

---

# ◇ TOKSIKOLOGEN ◇

---

Årgang 15

Nr. 2 juni 2005

---



*Pamphlet victims initially felt "foot-sloppy," and walked with a rubber-legged gait.*



## Velkommen til årets store sommernummer av Toksikologen!

Alle er på Gressholmen og griller bortsett fra oss, toksikologredaksjonen holder stand på Blindern og bedriver redaksjonelt arbeid!

I dette nummeret blir du nærmere kjent med den nye lederen av NSFT – Ketil Hylland er under lupen i dette nummeret.

Vi har også besøkt Forsøksdyravdelingen på Norges veterinærhøgskole, og bringer godt nytt og gode råd til forskere som leser Toksikologen.

Redaksjonen vil takke avtroppende redaksjonsmedlem Siri Helland Hansen for glimrende arbeid og helhjertet innsats for bladet. Hvem skal nå holde oss i øra?! Blir det Marius som i dette nummeret har tatt for seg ingen ringere enn Miljøvernministeren?

Vi begynner i dette nummeret med nok en ny, fast spalte – ”20-kjappe” denne gangen treffer du den aldri sviktende Steinar Øvrebø.

*Vi ønsker alle en riktig god sommer – og husk – opplever du noe toksikologisk interessant i ferien, så del det gjerne med oss!*

Redaksjonen



## INNHold:

### **5. Mekanismer for kjemokinfrigjøring induisert av mineralpartikler i epiteliale lungeceller**

*Av Johan Øvrevik*

### **9. Legionella**

*Av Heidi Uppstad*

### **12. Marius stiller kritiske spørsmål**

*Av Marius Gudbrandsen*

### **14. Skal det være en tår med triorto-kresylfosfat?**

*Av Solveig Aamodt*

### **17. Quiz**

### **18. Nye funn som kan forklare hvordan enkelte luftforurensningskomponenter fører til kreft**

*Av Anita Solhaug*

### **20. Effekter av miljøgifter på torsk og skrubbe fra indre Oslofjord**

*Av Tor Fredrik Holth*

### **22. Forskere, forsøksdyr og film**

*Av Marte Rindal Jacobsen (UiO) og Siri Helland Hansen (FHI)*

### **26. Toksikolog under lupen: Ketil Hylland**

*Av Marte Rindal Jacobsen*

### **28. Nok et gjennomført kurs i BIO4530: Regulatorisk toksikologi**

*Av Solveig Aamodt*

### **30. Badevannskvalitet**

*Av Elisabeth Mona*

### **31. Blåskjellvarsel**

*Av Elisabeth Mona*

### **33. 20 kjappe med Steinar Øvrebø**

### **34. Møtekalender 2005**

### **35. Kryssord**

Deadline for artikler til neste nummer: 15. september.  
Send stoff til redaksjonen : )

## Kjære medlemmer

Det stundar mot sumar og vi er alle travelt opptatt med å rydde benker, skrivebord og ikkje minst våra tankar slik at vi kan få ein velfortent sumar med godt samvit.

Tjue studentar som deltok i årets kurs i Regulatorisk toksikologi, BIO4530, har vore oppe til eksamen. Det er tredje gangen kurset blir arrangert, og i år så var dei fleste studentane såkalla fulltidsstudentar og få var toksikologar som gjekk på kurset som lekk i etterutdanning/vidareutdanning. Dette kan tyde på at dei fleste ferdigutdanna toksikologane som meiner dei treng kurset har tatt det. Kurset vart etablert som 'intensivkurs' for å gjere det lettere for toksikologar i arbeid å følge undervisninga. Men dersom dei aller fleste studentane blir såkalla aktive studentar så vil det nok bli vurdert å arrangere emnet med 2 førelesningar pr. veke over eit semester. På den andre sida har eg eit inntrykk av at studentane både 'gamle' og 'unge' har sett pris på dei føremonane eit intensivkurs gjev.

Apropos etterutdanning. Vi er alle så heldige at det blir kravd av oss at vi fylgjer med i utviklinga i våre fag og dermed blir gjeve tid til å lese og å gå på møter i blant NSFT regi. NSFT tekk imot forslag både på tema og aktivitetar de ynskjer dykkar foreining skal konsentrere seg om.

Når de les dette så har vi enten arrangert grillfest med kåseri under grillinga, eller avlyst på grunn av dårleg ver. Eit forsøk på å samlast både fagleg og sosialt.

Tidlegare kvikksølveksponering blant tannlegesekretærer har vore oppe i media og aktualisert moglege effektar av kvikksølv i arbeidsmiljøet, men også indirekte tatt opp omgrepet 'institusjonens mening' og enkelforskarar sine meningar i faglege spørsmål.

I USA så er/var dette til ein viss grad formalisert med at vitskapelege publikasjonar frå fleire offentlege institusjonar ikkje representerte 'institusjonen sin mening'. Mykje brukt formulering i vitskapelege tidsskrift: "The contents of this paper are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the ...". EPA som framleis nyttar slike formuleringar bruker blant anna denne formuleringa: "This manuscript has been reviewed by the .....and U.S. Environmental Protection Agency (EPA), and approved for publication. Approval does not signify that the contents necessarily reflect the policies of the U.S. EPA". Slike formuleringar blir sjeldan nytta av statlege (amerikanske) forskingsinstitutt som til dømes National Cancer Institute. I vitskapelege tidsskrift har nok fokus i det siste vore retta meir mot krav om å opplyse om interessekonfliktar - 'conflict of interest'. Kan det å være tilsett i ein organisasjon som for eksempel EPA som har 'policies' føre til interessekonfliktar i vitskapelege publikasjonar? Kor langt skal ein føre omgrepet interessekonfliktar?

God sumar helsing Steinar Øvrebø

## Mekanismer for kjemokinfrigjøring induisert av mineralpartikler i epiteliale lungeceller

Av Johan Øvrevik

Inhalering av mineralstøv har gjennom flere århundrer vært kjent å forårsake skadelige helseeffekter hos arbeidere, og de eldste rapportene stammer tilbake fra det antikke Hellas. Eksponering for mineralpartikler har siden blitt koblet til en rekke helseeffekter, inkludert fibrose, kronisk bronkitt og luftstrømsbegrensninger, og lungekreft. Nyere studier fra Sverige og USA tyder også på at mineralpartikler i utelufta kan gi helseeffekter i befolkningen.

Inflammatoriske responser i lungeepitelet antas å være svært viktig for utviklingen av mineralpartikkel-indusert sykdom. Sentralt i disse prosessene er produksjon og frigjøring av kjemokiner som tiltrekker immunceller til det skadde eller irriterte vevet. Kjemokinproduksjonen reguleres via en rekke ulike stressignalveier inne i cellen. Disse omfatter sentrale intracellulære enzymgrupper som protein tyrosin kinaser (PTK'er) og mitogen-aktiverte proteinkinaser (MAPK'er), samt transkripsjonsfaktorer som nukleær faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) og aktivator protein 1 (AP-1).

Denne studien har tatt for seg ulike mineralpartiklers evne til å inducere kjemokinfrigjøring fra epiteliale

lungeceller, hvilke intracellulære mekanismer som regulerer disse responsene, og hvilke fysiske/kjemiske egenskaper som avgjør partiklenes biologiske reaktivitet. Hoveddelen av arbeidet har fokusert på effekten av kvarts, som modellpartikkel, på en human epitelial lungecellelinje, A549 (alveolær type-2 cellelinje). Mindre omfattende arbeid ble utført på primære alveolære type-2 (T2) celler fra rottelunger og primære epitelceller fra de små luftveiene hos menneske (SAEC, small airway epithelial cells), og med steinpartikler med kompleks mineralsammensetning.

Johan Øvrevik har Cand.Scient. i Biologi (Toksikologi), Univeritetet i Oslo, juni 2000 Ph.D. ved Det medisinske fakultet, Univeritetet i Oslo, mars 2005.

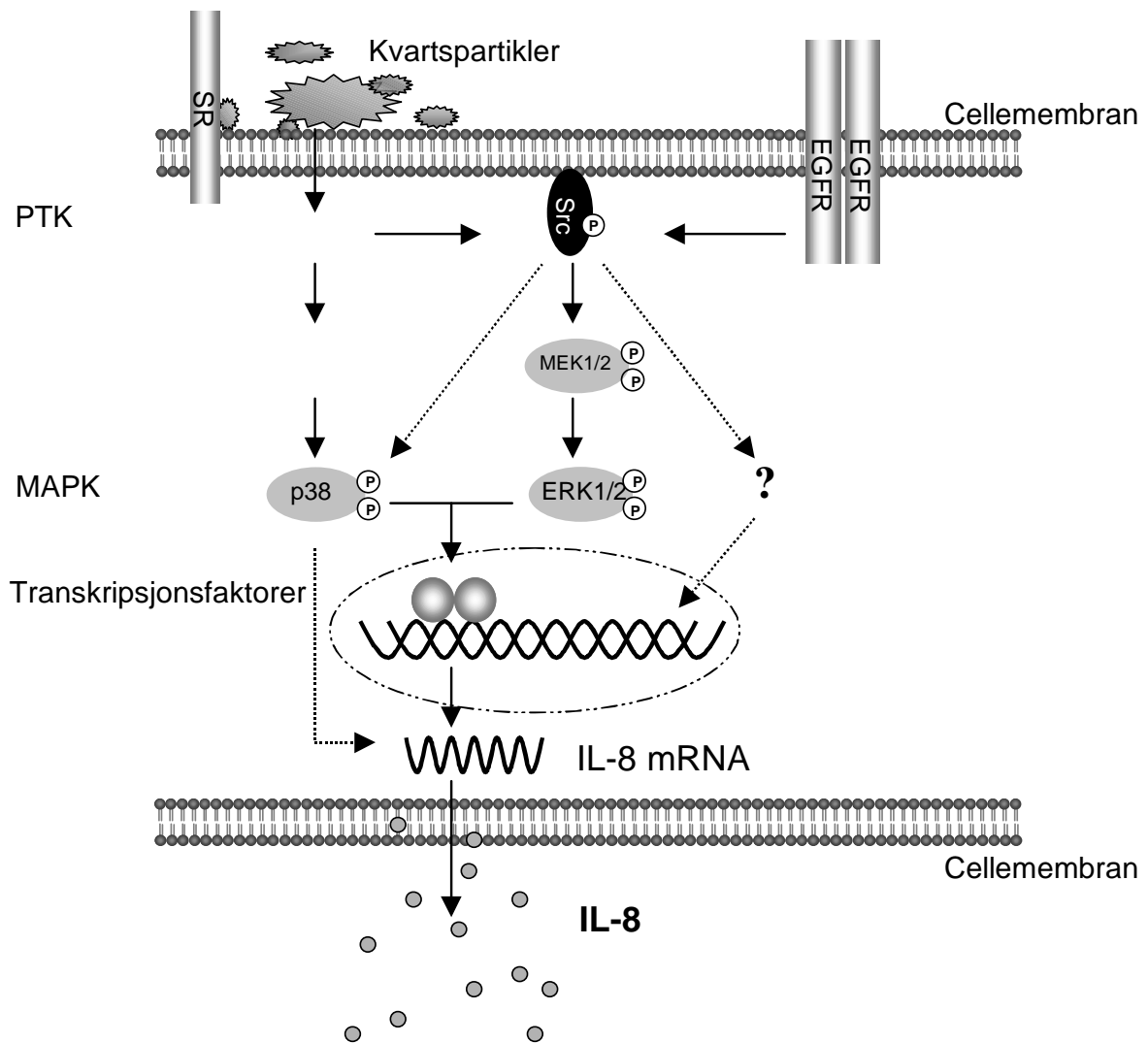


Jobber i dag som post.dok. ved Avdeling for luftforurensning og støy, Divisjon for miljømedisin, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Våre funn viser at både kvarts og mer komplekse steinpartikler kan inducere en tids- og konsentrasjonsavhengig økning i frigjøring av kjemokinene IL-8 og MIP-2, fra henholdsvis menneske og rotteceller. Studiene med kvarts viser at Src familie av PTK'er (SFK) spiller en sentral rolle i kjemokinreguleringen, sammen med MAPK'ene p38 og ERK1/2 (extracellulær signal-regulated kinase) i

både A549 og T2 celler. Både SFK'er og MAPK'er ble fosforylert (aktivert) i løpet av minutter etter kvarts-eksponering, og kinase-fosforyleringene vedvarte i flere timer etter eksponering. Kvarts-indusert ERK1/2-fosforylering ser ut til å bli mediert via aktivering av SFK, mens p38 delvis blir aktivert via SFK-uavhengige mekanismer. Fosforyleringskinetikken til p38 og

ERK1/2 ser ut til å ha to faser, en tidlig forbigående topp, og en senere vedvarende fase. Videre ser det ut til å være et vekslende forhold mellom fosforylering av henholdsvis p38 og ERK1/2, og hemming av p38 aktivitet forsterket den kvarts-induserte fosforyleringen av ERK1/2. Det er derfor grunn til å tro at aktivert p38 undertrykker aktiviteten av ERK1/2 i kvarts-eksponerte celler.



