

NSFT

Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikolog

Norwegian Society of Pharmacology and Toxicology

c/o Department of Biology, University of Oslo, P.O.Box 1066 Blindern, N-0316 Oslo, Norway

Member of EPHAR IUPHAR EUROTOX IUTOX

www.nsft.net

Vintermøtet på Beitostølen

2007

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 35

NSFTs Vintermøter har pågått siden 1973, det vil si at årets møte er nummer 35 i rekken. Selskapets styre gikk i 1972 sterkt inn for å få i gang nasjonale møter, som både kunne bli et kontaktforum og en faglig arena for selskapets voksende antall medlemmer fra de ulike deler av landet.

I 2007 er det påmeldt 166 deltakere til møtet (ledsagere og barn er ikke inkludert) og det er 31 inviterte foredragsholdere fordelt på 8 symposier. Tilsammen er det meldt inn 28 frie foredrag og 30 postere fordelt på basal farmakologi, klinisk farmakologi og toksikologi.

Styret i NSFT takker for året som har gått og håper at deltakerne får både faglig og sosialt påfyll på årets vintermøte.

*Vennlig hilsen
Styret*

Oversikt over styremedlemmer i NSFT

NSFTs hovedstyre

Leder: Ketil Hylland

Sekretær: Anders Åsberg

Kasserer: Ane Gedde-Dahl

Styremedlem: Jannike Mørch Andersen

Representant for bedriftsmedlemmer: Atle Skattebøl

Representanter fra seksjonsstyrene: Karen Marie Ulshagen og Steinar Øvrebø

Varamedlemmer: Berit Muan, Heidi L. Wold og Marius Gudbrandsen

Seksjon for basal og klinisk farmakologi

Leder: Karen Marie Ulshagen

Sekretær: Trude Giverhaug

Kasserer: Knut Hjelmeland

Styremedlem: Finn Olav Levy

Kontaktpersoner for seksjon for basal og klinisk farmakologi

Bergen: Bettina Riedel

Trondheim: Ola Dale

Tromsø: Thrina Loennechen

Seksjon for toksikologi

Leder: Steinar Øvrebø

Sekretær: Inger-Lise Steffensen

Kasserer: Oddvar Myhre

Styremedlem: Vibeke Thrane

Styremedlem: Roger Holten

Styremedlem: Julie Tesdal Håland

Styremedlem: Line Sverdrup

Varamedlemmer: Åse Krøkje, Edgar

Rivedal, Anders Goksøyr og Hege

Stubberud

Kontaktpersoner for seksjon for toksikologi

Bergen: Anders Goksøyr

Trondheim: Åse Krøkje

Innholdsfortegnelse

Velkommen til NSFTs Vintermøte nr. 35	2
Oversikt over styremedlemmer i NSFT	2
NSFTs Vintermøter	6
Program	8
Hotelloversikt	16
INVITERTE FOREDRAG	17
IF 1 Metoder og kilder i toksikoepidemiologi.....	17
IF 2 Forgiftninger i Norge og Norden	18
IF 3 Forgiftninger ved sykehusene i Oslo	19
IF 5 Rettstoksikologiske erfaringer med spesiell vekt på narkotikarelaterte dødsfall og registreringer av disse	20
IF 7 Application of proteomics for protein expression profiling and biomarker discovery	21
IF 10 Utvikling av stress-responsive genmarkører i torsk.....	22
IF 15 Threshold of Toxicological Concern (TTC)-prinsippet. En måte å oppnå raskere og mer kostnadseffektiv risikovurdering?	23
IF19 Sykelig fedme på alvor	24
IF 20 Legemidler ved behandling av fedme.....	25
IF 24 Dexamethasone-induced apoptotic cell death: Are subunits of the NMDA receptor involved?	26
IF 25 Hypoxia, Hypothermia and “Room Air Resuscitation” in NT2-N Neurons.....	27
FRIE FOREDRAG	28
Frie foredrag – toksikologi	29
FT 1 Risikovurdering av oljeutslipp offshore.....	29
FT 2 Akutt giftighet av bunnstoff - klassifisering og risiko	30
FT 3 Dentale plastmaterialer har potensial for å utløse toksiske reaksjoner – del 1	31
FT 4 Dentale plastmaterialer kan utløse toksiske responser i munnslimhinnen – del 2..	32
FT 5 Stress responses induced by ultrafine particles in primary lung and heart cell cultures	33
FT 6 Initiell vurdering av elleve legemidlers miljøpåvirkning etter EMEAs risikoveileder i Norge	34
FT 7 Challenges working with proteomics in a species with limited genome data: Searching against a rapidly evolving EST-database for protein identification in cod (Gadus morhua).....	35
FT8 TEST – for trafikksikkerhet og helse. Fra en kartlegging av medikament og rusmiddelbruk blant norske bilister	36
Frie foredrag – basal farmakologi	37
FBF 1 Effects of hypoxia–reoxygenation on calcium, sodium, ATP and cell damage in cardiomyocytes from rats with post-infarction heart failure	37

FBF 2 Statinindusert mytoksisitet: laktonformer har høyere potens enn syreformer i humane skjellettmuskelceller in vitro.....	39
FBF 3 Do heroin metabolites matter in development of heroin/morphine addiction?....	40
FBF 4 Time schedules affect conditioned place preference after M6G and M3G administration	41
FBF 5 Metabolic flexibility of fatty acid oxidation in human skeletal muscle cells.....	42
FBF 6 P-glycoprotein (ABCB1) expression in human pancreatic islets during exposure of immunosuppressive drugs	43
Frie foredrag – klinisk farmakologi	44
FKF 11 MnDPDP – Kontrastmiddel med terapeutiske egenskaper.....	44
FKF 2 MEMRI: Fra grunnforskning til klinisk diagnostikk	45
FKF 3 Seponering av ASA gir økt nivå av isoprostaner ved hjertekirurgi	46
FKF 4 Nye markører for alkoholinntak.....	47
FKF 5 Klinisk farmakologi – Evaluation of different onsite oral fluid drug testing device	48
FKF 6 Klinisk bedømt påvirkning hos bilførere pågrepet med sovemidlene zopiklon eller zolpidem i blodet.....	49
FKF 7 Heroin using drivers: importance of morphine and morphine-6-glucuronide on late clinical impairment	50
FKF 8 Veitrafikkulykker knyttet til forskrivning av legemidler: En registerbasert kohortstudie	51
FKF 9 Therapeutic drug monitoring of digoxin and digitoxin: New knowledge requires reduction in serum concentrations in order to optimize treatment. A minireview.	52
FKF 10 IMPDH –more than meets the eye	53
FKF 11 Molecular pharmacodynamics of the immunosuppressant mycophenolic acid - in vitro and in vivo	54
FKF 12 Synkende ciklosporin konsentrasjon inne i T-lymfocytter flere dager før akutt reaksjon hos nyre transplanterte pasienter.....	55
FKF 13 Patients carrying CYP2C19*17 obtain lower serum concentration of escitalopram.....	56
FKF 14 Levomepromazine inhibits O-demethylation from codeine to morphine in extensive metabolizers of CYP2D6.....	57
POSTERE	58
Postere – toksikologi	59
TOX 1 Biomarkører i torskeyngel (Gadus morhua) etter eksponering for miljøgifter i sediment frå Fedje og Vågen i Bergen	59
TOX 2 Hvorfor er heroin et mye mer potent rusmiddel enn morfin?	60
TOX 3 Identification of mushrooms in poison centres and the use of mycologists and digital imaging	61
TOX 4 In situ overvåkning av fotosyntetisk effektivitet hos makrofyter	62
TOX 5 Methadone related deaths in Norway 2004-2006.....	63
TOX 6 PAH metabolitter i galle fra torsk eksponert for produsert vann komponenter gjennom føden	64
TOX 7 Role of Src kinases, EGF-receptors, MAP-kinases in fluoride-induced NFkB activation and IL-8 synthesis in human epithelial lung cells.....	65
TOX 8 Tidsforløp av responser i individuell torsk ved eksponering for kjemikalier	66
Postere – basal farmakologi	67

BF 1 22-hydroxycholesterol regulate lipid and glucose metabolism in skeletal muscle cells.....	67
BF 2 EGF protects neurons from glutamate-induced cell death by Erk2-mediated nuclear targeting of apoptosis-inducer NGFI-B/TR3.....	68
BF 3 Preconditioning with estradiol abolishes its neuroprotection in cerebellar granule neurons	69
BF 4 Nuclear import and transcriptional activation by NGFI-B - effects of ATP, RXR α , RAR α , 9cRA, ATRA, and TTNPB.....	70
BF 5 Block of glutamate and nicotine elicited calcium responses by some potential drugs against organophosphate poisoning.....	71
BF 6 Different microsomal preparations exhibit different CYP3A4 enzyme kinetics of midazolam	72
BF 7 Inhibition of CYP2D6 by trade herbal products.....	73
BF 8 Natto K2 and the P-glycoprotein transport of digoxin.	74
BF 9 5-HT ₄ -mediated positive inotropic response is regulated by PDE3 in failing rat heart and human ventricle.....	75
BF 10 The 5-HT ₄ receptor – a foetal gene reactivated in heart failure?	76
BF 11 Effects of Treatment with a 5-HT ₄ Serotonin Receptor Antagonist in Heart Failure.....	77
BF 12 Muscarinic Receptor Activation Elicits an Inotropic Effect in Failing Rat Ventricle through Myosin Light Chain Phosphorylation	78
BF 13 Prostanoid FP-receptors mediate an inotropic effect in rat left ventricle through enhancement of myosin light chain phosphorylation	79
Postere – klinisk farmakologi	80
KF 1 Venlafaxine and CYP2D6	80
KF 2 Impact of CYP2D6 genotype on serum concentration of aripiprazole and dehydroaripiprazole.....	81
KF 3 Relationship between alprazolam or clonazepam and clinical impairment among suspected drugged drivers in Norway	82
KF 4 Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: Is there a significant arterio-venous difference?	83
KF 5 Blodplateaktivering i en in vitro fullblodsmodell. Effekt av acetylsalisylsyre og paracetamol.....	84
KF 6 Råd om bruk av legemidler ved graviditet – er det forskjeller i anbefalinger?.....	85
KF 7 Rådgivning om bruk av urtemedisiner til gravide og ammende	86
KF 8 Hepatitt av naturmiddel?	87
KF 9 Utvikling av en ny undervisningsmodul: ”Drug monitoring and analysis”	88
Deltakerliste	89
Stipendmottakere 2007	92
NSFT takker for økonomisk støtte til Vintermøtet 2007 fra:	93

NSFTs Vintermøter

Hentet fra NSFTs historikkside på internett. Skrevet av Ivar Øye og Erik Dybing.

Selskapets første vintermøte, Farmakologisk vintermøte¹, ble holdt på Rauland Høyfjellshotell i Telemark i januar/februar 1973. Programmet for det første farmakologiske vintermøte omfattet både korte innlegg (presentasjon av forskningsresultater) og oversiktsforedrag av generell interesse. Det var viktig for å skape det omtalte forum der den yngre generasjon kunne melde på innlegg etter eget ønske og få anledning til å presentere sine arbeider på norsk, samt få anledning til å svare på spørsmål fra et stort og kresent antall tilhørere på sitt eget morsmål. Det var også viktig å samle farmakologinteresserte fra kliniske og akademiske institusjoner, offentlige myndigheter og legemiddelindustrien. Deltakerlisten på det første vintermøtet omfattet i alt 80 personer, ledsagere og noen barn medregnet. Det første vintermøtet ble vurdert som vellykket også fra den sosiale synsvinkelen, og vintermøtene ble etter dette en fast årlig begivenhet.

Rauland ble stedet også for vintermøte nr. 2 (1974). Deltakerantallet hadde nå steget til 120 og pensjonsprisen til runde kr 100 pr døgn! Et forholdsvis stort deltakerantall var nødvendig både for å sikre økonomien og for at møtet skulle få den ønskede karakter av en seriøs fagkongress. Vintermøtene bidro utvilsomt til at antallet støtte-medlemmer økte. Styret så dette som verdifullt både fra faglig og sosial synsvinkel, og det styrket Selskapets økonomi slik at man etter hvert kunne tillate seg å invitere utenlandske foredragsholdere, fortrinnsvis fra våre naboland. Det var i utgangspunktet et ønske at "kongress-språket" skulle være norsk/skandinavisk, og man var derfor tilbakeholdende med å invitere foredragsholdere fra andre land enn de nordiske de første årene. Vintermøtene ble således ikke bare kontaktmøter for selskapets medlemmer, men skapte også bedre kontakt med nordiske kolleger.

Helt problemfrie har imidlertid ikke vintermøtene vært. Bergens-farmakologene kunne fortelle om ekstremt vanskelige kjøreforhold over fjellet til Rauland på denne tiden av året. Dette var en av grunnene til at det 3. møtet ble lagt til Ustaoset. På Ustaoset hadde selskapet sine første inviterte foredragsholdere fra utlandet: professorene Jens Schou fra København og Erik Anggård fra Karolinska institutet i Stockholm. Anggårds beskrivelse av vintermøtenes karakteristiske form blir nok husket av mange: "*Først åker man skidor til man er trøtt, så går man i badstu og slukker tørsten med en pilsner, etter dette nyter man en bedre lunsj og så går man i foredragssalen og slukker lyset*". Denne særnorske møteform setter helt spesielle krav til kvalitet både hos foredragsholdere og tilhørere. Det er grunn til å være stolt av at Farmakologisk vintermøte hadde innebygd en kvalitetssikring allerede fra starten.

Det at vintermøtet ble lagt til Ustaoset førte ikke til den ventede invasjon av deltakere fra fiskeværerne i vest, og hotellet var heller ikke et typisk kongresshotell, bla. måtte man ut i vinterkulda for å komme til plenumssalen. Det 4. vintermøtet ble derfor igjen lagt til Rauland. Antallet deltakere hadde nå steget til over 200 og pensjonsprisen til kr 120!

Det var tydelig at vintermøtene nå hadde funnet sin form. Vintermøtene var blitt populære: problemet var ikke lenger å lokke et tilstrekkelig antall til å delta, nå var problemet at hotellet ikke lenger var stort nok! *Rauland Fjellstoge* måtte benyttes for å innkvartere noen av

¹ Omdøping av Norsk Farmakologisk Selskap (NFS) til Norsk Selskap for Farmakologi og Toksikologi (NSFT) og seksjonering i toksikologi og klinisk farmakologi skjedde ikke før i 1981.

deltakerne i 1977, mens andre måtte bo i hytter. Ikke alle var like begeistret for hytteliv i denne spesielle sammenheng. Per Løkken gikk derfor i bresjen for å finne et nytt stamkvarter for vintermøtene, og valget falt til slutt på *Beito Høyfjellshotell*.

Med et lite opphold i 1990 og 1991, da møtet ble arrangert på *Lillehammer Turisthotell*, har de fleste av vintermøtene siden blitt holdt på Beitostølen. Forflyttingen til Lillehammer skyldtes dels ønsket om å oppleve et nytt møtested som var noe mer tilgjengelig fra Bergen, Trondheim og Tromsø, dels fordi de tekniske forhold på Beito etter hvert ikke fungerte fullt ut tilfredsstillende. Etter to års erfaringer fra Lillehammer med usikre leieforhold fremover mot olympiaden, samt at Beitostølen hadde utbygget sine møtelokaler, valgte styret å vende tilbake til Beito i 1992. Dette falt heldig ut, rent fortsett fra at snøforholdene ikke var ideelle. Men det er kanskje ikke styrets ansvar alene!

Det faglige programmet på vintermøtene har stort sett fulgt samme faglige lest, med symposier, frie foredrag og posters. Etter at seksjoneringen ble innført i 1981 valgte man de nærmeste årene å la basalfarmakologien, den kliniske farmakologien og toksikologien være ansvarlige for hvert sitt symposium. Mot slutten av perioden varierte man dette opplegget noe, idet man hadde større, gjennomgående temaer der man begynte basalt og sluttet klinisk.

Samlet vurdert har vintermøtene fungert meget bra, noe som ikke minst kommer til uttrykk når våre nordiske kolleger har vært på besøk hos oss og beklaget at man ikke har noe tilsvarende i eget land.

Program

torsdag 25. januar	
13:00-15:00	lunsj
15:00-15:15	Velkommen v/ NSFT's leder Ketil Hylland
	BEITOHALLEN
Sykelighet og dødelighet av akutte forgiftninger i Norge <i>Møteleder: Erik Andrew, Giftinformasjonen</i>	
	BEITOHALLEN
15:15-15:25	Metoder og kilder i toksikoepidemiologi Erik Andrew, Giftinformasjonen
15:25-15:45	Forgiftninger i Norge og Norden Berit Muan, Giftinformasjonen
15:45-16:05	Forgiftninger ved Ullevål Universitetssykehus Fridtjof Heyerdahl, UUS
16:05-16:25	Forgiftninger ved St. Olavs hospital Tarjei Rygnestad, St. Olavs hospital
16:25-16:45	Rettstoksikologiske erfaringer med vekt på narkotikarelaterte dødsfall Gerd Jorunn Møller Delaveris, FHI
16:45-17:00	Diskusjon
kaffe	

Toxicogenomics and toxicoproteomics <i>Chairmen:</i> Anders Goksøyr, UiB & Ketil Hylland, UiO BITIHORN		Pharmacogenetics of opioids <i>Chairman:</i> Ola Dale, NTNU BEITOHALLEN	
17:30 - 17:50	The role of genomics and system biology in modern toxicology Augustine Arukwe, NTNU	17:30 - 17:40	Introduction and presentation of speakers Ola Dale, NTNU
17:50 - 18:05	Application of proteomics for protein expression profiling and biomarker discovery Christine Tolfsen, UiB	17:40 - 18:10	Basic concepts – application of in vitro studies of opioid pharmacogenetics Frank Skorpen, NTNU
18:05 - 18:20	Gene expression and population-relevant endpoints Tor Fredrik Holth, UiO/NIVA	18:10 - 18:40	A need for standardisation of subjective outcomes - and better assessment of opioid efficacy Stein Kaasa, NTNU
18:20 - 18:40	A toxicogenomics platform for zebrafish (<i>Danio rerio</i>) Erik Ropstad, NVH	18:40 - 19:00	Clinical consequences of opioid pharmacogenetics? Ola Dale, NTNU
18:40 - 19:00	Toxicogenomic tools for Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>) Pål Olsvik, NIFES		
19:30	drink & smørekurs		
20:00	middag		
22:00	<i>kveldsnytt</i> Høydemedisin i sort/hvitt og farger Kjell Torgeir Stokke, Først Medisinske Laboratorium BITIHORN		

fredag 26. januar			
12:30-14:00		lunsj	
Toksikologisk risikovurdering og regulatorisk toksikologi i Norge <i>Møteleder: Roger Holten, Mattilsynet</i> BITIHORN		Overvekt og behandlingsalternativer <i>Møteleder: Ane Gedde-Dahl, HiO</i> BEITOHALLEN	
14:00 - 14:25	Threshold of Toxicological Concern (TTC)-prinsippet. En måte å oppnå raskere og mer kostnadseffektiv risikovurdering? Inger-Lise Steffensen, FHI	14:00 - 14:40	Sykelig overvekt på alvor Jøran Hjelmesæth, SiV
14:25 - 14:50	REACH - den kommende kjemikalierreguleringen i EU, med spesiell vekt på de vitenskapelig og tekniske veiledningene. Toralf Kaland, SFT	14:40 - 15:10	Legemidler ved behandling av fedme Arild Rustan, UiO
14:50 - 15:15	Plantevernmidler og miljø – eksponeringsmodeller vs overvåkingsdata. Terje Haraldsen, Mattilsynet	15:10 - 15:40	Kirurgisk behandling av sykelig overvekt Rune Sandbu, SiV
15:15 - 15:40	Risikovurdering av legemiddelrester i mat Knud Sveen Torjesen, SLV		
kaffe			

Frie foredrag 1			
	toksikologi <i>Møteleder:</i> Vibeke Thrane, Giftinformasjonen BITIHORN 1	basal farmakologi <i>Møteleder:</i> Finn Olav Levy, UiO BITIHORN 2	klinisk farmakologi <i>Møteleder:</i> Knut Hjelmeland, FHI BEITOHALLEN
16:00 - 16:12	Risikovurdering av oljeutslipp offshore Line Sverdrup, DNV	Effects of hypoxia–reoxygenation on calcium, sodium, ATP and cell damage in cardiomyocytes from rats with post-infarction heart failure M N Sharikabad, UUS	MnDPDP – Kontrastmiddel med terapeutiske egenskaper Heidi Brurok, NTNU
16:12 - 16:24	Akutt giftighet av bunnstoff - klassifisering og risiko Johnny Kvernstuen, Jotun	Statinindusert myotoksisitet: laktonformer har høyere potens enn syreformer i humane skjellett-muskelceller <i>in vitro</i> Ine B Skottheim, UiO	MEMRI: Fra grunnforskning til klinisk diagnostikk Per Jynge, NTNU
16:24 - 16:36	Dentale plastmaterialer har potensial for å utløse toksiske reaksjoner–del 1 Jon Dahl, NIOM	Do heroin metabolites matter in development of heroin/morphine addiction? Marte Handal, FHI	Seponering av ASA gir økt nivå av isoprostaner ved hjertekirurgi Kirsti Berg, NTNU
16:36 - 16:48	Dentale plastmaterialer kan utløse toksiske responser i munnslimhinnen–del 2 Vibeke Ansteinsson, NIOM	Time schedules affect conditioned place preference after M6G and M3G administration Vigdis Vindenes, FHI	Nye markører for alkoholintak Gudrun Høiset, FHI
16:48 - 17:00		Metabolic flexibility of fatty acid oxidation in human skeletal muscle cells Eva Corpeleijn, NL	Evaluation of different onsite oral fluid drug testing device Åse Ripel, FHI
17:00 - 17:12		P-glycoprotein (ABCB1) expression in human pancreatic islets during exposure of immunosuppressive drugs Sara Bremer, RH	Klinisk bedømt påvirkning hos bilførere pågrepet med sovemidlene zopiklon eller zolpidem i blodet Ingejörg Gustavsen, FHI
17:12 - 17:24			Heroin using drivers: importance of morphine and morphine-6-glucuronide on late clinical impairment Liliana Bachs, FHI

17:24 - 17:36			Veitrafikkulykker knyttet til forskrivning av legemidler: En registerbasert kohortstudie Svetlana Skurtveit, FHI
Postervisning			
18:00 - 19:30	toksikologi <i>Møteleder:</i> Marit Låg, FHI KONFERANSEAVD.	basal farmakologi <i>Møteleder:</i> Tor Skomedal, UiO BEITOHALLEN	klinisk farmakologi <i>Møteleder:</i> Stein Bergan, RH BEITOHALLEN
20:00	middag		

lørdag 27. januar			
Generalforsamling			
09:00 - 10:00	Seksjon for toksikologi BITIHORN	09:30 - 10:00	Seksjon for basal- og klinisk farmakologi BESSEGGEN
10:00 - 11:00	NSFT		BITIHORN
12:30-14:00 lunsj			
<p>Mechanisms and Potential Neuroprotection in Clinically Relevant Neurotoxicity</p> <p><i>Møteleder:</i> Ragnhild Paulsen, UiO</p> <p style="text-align: right;">BEITOHALLEN</p>			
14:00-14:45	<p style="text-align: center;">Protecting the Brain from Neurodegenerative Diseases and Neuronal Injury</p> <p style="text-align: center;">Ted Dawson, Johns Hopkins University School of Medicine</p>		
14:45-15:05	<p style="text-align: center;">Mechanisms underlying excitotoxic cell death signaling in brain ischemia - studies in organotypical slice cultures</p> <p style="text-align: center;">Elise Rundén-Pran, UiO</p>		
15:05-15:25	<p style="text-align: center;">Neurotoxicity of glucocorticoids in the developing cerebellum</p> <p style="text-align: center;">Petra Aden, UUS</p>		
15:25-15:45	<p style="text-align: center;">Hypothermia and room air resuscitation in NT2-N Neurons</p> <p style="text-align: center;">Marit Dalen, UiO</p>		
kaffe			

Frie foredrag 2		
	toksikologi <i>Møteleder:</i> Oddvar Myhre, GE Healthcare AS BITIHORN	klinisk farmakologi <i>Møteleder:</i> Karen Marie Ulshagen, UiO BEITOHALLEN
16:00 - 16:12	Stress responses induced by ultrafine particles in primary lung and heart cell cultures Annike Irene Totlandsdal, FHI	Therapeutic drug monitoring of digoxin and digitoxin: New knowledge requires reduction in serum concentrations in order to optimize treatment. A minireview Tor Skomedal, UiO
16:12 - 16:24	Initiell vurdering av elleve legemidlers miljøpåvirkning etter EMEAs risikoveileder i Norge Merete Grung, NIVA	IMPDH –more than meets the eye Stein Bergan, RH
16:24 - 16:36	Challenges working with proteomics in a species with limited genome data: Searching against a rapidly evolving EST-database for protein identification in cod (<i>Gadus morhua</i>) Anneli Kjersem, UiB	Molecular pharmacodynamics of the immunosuppressant mycophenolic acid - <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> Nils Tore Vethe, RH
16:36 - 16:48	TEST – for trafikksikkerhet og helse. Fra en kartlegging av medikament og rusmiddelbruk blant norske bilister Per Trygve Normann, FHI	Synkende ciklosporin konsentrasjon inne i T-lymfocytter flere dager før akutt reaksjon hos nyre transplanterte pasienter Pål Falck, UiO
16:48 - 17:00		Patients carrying CYP2C19*17 obtain lower serum concentration of escitalopram Ida Rudberg, DS
17:00 - 17:12		Levomepromazine inhibits O-demethylation from codeine to morphine in extensive metabolizers of CYP2D6 Merete Vevelstad, FHI
kaffe		

Nanoteknologi og nanopartikler i dag og i fremtiden <i>Møteleder: Steinar Øvrebø, UiO</i> BITIHORN		Hypertensjon: årsak, konsekvens og behandling <i>Møteleder: Atle Skattebøl, MSD</i> BEITOHALLEN	
17:30 - 18:00	Nanoteknologi - nå og i fremtiden Thomas Tybell, NTNU.	17:30 - 18:00	Patofysiologi og mekanismer: Primær og sekundær hypertensjon Ingrid Os, UUS
18:00 - 18:30	Hvorledes måler vi nanopartikler i luft og andre medier? Eksponeringskarakterisering i arbeidsmiljø og ytre miljø Yngvar Thomassen, STAMI	18:00 - 18:30	Strukturelle hjerte- og karforandringer: "Target organ damage" Arne Westheim, UUS
18:30 - 19:00	Toksikologiske effekter av nanopartikler, hva vet vi? Per Schwarze, FHI	18:30 - 19:00	Nyere randomiserte kliniske studier og guidelines Sverre E. Kjeldsen, UUS
20:00	festmiddag		
søndag 28. januar			
08:00-12:00	brunsj		

Hotelloversikt

Første gang en er på Beitostølen høyfjellshotell (Radisson SAS Resort Beitostølen) kan det være vanskelig å vite hvilken retning en skal gå for å få med seg de første foredragene.

Dersom det ikke er en folkemengde å følge etter foreslås følgende:

Beitohallen: Andre etasje, ta til venstre. Beitohallen er i enden av korridoren.

Konferanseavdelingen: Andre etasje, gå rett frem gjennom glasshallen. Her finner du rommene Bitihorn og Besseggen.

