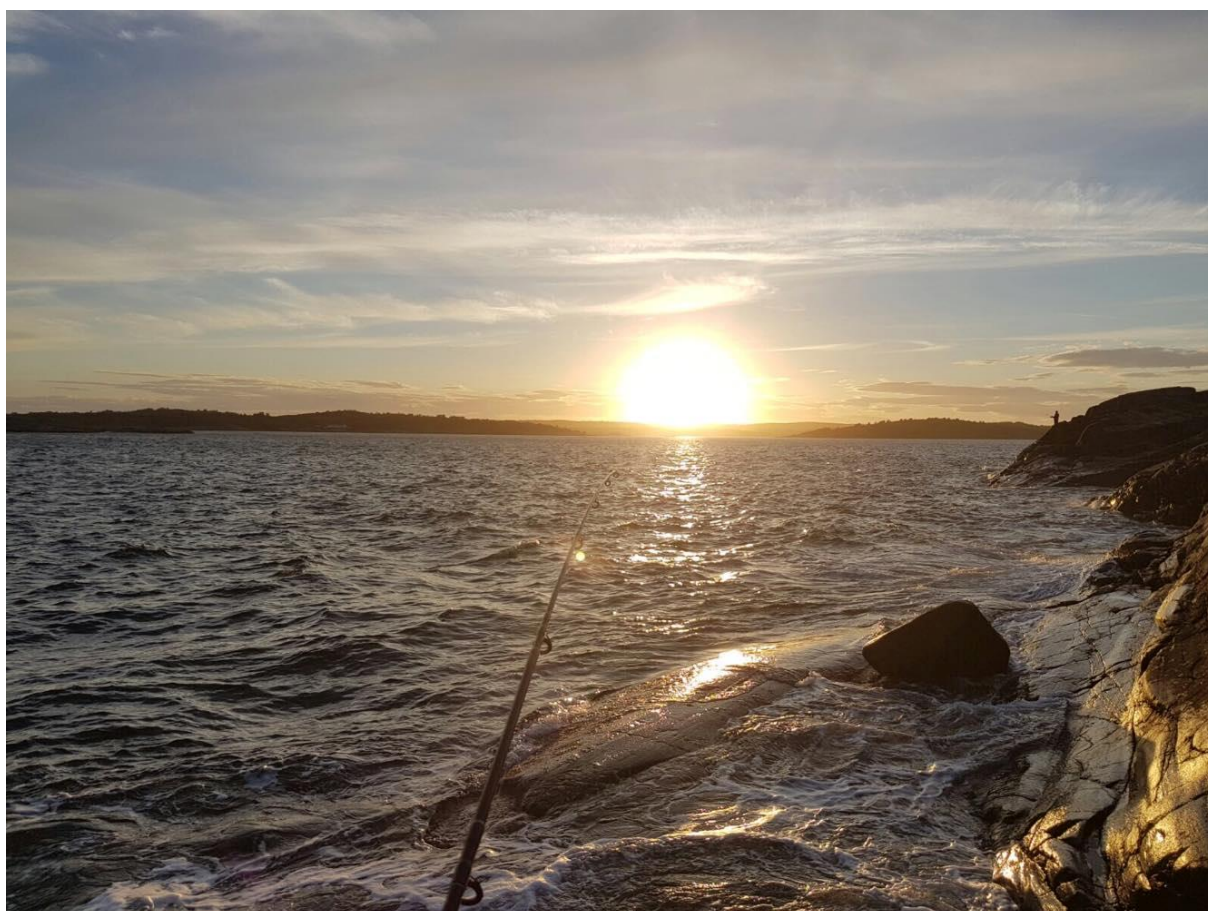


Toksikologen

Fagbladet frå toksikologi-seksjonen

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi



Fisketur på Vestre Bustein, Tjøme. Foto av Iselin Rynning.

Redaksjonens røyst

Då var ein periode med mykje arbeid for mange over, om det no var søknadsskriving, masteroppgåve eller eksamenar. Ferien nærmar seg, og det er nok noko mange ser fram til, og me håpar på mykje fint vêr. Viss me skulle få fint vêr, er det nok mange som kunne tenkt seg å liggja langs dei norske strendene. Viss ikkje, blir det vel turen sørover mot andre varmare strender. Noko som diverre preger mange strender i dag er avfall, og då særleg plastikk. Plastikk har fått ekstra fokus i Noreg etter at ein fann den såkalla plastkvalen i januar i år. Det ein særleg er uroa for er det ein kallar mikro- og nanoplast. Det ein er usikker på er om dette har konsekvensar for levande organsimar. Kan det bli tatt opp, og vil det ha negative effektar? Også toksikologer er komne inn på dette feltet med tanke på mogelege toksiske effektar av plast i seg sjølv, men også om plastpartiklane transporterer med seg andre giftstoff og om desse blir frigitte i kroppen. Dette ser me igjen i NSFT sin toksikologiseksjon som skal ha mikroplast som tema under årets haustmøte den 19.oktober. Programmet vil bli lagt ut på NSFT sine heimesider om kort tid.

