relevant</p> <p>Var registreringen av data prospektiv? Ukjent.</p> <p>Styrke Detaljert epidemiologisk informasjon om en sjelden hendelse.</p> <p>Svakhet Ikke-uniforme datainnhentingsinstrumenter som følge av et bredt spekter av aktører. Informasjonsinnhenting på tvers av lokalisasjoner var begrenset til et gitt sett av demografiske, eksponeringsrelaterte og risikofaktorrelaterte datasett. Utbredt bruk av posteksponeringsprofylakse. Manglende klinisk informasjon om kaspasientene.</p> <p>Intern validitet Middels kvalitet. Enkelte kriterier er ikke oppfylt eller manglende beskrevet.</p>
Konklusjon			
Klinisk og epidemiologisk presentasjon av biologiske terrorangrep avhenger av målpopulasjonen, karakteristika ved agens og disseminasjonsmetode.	<p>Inklusjonskriterier Bekreftet smitte ved: 1) isolasjon av B. anthracis fra klinisk prøve <i>eller</i> 2) andre støttende laboratorieundersøkelser Mistenkt smitte basert på symptomer.</p>		
Land			
USA	<p>Datagrunnlaget 22 pasienter</p>		
År data innsamling			
Ukjent	<p>Statistiske metoder EpiInfo og SAS, ikke nærmere angitt.</p>		