INVITERTE FOREDRAG

IF 1

Metoder og kilder i toksikoepidemiologi

ANDREW E

Giftinformasjonen, Sosial- og helsedirektoratet, Oslo og Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Bakgrunnen for denne presentasjonen er å gi en innledning til seminaret om sykелighet og dødelighet av akutte forgiftninger i Norge. Hensikten er å redegjøre for hvilke metoder og kilder vi har til rådighet for å kartlegge forgiftningsmønster og utviklingstrekk på forgiftningsområdet. De vanligste kildene for forgiftningsstatistikk er:

Dødsårsaksregisteret (eier Folkehelseinstituttet, administrativt under Statistisk Sentralbyrå)
Norsk pasientregister (eier Sosial- og helsedirektoratet (SHdir), administrativt under SHdir lokalisert til Trondheim)

Giftinformasjonens henvendelsesstatistikk

Epikriser (fra sykehusenes pasientjournaler)

Rettsmedisinske og retts toksikologiske undersøkelser

Andre nasjonale registre (skade og ulykkesregistre)

Ad hoc forskningsprosjekter (prospektive eller retrospektive studier)

Studier og statistikker fra enkelte sykehus eller helseforetak

De nasjonale statistikkene til Dødsårsaksregisteret (dødelighet) og Norsk pasientregister (sykelighet og dødelighet på sykehus) er basert på gjeldende kodeverk til WHO – ICD 10 (10 versjonen av International Classification of Diseases and Related Health Problems). Basert på innsendte dødsmeldinger og andre tilleggsopplysninger påfører Dødsårsaksregisteret koder sentralt ved bruk av internasjonalt kodeverk. Sykehusstatistikken fra Norsk pasientregister er akkumulert statistikk fra de enkelte sykehus og baserer seg på norsk utgave av ICD-10. Kodepraksis varierer fra sykehus til sykehus. Legemiddelforgiftninger påføres sjelden ATC-koder for utløsende legemidler. De to nasjonale helseregistrene (Dødsårsaksregisteret og Pasientregisteret) gir oss sjelden informasjon om hvilke kjemiske stoffer eller legemiddelsubstanser som har forårsaket den akutte forgiftningen, bare grupper av stoffer. Henvendelsesstatistikken til Giftinformasjonen er pålitelig, men fanger ikke opp alle forgiftninger i Norge. Vi har ingen tradisjon i Norge for en samlet nasjonal gjennomgang av forgiftningsepikriser, slik som i Sverige, og sykehusene utnytter heller ikke den ressurs slike epikriser utgjør. Rettsmedisinske og retts toksikologiske forgiftningsmaterialer gir gode kvalitative studier, men dekker ikke alle forgiftningsdødsfall. Prospektive nasjonale studier angående akutte forgiftninger fins ikke i Norge og vanligvis ikke i andre vestlige land. Et lite land som Island har nettopp gjennomført en prospektiv nasjonal kartleggingsstudie av forgiftninger. I Norge er noen få toksikoepidemiologiske undersøkelser på enkeltsykehus blitt gjennomført. Vi har tidligere hatt dårlig samlet oversikt over dødelighet og sykелighet av akutte forgiftninger i Norge, men ved bruk av forskjellige metoder og kilder er vi nå i ferd med å skaffe oss bedre oversikt. De neste presentasjonene vil illustrere dette.

IF 2**Forgiftninger i Norge og Norden**

MUAN B

Giftinformasjonen, Sosial- og helsedirektoratet, Pb 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo;
bmu@shdir.no.

Ved bruk av data fra Norsk pasientregister, Dødsårsaksregisteret og Giftinformasjonens henvendelsesstatistikk presenteres en oversikt over forekomst, sykkelighet og dødelighet av akutte forgiftninger i Norge. Situasjonen sammenlignes med de andre nordiske landene.

Norsk pasientregister: Antall utskrivninger etter heldøgnsopphold fra sykehus hvor akutt forgiftning inngår i diagnosen er brukt som et mål på sykkelighet av akutte forgiftninger. De siste årene har antallet ligget på 10-12 000 utskrivninger per år. 80 % av tilfellene har en "ytre årsak" mens 20 % er relatert til avhengighet og psykiske lidelser. Der forgiftningen har en "ytre årsak" er forgiftningsagens legemidler i over 70 % av tilfellene og etanol i 10 % av tilfellene. Blant forgiftningene som er knyttet til avhengighet utgjør akutt etanolforgiftning 81 %, resten ulike psykoaktive stoffer. Mortaliteten til pasienter innlagt på sykehus pga akutt forgiftning er beregnet til 0,8 %.

Dødsårsaksregisteret: Antall registrerte dødsfall pga. akutt forgiftning er ca. 500 per år. Ca. $\frac{3}{4}$ av disse defineres som ulykke og $\frac{1}{4}$ som selvmord. Ca. 80 % av forgiftningsdødsfallene skjer utenfor sykehus.

I 2004 ble det totalt registrert 496 forgiftningsdødsfall. Narkotiske stoffer (først og fremst heroin og andre opiat) var forgiftningsagens i over halvparten og legemidler (hovedsakelig psykoleptika og psykoanaleptika) var forgiftningsagens i omtrent 1/3 av tilfellene. Etanol var registrert som forgiftningsagens ved 28 dødsfall, karbonmonoksid ved 16 dødsfall.

Norden: Antall forgiftningsdødsfall ligger på ca 10-11/100 000 innbyggerer i alle nordiske land bortsett fra i Finland, der tallet er 16,6 forgiftningsdødsfall/100 000 innbyggere. Antall utskrivninger fra sykehus relatert til akutt forgiftning varierer fra 150/100 000 innbyggere i Finland til 255/100 000 innbyggere i Norge. Disse tallene er beheftet med usikkerhet pga. ulik kodepraksis mellom ulike land og sykehus.

Henvendelser til Giftinformasjonen: Giftinformasjonen får ca. 40 000 henvendelser per år, hvorav rundt 30 000 skyldes utilsiktet eksponering for et stoff (kjemikalier, produkter, legemidler, planter, sopp, insektstikk m.m.). Hos små barn defineres nesten alle uønskede eksponeringer som uhell. Hos ungdom er en stor andel av eksponeringene selvforskyldt eller relatert til misbruk. Hos voksne er det omtrent like hyppig at forgiftningen er selvforskyldt/relatert til misbruk som at de skyldes uhell. Barn blir oftest (> 40 % av tilfellene) eksponert for agens i gruppen produkter og kjemikalier. Legemidler er forgiftningsagens i ca 32 %. Hos ungdom og voksne er legemidler det viktigste forgiftningsagens og er involvert i hhv. 60 % og 46 % av tilfellene. Eksponeringene hos barn er i over 50 % av tilfellene av en slik karakter at de trolig ikke fører til noen forgiftning i det hele tatt, i 6,5 % av henvendelsene kan eksponeringen føre til en moderat eller alvorlig forgiftning. Hos ungdom og voksne blir 35-40 % av tilfellene klassifisert som en potensiell moderat eller alvorlig forgiftning.

Totalt 9 % av de 30 000 eksponeringene er potensielt alvorlige forgiftninger. Disse forekommer hyppigst hos voksne, og er oftest selvforskyldt/relatert til misbruk.

Det har vært en økning i antall henvendelser pga. inntak av paracetamol de siste årene.

IF 3**Forgiftninger ved sykehusene i Oslo**

HEYERDAL F, HOVDA KE, EKEBERG Ø, JACOBSEN D
Akuttmedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, 0407 Oslo,
fridtjof.heyerdahl@medisin.uio.no

Problemstilling:

Akutte forgiftninger er et relativt stort helseproblem og forårsaker mange innleggelser på medisinske avdelinger. De aller fleste er selvpåførte. I 1980 ble det gjennomført en prospektiv studie på alle hospitaliserte pasienter med akutt forgiftning i Oslo. Resultatene fra denne studien var nyttige, og viste hvilke forgiftninger som forekom, hvem som ble forgiftet og hvordan det gikk med pasientene. Det er imidlertid stadig forandringer i det toksikologiske panorama når det gjelder toksiske agens, epidemiologiske forhold og behandling. Det var derfor nødvendig med en oppdatering på forgiftningsmønsteret og klinisk forløp, og en ny prospektiv studie ble utført i Oslo i 2003-2004.

Metode:

Prospektiv inklusjon av alle pasienter med akutt forgiftning i Oslo, samlet inn av ambulansetjenesten, Oslo legevakt, de fire sykehusene i Oslo som tar imot slike pasienter, inkludert barnesenteret på uus. Her presenteres sykehusmaterialet.

Resultater:

Totalt 3025 episoder (3775 kontakter) med akutt forgiftning ble registrert i Oslo, hvorav 947 (31%) var innleggelser på sykehus. Det følgende gjelder sykehusinnleggelser: Årlig insidens 1,9‰ for menn og 2,1‰ for kvinner. De mest vanlige hovedagens var Benzodiazepiner (18%), etanol (17%), paracetamol (12%), opioider (7%) og GHB (7%). Suicidalt motiv ble angitt av pasienten i 29% av innleggelsene. 23% var komatøse ved innkomst og komplikasjoner ble sett i 18%. 10 (1.1%) døde og seks (0,6%) fikk permanente sekveler. Behandling ble gitt i 75%, antidot i 39%.

Konklusjon:

Benzodiazepiner og alkohol var vanligste agens. Menn tar oftere alkohol og illegale rusmidler, mens kvinner tar oftere medisiner med suicidal intensjon. Sykehusmortaliteten er lav, få pasienter får komplikasjoner, og de fleste overlever uten sekveler. Rus- og alkoholrelaterte forgiftninger var de mest alvorlige.

IF 5**Rettsstoksikologiske erfaringer med spesiell vekt på narkotikarelaterte dødsfall og registreringen av disse**

DELAVERIS GJM, NORMANN PT, SKÅLE AG, TEIGE B

Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo og Rettsmedisinsk institutt UiO, Rikshospitalet, 0027 Oslo
g.j.m.delaveris@medisin.uio.no

De aller fleste rettsmedisinsk obduserte dødsfall som har forgiftning som dødsårsak, er blandingsforgiftninger med funn av mer enn en kroppsfremmes substans (heretter kalt stoff) hos avdøde.

Der det er mulig oppgis det i obduksjonsrapporten hvilke(t) stoff(er) som antas å ha hatt størst betydning for at forgiftningen ble fatal. Dødsårsaksregisteret (DÅR) kan da kode dødsfallet etter de aktuelle stoffunn.

RMI har i årevis ført statistikk over forgiftningsdødsfallene som er obdusert ved instituttet og har gode oversikter over dette tilbake til 70-tallet.

Narkotikarelaterte dødsfall -registrering

SIRUS (statens institutt for rusmiddelforskning) og Kripos rapporterer narkotikarelaterte dødsfall for hele landet. SIRUS rapporterer etter definerte dødsårsakskode-uttrekk fra DÅR. Uttrekkene gjøres etter bestemte kriterier som bestemmes av den nasjonale rapporteringen til EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction).

Kripos' rapportering er basert på oppgitte tall fra de ulike politidistriktene der rapporteringskriteriene ikke er helt klart definerte. De to tallsettene følger hverandre stort sett når det gjelder tendenser, men SIRUS-tallene er høyere.

Divisjon for rettsstoksikologi og rusmiddelforskning ved Nasjonalt folkehelseinstitutt fikk prosjektmidler fra Sosial- og helsedirektoratet for å danne en metode for registrering av narkotikarelaterte dødsfall. I denne prosessen der analysefunn fra rettsstoksikologiske undersøkelser ble koblet sammen med dødsårsakskoder fra DÅR, fant man at det var narkotiske stoffer i en rekke dødsfall (104 i 2003) der dødsårsaken var en annen enn forgiftning. I tillegg er det en rekke dødsfall med funn av morfin (68 i 2003) som ikke har fått forgiftning som tilgrunnliggende dødsårsak. Dette åpnet for ubesvarte spørsmål om hva som definerer et narkotikarelatert dødsfall? Hvis det er mulig å definere dette, hvordan skal disse dødsfallene på best mulig måte overvåkes/registreres?

Korrekt diagnostikk, dødsårsakskoding, registrering og overvåking av forgiftningsrelaterte dødsfall er utfordrende. Per i dag er det ingen landsdekkende, detaljerte registre over rettsstoksikologiske funn ved dødsfall generelt og forgiftningsdødsfall spesielt.

IF 7**Application of proteomics for protein expression profiling and biomarker discovery**

TOLFSEN CC¹, SØFTELAND T¹, URBATZKA R², MAGGIONI S³, SCHIAREA S³, KLOAS W², BENFENATI E³, GRØSVIK BE¹, GOKSØYR A^{1,4}

¹Department of Molecular Biology, University of Bergen, Bergen, Norway; ²Department of Inland Fisheries, Institute of Freshwater Ecology and Inland Fisheries, Berlin, Germany; ³Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ⁴Biosense Laboratories AS, Bergen, Norway

Christina.Tolfsen@mbi.uib.no

Environmental pollution may affect endocrine functions and negatively impact reproduction and development by mimicking the action of natural hormones. To be able to assess the effects of chemical induced endocrine disruption there is a need to develop suitable monitoring tools. As part of the EU-funded project EASYRING we have used two-dimensional gel electrophoresis (2-DE) and mass spectrometry (MS) to identify novel biomarkers for endocrine disrupting compounds (EDC). In controlled aquaria exposures African clawed frog (*Xenopus laevis*) and common carp (*Cyprinus carpio*) were treated with selected model compounds; 17 α -ethynylestradiol (EE2), tamoxifen (TAM), 17 α -methyl-dihydrotestosterone (MDHT), flutamide (FLU), and with water from Lambro, a polluted tributary to the River Po (Italy). Plasma, liver and mucus were screened by 2-DE, and differentially regulated proteins were identified by MS. The most marked effect of EDC exposure was seen in the protein pattern of plasma from EE2 treated frog. Plasma from the remaining treatment groups showed a protein pattern very similar to that of control with no clear EDC induced alterations. In frog liver, altered protein expression was observed in response to all test compounds used. By partial mapping of the *Xenopus laevis* plasma proteome we identified the egg-yolk protein vitellogenin (Vtg), an established biomarker for estrogen exposure, and the serpin like protein Ep45, as being up-regulated by EE2 exposure. Plasma proteins showing reduced levels were abundant plasma proteins, among them albumin, serotransferrin and fibrinogen. In frog liver, like in frog plasma, increased levels of Vtg was observed in response to EE2 treatment. Altered levels of heat shock protein (Hsp) 70, Hsp 90, 67kD laminin receptor precursor, vimentin, 58 kDa glucose regulated protein, catalase, aldehyde dehydrogenase and arginosuccinate synthase were also observed. In EE2 exposed carp multiple Vtg forms were present in all tissues analyzed. In carp plasma the Vtg response was furthermore accompanied by changes in the levels of other proteins like transferrin variant A, warm-temperature-acclimation-related-65-kDa-protein, serine protease inhibitor CP9, tromomyosin/kinesin and actin. These EE2 regulated proteins, used either singly or in combination, may function as biomarkers for EDC with estrogenic activity. Further efforts are needed to identify biomarker candidates for EDC with anti-estrogenic, androgenic and anti-androgenic activity.

IF 10**Utvikling av stress-responsive genmarkører i torsk**

OLSVIK PA, LIE KK
NIFES, Pb. 2029 Nordnes, 5817 Bergen
pal.olsvik@nifes.no

Sammendrag

Målsetningen med dette prosjektet var å utvikle et småskala microarray for genekspresjonsstudier i torsk (*Gadus morhua*). Et cDNA array med ca. 750 kloner ble laget. Dette arrayet ble første gang trykket ved NMC (Norwegian Microarray Consortium) plattformen i Oslo i oktober 2006. Siden har vi testet det med suksess, etter å ha optimalisert alle protokoller. Arrayet brukes nå i flere pågående prosjekter ved NIFES, og vil etter hvert også tilbys våre samarbeidspartnere. Vi var i utgangspunktet på jakt etter sekvenser som koder for proteiner som er involvert i et bredt spekter av stress-responser. For å finne disse, eksponerte vi torsk for ulike miljøgifter som PCB og tungmetaller, og rensset RNA fra ulike vev som lever, hodenyre og gjelle. I tillegg rensset vi RNA fra vev fra torsk som var fanget i havnebassengene i Bergen og Trondheim (som vi antar er eksponert for et batteri av miljøgifter), pluss fra torsk som hadde blitt eksponert for hypoksia og hyperoksia.

Fokuset var på de deler av transkriptomet som er involvert i den cellulære stressresponsen og andre stressgener, i tillegg til et antall immunogener, metabolismegener samt referansegener. Da mange av de mest sentrale stressgenene hos torsk ikke er tilgjengelige i GenBanken, ble det laget flere cDNA biblioteker fra de eksponerte torskene. Så langt har NIFES sekvensert ca. 24.000 EST'er (Expressed Sequenced Tags) i torsk. Dette er korte biter av mRNA, som er uttrykt i de undersøkte vevene ved sampling, vanligvis i størrelsesorden 300-1000 nukleotider. Av de ca. 750 klonene som er inkludert på arrayet har vi definert ca. 450 som stress-responsive, ca. 90 som immunogener, ca. 80 som metabolismegener og de resterende 70 som referansegener (housekeeping gener). En liste som viser disse genene er lagt ut på prosjektets internettside (<http://www.codstress.olsvik.info/Results.html>). Vi har i prosjektet for første gang fått sekvensert mange av de økotoksikologisk mest interessante genene torsk, som CYP'er og HSP'er. Disse sekvensene vil også danne utgangspunktet for real-time RT-PCR assay som inngår i våre pågående prosjekter. Sekvensene vil med tiden bli lastet opp i Genbanken og gjort tilgjengelige for alle. Hvis noen er på jakt etter spesielle gener fra torsk, ta kontakt med oss og vi vil søke etter dem i våre databaser.

Sammen med Havforskningsinstituttet i Bergen (HI) og miljøer ved National Research Council Canada i Halifax har vi nå sekvensert over 50.000 gensekvenser i torsk. Disse har blitt brukt i en felles annotering (gjort av Computational Biology Unit ved UiB), og vi har funnet ca. 6.000 contigs og 30.000 singlets fra våre felles sekvenser. HI arbeider i disse dager med et fullskala cDNA array som skal inneholde ca. 15.000 kloner, og som senere vil bli gjort tilgjengelig for samarbeidspartnere i inn- og utland.

IF 15**Threshold of Toxicological Concern (TTC)-prinsippet. En måte å oppnå raskere og mer kostnadseffektiv risikovurdering?**

STEFFENSEN I-L

Avdeling for næringsmiddel toksikologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Osloinger-lise.steffensen@fhi.no

"The threshold of toxicological concern" (TTC)-prinsippet er et pragmatisk risikovurderingsverktøy som er basert på at det er mulig å etablere en human terskelverdi for eksponering for kjemikalier, som er slik at det under denne verdien er en svært liten sannsynlighet for en vesentlig risiko for menneskers helse. Det antyder at det er mulig å identifisere en minimumsverdi for eksponering for mange kjemikalier, selv uten full kunnskap om deres toksisitet, basert på kunnskap om deres kjemiske struktur og kjent toksisitet av kjemikalier med lignende struktur. Fordelene ved å bruke TTC-prinsippet for risikovurdering er å fokusere begrensede ressurser som tid, kostnader og vitenskapelig ekspertise på testing og vurdering av stoffer med det største potensialet for å utgjøre en risiko for menneskers helse, og å bidra til reduksjon av bruken av forsøksdyr.

Mye av det systematiske arbeidet som danner grunnlaget for en bredere anvendelse av TTC-prinsippet er gjort av en ekspertgruppe under The International Life Sciences Institute (ILSI) Europe. De vurderte om de kjemikalie-databasene som ble brukt til å etablere TTC-verdiene for de tre strukturelle klassene av kjemikalier, kalt Cramer klasse I, II og III, også støttet bruken av disse verdiene for mer spesielle toksikologiske effekter, slik som neurotoksisitet, utviklingstoksisitet og immuntoksisitet. De foreslo en egen TTC-verdi for organofosfater, men konkluderte med at de andre effektene ble dekket av TTC-verdien for klasse III-kjemikalier, dvs. for de kjemikalierne med høyest potensial for toksisitet. De konkluderte også med at TTC-prinsippet ikke bør brukes i risikovurdering av tungmetaller, polyhalogenerte dibensodioksiner, dibensofuraner og bifenyl-forbindelser, eller andre kjemikalier som akkumulerer i kroppen, hormonforstyrrende stoffer inkludert steroider, stoffer med høy molekylvekt slik som polymerer, proteiner, og andre stoffer som kan gi allergi, hypersensitivitet eller intoleranse.

Stoffer som kan migrere fra matemballasje vurderes i U.S.A. etter "The Threshold of Regulation Policy", som brukes til å unnta slike materialer fra toksikologisk testing hvis migrasjonen av et kjemikalie fra slik emballasje er under 0.5 ppb ($\mu\text{g}/\text{kg}$), og graden av migrasjon over denne verdien brukes til å fastsette hvor mye toksikologisk testing som er nødvendig. I EFSA's risikovurdering av matemballasje brukes også graden av migrasjon til å fastsette hvor mye toksikologiske data om kjemikaliet produsenten må fremskaffe, men alle stoffer må gjennom noen tester. TTC-prinsippet er allerede veletablert som en del av risikovurderingen av aromastoffer både av JECFA og FLAVIS - under EFSA. Det diskuteres bruk av TTC-prinsippet i risikovurdering av et større utvalg av kjemikalier, f.eks. i kosmetikk. Men prinsippet må i så fall videreutvikles til å kunne håndtere andre eksponeringsveier enn oral, og også flere eksponeringsveier samtidig. TTC-prinsippet har også vært vurdert i forbindelse med risikovurdering av industri-kjemikalier og i økotoksikologi, men her gjenstår også videreutvikling av prinsippet før det oppnår anerkjennelse og kan anvendes.

IF19**Sykelig fedme på alvor**

HJELMESÆTH J. *Senter for sykelig overvekt i Helse Sør. joran@online.no*

Nye data viser at hver femte nordmann er fet ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) og det er grunn til å anta at nærmere en av femti er sykelig fete ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ eller $\geq BMI 35 \text{ kg/m}^2$ pluss minst en følgesykdom). Fedme gir økt dødelighet og risiko for følgesykdommer som diabetes type 2, høyt blodtrykk, hjerte- karsykdom, nattlige pustestopp samt enkelte kreftsykdommer.

Livslang helhetlig behandling - forskning

En inter-regional arbeidsgruppe publiserte faglige anbefalinger i rapporten "Behandling av sykelig overvekt hos voksne" i mai 2005. Arbeidsgruppen anbefalte etablering av et regionalt kompetansesenter for behandling av sykelig overvekt i hver helseregion med ansvar for å tilby helhetlig og likeverdig behandling til pasienter med sykelig overvekt, og i tillegg prøve ut og forske på ulike former for behandling som læring/mestringstiltak, livsstilsendring, medikamentell behandling og fedmereduserende kirurgi. Siden fedme er en kronisk sykdom er det viktig med livslang oppfølging og god samhandling mellom 1. og 2.linjetjenesten.

Behandlingsmål - forskning

Det er ikke publisert kliniske studier som sammenligner helseeffekten av intensiv livsstilsintervensjon og fedmereduserende kirurgi. Slike studier pågår imidlertid i regi av Regionalt senter for sykelig overvekt i Helse Midt-Norge og Senter for sykelig overvekt i Helse Sør. De primære endepunktene er endringer i hhv vekt, livskvalitet, glukosetoleranse, søvnapnè, blodtrykk og lungefunksjon.

Kvinnedominans og barn

Globalt er forekomsten av fedme høyere hos kvinner enn menn (1), og andelen kvinner med $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (7 %) er mer enn dobbelt så høy som hos menn (3 %) i USA (1). Upubliserte data fra Senter for sykelig overvekt i Helse Sør at blant 900 pasienter med sykelig overvekt som er vurdert de siste 2 årene så er syv av ti kvinner. Ti til femten prosent av Vest-Europas barn er fete. Tiltak mot sykelig overvekt hos barn og unge bør nå prioriteres.

Konklusjoner

Sykelig fedme er en kronisk sykdom som endelig taes på alvor også i Norge. Det mangler studier som sammenligner kirurgisk behandling med intensive konservative behandlingsregimer. Det gjenstår å avklare primærhelsetjenesten plass i behandlingsskjeden, samt å etablere gode retningslinjer for behandling av barn og unge.

Referanse: 1. Hjelmæsæth J. Sykelig fedme på alvor. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 14

IF 20**Legemidler ved behandling av fedme**

RUSTAN AC

Avdeling for Farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Osloarild.rustan@farmasi.uio.no**Indikasjoner** for bruk av legemidler ved behandling av fedme er:

- helseskadelig fedme (BMI > 30 kg/m²).
- som tilleggsbehandling av pasienter med overvekt (BMI > 27-28 kg/m²) med risikofaktorer som f.eks. høyt blodtrykk, type 2 diabetes eller dyslipidemi.

Hva kan legemidlene gjøre?

- Øke vekttap med 4-6 kg i tillegg til det som kan oppnås med diett alene.
- Opprettholde vekttap (etter oppnådd reduksjon) 12-15 kg under baseline.
- Redusere kardiovaskulær risiko direkte relatert til vekttapet.
- Alle legemidlene kan bedre glykemisk kontroll hos overvektige diabetespasienter.

Det er for tiden tre registrerte legemidler mot fedme i Norge:

- **Orlistat** er en pankreaslipasehemmer som spesifikt reduserer hydrolysen av triglyserider (fett) i tarmen. Derved blir omtrent 30% av triglyseridene ikke absorbert, men skilles ut med avføringen. Orlistat virker lokalt i tarmen og effekten er ikke avhengig av systemisk absorpsjon. Legemidlet gir en vektreduksjon på 2–5 kg i forhold til personer som får placebo når begge gruppene følger livsstilsråd om kost og fysisk aktivitet. Orlistat passer bra for personer med metabolsk syndrom i alle aldre, og kan benyttes til stabilisering av vekten etter reduksjon.
- **Sibutramin** hemmer noradrenalin- og serotoninreopptak i sentralnervesystemet. Det gir vektreduksjon pga. redusert energiinntak som følge av metthetsfølelse. Legemidlet passer bra for yngre til middelaldrende personer som overspiser.
- **Rimonabant** er en selektiv cannabinoid-1-reseptor (CB₁)-antagonist som hemmer de farmakologiske effektene av endocannabinoider. Rimonabant utøver sin effekt ved å blokkere CB₁-reseptorene både i sentralnervesystemet og i perifert vev. Ved sentralnervøs effekt, fortrinnsvis i hypothalamus, hemmer rimonabant sultfølelsen, og ved CB₁-antagonisme i blant annet fettvev, lever og muskulatur påvirker rimonabant forbrenningen av glukose og fett.

Nye legemidler under utvikling vil også kort omtales. Bl.a. undersøkes flere hormoner og hormonreseptorer både sentralt og perifert som bidrar til regulering av metthetsfølelsen og kroppsvekt som legemiddel eller nye legemiddeltargets.

Oppsummering:

- Registrerte legemidler mot fedme har moderate effekter,
- Legemidlene er vist å opprettholde vekttap uten at videre reduksjon oppnås,
- Skal alltid kombineres med livsstilsendringer (reduksjon i energiinntaket og økt fysisk aktivitet).
- Behandling bør forbeholdes høyrisikopasienter når livsstilsendringer alene ikke har gitt tilstrekkelig effekt.