Figur 1. Foreslått model for kvarts-indusert IL-8-frigjøring. EGFR; epidermal growth factor receptor, ERK1/2; extracellular signal-regulated kinase, MAPK; mitogen activated protein kinase, PTK; protein tyrosine kinase, SR; scavenger receptor

Resultatene viser videre at kvartspartikler deponert på overflaten av A549 celler eller i nærhet av cellene, bindes av mikrovilli og trekkes sammen i små grupper på celleoverflaten. A549 cellen fagocytterer desuten en god del av partiklene, mesteparten av opptaket ser ut til å foregå mellom 1 til 3 timer etter eksponeringen. Det er derfor grunn til å tro at de tidlige fasene i kvarts-indusert protein kinase-fosforylering medieres via celleoverflaten og er uavhengig av partikkelopptak. Vi kan imidlertid ikke utelukke at partikkelopptak var involvert i de sene fasene av PTK og MAPK aktivering, eller kjemokinproduksjon. Deler av IL-8 frigjøringen ser ut til å være mediert via interaksjoner mellom scavengerreseptorer (mønstergjenkjennende reseptorer) uttrykt på overflaten av A549 cellene og kvartspartikler. Videre ser også EGF-reseptor (vekstfaktorreseptor) til å være involvert i kvarts-indusert SFK-ERK1/2 signalisering og IL-8 frigjøring. EGF-reseptor ble imidlertid ikke fosforylert ved kvarts eksponering, noe som tyder på at basal aktiviteten til EGF-reseptor påvirker kvarts-indusert regulering av IL-8 frigjøring via SFK-ERK1/2 signalveien.

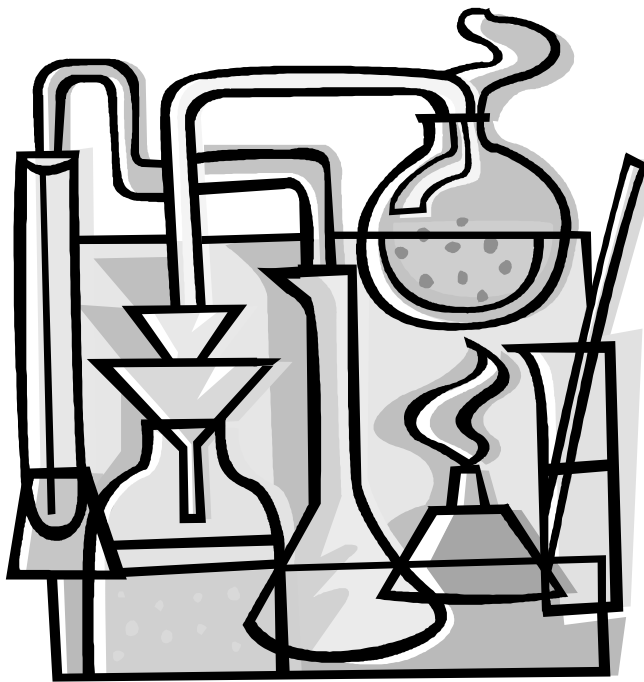
Steinpartikler av ulik størrelse og mineralsammensetning induerte høye nivåer av MIP-2 frigjøring fra T2 celler, men bare lave nivåer av IL-8 fra A549 celler, sammenliknet med kvarts. T2 cellene var generelt sett også mer sensitive for mineralpartikkel-eksponering enn A549 cellene. Resultatene indikerer at de re-

aktive steinpartiklene aktiverer kjemokinfrigjøring via andre mekanismer enn kvarts, og/eller at aktiveringsmekanismer av kjemokinfrigjøring er ulik for A549 og T2 celler. Studien tyder imidlertid på at MAPK'ene p38 og ERK1/2 er av generell betydning for regulering av ulike cytokiner og kjemokiner fra mineralpartikkel-eksponerte epitelceller.

Ved lik masse induerte tilsynelatende små partikler (< 2.5  $\mu\text{m}$ ) høyere kjemokin-nivåer enn større partikler (< 10  $\mu\text{m}$ ) av samme bergart. Små partikler har imidlertid større overflate i forhold til masse, enn store partikler. Generelt sett kunne korrigering for forskjeller i overflateareal forklare forskjellene i effekt mellom små og store partikler av samme bergart, men ikke forskjellene mellom partikler av ulik bergart. Dette tyder på at størrelse i seg selv ikke er avgjørende for partiklenes evne til å induere *in vitro* kjemokinfrigjøring, men at det er reaktiviteten til partikkeloverflaten som er avgjørende.

Innholdet av feldspatmineraler var sterkt negativt korrelert med partiklenes evne til å induere MIP-2, noe som antyder at bergarter rike på feldspat er lite biologisk aktive. Videre var innholdet av mineralet pyroksen positivt korrelert med evne til å induere MIP-2. Imidlertid fant vi ingen sammenheng mellom innholdet av kvarts som er et velkjent inflammasjon-fremmende mineral, og

kjemokinfrigjøring. Partiklenes innhold av feldspat og pyroksen var dessuten ikke tilstrekkelig til å forklare alle forskjeller i effekt mellom partikler av ulike bergarter. Vi fant ingen signifikant korrelasjon mellom evne til å indusere kjemokinfrigjøring og partiklenes elementsammensetning eller mengde av løselige elementer. Dermed er derfor ennå uklart hvilke partikkelkarakteristika som er avgjørende for å aktivere cellulære responser.



Følgende artikler inngår i avhandlingen:

J Øvrevik, M Låg, PE Schwarze and M Refsnes. *p38 and Src-ERK1/2 pathways regulate crystalline silica-induced chemokine release in pulmonary epithelial cells*. Toxicol Sci, 2004, 81: 480-490

J Øvrevik, M Refsnes, E Namork, R Becher, D Sandnes, PE Schwarze and M Låg. *Initial signaling pathways involved in silica-induced IL-8 release in A549 cells: Importance of cell surface receptors and phagocytosis*. Submitted manuscript.

J Øvrevik, T Myran, M Refsnes, M Låg, R Becher, RB Hetland and PE Schwarze. *Mineral particles of varying composition induce differential chemokine release from epithelial lung cells: Importance of physico-chemical characteristics*. Ann Occup Hyg, 2005, 49: 219-231

J Øvrevik, M Låg, RB Hetland, PE Schwarze and M Refsnes. *Stone particle-induced interleukin-6 and -8 release involves activation of MAP kinases and tyrosin kinases*. Ann Occup Hyg, 2002, 46, Supplement 1: 390-392



## Legionella

av Heidi Uppstad

**Legionærsyken er en lungeinfeksjon forårsaket av en bakterie kalt *Legionella pneumophila*. Navnet stammer fra det første registrerte utbruddet som fant sted i 1976 under "American Legion Convention" i Philadelphia. Flere tusen mennesker var tilstede under konferansen, 221 ble smittet og 34 personer døde.**

Bakterien tilhører en familie som kalles *Legionellaceae*. Familien består 48 arter. Omtrent halvparten av disse artene er forbundet med sykdomssymptomer hos mennesket. *Legionella pneumophila* er ansvarlig for ca. 90 % av infeksjonene. "Pontiac feber" er en influensaliknende infeksjon i de øvre luftveier. Denne forårsakes også av *L. pneumophila* men klassifiseres som en annen sykdom enn legionærsyken.

Legionella artene er små (0,3-0,9µm brede og ca. 2µm lange), aerobe, gram-negative bakterier. I infisert vev ser legionellabakteriene ut som coccobacilli. Ofte brukes deres avhengighet ovenfor cystein og jernsalter til å skille dem fra andre bakterier.

Legionellabakterier finnes naturlig i vann og jord. De overlever temperaturer fra 0 – 63 °C og pH-verdier fra 5,0 – 8,5. Temperaturen er et kritisk parameter for bakteriens proliferasjon. Kolonidannelse i varmtvanns-

tanker finner sted hvis temperaturen er mellom 40 – 50 °C. Legionella bakteriene fester seg ofte til vannoverflaten og danner biofilm. De kan også festes til objekter av tre, plast og gummi i vannsystemer. Organiske sedimenter og uorganisk bunnfall gir også god overflate for bakterievekst.

Smitten oppstår ved innånding av bakteriebefengte aerosoler eller ved mikroaspiration av infisert drikkevann. Oppblomstrings kilder for *L. pneumophila* omfatter bl.a vanddistribusjons systemer, kjøletårn, luftfuktere, boblebad og varme kilder.

Når bakterien kommer inn i munnen f.eks via kontaminert drikkevann vil den normalt sett hindres i nå lungene p.g.a cilier i luftveiene. Hos mennesker som røyker eller er generelt svekket og syke er denne forsvarsmekanismens kapasitet nedsatt, og bakteriene kan derfor slippe til i større grad. Legionella bakterier som kommer seg ned i lungene blir raskt fagocyttert av neutrofiler og makrofager. Bakterien induserer nemlig en uvanlig type fagocytose, "swirling phagocytosis", for eget opptak i celler. Etter opptak hindrer den fagolysosomal fusjon slik at den kan fortsette og vokse og dele seg inne i cellen.

Bakterien deler seg til et så stort antall at makrofagen til slutt sprekker. Slik kan bakteriene fortsette, i en syklus bestående av fagocytose, formering og ødeleggelse. Et stort antall *L. pneumophila* gener er absolutt nødvendig for denne intracellu-

lære replikasjonen. Disse genene kalles ”*dot*” og står for defekt in organelle trafficking, fordi mutante bakterier som mangler disse genene ikke er i stand til å hindre den normale endocytotiske mekanismen til makrofager. Genene koder bl.a for et eksportsystem som brukes til å frakte virulensfaktorer inn i vertscellen. Slike type IV sekresjonssystemer finner man også i patogener som *Bordetella pertussis*, *Heliobacter pylori* og *Brucella abortus*.

De alveolære makrofagene er blant de viktigste ”forsvarscellene” i lunge, og med disse satt ut av spill kan andre infeksjoner lett komme til, dessuten vil frisetting av makrofagernes innhold skape ytterligere inflammasjon i lungevevet. *L. pneumophila* er et intracellulært patogen, og på grunn av dette slipper den ofte også unna den sekundære humorale immunresponsen fordi den nettopp kan gjemme seg både inne i makrofagene og andre celler i luftveiene. Gjennomsnittsalderen for de som rammes av legionærsyken ligger mellom 65 - 70 år, sykdommens dødelighet er forholdsvis høy.