Venleg helsing



Thomas Aga Legøy

Redaktør

I årets andre utgåve har me fått inn to vitskaplege innspel: Eitt frå Jon Einar Dahl der han diskuterer effekten av amalgam, noko som mange har vore uroa over. Dette temaet presenterte han også på vintermøtet i år. På vintermøtet vart det også delt ut prisen for beste publikasjon i toksikologi, som vart utdelt til Audun Bersaas. Han har skrive eit samandrag frå den artikkelen i denne utgåva av Toksikologen.

Intervjustafettpinnen gjekk frå Anders Goksøy vidare til hans tidlegare student Augustine Arukwe frå NTNU som dykk kan høyra meir om i denne utgåva.

Seksjonen for Toksikologi har i vår også hatt sitt årlege vårmøtet med tittelen «Practical implications of mechanistic studies in toxicology», der Maria Laura Amberger gjorde ein bra jobb med å skriva eit samandrag.

Me vil takka alle for fine innslag til denne sommarutgåva. Redaksjonen ynskjer alle ein fin sommarferie.

Innholdsfor-teikning

Spring meeting at the Norwegian Institute of Public Health.....	4
Intervju med Augustine Arukwe	7
<i>In vitro</i> celletransformasjon ved langtidseksponering for Benzo[a]pyrene og sigaretttrøykkondensat.....	9
Dental amalgam – problem for pasient og tannlege?*	13
Redaksjonen og styret	17
Vedtekter for Seksjonen for Toksikologi	18

Spring meeting at the Norwegian Institute of Public Health

By Maria Laura Amberger, MSc

Seminar: Practical implications of mechanistic studies in toxicology

BCPT Award to Jan Alexander

This year's spring meeting, on March 30th, was marked with a celebration: Professor Jan Alexander was awarded the BCPT Nordic Prize in Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology for his great scientific contribution in the past decades. Jan Alexander has been developing research in the field of toxicology and food safety at the institute hosting the meeting, the Norwegian Institute of Public Health.



Foto: Unni Hagelund Harsten. Kim Brøsen (venstre) deler ut BCPT prisen til Jan Alexander (høgre).

The seminar received over 50 experts from the fields of human and environmental toxicology, to discuss the state of the science of mechanism based toxicology. Jan Alexander introduced the theme by emphasizing the importance of mechanisms

of action (MoA) to predict toxicity: (adverse) health effects can be predicted by understanding the interactions of chemical substances with biological targets. His main focus was on the interactions of food contaminants with other chemicals and/or molecules within the biological system. Among others, he referred to a potentially carcinogenic substance existent in processed food, the heterocyclic amine PhIP (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine). After biotransformation in the liver, PhIP's metabolite can be activated by sulfotransferases and generate reactive electrophiles. These can cause intestinal carcinogenesis by binding to DNA and other macromolecules.

The second talk was held by Professor Ragnhild Paulsen (School of Pharmacy, UiO), about a promising model system for drug safety studies, the chicken embryo. This model is a suitable alternative to mammalian *in vitro* and *in vivo* experiments, due to similarities between the chicken and the human genome and straight forward drug application. When exposing a developing embryo to certain pharmaceuticals, the effects observed can resemble pre- and post-natal effects in humans. This model has been used to understand if pre-natal exposure to certain neurotoxicants can alter brain development. It was found that bisphenol A can affect

cerebellar development by interfering with the correct development of granule neurons.

Senior scientist Unni C. Nygaard (NIPH) talked about the link between environmental contaminants and immunological diseases. Some pollutants are able to induce and/or accelerate allergy or autoimmunity, and interfere with the immune system. In mice, for instance, air pollutants present in diesel exhaust migrate into the lymph nodes, activating B-cells and promoting immunoglobulin E (IgE) production. Unni also presented the ongoing project PhenAll, which aims to identify immune cell profiles associated with IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergies by use of high-dimensional mass cytometry. This provides new insights into immune cell phenotypes and function involved in disease.

The fourth talk of the day was from Adjunct Professor/Senior researcher Knut Erik Tollefsen (NIVA/NMBU), focusing on adverse outcome pathways (AOPs). An AOP helps establishing the link between chemical interaction, molecular response and adverse human or ecological health outcome by defining the molecular initiating event (MiE) and the connections between the different key events (KEs) that eventually lead to an adverse outcome. The data included in AOPs are potentially useful for hazard and risk assessments, and may provide predictions for effects at the population level. As an example, Knut Erik presented the effects of 3,5-dichlorophenol (3,5-DCP) on the aquatic plant *Lemna minor* as an example on how to use AOPs to characterize the different MOA leading to inhibition of growth. This chemical can inhibit oxidative phosphorylation with subsequent formation of reactive oxygen

species (ROS), which in turn causes lipid peroxidation and tissue damage. In addition, 3,5-DCP also inhibits photosynthesis and affects plant pigments. The collective action of the different MOA consequently causes inhibition of plant growth, an adverse effect considered to be of regulatory relevance.