IF 24**Dexamethasone-induced apoptotic cell death: Are subunits of the NMDA receptor involved?**ADEN P¹, MÆHLEN J¹, PAULSEN R², LØMO J¹¹ *Department of Pathology, Ullevål University Hospital, Oslo Norway*² *Department of Pharmaceutical Biosciences, University of Oslo, Norway*

Glucocorticosteroids have earlier shown both harmful and protective effects in neuronal tissue. Dexamethasone (DEX) as a widely used drug for lung maturation in premature infants has been frequently used in animal models for the study of side effects on neuronal survival. We showed earlier that DEX increased cell death assayed by trypan blue in cultured rat pup cerebellar granule cells. Cell death was of apoptotic nature as it could be blocked by caspase III inhibitor, and AIF translocation from mitochondria to nuclei could be demonstrated. DEX-induced cell death could not be blocked by magnesium, but was effectively inhibited by MK 801, a non-competitive antagonist of the NMDA receptor, and CGP 39551, a competitive antagonist of the NMDA receptor. At the same time DEX-triggered cell death was blocked by RU 28318, arguing for a crosstalk between the steroid receptor and the NMDA receptor (Chris et al. 2006b)

To further elucidate the mechanisms which would allow for crosstalk between the NMDA receptor and the steroid receptor we showed by Western Blotting and immunocytochemistry, that granule cells express NMDA receptor subunits 1, 2A, 2B, 2C, 2D and 3A/B.

Thereafter we tested the effect of different NMDA receptor subunit antagonists against DEX induced cell death in rat granule cell cultures. Ifendprodil (10 μ M), a selective NMDAR 2B antagonist, and zinc, a potent NMDAR 2A antagonist in concentrations of 1 μ M, did reduce cell death in glutamate treated neurons but not in DEX treated neurons. We further applied the L-type Ca-channel inhibitor verapamil together with DEX, as DEX could potentially cause high Ca influx through channels other than the NMDA receptor. Verapamil showed no effect on DEX triggered cell death.

We conclude that DEX toxicity may be blocked by general NMDA receptor blockers, but does not act through crosstalk between a steroid receptor and the NMDAR 2A or NMDAR 2B subunit of the NMDA receptor nor the L-type Ca channel in cultured rat pup cerebellar granule cells.

Supported by Eastern Norway Regional Health Authority and the Center for cellular stress responses (CCSR), Thematic research area 13, Oslo University Medical School

IF 25**Hypoxia, Hypothermia and “Room Air Resuscitation” in NT2-N Neurons**

DALEN ML, FRØYLAND E, HELLAND I, SAUGSTAD OD, BJØRNSTAD PG, ROOTWELT T

Pediatrisk forskningsinstitutt, Rikshospitalet, 0027 OSLO

marit.dalen@rr-research.no

Background: Perinatal hypoxia-ischemia is an important cause of neonatal mortality and severe neurological impairment. Treatment options for hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) have been limited, but there is now growing evidence that mild hypothermia may improve outcome (Eicher 2005, Gluckman 2005, Shankaran 2005). Furthermore, several studies show that resuscitation with room air is as efficient as with 100% oxygen, possibly even better (Davis 2004; Saugstad 2005). However, we know very little about the combined use of hypothermia and room air resuscitation. We wanted to use an *in vitro* model and an animal model to address the question: “Will hyperoxia yield more or less damage when followed by hypothermia?” We decided to perform an initial experiment to decide which oxygen concentrations we should use as the *in vitro* equivalents of room air and 100% oxygen resuscitation.

Method: Ntera2/clone D1 is a human teratocarcinoma-derived cell line which differentiates into postmitotic neurons (NT2-N neurons) upon treatment with retinoic acid. NT2-N neurons were grown in 12 well plates. Before hypoxia, the NMDA glutamate receptor antagonist MK-801 was added to 3 wells in each plate. The cells were then exposed to 3 h of hypoxia and glucose deprivation, followed by 20 min reoxygenation with 2%, 5%, 10%, 21%, or 95% oxygen at 37°C. The cells were then returned to “normoxic” conditions (21%O₂/5% CO₂) at 37°C, until termination 24 hours after start of hypoxia. The controls did not undergo hypoxia and glucose deprivation, and were “reoxygenated” with 21%O₂, otherwise they were given identical treatment. The supernatant was sampled after hypoxia and at termination of the experiments and will be used for analysis of hypoxanthine. Cell viability was measured by MTT assay.

Results: We have run 8 series of oxygen-glucose deprivation for 2,5 hours or 3 hours. At 24 hours, the number of metabolic active cells in cultures exposed to 3 hours OGD was about 25% of the controls. We were unable to identify significant differences in viability between cultures reoxygenated with 5 different oxygen concentrations. Our findings confirm that MK 801 protects NT2N neurons against OGD.

Conclusion - Further studies: There were no significant differences between the treatment groups in the initial experiment. It is possible that the reoxygenation was too short, or that the total observation time should have been longer. Our hypothermia studies are still in progress, but preliminary results indicate that hypothermia offers some protection against hypoxia. We now plan analyses of mechanisms involved in cell death after hypoxia-reoxygenation, such as mitochondrial DNA damage, inflammatory cytokines and markers of oxidative stress.

Eicher DJ et al, 2005, *Pediatr Neurol* 32,11-17; Gluckman PD et al, 2005, *Lancet* 365,663-70.
Shankaran S et al, 2005, *N Engl J Med* 353,1574-84; Davis PG et al, 2004, *Lancet* 364,1329-33.
Saugstad OD et al, 2005, *Biol Neonate* 87,27-34.

FRIE FOREDRAG

FBF = Basal farmakologi
FKF = Klinisk farmakologi
FT = Toksikologi

De frie foredragene er på 12 minutter hver, hvorav 10 minutter er til foredraget og 2 minutter er til spørsmål og diskusjon.

NSFTs pris for beste frie foredrag 2007

Nytt for året er en pris til beste foredragsholder innen respektive fagområde. En priskomite vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandreplakett under festmiddagen lørdag 27. januar. Historiens første priskomite består av Jan Bjørn Osnes, UiO (basal farmakologi), Ola Dale, NTNU (klinisk farmakologi) og Oddvar Myhre, GE Healthcare AS (toksikologi).

Frie foredrag – toksikologi

FT 1

Risikovurdering av oljeutslipp offshore

BRUDE OW, SVERDRUP LE*

**Det Norske Veritas, 1322 Høvik.*

line.sverdrup@dnv.com

Problemstilling

Miljørisikoanalyser for akuttutslipp av olje offshore er standardisert i en form kalt MIRA (Miljørettet Risikoanalyse – OLF, 2005). Dette er en systematisk prosess hvor informasjon om en rekke forhold fremskaffes og systematiseres i en kvantitativ analyse av potensielle konsekvenser. I foredraget gjennomgås metoden samt noen eksempler på bruk.

Metode

Følgende generelle elementer inngår i denne typen miljørisikoanalyser:

- Utslippsscenarier (sted, tid, oljetype, rate, varighet, forløp)
- Historiske lokale vind- og strømdata (eks. DNMI, 1992)
- Forekomst av biologiske ressurser i influensområdet (sjøfugl, sjøpattedyr, fisk) – høyoppløselige data med bestandsandeler for en rekke arter i et nasjonalt 10*10 km rutenett. I tillegg benyttes sårbarhetsdata for strand (hele kystlinjen).
- Ressursenes verdi (vitenskapelig verdi, verneverdi, og annet)
- Ressursene sårbarhet overfor oljeforurensning på individ-, populasjons- og samfunnsnivå
- Akseptkriterier for miljørisiko.

Analysen består av følgende deler:

- Simulering av oljens skjebne: spredning ved drift på overflaten, nedblanding i vann, fordampning, emulsjonsdannelse, og eventuell stranding langs kyst
- Beregning av oljeeksponering (dose) i miljøfølsomme områder, for bestander, samfunn og naturområder.
- Vurdering av forurensningseffekter (respons) på utvalgte biologiske ressurser.
- Beregning av skadeomfang for ressursgrupper eller utvalgte komponenter.

Resultater

Informasjon om sannsynlighet for ulike konsekvenser (frekvensbasert fordeling av bestandstap og tilhørende restitusjonstid for ulike simuleringer av et gitt utslipp) for utvalgte økosystemkomponenter holdes opp mot akseptkriterier for miljørisiko som oljeselskapene selv er ansvarlige for å fastsette. I resultatene ligger en spesifisering av risiko for geografiske områder, årstider, ressursgrupper og aktivitetstyper/hendelser.

Referanser

DNMI. 1992. Database av beregnede vind og bølgeparametre for Nordsjøen, Norskehavet og Barentshavet hver 6. time for årene 1955-1994. Det Norske Meteorologiske Institutt.

OLF. 2005. Miljørisiko. Veiledning for gjennomføring av miljørisikoanalyser for petroleumsaktiviteter på norsk sokkel. Metode for Miljørettet Risiko Analyse (MIRA). Revisjon Januar 2005. Rapport (62 s.) Oljeindustriens Landsforening.

FT 2**Akutt giftighet av bunnstoff - klassifisering og risiko**

KVERNSTUEN J

Jotun.

johnny.kvernstuen@jotun.no

Akutt giftighet av bunnstoff - klassifisering og risiko

Jotun er nr to i verden som leverandør og produsent av skipsmaling. Fra 1. januar 2003 forsvant TBT som biocid i bunnstoff. Jotuns erstatning for TBT ble først og fremst kobbiocidet kobberpyrition. Dette biocidet er klassifisert som meget giftig ved innånding. Presentasjonen tar for seg de undersøkelser Jotun har gjort når det gjelder akutt giftighet av bunnstoff med kobberpyrition.

FT 3**Dentale plastmaterialer har potensial for å utløse toksisk reaksjoner – del 1**

DAHL JE, SAMUELSEN JT, ANSTEINSSON VE, MORISBAK E.

NIOM – Nordisk institutt for odontologiske materialer, Postboks 70, N-1305 Haslum

Problemstilling

Dentale kompositte fyllingsmaterialer og sementer består av en resinbasert matriks og fyllstoff. Matriks er bygget opp av monomerer, og fyllstoffet er partikler av ulik sammensetning og varierende størrelse fra mikrometer ned til ca 10 nanometer. I munnhulene utsettes materialene for mekanisk påkjenning og kjemisk degradering. Fra resinmatriks utløses ulike monomerer og degraderingsprodukter (Michelsen et al. 2003, Eur J Oral Sci 11:263-71). Slike stoffer har et potensial for biologiske effekter (Schweickl et al. 2006, J Dent Res 85:870-7). I tillegg er det vist at fyllingsmaterialer slites over tid (Yip et al. 2004, Int J Prosthodont 17:350-6) slik at partikler frigjøres.

Hos enkelte pasienter sees lokale reaksjoner i tilknytning til dentale materialer. Allergi for innholdsstoffer kan bare påvises i et antall av disse tilfellene. Hensikten med prosjektet var å undersøke om stoffer frigitt fra dentale kompositte fyllingsmaterialer kunne utløse andre biologiske effekter i celler *in vitro*.

Metode

Spyttkjertelceller (etablert cellelinje SM10-12 fra glandula submandibularis i rotte stilt til rådighet av Dr. H.K. Galtung, Universitet i Oslo) ble eksponert for mikromolarkonsentrasjoner av 2-hydroxyetyl metakrylat (HEMA; CAS no 868-77-9 renhet $\geq 97.0\%$) i opptil 72 timer. Klassifisering av celler som apoptotiske, nekrotiske eller viable er gjort ved telling i fluorescensmikroskop etter farging med Hoechst og propidiumiodid. Bestemmelse av caspase 3 spaltning og p53 forforylering er gjort etter standard protokoll for Western blotting. ATM forforylering ble påvist ved immunfluorescens.

Resultater

Eksponering for HEMA gav økt antall apoptotiske celler etter 60 timer. Økt spaltning av caspase 3 støtter data fra tellinger. Tidsstudier viste økt forforylering av ATM etterfulgt av aktivering av p53. Det ble ikke observert endring i nekrotisk celledød i forhold til ueksponerte celler.

Konklusjoner.

Tidligere studier med ulike monomerer har vist at de har et potensial for å utløse toksiske effekter (Becher et al 2006, Dent Mater 22:630-40; Samuelsen et al. 2007, Dent Mater 23:34-9). Vi har nå påvist at lavgradig eksponering på nivåer som tidligere ble betegnet som subtoksiske, også gir negative effekter om eksponeringstiden forlenges. Mekanismen ved denne skaden synes forskjellig fra hva som beskrevet ved kortidseksponeringer for høyere konsentrasjoner. Resultatene kan være med på å forklare utviklingen av slimhinneatrofi som ses ved materialbetingede slimhinnelesjoner.

Studien er utført med støtte fra Sosial- og helsedirektoratet.

FT 4**Dentale plastmaterialer kan utløse toksiske responser i munnslimhinnen – del 2**

ANSTEINSSON VE, DAHL JE

NIOM-Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer, Postboks 70, N-1305 Haslum

Vea@niom.no

Problemstilling

Som fyllstoff i dentale fyllingsmaterialer brukes partikler av ulik kjemisk sammensetning og varierende størrelse, fra mikrometer og ned til ca 10 nm. I dag markedsføres det stadig flere produkter hvor det benyttes partikler av den minste størrelsesorden (nanopartikler).

Det er vist at dentale fyllinger slites over tid slik at partikler frigjøres. Slike partikler kan utløse toksiske effekter lokalt i munnhulen eller svelges og absorberes fra gastrointestinaltrakten for så og entre kroppens blodsystem. Det er også en teoretisk mulighet for at partikler kan nå blodsystemet ved å penetrere munnslimhinne. Partiklene vil kunne transporteres i blodbane til perifere organer, akkumuleres og utløse toksiske responser.

Materialer og Metode

Human bronkiale celler (BEAS-2B) ble eksponert to typer fyllingspartikler, barium-aluminium-fluorsilikaglass og barium-aluminium silikaglass. Partiklene har en gjennomsnittlig diameter på 1µM. Frigjøring av det proinflammatoriske cytokinet IL(interleukin)-6 og kjemotaktiske proteinet IL-8 ble målt ved Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Resultater

Eksponering for fyllingspartiklene ga en konsentrasjonsavhengig frigjøring av IL-6 og IL-8 i BEAS-2B celler. Partiklene induerte frigjøring av IL-6 allerede 3 timer etter eksponering. Barium-aluminium-fluorsilikaglass synes å være mer potente til å indusere IL-8 og IL-6 enn barium-aluminium-silikaglass.

Konklusjon

Partikler i dentale materialer har et potensial til å utløse betennelsesreaksjoner. Ved materialbetingede slimhinnereaksjoner i munnhulen observeres uspesifikk betennelse, våre funn kan være med på å forklare slike reaksjoner.

FT 5**Stress responses induced by ultrafine particles in primary lung and heart cell cultures**

TOTLANDSDAL AI¹, REFSNES M¹, SKOMEDAL T², OSNES JB² and LÅG M¹

¹*Dep. of Air Pollution and Noise, Div. of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, P.O.Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.*

²*Department of Pharmacology, University of Oslo, Norway*

Annike.Irene.Totlandsdal@fhi.no

Background

Several epidemiological studies examining the effect of airborne particles on human health have linked particulate air pollution with illness, hospitalisation and premature death from both respiratory and cardiovascular diseases. Inflammation is considered as a key event in the development of lung injury, and is also known to be involved in heart failure and in cardiac hypertrophy that may predispose to heart failure. Small-sized particles, such as ultrafines (≤ 100 nm), might be of great importance due to their relatively large surface area and their potential to access the blood circulation.

Method

The ability of ultrafine carbon black particles (Printex 90) to induce inflammation is demonstrated in mono-cultures of epithelial lung cells (type 2 cells) and in mono- and co-cultures of heart cells (cardiomyocytes and cardiofibroblasts) isolated from rats. We focus on the cytokines interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and IL-1 β which have been identified as potentially important cytokines in the progression of lung injury and heart failure. All cell cultures were exposed to increasing concentrations (0-400 $\mu\text{g/ml}$) of Printex 90 for 20 hours. In order to investigate whether the potential effects of particles are mediated directly on the heart cells or indirectly via inflammatory mediators released by epithelial lung cells, heart cells were also exposed to medium from particle-exposed lung cells.

Results

A concentration-dependent increase of IL-6 release was observed in all cell cultures except the cardiofibroblasts. The highest relative increase was noticed in the culture of type 2 cells at a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$. In the cardiofibroblast cultures we observed a decrease in IL-6 release with increasing particle concentration, which was not caused by cell death. In both unexposed and exposed co-cultures a synergistic release of IL-6 was observed as compared to the mono-cultures of heart cells, indicating the importance of cell interactions in cellular responses. A concentration-dependent increase of IL-1 β was only observed in the lung cell cultures, whereas TNF- α was not detected in any of the studied cell cultures. Experiments where heart cells are exposed to inflammatory mediators released by particle-exposed lung cells demonstrate inflammatory responses which are strongly enhanced compared to the direct exposure of the heart cells to particles.

Conclusions

The experiments demonstrate the ability of ultrafine carbon black particles to induce inflammation in epithelial lung cells, in cardiomyocytes and in co-cultures of cardiomyocytes and cardiofibroblasts. The inflammatory response in the heart cell cultures is strongly enhanced by exposure to inflammatory mediators released by particle-exposed lung cells. This suggests that inflammation in the lung may be important for particle-induced heart responses.

FT 6**Initiell vurdering av elleve legemidlers miljøpåvirkning etter EMEAs risikoveileder i Norge**

GRUNG M, KÄLLQVIST T, LANGFORD K, SKURTVEIT S* & THOMAS KV.

NIVA, Gaustadalléen 21, 0349 Oslo

*Folkehelseinstituttet, PB 4404 Nydalen, 0403 Oslo

merete.grung@niva.no

Bakgrunn

Tilførsel av legemidler til miljøet har i de senere årene gitt opphav til bekymring. Avløpsvann har blitt identifisert som hovedkilde for tilførsel av legemidlene til miljøet. Legemidlene kan gjenfinnes i overflatevann, grunnvann og sedimenter, og konsentrasjonene varierer fra nanogram til mikrogram pr. liter. Legemidler kan brytes ned i miljøet, men eksponeringen kan være persistent fordi det skjer en kontinuerlig tilførsel til vandig miljø via avløpsvann. I tillegg har legemidler en iboende egenskap i å gi biologisk virkning. Det kan derfor ikke utelukkes at tilførsel av legemidler påvirker miljøet. En veileder for risikovurdering for miljøpåvirkning er utviklet av European Medicines Evaluation Agency (EMA), og denne ble ratifisert 1. desember 2006. NIVA har utført en risikovurdering etter risikoveilederen til EMA for følgende forbindelser: paracetamol, ibuprofen, metoprolol, diclofenac, tetracycline, ciprofloxacin, trimethoprim, sulfamethoxazole, cefuroxime, ethinylestradiol og cyclophosphamide. Legemidlene ble valgt av Statens forurensningstilsyn (SFT), og resultatene er rapportert til SFT (Grung *et al.* 2006).

Material og metode

Estimerte miljøkonsentrasjoner (predicted environmental concentrations – PECs) ble estimert både etter EMAs veileder, samt etter en konvensjonell metode (Sebastine and Wakeman, 2003). Den konvensjonelle modellen er basert på mengde tilført miljøet, og vi estimerte dette på salgsdata av legemidler fra grossist for 2005. Tilgjengelige akutte og kroniske toksisitetsdata ble funnet i litteraturen for å estimere PNEC (predicted no effect concentrations). For cyclophosphamide fant vi ikke tilgjengelige toksisitetsdata, så en 72 timers toksisitetstest på grønnalgen *Pseudokirchneriella subcapitata*, og en 21 dagers reproduksjonstest på *Daphnia magna* ble gjennomført.

Resultat og diskusjon

EC50 for *P. subcapitata* ble bestemt til >100 mg/L, mens NOEC for reproduksjon på *D. magna* ble bestemt til 56 mg/L. Risikokvotienten (PEC/PNEC) ble så bestemt for de 11 utvalgte legemidlene. Risikokvotienten var over 1 for diclofenac, tetracycline, ciprofloxacin, sulfamethoxazole og ethinylestradiol etter EMAs risikoveileder. De ulike modellene for beregning av PEC vil bli diskutert i presentasjonen, det samme gjelder en sammenligning med målte miljøkonsentrasjoner for noen av de utvalgte legemidlene.

Referanser

Grung, M., Källqvist, T., Thomas, K.V., 2006. Initial assessment of eleven pharmaceuticals according to the EMA guideline in Norway. Rapport til SFT, ISBN 82-577-5042-5

Sebastine, I., Wakeman, R., 2003. Consumption and environmental hazards of pharmaceutical substances in the UK. PROCESS SAF ENVIRON 81, 229-235.

FT 7**Challenges working with proteomics in a species with limited genome data: Searching against a rapidly evolving EST-database for protein identification in cod (*Gadus morhua*)**

BOHNE KJERSEM¹ A, GRØSVIK^{1,2} BE, OLSVIK³ P, NILSEN² F, LANZEN⁴ A,
PUNTERVOLL^{1,4} P, GOKSØYR^{1,5} A

¹*Dept. Molecular Biology, University of Bergen, Bergen, Norway,* ²*Institute of Marine Research, Bergen, Norway;* ³*Norwegian Institute of Nutrition and Seafood Research, Bergen, Norway;* ⁴*Computational Biology Unit, University of Bergen, Bergen, Norway,* ⁵*Biosense Laboratories AS, Bergen, Norway*
anneli.bohne.kjersem@mbi.uib.no

Norway is one of the worlds' ten largest producers of oil and also one of the worlds' leading fish exporting countries. This might represent a conflict of interest as many of the oil installations offshore are situated in important fish areas. Hence, any discharges from oil drilling activity in these areas may have a severe impact on the fish population and health. Recent reports of decrease in fish population cause worry and the main cause of this decrease is thought to be over-fishing. However, discharges of oil and produced water may cause additional stress to already strained species. Oil disasters, like the Exxon Valdes accident in Alaska, have previously shown to have a severe impact on the marine environment, also as much as ten years after the accident. The effects of oil and produced water is not well studied, and new biomarkers as a diagnostic tool for detecting and monitoring the environmental impact of oil discharges on exposed marine fish is needed.

By applying proteomic-based techniques (2D gel electrophoresis and mass spectrometry, MS) to identify proteins with altered protein expression due to xenobiotic exposure in fish, our goal is to develop new biomarkers to be used as efficient bio-monitoring tools in the future.

However, working with genomes of non-model organisms that are not fully sequenced is challenging: To date only a few (21496) cod genes exist in GenBank, and hence, obtaining the protein identity of cod protein mass fragments obtained by MALDI-TOF or even peptide sequences from LC-MS/MS is difficult.

The Institute of Marine Research and the Norwegian Institute of Nutrition and Seafood Research (NIFES) has established a pipeline for EST-sequencing from marine species. Using the in-house developed EST-sequence analysis pipeline, the raw EST sequences were assembled into contigs, and similar public database sequences were identified. The new cod EST database was used in combination with MASCOT and Blast to obtain improved search results, which in turn resulted in more promising biomarker candidates being identified.

The project is funded by Total E&P Norway and the Norwegian Research Council (grant 1644243/ S40, 159197/I20 and 165233/S40, and The National Functional Genomics Programme - FUGE).

FT8**TEST – for trafikksikkerhet og helse. Fra en kartlegging av medikament og rusmiddelbruk blant norske bilister**

NORMANN PT, PETTERSEN B, ASSUM T, CHRISTOPHERSEN AS OG MØRLAND J
 Nasjonalt folkehelseinstitutt, Avd. rusmiddelforskning, PB 4404 Nydalen, 0403 Oslo
ptno@fhi.no

Bakgrunn og problemstilling

Trafikksikkerhet er et av satsningsområdene til Verdens helseorganisasjon og Nasjonalt folkehelseinstitutt følger opp dette bl.a. gjennom forskningsprosjektet *TEST – for trafikksikkerhet og helse*. I prosjektet rettes fokus mot forekomst hos norske bilister av stoffer som kan påvirke kjøreferdigheten. Resultatene fra undersøkelsen vil blant annet bli benyttet til å beregne hvilken risiko for trafikkulykker det knyttet til bruk av disse stoffene.

Metode

For å oppnå høy deltakerprosent og lav ressursbruk, ble deltakerne spurt om å avgi spyttprøve. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Transportøkonomisk institutt (TØI), med assistanse av Utrykningspolitiet. Prosjektet hadde som mål å samle inn 10.000 prøver i perioden april 2005 – mars 2006 fra tilfeldig utvalgte bilførere i S-Ø Norge. Førerne som ble plukket ut fikk en kort muntlig og skriftlig informasjon før de blir spurt om å delta anonymt. Prøvene ble undersøkt med LC/MS/MS.

Resultater

Nesten 11.000 bilister har deltatt i studien og ca. 90% av alle førere som ble spurt om å delta ble med i undersøkelsen. I overkant av 80% av var førere av personbiler, 15% førere av varebiler, 2% førerne av lastebiler og 1% førere av moped/motorsyssel. Gjennomsnittsalderen til førerne var 45 år. Det ble samlet inn 1400 – 1800 prøver hver av ukedagene og alle døgnetimer er representert i datamaterialet. Av totalt 33 stoffer som ble undersøkt ble det funnet 25 stoffer. Ca. 4% av bilistene hadde trekantmerkede legemidler i kroppen. Dette er legemidler med potensial for å nedsette kjøreferdigheten. Sovemidlet zopiklon (Imovane, Aventis Pharma) var det mest forekommende legemidlet hos de bilistene som ble undersøkt. Av illegale rusmidler som ble undersøkt, ble tetrahydrocannabinol, virkestoffet i cannabis, oftest funnet.

Konklusjon

De første resultatene fra studien viser at de aller fleste norske bilister er villige til å delta i denne type undersøkelser. Funnene ifra studien gjenspeiler grovt sett bruken av trekantmedikamenter i befolkningen og studien kan således sees på som en form for befolkningsundersøkelse av rusmidler, alkohol og rusgivende medikamenter. Flere resultater vil bli rapportert senere i 2007 og 2008.

Prosjektet er i vesentlig grad finansiert av Sosial- og helsedirektoratet og Samferdselsdepartementet. Flere opplysninger om prosjektet finnes på www.fhi.no/testprosjektet.

Frie foredrag – basal farmakologi

FBF 1

Effects of hypoxia–reoxygenation on calcium, sodium, ATP and cell damage in cardiomyocytes from rats with post-infarction heart failure

MOHAMMAD NOURI SHARIKABAD¹, IVAR SJAASTAD², MAGNUS ARONSEN², OLE M. SEJERSTED² and ODD BRØRS¹

¹*Clinical Chemistry Department and* ²*Institute for Experimental Medical Research, Ullevål University Hospital, Oslo*

m.n.sharikabad@medisin.uio.no

Introduction: Knowledge about ionic balance and energy status of failing myocardium during hypoxia (low oxygen tension) and reoxygenation is important for understanding the pathology of heart failure and for finding strategies to improve function and survival of the failing myocardium. Failing myocardium shows abnormalities in calcium handling and ATP content. However, it is not known how the failing myocardium reacts to new episodes of ischemia and reperfusion.

Aim: The aim of the present study was to investigate the effect of hypoxia-reoxygenation on cell calcium and sodium, ATP level and enzyme release in cardiomyocytes from failing rat heart.

Methods: Heart failure was induced in Wistar rats by ligation of the left descending coronary artery during isoflurane anesthesia, after which cardiac failure developed 6 weeks post myocardial infarction. SHAM-operated animals (SHAM) were subjected to the same surgical procedures, but not coronary ligation. Cardiomyocytes were isolated by Langendorff perfusion with collagenase and trypsin, the cells were grown for 24 hours and subsequently exposed to 4 hours of hypoxia and 2 hours of reoxygenation. Cell calcium and sodium were determined with ⁴⁵Ca²⁺ and ²²Na⁺, respectively. Intracellular free calcium ([Ca²⁺]_i) was measured by flow cytometry using fluo-3 fluorescence. ATP level was measured by a luminescence method using firefly luciferase, and cell damage was determined by measuring lactate dehydrogenase release.