Bakterienes intracellulære lokaliseringen er også viktig i behandling av sykdommen. Mange antibiotika er ineffektive fordi de ikke penetrerer vanlige celler. Nye medisiner som *azithromycin*, *ciprofloxacin*, *levofloxacin* og *moxifloxacin* trenger gjennom vertscellen og dreper effektivt legionellabakteriene.

Inkubasjonstiden for Legionærsyken strekker seg fra 2 – 10 dager. Pasienten kan føle seg sliten og svak i flere dager, og kroppstemperatur på over 39,5 °C er vanlig. Hoste og økt slimdannelse i luftveiene, samt gastrointestinale symptomer som diare er vanlige sykdomstegn. Mange pasienter føler seg også kvalme. Hodepine, muskelsmerter, brystmerter samt kortpustethet er vanlige symptomer.

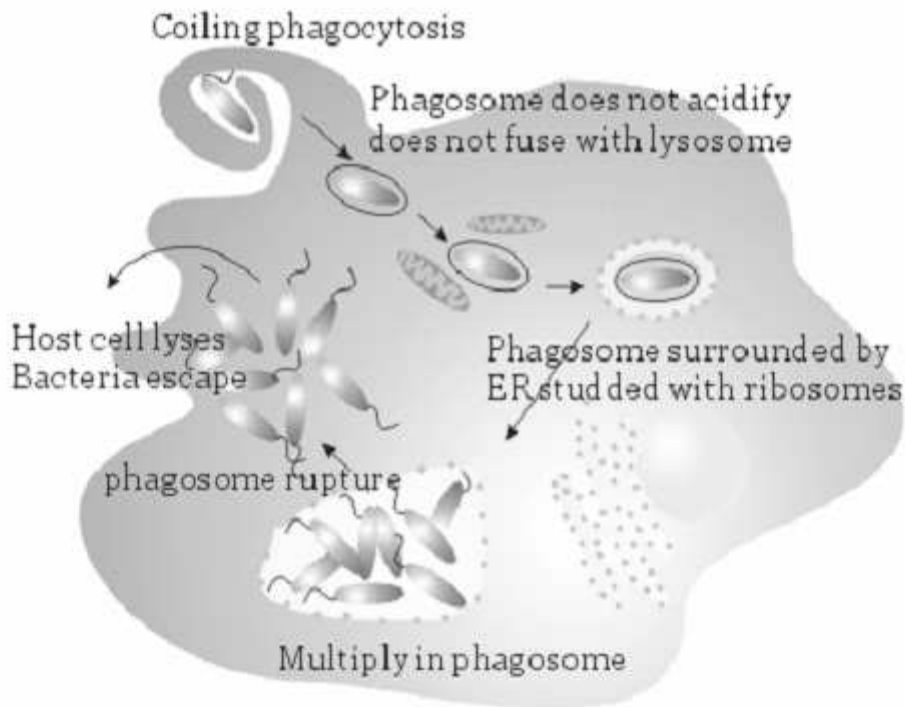
Legionella er utbredt over hele jorden hvor bakterien fortsatt forårsaker større og mindre utbrudd, så vel som sporadiske tilfeller. Primært var *Legionella* oppfattet som et problem i USA og Syd-Europa, men etter flere store utbrudd i Frankrike, Nederland, Belgia og Norge i slutten av 90-årene og begynnelsen av dette århundret har det nå blitt større fokus på *Legionella* i hele Europa.

I august 2001 brøt sykdommen ut i Stavanger. Smitten hadde blitt spredd fra et kjøletårn tilhørende Hotell Radisson SAS Atlantic. 28 mennesker ble smittet og 7 døde som følge av utbruddet. I Østfold nærmere bestemt Sarpsborg og Fredrikstad, ble det 21 mai 2005 igjen oppdaget flere legionellasmittede mennesker. Dette er det mest alvorlige utbruddet i Norge noensinne, 52 mennesker har blitt smittet og 10 personer er døde. V.h.j.a DNA-analyser har man fastslått at smitekilden var et såkalt Scrubber renseanlegg. Kort fortalt er renseanleggets jobb å rense luft v.h.j.a vanngjennomstrømning. Anlegget har utslipp av vandamp med dråper til luft, og alle de smittede har

befunnet seg i nærheten av industri-  
anlegget i det aktuelle tidsrommet.  
Fabrikken har i alt tre slike rensean-  
legg og tilhører Borregarrd Industri-  
er Sarpsborg. Ledelsen ved fabrikk-  
en holder fast ved at anlegget har  
blitt kontrollert og renholdt, men at  
utbruddet fant sted mellom to ren-  
gjøringsprosesser. Legionellasmitte  
har aldri tidligere blitt funnet i slike  
anlegg, dermed er en ny smittekilde  
oppdaget.

Kontrollene av kjøletårn som ble  
utført m.h.p å finne smitekilden i  
Østfold avslørte tre kjøletårn med  
kolonidannelse av *Legionella pneu-  
mophila*. Helsemyndighetene vil nå  
skjerpe inn regler for registrering og  
renhold av både kjøletårn og rense-  
anlegg.

Bildet hentet fra:  
<http://www.mgc.ac.cn/>



Swirling/coiling phagocytosis

## Marius stiller kritiske spørsmål

*Av Marius Gudbrandsen*

I april i år var det en merkelig historie i Aftenposten. Miljøverndepartementet støtter bønn for meitemark, biologisk nedbrytbare gravkranser og plenklipping med en halv million. Jeg stiller Knut til veggen

-----Opprinnelig melding-----

*Fra: Marius Gudbrandsen*

*Til: Miljøvernministeren*

*Emne: Hva er dette?*

Hei hei

Har du mistet helt kontrollen på ditt departement eller er det omvendt?

Jeg håper virkelig at det er en dårlig sitering eller noe i den duren som ligger bak artikkelen i aftenposten i dag

Vennlig Hilsen

Marius



Marius, en tom i siden

*Subject: SV: Hva er dette?*

*To:*

*<mariug@student.matnat.uio.no>*

Miljøverndepartementet har et omfattende samarbeid med frivillige organisasjoner. Dette er svært viktig for å stimulere til endret adferd. Kirken er med sin brede virksomhet i alle deler av landet en sentral medspiller i miljøvernarbeidet.

Kirken har spilt en viktig rolle i flere sentrale miljøvernsspørsmål opp igjennom årene. Jeg vil spesielt nevne innsatsen for å sette bærekraftig forbruk på dagsordenen på 90-tallet, hvor Kirken laget et radikalt manifest. I 2003 satte Kirken forurensning av havområdene på dagsordenen, og spilte således på lag med Regjeringens hovedsatsing for rent og rikt hav. Ikke minst vil vi berømme Kirkens rolle i Sellafeldsaken, hvor alle Kirkens biskoper undertegnet opprop som de overleverte Church of England. Siste uke appellerte erkebiskopen av Canterbury til velgere om at miljø bør avgjøre stemmegivning i det britiske valget.

Kirken har fortsatt et stort potensial for å mobilisere mennesker for miljøvernsaken både i vårt eget land og internasjonalt. Prosjektstøtten som Miljøverndepartementet gir til Kirken skal gå til utadrettede informasjonsaktiviteter. Det er stilt ordinære krav til dokumentasjon og rapportering. Det er naturlig at Kirken, i likhet med andre organisasjoner, begynner med seg selv. Kirken er en

stor organisasjon og har dermed et ansvar for egen miljøprofil på linje med det arbeidet staten gjennomfører i Grønn Stat-prosjektet.

Informasjonstiltakene skal også foregå i et nært samspill med Grønn hverdag, som legger vekt på å vise hva den enkelte selv kan bidra med i miljøsaken. Det er viktig å vise at alle kan yte sitt bidrag i miljøarbeidet allerede i dag.

Å få kirken i tale i miljøvernsspørsmål er noe som flere av nåværende statsråds forgjengere har vært opptatt av, uavhengig av politisk parti. Med denne støtten håper Regjeringen å kunne styrke Kirkens mulighet til å kommunisere behovet for økt miljøinnsats til brede befolkningsgrupper, både gjennom samfunnsdebatt, arbeidet i menighetene og ved egen miljøinnsats.

*Med vennlig hilsen  
Knut Arild Hareide  
Miljøvernminister*



Kn timer, en samvittighetsfull e-poster

## Skal det være en tår med tri-orto-kresylfosfat?

Av Solveig Aamodt

**I nøden spiser fanden fluer. Eventuelt: i forbudstider super folk i seg de dråpene alkohol de kan snuse fram. Under forbudstida i USA på 1930-tallet fant folket seg en yndling: medisinsk ingefær-ekstrakt fra Jamaica. Det var nok ikke så mye de helsegunstige effektene folk tenkte på, som det at ekstraktet inneholdt solide mengder etanol. Men det inneholdt noe annet også – som skulle vise seg å gi dramatiske konsekvenser.**

Nå er det vel ikke bare forbudstider som får folk til å framstille og drikke tvilsom alkohol. (Undertegnede har vokst opp i Trøndelag og kjenner godt til akkurat det.) Denne episoden som utspant seg i USA, var likevel mer omfattende enn det sporadiske hjemmebrenninger rundt omkring på landsbygda i Norge er. Når et helt land er uten andre alternativer enn det illegale, rammer eventuelle bivirkninger straks veldig mange mennesker.

Fra 1860-tallet hadde et ingefærekstrakt vært i salg på apotek i USA. Produktet ble brukt mot fordøyelsesbesvær og milde infeksjoner av øvre luftveier, samt for å igangsette menstruasjon. For å kunne godkjennes som medisinsk remedium, måtte ekstraktet inneholde 5 g tørket inge-

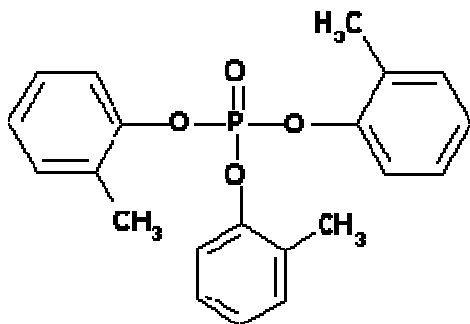
færrot, eller delvis tørket resinekstrakt, per milliliter alkohol. Ingefær er tungtløselig, og krever dermed en høy alkoholkonsentrasjon for å kunne løses. *The Prohibition Bureau* godtok salg av produktet også under forbudstiden på tross av dets høye alkoholprosent, fordi det høye ingefærinholdet gjorde ekstraktet tyktflytende, illesmakende og irriterende å drikke.

Forbudsbyrået undervurderte nok de tørste amerikanerne. Det tok ikke lang tid før produksjonen av den illegale varianten, Ginger Jake, hadde tatt seg opp. Mens instruksjonen for medisinsk bruk var å tilsette noen dråper av ekstraktet til et glass vann, tilsatte illegale produsenter noen dråper til 70-80 % etanol. Mange av dem merket flaskene som om de skulle ha vært lovlige preparater, tilberedt etter *the United States Pharmacopeia* sine retningslinjer. Store mengder ikke-flyktige, alkoholløselige og smaksløse ingredienser ble forsøkt tilsatt: glyserin, lakerolje (!), råørsukker (molasse) – slik at hvis ekstraktet ble kokt og de tørre restene veid, kunne kvalitetskontrollørene lures til å tro at kravet om 5 g/mL var møtt. Slik kunne det være et alternativ til å drive med den åpenlyst og lettere avslørte illegale aktiviteten hjemmebrenning.

Det var ved *Hub Specialty Company of Boston* det skjebnesvangre først inntraff. Harry Gross kjøpte et stoff brukt i maling- og lakkindustri, fant at det passet ypperlig som tilsetningsstoff i hans Ginger Jake, og

mente at den nå lettere ville kunne lure en kvalitetstest. Stoffet han brukte inneholdt TOCP. På den tiden visste man ingenting om at TOCP var toksisk, så Gross brukte det visstnok i god tro. Selskapet distribuerte Jake til hele USA.