Senior Researcher Inger-Lise Steffensen (NIPH) talked about the influence of environmental factors on metabolic disorders. The factors causing obesity are innumerable, including exposure to chemicals during different life stages. For instance, a developing fetus or newborn can be exposed through placental transfer and breast milk. Some of these chemicals are bisphenol A (BPA), tributyltin (TBT), perfluoroalkyl acids (PFAAs) and triclosan. Obesogens are mostly endocrine disruptors (EDs) that mimic or block natural hormones and interfere with signaling pathways. In mice, tributyltin seems to affect lipid metabolism and cause fat accumulation in the liver. This is possible due to TBT's ability to bind to nuclear receptors such as peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) and retinoid X receptor α (RXR α), promoting adipogenesis and lipogenesis.

The seminar finished with a talk from Senior Scientist Johan Øvrevik (NIPH) about particle exposure and molecular mechanism triggering inflammation. Particles present in diesel exhausts can cause inflammatory responses in the airways and activate pro-inflammatory genes, which can lead to adverse health effects and cancer. This process includes generation of oxidative stress and activation of certain intracellular signaling cascades, such as G-protein coupled receptors (GPCRs). Johan also mentioned the

importance of aryl hydrocarbon receptor (AhR) and beta-2 adrenergic receptor (β 2AR) activation to understand non-carcinogenic effects of polycyclic aromatic

hydrocarbons (PAH), a product of incomplete combustion.

Thank you all for participating in this year's Spring Meeting!



Foto: Per-Harald Olsen

Intervju med Augustine Arukwe

Professor i molekylær og cellulær toksikologi ved Norsk teknisk og naturvitenskapelige universitet.

1. Hvordan ble toksikologi ditt fagfelt?

Helt tilfeldig. Jeg studerte akvakultur ved Sogndal distriktshøyskole og når jeg begynte på Universitetet i Bergen ble jeg introdusert til Cytokrom P450, noe jeg syntes var veldig interessant i forbindelse med reproduksjonsfysiologi. Jeg tok dermed sjansen, og begynte med toksikologi på molekylært nivå.

2. Hva synes du er mest givende med å undervise studenter? Og hva er mest utfordrende?

Det mest givende med å undervise studenter er studentene selv. Man lærer mens man underviser og ofte er det slik at man hele tiden ønsker å oppdatere seg og finne nyeste forskning innenfor fagfeltet, hva som har skjedd siden sist, før neste møte med studentene. Det å kommunisere det man vet er kanskje den beste måten å få kunnskapen til å rulle videre. Kunnskap som ikke kan videreformidles mener jeg har en nullverdi.

Det som er mest utfordrende ved å undervise er når jeg ikke klarer å engasjere studentene. Ofte holder det å finne en person i gruppen med som viser interesse

for faget og som tør å ta ordet, da blir det mye enklere å engasjere de resterende studentene. Ofte finner man en person som tør å gå foran og kan vise de andre studentene at «oi, dette var kanskje ikke så ille».

3. Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut for deg?

Møter, møter og møter. Jeg har open-door policy, dvs. jeg liker ikke å avtale møter med studentene mine, men foretrekker at studentene kan komme til meg når som helst. Er du på lab, eller på universitetet en lørdagskveld, så er det bare å ringe meg.

En ideell dag er når jeg kan sette meg ned og skrive helt uforstyrret, men dette betyr ikke at de andre dagene ikke er bra.

4. Hva gjør du på fritiden for å koble av etter jobb?

Jeg har vanskelig for å legge fra meg arbeidet etter endt arbeidsdag. Men det jeg oftest gjør for å koble av er å lage mat – hvilken som helst type mat. Å bake 120 rundstykker, samt et glass rødvin, etter en

lang arbeidsdag er for meg en perfekt kveld. Jeg bruker matlaging for å koble av og tenke på helt andre ting enn jobb. Men til tider er 24 timer i døgnnet er ikke nok til å gjøre denne jobben og jeg er dermed veldig skyldig i å ta med meg jobben hjem etter endt arbeidsdag.

5. Hva er din rolle i dCod-prosjektet?

Anders Goksøy var min veileder på både mastergraden og doktorgraden min, i tillegg til tett samarbeid under min post doc. Han er grunnen til at jeg er her i dag. Foruten han, hadde jeg aldri søkt på jobben her på NTNU. dCod består av flere deler, og min rolle er innenfor reproduksjonsfysiologi og -toksikologi. Jeg hadde en stipendiat som disputerte i 2008 hvor vi arbeidet med å utvikle en metode hvor vi bruker agaroseblokk til å dyrke organer. For å produsere organer på lab, legges de ofte i et medie, men for å forhindre at de skulle drukne i mediet, satte vi en agarose-blokk i mediet og skapte en form for kapillær bevegelse av mediet gjennom agarosen slik at vevet eksponeres kronisk over en lengre periode. I tillegg ble det testet hvor lenge vevene klarte å overleve. Inntil 14 dager var prøvene helt fine – de vokste bra og så helt normale ut, men mellom 14-21 dager så vi varierende grad av nedbrytning av cellene. Dette er metoden/systemet vi skal bruke på dCod for å generere store mengder data som kan brukes til modellering innenfor systemtoksikologi for å undersøke hvordan miljøgifter kan påvirke hele systemet og da spesielt reproduksjonsorganene til disse torskene (gonadene) men også nyrene (den hormonproduserende delen av kroppen), for å koble hormonsystemet og resten av systemet sammen. Jeg har en stipendiat her nå, som jobber med dette. Vi har også åpnet

for 3-6 masterstudenter som kan jobbe med dette prosjektet. Denne metoden for dyrking av organer gjør at vi vil få mye forskningsmateriale som kan brukes i en rekke ulike analyser i stedet for å bruke forskjellige materiale til ulike analyser – dette gir en uniformitet i utgangsmaterialet og gjør at vi kan se på forandring i eksponering. I tillegg til å se på cellulære forandringer skal vi også gjøre RNA-sekvensering i organene (hvordan spesielle gener og proteiner differensielt uttrykkes ved varierende eksponeringsgrad).

6. Vi har hørt du skal ha et sabbat-år ved Riverside, California. Kan du fortelle litt hva du skal gjøre dette året?

Det starter egentlig i år, i august. Et sabbat-år bruker jeg til å lære noe nytt. Jeg har en god venn, en amerikaner, som jeg skal bo hos. To av mine stipendiater blir med meg, iallfall for 2 måneder. Så det blir artig. Da skal vi alle prøve å lære noe nytt, jobbe sammen og kanskje kan vi ta med noe av denne kunnskapen tilbake til labene her ved NTNU i Trondheim.

7. Hvem ønsker du å gi stafett-pinnen videre til?

Dette er et litt vanskelig spørsmål, men dere kan jo snakke med Veerle Jaspers. Hun er ny, ung og smart. Jeg tror det kan være greit å få tilbakemelding fra folk som har litt mindre erfaring enn det jeg har. I tillegg kommer hun fra Belgia, og jeg synes det kan være interessant å høre hvordan hun har opplevd det her.

In vitro celletransformasjon ved langtidseksponering for Benzo[*a*]pyrene og sigarettøykkondensat.

Artikkel samandrag av Audun Bersaas, PhD.

Lungekreft er den kreftforma som framleis tek flest liv i verda. I Noreg får omkring 3000 personar diagnosen lungekreft kvart år (1). Den femårige overlevinga er låg; omkring 12-14% for menn og 17-21% for kvinner. Kvart år dør omkring 2000 nordmenn av lungekreft (1). Sigarett-røyking er mistenkt å vere årsak til omlag 90% av alle tilfelle av lungekreft. Det har vore kjend i mange tiår at røyking kan vere årsak til lungekreft, og det har vore forska mykje på å finne mekanismane som kan forklare korleis kreftframkallande stoff i sigarettøyk kan transformere lungeceller til kreftceller (2). Framleis er det mykje me ikkje veit om desse mekanismane.

Cellene våre er programmerte til å vere både robuste mot og tilpassingsdyktige til eksterne påverkingar (3). Det genetiske programmet til ei celle styres av genane våre og er nøye regulert av fleire ulike kontrollmekanismanar, inkludert transkripsjonsfaktorar og epigenetikk. Eksponering for kreftframkallande stoff som sigarettøyk kan skade DNA-et vårt og forstyrre normal cellefunksjon. Tap av kontroll over normale funksjoner slik som kontrollert celledeling, kan i ytste konsekvens føre til utvikling av kreft.

Epitelceller finns på alle kroppens overflater og danna ein barriere som skil kroppens indre frå omverda. Epitelceller kan i nokre tilfelle gå gjennom ein

reprogrammering kalla epitel til mesenchymal transisjon (EMT), kor epitelcellene lausnar frå kvarandre og blir i stand til å migrere og invadere omkringliggande vev (4). EMT skjer normalt i sårheling kor cellene vandrar for å lukke såret, og når såret er lukka reverserast prosessen (mesenchymal epitel transisjon, MET) og cellene får igjen ein epitel fenotype. Det er funne at kreftceller kan miste kontroll over reguleringa av EMT. Kreftceller som har tileigna seg ein mesenchymal fenotype er mistenkt å vere involvert i invasjon og metastase (5).

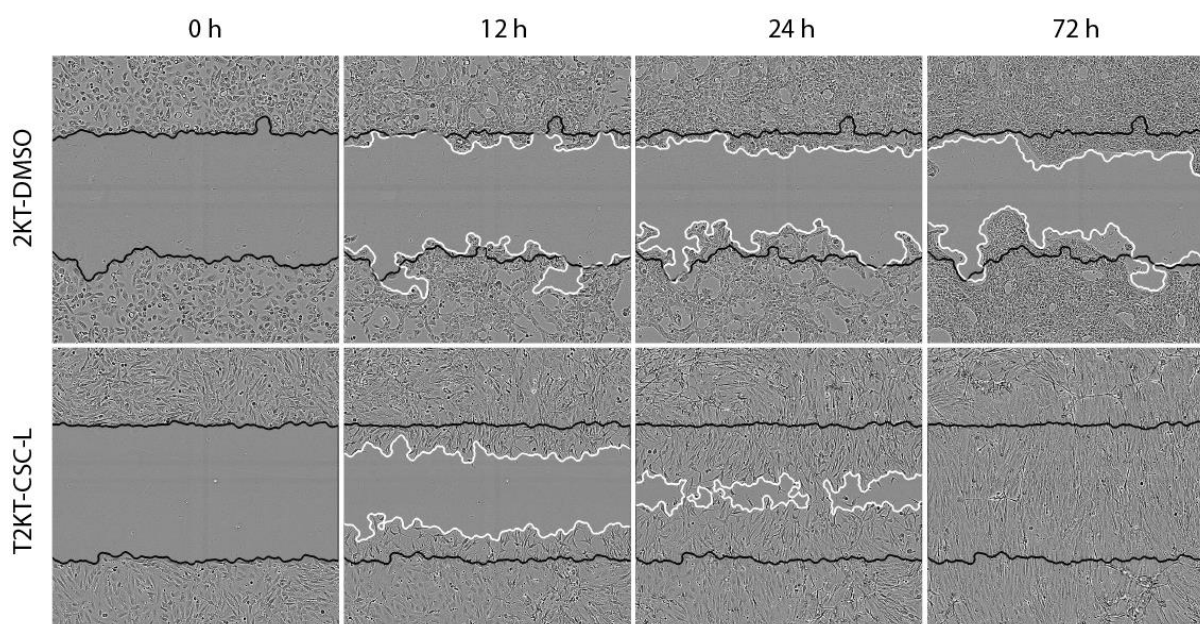
I ein studie publisert i *Toxicology In vitro* i 2016 studerte me korleis lungeceller kan transformerast frå ein normal fenotype til ein kreftliknande fenotype etter eksponering for sigarettøyk. Me brukte cellelinjer av typen humane bronkiale epitelceller (HBEC) frå to forskjellige donorar (HBEC2 og HBEC12). Desse cellene er immortaliserte med gena *TERT* og *CDK4*, dei har ein intakt p53 signalering, veks ikkje i soft-agar og er ikkje tumorigene i xenograft i mus. HBEC cellene vart utsett for sigarettøykkondensat (CSC) eller benzo[*a*]pyrene (B[*a*]P) i 12 veker. Cellene vart deretter sådd ut i soft-agar. Cellene som ikkje blei eksponerte (DMSO kontroll) var ikkje i stand til å vekse i soft-agar, medan cellene som var eksponert for B[*a*]P eller CSC danna koloniar i soft-agar. Evnen til å danne koloniar i soft-agar er sett på som

eit kjenneteikn på celletransformasjon (6). Me isolerte og dyrka vidare koloniar frå dei cellene som voks i soft-agar for å studere kva nye eigenskapar dei hadde tileigna seg. Celletransformasjon frå normal celle til ein kreftcelle er ein prosess i fleire steg. Sjølv om dei transformerte cellene var i stand til å vekse i soft-agar var dei ikkje i stand til å danne tumor xenografteksperiment i musemodeller. Dette tyder på at cellene som vart transformert *in vitro* av B[a]P og CSC er i eit stadium mellom transformert og tumorigen.

Eit molekylært kjenneteikn ved EMT er eit skifte i uttrykk av E-cadherin (*CDH1*) til N-cadherin (*CDH2*). I dei transformerte cellene isolert frå soft-agar fann me at eit slik skifte hadde funne stad og at dei transformerte cellene uttrykte mindre av *CDH1* genet og meir av *CDH2* genet enn dei ikkje-transformerte cellene. Analyser av andre genar kjend å vere involvert i EMT (*SNAI1*, *SNAI2*, *TWIST*, *ZEB1*, *MMP2*) fann me at dei transformerte cellene med

opphav i HBEC2 viste klare teikn til EMT. Dei transformerte cellene med opphav i HBEC12 viste meir utydelege molekylære teikn til EMT.

EMT er som nemnd knytt til evnen til å invadere omkringliggjande vev. For å undersøke om dei transformerte cellene hadde tileigna seg denne evnen gjorde me eit sårhelingsassay. Cellene vart sådd i eit tett lag, deretter vart det laga eit sår i cellelaget. Over cellene vart det så støypet ein gel (matrigel). Cellene vart inkubert i 37°C og eit bilete vart teken kvar time. Resultata viste at dei transformerte cellene var i stand til å invadere gelen og lukke såret i løpet av 24 timer (Figur 1). Dei ikkje-transformerte cellene var derimot ikkje i stand til å invadere gelen. Desse resultata viser at EMT er ein prosess involvert i kjemisk industert transformasjon av lungeceller, og at ein slik transformasjon kan føre til at lungecellene får ein økt evne til invasjon.



Figur 1: Invasjonsassay med matrigel. Cellene vart sådd i monolag og eit sår vart laga i cellelaget. Det blei støypet ein matrigel over cellene. Bileter blei tekne kvar time, her vist ved 0, 12, 24 og 72 timer. 2KT-DMSO: Kontroll cellene var ikkje i stand til å lukke såret etter 72 timer. T2KT-CSC-L: HBEC2 transformert med cigarette smoke condensate hadde lukka såret heilt etter 72 timer.

Celler regulerer genaktiviteten gjennom transkripsjonsfaktorer.

To transkripsjonsfaktorer som har blitt vist å være viktig i å oppretthalde ein epitel fenotype er FOXA1 og FOXA2 tilhørende forkhead box familien av transkripsjonsfaktorer. FOXA1 og FOXA2 er og involvert i steroidsignalering og er viktig for binding av østrogenreseptor og androgenreseptor til responselementer i DNA. I motsetning til ei rekkje andre transkripsjonsfaktorar er FOXA-faktorane i stand til å binde kondensert kromatin. Dei kan remodelle og opne kromatinstrukturen og slik gjer plass for binding av andre transkripsjonsfaktorer som til saman aktiverer gentranskripsjon. På grunn av eigenskapen med å vere dei første transkripsjonsfaktorane som bind til DNA vert FOXA1 og FOXA2 kalla pionerfaktorar (7).

I dei transformerte lungecellene som viste teikn til EMT fann me at FOXA1 og FOXA2 var kraftig nedregulert samanlikna med dei ikkje-transformerte HBEC. Desse resultatane viste me både ved analyse av genekspresjon (RT-qPCR) og fluorescensmikroskopi, noko som bekrefta at FOXA1 og FOXA2 var nedregulert på både mRNA og protein-nivå. Vidare utførde me kromatinimmunpresipitering (ChIP) på histonvarianter for å sjå om endra epigenetikk i FOXA1 og FOXA2 gena kunne forklare nedreguleringa. Bindinga av histonvariantane macroH2A og H2A.Z var auka i FOXA1 og FOXA2 gena i dei transformerte cellene. Dette tyder på at FOXA1 og FOXA2 er nedregulert gjennom epigenetiske mekanismar i dei transformerte cellene og at endra kromatinstruktur i alle fall delvis kan forklare den reduserte transkripsjonen av desse genane.

Resultata våre demonstrerer at *in vitro* transformasjon kan vere ein god modell for å studere ulike stoff sin evne til å transformere lungeceller. Me fann at EMT og endra genuttrykk av FOXA1 og FOXA2 kan vere viktige mekansimer i carcinogen indusert transformasjon av lungeceller.

Kjelder:

- 1) Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2014 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2015. Report No.: 978-52-90343-91-4.
- 2) Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control*. 2012;21(2):87-91. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050338
- 3) Kitano K, Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy, *Nat. Rev. Cancer* 2004;227-235, doi:10.1038/nrc1300
- 4) Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166(1):21-45. doi:10.1016/j.cell.2016.06.028
- 5) Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA, Emerging Biological Principles of Metastasis, *Cell*, 2017;168(4):670-691, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>.
- 6) Borowicz S, Van Scoyk M, Avasarala S, et al. The Soft Agar Colony Formation Assay. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*. 2014;(92):51998. doi:10.3791/51998.

- 7) Cirillo LA, Lin FR, Cuesta I, Friedman D, Jarnik M, Zaret KS. Opening of compacted chromatin by early developmental transcription factors HNF3 (FoxA) and GATA-4. Mol Cell. 2002;9(2):279-289. doi:10.1016/s1097-2765(02)00459-8

Dental amalgam – problem for pasient og tannlege?*

Jon E. Dahl, direktør NIOM og professor II, UiO

Europeisk registret toksikolog

NIOM – Nordisk institutt for odontologiske materialer, UiO – Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Dentalt amalgam er en blanding av kvikksølv og et pulver av sølv, tinn, kopper og sink. Det har vært et mye benyttet tannfyllingsmateriale. Gjennom de to siste tiårene før det ble forbudt i Norge i 2008, var bruken blitt redusert og overtatt av plastbaserte materialer.

Yrkesmessig eksponering

Kobberamalgam var en amalgamtype som ble benyttet i barnetannpleie og hos kariesaktive pasienter. Innholdet av kobber og kadmium forhindret at det ble nye hull i kanten av fyllingen, såkalt sekundærkaries. Kobberamalgam kom i form av pellets som ble varmet opp for å gjøre det plastisk. Ved oppvarmingen ble det frigitt kvikksølv damp, og eksponeringen av spesielt tannhelsesekretærene ble høy (1).

Tidligere ble også tradisjonelt dentalt amalgam blandet slik at spesielt tannhelsesekretærene ble utsatt for eksponering for kvikksølv damp. Det er liten tvil om at tannhelsesekretærer som blandet amalgam uten tilstrekkelig beskyttelse, hadde stor risiko for yrkesbetinget helseskade. For mange med mulig senskade etter arbeid som tannhelsesekretær har det vært vanskelig å bli tilkjent erstatning. Etter

en lang prosess i rettssystemet opp til Høyesterett fikk man medhold i at blanding av amalgam uten tilstrekkelig beskyttelse kan gi et sykdomsbilde som kan godkjennes som yrkesskade (2).

I senere tid ble amalgam blandet i lukkede systemer som blandemaskiner og predoserte kapsler som sterkt reduserte den yrkesmessige eksponeringen. Eksponering i dag kan skje ved utboring av eksisterende amalgamfyllinger. Målinger av kvikksølv i urin hos tannhelsepersonell har vist verdier på 2.5 – 3 nmol Hg/mmol kreatinin (3).

I enkelte nyere studier synes tannleger å prestere dårligere på hukommelsestester enn kontrollgruppen uten at det var mulig å korrelere dette til kvikksølv eksponering alene (4). Forfatterne spekulerte på om funnene kunne ha sammenheng med samlet eksponering som tannleger utsettes for, og om kontrollgruppens sammensetning kunne ha betydning for forskjellene. I Norge ble det gjennomført en undersøkelse blant kvinnelige tannleger og lektorer om fertilitet og fødselsutfall (5,6). Studien kartla yrkesmessig eksponering for amalgam og andre kjemiske stoffer samt røntgen i tannlegepraksis. Effektkriteriene var «tid til graviditet», dvs hvor lang tid det

tok før en kvinne ble gravid når hun ønsket det, og utfallet av hver graviditet kvinnen hadde gjennomgått. Det ble ikke funnet økt risiko for fertilitetsproblemer eller økt risiko for spontanabort blant norske kvinnelige tannleger. Data fra medisinsk fødselsregister i Norge i perioden 1967-2006 viste ingen økt hyppighet for medfødte misdannelser hos barn av tannleger eller klinikkassistenter sammenlignet med befolkningen for øvrig (7). En studie fra Finland fant heller ikke økt risiko for spontanabort blant tannhelsepersonell (8). Her hadde man kartlagt eksponering for kvikksølv, akrylater og løsemidler hos gravide som spontanaborterte og de som fødte friskt barn.

Pasientene kan eksponeres for kvikksølv fra amalgam under innlegging og utboring i tillegg til frigjøring i munnen på grunn av korrosjon. Det er vanskelig å bestemme hvor mye kvikksølv pasientene eksponeres for. Anslag for eksponeringen baserer seg på målinger av kvikksølv i urin som representerer utskillelse. WHO har antatt at pasienter med amalgamfyllinger kan ha urinnivåer av kvikksølv på 1,7 – 9,6 nmol Hg/mmol kreatinin (9). Nyere studier tyder på at eksponeringen nå er lavere, 0,2 – 2,0 nmol Hg/mmol kreatinin (10-11). En engelsk studie oppga et gjennomsnitt på $1,7 \pm 1,1$ nmol Hg/mmol kreatinin, og ingen signifikant forskjell på de med få og de med mange amalgamfyllinger (12). Laveste observerte effektnivå (LOAEL) er anslått å være ved urinverdier på 15-30 nmol Hg/mmol kreatinin (tremor (målt elektrofysiologisk) og proteinuri i noen studier) og 20-60 nmol Hg/mmol kreatinin (tremor, nedsatt nerveledningshastighet, psykomotoriske endringer hos sensitive) (9,

12, 13). Det synes således å være akseptabel sikkerhetsmargin mellom dagens eksponering og effektnivåer. Data fra den norske mor-barn studien er blitt koblet med data fra medisinsk fødselsregister. Det er ingen sammenheng mellom antall amalgamfyllinger hos mor og negativt fødselsutfall (14).



Figur 1: Pasient med lichenoid reaksjon på amalgamfylling. I kinnslimhinnen er det et rødt sentralt område med hvite områder rundt som korresponderer med amalgamfylling i underkjevetann. Foto © tannlege Petter O. Lind, Oslo.

Lokale forandringer i slimhinnen er observert i tilknytning til amalgamfyllinger (Figur 1). Det er ikke entydig om dette skyldes allergisk eller lokal toksisk reaksjon (15). Noen pasienter plages med smerter og ubehag fra slike lesjoner, men hos andre kan de være symptomfrie og oppdaget av tannlegen ved rutineundersøkelse. De blir gjerne betegnet oral lichenoid lesjon fordi de minner om orale manifestasjoner ved sykdommen lichen planus. Ved utskiftning av amalgamfyllingen med annet materiale forsvinner ofte lesjonen (Figur 2) (16-17).

Enkelte pasienter mener at amalgamfyllinger gir generelle helseplager. Som symptom er listet opp diffuse plager som tretthet, slitenhet, «utbrenthet», depresjon, plager fra ledd og muskler, tremor (fin skjelving), karakteristiske psykiske symptomer, nedsatt visuell hukommelse og finmotoriske ferdigheter. Forbundet tenner og helse lister opp mer enn 55 ulike symptomer og funn som tegn på kvikksølvforgiftning fra amalgam (18).

Det er således ingen spesifikke symptomer eller funn som kjennetegner disse pasientene, og årsaken til helseplagene er vanligvis satt av pasienten selv. Hos disse pasientene som skifter ut sine amalgamfyllinger, er det observert at plagene avtar, men de har likevel flere og kraftigere plager enn kontrollgrupper (19-20)).



Figur 2. Samme pasient som i figur 1. Amalgamfyllingen er fjernet, og det er satt på en porselenskrone på tannen. Kinnslimhinnen ser nå normal ut. Foto © tannlege Petter O. Lind, Oslo.

*Basert på foredrag med samme tittel under NSFT Vintermøte 2017.

Forfatters e-postadresse: jon.dahl@niom.no

Referanser:

1) Fell AKM et al. A woman in her thirties with cough, tremor, agitation and visual disturbances. Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136: 1233-5.

2) HR-2013-02590-A, (sak nr. 2013/616), sivil sak, anke over dom, NORGES HØYESTERETT 2013 (<https://www.domstol.no/no/Enkelt-domstol/-Norges-Hoyesterett/Avgjorelser/Avgjorelser-2013/Avdeling---Sivile-saker/Gyldigheten-av-Trygderettens-kjennelse-i-sak-om-godkjenning-som-yrkesskade/>) avlest 03.05.17.

3) Langworthl S et al. Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden. J Dent Res 1997; 76: 1397-1404.

4) Ritchie et al. Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. Occup Environ Med 2002; 59:287-93.

5) Dahl et al. Dental workplace exposure and effect on fertility. Scand J Work Environ Health 1999; 25:285-90.

- 6) Dahl & Sundby. Risiko for spontanabort blant norske, førstegangsfødende tannleger. *Nor Epidem* 1999;9:51-5.
- 7) Hegglund et al. Pregnancy outcomes among female dental personnel – a registry-based retrospective cohort study. *Scand J Work Environ Health* 2011;37:539-46.
- 8) Lindbohm M-L et al. Occupational exposure in dentistry and miscarriage. *Occup Environ Med* 2007;64:127-133
- 9) International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 118: Inorganic Mercury. World Health Organization Geneva, 1991.
10. Ganss C et al. Relation between mercury concentrations in saliva, blood, and urine in subjects with amalgam restorations. *Clin Oral Invest* 2000; 4:206-11.
11. de Oliveira et al. Effects from exposure to dental amalgam on systemic mercury levels in patients and dental school students. *Photomed Laser Surg* 2010;28 (suppl 2) DOI: 10.1089/pho.2009.2656
12. Eyeson et al. Relationship between mercury levels in blood and urine and complaints of chronic mercury toxicity from amalgam restorations. *Brit Dent J* 2010; 208: E7, DOI: 10.1038/sj.bdj.2010.181 (E-pub)
13. Kazantzis, Mercury exposure and early effects: an overview. *Med Lav* 2002;93:139-47.
14. Lygre et al. Prenatal exposure to dental amalgam and pregnancy outcome. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016; 44:442-9.
15. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. *J Biomed Biotech* 2012, Article ID 589569, doi:10.1155/2012/589569 (E-pub).
16. S Pezelj-Ribarić et al. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *JEADV* 2008, DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02736.x (E-pub)
17. Mårell L et al. Regression of oral lichenoid lesions after replacement of dental restorations. *J Oral Rehabil* 2014;41:381-91.
18. Bendiksen B. Symptomer. Hjemmesiden til Forbundet tenner og helse, datert 30.03.2008. <http://www.tenneroghelse.no/default.asp?page=72&article=118> (avlest 18.05.2017)
19. Håheim LL et al. Helseeffekt av å skifte ut amalgamfyllinger ved mistanke om plager eller helseskader fra amalgam. Kunnskapssenteret: Forskningsoversikt 2006. ISBN (elektronisk): 82-8121-100-8. Tilgjengelig på www.fhi.no
20. Björkman et al. Long term changes in health complaints after removal of amalgam restorations. *Acta Odontol Scand* 2017; 75:208-19.

I redaksjonen

Gunhild Rogne Halland

gunhildrognehalland@gmail.com

Pernille Kvernland

Pernille@tussa.com

Thomas Aga Legøy (Redaktør)

tholeg92@gmail.com

Iselin Rynning

Iselin.rynning@stami.no

Marie Persson

marie.persson@hotmail.com

Styret i Toksikologiseksjonen

Leier:

Hubert Dirven

hubert.dirven@fhi.no

Styremedlemmer

Yke Arnoldussen

Vidar Berg

Dag Marcus Eide

Gunnar Sundstøl Eriksen

Merete Grung

Marit Nost Hegseth

Odd Andre Karlsen

Gry Koller

Nina Landvik (Varamedlem)

Vedtekter for Seksjonen 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 human-toksikologisk bakgrunn. Videre bør både undervisningsmiljøene, forskningsmiljøene og forvaltnings-institusjonene 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, valgkomité-medlemmer 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 aktiviteter 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.