Results: Cell Ca²⁺ increased significantly in SHAM cardiomyocytes by 3-6 fold after hypoxia-reoxygenation compared to time-matched normoxic SHAM whereas cell Ca²⁺ in failing cardiomyocytes increased 1.3-1.9 fold (not statistically significant) after hypoxia-reoxygenation compared to time-matched normoxic failure controls. Cell Na⁺ was significantly higher by 2.3-fold in SHAM cardiomyocytes at the end of four hours hypoxia than in failure cardiomyocytes. Cell Na⁺ was reduced by 35 % after 10 min of reoxygenation in SHAM cardiomyocytes but was almost unchanged in reoxygenated failure cells. Cell Na⁺ in normoxic SHAM and normoxic failure cells was similar at 6 hours. Normoxic SHAM cells contained twice as much ATP as normoxic failure cells. ATP was reduced significantly by 50 % in SHAM cardiomyocytes and 32 % in failure cardiomyocytes after 4 hours of hypoxia. Reoxygenation partially restored ATP content in hypoxic SHAM cells whereas in hypoxic failure cells no change in ATP content was observed after reoxygenation. Fluo-3 signal indicating [Ca²⁺]_i was markedly increased by 8 fold in SHAM cardiomyocytes at the end of hypoxia whereas no increase was observed in hypoxic failure cardiomyocytes. Fluo-3 signal was significantly higher by 1.8 fold in normoxic failure cells compared to normoxic SHAM cells at 4 hours incubation. Reoxygenation (25 minutes) caused a significant reduction (47 %) in fluo-3 signal in hypoxic SHAM cardiomyocytes. Both SHAM and failure cardiomyocytes showed a significant increase in LD release measured at the end of reoxygenation compared to their respective time-matched normoxic controls. This

increase was relatively less for failure cardiomyocytes than SHAM cells. Reoxygenated SHAM cells had 43 % larger increase in LD release compared to reoxygenated failure cells.

Discussion/conclusion: The findings indicate that heart failure cells are less liable than SHAM cells to taking up sodium during hypoxia and consequently accumulate less calcium during reoxygenation. Apparently, heart failure cells establish a protective mechanism against damage by hypoxia-reoxygenation. In conclusion, heart failure cells are in a reduced functional state during normoxia, but are partly resistant to hypoxia and reoxygenation.

FBF 2**Statinindusert myotoksisitet: laktonformer har høyere potens enn syreformer i humane skjelettmuskelceller in vitro**

SKOTTHEIM I B, GEDDE-DAHL A, HEJAZIFAR S, ÅSBERG A.

Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, Postboks 1068 Oslo, Norge.

i.b.skottheim@farmasi.uio.no

Problemstilling

HMG-CoA reduktasehemmere (statiner) er kolesterolsenkende legemidler. De tolereres generelt godt, men en signifikant andel av pasientene utvikler muskelbivirkninger. Mekanismen bak den statinutløste myotoksisiteten er ikke fullt utredet, men kliniske data indikerer økte plasmanivåer av laktonformen hos pasienter med myopati sammenlignet med friske frivillige (1).

Metode

Primære humane skjelettmuskelceller ble inkubert med økende konsentrasjoner av henholdsvis syre og laktonform av atorvastatin, fluvastatin, pravastatin og simvastatin. Etter inkubasjon i 24, 48 eller 72 timer, ble cellene farget med fluorescerende stoffer og forskjeller i levende og døde celler kvantifisert.

Resultater

Laktonformen av samtlige fire statiner viser signifikant høyere potens for å indusere myotoksisitet, med henholdsvis 14, 26, 23 and 37 ganger forskjell mellom lakton og syreform av atorvastatin, fluvastatin, pravastatin og simvastatin. Studien viser også forskjellig myotoksisk potens mellom laktonformene av de fire statinene, i rangert orden; simvastatin>fluvastatin>atorvastatin>pravastatin.

Konklusjoner

Den foreliggende studien viser for første gang at laktonformene av fire forskjellige statiner har et signifikant høyere myotoksisk potensiale enn respektive syreformer i humane skjelettmuskelceller *in vitro*. I tillegg er det vist forskjeller i myotoksisk potensiale mellom laktonformene av de fire statinene. Den kliniske betydningen av resultatene er ikke kjent, men indikerer nødvendigheten av å differensiere mellom syre og laktonform ved videre studier for å avklare mekanismen for statinenes muskelbivirkninger.

1. Hermann M *et al*, 2006 Clin Pharm Ther **79**, 532-539.

FBF 3**Do heroin metabolites matter in development of heroin/morphine addiction?**

HANDAL M, RIPEL Å, SKURTVEIT S, MØRLAND J.

Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse

P.O. Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

marte.handal@fhi.no

Background and objective: Repeated exposure to drugs of abuse might cause progressive and persistent sensitization of their locomotor stimulant and positive reinforcing effects. Behavioral sensitization has been related to the development of addiction. In laboratory animals behavioral sensitization is often assessed in terms of locomotor activity (LA). Repeated use of heroin and morphine (M) may cause sensitization. The metabolic degradation of heroin to M in humans is followed by M glucuronidation to morphine 6-glucuronide (M6G), a metabolite that penetrates the blood brain barrier and causes e.g. analgesia in man and animals. Recently M6G has also been shown to increase LA in mice. In the present study we wanted to test our hypothesis that previous exposure to both M and M6G would induce sensitization of the LA of the two respective drugs and then to study the endurance of this possible sensitization

Material and Method: Four different types of experiments were conducted.

1. Mice received three sc injections at six days interval with the same dose of saline, morphine or M6G (10, 15, 20 or 30 $\mu\text{mol/kg}$) and LA was registered for 180 min. 2. Mice received two sc injection of M or M6G (30 $\mu\text{mol/kg}$) at 6 days interval. The control groups received saline as the first injection. Blood samples were collected and brains removed 30 minutes following the second injection. Serum and brain homogenate concentrations were measured using HPLC analysis. 3. Mice received two sc injections with saline, M or M6G (30 $\mu\text{mol/kg}$). The two injections were given 6, 12, 18, 24 or 30 days apart respectively. LA was registered for 180 min (morphine) and 240 min (M6G). 4. Two groups of mice received two sc injections with morphine or M6G (30 $\mu\text{mol/kg}$) at an interval of 18 days. One group received morphine as the first injection and M6G as the second injection. The other group received the drugs in the reverse order. LA was registered for 240 min.

Results: Both morphine and M6G induced sensitization already after the first injection; morphine for all doses and M6G for 10 and 30 $\mu\text{mol/kg}$. There were no differences in serum or brain concentrations that could pharmacokinetically explain the sensitized response of morphine or M6G the second time of injection. Only one injection of both morphine and M6G was necessary to cause a sensitized response of very long duration. One injection with 30 $\mu\text{mol/kg}$ morphine or M6G induced sensitization even 18 days after the first injection. However even though M6G induced sensitization comparable to morphine we did not observe any cross-sensitization when mice were treated with M6G first and then tested with morphine 6 days later. On the contrary, morphine did induce cross-sensitization of M6G.

Conclusions: In conclusion both M and M6G induced similar and long-lasting behavioral sensitization which could be observed already after a single exposure in the present model. Our results indicate that the mechanisms behind the development of sensitization might differ. The two heroin metabolites might therefore trigger different mechanisms important in the development of addiction. In addition M6G reaches higher concentrations than M shortly after heroin and M administration in man. Because of this the role of this metabolite to the development of addiction might be of great importance.

FBF 4**Time schedules affect conditioned place preference after M6G and M3G administration**

VINDENES V, HANDAL H, RIPEL Å, THAULOW CH, BOIX B, MØRLAND J
Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse
vigdis.vindenes@fhi.no

Abstract

Background: M3G (morphine-3-glucuronide) and M6G (morphine-6-glucuronide) are the major metabolites of morphine in humans, and are present in higher concentrations than the parent drug for most of the time after morphine intake. The effects on analgesia, nausea, respiration etc are different. For analgesia it is shown that morphine and M6G have agonist activity, while M3G is neutral or an antagonist. How these metabolites interfere with the development of dependence and addiction after administration of heroin or morphine, is however unknown. Conditioned Place Preference (CPP) is a well known model for drug preference, and probably reward. Conditioned Place Aversion (CPA) can be tested in similar experimental set-ups and can be used to test drug aversion. A number of studies have investigated the reward potential of morphine, using the CPP paradigm, while the effects of the metabolites are so far almost untested. In a previous study we found that M6G causes delayed increase in locomotor activity compared to morphine, leading us to explore if different time schedules are necessary to induce CPP/CPA after treatment with M6G/M3G.

Methods: An unbiased 2 compartment counterbalanced paradigm was used, to investigate the induction of CPP by morphine, M6G or M3G in C57BL/6J-Bom mice using different conditioning procedures. The conditioning sessions took place on 3 consecutive days, either immediately or 15 minutes after the injections. Recording of CPP was performed on the 4th day.

Results: Morphine induced CPP both when conditioning were performed directly or 15 minutes after the injections. M6G induced CPP when conditioning was delayed 15 minutes, but not directly after the injections. A dose response curve was not seen for the different doses of M6G. A tendency of conditioned place aversion (CPA) was seen for the mice treated with M3G when conditioning was performed 15 minutes after the injections, but not when conditioning took place directly after the injections.

Conclusion: The present study reveals that it is of great important to choose an appropriate time schedule to investigate a drugs reward properties. The limited studies regarding the morphine glucuronides in the CPP paradigm may be due to inappropriate time schedules for the conditioning sessions in previous studies, due to different pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of the metabolites compared to the parent drug. The present study has revealed that M6G demonstrates reward effects, while M3G shows a tendency in the direction of having aversive properties.

FBF 5**Metabolic flexibility of fatty acid oxidation in human skeletal muscle cells.**

CORPELEIJN E (1), HESSVIK NP (2) THORESEN GH (2), WENSAAS AJ (3), BALTZERSEN RM (2), BLAAK E (1), GASTER M (4), RUSTAN AC (2)

(1) Department of Human Biology, Maastricht University, Nutrition and Toxicology Research Institute Maastricht, The Netherlands; (2) Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Norway; (3) Department of Nutrition, University of Oslo, Norway; (4) KMEB, Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Denmark
Corpeleijn@HB.unimaas.nl

Aim: The accumulation of triglycerides and intermediates of lipid metabolism in skeletal muscle is associated with insulin resistance and type 2 diabetes. Since very little is known about the regulation of intracellular lipid metabolism in non-exercising conditions, we investigated the storage and oxidation of oleic acid in human myotubes established from healthy lean and type 2 diabetic (T2D) subjects. In addition, it was investigated whether endogenous fatty acid oxidation is influenced by other substrates added acutely to the cells.

Methods: Satellite cells were isolated from biopsy samples from *m. obliquus internus abdominis* or *m. vastus lateralis* and differentiated into multinucleated myotubes. Cells were pretreated with 100 μ M oleic acid for 2 days. $^{14}\text{CO}_2$ -trapping, using a new high-throughput 96-well system, was used to measure endogenous and exogenous fatty acid oxidation. Oxidation and storage was measured after 4 hours incubation with different levels of oleic acid and glucose in a crosstab design. 100 μ M oleic acid / 0.1 mM glucose was considered as ‘fasting’, 5 μ M oleic acid / 5.0 mM glucose as ‘fed’.

Results: We observed considerable oleic acid storage and oxidation of oleic acid from the endogenous pool. The presence of high fatty acid in combination with high glucose stimulated the net storage of fatty acids. Endogenous fatty acid oxidation was suppressed when the availability of exogenous fatty acid was high, was enhanced by reducing the availability of oleic acid from the medium, and suppressed by glucose. In the ‘fed’ state (high glucose, low oleic acid), glucose could suppress endogenous fat oxidation, whereas the low availability of fatty acid could stimulate it. The net effect of these two counteracting effects was a lack of change of endogenous fatty acid oxidation and a lack of change in endogenous fatty acid storage when comparing fasted with fed. Glucose suppressed exogenous fat oxidation, independent of fatty acid uptake. In general, the changes in endogenous fat oxidation or storage induced by differences in substrate availability of fatty acid and glucose were relatively small when compared to the changes in exogenous fatty acid oxidation. Myotubes established from diabetic subjects (T2D) showed an increased storage of endogenous oleic acid, whereas fractional oxidation was reduced when compared to cells from lean donors. Exogenous fractional fatty acid oxidation was also reduced in the ‘fed’ and ‘fasted’ state for diabetic cells. However, flexibility was similar between cells from lean and T2D donors.

Conclusion: The intracellular lipid pool in human myotubes is characterized by *metabolic inflexibility*, i.e. storage and oxidation of intracellular lipid is relatively little influenced by exogenous substrate availability in non-exercising conditions. An increased storage and reduced mobilization of intracellular lipid may be important for skeletal muscle insulin resistance and T2D. Myotubes established from T2D donors seem to accumulate more fatty acids than cells from lean donors.

FBF 6**P-glycoprotein (ABCB1) expression in human pancreatic islets during exposure of immunosuppressive drugs**

BREMER S, FØRDE KM, ROOTWELT H, LUND T, SCHOLZ H, FOSS A, BERGAN S

Department of Medical Biochemistry, Institute of Clinical Biochemistry,

Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Center, Oslo

sara.bremer@rikshospitalet.no

Background: Transplantation of human pancreatic islets has been performed since 2000. This procedure can provide type 1 diabetic patients with improved glycemic control and reduce or eliminate the need for insulin injections. However, following islet transplantation lifelong immunosuppression is mandatory to avoid rejection. Isolated pancreatic islets are injected into the hepatic portal vein of the patient, from where they get deposited in the liver, engraft and start to secrete insulin. A major problem with the transplant procedure is that a substantial proportion of the islets, about 70%, fail to engraft and become functional. The islets are exposed to high immunosuppressive drug concentrations in the hepatoportal circulation during engraftment, and this might contribute to the islet loss observed immediately after transplantation.

The drug transporter P-glycoprotein (P-gp, ABCB1) is expressed in the apical membrane of cells constituting protective barriers, and contributes to efflux of a variety of drugs. P-gp might also protect pancreatic islets from the high drug concentrations they are exposed to.

The purpose of these studies is to determine the P-gp expression in pancreatic islets and assess the impact of immunosuppressive drug exposure on this expression. Further aims are to investigate the association between functional and toxic parameters in the islets (determined by Fosby *et al*) and intracellular drug concentrations, and relate this to the P-gp expression.

Materials and methods: A real-time RT-PCR assay was developed to determine P-gp expression in relation to the mean expression of three housekeeping genes. The localization of sequence specific hybridization probes offers the opportunity for simultaneous SNP G2677T/A genotyping by melting curve analysis following the amplification.

P-gp expression was determined in excess material of pancreatic islets isolated and prepared for clinical transplantation. A pilot experiment involved islets after *ex vivo* incubation with 100-1000 ng/ μ L methyl prednisolone. Drug exposure times between 3 to 48 hours were examined. Other immunosuppressive drugs like tacrolimus and sirolimus will be included in subsequent studies. The P-gp expression results will further be related to intracellular drug concentrations and parameters of islet function and toxicology.

Results: P-gp is expressed in the isolated islet materials, but additionally studies are needed to determine the involved cell populations. Preliminary results indicate P-gp gene regulation after incubation with methyl prednisolone.

Conclusions: Increasing knowledge of P-gp contributes to better understanding of the pharmacokinetics of several drugs, and thereby enables improved drug treatment. The pancreatic islets constitute a convenient model to investigate the mechanisms and kinetics of various drugs and their transporters.

Frie foredrag – klinisk farmakologi

FKF 11

MnDPDP – Kontrastmiddel med terapeutiske egenskaper

BRUROK H, BERG K, BRUVOLD M, SKARRA S, JYNGE P.

Institutt for Sirkulasjon og Medisinsk Billedannelse, Det Medisinske Fakultet, NTNU.

heidi.brurok@ntnu.no

Intravenøse kontrastmidler for magnetisk resonans billedannelse (MRI) inneholder metallioner fast bundet til organiske chelatorer. Deres diagnostiske egenskaper ligger i paramagnetiske metaller som gadolinium (Gd) og mangan (Mn). Chelatorene viser også høy affinitet for andre metallioner. Generelt er MRI kontrastmidler lite toksiske.

Vi har i lengre tid studert MnDPDP (Mn-dipyridoxyl-difosfat (mangafodipir)), aktiv substans i kontrastvæsken Teslascan™ (GE Healthcare) som anvendes til lever-MRI. Under oppklaring av mulige bivirkninger forfulgte vi to sidespor. Det ene førte til ny hjertediagnostikk (MEMRI). Det andre bidrar nå til et nytt terapeutisk prinsipp hvor reaktive oksygen og nitrogen species (ROS, RNS) blir utnyttet som signalmolekyler. Således er hydrogenperoksyd (H_2O_2) og nitrogenoksyd (NO) redoksmoderende agens som aktiverer cellulære reaksjoner via proteinkinaser og transkripsjonsfaktorer. Derved påvirkes ulike cellers evne til overlevelse alternativt programmert celledød.

MnDPDP (hydrofil) og dens metabolitt MnPLED (amfifil) etterlikner mitokondriell superoksyd dismutase (SOD) som ved å holde superoksyd lavt motvirker omdannelse av NO til peroksynitritt og hemmer frisetting av jern. En annen effekt er å øke H_2O_2 . Man tenker seg derfor at småmolekylære SOD mimetika høyner nivå av både NO og H_2O_2 og reduserer nivå av skadelige radikaler som peroksynitritt og hydroksyl.

Vi og samarbeidspartnere har vist at MnDPDP og MnPLED (1-4):

- Er sanne SOD mimetika uten katalaseaktivitet (in vitro ESR).
- Konserverer NO og induserer vasodilatasjon (bovine mesenterialarterier).
- Motvirker celledød ved hypoksi og reoksygenering (rottehjerte).
- Reduserer størrelse på hjerteinfarkt (in vivo gris).
- Beskytter myokard mot antrasyklinindusert celledød (museatrier).

Potensielle terapieffekter forklares best ved cellulært opptak og cellulær virkemåte til metabolitten MnPLED. Våre hovedfunn er nylig bekreftet av franske forskere som har anvendt kontrastvæsken Teslascan i eksperimentelle kreftstudier.

MnDPDP kan som SOD mimetikum og samtidig potent chelator av jern og kopper tenkes anvendt som terapeutisk adjuvans eller førstelinje medikament ved en rekke sykdommer og tilstander. Særlig sentralt er som adjuvans i kjemoterapi ved kreft slik som anbefalt i nylig leder i J Natl Cancer Inst (5). Iskemi-reperfusjon i ulike organer og vev kan også bli en fremtidig indikasjon.

1. Asplund A et al. J Pharmacol Exp Ther 1994; 271: 609-618.
2. Brurok H et al. Biochem Biophys Res Comm 1999; 254: 768-772.
3. Towart R et al. Arch Pharmacol 1998; 358 (Suppl 2): R626.
4. Karlsson JOG et al. Acta Radiol 2001; 42: 768-772.
5. Doroshov JH. Editorial. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 223-225.

FKF 2**MEMRI: Fra grunnforskning til klinisk diagnostikk**

SKJOLD A, BRUOK H, BRUVOLD M, LARSSON HW, JYNGE P.

Institutt for Sirkulasjon og Medisinsk Billedannelse, Det Medisinske Fakultet, NTNU, Trondheim, Norge.

per.jynge@ntnu.no

Problemstilling. Vi har i Trondheim utviklet et nytt prinsipp for undersøkelse av hjertefunksjon og myokardviabilitet ved iskemisk hjertesykdom. MEMRI (Manganese Enhanced Magnetic Resonance Imaging) baseres på at intravenøse kontrastmidler frisetter divalente mangan(Mn)ioner som taes opp i hjerteceller via calcium (Ca) kanaler og akkumuleres intracellulært over 1-2 døgn.Vi har i dyreforsøk vist (1-3) at metoden er sikker og at selv μmol are konsentrasjoner av Mn fører til celleopptak og effektiv reduksjon av longitudinell relaksasjonstid (T1). Både opptak og retensjon krever viable hjerteceller. Vi vil nå finne ut om MEMRI kan anvendes i klinikken.

Metode. Arne Skjold har anvendt MEMRI på friske frivillige (4,5) og nylig også på pasienter. Studien omfattet 10 pasienter undersøkt 3-7 uker etter innleggelse for akutt hjerteinfarkt og behandling med koronarintervensjon. De ble avbildet i MRI skanner med standard teknikker og målinger av systolisk veggteensjon. I tillegg ble T1 målt fortløpende som parameter på magnetisering av vevsvann og derved signalintensitet. Kontrastvæsken Teslascan™ for lever-MRI som inneholder det Mn-frisetende agens MnDPDP (Mn-dipyridoksyldifosfat, GE Healthcare) ble infundert ($5 \mu\text{mol/kg}$) over 5 min. T1 målinger ble gjennomført over 40 min i 20 transmural segmenter av v. ventrikkel. Resultater presenteres i form av relaksasjonsrate R1 hvor $R1 = 1/T1$.

Resultater. I et tverrsnitt av v.ventrikkel lagt gjennom infarktområdet var regional R1 før infusjon 0.87 s^{-1} i infarktsonen og 0.96 s^{-1} i den fjerne kontralaterale sone. 40 min etter infusjon steg R1 med 0.24 s^{-1} i infarktsonen og 0.38 s^{-1} i fjernsonen. Hos 2 pasienter var det ingen regionale R1 forskjeller og intet persisterende infarkt ble påvist med MRI. Økninger i R1 viste positiv korrelasjon med systolisk veggtykkelse.

Konklusjon. Ved å måle regionale forskjeller i R1 og fremstille R1 i hele v. ventrikkel (R1 mapping) etter en standard leverdose av MnDPDP er det alt i dag mulig å adskille infarkt fra omliggende områder av myokard. Vår hovedkonklusjon er at MEMRI er en meget lovende metode for differensiert fremstilling av funksjon og viabilitet. Med forventede forbedringer kan MEMRI finne anvendelse i karakterisering av myokards tilstand og av respons på terapi ved hjertesykdom.

1. Brurok H et al. NMR in Biomedicine 1999; 12: 364-372.
2. Bruvold M et al. Invest Radiol 40: 117-125, 2005.
3. Nordhøy W et al. Magn Reson 52: 506-514, 2004.
4. Skjold A et al. JMRI 2004; 20: 948-952.
5. Skjold A et al. In press JMRI.

FKF 3**Seponering av ASA gir økt nivå av isoprostaner ved hjertekirurgi**

BERG K, HAAVERSTAD R, SKARRA S, WISETH R, PLEYM H, BASU S, BRUROK H, JYNGE P.

Institutt for sirkulasjon og medisinsk bildediagnostikk (ISB), Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

kirsti.berg@ntnu.no

Problemstilling Isoprostaner er relativt stabile prostaglandinisoimerer som dannes ved ikke-enzymatisk fri-radikal-mediert oksidasjon av arakidonsyre. Isoprostanet 8-iso-prostaglandin (PG)F_{2α}, regnes som en pålitelig og spesifikk biomarkør på oksidativt stress (1). Vi har studert utslipp til blodbanen av 8-iso-PGF_{2α} ved iskemisk hjertesykdom (2-4) og påvist en tilsynelatende invers sammenheng mellom bruk av acetylsalicylsyre (ASA) og plasmanivåer av 8-iso-PGF_{2α}. Spesielt fant vi mulige indikasjoner på at seponering av ASA pga blødningsfare forut for koronar bypassoperasjon med bruk av hjertelungemaskin (HLM) kunne være forbundet med forhøyde verdier for isoprostan før og under inngrepet. Derfor har vi i denne studien sammenliknet to grupper pasienter som før koronar bypass: enten fortsatt stod på ASA-behandling (ASA +) eller hadde seponert ASA 1 uke før (ASA -).

Metode 10 pasienter, ASA + (4) og ASA - (6), gjennomgikk koronar bypass med bruk av HLM og iskemisk hjertestans med kardioplegi og moderat hypotermi. Prøver ble tatt fra systemisk arterieblod og veneblod samt fra koronarveneblod før, under og etter operasjon. Analyser omfattet 8-iso-PGF_{2α} og troponin T som parametre på respektive oksidativt stress og myokardskade.

Resultater Under hele forløpet var det 3 ganger høyere verdier for 8-iso-PGF_{2α} i ASA+ enn i ASA- under hele forløpet. Fra grunnverdier på ~ 70 pg/ml og ~ 145 pg/ml før operasjon var det en stigning til maksimalt ~ 100 pg/ml og ~ 220 pg/ml etter det innledende kirurgiske traume og deretter avtagende verdier til ut i de to første postoperative døgn. Der var ingen forskjeller mellom koronarveneblod og systemblod ved reperfusjon etter iskemi.

Diskusjon og konklusjon Vi har funnet klare bevis for at seponering av ASA før operative inngrep, i alle fall over et kortere tidsrom som her, fører til kraftig stigning i plasmanivået for oksidativt-stress-markøren 8-iso-PGF_{2α}. Vi har imidlertid i denne studien, som omfatter få pasienter ikke funnet holdepunkter for direkte tegn på øket vevsskade i myokard eller andre vev/organer. Våre funn er i samsvar med nylige eksperimentelle påvisninger av at spesifikt ASA, og ikke salicylsyre per se, kan inaktivere NADPH oksidaser i plasma (5). Vi kan derfor tenke oss at seponering fører til en rebound oppregulering med sekundær økning i oksidativ stressbelastning. Våre data slutter seg til nyere studier som taler mot preoperativ seponering av ASA.

Referanser:

1. Basu S, 1998, Prostaglandins Leukotr. Essent. Fatty Acids 58(4), 319-25
2. Berg K, Wiseth R, Bjerve K, Brurok H, Gunnes S, Skarra S, Jynge P, Basu S, 2004 Free Radical Research 38(5), 517-525
3. Berg K, Jynge P, Bjerve K, Skarra S, Basu S, Wiseth R, 2005, Free Radical Research 39(6), 629-636
4. Berg K, Haaverstad R, Astudillo R, Bjørngaard M, Bjerve K, Skarra S, Wiseth R, Brurok H, Basu S, Jynge P, 2006, Scand Cardiovascular J 40, 291-297
5. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J, 2002, 105, 387-392

FKF 4**Nye markører for alkoholinntak**

HØISETH G, BERNARD JP, HELANDER A, CHRISTOPHERSEN A, MØRLAND J
Gudrun Høiseth, Nasjonalt forlkehelseinstitutt, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo
gugu@fhi.no

Innledning

Det er ofte behov for å måle personers alkoholinntak ved hjelp av markører. Etanol selv forsvinner raskt fra både blod og urin og egner seg derfor dårlig til overvåkning. De mest brukte alkoholmarkører er CDT samt leverenzymene GGT, ASAT og ALAT. Alle disse slår ut først etter store alkoholinntak over tid og er også uspesifikke for alkoholmisbruk. Det er ingen sikre markører på ett enkelt alkoholinntak som brukes i Norge i dag. Den siste tiden har flere andre land tatt i bruk etanolmetabolittene etylglukuronid (EtG) og etylsulfat (EtS) som ”relapse markere”. De kan påvises i urin opptil flere dager etter siste alkoholinntak og kan derfor være nyttige for å monitorere avhold.

Materiale og metode

En farmakokinetisk studie ble utført på 10 friske, frivillige menn for å sammenligne utskillelsen av etanol, EtG og EtS. Etanol 0,5 g/kg kroppsvekt ble inntatt og urinprøver ble tatt de påfølgende 45-50 timer. For å måle total mengde EtG og EtS utskilt ble all urin samlet og volum målt før analyse.

Resultater

Etanol var positiv i urin i median 7 timer mens EtG og EtS var positive i henholdsvis 28,5 og 42 timer etter inntak. Inntil 28,5 timer etter inntak var alle prøver positive på både EtG og EtS. En forsøksperson hadde et meget lavt nivå av EtG og EtS i urin før forsøket startet. Han hadde avstått fra alkohol den siste uken før forsøket i henhold til protokollen, men hadde inntatt 215 g etanol 8 dager før studien. Median 0,019% av inntatt etanol ble skilt ut som EtG og 0,011% som EtS.