TOCP er et organofosfat (se figur 1), og i likhet med andre organofosfater hemmer det kolinesteraser. De tidligste forgiftningssymptomene skyldes dermed hypereksitasjon av postsynaptiske celler, i TOCPs tilfelle først og fremst perifert (følelser av prikking/brenning i armer og bein, etterhvert svakhet og lammelser). Disse symptomene kan gi opphav til et noe klumsete, sviktende ganglag – på folkemunne ble tilstanden kalt "Jake Leg".



Figur 1: Tri-orto-kresylfosfat (TOCP)  
([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))

Ofrene for Ginger Jake-forgiftning ble ikke bare syke for ei kort stund. John P. Morgan skriver i sin artikkel *Poisons and prohibitions: the persistence of folly*: "The Jake victims did not die, but neither did they wholly recover. Ten of eleven victims I saw in 1977 could walk, if at all, only

with the aid of canes, crutches or other support."

I tillegg til å hemme kolinesteraser, hemmer TOCP nevrotoksisk esterase, *neuropathy target esterase* (NTE). Hemming av NTE kan forårsake organofosfat-indusert forsinket nevropati (eng. forkortelse: OPIDN), dette kan omfatte oppsvulming, degenerering og/eller demyelinisering av lange aksoner i ryggraden og det perifere nervesystem, samt betennelse i flere nevroner samtidig (polynevritt). Symptomene kan komme først lenge etter forgiftninga, og vare livet ut.

Teoriene om hvorfor svikt i NTE-funksjon gir så dramatiske konsekvenser er mange – man har funnet ut en del om proteinets viktige funksjoner de siste årene. Winrow *et al.* (2003) fant at NTE har essensielle betydninger i utvikling av nevralkretsløpet (forløper til nervesystemet) hos mus. Winder og Balouet (2002) mener at NTE fungerer som et transportprotein mellom cellekropp og nerveende. Quistad *et al.* (2003) hevder det har fosfolipaseaktivitet og Forshaw *et al.* (2001) indikerer at NTE påvirker ionestrømmen over membraner.

Det var Maurice Smith ved U.S. Public Health Service som først fant store partier Ginger Jake inneholdende TOCP. Det tok ikke så lang tid før TOCP ble stemplet som syndebukk og diverse produsenter ble satt bak lås og slå. I etterkant av hendelsen ble forbundet *United*

***I got the Jake Leg too (the Ray Brothers)***

I went to bed last night, feelin' mighty fine \\ Two o'clock this morning, the jake leg went down my spine \\ I had the jake leg too, I had the jake leg too.

I woke up this morning, I couldn't get out of my bed \\ This stuff they call jake leg had me nearly dead \\ It was the jake leg too, it was the jake leg too.

Looks like old Aunt Dinah been in a hive of bees \\ This stuff they call jake leg had gone down in her knees \\ She got the jake leg too, she got the jake leg too.

A preacher drank some ginger, he said he did it for `flu \\ That was his excuse for having the jake leg too \\ He got the jake leg too, he got the jake leg too.

Boys, Jamaica ginger sure will do its part \\ Boys, Jamaica ginger will kill your honest heart \\ I got the jake leg too, I got the jake leg too.

Now you've heard my story, but I haven't told half \\ This on your tomb will be your epitaph: \\ I had the jake leg too, I had the jake leg too.

My song has grown monotonous, but one more thing I'd say \\ For all you jake leggers I will always pray \\ I had the jake leg too, I had the jake leg too.

*Victims of Ginger Paralysis Association* opprettet. Medlemstallet var på rundt 35.000.

Innflytelsen forgiftninga hadde på folket gir seg også utslag i kulturen: Hendelsen inspirerte bl.a. the Ray Brothers, the Allen Brothers, Narmour and Smith og Asa Martin til å spille inn hhv. låtene *I got the Jake Leg too*, *The Jake Walk Blues*, *Jake Leg Rag* og *Jake Walk Papa*. Alle disse låtene kom ut mellom 1930 og 1934. Den førstnevnte sangen er å finne på CDen *My Rough and Rowdy Ways, Vol. 1 – Badman Ballads and Hellraising Songs* (anbefales!), og teksten er gjengitt i sin helhet i tekstboksen.

**Referanser**

Morgan, John P. (1995): "Poisons and prohibitions: the persistence of folly"

([www.drugtext.org/library/articles/morgan1.html](http://www.drugtext.org/library/articles/morgan1.html))

Ecobichon, D.J. (2001) i Klaassen, C.D. (red.): Casarett & Doull's Toxicology, 6. utg., s. 777-784

Parandascola, J. (1995): "The Jamaica ginger paralysis episode of the 1930s" *HerbalGram*, vol. 34, s. 28

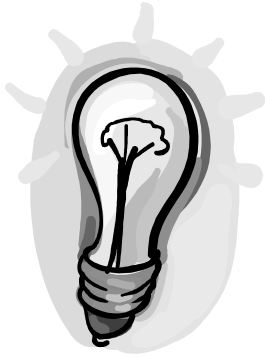
Winder, C. & Balouet, J.C. (2002): "The toxicity of commercial jet oils" *Env. Res. Sect.* vol. 89, s. 146-164

Winrow, C.J. et al. (2003): "Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity" *Nat. Gen.* vol. 33, s. 477-485

Forshaw, P.J. et al. (2001): "The catalytic domain of human neuropathy target esterase mediates an organophosphate-sensitive ionic conductance across liposome membranes" *J. Neurochem.* vol. 79, s. 400-406

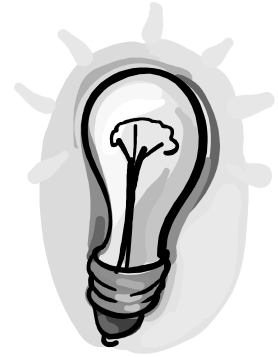
Quistad et al. (2003): "Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase" *PNAS* vol. 100, s. 7983-7987





## QUIZ

Hvilken gift er det?



8 poeng	Giften forekommer naturlig i naturen
7 poeng	Giften er i en plante som finnes i Norge
6 poeng	Vann som blomstene har stått i er ikke giftig
5 poeng	Det er farlig å spise en hvilken som helst del av planten
4 poeng	Planten blomstrer i mai/juni og har hvite blomster
3 poeng	Giftstoffet har liknende virkning på hjertet som digitalis
2 poeng	Planten lukter sterkt (godt) og er i Liljefamilien
1 poeng	Planten heter <i>Convallaria majalis</i> på latin

*Utarbeidet av Siri Helland Hansen*

**SVAR på QUIZ: bakerst i bladet**

## Nye funn som kan forklare hvordan enkelte luftforurensningskomponenter fører til kreft

Av Anita Solhaug

Mennesket kommer daglig i kontakt med en rekke DNA-skadende forbindelser i tillegg til at det skjer mange spontane DNA-skader i cellen. Det er derfor meget viktig at det finnes systemer i cellen som kan opprettholde integriteten av genomet. I dette studiet har vi vist at enkelte kreftfremkallende luftforurensningskomponenter induserer signaler som fremmer både overlevelse og celledød. Slike signaler kan være avgjørende for cellens skjebne etter en DNA-skade.



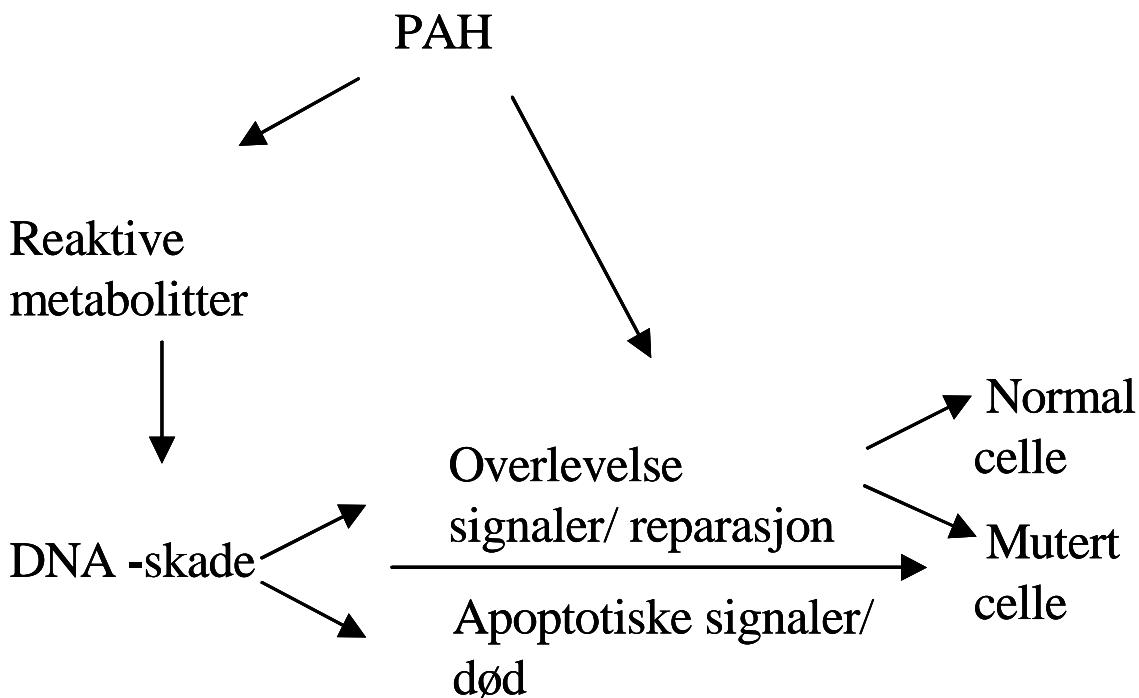
Anita Solhaug har oppnådd dr. scient graden ved Biologisk institutt, Universitetet i Oslo. Arbeidet ble utført ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Divisjon for miljømedisin med Jørn A Holme som hovedveileder. Avhandlingen ble forsvart 18. Februar 2005. Hun arbeider for tiden som post. doc ved Rikshospitalet, Mikrobiologisk institutt.

Polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) dannes under forbrenning av organisk materiale som diesel, kull og olje, og finnes derfor som miljøforurensninger i luft, vann og mat. I dieseleksos er det funnet at innholdet av enkelte cyclopenta-PAH (CP-PAH)-forbindelser, er vel så høyt som de mer velkjente PAH-forbindelsene. Epidemiologiske studier har vist at eksponering for slike forbindelser kan føre til lungekreft.

I dette prosjektet har vi undersøkt toksiske effekter av PAH-forbindelsen benzo[a]pyrene (B[a]P) og CP-PAH-forbindelsene benz[j]aceantrylen (B[j]A), benz[l]acenatrylen (B[l]A) og cyclopenta[c,d]pyrene (CPP). B[a]P og CP-PAH-forbindelsene metaboliseres av CYP-enzymmer (CYP1A1) og omdannes til reaktive elektrofile metabolitter. Disse metabolittene binder seg til og ødelegger makromolekyler, som DNA og proteiner. Cellen gjenkjenner skaden (via ATM/ATR og p53) og setter deretter i gang en respons. Responsen inkluderer signaler som er assosiert med programmert celledød (apoptose) som: translokasjon av p53 til kjernen og Bax til mitokondriet; kløyving av Bid, caspase-3 og PARP; nedregulering av Bcl-xl og aktivering av p38 MAPK. Forbindelsene induserer også overlevelsessignaler som aktivering av Akt og ERK i tillegg til inaktivering og ned-regulering av Bad. Disse signalene ser ut til å være uavhengige av dannelse av reaktive elektrofile metabolitter.