Konklusjon

Denne farmakokinetiske studien viser at etter et moderat inntak av alkohol kan EtG og EtS påvises i rundt 30 timer. Større eller repeterte inntak kan påvises betydelig lenger, blant annet på grunn av akkumulering av EtG og EtS i urin.

FKF 5**Klinisk farmakologi – Evaluation of different onsite oral fluid drug testing device**

RIPEL Å¹, FRYDENLUND I², CHRISTOPHERSEN AS¹

¹*Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse, Norwegian Institute of Public Health, P.O. Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo*

²*Oslo Police District, Operational Traffic Division, P.O.Box 8101 Dep, 0032 Oslo*
ase.ripel@fhi.no

Introduction:

Drug use has increased very significantly in the last decades. Studies have shown that approximately 80% of drug users will drive after having used drugs. (Rostia-2 project, Final report, March 2006) Police officers involved in road traffic safety have expressed the need for a rapid and reliable drug test. Drug detection in oral fluid indicates recent consumption. The aim of this study was to evaluate new onsite devices for detecting drugs in oral fluid.

Methods:

Four different on-side devices for drug screening in oral fluid (Oratect^R, DrugTest^R, Drugwipe^R, Oraline^R) were evaluated in Norway as a part of the EU-project RoadSide Testing Assessment (ROSITA). The evaluation was performed in collaboration with representatives from the police, testing suspected drugged drivers, drivers stopped by random control and drug addicts. All subjects participated on voluntary basis. The following characteristics of the devices were evaluated by the police: User-friendliness, suitable for roadside testing, time use from sampling to final results, reading of results, other characteristics important for the police during traffic control. Blood samples and/or oral fluid were collected simultaneously with the on-side testing. The oral fluid was analysed at the Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse (DFTDA) by LC/MS/MS on amphetamines, ecstasy, opiates, cannabis, cocaine and a number of benzodiazepines and their metabolites, evaluated as positive or negative according to standard cut-off limits used by all participants in the ROSITA group. The blood samples were analysed by the standard routine program used for drugged driving cases: Immunological and LC/MS–screening, followed by GC/MS or LC/MS quantification. The results from on-side screening using the devices were compared with the corresponding oral fluid and/or blood samples analyses.

Results:

The different type of device had both positive and negative characteristics with regard to user-friendliness. However, too many invalid results were obtained. Comparison with results from oral fluid analyses showed several deviations, mainly for tetrahydrocannabinol (THC) and benzodiazepines (BZDs) where improved sensitivity is necessary. Only one of the devices included BZDs, which are some of the most frequently compounds detected among drugged drivers in Norway and difficult to several by standard police investigation road-side.

Conclusion:

It is considerable interest in Norway for on-side drug testing using oral fluid, both for road-side screening of suspected drugged drivers and other cases. However, improved user-friendliness and increased sensitivity for some important drugs are necessary, before the authority can accept the equipment to be used by the police.

FKF 6**Klinisk bedømt påvirkning hos bilførere pågrepet med sovemidlene zopiklon eller zolpidem i blodet**

GUSTAVSEN I, AL-SAMMURRAIE M, MØRLAND J, BRAMNESS JG

Ingebjørg Gustavsen, Divisjon for Rettstoksikologi og Rusmiddelforskning, Folkehelseinstituttet, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo.

ingg@fhi.no

i) Problemstilling: Zopiklon (Imovane[®], Zopiclone[®], Zopiklon[®]) og zolpidem (Stilnoct[®], Zolpidem[®]) er benzodiazepinliknende sovemidler som har kort halveringstid. Bruken av disse sovemidlene er stadig økende, og i 2005 fikk nesten 10 % av den norske befolkningen utskrevet minst én resept med disse medikamentene. Det er viktig å studere hvilken betydning bruk av zopiklon og zolpidem hos en så stor del av befolkningen evt. kan ha for trafikksikkerhet. *ii) Metode:* Vi studerte blodprøvesvar og klinisk legeundersøkelse fra bilførere som var pågrepet med mistanke om kjøring i påvirket tilstand. Saker hvor det kun var påvist zopiklon eller zolpidem og ingen andre rusmidler ble utvalgt (N=96). Vi relaterte analysesvarene til legens bedømmelse av om bilførerne var påvirket eller ikke påvirket. I tillegg studerte vi hvilken betydning sovemidlene hadde sammen med alkohol (N=129). *iii) Resultater:* 84 % av de pågrepne bilførerne som kun hadde zopiklon eller zolpidem i blodprøven ble bedømt som påvirket, mens 96 % av bilførerne med både alkohol og zopiklon eller zolpidem ble bedømt som påvirket. Det var en tendens til at jo høyere konsentrasjonen i blod var av zopiklon eller zolpidem jo flere av bilførerne ble bedømt som påvirket. Når zopiklon eller zolpidem ble påvist sammen med alkohol fant vi at flere bilførere ble bedømt som påvirket enn i tilfeller med kun alkohol tilstede.

iv) Konklusjoner: Våre resultater slutter seg til tidligere forskning vedrørende potensielt rusgivende stoffer i blod. Det ser ut til å være en sammenheng mellom konsentrasjon av medikament/rusmiddel i blod og hvor stor andel av bilførerne som blir bedømt som påvirket ved den kliniske undersøkelsen. Samtidig tyder vår studie på at samtidig bruk av zopiklon / zolpidem og alkohol kan gi forsterket påvirkning. Bruk av zopiklon / zolpidem relatert til trafikk bør studeres videre, og det er påbegynt en studie vedrørende ulykkesrisiko i trafikken hos brukere av zopiklon.

FKF 7**Heroin using drivers: importance of morphine and morphine-6-glucuronide on late clinical impairment**

BACHS L, HØISETH G, SKURTVEIT S, MØRLAND J

*Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic toxicology**P.O. Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo.*liba@fhi.no

Aims: The aim of the present paper was to study psychomotor impairment in heroin abusers during a later stage after heroin intake, when morphine and its glucuronides are the main active substances present in blood. The influence of blood drug concentrations of morphine (M), morphine-6-glucuronide (M6G), morphine-3-glucuronide (M3G) and the pattern of drug use were investigated.

Methods: In cases of suspected drugged driving in Norway, a blood sample is drawn from the suspect shortly after the incident that caused the suspicion. The time delay between driving and blood sampling is on average 1.5 hours. At the same time, a physician performs a Clinical Test for Impairment (CTI) and collects information on pattern of drug use, according to a fixed protocol. All blood samples, CTI results and drug history are together sent to the Norwegian Institute for Public Health (NIPH), Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse in Oslo for analysis and further evaluation.

Blood samples from drugged drivers containing solely morphine and information of heroin intake (n=70) were selected from the database. The judgement of impairment from the corresponding CTI and information on pattern of drug use were recorded. For comparison, a group (n=79) of samples thoroughly analysed without any drug detection was selected from the same database (“no drug” cases).

Results: In the “no drug” cases, 86% were judged as not impaired and 14% as impaired. In the morphine only cases, 20% were judged as not impaired, and 80% as impaired. Median blood M concentration was 0,09 µmol/L in the “not impaired” group and 0,15 µmol/L in the “impaired” group (p= 0,067). For M6G, the median blood concentration was 0,09 µmol/L in the “not impaired” group and 0,14 µmol/L in the “impaired” group (p= 0,030). A significant correlation between concentration quartiles and number of cases determined as “impaired” was found for M6G (p= 0,018) and for the sum M+M6G (p= 0,013), but not for M or M3G (fig1). The proportion of impaired cases was similar for daily users (81%) and non-daily users (82%); and similar to the proportion of impaired subjects in the total material (80%).

Conclusion: In our population of heroin-drugged drivers, blood concentrations of M6G and the sum M+M6G appeared to have concentration-dependent effects on the CNS that may lead to impairment as judged from a CTI. The proportion of daily users judged as impaired was not lower than for non-daily users.

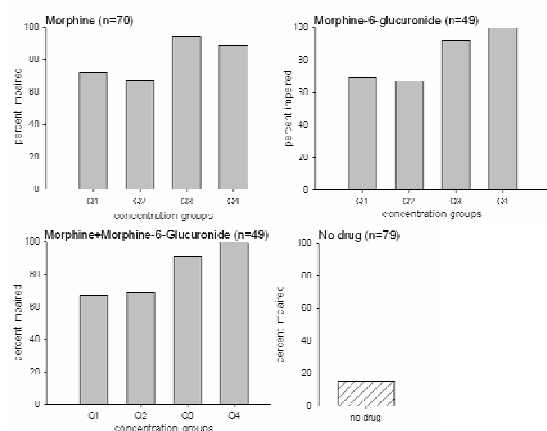


Fig 1. Bars shows percent of all subjects judged as impaired in all concentration groups for morphine, morphine-6-glucuronide and the sum of morphine and morphine-6-glucuronide. Spearman's correlation is statistically significant for M6G and M+M6G. The percent of subjects impaired in the no-drug group is shown for comparison (white bar).

FKF 8**Veitrafikkulykker knyttet til forskrivning av legemidler: En registerbasert kohortstudie**

SKURTVEIT S^{1,2}, ENGELAND A^{1,3}, BRAMNESS J¹, GUSTAVSEN I¹, BACHS L¹,
MØRLAND J^{1,4}

¹Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

²UiTø, ³UiB, ⁴UiO

svetlana.skurtveit@fhi.no

Det er godt dokumentert at alkoholinntak øker risikoen for veitrafikkulykker. Bakgrunnen for dette utgjøres av eksperimentelle undersøkelser av alkoholens virkning på evner og ferdigheter av betydning for bilførere, samt av analytiske epidemiologiske undersøkelser. Eksperimentelle undersøkelser har også vist at visse legemidler kan redusere ferdigheter som er viktige for bilførere. Det har imidlertid vært utført få epidemiologiske undersøkelser som evt kunne ha underbygget disse eksperimentelle funnene. I denne undersøkelsen ønsket vi å studere risikoen for å bli involvert i en trafikkulykke ved hjelp av data fra tre forskjellige personregistre.

Metoder: Alle innbyggere i Norge som var i alderen 18-69 år i perioden april 2004- september 2005 ble inkludert i studien ved hjelp av Folkeregisteret. Informasjonen om legemiddelforskrivning til den enkelte ble hentet fra Reseptregisteret. Informasjon om involvering i trafikkulykke med personskade ble hentet fra Veitrafikkulykkeregisteret. Koblingen av registerdata skjedde ved hjelp av personnummer på en måte som ikke tillot personidentifisering. Prosjektet var godkjent av Datatilsynet. Forekomsten av ulykker hos involverte personer som hadde fått forskrevet legemidler ble sammenlignet med tilsvarende forekomst hos ulykkesinvolverte personer som ikke brukte det aktuelle legemiddel til beregning av standardisert insidensratio, SIR. SIR høyere enn 1 indikerte økt risiko for å bli involvert i ulykke med personskade.

Resultater: SIR basert på ca 13000 veitrafikkulykker med personskade viste markert økning for pasienter som hadde blitt forskrevet: opiater, benzodiazepiner, muskelrelakserende midler, z-hypnotika og visse smertestillende og betennelsesdempende legemidler (NSAIDs). SIR var ubetydelig eller ikke økt for pasienter som brukte antiastmatika, visse hjerte- og blodtrykksmedisiner (kalsium-reseptor-antagonister) og penicillin.

Konklusjon: Det var økt risiko for ulykkesinvolvering hos pasienter som brukte opiater og benzodiazepiner, i tråd med resultater fra eksperimentelle undersøkelser. Den økte risikoen knyttet til bruk av NSAIDs bør undersøkes nærmere.

FKF 9**Therapeutic drug monitoring of digoxin and digitoxin: New knowledge requires reduction in serum concentrations in order to optimize treatment. A minireview.**

SKOMEDAL T and OSNES JB.

Department of Pharmacology, University of Oslo, P.O. Box 1057 Blindern, NO-0316 Oslo.

tor.skomedal@medisin.uio.no, j.b.osnes@medisin.uio.no

Background: The use of digitalis for the treatment of dropsical heart failure has been discussed for more than two centuries since the discovery by William Withering. In fact, Withering himself foresaw a longstanding debate. Regarding the indications for its use the discussion will certainly continue, but the discussion regarding the dosage and corresponding therapeutic serum concentrations may be closer to an end than ever because of new information appearing from *post hoc* analysis of the DIG-trial (4) database. The main outcome of the DIG-trial was total mortality in the treatment group (digoxin) compared to the control group. Secondary outcome was morbidity. The DIG-trial was thus, however, not prospectively randomized with respect to different levels of therapeutic serum concentrations of digoxin. It is unlikely that a prospective study of the DIG-trial size will ever be conducted.

Methods and Results: Review of the literature revealed three published *post hoc* analysis (1-3) of the DIG-trial database that clearly present new information regarding the risk ratios/hazard ratios for both mortality and morbidity in relation to serum concentrations of digoxin: Regarding mortality, in the range 0,5 – 0,8 ng/mL (0,6 - 1,0 nmol/L) there was a risk reduction, in the range 0,9 – 1,1 ng/mL (1,2 - 1,4 nmol/L) there was no change and above 1,2 ng/mL (1,5 nmol/L) there was a trend towards increased risk ratio. Regarding heart failure morbidity there was a risk reduction throughout the observed serum concentration range. The observations regarding morbidity also comply with the much smaller PROVED study (5) and RADIANCE study (6). Combined *post hoc* analysis of both the latter studies support that lower therapeutic serum concentrations of digoxin provide full clinical effect compared with higher concentrations (7).

Conclusion: To obtain optimal clinical effect with regard to both mortality and morbidity the individual dosage of digoxin should thus be adjusted to give therapeutic serum concentrations in the range of 0,6 – 1,2 nmol/L. There will apparently be a risk reduction regarding morbidity also at serum concentrations above 1,2 nmol/L, but at a cost of possible increased mortality. Correspondingly, in order to obtain optimal clinical effects of digitoxin the individual dosage should be adjusted to give therapeutic serum concentrations in the range of 8–15 nmol/L. Overall this conclusion is in accordance with updated guidelines from ACC/AHA (8).

References:

- 1) Rathore et al., 2003, J Am Med Assoc 289, 871-878.
- 2) Adams et al., 2005, J Am Coll Cardiol 46, 497-504.
- 3) Ahmed et al., 2006, Europ Heart J 27, 178-186.
- 4) The Digitalis Investigation Group, 1997, New Eng J Med 336, 525-533.
- 5) Uretsky et al. 1993, J Am Coll Cardiol 22, 955-962.
- 6) Packer et al. 1993, New Eng J Med 329, 1-7.
- 7) Adams et al. 2002, J Am Coll Cardiol 39, 946-953.
- 8) <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/112/12/e154>.

FKF 10**IMPDH –more than meets the eye**

BERGAN S, MANDLA R, VETHE NT, BREMER S, ROOTWELT H.

Department of Medical Biochemistry, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Centre, Oslo.
stein.bergan@rikshospitalet.no

Objectives: A general interest in the various aspects of the enzyme inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) has evolved during the last decade. The objective of this presentation is to summarize the findings from various research fields where IMPDH is of major importance, highlighting consensus features as well as contradicting results which may generate hypotheses and starting points for continued research.

Methods: Findings in the current research program, 'individual immune modulation' and a detailed literature survey, encompassing several other aspects of IMPDH, have been combined for this overview. Results from in depth investigations on IMPDH originating from various starting points, ranging from the pathogenesis of various diseases to basic and clinical pharmacology, and across different pharmacotherapeutic topics, are interpreted and merged into the current concepts for IMPDH and the involved drugs.

Results: Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) is the rate-limiting enzyme in the *de novo* synthesis of guanine nucleotides. In humans, the two isoforms IMPDH type 1 and 2 with 84% sequence homology, have been identified. The expression of the two isoforms is separately regulated, and enzyme function is not mutually redundant. In early literature, inactivating mutations were considered unlikely, as the lack of active IMPDH was considered incompatible with life. Contradicting this view, mutations in *IMPDH1* are found to be associated with specific forms of retinitis pigmentosa (RP10) and some other rare diseases. Variations in 3D structure and binding of substrate and the NAD cofactor have been characterized in relation to different mutated variants and in the presence of inhibiting drugs bound to IMPDH, respectively. Active enzyme presents as a homotetramer, and inactivation may be related to conformational changes, potentially with more sophisticated mechanisms than simple blocking of the substrate binding site; modified binding of oligonucleotides being one suggestion. In relation to cancer, IMPDH may interplay with p53. The well documented up regulation of *IMPDH2* in malignant cells has triggered programs aiming at the development of isoenzyme specific inhibitors, but so far no such agent has reached clinical use. Other IMPDH inhibitors (both isozymes) are the chemotherapeutic tiazofurin and the antiviral ribavirin plus the immunosuppressants mizoribin and mycophenolate. These drugs may exert their effects by antiproliferative, apoptotic and other mechanisms which are currently being explored. Mycophenolate is frequently included in immunosuppressive treatment following organ transplantation, and pharmacodynamic monitoring is an option for individualized therapy as an alternative to the not too successful traditional TDM approach.

Conclusion: The enzyme IMPDH is an important drug target. Investigation of the mechanisms of IMPDH inhibitors is warranted as a means for potential individualization of treatment, as well as for a more detailed understanding of the roles of this enzyme in regulation of cell function and of human diseases.

FKF 11**Molecular pharmacodynamics of the immunosuppressant mycophenolic acid - in vitro and in vivo**

VETHE NT, BREMER S, ROOTWELT H, BERGAN S

Dept of Medical Biochemistry

Rikshospitalet-Radiumhospitalet Medical Centre

nils.tore.vethe@rikshospitalet.no

Background: Inhibition of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) which catalyzes the rate-limiting step in the biosynthesis of guanine and deoxyguanine nucleotides, results in retarded proliferation of activated lymphocytes. This immunosuppressive principle is taken advantage of in transplant rejection prophylaxis with mycophenolic acid (MPA) being a reversible, uncompetitive IMPDH inhibitor. The understanding of the MPA pharmacodynamics has mainly been revealed by *in vitro* techniques and by *ex vivo* stimulation of cells. In order to assess strategies of direct pharmacodynamic monitoring in transplanted patients, the *in vitro* and *in vivo* molecular pharmacodynamics of MPA were studied.

Methods: The impact of MPA on IMPDH and guanine nucleotide levels was investigated in a MOLT-4 leukemia cell line and in CD4+ cells isolated from kidney transplanted patients and healthy individuals receiving mycophenolate mofetil (MMF). IMPDH activity and guanine nucleotides were determined by reverse phase and anion-exchange chromatography, respectively. Gene expression of the isoenzymes *IMPDH 1* and *2* was quantified by real-time RT-PCR.

Results: In the leukemia cell line MPA induced a concentration-dependent increase of the underlying IMPDH activity (i.e. the activity assayed in the absence of MPA), coexisting with a similar increase of the *IMPDH 2* expression. However, in CD4+ cells from transplanted patients MPA exposure was not associated with alterations of the underlying IMPDH level. The intracellular concentrations of guanine nucleotides decreased during MPA exposure in the leukemia cells. In CD4+ cells from healthy individuals receiving single MMF doses the guanine nucleotide concentrations remained quite stable throughout the 12-hours dose interval, in spite of significant inhibition of IMPDH.

Conclusions: The leukemia cell line did not model the MPA pharmacodynamics observed in circulating CD4+ cells isolated from transplanted patients and healthy individuals. The immediate and strong inhibition of IMPDH in CD4+ cells was not paralleled by a reduction of the guanine nucleotide concentrations following the administration of single MMF doses to healthy individuals.

FKF 12**Synkende ciklosporin konsentrasjon inne i T-lymfocytter flere dager før akutt reaksjon hos nyre transplanterte pasienter**

FALCK P¹, MIDTVEDT K², GULDSETH H¹, REUBSAET JLE³, PFEFFER P⁴, HARTMANN A², ÅSBERG A¹

¹*Avdeling for Farmasøytisk Biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo;*

²*Nyreseksjonen, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo;* ³*Avdeling for Farmasøytisk Kjemi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo* ⁴*Kirurgisk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo.*

Farmasøytisk Institutt, P.b. 1068 Blindern, Oslo

pal.falck@farmasi.uio.no

Problemstilling

Ciklosporine (CsA) sin immundempende effekt skjer via hemming av calcineurin inne i T-lymfocytene. Vi målte konsentrasjonen av CsA på sitt virkested, inne i T-lymfocytene, for å undersøke om denne metoden kan være et nytt supplement til terapeutisk legemiddel monitorering (TDM) etter nyretransplantasjon.

Metode

I denne prospektive, åpne, enkeltcenter studien ble 20 nyretransplanterte pasienter inkludert i den første uken etter operasjon. Pasientene var gjennomsnittlig 54 (fra 21-75) år og ble behandlet med CsA, mycophenolate og steroid-basert immundempende behandling. Studiespesifikke prøver ble tatt tre ganger per uke de første 2 ukene, to ganger i uken i fire uker etterfulgt av en til to ganger i uken i opptil 12 uker etter transplantasjon. T-lymfocytter ble isolert fra 7mL fullblod ved å bruke Prepacyte® (BioE, USA), og intracellulære CsA konsentrasjoner ble bestemt med en fullt validert LC-MSMS metode.

Resultater

Sju pasienter fikk akutt reaksjon (biopsi versifisert) under studien. Intracellulær CsA konsentrasjon begynte å synke hos alle pasientene en uke før den akutte reaksjonen og viste en signifikant nedgang tre dager før reaksjonsepisoden ble klinisk detektert ved hjelp av økning i S-kreatinin. Det intracellulære nivået av CsA var signifikant lavere ($p=0.024$) i pasientene med reaksjon sammenlignet med stabile pasienter i samme tidsperiode. Standard C2 CsA konsentrasjonen målt i fullblod var i det terapeutiske området og var ikke forskjellige hos reaksjon og ikke reaksjons pasienter. Det var ingen forskjell mellom gruppene med tanke på CsA dose (mg/kg), HLA mismatch, donor alder, mottakers alder eller CYP3A5 eller MDR1 genotyper.

Konklusjon

Intracellulær konsentrasjon av CsA inne i T-lymfocytter synker signifikant tre dager før en akutt reaksjon kan fanges opp ved standard klinisk oppfølging. Hvis denne unike TDM metoden kan benyttes i klinisk hverdag for tidlig deteksjon av reaksjoner vil det ha en stor innvirkning på klinisk behandling av transplanterte pasienter. Muligheten for å predikere nyregraft reaksjon vil sannsynligvis kunne forbedre langtidsprognosen for disse pasientene. Flere og større studier er helt nødvendig.

FKF 13**Patients carrying CYP2C19*17 obtain lower serum concentration of escitalopram**

RUDBERG I, MOHEBI BU, HERMANN M, REFSUM H, MOLDEN E.

Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Postboks 85 Vinderen

0319 Oslo

ida.rudberg@diakonsyk.no

Objective: Recently, a novel allelic variant of cytochrome P450 2C19 encoding increased enzyme activity was described (noted CYP2C19*17).¹ The objective of this study was to evaluate the impact of CYP2C19*17 on the serum concentration of escitalopram in psychiatric patients.

Methods: Serum concentrations and CYP2C19 genotypes from 167 patients treated with escitalopram were included. The study population was divided into the following six subgroups according to CYP2C19 genotype: *17/*17 (n=7), *1/*17 (n=44), *1/*1 (n=60), *17/*2 or *3 (n=16), *1/*2 or *3 (n=34), and *2 or *3/*2 or *3 (n=6). Dose-adjusted serum concentrations (C/D ratios) of escitalopram and metabolic ratios of escitalopram/N-desmethyl escitalopram were compared between the homozygous wild type (*1/*1) group and the various mutated subgroups.

Results: The median C/D ratio and metabolic ratio were lower in subjects homozygous for CYP2C19*17 compared with the *1/*1 group, 1.95 vs. 2.89 (P<0.01) and 1.00 vs. 1.52 (P=0.17), respectively. Compared with the *1/*1 group, the subgroup with two defective CYP2C19 alleles (*2 or *3/*2 or *3) showed a 5-fold increase in both median C/D ratio (2.89 vs. 15.46, P<0.001) and metabolic ratio (1.52 vs. 7.54, P<0.001). The heterozygous genotypes showed intermediate values in C/D ratio and metabolic ratio. In total, the median C/D ratio of escitalopram differed 8-fold between various CYP2C19 genotypes.

Conclusion: Patients homozygous for the CYP2C19*17 allele had significantly lower dose-adjusted serum concentration of escitalopram compared with patients homozygous for the CYP2C19*1 allele. About 5% of the study population carried this genotype and CYP2C19*17 may therefore be a contributor to the variation in antidepressive effect of escitalopram treatment.

1) Sim SC, Risinger C, Dahl ML et al. Clin.Pharmacol.Ther. 2006;79:103-113.

FKF 14**Levomepromazine inhibits O-demethylation from codeine to morphine in extensive metabolizers of CYP2D6**

VEVELSTAD M¹, PETTERSEN S, BERGAN S², TALLAKSEN C³, BRØRS O⁴

¹ Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse, P.O. Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway. ² Department of Medical Biochemistry, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Medical centre, Oslo. stein.bergan@rikshospitalet.no, ³ Ullevaal University Hospital, Neurological Department, Oslo. chantal.tallaksen@uus.no, ⁴ Ullevaal University Hospital, Clinical Chemistry Department, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Oslo. odd.brors@uus.no
meve@fhi.no

Objective: Codeine/paracetamol (C/P) and levomepromazine (L) are frequently co-administered for treatment of acute back pain, but its effectiveness/efficacy has not been evaluated. Demethylation of codeine to morphine is catalyzed by the polymorphic enzyme CYP2D6, of which levomepromazine (methotrimeprazine) is a known inhibitor. We wanted to investigate whether co-administration of codeine/paracetamol and analgesic doses (25 mg daily) of levomepromazine caused a reduction in the O-demethylation of codeine to morphine in extensive (EM) and intermediate (IM) metabolizers of CYP2D6.

Methods: 29 patients hospitalized due to acute back pain were randomized to 24h treatment with either C/P (60 mg codeine + 1000 mg paracetamol) x 4, or (C/P and L) x4 (levomepromazine 5+5+5+10 mg). After zero-urine sampling, treatment was started and urine collected for 24 hours. Urines were analyzed by CEDIA immunoassay, and GC-MS after enzymatic hydrolysis of glucuronide conjugates. O-demethylation ratios of codeine were calculated as total concentrations of [morphine/morphine+codeine]. Blood samples were genotyped for CYP2D6*3, *4 and *6 polymorphisms using PCR (polymerase chain reaction) on LightCycler, and for CYP2D6*5 using long PCR.

Results: Twenty-two patients fulfilled the inclusion criteria, ten homozygote (EM) and twelve heterozygote (IM) for functional CYP2D6 alleles. In the EM group (n=10), median O-demethylation ratio was 0.11 (range 0.04-0.11) after C/P-treatment and 0.03 (range 0.01-0.04) after L+C/P treatment (P=0.016, Mann-Whitney test). In the IM group (n=12) the corresponding ratios were 0.02 (range 0.01-0.04) vs 0.03 (range 0.01-0.04, P=0.75). When the EMs and IMs were analyzed together, the ratios were 0.04 (range 0.01-0.11) vs 0.03 (range 0.01-0.04, P=0.20).

Conclusion: Our study revealed a significant reduction in O-demethylation ratios of codeine to morphine in homozygote extensive metabolizers (EM) of CYP2D6 treated with levomepromazine in addition to codeine/paracetamol, compared to those on codeine/paracetamol only. No significant difference could be detected in the mixed group of EMs and IMs. In patients prescribed this drug combination, the amount of morphine generated by O-demethylation of codeine may be insufficient for pain relief. The therapeutic effect of codeine in treatment of acute back pain should be assessed with and without levomepromazine.