For å kartlegge rollen til spesifikke proteiner/enzymer i den apoptotiske prosessen ble det brukt flere kjemiske hemmere;  $\square$ -NF, wortmannin, PFT- $\square$ , PD98059, U0126, SB202190 og PD169316. Imidlertid viste det seg at flere av hemmerne hadde uspesifikke effekter. De førte først til en til en hemming av metabolismen av B[a]P, og på et senere tidspunkt gav de et økt uttrykk av CYP1A1. Forsøk gjort med hemmerne i kombinasjon med den reaktive metabolitten til B[a]P, BPDE-I, støttet imidlertid de tidligere studiene utført med B[a]P, med unntak av p38 MAPK som ser ut til å være av mindre betydning i den apoptotiske prosessen enn først antatt. Reaktive metabolitter av B[a]P ser dessuten ut til å indusere de samme overlevelsessignalene tilsvarende de umetaboliserte forbindelsene.

Det er interessant å merke seg at B[a]P kan starte overlevelsessignaler som ser ut til å være uavhengig av dannelse av reaktive metabolitter. Det kan bety at celler som har fått en DNA-skade som isolert sett burde føre til celledød, likevel kan overleve, men da med en økt sannsynlighet for at mutagene/kreft initierende skader kan oppstå. Virkningen av forbindelsene på balansen mellom dødssignaler og overlevelsessignaler kan være av stor betydning for å bestemme forbindelsenes kreftfremkallende evne (figur 1). Studier av virkningsmekanismer som er involvert i denne toksiske responsen vil derfor være med på å klarlegge hvilken betydning ulike faktorer som arv, miljø og livsstil har for utviklingen av lungekreft.



**Figur 1:** Kan overlevelse signaler øke mutasjonsfrekvensen?

## **Effekter av miljøgifter på torsk og skrubbe fra indre Oslofjord**

*Av Tor Fredrik Holth*

**Denne oppgavens formål var å undersøke om det fantes effekter av miljøgifter på torsk eller skrubbe fra indre Oslofjord. Markører for biologiske effekter, også kalt biomarkører, ble brukt til å identifisere og kvantifisere effekter av organiske miljøgifter, spormetaller og østrogenliknende stoffer. Fisk fra ytre Oslofjord ble brukt som referanse.**

Metodene som ble benyttet var kvantifisering av mengde cytokrom P450 1A (CYP1A) protein i lever, måling av CYP1A proteinets aktivitet (EROD aktivitet) i lever og nyre, kvantifisering av mengde metabolitter av polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAH) i gallen, kvantifisering av metallotionein (MT) i nyre, måling av aminolevulinsyre dehydratase (ALA-D) aktivitet i røde blodceller og kvantifisering av vitellogenin i blodplasma.

Det ble totalt samlet inn 55 skrubbe og 60 torsk ved lokaliteter som representerte indre og ytre Oslofjord. Skrubbe fra indre Oslofjord hadde hatt høyere vekst og hadde høyere leversomatisk indeks (LSI) enn skrubbe fra ytre Oslofjord, noe som trolig skyldtes forskjeller i næringstilgang mellom områdene. Skrubbe hadde også stor forskjell i LSI mellom kjønnene, noe som tro-

lig skyldtes at hunnskrubbe hadde startet forberedelser til gytingen. For torsk fantes det ingen forskjeller i LSI, selv om det ble funnet ut ved vitellogeninanalysen at hunntorsk fra Gråøyrenna hadde startet gyteforberedelser.

Både torsk og skrubbe fra indre Oslofjord hadde mer PAH metabolitter i gallen og hadde blitt eksponert for høyere nivåer av PAH enn fisk fra ytre Oslofjord. Torsk fra lokaliteten midt i indre Oslofjord (Steilene) hadde en større andel fenantren i gallen enn fisk fra de andre lokalitetene, noe som tydet på at fisk herfra var eksponert for en større andel PAH fra forbrenningsprosesser. Mengden CYP1A protein i lever og EROD aktiviteten i nyre var høyere i fisk fra indre Oslofjord enn i ytre Oslofjord, og for skrubbe var også EROD aktiviteten i lever høyere i fisk fra indre Oslofjord. For torsk var det derimot ingen forskjeller i EROD aktiviteten i lever, noe som trolig skyldtes at denne var hemmet i torsk fra indre Oslofjord. Hemmingen av EROD aktivitet i torsk fra indre Oslofjord kunne skyldes effekter av metaller, høye nivåer av organiske miljøgifter eller en lavere sensitivitet for eksponering av organiske miljøgifter.

Det fantes store kjønnsforskjeller i nivåene av metallotionein. Hunnfisk av torsk og skrubbe fra ytre Oslofjord hadde høyere MT nivåer enn hunnfisk av torsk og skrubbe fra indre Oslofjord. For hannfisk fantes det ingen forskjeller mellom lokalitetene. Det fantes også lokalitetsforskjel-

ler i MT nivå for hunntorsk i indre Oslofjord, noe som trolig var en effekt av lokalitetsforskjeller i gyteforberedelser. Forskjellen i MT mellom indre og ytre Oslofjord kunne skyldes en større metallbelastning på fisk fra ytre Oslofjord, men også at opptaket eller fordelingen av spormetaller i fisk fra indre Oslofjord var lavere på grunn av eksponering for PAH eller PCB.

Skrubbe og hanntorsk fra indre Oslofjord hadde hemmet ALA-D aktivitet. Skrubbe og hanntorsk fra indre Oslofjord hadde henholdsvis 59% og 39-45% av ALA-D aktiviteten som ble målt i skrubbe og hanntorsk fra ytre Oslofjord. Dette var en tydelig effekt av bly på fisk fra indre Oslofjord. Hos torsk hadde hannfisk kraftigere respons i ALA-D aktivitet enn hunnfisk, noe som ikke har blitt funnet i andre undersøkelser. Dette kan tyde på at kjønnshormoner påvirker ALA-D aktivitet i torsk.

Det fantes ingen signifikante effekter av østrogenliknende stoffer i torsk. Belastningen av østrogenliknende stoffer på torsk i indre Oslofjord er derfor liten.



*Tor Fredrik Holth har fullført sin cand. scient grad ved Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo, desember 2004. Oppgaven har blitt utført på UiO og NIVA med Ketil Hylland og Thorvin Andersen som veiledere. (Foto:www.niva.no)*

## Forskere, forsøksdyr og film

*Av Marte Rindal Jacobsen (UiO) og  
Siri Helland Hansen (FHI)*

**De fleste toksikologer og farmakologer er inneforstått med at det er nødvendig å bruke forsøksdyr i forskningen. "Toksikologen" har vært på besøk hos Forsøksdyravdelingen ved Norges veterinærhøgskole (NVH) for å høre hva de jobber med og om de har noen tips til forskere som jobber med forsøksdyr. Vi snakket med Adrian Smith, som er veterinær og leder for avdelingen.**

Forsøksdyravdelingen er en egen avdeling ved Norges veterinærhøgskole. Dyrene ved Forsøksdyravdelingen ved NVH brukes i undervisning og til forsøk for høgskolens institutter. De brukes også til oppdragsforskning for andre institusjoner, som Veterinærinstituttet, Universitetet i Oslo, Universitetet for miljø- og biovitenskap og flere sykehus.

Avdelingen har ofte omvisning for skolebarn som har prosjektarbeid. De fleste guttene som kommer på besøk er mest interessert i å få vite hvordan dyrene avlives. Elever og andre interesserte, som bor langt unna NVH kan få tilsvarende omvisning via en film som ligger på hjemmesiden til Forsøksdyravdelingen. Avdelingen holder også kurs for forskere som skal jobbe med forsøksdyr (<http://oslovet.veths.no/>). Disse kursene er teoretiske, men

veldig informative og gir den teoretiske bakgrunnen for å bli godkjent til å kunne jobbe med forsøksdyr. Avdelingen er nå i gang med å lage filmer hvor det vises praktiske teknikker, for eksempel blodprøvetaking av mus. Slike filmer skal legges ut på nettet og er ment å kunne være til hjelp under praktisk opplæring på de ulike forsøksdyravdelingene i landet. Filmene kan også bidra til utvikling av standardisering av ulike praktiske teknikker og kan også være et diskusjonsgrunnlag. Adrian forteller at nettsidene deres er under sterk modernisering og vil bli ferdige i løpet av sommeren, men det anbefales allikevel å titte på dem nå, for interesserte.

Avdelingen har 4,96 årsverk. Adrian forteller om stillingene på avdelingen. De er 3 dyrepleiere, samt ham selv, en mikrobiolog i 20% stilling og hans kone, Karina, i 75% stilling. Hun har jobbet mye med å lage databasen NORINA. Denne omfattende databasen har informasjon om alternativer til bruk av dyr i undervisning og opplæring. Avdelingen har lenge vært opptatt av å jobbe med alternativer til bruk av dyr og har også fått skryt av tidsskriftet *British Medical Journal* for gode og upartiske nettsider. Adrian forteller ivrig videre at akkurat nå har de også to personer i engasjement fordi de har fått i oppdrag av Mattilsynet å finne ut hvordan det kan dannes en nasjonal plattform for alternativer til dyreforsøk.. De har fått bevilget en million kroner for å jobbe med dette. Denne bevilgningen kommer i for-

bindelse med Norges tilknytningsarbeid til ECOPA (European consensus-platform for alternatives) som jobber for å stimulere til forskning med alternativ til dyreforsøk. Industrien, dyrevernerne, forvaltningen og det akademiske miljø samles om å danne en felles europeisk plattform for å bedre tilfredsstillende målene i de 3-R'ene. 11 land i Europa har nå tilknyttet seg plattformen. Norge er i startfasen og jobber med å lage en nasjonal plattform for å knytte seg til ECOPA.



**Rottene på Forsøksdyravdelingen ved NVH** går fritt omkring på gulvet. Dette er en slags ekstraserivise avdelingen kan gi dyrene på grunn av god kapasitet og areal. I stedet for bare å gå, slik rotter i bur gjør, har disse funnet tilbake til sin naturlige gange og både hopper og spretter når de forflytter seg, slik rotter i det fri gjør.

Som en del av plattformarbeidet arrangerte Forøksdyravdelingen en tre dagers internasjonal konferanse, "Harmonisation of the Care and Use of Fish in Research", på Gardermoen i mai. "Man diskuterer i dag fiskeforsøk, slik som en diskuterte pattedyr på 60-tallet", sier Adrian. "Hva er smertefullt for dem og hvordan få standardiserte individer, er eksemp-

ler på spørsmål som ble diskutert på konferansen." Slikt arbeid er viktig bidrag for å redusere antall dyr benyttet i dyreforsøk, som kan uttrykkes ved de 3 velkjente R'ene:

- Replace – erstatte dyreforsøk med alternativer der det er mulig
- Reduce – redusere antall forsøksdyr og antall dyreforsøk
- Refine – forbedre forsøkene som man har nødt til å gjennomgjøre, redusere dyrenes lidelse til et absolutt minimum og sikre best mulig vitenskapelig kvalitet.

*-Hvordan kan forskere konkret bli flinkere for å redusere antall dyr som brukes i et forsøk? "Det kom veldig tydelig fram under konferansen på Gardermoen. Fordi fisk er så tilgjengelig brukes det tusenvis av dem! Dessuten er det vanlig at forskere tenker for lite statistisk, særlig i Norge. Forskere bør presentere forsøksoppsettet sitt for en statistiker og vurdere relevant signifikansnivå før de starter. Dette kan redusere antall dyr betydelig (til et minimum) og det vil også kunne sikre at det brukes nok dyr til å unngå falske positive eller negative. Forskeren må også vurdere om sammenlikningen mellom kontrolldyr og "påvirket dyr" er relevant. Det er ikke interessant eller av betydning om forskjellen mellom mus fra en kontrollgruppe eller en "påvirket gruppe" er en vektøkning på 0,1 gram. Her har vi mye å gjøre i Norge", sier Adrian.*

*-Har du noen forklaring til hvorfor det har vært en økning i antall fisk brukt i dyreforsøk de siste årene?*

Tidligere var det en økning i antall fiske brukt i forsøk og dette kan kobles til et økt behov for vaksineutvikling i oppdrettsnæringen. Nå er det kanskje ingen reel økning, men det kan virke slik fordi rapporteringen har blitt bedre de siste årene.