POSTERE

T = Toksikologi

BF = Basal farmakologi

KF = Klinisk farmakologi

Toksikologi

8 stk postere er meldt inn innen toksikologi. Disse skal henges opp på anvist plass i **glasshallen før konferanseavdelingen**. Skilt er merket med TOX 1 til TOX 8.

Postervisningen ledes av: Marit Låg, Folkehelseinstituttet.

Basal farmakologi

13 stk postere er meldt inn innen basal farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **bak i Beithallen**. Merket med skilt fra BF 1 til BF 13.

Postervisningen ledes av: Tor Skomedal, UiO.

Klinisk farmakologi

9 stk postere er meldt inn innen klinisk farmakologi. Disse skal henges opp på anvist plass på skillevegger **langs veggen i Beithallen**. Merket med skilt fra KF 1 til KF 9.

Postervisningen ledes av: Stein Bergan, Rikshospitalet.

Hver poster får plass tilsvarende en plakat på rundt 80 x 120 cm (bredde x høyde). Alle postere må henges opp med tape. Tape vil bli lagt ut ved merkede plasser.

Presentasjon

1) 3-minutters poengtert presentasjon av posteren.

Dette er markedsføring av posterens budskap. Pek på hovedpoengene og få frem:

- Hva posteren dreier seg om.
- Problemstillingen.
- Hvordan studien er utført.
- Hovedfunn.
- Hovedkonklusjon.

Ta opp hovedtrekkene og unngå detaljer. Dette er ikke et vanlig foredrag og målet er at tilskuerne skal få lyst til å studere posteren nærmere etterpå.

2) Ledet diskusjon/spørsmål/svar - så lenge diskusjonslederen tillater (ca 3 min).

3) Fri posterdiskusjon - når alle posterne er gjennomgått.

Her går man tilbake til de enkelte posterne og utfolder seg sammen med spesielt interesserte.

NSFTs posterpris 2007

En posterpriskomite vil vurdere alle bidrag og finne en vinner innen hvert fag. Hver vinner får tildelt en vandrepokal under festmiddagen lørdag 27. januar. Årets posterpriskomite består av Vigdis Aas, HiO (basal farmakologi), Pål Falck, UiO (klinisk farmakologi) og Roger Holten, Mattilsynet (toksikologi).

Postere – toksikologi

TOX 1

Biomarkører i torskøyngel (*Gadus morhua*) etter eksponering for miljøgifter i sediment frå Fedje og Vågen i Bergen

BRATTÅS M, TINGSTAD S

Molekylærbiologisk institutt, UiB, Postboks 7803, 5020 Bergen

marianne@brattas.org

Kvikksølv (Hg), polyklorerte bifenyli (PCB) og polyaromatiske hydrokarbon (PAH) kan bioakkumulera i organismar og påverka proteinsyntese. Er nivåa av Hg, PCB, PAH og eventuelt andre stoff høge nok i sediment frå Fedje og Vågen i Bergen til å gje effekt på torsk?

Juvenil atlantisk torsk gjekk i 500 liters kar med 10 cm sediment i botn i seks veker. Vassgjennomstrauming 2 liter/minutt og standard pelletsfôr. Forureina sediment vart henta ved u-båtvraket ved Fedje (grovkorna) og Vågen i Bergen sentrum (finkorna), samt grovkorna og finkorna kontrollsediment frå henholdsvis Vatlestraumen og Raunefjorden. Kvikksølvinnhaldet i sedimenta er analysert med Lumex Mercury analyser RA 915+/RP91C. Vitellogenin (Vtg) i plasma er analysert med eit ELISA-kit frå Biosense Laboratories AS (V01006401-480). Cytokrom P450 1A (CYP1A) og metallothionein (MT) i 12000g-supernatant (S12) frå lever- og gjellelev er analysert ved indirekte antibody capture ELISA med primærantistoff frå Biosense Laboratories AS. Aktiviteten til CYP1A er målt i S12 frå lever- og gjellelev ved 7-etoxyresorufin O-deetylase (EROD).

Konsentrasjonen av kvikksølv i sedimenta frå Vågen og Fedje er henholdsvis 16 og 19 mg/kg sediment. Innhaldet av Vtg er 5 gonger høgare i hofisk og 4 gonger høgare i hannfisk frå Vågen samanlikna med kontrollane. I fiskane eksponert for sediment frå Fedje er Vtg-konsentrasjonen 25 % av kontrollane i hannfisk og 20 % i hofisk. Fiskene eksponert for sediment frå Vågen har oppregulert CYP1A i både lever- og gjelle-S12 medan oppreguleringa i gruppa eksponert for sediment frå Fedje ikkje er signifikant. Endringane i MT er ikkje statistisk signifikante. Det er ingen målbar ERODaktivitet i gjelle-S12 medan det i lever-S12 ikkje er signifikante endringar i EROD-aktivitet mellom kontrollane og dei respektive eksponeringane.

I Vågen er det både PCB, PAH og kvikksølv i tillegg til andre giftstoff, og alle desse kan gripa inn i reguleringa av vitellogeninsyntesen. Korleis reguleringa av vitellogenin vert påverka av dei ulike sedimenttypane, er ikkje kjent. CYP1A vert oppregulert i fisk eksponert for Vågensediment og det er ikkje kjent kva stoff som påverkar reguleringa.

Øvrige resultat og konklusjonar vil verta presentert i posteren.

TOX 2**Hvorfor er heroin et mye mer potent rusmiddel enn morfin?**

ANDERSEN J M, BILLINGTON C, NORMANN P T

Avd for Rusmiddelforskning, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Pb 4404 Nydalen, 0403 Oslo

jaan@fhi.no

Problemstilling: Heroin har blitt rapportert å være langt mer potent enn morfin når det gjelder subjektive effekter i mennesker og reinforcing effekter i dyrestudier. Liknende resultater er også sett i ulike smerteforsøk med dyr og i forbindelse med smertelindring hos kreftpasienter. Mekanismen for forskjellen mellom heroin og morfin er ikke fullstendig klarlagt, men det er blitt fremsatt flere hypoteser. Heroin er en lipofil forbindelse som absorberes raskt etter administrasjon. Stoffet hydrolyseres nesten umiddelbart til 6-monoacetylmorfin (6MAM) som igjen omdannes langsommere til morfin i blod og andre organer, inkludert hjernen. I motsetning til 6MAM og morfin, binder ikke heroin seg til opioidreseptoren. Det er derfor blitt hevdet at 6MAM er ansvarlig for i alle fall deler av det som observeres som en heroineffekt, og at denne forbindelsen er sentral når det gjelder heroins kraftige virkning sammenliknet med morfin.

Stoffer som benyttes som rusmidler (eks heroin) fører til aktivering av et område i hjernen som kalles "det ventrale tegmentale området" (VTA). Aktivering av dette området medfører at rusmidlet oppfattes som godt og at en ønsker å bruke det igjen. Denne typen subjektive følelser er vanskelig å måle i dyremodeller. I mus er det imidlertid slik at aktivering av VTA også fører til økt lokomotorisk aktivitet (musene begynner å bevege seg mer). Man kan med andre ord benytte en enkel parameter som lokomotorisk aktivitet for å si noe om hvordan et rusmiddel påvirker hjernen til dyrene.

I litteraturen er kinetikken til morfin godt dokumentert, mens kinetikken til heroin og 6MAM er ufullstendig beskrevet. Vi har derfor undersøkt om det er et samsvar mellom den lokomotoriske aktiviteten hos mus og tilstedeværelsen av 6MAM (heroin) i hjernen etter injeksjon av heroin og 6MAM.

Metode: For å undersøke lokomotorisk aktivitet testes musene individuelt i et aktivitetskammer etter injeksjon. Kinetikken til stoffene undersøkes i separate studier hvor blod tappes og hjerne tas ut på ulike tidspunkter etter injeksjon og deretter analyseres vha GCMS.

Resultater: Resultatene fra våre studier viser at injeksjon av både heroin og 6MAM øker den lokomotoriske aktiviteten i mus kraftig, og at dette skjer ved betydelig lavere doser enn det som tidligere er observert for morfin. Forsøkene viser også at det er en klar sammenheng mellom den lokomotoriske aktiviteten til dyret og konsentrasjonen av 6MAM i hjerne (og blod).

Konklusjon: Vi har vist at den kraftige responsen i mus etter injeksjon av heroin hovedsaklig medieres av 6MAM – et direkte hydrolyseprodukt av heroin. Bidraget fra morfin er lite.

TOX 3**Identification of mushrooms in poison centres and the use of mycologists and digital imaging**

THRANE V (1), MOHN JENSSEN K (2), BORGERAAS J (1)

1. Poisons Information, Directorate for Health and Social Affairs, PO Box 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Norway, 2. Mycoteam, Oslo, Norway

jab@shdir.no

Objective: Identification of mushrooms in poisonings is often a difficult challenge firstly because the caller and in part poison centre workers lack knowledge in mushroom identification. Secondly, to communicate morphological and structural features of the mushrooms by phone without visual sighting is very hard. This often leads to unnecessary treatment and uncertainty for the patient. The Poisons Information in Norway has solved this problem by collaboration with specially trained mycologists and by use of digital imaging. Methods: When the Poisons Information is contacted about a possible mushroom intoxication, the workers first try to identify the mushroom with focus on excluding the most toxic species. If the worker assesses that a more reliable identification is necessary in order to give a good advise, the caller is asked to dial a special number to reach the mycologists. The operators of this phone are not only mycologists, but are specially trained to identify mushrooms on phone and communicating with people with minimal mushroom knowledge. The caller is often encouraged to take photographs or video clips of the mushroom in question. The commonly use of digital cameras and mobile phones with camera, makes this approach an easy and powerful tool in mushroom identification. If the mycologist identifies the mushroom to be toxic, the caller calls back to the Poisons Information in order to receive adequate advice and information on symptoms and treatment. Results: In the period from Nov. 2004 to Okt. 2005, the Poisons Information in Norway had 614 calls concerning human acute mushroom exposures. Of different reasons as many as 63 % (n=385) of these were impossible to assess. Due to uncertain identification, the mycologists were contacted in about 300 of 614 calls (49 %). In the same period, the mycologists received a total of 550 calls, and digital pictures of mushrooms in 103 cases. The great majority of the mushrooms were identified as non-poisonous or relatively harmless. Only 15 severe/moderate poisonings by toxic mushrooms were identified by the mycologists. Conclusion: The use of specially trained mycologists and digital imaging is a powerful tool in evaluation of possible mushroom poisonings. The procedure outlined here helps to more correct treatment advice, and save patients from unnecessary being sent to health care units for decontamination and intensive care.

TOX 4**In situ overvåkning av fotosyntetisk effektivitet hos makrofytter**HEIAAS H¹, FREDRIKSEN K¹, HYLLAND K^{1,2}, THOMAS K²¹ *Biologisk institutt, Universitetet i Oslo, Oslo*² *Norsk Institutt for Vannforskning, Oslo*

Tidligere studier har vist at fotosyntese effektiviten hos makrofytter kan være redusert i forurensede områder. Hvis tilstede vil redusert fotosyntetisk effektivitet redusere makrofytt vekst, som igjen vil ha økologiske konsekvenser. I tillegg vil måling av fotosyntetisk effektivitet kunne bli brukt som et enkelt verktøy for å overvåke effekten av forurensinger i kyst-økosystemet. Målet med dette studiet var å finne ut om målinger av fotosyntese effektivitet er en god markør for forurensing i lokale makrofytt arter ved å bruke indre Oslofjord som måleområde. Fotosyntese effektivitet (F_v / F_m) målinger ble foretatt med Hansatech Handy Photosynthetic Efficiency Analyser (PEA). Prøvetagningen er pågående og resultatene som foreligger vil bli diskutert i forhold til abiotiske faktorer som temperatur, salinitet, og lys. Adr: Harald Heiaas, Pb 1066 Blindern, 0316 OSLO, e-post: haraldhh@bio.uio.no

TOX 5**Methadone related deaths in Norway 2004-2006**

BERNARD JP, STOKKE OPDAL M, MØRLAND J, KHIABANI H

Norwegian Institute of Public Health, Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse
jebe@fhi.no

Background: Methadone, a potent opioid receptor agonist, is the most commonly used drug in the treatment of opioid dependence in Norway. Recent figures show that approximately 4000 patients in rehabilitation programs for heroin addiction receive methadone. Illegal diversion exists but its magnitude is not well known (only 167 units of methadone were seized by the police in 2005, as compared to, for example, 2625 buprenorphine tablets (Kripos)). Methadone's side-effects and toxicity are well documented, and the potential for a rise in the incidence of methadone related deaths due to greater methadone availability is worrying. This study aims to follow the occurrence and pattern of methadone related deaths over a three year period. We will also examine cases where methadone was present at toxicological analysis post-mortem and assess what role methadone toxicity played in the cause of death.

Methods: Toxicological results where methadone was positive were collected from a database of forensic autopsies at the Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse (DFTDA). Cases were divided into those where methadone was the only drug present and those where other drugs were present in addition to methadone. All cases were assessed individually.

Results: A total of 175 (at the time of writing) methadone related deaths were identified from our database of approximately 5400 cases for the period 2004 through 2006. Of these, 143 were male and 32 female. Methadone was the only finding at toxicological analysis in just 6 (3.4%) of these cases. Methadone concentrations in blood varied from 0.2 $\mu\text{mol/L}$ to 15.0 $\mu\text{mol/L}$, with a median concentration of 1.4 $\mu\text{mol/L}$. A variety of other substances were also detected in blood, the 3 most common being tetrahydrocannabinol (THC, the primary psychoactive constituent of cannabis), and metabolic products of the benzodiazepines diazepam (N-desmethyldiazepam) and clonazepam (7-aminoclonazepam), respectively. Morphine was detected in 35 cases. The mean number of additional substances detected in these cases was 4.

Conclusion: Methadone related deaths have risen over the past years, although from our material it would seem like this trend is stabilising. Methadone was most often detected in combination with other substances. These results may suggest that patients using methadone have a significant use of other substances, both illegal and prescription medicines. Alternatively, results may indicate that the majority of those involved in methadone related deaths are not enrolled in rehabilitation programs, and that the source of methadone in these cases is diversion. Further analysis of the results is necessary and we are in the process of coupling our material to the National cause of death register and regional registers of patients enrolled in rehabilitation programs (LAR).

TOX 6**PAH metabolitter i galle fra torsk eksponert for produsert vann komponenter gjennom føden**

JACOBSEN MR*, ØXNEVAD S[#], HYLLAND K*[#]

* *Biologisk Institutt, Universitetet i Oslo*

[#] *Norsk Institutt for Vannforskning*

Det er begrenset kunnskap om i hvor stor grad polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAHer) i føde tas opp av fisk. Målet med arbeidet var å kvantifisere opptak og metabolisme av utvalgte PAHer hos torsk (*Gadus morhua* L.). Torsk ble ukentlig gitt føde med ulike konsentrasjoner av produsert vann komponenter (PAHer og alkylfenoler). Etter fire ukers eksponering ble fisken drept med et slag til hodet og prøve tatt av gallen. PAH metabolitter ble kvantifisert mot standarder med faste bølgelengder for 2-, 4- og 5-ring PAHer (fixed fluorescence). Resultatene viste at PAHer ble tatt opp via tarmen og at opptaket var dose-avhengig, men at det var klare forskjeller mellom 2-, 4- og 5-ring PAHer.

TOX 7**Role of Src kinases, EGF-receptors, MAP-kinases in fluoride-induced NFkB activation and IL-8 synthesis in human epithelial lung cells.**

REFSNES M, SKULAND T, LILLEAAS E, ØVREVIK J, LÅG M, SCHWARZE P
Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway.

Background:

We have previously shown that sodium fluoride (NaF)-induced synthesis of the cytokine interleukin 8 (IL-8) in A549 cells involves a combined activation of the MAP kinases ERK1/2, p38 and JNK1/2. Furthermore, the IL-8 release involves the tyrosine kinase Src and the EGF-receptors, and this is mediated via both MAP-kinase-dependent and MAP-kinase independent pathways.

Aim:

The aim in the present study was to examine whether NFkB-activation also contributes in fluoride-induced IL-8 release, and if Src, EGF-receptors and MAP-kinases might modulates the NFkB response.

Methods:

A549 cells were cultured in Ham's medium with 10% serum. Before exposure to 3.75 mM fluoride, the cells were in some experiments pre-treated with inhibitors for 30 min. IL-8 was determined by ELISA. Activation of Src kinases and MAP-kinases were analysed by Western blotting technique. EGF-receptor phosphorylation was examined by immunoprecipitation and subsequent Western analysis. NFkB activation was indirectly determined by degradation of IκB-alpha, as assessed by Western blotting.

Results:

The results show that fluoride induced a sustained phosphorylation of Src, EGF receptors and MAP-kinases, and a degradation of IκB-alpha. The NFkB-inhibitor curcumin abolished the fluoride-induced IL-8 release, and the degradation of IκB-alpha. Furthermore, both the Src inhibitor PP2 and the epidermal growth factor (EGF) receptor inhibitor AG1478, that markedly reduced the NaF-induced IL-8 release, also reduced the fluoride-induced IκB-alpha degradation. The inhibitors of MAP kinase ERK1/2 (PD98059), p38 (SB202190) and JNK1/2 (SP600125) partially reduced the degradation of IκB-alpha.

Conclusions:

In summary, our findings suggest that fluoride-induced IL-8 release occurs via mechanisms that involve IκB-alpha degradation. Src kinase and EGF receptor activation are upstream events, that partially mediate the fluoride effects on IκB-alpha degradation. Furthermore, the data suggest that the fluoride-induced IκB-degradation is partially mediated via MAP-kinase-dependent pathways.

TOX 8**Tidsforløp av responser i individuell torsk ved eksponering for kjemikalier**

BEYLICH B¹, HOLTH T F^{1,2}, HYLLAND K^{1,2}

¹ *Biologisk institutt, Universitetet i Oslo*

² *Norsk Institutt for vannforskning, Oslo*

Bjornaab@bio.uio.no

Eksponering for kjemikalier kan påvirke et bredt spekter av prosesser hos fisk, men det forståelsen av hvordan disse responsene endres over tid er begrenset. I de fleste studier er det bare et målepunkt, eller ulike individer blir prøvetatt på forskjellige tider av eksponeringen. Denne presentasjonen beskriver en studie hvor individuell torsk ble prøvetatt ved gjentatte anledninger over hele tidsperioden av eksponering for en miljømessig relevant konsentrasjon av stoffer fra produsertvann (utslippsvann fra olje-plattformer). Blodprøver ble analysert for DNA-skade (micronukleus-dannelse og Comet), biomarkører for endokrine forstyrrelser og for generell helse.

Postere – basal farmakologi

BF 1

22-hydroxycholesterol regulate lipid and glucose metabolism in skeletal muscle cells

KASE ET, HESSVIK NP, WESTERLUND S, SNAITH M, NEBB HI, RUSTAN AC and THORESEN GH.

Dept. of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Norway.

e.t.kase@farmasi.uio.no

Liver x receptors (LXR)s are sensors of cholesterol metabolism and important regulators of lipid and glucose homeostasis. The functional role of oxysterols as regulators of LXR pathways has not previously been investigated in human skeletal muscle. We have established myotube cultures derived from human skeletal muscle biopsies, and we have recently established cultures derived from mice with either LXRalpha or beta knock-outs.

This study shows that treatment with a synthetic LXR agonist (T0901317) increased lipogenesis in human myotubes, and that this effect could be counteracted by 22-S-hydroxycholesterol (22-S-HC). De novo synthesis of diacylglycerol, cholesteryl ester and free cholesterol from labeled acetate was reduced below basal by 22-S-HC. Further, 22-S-HC also reduced fatty acid (palmitate) uptake and oxidation at the same time as glucose uptake and oxidation were increased. At the transcriptional level, T0901317 and 22-R-hydroxycholesterol (22-R-HC) increased mRNA expression of LXRalpha and sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c), while 22-S-HC had little effect. However, the expression of fatty acid synthase (FAS) and stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) were increased by T0901317, 22-R-HC did not change their expression levels, while 22-S-HC reduced mRNA expression of these genes. Importantly, both 22-S-HC and 22-R-hydroxycholesterol (22-R-HC) decreased the expression of genes involved in cholesterol synthesis, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) synthase and reductase, but only 22-R-HC increased the expression of the reverse cholesterol transporter ATP-binding cassette subfamily A1 (ABCA1). Transfection studies confirmed that the FAS promoter was activated by T0901317, that 22-S-HC reduced reporter activity compared to unstimulated cells and counteracted the effects of T0901317. Ongoing studies in myotubes derived from LXRalpha or beta knock-out mice will explore the importance of each of the receptor isoforms.

In summary, 22-R-HC increased the mRNA expression of some LXR target genes also in human myotubes and regulated lipid and glucose metabolism differently than T0901317. Further, 22-S-HC was not an inactive ligand in these cells, but repressed certain genes involved in lipogenesis and lipid handling, reduced accumulation of complex lipids and increased glucose uptake. Compounds with properties similar to 22-S-HC may be of importance in search towards better treatments for obesity and T2D.

This work was funded by the Norwegian Pharmaceutical Society and the Norwegian Diabetes Foundation.

BF 2**EGF protects neurons from glutamate-induced cell death by Erk2-mediated nuclear targeting of apoptosis-inducer NGFI-B/TR3**

BOLDINGH DEBERNARD KA, STRØM BO, JACOBS CM og PAULSEN RE

Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo

k.b.debernard@farmasi.uio.no

Background: Nuclear receptor NGFI-B, also called Nur77 or TR3, functions as a growth inducing transcription factors and as an apoptosis-inducer. Mitochondrial localization of NGFI-B leads to conversion of Bcl2 from a protector to a killer. We have previously shown that NGFI-B is a substrate for the mitogen activated protein kinase Erk2.

Aim: In the present study we asked if NGFI-B subcellular translocation may be involved in glutamate-induced apoptosis in rat cerebellar granule neurons (CGN). In addition we investigated the role of Erk2 in regulation of NGFI-B localization.

Methods and results: Gfp-tagged NGFI-B (B-gfp) was expressed in cultured CGNs and imaged by live cell confocal microscopy. B-gfp was localized mainly in the cell body in untreated cells, corresponding to the distribution of wild type NGFI-B. One to two hours after glutamate treatment (100µM, 15min) B-gfp localized also in the neurites. When B-gfp was co-expressed with constitutive active MEK (ERK2-MEK1R4K), B-gfp showed a predominant nuclear localization. Co-expression with dominant negative Erk (ERK2-K52R) resulted in a distribution similar to untreated cells. Treatment with the Erk-activating growth factor EGF (5ng/ml) or expression of ERK2-MEK1R4K prohibited glutamate-induced subcellular translocation of B-gfp, and cell death was reduced from 60 to 34% when EGF was present at the time of glutamate treatment.

Conclusion: These results suggest that EGF may exert rapid neuroprotection in rat cerebellar granule cells through the effect of Erk2 on NGFI-B localization. The findings represent a novel growth factor survival pathway that is independent of gene regulation.

Supported by the Norwegian Research Council.

Abbreviations:

Bcl2: B-cell lymphoma clone 2

EGF: Epidermal growth factor

Erk: Extracellular signal-regulated kinase

Gfp: Green fluorescent protein

NGFI-B: Neuronal growth factor induced – clone B

BF 3**Preconditioning with estradiol abolishes its neuroprotection in cerebellar granule neurons**

MATHISEN GH^a, FALLGREN ÅB^a, GAARDER M^a, MÆHLEN J^b, BLOMHOFF R^c, PAULSEN RE^a

^a *Department of Pharmaceutical Biosciences, University of Oslo, N-0316 Oslo, Norway*

^b *Department of Pathology, Ullevål University Hospital, University of Oslo, Norway*

^c *Department of Nutrition, University of Oslo, Norway*

1. *Aim of the study:* Glutamate is well known to play an excitatory role in the brain, where ROS is essential for its excitotoxicity. Certain steroids are neuroprotective because they are modulators of neuronal activity or ROS scavengers. In this study we test the hypothesis that different neuroprotector molecules show different long-term efficiency as neuroprotectors, due to interference with the endogenous production of glutathione.
2. *Methods:* Cerebellar granule neuron cultures were from 7-8-day old albino rats or 6-7-day old transgenic mice expressing gamma-glutamylcysteine synthetase reporter.
3. *Results:* We have examined the neuroprotective effect of 17 β -estradiol and progesterone following glutamate-induced excitotoxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons. 17 β -Estradiol, 17 α -estradiol (a nonestrogenic stereoisomer), or vitamin C+E were equally neuroprotective when given together with glutamate, consistent with protection by ROS scavenging. Progesterone, which lacks a redox active functional group, protected the cells mainly by an action on GABA-A receptors since picrotoxin reduced its protection. Since exogenous antioxidants may influence the level of glutathione, the main endogenous antioxidant in neurons, we investigated if a preconditioning period with the neuroprotectors changed their efficacy as protectors. The neuroprotection by 17 β -estradiol and 17 α -estradiol, but not progesterone or vitamin C+E, was almost abolished following a preconditioning period of 24 hours. This reduction was accompanied by an inhibition of the gamma-glutamylcysteine synthetase promoter, and a reduced level of glutathione when preconditioning was combined with the subsequent glutamate exposure.
4. *Conclusion:* Vitamins C+E and progesterone were more effective long-term neuroprotectors, since preconditioning did not reduce glutathione.

Financial support from the Norwegian Research Council and Center for Cellular Stress Responses (thematic network at the Medical Faculty, University of Oslo).

BF 4**Nuclear import and transcriptional activation by NGFI-B - effects of ATP, RXR α , RAR α , 9cRA, ATRA, and TTNPB**

MOEN L. F, MOVIG T, JACOBS C. M, PAULSEN R. E

Department of Pharmaceutical Biosciences, University of Oslo, N-0316 Oslo, Norway

trudemo@student.matnat.uio.no, larsfmoen@hotmail.com, r.e.paulsen@farmasi.uio.no.

Introduction

The transcription factor neuronal growth factor induced clone B (NGFI-B) is an orphan nuclear receptor and an immediate early gene. In the nucleus NGFI-B induces gene regulation and proliferation. Various apoptotic stimuli may translocate NGFI-B to mitochondria, where it initiates apoptotic processes. This translocation is dependent on NGFI-B heterodimerization with the 9-*cis* retinoic acid (9cRA) responding nuclear receptor retinoid X receptor (RXR). Retinoic acid receptor (RAR) is another receptor responding to 9cRA and the stereoisomer all-*trans* retinoic acid (ATRA), and it may use RXR as a heterodimerization partner.

The aim of this study was to investigate 1) if the recovery of fluorescent NGFI-B in a photobleached nucleus was ATP-dependent, 2) if the nuclear import rate of NGFI-B was influenced by RXR α and 9cRA, and 3) whether RXR α and/or RAR α , 9cRA, ATRA or TTNPB had any effect on the transcriptional activity of NGFI-B.

Materials and methods

Fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) was used to investigate the nuclear import of GFP-tagged NGFI-B in CV-1 cells kept in glucose-free medium supplemented with 10 mM sodium azide for 6 hrs for ATP-depletion. FRAP experiments were also used to investigate the mobility of transiently transfected NGFI-B-GFP in living CV-1 cells alone or co-transfected with RXR in the presence or absence of 9cRA.

CV-1 cells used to measure the transcriptional activation of a luciferase reporter gene were transiently transfected with a firefly luciferase gene fused to eight copies of the NGFI-B response element (NBRE) +/- NGFI-Bwt, RXR and/or RAR. The ligands (9cRA, ATRA or TTNPB) (10uM) were added 24 h after transfection, and the luciferase activity was measured after another 24 h.