*-Hva slags faktorer kan forstyrre eller påvirke forsøkene? ”De ytre miljøfaktorene kan påvirke mye” sier Adrian. ”Her hos oss er det dyrepleierne som gjør mest mulig på vegne av forskerne, fordi dyrene er allerede kjent med dem. Av og til må andre inn til dem, for eksempel hvis det skal utføres spesielle kirurgiske inngrep. Da er det best om dyrepleieren bedøver dyret først. Det er kanskje litt spesielt her hos oss at vi har nok dyrepleiere i forhold til antall dyr. Dersom forskere for eksempel må injisere dyrene i forsøket sitt selv, anbefales det at de i god tid i forveien gjør seg kjent med dyrene og lar dem bli kjent med han/henne. For eksempel kan forskeren besøke dyrestallen og gi dyrene godbiter noen dager på forhånd, slik at de forbinder den nye besøkende med noen positivt. I tillegg blir forskeren mer trygg ved slike besøk, for ofte er forskeren selv litt redd for dyrene – ikke bare omvendt!”*



**Dyrepleier Pat ved Forsøksdyravdelingen med en av rottene.** Rottene kjenner henne og kom henne løpende i møte da hun kom inn i rommet. Disse rottene brukes ikke i et forskningsprosjekt, men til undervisning for NVH-studenter.

*-Hvordan er det med rapporteringen av bruk av forsøksdyr i vitenskaplige artikler. Kan forskerne forbedre seg her også? Er det noen forskjeller mellom beskrivelse av forsøk med fisk og pattedyr? ”Vi vet lite om forskjellen om rapporteringen nå, men vi holder på med et studium om det. Vannkvaliteten for fisk er ofte godt beskrevet fordi fiskene dør hvis ikke den er godt nok kontrollert. Derimot er ofte ikke luftkvalitet for pattedyr godt beskrevet, fordi de ikke dør av dårlig luftkvalitet. Generelt er miljøet rundt dyrene ofte for snevert beskrevet. Det er viktig å få med alle miljøparametre som kan påvirke dyrene, hvilken helsestatus de har og hvor de kommer fra.*



Vi spør Adrian Smith om hvordan han synes forskere, som jobber med forsøksdyr, bør svare når de blir spurt i selskapslivet om jobben deres. Han starter med å svare med hvordan han selv svarer. Da begynner han forsiktig med å fortelle at han jobber på NVH med undervisning og forskning, og går videre med at han har ansvar for dyrene som brukes i forskningen og for at forsøkene er etisk forsvarlige. ”Det er viktig at forskeren bør ha tenkt hvorfor han/hun gjør forsøkene sine”, sier Adrian videre. ”Forklar scenariet først – da er det lettere å få aksept”. Adrian lager et eksempel: ”Jeg er forsker og jobber på et sykehus med spedbarnsdødelighet, vi tror at dette har å gjøre med en feil i et enzym-system. For å prøve å forstå dette, jobber vi med gris.” Adrian sier videre at det i dag er få som mener dyreforsøk er viktig fordi det er givende i seg selv. ”Det er viktig å få fram nytteverdien. Dette er ofte vanskeligere ovenfor media og dyrevernon-organisasjoner. Begge kan være interessert i sensasjoner og ensidig vinkling av bruk av forsøksdyr. Mange forskere undertrykker at det brukes dyr – forskeren sier at han/hun jobber med spedbarnsdødelighet og bruker ”modeller”. Dette blir for vagt. Det er viktig å fortelle samfunnet at vi bruker forsøksdyr i forskningen, men ikke provoser, det er et ømtålig tema”, sier han.

Adrian fortalte at produsentene av den nye barnefilmen ”Svein og rotta” tok kontakt for å få låne rekvisita for å bygge opp et forsøksdyrlabora-

torium i studio. Rotta i filmen skal forville seg ned i kjelleren på et sykehus der det er et stort og skummelt forsøksdyr-laboratorium. Adrian skulle nok sett at denne delen skulle være mest mulig knyttet til virkeligheten. Han kan ikke gjøre noe med handlingen i filmen, som jo skulle være skummel, men han har invitert filmteamet med skuespillere for omvisning på Forsøksdyravdelingen, slik at de kan få se hvordan rottene har det hos dem. Kontrasten filmfolkene vil se fra filmen og fra Forsøksdyravdelingen vil nok bli stor!

Mer interessert i dette temaet? Les mer på:

<http://oslovet.veths.no>    Inneholder flere linker til kurs, filmomvisning fra Forsøksdyravdelingen og NORINA-databasen  
<http://ecopa.vub.ac.be>  
[www.bmj.com](http://www.bmj.com)



## Toksikolog under lupen: Ketil Hylland

*Av Marte Rindal Jakobsen*

Ketil Hylland ble valgt som leder av NSFT på generalforsamlingen i våres. Ketil er forsker ved seksjon for økotoksikologi på Norsk Institutt for Vannforskning, NIVA og er professor II ved Universitet i Oslo. Han har faglig bakgrunn mellom toksikologi og marinbiologi, med hovedfag og doktorgrad i effekter av metaller og metallbindende proteiner i fisk og virvelløse dyr. Han har senere jobbet med polycykliske aromatiske hydrokarboner, klorerte miljøgifter og hormonforstyrrende stoffer. Gjennom arbeidet ved NIVA og i internasjonale organisasjoner har han også vært involvert i økotoksikologiske metoder i overvåkning og risikovurdering. Toksikologen har vært så heldig å få stjele noen minutter med ham for å plassere ham under lupen.



Er det noe du ser frem til som leder for NSFT?

Det blir spennende å få være den første økotoksikologen som har stillingen. For min egen del ser jeg frem til å få lære om nye felt innen farmakologi og toksikologi.

Hva blir den største utfordringen for NSFT fremover?

Å utvide samarbeidet med de andre universitetsbyene og ikke være så Oslo-orienterte, samt å utbedre samarbeidet med de andre nordiske søsterorganisasjonene. Dette er noe som også den forrige lederen jobbet for. Virkemidler for å oppnå dette er å ha flere møter i de andre universitetsbyene og å la kontaktpersonene vi har rundt i regionene være godt informerte.

Hva er den største utfordringen?

Det vil kanskje være å få toksikologer og farmakologer til å lete etter fellesområder i stedet for å se etter ulikheter.

Hva liker du mest ved å være toksikolog?

Drepe dyr, he-he. (Var ikke det guttene på barneskoletrinnet på omvisning i Forsøksdyrstallen også var så opptatt av? Red. Som man spør får man svar...)

Er du noe du vil si til unge håpefulle toksikologistudenter?

Dere har valgt et viktig fag og gjort et fornuftig valg. Det er liten tvil om at samfunnet vil ha behov for toksikologer i flere år, for ikke å si tiår fremover, generelt på grunn av levestilen vår og alle med de nye reguleringene, da spesielt med tanke på REACH.

Enn den eldre garde?

Toksikologene ved Universitetet i Oslo er avhengig av samarbeidet med andre institusjoner. Det er veldig viktig å oppmuntre til videre gode samarbeid.

Hva serverer du helst gjester til middag?

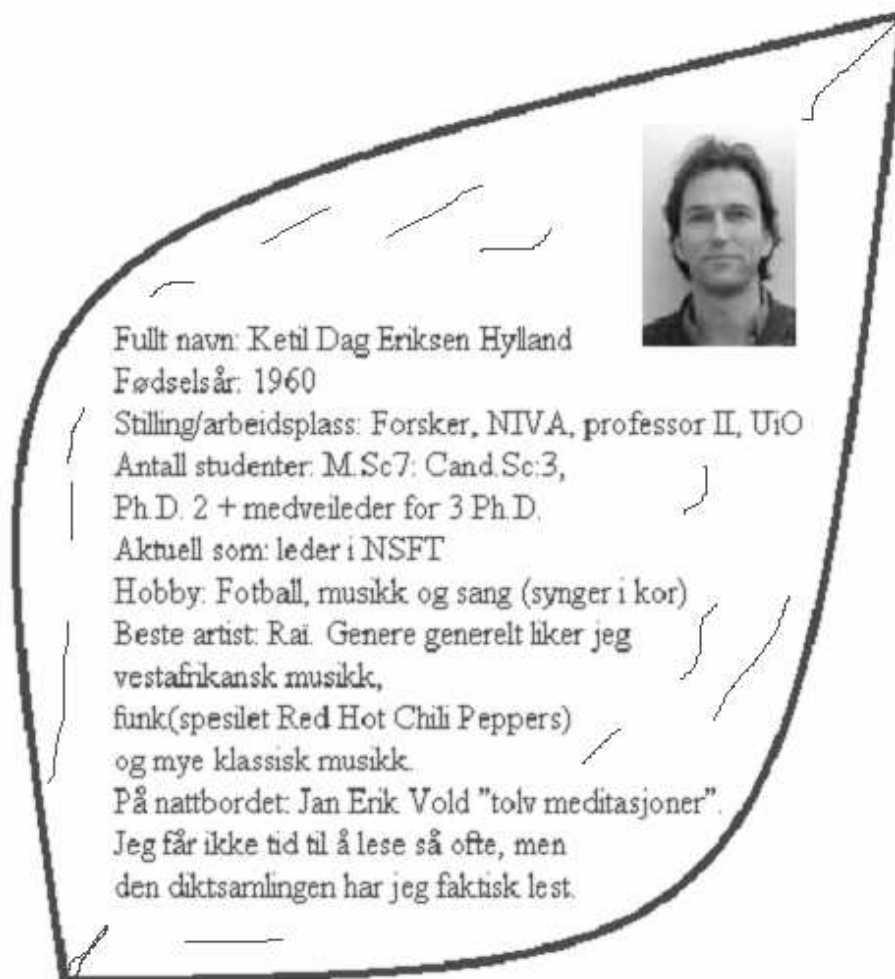
Fisk! Isgalt er veldig godt og kan tilberedes på forskjellig vis, for eksempel trekkes i saltvann. Uer er også godt, spesielt saltbakt uer.

Hva skal du gjøre i sommer?

Feriere i Frankrike, med et kort avbrudd for å gjøre forsøk med sediment på Solbergstrand. For første gang på mange år skal jeg *ikke* være fotballtrener på Norway Cup.

Cowboy eller indianer? Hø? Hva er det for et spørsmål? Det må vel bli indianer. Du får forklare hvorfor, også da. Det er jo de som går best overens med naturen.

### Ketil i et nøtteskall:



## **Nok et gjennomført kurs i BIO4530: Regulatorisk toksikologi**

*Av Solveig Aamodt*

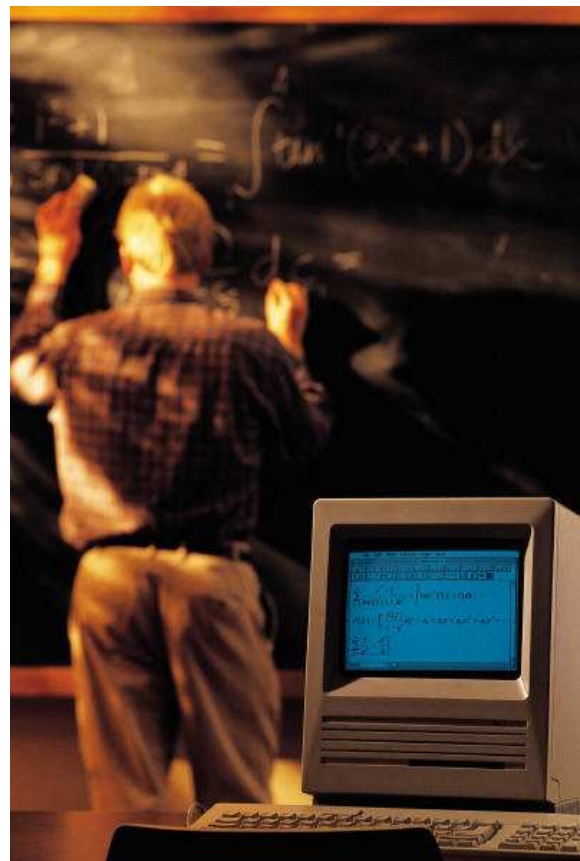
**Mandag 6. juni ble eksamen i BIO4530 avholdt for tredje gang. I år var de aller fleste av deltakerne hovedfags-/masterstudenter, men noen doktorgradsstudenter og ansatte ved bl.a. Mattilsynet og NIVA var der da og glimret med sine nærvær.**

I to intensive uker fikk deltakerne høre om risikovurdering, risikohåndtering og risikokommunikasjon. Forelesere fra Folkehelse, Mattilsynet, Jordforsk, NIVA, Amersham Health og Radiumhospitalet, for å nevne noen, snakket om alt fra toksiske effekter av metylkvikksølv til føre-var-prinsippet til benchmarkdosen (BMD) til beregning av usikkerhetsfaktorer til akutt toksisitetstester i marine organismer.

Mye nytt å sette seg inn i, ihvertfall for en student – men ganske sikkert et nyttig kurs å ha vært gjennom både før man skal ut i arbeidslivet og etter man har vært der ei stund.

I år – som før – var det lagt opp til samarbeidsoppgaver og presentasjon av disse for hele gruppa. Temaene denne gangen var: 1) REACH, 2) Mattilsynet og VKM (vitenskapskomiteen for mattrygghet), 3) PCPP (personlige pleieprodukter i miljøet) og 4) risikohåndtering og –kommunikasjon.

Ketil Hylland, Steinar Øvrebø og Jørgen Stenersen var ansvarlige for kurset.





**BIO4530-kursdeltakere:** F.v.: Ketil Hylland, Thor Fredrik Holth, Kine Martinsen, Solveig Aamodt, Randi Warland, Berit Aam, Silje Røysland, Eivind Bøe, Anders Ruus, Marte Rindal Jacobsen, Eirin Sva, Inger Katarina Gregersen, Ingrid Stavenes Andersen, Carola Rosseland, Marianne Tvermyr Holmen, Helle Ullmann Hansen, Merete Grung, Kjetil Haugstad, Erlend Spikkerud, Nina Helene Øverås, Ingeborg Rønning, Steinar Øvrebø (foto)

## Badevannskvalitet på nettsiden badeinfo

*Av Elisabeth Mona*

Om sommeren publiseres informasjon om badevannskvaliteten på mange strender gjennom [www.badeinfo.no](http://www.badeinfo.no). Informasjonen oppdateres av kommuner og virksomheter. Du finner også annen informasjon om badestrender og du kan søke etter badested ved å skrive inn stedsnavn eller lete på kart.

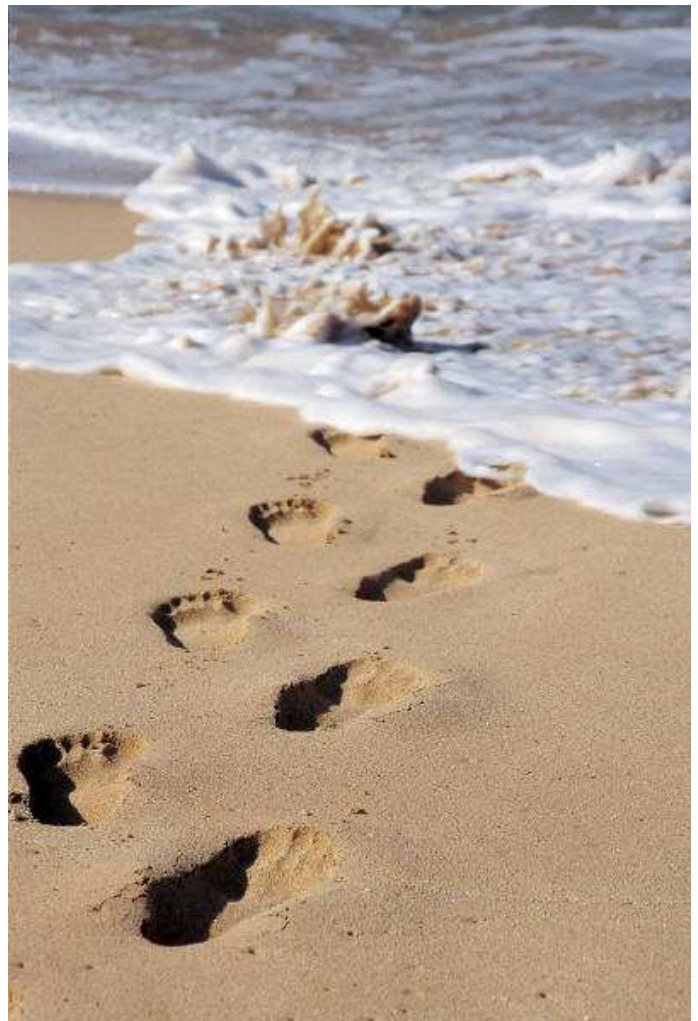
I dag offentliggjør følgende kommuner resultatene fra overvåkingen av badevannet: Asker, Bamble, Bærum, Drammen, Fredrikstad, Halden, Horten, Hvaler, Larvik, Lier, Moss, Nøtterøy, Oslo, Porsgrunn, Rygge, Råde, Sande, Sandefjord, Sarpsborg, Steinkjer, Stokke, Svelvik, Time, Tjøme, Tromsø, Tønsberg, Vestby og Årdal.

Avløpsvann fra bebyggelse, industri eller jordbruk kan gi forurensning og økt næringstilførsel som kan føre til algeoppblomstring. Avløpsvann kan også føre til overføring av smittsomme sykdommer og fremkalle allergiske reaksjoner.

Noen steder har forurenset vann hele tiden, mens andre steder er kun forurenset i kortere perioder. Vannkvaliteten forringes ofte i forbindelse med mye nedbør som vasker ut stoffer fra land til vann. Noen steder tar ikke avløpsnettene unna vannet fra store regnskyll noe som kan føre til overløp av kloakk ut i elver og vann.

Risikoen for å bli syk øker med økende innhold av tarmbakterier i badevannet. Myndighetene stiller derfor krav til badevannskvaliteten, og bruker indikatorbakteriene termotolerante koliforme bakterier (TKB), under gitte forhold suppleres det med fekale streptokokker.

Ønsker du mer informasjon om badesteder, temperaturer og badevannskvalitet, besøk [www.badeinfo.no](http://www.badeinfo.no).



## Blåskjellvarsel

*Av Elisabeth Mona*

Blåskjellvarslet er et tilbud til deg som ønsker å plukke skjell til eget bruk. Mattilsynet overvåker algegifter i blåskjell, og gir kostholdsråd hver uke.

Fra mars til oktober tas det prøver på 26 utvalgte steder for å finne hvor mye og hvilke alger som finnes.

Skjellprøvene sendes til Veterinærhøgskolen i Oslo, som foretar en kjemisk analyse. Algegiftene de leter etter er Diarrhetic Shellfish Poisoning toksin (DSP-gift) og Paralytic Shellfish Poisoning toksin (PSP-gift).

Algene som produserer DSP-gift er av slekten *Dinophysis* spp. og PSP-gift produseres av alger fra slekten *Alexandrium* spp.

Det letes også etter alger som produserer Amnesic Shellfish Poisoning toksin (ASP-gift) som skader hjernecellene og kan gi varig hukommelsestap, og alger som kan være giftige for fisk.

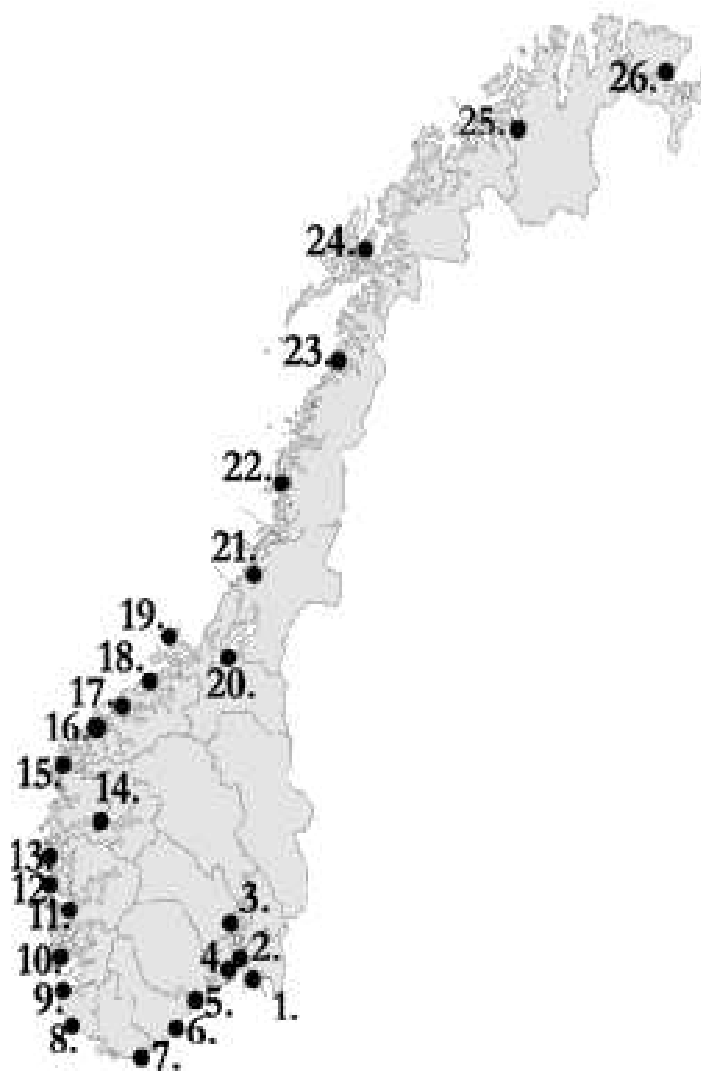
### Hvordan bli varslet?

På [www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no) kan du sjekke om det er trygt å spise blåskjell fra ditt distrikt, og du kan abonnere på blåskjellvarselet som SMS-melding. Du kan også ringe Mattilsynets blåskjelltelefon: 820 33 333 eller se tekst-tv NRK1 s. 588 og NRK2 s. 342



## Uttakssteder sesongen 2005

1. Ytre Østfold v/Høkeliholmen (Hvaler Øst)
2. Ytre Østfold v/Gullholmen (Moss)
3. Asker og Bærum v/Vollen
4. Nordre Vestfold v/ Vallø (Tønsberg)
5. Nedre Telemark v/Saltneven (Kragerø)
6. Aust-Agder v/Flødevigen
7. Vest -Agder v/Dalskilen
8. Dalane, Sirdal og Flekkefjord v/ Nordasundet
9. Midt-Rogaland v/Lundsvågen (Hundvåg)
10. Haugaland v/Skjoldastraumen
11. Sunnhordland v/Laukhammarsundet (Haukanes)
12. Bergen v/Hjeltefjorden
13. Nordhordland v/Kvalvågneset i Lurefjorden
14. Indre Sogn v/Vangsnes i Sognefjorden
15. Nordfjord v/Vemmelsvik, Almenningen
16. Ålesund v/Larsgårdsneset, Ellingsøyfjorden
17. Romsdal v/Molde, Cap Clara
18. Ytre Nordmøre v/Frei
19. Frøya og Hitra v/Skarsvågen/Siholmen
20. Trondheim v/Pir I
21. Namdal v/Altebotn
22. Brønnøysund v/Vistenfjorden (Langkilen)
23. Salten i Mørkvedbukta (Mørkved)
24. Sør-Troms v/Kvæfjord (Harstad)
25. Vest-Finnmark v/Årøya (Alta)
26. Øst-Finnmark v/Kiby (Vadsø)





## **20 kjappe med Steinar Øvrebø**

Velkommen til toksikologens nye serie – 20 kjappe. Her vil du få vite litt mer om en av toksikologene.

### **Hvor er du opprinnelig fra?**

Førde

### **Hvor bor du nå da?** Asker

### **Hva er din sivilstatus?** Gift

### **Hvor mye jobber du?**

Ofte lange dager

### **Hva jobber du med for tiden?**

Forsker, deltar i flere sammenhenger, med regulatorisk toksikologi som tema, lærer.

### **Kommer du på neste vintermøte?**

Ja!

### **Har du mye kontakt med toksmiljøet?** Ja, en del!

### **Hvem er din favoritttoksikolog?**

Ikke-toksikologen Sir Percival Pott

### **Hvor studerte du?**

Universitetet i Bergen

### **Hva er ditt beste studieminne?**

Deltagelse i 25-årsjubileumet Cold Spring Harbor i 1978, med Watson i spissen.

### **Hvor skulle du ønske du var akkurat nå?** Ute og spiste lunch! (Og

så gikk intervjueren og Steinar ut med matpakkene sine... Red. Anm)

**Hvis du vant en million, hva ville du gjort med pengene?** Ville brukt noe, resten ville gått rett i banken.

### **Hva er ditt favoritt dyr?**

Katt – fordi de er så stolte : )

### **Hva var den siste boken du leste?**

Det begynner å bli en stund siden, jeg leser bare halve bøker... Har akkurat begynt på en bok om språket latin,

### **Hvis du skulle skrevet en bok, hva skulle den handlet om?**

Det skulle vært en roman om mellommenneskelige forhold.

### **Hva er favorittmusikken din?**

Blant annet gregoriansk sang.

### **Hvem kunne du tenkt deg å si et sannhetens ord til?**

Redaksjonen i toksikologen som sløyfer grillfesten på Gressholmen til fordel for redaksjonsmøte!

### **Hvem skulle spilt hovedrollen i filmen om deg?** Woody Allen!



Woody og Steinar (eller var det omvendt..?)

### **Møtekalender 2005**

**BioScience 2005**, From Genes to Systems, 17.-21. juli Glasgow.  
[www.BioScience2005.org](http://www.BioScience2005.org)

**Dioxin 2005**, 21.-26. august. Toronto, Canada.  
<http://www.dioxin2005.org/>

**Fourth International Course on Occupational Exposure Limits**. 5. - 9. september Uppsala. [www.niva.org](http://www.niva.org)

**ICEM: Global Issues in Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, 4-8 september San Francisco, California, USA

**XIV Argentine Congress of Toxicology**, september. Argentina.  
[www.ataonline.org.ar](http://www.ataonline.org.ar)

**Nordic CME Course in Pediatric Pharamcotherapy**, september. Oslo. <http://www.med.uio.no/rh/bk/seminar/NordicCME05/Index.html>

**The 2nd European Conference Functional Genomics and Disease**, 6. - 10. september. Oslo.  
[www.esffg2005.org](http://www.esffg2005.org)

**EUROTOX 2005** 11.-14- september 2005. Krakow. [www.eurotox.com](http://www.eurotox.com)

**Evaluation of Butadiene & Chloroprene Health Risks** 20. -22. september. Charleston, USA International Institute of Syntehetic Rubber Producers  
<http://www.iisrp.com/symposium/>

**Conference of Scandinavian Society of Cell Toxicology and Estonian Society of Toxicology** 20-23 oktober.Toila, Estonia.  
<http://ptah.kbfi.ee/toila2005/>

**American College of Toxicology 26th Annual Meeting**, 6.-9. november, 2005. Williamsburg, Virginia. [www.actox.org](http://www.actox.org)

**15th Neuropharmacology Conference: New Perspectives in Neurotransmitter Transporter Biology**, 9. - 11. november. Washington DC USA. [www.neuropharmacology-conference.elsevier.com/](http://www.neuropharmacology-conference.elsevier.com/)

### **Møtekalender 2006**

**45th Annual Meeting of the Society of Toxicology**, Mars. San Diego, USA.


**15th World Congress of Pharmacology IUPHAR**. 2.-7. juli . Beijing, China.  
[www.cnphars.org/page0607e.htm](http://www.cnphars.org/page0607e.htm)

**Dioxin 2006**, 21.-25. august. Oslo.  
<http://www.dioxin2006.org/>

**EUROTOX 2006** 21.-24. september, 2006, Dubrovnik, Kroatia,  
<http://www.eurotox2006-6ctdc.org>

# Kryssord

Av Solveig Aamodt



***Dinophysis acuta***

	FORS-SELSK.	GRIP-ES	TALL	MINE-RAL	BEKK		BERG-ART
			,			LEVER	
						ART.	
DØDEL DYR	BLID						
2					VOKAL	4	PREP.
MENG-DEN				TOBAKK SMIL			
					NIVA		HESTE- STED
	PRON. JORDE	FRANS KAFKA	KLASSE FEIL			SENK! PENGER	
DYR							PREP.
5							SLEKT (ZOOLOG.)
TIDS- ROMMET ENDENS		NAVN 1				PLAGG TILPASS!	
						SKRED/ PROT.	
						TIDL. ORG.	
ORD- NES				AFR. BY		NAVN PREP.	
LEVE				ORG. NAVN	PÅ / VED SPISSEN		
		3			6	NAVN	
	LØFTE	FASE			TITTE		GJØN
FOLK							UT- ROP
:						FOR- GIFTN.	!

**Tallforklaringer:**

- 1 Terpenholdig plantevæske
- 2 Kommunikasjonssystem for mobiltelefoner (forkortelse)
- 3 Provins og by i Thailand
- 4 Direktorat (forkortelse)
- 5 Person som er opptatt av mye og mangt og aktivt står fram med det i diverse sammenhenger
- 6 Enzym (forkortelse) brukt mye innen molekylærbiologiske metoder, bl.a. mikromatriseteknologi

**Bildet brukt i kryssordet er trykket med samtykke fra Jahn Throndsen.**

Send inn løsningssetningen til redaksjonen (se epostadresser på baksiden av bladet)! Tre heldige vinnere blir trukket ut og får æren av å bli rost i neste nummer av Toksikologen! Kanskje kommer det til og med en overraskelse i posten?



I forrige nummer hadde det dessverre sneket seg inn en trykkfeil i kryssordet. Nøkkelordet 'neon' hadde løsningsordet 'edelgas' – noe som selvfølgelig skulle ha vært 'edelgass'. Vi beklager!

**SVAR på Quizzzz: Convallatoksin i liljekonvall**

## Vedtekter for Seksjon for Toksikologi

§ 1. Seksjon for Toksikologi er en spesialseksjon underlagt Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi (NSFT) (§ 3 Lov for NSFT). Seksjonen har som formål å være forum for foredrag og debatter i emner tilknyttet human- og økotoksikologi. I tillegg skal seksjonen fremme sosialt samvær og skape et kontaktnett mellom de med toksikologisk interesse. Seksjonen vil legge vekt på å drive opplysningsvirksomhet for allmennheten om effekten av fremmedstoffer på miljø og helse.

§ 2. Som medlem av Seksjon for Toksikologi kan opptas ordinære medlemmer i Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi som er beskjeftiget med toksikologi.

§ 3. Styret for seksjonen skal totalt bestå av 6 hovedmedlemmer og 3 varamedlemmer. De 6 hovedmedlemmene skal inkludere formann, sekretær, økonomiansvarlig og 3 styremedlemmer. Styremedlemmene velges normalt for en periode av 2 år, og det er ikke ønskelig at mere enn halvparten av styret stiller til valg samtidig. Styret bør reflektere medlemsmassen, og skal fortrinnsvis bestå av representanter med både økotoksikologisk og humantoksikologisk bakgrunn. Videre bør både undervisningsmiljøene, forskningsmiljøene og forvaltningsinstitusjonene være representert i styret. Varamedlemmene har møterett på alle styremøter. Styret er beslutningsdyktig når alle hovedmedlemmer er innkalt og minst 2/3 har møtt opp. Styret utpeker sin representant til styret i NSFT.

### **De tre vararepresentantene skal tiltre på møter dersom ordinære medlemmer melder forfall.**

§ 4. Årsmøtet er seksjonens høyeste myndighet og avholdes i forkant av NSFT's generalforsamling. Hvert medlem som personlig møter på årsmøtet har én stemme. Årsmøtet velger representanter til styret og redaksjonsmedlemmer til "Toksikologen". Valg avgjøres ved simpelt flertall. Ved flere kandidater holdes valget skriftlig, og relativt flertall avgjør. Tidspunkt for årsmøte fastsettes av styret, og medlemmene varsles senest 1 mnd. før fastsatt dato. Styret setter frist for når forslag til årsmøtet må være styret i hende. Innkallingen sendes fra styret senest 14 dager før årsmøtet. Ekstraordinært årsmøte kan innkalles dersom 1/3 av medlemmene eller et flertall i styret krever det.

§ 5. Valgkomiteen skal ha tre medlemmer som velges av årsmøtet hvert år. Valgkomiteen kommer med innstilling til valg av styremedlemmer, valgkomitémedlemmer og redaksjonsmedlemmer i "Toksikologen".

§ 6. "Toksikologen" skal ha minst 4 redaksjonsmedlemmer. Redaksjonsmedlemmene bør fortrinnsvis sitte i to år før gjenvalg. "Toksikologen" bør komme ut to ganger per semester. Foreningens vedtekter og aktivitet i styret skal gjengis i Toksikologen

§ 7. Forslag om vedtektsendringer må være styret i hende innen dagsorden for årsmøte utsendes. Forslag til endringer sendes medlemmene sammen med dagsorden. Behandling av forslag til vedtektsendringer må skje iht §7 i NSFTs lover.





**Toksikologen** utgis av Toksikologiseksjonen i Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi

## **I redaksjonen:**

Siri Helland Hansen  
shha@fhi.no

Marius Gudbrandsen  
mariug@bio.uio.no

Elisabeth Mona  
elisabeth\_mona2002@yahoo.no

Solveig Aamodt  
solveig.aamodt@bio.uio.no

Marte Rindal Jakobsen  
marterj@student.matnat.uio.no

Heidi Uppstad  
hup@stami.no

Jørgen Stenersen  
jorgen.stenersen@bio.uio.no

**Kontingentsatser i Toksikologisk  
Seksjon, NSFT (pr. år, 2004 satser):**  
Studenter: 50,-  
Arbeidende medlemmer: 250,-  
Innbetales til:  
Bankkontonr.: 9235 19 50538  
NSFT v/Ane Gedde-Dahl

## **Leder**

Steinar Øverbø  
STAMI/Universitet i Oslo  
steinar.ovrebo@stami.no

## **Styremedlemmer**

Vibeke Thrane, Avdeling for gift-  
informasjon

vibeke.thrane@shdir.no

Oddvar Myhre, GE Healthcare

Oddvar.myhre@ge.com

Knut Erik Tollefsen, NIVA

knut-erik.tollefsen@niva.no

Anna Mehl, Mattilsynet

anna.mehl@mattilsynet.no

Åshild Andreassen, Folkehelsein-  
stituttet

ashild.andreassen@fhi.no

Julie Tesdahl Håland, Folkehelse-  
instituttet

jtha@fhi.no

## **Varamedlemmer**

Edgar Rivedal, Radiumhospitalet

edgarr@ulrik.uio.no

Åse Krøkje, NTNU

aasekr@chembio.ntnu.no

Hege Stubberud, Jordforsk

Hege.stubberud@jordforsk.no

Anders Goksøyr, Biosense

anders@biosense