Results

Photobleached nuclei in ATP-depleted cells showed less fluorescent recovery of GFP-tagged NGFI-B than in non-depleted cells.

The presence of RXR reduced the rate of nuclear recovery of GFP-tagged NGFI-B after photobleaching. In the presence of 9cRA, however, RXR no longer inhibited nuclear import of NGFI-B.

RXR increased the transcriptional activity of NGFI-B when ATRA was added whereas co-transfection with RAR inhibited this effect.

Discussion

Nuclear import of NGFI-B is ATP dependent. RXR regulates nuclear and mitochondrial targeting of NGFI-B. This process is further regulated by RAR and RAR/RXR ligands which may be of importance for NGFI-B function as an apoptosis initiator.

BF 5**Block of glutamate and nicotine elicited calcium responses by some potential drugs against organophosphate poisoning**STRØM BO^{1,2}, TANSØ R¹, RING A¹¹ Norwegian Defence Research Establishment, Dept. Protection, P.O.box 25, N-2027 Kjeller² Current address: Dept. of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, P.O.box 1068 Blindern, N-0316 Oslo.b.o.strom@farmasi.uio.no*i) Introduction*

The excessive cholinergic activation of various brain nuclei caused by organophosphate poisoning gives rise to increased glutamatergic activity and may cause epileptogenic seizures. Many different drugs have been suggested as possible antidotes for organophosphate poisoning. Among them are the anti-cholinergic Parkinson drugs biperiden, trihexyphenidyl, and procyclidine as well as the novel NMDA-receptor (NMDA-R) antagonist gacyclidine (GK11). All these compounds are able to stop soman-induced epileptogenic seizures *in vivo*, but their effects on neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) and on the NMDA-receptor have not previously been characterized.

ii) Methods

The effects on NMDA-R and nAChR were characterized by intracellular calcium measurements with the fluorescent probe fura-2. To study effects on NMDA-R, rat cerebellar granule neurons (CGNs) were cultured on glass coverslips and then mounted in a custom-made chamber for measurements in a plate reader. To study effects on nAChR, the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y was used. The cells were cultured in a commercial 96-well plate. In addition, the drugs were tested for their ability to protect CGNs and organotypical hippocampal slices from glutamate and NMDA induced cell death.

iii) Results

Biperiden, procyclidine, trihexyphenidyl, and gacyclidine all blocked both NMDA-R and nAChR induced calcium responses with similar potencies, although there was little correlation between the potencies on nAChR and NMDA-R. The IC₅₀-values for the anti-Parkinson drugs were from 0.75 μM for trihexyphenidyl to 1.5 μM for biperiden on nAChR and from 3 μM for procyclidine to 48 μM for biperiden on the NMDA-R. Surprisingly, although all drugs gave neuroprotection against NMDA induced toxicity in CGNs, only gacyclidine was effective against glutamate. Similarly, gacyclidine protected hippocampal slices against NMDA induced toxicity.

iv) Conclusion

Biperiden, procyclidine, trihexyphenidyl, and gacyclidine all blocked both nAChR and NMDA-R at doses that may be clinically relevant in organophosphate poisoning and both these effects may be involved in their ability to protect against seizures and brain damage in organophosphate poisoning.

BF 6**Different microsomal preparations exhibit different CYP3A4 enzyme kinetics of midazolam**

CHRISTENSEN H¹, POSTVOLL LW¹, MATHISEN L^{1,2}, JOHANNESSEN S¹ and
MOLDEN E¹

¹ Department of Pharmaceutical Biosciences, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway; ²Norwegian Medicines Agency, Oslo, Norway.

CYP3A4, which is the most abundant CYP enzyme in the human liver and intestine, is responsible for the metabolism of several therapeutic agents. Midazolam is a well known CYP3A4 substrate and has been widely used as a probe substance for CYP3A4 activity. In recent years it has been shown that midazolam as well as other CYP3A4 substrates exhibit “atypical” kinetic properties (positive or negative cooperativity) *in vitro*.

The aim of this study was to compare midazolam metabolism using different recombinant microsomal preparations, i.e. supersomes (with human CYP3A4) from baculovirus infected insect cells and microsomes isolated from CYP3A4 transfected human liver epithelial cells (THLE cells). Identical incubation conditions were applied for the microsomal preparations and the experiments were carried out for 7.5 minutes with increasing midazolam concentration (1-50 μM). For the supersomes expressing CYP3A4, the formation of 1-hydroxy-midazolam showed substrate inhibition kinetics (negative cooperativity). This phenomenon was not observed in microsomes from THLE cells transfected with CYP3A4. The K_m -values for the formation of 1-hydroxy-midazolam were estimated to 1.5 and 7.1 μM in the supersomes and the microsomes from the transfected human liver epithelial cells, respectively.

These observations indicate that different recombinant microsomal preparations might give different CYP3A4 enzyme kinetics for the metabolism of a specific drug. This must be further evaluated because it might have implications for *in vitro-in vivo* extrapolations.

BF 7**Inhibition of CYP2D6 by trade herbal products**

HELLUM BH, NILSEN OG

Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Norwegian University of Technology and Science, Trondheim, Norwaybent.h.hellum@ntnu.no

In light of the increasing use of herbal and other natural products, we have investigated the *in vitro* inhibitory potential of six trade herbal products. St. John's Wort, Echinacea, Common Sage, Common Valerian, Horse Chestnut and Ginkgo Biloba are all high selling products world wide. These natural products are often used together with prescribed western drugs.

Herbal components were extracted from trade products in a way that ensured the same composition of herbal components in the extracts as that in the trade product. The total concentration of herbal constituents in an extract is given as mg dry substance per ml. c-DNA expressed CYP2D6 (10 nM, Gentest, USA) were incubated with co-factors and different concentrations of herbal extracts for 25 min at 37°C, using dextromethorphan as specific substrate. Quinidine was used as a positive inhibitor control. To determine enzyme activity, dextrophan (metabolite of dextromethorphan-O-demethylation) formation was quantified by a validated HPLC methodology. IC₅₀ was determined from the following herbal extract concentrations in µg/ml: St. John's Wort 8.0 – 1000; Echinacea 4.7 – 475; Common Valerian 20 – 3500; Horse Chestnut 9.85 – 985; Ginkgo Biloba 2.2 – 220; Common Sage 10 – 5000.

Lineweaver- Burke inhibition plots were used to determine modes of inhibition. CYP2D6 was preincubated in the presence of herbal extracts, before adding substrate, to assess a possible mechanism-based inhibition.

St. John's Wort, Common Valerian and Common Sage inhibited CYP2D6 activity most extensively, with an IC₅₀ of $0.08 \pm 7 \cdot 10^{-3}$ mg/ml, 1.8 ± 0.2 mg/ml and 1.7 ± 0.5 mg/ml, respectively. The three herbs inhibited CYP2D6 in a non-competitive manner and Common Valerian showed a possible mechanistic inhibition of CYP2D6 activity.

In conclusion, St. John's Wort was the most potent inhibitor of CYP2D6 among the investigated herbs and is suggested to be the most likely candidate for a clinical significant single dose inhibition of CYP2D6.

BF 8**Natto K2 and the P-glycoprotein transport of digoxin.**

ENGDAL S, NILSEN OG

Department of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Norwegian University of Technology and Science (NTNU) Trondheim, Norwaysilje.engdal@ntnu.no*Background:*

Knowledge of potential interactions between herbal remedies and conventional medicines due to herbal influence of the P-glycoprotein (P-gp) efflux pump is limited. Inhibition of P-gp, situated among other places in the intestinal mucosa, is giving a clinically significant increase in digoxin serum levels. The aim of this study is to assess the influence of the herbal product Natto K2 (Nattkin Co, LTD, Japan), reported to be taken by some cancer patients in Norway, on the P-gp transport of digoxin.

Methods:

The 90 minutes bidirectional transport of 30 nM ³H-digoxin (21.8 μCi/nmol) was investigated in polarized monolayers of Caco-2 cells. Natto K2 concentrations anticipated to cover an adequate *in vivo* range (0.0098, 0.098 and 0.98 mg/ml) was screened. The inhibition potential towards the P-gp transport of digoxin was estimated by the net flux ratio: $R_{\text{Papp, test}}/R_{\text{Papp, digoxin}}$. IC₅₀ of the Natto K2 inhibition (0.0001– 10 mg/ml) was determined. Verapamil, 100 μM (49.11 μg/ml), was used as a positive inhibition control. (3-(4,5-dimethylthiazol-3yl)-2,5-difenylyltetrazolium bromid) (MTT) assay, mannitol transport and TEER measurements were performed to assess cell viability, paracellular transport and cell integrity, respectively.

Results:

Mannitol (< 2.00 x 10⁻⁵ cm/s) and TEER (>150 Ωcm²) measurements were within acceptable limits. Ten mg/ml Natto K2, in contrast to 0.1 mg/ml, showed an increased mitochondrial succinate dehydrogenase activity compared to that of 30 nM digoxin alone. A concentration independent inhibition (57 %) of P-gp net flux ratio was seen by Natto K2 within the anticipated *in vivo* range. The IC₅₀ value of the inhibition was calculated to 0.79 mg/ml. The IC₅₀ for verapamil was calculated to 4.65 μM (2.3 μg/ml).

Conclusions:

It is concluded that the P-gp transport of digoxin is inhibited by a water extract of Natto K2, with concentrations within an expected *in vivo* range, indicating possibilities for clinical relevant drug-herb interactions.

BF 9**5-HT₄-mediated positive inotropic response is regulated by PDE3 in failing rat heart and human ventricle**

AFZAL F, ANDRESSEN KW, MØRK HK, ARONSEN M, SJAASTAD I, MOLTZAU LR, SKOMEDAL T, LEVY FO, OSNES JB, QVIGSTAD E.

Farmakologisk Institutt, Pb 1057, 0316 Osl

eirik.qvigstad@medisin.uio.no

Background: In chronic heart failure, the left ventricle becomes sensitive to serotonin (5-HT) through appearance of functional G_s-coupled 5-HT₄ receptors. Phosphodiesterase (PDE) 3 and 4 account for >90% of the total cardiac cAMP PDE activity with PDE4 as the primary PDE degrading cAMP activated by β-adrenoceptors.

Objective: Explore PDE involvement in the regulation of ventricular 5-HT₄-mediated positive inotropic effect (PIE) in failing rat and human heart.

Results: In rat papillary muscles 5-HT₄ stimulation exerted a PIE accompanied by increased total cAMP and phospholamban phosphorylation. The PIE was increased by a non-selective PDE inhibitor (IBMX, 10 μM) and suppressed by the PKA inhibitor H89 (20 μM) indicating involvement of the cAMP-PKA pathway. The PDE4 inhibitor rolipram (10 μM) did not significantly increase the 5-HT₄ response. The PDE3 inhibitor cilostamide (1 μM) increased the PIE of serotonin without changing the potency. Combined PDE3/4 inhibition further enhanced the PIE and increased the sensitivity to serotonin. In failing human ventricle PDE3 but not PDE4 inhibition significantly increased the PIE.

Conclusions: The inotropic response to 5-HT₄ receptor stimulation is mediated through cAMP and PKA. PDE3 is the main PDE regulating this response and the involvement of PDE4 is demasked by inhibition of PDE3.

BF 10**The 5-HT₄ receptor – a foetal gene reactivated in heart failure?**

BRATTELID T^{1,2}, BEKKEVOLD SVS^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}, MOLTZAU LR^{1,2}, SANDNES DL¹, BIRKELAND JAK^{2,3}, SJAASTAD I^{2,3,4}, LEVY FO^{1,2}

¹ Department of Pharmacology, University of Oslo, PO Box 1057 Blindern, 0316 Oslo, Norway

² Center for Heart Failure Research, University of Oslo, Oslo, Norway

³ Institute for Experimental Medical Research, University of Oslo, Oslo, Norway

⁴ Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway

l.r.moltzau@medisin.uio.no

(i) Problem

A positive inotropic responsiveness to serotonin, mediated by 5-HT₄ and 5-HT_{2A} receptors, appears in the ventricle of rats with post-infarction congestive heart failure (CHF). A hallmark of CHF is a transition towards a foetal genotype which correlates with loss of cardiac functions.

(ii) Methods

To explore the role of 5-HT₄, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptors in the foetal heart, cardiac ventricles from Wistar rats were collected 3 and 1 days before expected birth (days -3 and -1), as well as 1, 3, 5 and 113 days after birth, and examined for expression of 5-HT₄, 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} serotonin receptor mRNA (real-time quantitative RT-PCR) as well as contractile function mediated by these receptors *ex vivo*.

(iii) Results

Both 5-HT₄ mRNA expression and function was highest at day -3 and decreased gradually from day -3 to day 5, with a further decrease to adult levels (day 113). The levels increased in CHF, but the levels seen in the foetal ventricle were higher than the levels in CHF. The 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptor mRNA levels increased to a maximum immediately after birth, a situation associated with an acute increase in wall stress, but only the 5-HT_{2A} receptor mediated a ventricular inotropic response.

(iv) Conclusions

These results indicate that the 5-HT₄ receptor is a representative of the foetal cardiac gene program and might play a significant role in early cardiac development and CHF. The 5-HT_{2A} and 5-HT_{2B} receptors might play important roles in postnatal heart development associated with an acute increase in wall stress and a subsequent hypertrophy.

BF 11**Effects of Treatment with a 5-HT₄ Serotonin Receptor Antagonist in Heart Failure**

BIRKELAND JAK, SJAASTAD I, BRATTELID T, QVIGSTAD E, MOBERG ER, KROBERT KA, BJØRNERHEIM R, SKOMEDAL T, SEJERSTED OM, OSNES JB, LEVY FO

Farmakologisk Institutt, UiO, Pb 1057, 0316 Oslo

eirik.qvigstad@medisin.uio.no

We have previously found that a positive inotropic response (PIR) to serotonin (5-HT) appears in the left ventricle (LV) of rats with congestive heart failure (CHF), associated with upregulation of the G_s-coupled 5-HT₄ receptor. We hypothesized that in CHF, 5-HT₄ receptor stimulation could be of disadvantage, as stimulation of beta-adrenoceptors.

Therefore, to investigate whether chronic 5-HT₄ receptor blockade improves cardiac function in CHF, rats were randomized to receive the 5-HT₄ antagonist SB207266 (0.5 mg/kg/24h; MI_{int}; n=30) or placebo (MI_{pl}; n=23) through mini-osmotic pumps for 6 weeks subsequent to induction of postinfarction CHF.

LV diastolic function improved, as assessed by a 4.6% lower LV diastolic diameter and 24.2% lower mitral flow deceleration in MI_{int} compared to MI_{pl} (both p<0.05). SB207266 reduced LV systolic diameter by 6.1%, heart weight by 10.2% and lung weight by 13.1% (all p<0.05). The changes in posterior wall thickening and shortening velocity, cardiac output, LV systolic pressure and (dP/dt)_{max}, parameters of LV systolic function, did not reach statistical significance. In isolated papillary muscles, the PIR to isoproterenol (10 μM) increased by 36% and the response to 5-HT (10 μM) decreased by 57% in MI_{int} compared to MI_{pl} (both p<0.05). Real-time quantitative RT-PCR revealed a non-significant reduction in ANP, 5-HT_{4(b)}, 5-HT_{2A} and MHCβ mRNA levels and MHCα/MHCβ-ratio, and a non-significant increase in MHCα mRNA level in MI_{int} compared to MI_{pl}.

We conclude that treatment with the 5-HT₄ antagonist SB207266 to some extent improved *in vivo* cardiac function and *ex vivo* myocardial function, suggesting a possible beneficial effect of treatment with a 5-HT₄ receptor antagonist in CHF. Since functional 5-HT₄ receptors also exist in failing human ventricle, this may be relevant for human heart failure.

BF 12**Muscarinic Receptor Activation Elicits an Inotropic Effect in Failing Rat Ventricle through Myosin Light Chain Phosphorylation**

RIZWAN H^{1,2}, QVIGSTAD E^{1,2}, BIRKELAND JA^{1,3}, SJAASTAD I^{1,3,4}, GLENDE A^{1,2}, EIKEMO H^{1,2}, BRATTELID T^{1,2}, OSNES J-B^{1,2}, SKOMEDAL T^{1,2}, LEVY FO^{1,2} & KROBERT KA^{1,2}

¹Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo, ²Department of Pharmacology, University of Oslo, ³Institute for Experimental Medical Research, Ullevaal University Hospital, University of Oslo, ⁴Department of Cardiology, Heart and Lung Center, Ullevaal University Hospital.

k.a.krobert@medisin.uio.no

Muscarinic receptor mediated inhibition of cAMP dependent inotropic effects is enhanced in papillary muscles from rats with congestive heart failure (CHF). Muscarinic stimulation by the agonist carbachol (CCh) increases myofilament Ca²⁺ sensitivity without an inotropic effect in normal myocardium. Myofibrillar Ca²⁺ sensitivity is increased in failing heart through up-regulation of alpha-1 adrenoceptor signaling. Therefore, we tested the hypothesis that muscarinic activation by CCh could elicit direct inotropic effects in ventricular myocardium from rats with CHF through enhancement of Ca²⁺ sensitization, analogous to that observed for alpha-1 adrenoceptor signaling. Contractile force was measured in papillary muscles from male Wistar rats having undergone ligation of the left coronary artery (and exhibiting CHF) or sham surgery. Here we report that CCh (10 µmol/l) evoked a positive inotropic effect (20.3 ± 1.5 % above basal, n = 14, all results are mean ± SEM) approximating 36% of that elicited by 1 µmol/l isoproterenol (56.0 ± 6.1 % above basal, n = 8), only in rats with CHF. In contrast, CCh elicits only a transient negative inotropic effect in sham rats. The CCh mediated inotropic effect did not correlate with infarction size, but did correlate with increased left ventricular end diastolic pressure, heart weight and lung weight, primary indicators of CHF severity. The dose response curve for CCh was shifted as expected to higher concentrations only in the presence of the relatively specific M₂ antagonists (AF-DX 116 or AF-DX 384); whereas, the M_{3/5} antagonist 4-DAMP was without effect. Although the M₁ antagonists, nitrocaramiphen and pirenzepine shifted the CCh dose response curve to higher concentrations, the calculated pK_i was lower than expected if their effect was mediated through blockade of M₁ receptors. The CCh mediated inotropic effect was insensitive to pertussis toxin but was attenuated by the myosin light chain kinase inhibitor ML-9 (6.1 ± 1.0 % above basal, n = 6, p < 0.05) and by the Rho-kinase inhibitor Y-27632 (5.2 ± 0.7 % above basal, n = 6, p < 0.05). CCh increased phosphorylation of myosin light chain that was also attenuated by ML-9 and Y-27632. In conclusion, these data indicate that muscarinic receptor activation, possibly M₂, mediates an inotropic effect in failing ventricular myocardium, not observed in normal rat heart. The muscarinic inotropic effect occurs through a signaling pathway that enhances myosin light chain phosphorylation and thus, likely Ca²⁺ sensitization, similar to alpha-1 adrenoceptor stimulation.

BF 13**Prostanoid FP-receptors mediate an inotropic effect in rat left ventricle through enhancement of myosin light chain phosphorylation**

RIISE J, NGUYEN C, QVIGSTAD E, SANDNES D, EIKEMO H, OSNES JB, SKOMEDAL T, LEVY FO, KROBERT KA

Department of Pharmacology, University of Oslo P.O.Box 1057 Blindern, Center for Heart Failure Research, Faculty of Medicine, University of Oslo,

jon.riise@studmed.uio.no

FP-receptor stimulation induces a positive inotropic effect in rat left ventricle, analogous to stimulation of α_1 -adrenoceptors. Currently, the signalling pathway and mechanism mediating the FP-mediated inotropic effect remains unknown. Therefore, the objective of these studies was to determine 1) whether increasing the phosphorylation of myosin light chain-2 (MLC-2) mediates the FP-receptor inotropic effect, and 2) elucidate the signalling pathway(s) activated by FP receptors to regulate the phosphorylation state of MLC-2. Contractile force was measured in papillary muscles and ventricular strips isolated from adult male Wistar rats. Muscles were also snap frozen, the ratio of phosphorylated to non phosphorylated protein was quantified by Western blotting for both MLC-2 and myosin phosphatase targeting subunit-1 (MYPT-1). Here we report that stimulation of the FP-receptor with the selective agonist fluprostenol increased contractile force ~100% over basal with a corresponding increase in MLC-2 (~35%) and MYPT-1 (~25%) phosphorylation. The myosin light chain kinase (MLCK) inhibitor ML-7 and an inhibitor of Ca^{++} /calmodulin (CaM) (W-7), the primary activator of MLCK, reduced the fluprostenol inotropic effect and phosphorylation of MLC-2 by ~70% and ~40% respectively. An inhibitor of Rho-kinase (Y-27632) also reduced both the fluprostenol inotropic effect and MLC-2 phosphorylation by ~40-50%. Contractile force was further reduced (~83%) in the presence of both ML-7 and Y-27. To further elucidate the signalling mechanism we tested an inositol phosphate (IP_3) receptor blocker (2-APB) and a PKC inhibitor (BIM). In cardiomyocytes, activation of phospholipase C by the $\text{G}_{q/11}$ -coupled FP-receptor increases IP_3 and diacylglycerol formation, second messengers in the signalling cascade known to activate CaM-MLCK and Rho-kinase respectively. Inhibition of either IP_3 receptor or PKC activation only modestly reduced the fluprostenol inotropic response (~22% and ~6% respectively), and in combination (both 2-APB & BIM) reduced the fluprostenol inotropic effect by ~50%. In conclusion, the FP-receptor inotropic effect is mediated through increasing phosphorylation of MLC-2. The data indicate that FP-receptor activation controls the phosphorylation state of MLC-2 through regulation of both MLCK and myosin phosphatase activity. Lastly, the downstream signaling cascade(s) mediating the FP-receptor inotropic effect likely extend beyond the classical pathways established for $\text{G}_{q/11}$ -coupled receptors.

Postere – klinisk farmakologi**KF 1****Venlafaxine and CYP2D6**

HERMANN M, FOSAAS K, REFSUM H, HENDSET M

Psykofarmakologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

Postboks 85 Vinderen

0319 Oslo

monica.hermann@diakonsyk.no

Background

The antidepressant venlafaxine is mainly metabolized through the polymorph enzyme cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and to a minor degree by CYP3A4. Increased systemic exposure of venlafaxine has previously been observed in patients with homozygous mutations in CYP2D6 (poor metabolizers). However, there is limited knowledge on the effect of heterozygous mutation in CYP2D6 on systemic exposure of venlafaxine. Thus, the aim of the present study was to evaluate the effect of heterozygous mutation in CYP2D6 on serum concentration of venlafaxine and its active metabolite *O*-desmethylvenlafaxine in psychiatric patients.

Methods

Data was collected retrospectively from a TDM database. All CYP genotyped patients with steady-state serum concentration measurements of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine were included in the study. Patients were divided in two groups; *1/*1 (homozygous extensive metabolizers, EMs) and *1/*3, *4, *5 or *6 (heterozygous extensive metabolizers, HEMs). Dose-adjusted serum concentrations (C/D ratio) of venlafaxine, sum of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine and the ratio *O*-desmethylvenlafaxine/venlafaxine (metabolic ratio) were compared between the two groups.

Results

The metabolic ratio was 2-fold higher in HEMs (n=41) compared to EMs (n=52, p<0.01). C/D ratio of venlafaxine as well as the sum of venlafaxine and *O*-desmethylvenlafaxine were not significantly different between the two groups.

Conclusion

HEMs had a significantly higher metabolic ratio compared to EMs while the sum of venlafaxine and its active metabolite was similar in the two groups. Although *O*-desmethylvenlafaxine is claimed to show similar pharmacological activity as the parent compound, there are indications of differences both at the site of action and in the brain distribution between the two compounds. Thus, the observed differences in metabolic ratio may affect the clinical outcome.

KF 2**Impact of CYP2D6 genotype on serum concentration of aripiprazole and dehydroaripiprazole**

HENDSET M, HERMANN M, REFSUM H, MOLDEN E

Department of Psychopharmacology, Diakonhjemmet Hospital, PB 85 Vinderen, 0319 Oslo

Background: Aripiprazole is an atypical antipsychotic drug which is metabolized by the polymorphic enzyme cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). We investigated the impact of CYP2D6 genotype on serum concentrations of aripiprazole and the sum of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients.

Methods: Serum concentrations and CYP2D6 genotypes from patients treated with aripiprazole (Abilify™) were withdrawn from a routine therapeutic drug monitoring database. The sixty patients included in the analysis were stratified into the following subgroups according to CYP2D6 genotype: *1/*1 (homozygous extensive metabolizers, EMs; n=37), *1/*3-6 (heterozygous extensive metabolizers, HEMs; n=15) and *3-6/*3-6 (poor metabolizers, PMs; n=8). Dose-adjusted serum concentrations (C/D ratios) of aripiprazole and aripiprazole + dehydroaripiprazole were compared between the subgroups.

Results: Median aripiprazole C/D ratio was 1.7-fold higher in PMs compared to EMs (44.7 vs 26.3 nmol/L/mg, $p < 0.01$). The observed C/D ratio of the active sum of aripiprazole + dehydroaripiprazole was 1.4-fold higher in PMs compared to EMs (53.1 vs 37.0 nmol/L/mg, $p = 0.07$). Numerical differences in C/D ratios between HEMs and EMs were less pronounced, but statistically significant both for aripiprazole ($p = 0.03$) and aripiprazole + dehydroaripiprazole ($p = 0.04$).

Conclusion: Serum concentrations of aripiprazole and the active sum of aripiprazole + dehydroaripiprazole were significantly affected by CYP2D6 genotype. Our findings indicate that poor metabolizers need 30-50% lower doses to achieve similar serum concentrations as extensive metabolizers.

KF 3**Relationship between alprazolam or clonazepam and clinical impairment among suspected drugged drivers in Norway**

HJELMELAND K, KHIABANI H, MØRLAND J, OPDAL M S

Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse, Norwegian Institute of Public Health

P.O. Box 4404 Nydalen

N-0403 OSLO

knhj@fhi.no

Background

Alprazolam is an increasingly prescribed benzodiazepine that relieves anxiety. Clonazepam is a benzodiazepine used to treat epilepsy. Both drugs are believed to affect the ability to drive a motor vehicle. However, few driving studies have been performed (1). Our Institute analyses blood from suspected drugged drivers that have been clinical examined by a physician. The aim of our study was to test if there was any relationship between the blood alprazolam or clonazepam concentration and clinical impairment judged by the CTI (clinical test of impairment).

Methods

Blood from suspected drivers is screened for narcotics, ethanol and certain drugs at the Division of Forensic Toxicology and Drug Abuse. All results are stored together with the results of the CTI in a local database. We searched this database between December 1999 and April 2006 for blood from suspected drugged drivers containing alprazolam or clonazepam. Blood containing alprazolam or clonazepam as the only drug present was included in our study. The blood had been screened by LC-MS and the amount of drug present were confirmed by a slightly altered LC-MS method with cut-off 0,03 µmol/l for both alprazolam and clonazepam.

Results

In the actual time period 46 out of 62 712 cases (0,07%) contained alprazolam as the only proven drug and 63 out of 62 988 cases (0,10%) contained clonazepam as the only proven drug. However, a much larger number of drivers had ingested either alprazolam or clonazepam in combination with other drugs, see table 1. Suspected drivers were judged as impaired in more than 75% of the cases at all concentration levels for both benzodiazepines, see figure 1.

Independent of concentration level 91% (31 out of 34) of the cases containing alprazolam alone and 82% (40 out of 49) of the cases containing clonazepam alone were judged as impaired.

There is a tendency that increasing concentrations of either alprazolam or clonazepam enhance the degree of impairment judged by the physician, see figure 2.

Conclusions

Few suspected drugged drivers had only alprazolam or clonazepam detected in their blood in the actual period. The majority of these drivers was judged as impaired by the examining physician. It seems like most drivers have higher than therapeutic alprazolam levels, while few have clonazepam levels above the reported therapeutic level. However, these therapeutic levels are not very well defined.

Reference

1. Bramness J et al., 2002, Drug and Alc. Dependence, 68, 131-141

KF 4**Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: Is there a significant arterio-venous difference?**

HUSBY KM, FREDHEIM OM, KLEPSTAD P, KAASA S, LÖTSCH J, ANGELSEN A, NILSEN T, DALE O.

Department of Circulation and Medical Imaging, MTFIS, NTNU, 7489 Trondheim

ola.dale@ntnu.no

Aim

To compare venous and arterial serum concentrations and assess safety in opioid naive patients receiving 50µg of a new formulation of fentanyl citrate nasally.

Methods:

12 male patients (47-84 years) scheduled for transurethral resection of the prostate gland received a nasal dose of 50 µg fentanyl citrate in 100 µl in one nostril. Simultaneous arterial and venous blood samples for analyses of fentanyl were drawn at baseline and 1, 3, 5, 7, 9, 13, 15, 20, 25, 35, 45 and 60 min after drug administration. Vital signs, sedation and symptoms of local irritation were recorded.

Results:

The arterial maximum serum concentration (C_{\max} : 0.83 ng/ml) was nearly twice as high the venous (0.47 ng/ml), the arterial time to maximum serum concentration (T_{\max} : 7.0 min) about five minutes shorter compared to the venous (11.6 min) and the arterial area under the curve (AUC_{0-60} : (21 min*ng/ml) was approximately 30% larger than the venous (15 min*ng/ml), (all p-values ≤ 0.005). No significant adverse events were observed.

Conclusion:

With reference to break-through pain, the most important period is the first hour after administration of the opioid. This study has shown that venous sampling for the rapidly absorbed nasal fentanyl significantly underestimates the most important pharmacokinetic parameters relevant for the clinical outcome in this period. A short T_{\max} (7 minutes) with low variation (1.3) indicates a rapid onset of action and the possibility of a rapid dose titration. 50µg of nasal fentanyl citrate was well tolerated by opioid naïve middle aged to elderly male patients.

KF 5**Blodplateaktivering i en in vitro fullblodsmoell. Effekt av acetylsalisylsyre og paracetamol**

HOLTHE MR *, BRØRS O #, LYBERG T

* *Kompetansesenter for klinisk forskning Ullevål universitetssykehus.* # *Seksjon for klinisk farmakologi Ullevål universitetssykehus*

m.r.holthe@medisin.uio.no

Problemstilling. Blodplater, de minste cellene i sirkulasjon i blodbanen, er sentrale aktører for å reparere skader i karveggen og viktig for å aktivere koagulasjonssystemet. Ved mange sykdomstilstander vil blodplatene være aktivert, noe som gir en øket tendens til adhesjon/aggregering og dermed trombedannelse med tiltetting av blodårer som følge. Blodplater interagerer med hvite blodlegemer (leukocytter) og bindingen til leukocytter er sannsynligvis en viktig mekanisme for å fjerne aktiverte plater fra sirkulasjonen.

Vi ønsket å etablere en *in vitro* moell for å teste hvordan medikamenter påvirker blodplatene og deres interaksjon med leukocytter. Ved aktivering av blodplater vil P-selektin (CD62P) uttrykkes på overflaten og dermed kunne binde seg til komplementære reseptorer på leukocytter og danne plate-leukocyt-komplekser. Blodplatene vil ved aktivering også kunne snøre av mikropartikler og danne plate-plateaggregater.

Metode. Vi har undersøkt P-selektin på plater etter inkubering med acetylsalisylsyre og paracetamol i 30 minutter ved 37 °C. Vi har videre sett på om platene har forandret tendens til å hefte seg til leukocytter og om det er en forandring av forholdet mellom platemikropartikler-frie plater og plate-plateaggregater etter inkubering med acetylsalisylsyre eller paracetamol. I tillegg har vi undersøkt hvordan medikamentene påvirker platenes evne til å reagere på agonister som adenosindifosfat (ADP) og trombinreseptor aktiveringspeptid (TRAP). Dette er gjort på blod fra 6 friske frivillige og prøvene er analysert ved bruk av flow cytometri og spesifikke antistoffer mot P-selektin og CD41 (platemarkører) og CD45 (leukocyttemarkør).

Resultater. Inkubasjon med acetylsalisylsyre $1,5 \times 10^{-3}$ M, ga en økt andel plater som uttrykte P-selektin etter samtidig stimulering med ADP, mens paracetamol 5×10^{-3} M derimot reduserte andelen plater som uttrykker P-selektin ved samtidig ADP stimulering.

Acetylsalisylsyre førte også til at en større andel av granulocytter hadde plater tilheftet ved samtidig stimulering med ADP, mens paracetamol derimot reduserte andelen granulocytter med tilheftede plater ved samtidig ADP stimulering.

Det var ingen forandring i fordelingen mellom mikropartikler - frie plater – plate-plateaggregater ved inkubering med acetylsalisylsyre og paracetamol alene eller etter samtidig inkubering med ADP eller TRAP.

Diskusjon/konklusjon. Acetylsalicylsyre nedbrytes raskt til salicylsyre av esteraser i plasma.

Høye konsentrasjoner av acetylsalisylsyre gir noe overraskende en aktivering av blodplatene.

Acetylsalisylsyre virker ved irreversibelt å hemme cyclooxygenase og gi nedsatt produksjon av tromboksan A_2 . Ved høy konsentrasjon av salicylsyre kan det tenkes at

acetylsalicylsyreindusert acetylering av COX-1 hemmes, og at en platestimulerende effekt av andre dannede produkter av fosfolipase og arakidonsyre demaskeres. P-selektin som uttrykkes på overflaten av platene vil kunne forklare en økt tilhefting til granulocytter og dannelse av plate-granulocyt komplekser. In vivo vil slike plate-granulocyt komplekser på den ene side kunne gi øket tilhefting til endotel med fare for trombedannelse, og på den annen side kunne gi raskere fjerning av aktiverte plater fra sirkulasjonen.

KF 6**Råd om bruk av legemidler ved graviditet – er det forskjeller i anbefalinger?**

FROST S, SCHJØTT J

RELIS Vest, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

sofia.frost@helse-bergen.no

Problemstilling: For mange legemidler er sikkerhet ved bruk i graviditet ikke endelig avklart, noe som gjenspeiles i legemiddelinformasjon om denne problemstillingen. Mangelfull informasjon kan føre til usikkerhet blant helsepersonell som igjen kan føre til at pasienter bruker legemidler som frarådes ved graviditet eller at de ikke får adekvat behandling der det foreligger klar indikasjon. I denne studien sammenlignet vi råd om bruk av legemidler ved graviditet fra henholdsvis RELIS (Regionale legemiddelinformasjonssenter) og Felleskatalogen.

Metode: Studien er en retrospektiv undersøkelse der datamaterialet utgjøres av RELIS-utredninger om bruk av legemidler under graviditet i to utvalgte år (2003 og 2005). Råd som er gitt i disse er sammenlignet med tilsvarende i Felleskatalogen for de aktuelle år. For hvert legemiddel ble råd om graviditet fordelt på følgende kategorier 1: ”kan brukes”, 2: ”vurder mors nytte av behandlingen mot risiko for fosteret”, 3: ”frarådes”, 4: ”mangler opplysning om bruk ved graviditet”. Fordeling av råd på de ulike kategoriene ble gjort av en farmasøyt ved RELIS og en klinisk farmakolog uavhengig av hverandre. En undersøkelse hvor klinikere vurderte et utvalg av råd og fordelte disse på de respektive kategoriene ble utført for å teste metoden.

Resultater: Data besto av 443 legemiddelvurderinger, henholdsvis 224 fra 2003 og 219 fra 2005. Hyppigst vurderte legemidler basert på antall henvendelser var citalopram (14), lamotrigin (10) og prednisolon (10). Blant de 10 legemidlene som det hyppigst var spurt om tilhørte 7 ATC-kode N, nervesystemet, og av disse var 4 i gruppen selektive serotoninreopptakshemmere. I 208 (47 %) av legemiddelvurderingene var rådene forskjellige i de to kildene. Der RELIS gav rådet ”kan brukes” gav Felleskatalogen kun i 23% av tilfellene samme råd og frarådet bruk i 21% av tilfellene. Når i stedet Felleskatalogen gav rådet ”kan brukes” hadde RELIS i 94% av tilfellene gitt samme råd og i ingen tilfeller frarådet bruk.

Diskusjon: Denne studien viser på betydelige forskjeller når det gjelder råd om legemiddelbruk i graviditet ved sammenligning av to kilder. Resultatene kan forklares av legemiddelindustriens ønske om sikkerhet mot RELIS' ønske om rasjonell farmakoterapi for den individuelle pasient. Det kan imidlertid være tilfeldig hvilken kilde helsepersonell bruker for rådgivning, og resultatene indikerer at dette kan ha terapeutiske konsekvenser. Spørsmålene til RELIS dreide seg hovedsakelig om bruk av psykofarmaka ved graviditet. Psykisk lidelse og epilepsi kan representere en risiko under og etter graviditet. Det er viktig at disse pasientene får adekvat behandling der det foreligger klar indikasjon.

Konklusjoner: Vi har funnet betydelige forskjeller i råd om bruk av legemidler i graviditet mellom RELIS og Felleskatalogen. Dette er bekymringsfullt fordi manglende harmonisering av informasjon i ulike kilder helsepersonell benytter kan gi konsekvenser for gravide kvinner og deres foster.

KF 7**Rådgivning om bruk av urtemedisiner til gravide og ammende**

HAVNEN GC¹, NILSEN MG², PAULSEN BS², NORDENG H¹

¹ Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, UiO, gch@shdir.no

² Avdeling for farmasøytisk kjemi, Farmasøytisk institutt, UiO

Problemstilling

Omsetningen av urtemedisin har økt betydelig de siste ti årene. To studier blant til sammen 1000 kvinner i Norge viste at tilnærmet 2 av 5 kvinner hadde brukt urtemedisin under svangerskapet (Nordeng 2005). De mest brukte urtene var solhatt mot forkjølelse, ingefær mot svangerskapskvalme og tranebær mot urinveisbesvær. Blant kvinnene som hadde ammet sine tidligere barn, hadde tilnærmet 40 % brukt ammete under ammeperioden.

På bakgrunn av dette ønsket vi å undersøke hvilke råd apotekfarmasøyter, leger og personalet på helsekostforretninger gir til gravide og ammende med hensyn til bruk av solhatt, ingefær, tranebær og ammete. I tillegg ble kunnskapen om og holdninger til urtemedisin undersøkt.

Metode og materiale

Standardisert intervju av 40 tilfeldig utvalgte apotekfarmasøyter, 20 leger og 20 ansatte på helsekostforretninger i Oslo-regionen.

Resultater

Alle ansatte ved helsekostforretningene oppga at de ville anbefale ingefær mot svangerskapskvalme i forhold til 13 % av farmasøytene og 5 % av legene. I alt 40 % av helsekostpersonalet og 15 % av legene var positive til bruk av solhatt under graviditeten. Alle ansatte ved helsekostforretningene oppga at de ville anbefale tranebær mot urinveisinfeksjoner, mens 13 % av farmasøytene og 35 % av legene ville gjort det samme. Helsekostpersonalet har en mer positiv holdning til bruk av urtemedisin under graviditet og ammeperiode enn de to andre yrkesgruppene. Farmasøytene og helsekostpersonalet hadde et høyere kunnskapsnivå om urtemedisin enn legene.

Konklusjon

Gravide og ammende møter en mer positiv holdning til bruk av urtemedisin blant helsekostpersonalet enn blant helsepersonell. Et utbredt bruk av urtemedisin under svangerskapet kan skyldes råd og informasjon fra ansatte ved helsekostforretninger.

Nordeng H, 2005, Drug use in pregnancy and after delivery. Dissertation, Faculty of Medicine, UiO.

KF 8**Hepatitt av naturmiddel?**

RØED J, SCHJØTT J

RELIS Vest, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

jenny.roed@helse-bergen.no

Problemstilling

Bruken av naturmidler og kosttilskudd er utbredt i Norge og disse markedsføres som trygge. Nasjonalt og internasjonalt er det i de seneste årene rapportert at naturmidler og kosttilskudd kan gi til dels alvorlige bivirkninger. Disse har vært forårsaket av deklarererte innholdsstoffer, forurensninger samt av udeklarererte legemidler tilsatt produktene. Grønn te forekommer i flere naturmidler på det norske markedet, bl.a. i Lotus-f3 (Trollkost AS, Norge) som markedsføres som slankemiddel. Grønn te er i noen kasus blitt assosiert med hepatitt og ikterus.

Metode

Vi presenterer her et aktuelt kasus der inntak av naturmidlet Lotus-f3 er assosiert med utvikling av hepatitt og ikterus. I forbindelse med dette har vi foretatt en gjennomgang av bivirkningsmeldinger og henvendelser til RELIS vedrørende hepatitt/ikterus og naturmidler, og et litteratursøk.

Resultater

RELIS mottok i 2006 en bivirkningsmelding på hepatitt og ikterus i forbindelse med inntak av Lotus-f3. En 56-årig kvinne fikk forhøyede leververdier og utviklet ikterus 3 uker etter oppstart med Lotus-f3. Pasienten hadde revmatoid artritt og brukte Enbrel (etanercept) 50 mg ukentlig. Hun ble innlagt og utredet med tanke på hepatitt. Det var negative funn med tanke på viral og immunologisk etiologi. Lotus-f3 ble seponert og 5 uker senere var leververdiene nærmest normalisert uten annen form for behandling. Behandlende lege og RELIS vurderte årsakssammenheng mellom bruk av Lotus-f3 og hepatitt som sannsynlig.

I den norske bivirkningsdatabasen foreligger det ingen tidligere bivirkningsmeldinger på Lotus-f3, men siden 2003 foreligger det tre rapporter om hepatitt/ikterus etter inntak av andre naturmidler, alle med innhold av bl.a. grønn te. RELIS har siden 1995 mottatt seks henvendelser vedrørende hepatitt/ikterus i forbindelse med naturmidler og i to av disse mistenkes naturmidler med innhold av bl.a. grønn te.

Internasjonalt er levertoksisitet satt i forbindelse med ekstrakter av grønn te og de fleste tilfellene har vist hepatocellulær-kolestatisk skade. Samtidig er det studert mulige positive effekter av grønn te, spesielt antioksidative og antiinflammatoriske egenskaper.

Konklusjon

RELIS har mottatt en bivirkningsmelding der Lotus-f3 sannsynlig har forårsaket hepatitt og ikterus. I forhold til deklarererte innholdsstoffer i preparatet er kun grønn te tidligere assosiert med leverskade. Det aktuelle kasus og foreliggende dokumentasjon peker på at naturmidler kan gi til dels alvorlige bivirkninger. Ved alvorlige leverbivirkninger av uklar etiologi bør derfor anamnesticke opplysninger om bruk av naturmidler og kosttilskudd innhentes. Vi minner om at mistanke om bivirkninger forårsaket av naturmidler bør rapporteres til RELIS.

KF 9**Utvikling av en ny undervisningsmodul: "Drug monitoring and analysis"**

NESLEIN IL¹, JOHANNESSEN LANDMARK C²

¹ Bioingeniørutdanningen avd. for helsefag, Høgskolen i Oslo (HiO),

Pilestredet 52, 0167 Oslo.. Bachelorutdanningen i farmasi, avd. for helsefag, Høgskolen i Oslo (HiO)

Inger-lise.neslein@hf.hio.no

Problemstilling

Ved avdeling for helsefag på Høgskolen i Oslo (HiO) satses det på internasjonalisering, internasjonale studietilbud og økt tverrfaglig samarbeid ved bachelorutdanningen i farmasi og bioingeniørutdanningen. Samtidig er vi i ferd med å implementere nye studieplaner ved begge utdanningene. Hvordan skal disse kravene oppfylles i utviklingen av nye studietilbud?

Metode

I den forbindelse utvikler vi en ny valgbar modul for begge våre utdanninger som skal kunne tilbys på engelsk, "Drug monitoring and analysis" (10 studiepoeng/ECTS). Denne modulen vil være en av flere valgbare moduler for bachelorstudenter ved utdanningene og utvekslingsstudenter fra begge fagfelt. Den vil også tilbys som et etterutdanningstilbud for yrkesaktive bioingeniører og farmasøyter.

Resultater

Kurset vil inneholde en introduksjon til farmakokinetikk og –dynamikk for bioingeniørstudentene og legemiddelanalyser for reseptarstudentene, terapiområder hvor monitorering er viktig (psykofarmaka, antiepileptika, antibiotika, cytostatika mm), rusmiddelanalyser og –toksikologi, ekskursjoner til analyselaboratorier, og en prosjektoppgave. Undervisningsformene vil inkludere forelesninger, lab, seminarer og studentpresentasjoner. Målene for kurset er at studentene skal få forståelse av klinisk anvendelse av farmakokinetikk, analytiske prosedyrer og monitorering av legemidler og analysering av rusmidler. Kurset har en tverrfaglig tilnærming til individualisert behandling via farmakologi og laboratorieteknologi.

Dette er det eneste kurset i landet som omhandler monitorering og analysering av legemidler og rusmidler med bioingeniører og farmasøyter som målgrupper. Kurset vil være nyttig for arbeidsoppgaver innenfor sykehusapotek, ved medisinske laboratorier eller ulike forskningsinstitutter. Fagfeltet er viktig fordi man ved god analysering og monitorering av legemidler kvalitetssikrer behandlingen til pasienten eller bedrer analysering av rusmidler. Kurset vil holdes hver høst fra midten av august og ut september (ca. 6 uker).

Konklusjon

Kurset vil gi økt fleksibilitet for egne og utenlandske studenter og føre til et internasjonalt og tverrfaglig miljø. Målet består i å utvikle internasjonale nettverk og synliggjøre kurstilbudet som en del av dette for eksterne samarbeidspartnere og fagmiljøer.

Deltakerliste

Petra Aden	Avdeling for patologi, Ullevål US
Rune Amundsen	Farmasøytisk institutt, UiO
Jannike Mørch Andersen	Folkehelseinstituttet
Erik Andrew	Giftinformasjonen
Marit Andrew	Alliance apotek
Vibeke Ansteinsson	NIOM
Augustine Arukwe	NTNU
Dorine Ateba	NTNU
Tore Aune	Norges veterinærhøgskole
Liliana Bachs	Folkehelseinstituttet
Mari-Ann Baltzersen	Farmasøytisk institutt, UiO
Kirsti Berg	ISB, DMF, NTNU
Stein Bergan	Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Magnhild Berge	Statens legemiddelverk
Lene Bergsvand	LINK Medical Research AS
Jean-Paul Bernard	Nasjonalt folkehelseinstitutt
Ketil Berstad	MSD Norge
Grethe Berven	LINK Medical Research AS
Bjørnar Beylich	Biologisk institutt, UiO
Elin Bjørnhaug	Statens legemiddelverk
Fernando Boix	Folkehelseinstituttet
Karen A. Boldingh Debernard	Farmasøytisk institutt, UiO
Jan Borgeraas	Giftinformasjonen
Marianne Brattås	Molekylærbiologisk institutt, UiB
Sara Bremer	Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Ole Jacob Broch	Seksjon for farmakologi, UiB
Bjarne Brudeli	Drug Discovery Laboratory AS
Heidi Brurok	NTNU
Odd Brørs	Seksjon for klinisk farmakologi og toksikologi, Ullevål US
Marie Buchmann	Fürst Med.Lab.
Hege Christensen	Farmasøytisk institutt, UiO
Eva Corpeleijn	Farmasøytisk institutt, UiO
Knut Helkås Dahl	BioSafe
Jon E. Dahl	NIOM - Nordisk institutt for odontologiske materialer
Ola Dale	NTNU/St. Olavs Hospital
Ted Dawson	USA
Gerd Jorunn Møller Delaveris	Folkehelseinstituttet
Maren Stapnes Ege	Farmakologisk institutt, UiO
Leni Ekeren	Folkehelseinstituttet
Silje Engdal	NTNU
Pål Falck	Farmasøytisk institutt, UiO
Tor Øystein Fotland	Vitenskapskomiteen for mattrygghet
Sofia Frost	RELIS Vest, Haukeland USS
Jorid Frydenlund	Mattilsynet
Ane Gedde-Dahl	Høgskolen i Oslo
Anders Goksøyr	Molekylærbiologisk institutt, UiB
Merete Grung	NIVA
Ola Gudmundsen	LINK Medical Research AS
Ingebjørg Gustavsen	Folkehelseinstituttet
Mona Gaarder	Farmasøytisk institutt, UiO
Marte Handal	Folkehelseinstituttet
Terje Haraldsen	Mattilsynet
Pernille Harg	Statens legemiddelverk
Mette Sollihagen Hauge	Farmasøytisk institutt, UiO
Gro Cecilie Havnen	Farmasøytisk institutt, UiO/Giftinformasjonen

Harald Heiaas	Biologisk institutt, UiO
Bent Hellum	NTNU
Monica Hermann	Diakonhjemmet sykehus
Nina Hessvik	Farmasøytisk institutt, UiO
Fridtjof Heyerdahl	Ullevål US
Thor Hilberg	Fürst Medisinsk Laboratorium
Knut Hjelmeland	Folkehelseinstituttet
Jøran Hjølmesæth	Senter for sykkelig overvekt, SiV
Edel Holene	Statens legemiddelverk
Roger Holten	Mattilsynet
Tor Fredrik Holth	NIVA
Mette Ree Holthe	Ullevål US
Rizwan Hussain	Farmakologisk institutt, UiO
Ketil Hylland	Biologisk institutt, UiO
Gudrun Høiseth	Folkehelseinstituttet
Christine Instanes	Mattilsynet
Marte Rindal Jacobsen	Biologisk institutt, UiO
Per Wiik Johansen	Ullevål US
Per Jynge	NTNU
Toralf Kaland	SFT
Eili Tranheim Kase	Farmasøytisk institutt, UiO
Hassan Z. Khiabani	Folkehelseinstituttet
Sverre Kjeldsen	Ullevål US
Anneli Bohne Kjersem	Molekylærbiologisk institutt, UiB
Jo Klaveness	Farmasøytisk institutt, UiO
Aase Jorun Klaveness	Drug Discovery Laboratory AS
Kurt Krobert	Farmakologisk institutt, UiO
Kristin Thorseng Kvande	Statens legemiddelverk
Johnny Kvernstuen	Jotun AS
Torill Leirstrand	Apotek 1 Hygiea Oslo
Finn Olav Levy	Farmakologisk institutt, UiO
Edel Marie Lilleaas	Folkehelseinstituttet
Vibeke Lindberg	Mattilsynet
Jörn Lötsch	Frankfurt
Marit Låg	Folkehelseinstituttet
Espen Mariussen	NILU
Gro Mathisen	Farmasøytisk institutt, UiO
Anna Mehl	Mattilsynet
Lars Fredrik Moen	Farmasøytisk institutt, UiO
Espen Molden	Diakonhjemmet sykehus og Farmasøytisk institutt, UiO
Lise Román Moltzau	Farmakologisk institutt, UiO
Elisabeth Mona	Politiets data- og materielltjeneste
Ellen Morrison	Mattilsynet
Trude Movig	UiO
Berit Muan	Giftinformasjonen
Kirsten Myhr	RELIS Øst, Ullevål US
Oddvar Myhre	GE Healthcare AS
Inger-Lise Neslein	Høgskolen i Oslo
Khang Ngoc Nguyen	MSD
Turid Nilsen	NTNU
Odd Georg Nilsen	NTNU
Hedvig Nordeng	Farmasøytisk institutt, UiO
Per Trygve Normann	Folkehelseinstituttet
Mohammad Nouri Sharikabad	Ullevål US
Pål Olsvik	NIFES
Ingrid Os	Ullevål US
Jan-Bjørn Osnes	Farmakologisk institutt, UiO
Ragnhild Paulsen	Farmasøytisk institutt, UiO

Bodil Kristin Pedersen	Farmasøytisk institutt, UiO
Elise Rundén Pran	UiO / CMBN
Eirik Qvigstad	Farmakologisk institutt, UiO
Magne Refsnes	Folkehelseinstituttet
Nina Refsum	Sykehusapoteket ved Rikshospitalet
Helge Refsum	Diakonhjemmet sykehus
Randi Riise	LINK Medical Research AS
Jon Riise	Farmakologisk institutt, UiO
Åse Ripel	Folkehelseinstituttet
Erik Ropstad	NVH
Ida Rudberg	Diakonhjemmet sykehus
Arild Rustan	Farmasøytisk institutt, UiO
Tarjei Rygnestad	St. Olavs hospital
Jenny Røed	RELIS Vest, Haukeland USS
Jo Sandbu	JSCR AS
Rune Sandbu	Senter for sykkelig overvekt, SiV
Per Schwarze	Folkehelseinstituttet
Sissel Skarra	NTNU
Atle Skattebøl	MSD
Torkild Skjelmerud	Norsk legemiddelhåndbok
Tor Skomedal	Farmakologisk institutt, UiO
Frank Skorpen	NTNU
Ine Blankenberg Skottheim	Farmasøytisk institutt, UiO
Tonje Skuland	Folkehelseinstituttet
Svetlana Skurtveit	Folkehelseinstituttet
Gry Skår	Høgskolen i Oslo
Inger-Lise Steffensen	Folkehelseinstituttet
Kjell Torgeir Stokke	Fürst Medisinsk Laboratorium
Mimi Stokke Opdal	Folkehelseinstituttet
Bjørn Oddvar Strøm	Farmasøytisk institutt, UiO
Hege Stubberud	Bioforsk Jord og miljø
Line Emilie Sverdrup	DNV
Karin Lisbeth Sætre	Ullevål US
Ingjerd Sæves	Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Lars Tanum	Diakonhjemmet sykehus
Yngvar Thomassen	STAMI
G. Hege Thoresen	Farmasøytisk institutt, UiO
Vibeke Thrane	Giftinformasjonen
Benedikte Thunes Akre	Bristol-Myers Squibb
Thomas Thybell	NTNU
Silje Tingstad	UiB
Christina Tølfen	UiB
Knud Sveen Torjesen	Statens legemiddelverk
Annike Irene Totlandsdal	Folkehelseinstituttet
Karen Ulshagen	Farmasøytisk institutt, UiO
Nils Tore Vethe	Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF
Merete Vevelstad	Folkehelseinstituttet
Vigdis Vindenes	Folkehelseinstituttet
Anita von Krogh	Giftinformasjonen
Arne Westheim	Ullevål US
Steinar Øvrebø	Biologisk institutt, UiO
Vigdis Aas	Høgskolen i Oslo
Anders Åsberg	Farmasøytisk institutt, UiO

Stipendmottakere 2007

Kirsti Berg
Bjørnar Beylich
Anneli Bohne Kjersem
Marianne Brattås
Sara Bremer
Eva Corpeleijn
Karen A B Debernard
Silje Engdal
Pål Falck
Gro Cecilie Havnen
Harald Heiaas
Bent Hellum
Marte Rindal Jacobsen
Eili Tranheim Kase
Gro Mathisen
Lise Román Moltzau
Jon Riise
Ine Blankenberg Skottheim
Bjørn Oddvar Strøm
Silje Tingstad
Annike Irene Totlandsdal
Nils Tore Vethe
Vigdis Vindenes

Stipendene er gitt av Legemiddelindustriforeningen.

NSFT takker for økonomisk støtte til Vintermøtet 2007 fra:

