

# Toxicollage

---

Svensk Förening för Toxikologi (SFT)  
[www.imm.ki.se/sft](http://www.imm.ki.se/sft)

Nr 2, 12 december 2003  
(Reviderad. 3 februari, 2004)

---

## Ordföranden har ordet.....

Vintern börjar smyga sig på och jag börjar känna att upploppet till lugnet vid jul närmar sig.

Var nere på stan och handlade grönsaker vid 3-tiden just när priserna brukar gå ner. När jag gjort en sådan förtjänst på mina grönsaksinköp och beslöt att gå och dricka en dubbel espresso. Bredvid mig hörde en konversation mellan två något överviktiga herrar från bordet bredvid vårt kring deras förhöjda kolesterolvärden och blodtryck. En hade börjat äta Becel-activ och var nöjd med det. De konstaterade att det går ju inte att undvika allt och tog en pizzabit och sköljde ned med öl.

Jag satt bredvid med mina grönsaker och funderade på var gränsen för toxikologi går, ingår det att ge kostråd, att de borde röra på sig eller ägna sig åt meditation för att få ner kortisol nivåerna

*Fortsättning sid 2.*

## Innehåll

Sid

Ordföranden har ordet.....	1
Presentation av nya styrelseledamöter.....	3
Sammanfattning från årsmötet 2003.....	5
SFT – logotyp?.....	7
IUTOX och 5CTDC i Kina.....	8
REACH .....	10
Toxikologutbildningen vid KI – Hearing - Rapport.....	12
BTTox projektet.....	15
RASS .....	17
Läkemedelsverket utreder miljöpåverkan.....	19
Rapporter från seminarier/konferenser.....	21
- Eurotox 2003 .....	21
- Från kosttillskott till dopingmedel – Hälsoeffekter, SFT seminarium .....	22
- Naturläkemedel, SFT seminarium ....	27
Nya avhandlingar.....	29

## Ordföranden har ordet.....(forts)

Jag kom inte fram till något svar med det är tydligt med toxikologin innefattar många olika discipliner. Det gör att jag som toxikolog ibland kan få problem att hitta identiteten bland alla subdiscipliner och det är lätt att ibland ta på sig orakelmanteln och greppa över för mycket.

Det är en av anledningarna till att jag därför tycker det är mycket viktigt för föreningen att ha en aktiv seminarieverksamhet för att belysa aktuella frågeställningar men också för att uppdatera medlemmarna kring olika områden. Som ett led i detta hade vi i år valt att på senaste årsmötet med några aktuella föredrag belysa området biomarkörer som diskuteras inom ekologiska, såväl som humantoxikologiska frågeställningar. Vi har under året försökt genomföra seminarier med olika vinklingar på toxikologin. Det har under året varit diskussioner i media kring olika risker kring mobiltelefoner, akrylamid, bekämpningsmedel (exempelvis paraquat). Jag tänkte inte gå in på hur debatten förts i massmedia eller om någon har mer rätt en någon annan.

Ett behov jag identifierat i samtal med yngre såväl som äldre kollegor att ägna tid åt att se till vilka metoder som vi faktiskt grundar våra bedömningar på. Kanske i ett seminarium summera upp de plattformar som utgör viktiga byggstenar för riskbedömning och reglering av kemikalier. Djurförsöken utgör här fortfarande en viktig informationskälla inom toxikologin och är trots framsteg inom molekylär toxikologi en hörnsten för bedömning av kemikaliers giftighet. Jag tycker det är viktigt att olika gamla såväl som nya metoder som används blir belysta med dess fördelar och nackdelar. För toxikologins trovärdighet är det av största vikt att tolkningen av en epidemiologisk studie, djurstudie, molekylärbiologi eller in vitro test inte blir beroende av hur komplicerad en frågeställning är eller hur mycket det berör människors vardag. Jag kommer därför att verka för att vi för en öppen diskussion kring dessa frågor så att SFTs medlemmar kan en bred förståelse kring bedömning av ämnen i vår omgivning görs av olika intressenter. Jag ser därför fram mot ett nytt spännande verksamhetsår och hoppas ni finner detta nummer av Toxicollage givande och spännande.

*28 november, 2003*

**Lars Wärngård**, ordförande

### **Toxicollage**

*Redaktion:*

**Lars Wiklund**

Regulatory Toxicology, Pfizer

Lindhagensgatan 100

112 87 Stockholm

Tel: 08-695 71 86

[lars.wiklund@pfizer.com](mailto:lars.wiklund@pfizer.com)

## **Presentation av nya styrelseledamöter Valda vid årsmötet 2003**

**Anna Lindberg**

**Kemikalieinspektionen (KemI)**

Box 2

172 13 Sundbyberg

*anna.lindberg@kemi.se*

Efter ett års föräldradighet är jag åter i tjänst på Kemikalieinspektionen, KemI, min arbetsplats sedan 1989!

I nya, fräscha lokaler (KemI har nyligen flyttat från Solna till Sundbyberg) tar jag mig också an nya, fräscha arbetsuppgifter; på avdelningen för Riskbedömning arbetar jag med interninformation. Avdelningens toxikologer och ekotoxikologer bedömer hälso- och miljörisker i verksamheter som syftar till klassificering och märkning samt riskhantering av nya och existerande ämnen. EU:s förslag till ny kemikalielagstiftning (REACH) är också många aktivt involverade i. Min roll är att internt förmedla vad som är på gång i de varierande verksamheterna.

Mina egna arbetsuppgifter på KemI har också varierat under årens lopp. Bekämpningsmedel, Solnedgångsprojektet (för identifiering av ”multiproblemkemikalier”), förhandsanmälan av nya ämnen samt REACH är några ledord. Under en period har jag också varit vetenskaplig sekreterare i Toxikologiska rådet, ett samarbetsorgan mellan olika miljömyndigheter.

Före KemI hann jag med ca ett år vardera på dåvarande Kabi respektive Arbetsmiljöinstitutet. Min biologexamen är från Stockholms universitet, medan examensarbetet i toxikologi gjordes vid Uppsala universitet.

**Christian Lindh**

**Avdelningen för Yrkes- och miljömedicin**

Universitets sjukhuset

221 85 Lund

*christian.lindh@ymed.lu.se*

Jag arbetar som kemist och forskare på avdelningen för Yrkes- och miljömedicin i Lund. Jag är i grunden kemist och gick matematisk-naturvetenskaplig linje vid Lunds universitet. Jag disputerade 1998 vid avdelningen för Yrkes- och miljömedicin. I avhandlingen studerades två organiska syraanhydrider som är starkt sensibiliserade. Avhandlingen handlade till stor del om att utveckla lämpliga biomarkörer i urin och blod. Ett av huvudfynden i avhandlingen var att vi kunde visa på hemoglobinaddukternas styrka som långtidsexponeringsmått.

Efter en kort post-doc vistelse i Italien återvände jag till Yrkes- och miljömedicin och har arbetat där som kemist sedan dess.

Laboratoriet på Yrkes- och miljömedicin är mycket välutrustat. Vi har en mängd olika masspektrometrar. Dessa instrument är ypperliga i studier av olika typer av biomarkörer från toxiska föreningar.

Jag tillbringar mycket tid på laboratoriet och att handleder flera doktorander och BMAs i deras arbete i olika projekt. Jag är involverad i flera olika projekt som alla rör biomarkörer av olika toxiska föreningar. Några av de större projekten rör exponering och utvecklade av biomarkörer för butadien, organiska syraanhydrider, isocyanater, persistenta klororganiska föreningar, mm. I många av dessa projekt har vi fortsatt att utveckla och studera proteinaddukter som långtidsexponeringsmått.

Jag är tillsammans med Bo Jönsson kursansvarig för en miljötoxikologi kurs vid Lunds Universitet.

## Årsmötet 2003

### Sammanfattning av det vetenskapliga programmet: Biomarkers in Toxicology

Lars Wärngård, Vinnova

I det första föredraget så diskuterade **Tom Hutchinson AstraZeneca Global SHE, Brixham, UK** kring biomarkörer inom ekotoxikologi under titeln **Biomarkers - essential tools in mechanistic toxicology and ecotoxicology**. Han började med att definiera vad han menade med en biomarkör "A molecular, biochemical, cellular or physiological indicator of either exposure to, or effects of, xenobiotic chemicals". Utifrån denna definition berörde han kritiska utmaningar inom ekotoxikologin som att förbättra prediktabiliteten för enkla och komplexa blandningar, samt att stärka kopplingen mellan laboratoriesystem och fältförsök. Han talade i detta sammanhang om parallelogramanvändning analogt till det som används inom humantoxikologin. Olika typer av biomarkörer nämndes dels biomarkörer för exponering som vitellogenin, för effekt och i detta sammanhang nämndes kromosom Abberationer. Slutligen diskuterades biomarkörer för "susceptibility" och exemplet som nämndes var cytokrom P-450. Dr Hutchinson avslutade med att knyta an hur genomics kommer att bli ett värdefullt verktyg för identifiering av nya biomarkörer. Mycket forskning sker nu för att kartlägga olika arters genom.

I det andra fördraget berättade **Krister Halldin, Dept. of Environmental toxicology, EBC, Uppsala University** under titeln **Xenoestrogens and brain development – avian biomarkers** om försök på vaktel.

Differentieringen av sexualbeteende hos vaktel är känsligt för embryonal östrogenexponering och exponering under den känsliga perioden som slutar ungefär efter två tredjedelar av inkubationstiden leder till avmaskulinisering. Det vill säga, vuxna hanar förlorar förmågan att uppvisa ett normalt parningsbeteende. De exponerar vaktelembryon via ägginjektioner före de känsliga perioderna för gonad- och hjärndifferentiering. De studerar bland annat effekter på vuxna hanars parningsbeteende, testosteron nivåer, testikel morfologi och kloakkörtelarea. Vi har exponerat för syntetiska östrogener, men även för andra kemikalier såsom o,p'-DDT och sett effekter på parningsbeteende. Metoxyklor är en pesticid som använts som ersättning för DDT och har av andra visat sig ha liknande effekter på beteende. Han visade också att uttrycket av östrogenreceptor alfa och beta i hjärnan hos vuxna vaktlar och hos embryon för att försöka se vilken roll receptorerna har i de förändringar i beteende som vi ser.

I sökandet efter markörer i hjärnan som kan förklara de dramatiska skillnaderna i beteende mellan obehandlade och behandlade fåglar återstår mycket arbete, men det finns könsskillnader i hjärnan som förändras med embryonal östrogenexponering. Ett exempel är förekomsten av vasotocin-immunoreaktiva celler i de hjärnområden som styr parningsbeteendet. En italiensk grupp, med vilka vi samarbetar, under ledning av Prof. GianCarlo Panzica har visat att dessa könsskillnader förändras parallellt med de beteendeförändringar som östrogen ger och att detta kan vara en god markör i hjärnan.

Sångfåglar såsom Zebra finken uppvisar också ett parningsbeteende som kan avmaskuliniseras med östrogenexponering under känsliga utvecklingsstadier. Även sångbeteendet förändras, dock i motsatt riktning, då östrogen leder till maskulinisering av sångbeteendet och specifika hjärncentra involverade i detsamma. Gruppens forskning fokuserar bland annat på att utveckla nya markörer för endokrinstörande ämnen hos fåglar. Fåglar som modelldjur erbjuder goda möjligheter att studera påverkan på hjärna och beteende av endokrinstörande ämnen.

**Joakim Larsson** talade kring **Biomarkers of environmental masculinisation and feminisation**. Han kommer från **fysiologiska institutionen vid Göteborgs universitet**. Han diskuterade effekter av könshormoner som kan användas som biomarkörer. I det sammanhanget nämndes bl.a. utveckling av gonaderna, färg, aggression etc. Det finns även biokemiska markörer som vitellogenin för östrogena effekter och spiggin för androgena effekter. En fråga som var central var om massindustrin genom sina utsläpp kan orsaka maskulinisering av fisk. De samlade in tånglake nära industriutsläpp och vid referenspunkter. Studierna visade att könskvoten var hanskev vid industrin. Labförsök med guppy visade på en effekt på färg men inte på könskvot. De hade också undersökt om kommunalt avloppsvatten kan ha effekter på fisk. Det visades att vitellogenin inducerades av avloppsvattnet. De kunde visa att östrogener kunde koncentreras upp 1000000 ggr i fiskens galla.

Sista talaren var **Ina Schuppe-Koistinen** från **AstraZeneca, Safety Assessment**. Hon höll en föreläsning kring **The use of biomarkers in drug research and development**. I inledningen diskuterades flera tekniker som kan användas för identifikation av biomarkörer, nämligen gene arrays för m-RNA analys, 2D-geler för proteinanalys och slutligen metabonomics för analys av endogena metaboliter i kroppsvätskor i detta fall mest fokuserat på urin. Generellt för dessa -omics metoder är att de genererar mycket data och själva data analysen dvs. att extrahera ut vad som är relevant för den studerade processen. De kan också användas vid flera steg i läkemedelsutvecklingen. Ina visade på hur de olika metoderna kan beskriva ett biologiskt fenomen men vid olika tidsfönster och de är därför ur flera aspekter komplementära teknologier. Det visades ett exempel där metoderna används för att studera mekanismer men även för att generera biomarkörer.

Mina intryck från denna förmiddag är att det är viktigt att olika delar av toxikologin möts under liknande former då det är uppenbart för mig att det kan leda till spännande synergieffekter. Jag hoppas vi kan skapa ett lika spännande vetenskapligt seminarium på samma höga kvalité nästa årsmöte.

Svensk Förening för Toxikologi • Swedish Society of Toxicology  
**Årsmöte 2004**

**Boka redan nu.....**

**SFT Årsmöte, Fredagen den 12 mars, 2004, Kl 09.00 – ca 15.30.  
Nobel Forum, Karolinska Institutet, Solna.**

**Kaffe, Te och smörgås serveras från kl 9.00.**

**Vetenskapligt Program:  
Riskbedömning – Inte bara tröskeldoser.**

---

---

**Skall SFT ha en logotyp?**

Vad tycker du?

Skicka/maila ditt svar och eventuellt förslag på loggo till redaktionen.

Resultatet presenteras på årsmötet den 12 mars, 2004.

**Redaktion:**  
Lars Wiklund  
Pfizer  
112 87 Stockholm  
*[lars.wiklund@pfizer.com](mailto:lars.wiklund@pfizer.com)*

---

---

# IUTOX

## IUTOX och 5CTDC i Kina

**Torbjörn Malmfors**, Malmfors Consulting  
26 november 2003

Trots all elektronisk kommunikation, som alla utnyttjar i dag, förekommer det faktiskt gamla traditionella vetenskapliga kongresser. Så också i toxikologi även om man kan ifrågasätta värdet av dessa som informations-spridare i vår snabbt ändrande värld. Å andra sidan finns det andra värden med att träffa kollegor från andra länder och kulturer som kan motivera att fortsätta med dessa tillställningar. Men kongresserna uppstår inte av sig själva och det ligger mycket arbete, oftast på ideell basis, bakom alla vetenskapliga möten, speciellt de som har en global omfattning.

Den nu avhållna kongressen, (The 5th Congress of Toxicology in Developing Countries – 5CTDC) i Guilin i Kina, kommer inte att gå till historien som ett framstående vetenskapligt eller särdeles välbesökt möte, utan förhoppningsfullt i stället som en startpunkt för IUTOX som den allenavarande och ledande organisation för toxikologien i världen inklusive Kina. Alltsedan mitten av 80-talet har en utbrytargrupp självpåtaget och framgångsrikt anordnat 4 CTDC i olika delar av den tredje världen (Argentina, Egypten, Indien och Turkiet) utan någon uppbackande organisation eller förankring i utvecklingsländer. Eftersom IUTOX också har värvat om denna del av världen, USA och Europa har ju välfungerande organisationer, har det uppstått en konkurrenssituation, som inte enbart har varit av godo i dessa resursmagra tider. Dessutom och skapar det onödig förvirring, jämför med situationen i Europa under 80-talet då vi hade två toxikologiorganisationer.

Därför beslutade nuvarande styrelsen för IUTOX att verka för en samordning av CTDC inom IUTOX's ramar. Som ett praktiskt bevis på vår beslutsamhet engagerade vi oss i den planerade 5CTDC i Guilin. Det visade sig vara lättare sagt än gjort kortfattat exemplifierat av den hämmande effekt SARS-epidemin hade på alla världshändelser tidigare i år. Men tack vare president Erik Dybings aldrig sviktande drivning, har 5CTDC genomförts på ett hedervärdigt sätt och de stadgeändringar som krävs för samordningen är utarbetade och redo att accepteras vid IUTOX generalförsamling vid ICT X i Tammerfors nästa år.

Så på detta sätt har förhoppningsfullt 5CTDC ett värde för toxikologien i framtiden åtminstone för utvecklingsländerna och också för toxikologer från andra länder som vill ägna sig åt internationellt samarbete i olika delar av världen. Tyvärr var det inte många toxikologer från västvärlden som tog tillfället i akt att besöka och observera den utveckling som pågår i världens folkrikaste land. Utan några som helst ambitioner att vara vetenskapligt korrekt kan jag bara konstatera att sedan jag besökte Beijing för 9 år



sedan har inte bara den synliga materiella standarden märkbart förbättrats, kineserna har blivit gladare och vänligare, åtminstone mot mig.

Det betyder dock inte att allt kan vara bara bra. Bland det jag snappade upp från de vetenskapliga presentationerna, som kommer att publiceras på vårkanten, fastnade jag för uppgiften att omkring 50 personer dör årligen i Kina av bensenförgiftning! Det återstår alltså en hel del att göra när det gäller toxikologisk information och utbildning i Kina liksom i andra utvecklingsländer. Vi diskuterade detta vid två rundabordsdiskussioner, varav den om utbildning kommer att vara tillgänglig på IUTOX hemsida [www.iutox.org](http://www.iutox.org) (när jag fått tid att sammanfatta den). Sammanfattningsvis framgick av den diskussionen att toxikologiutbildningen i utvecklingsländerna måste anpassas till de speciella förutsättningar och behov som finns i dessa länder i linje med vad som sker i BTox projektet (se separat artikel om detta).

När det gäller IUTOX för övrigt, fortlöper arbetet i stort sett som vanligt. De administrativa sysslorna har lagts ut på en professionell organisation, AIM, i Washington DC USA, under ledning av Shawn Lamb, som också har hand om andra vetenskapliga organisationers administration t ex SOT. På så sätt effektiviseras och underlättas de rutinmässiga icke vetenskapliga uppgifterna, förhoppningsfullt till förmån för huvudverksamheten som är anordnandet av ICT och diverse utbildningsaktiviteter inklusive RASS, som skall arrangeras för 10:e gången nästa år, se separat information.

Eftersom detta förmodligen är sista gången jag rapporterar inifrån IUTOX vill jag tacka för mig och hoppas att det finns de som vill engagera sig i toxikologiska organisationer på internationell nivå. Även om det tar av ens fria tid är det stimulerande att möta kollegor från all världens hörn och försöka åstadkomma något som förhoppningsfullt kan vara till glädje för andra.

Dessutom hoppas jag att SFT är en aktiv medlem av IUTOX och genom att bidra med förslag och nomineringar hjälper och påverkar IUTOX i framtiden.

### **SFTs hemsida – [www.imm.ki.se/sft](http://www.imm.ki.se/sft)**

*Där finner du bland annat:*

- *Nyheter*
- *SFTs tidning Toxicollage*
- *Information om olika aktiviteter*
- *Information om konferenser och kurser*
- *Rapportering från seminarier*
- *Tips på bra länkar*

Vi hoppas att vi tillsammans med dig kan göra hemsidan till en aktuell och angelägen sida för toxikologer.

# Förslag till ny EU kemikalieförordning: **REACH** (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals).

**Anna Lindberg,**  
Kemikalieinspektionen

November 2003

Förslaget innebär en helt ny lagstiftning om kemikalier för allmänt bruk. Nuvarande regler ersätts med en EU-förordning. Stora delar är hämtade från nu gällande bestämmelser, särskilt när det gäller tekniska aspekter. Ändå innehåller förslaget många viktiga nyheter och innebär grundläggande förändringar i systemet för att reglera kemikalier. Förslaget innebär en klar förbättring av nuvarande regelsystem.

## **Fyra grundläggande förändringar:**

- Ett tydligt ansvar läggs på industrin när det gäller att bedöma och hantera risker med kemikalier. Främst läggs detta ansvar på dem som tillverkar och importerar kemikalierna.
- Kunskapsbristen avseende de kemikalier som redan finns på marknaden (ca 30 000 ämnen) skall avhjälpas genom att industrin levererar data enligt en tidtabell som sträcker sig till år 2016 (förutsatt att förslaget antas 2005). Sådana kemikalier som produceras i stora mängder eller har vissa inneboende egenskaper skall prioriteras. Förslaget medför att samma krav på data ställs för kemikalier som redan finns på marknaden som för nya kemikalier. Datakraven varierar med kemikaliens mängd på marknaden.
- Kemikalier med vissa farliga inneboende egenskaper skall inte få användas utan särskild tillståndsprövning. På hälsosidan gäller detta cancerframkallande, mutagena och reproduktionsstörande egenskaper. På miljösidan gäller det egenskaperna persistens, bioackumulation (och toxicitet).
- Systemet skall administreras av en ny, självständig europeisk kemikaliemyndighet, som samarbetar med medlemsstaternas myndigheter och med kommissionen.

Förslaget har under sommaren varit ute på ett Internetsamråd som inbringade mer än 6000 svar. Kommissionen lade fram ett slutligt förslag den 29 oktober 2003. Nu pågår fortsatt beredning av förslaget på olika nivåer. I Rådet är det konkurrenskrafterrådet som har huvudansvaret. I Europaparlamentet har en rapportör utsetts. Förhandlingarna i råd och parlament kommer att ta minst ett par år.

I Sverige kommer Kemikalieinspektionen att ta fram ett detaljerat underlag till regeringen, det skall lämnas i mitten av december 2003. Miljödepartementet kommer sedan att fortsätta beredningen av Sveriges ståndpunkter i kommande förhandlingar om REACH-förslaget.

För mer information, se Kemikalieinspektionens hemsida: <http://www.kemi.se/>

---

---

## SFTs svar till REACH konsultationen:

27 juni, 2003

**The Swedish Society of Toxicology (SFT) would like to give the following comments on the proposed REACH regulation with respect to workability and technical/scientific soundness:**

Risk assessment of chemicals on a community basis has, so far, been limited and progressed very slowly. The REACH initiative seems to offer possibilities for improvements in the area of risk assessment of chemicals, although REACH certainly is a large and wide-ranging proposal.

A fundamental requirement for the workability of REACH and for the quality of the "Chemical Safety Reports" to be produced within REACH is the availability of qualified experts in toxicology and risk assessment of chemicals. This applies to both industry and competent authorities. It is of utmost importance for the workability and reliability of REACH that competence and expertise in both toxicology and risk assessment is available.

Besides the Masters Programme in Toxicology at the Karolinska Institute in Stockholm, Sweden, there are at present few university based educational programmes in toxicology and risk assessment in the EU. For this reason, the establishment of additional educational programmes in Europe should be seriously considered in order to meet the anticipated future demand for qualified toxicologists and risk assessors. Such programmes should be conducted at a high scientific level and should be harmonised between member states. Additionally, educational programmes of an applied and more practical nature are probably needed.

Meanwhile, the SFT would like to make the following suggestions:

- The responsibility for the Chemical Safety Reports for most chemicals lies particularly with the chemical industry, but also with the competent authority in individual member states. A limited number of qualified toxicologists/risk assessors may be available in some member states. The SFT suggests that independent “centres of excellence” in toxicology/risk assessment in the EU are identified and that these may be used as “consultants” for both industry and regulatory agencies, irrespective of the geographical localisation of the centre of excellence, in order to ensure high-quality evaluations and risk assessments.
- The SFT would like to emphasise the importance of transparency in risk assessments. This applies particularly to such issues as data selection, interpretation and extrapolation of data and the selection of assessment factors.
- A harmonised system for risk assessments as regards identification and definition of NOAELs and use of assessment factors should be implemented.
- It is important to recognise that animal studies are still the most important means for the identification of adverse effects of chemicals. REACH should strive towards the public awareness and acceptance of the necessity of animal experiments, until validated alternatives are available, in order to guarantee the safe use of chemicals.
- If possible, a quality assurance system for risk assessments should be implemented.

---

**Karolinska Institutet,  
Institute of Environmental Medicine, Institutet för Miljömedicin,  
Toxicology Educational Centre – Toxikologutbildningen:**

**Hearing om Toxikologi och Toxikologutbildningen vid  
Institutet för Miljömedicin (IMM), Karolinska Institutet.**

**Torsdagen den 8 maj 2003 på Karolinska Institutet i Solna.**

**Program:**

**Förmiddagen (på engelska)**

Inbjuden internationell expertis inom kemikalie- och läkemedelsområdet

**Eftermiddagen (på svenska)**

*Korta anföranden från svensk expertis*

Ett par centrala myndigheter, kemisk industri, seniora studenter och utbildningsansvariga ger sin syn på framtidens behov av toxikologi och toxikologer som upptakt till en

*Diskussion med inlägg och synpunkter från alla inbjudna och övriga intresserade*

Toxikologutbildningen vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska Institutet, har funnits i över 25 år och tillfört Sverige hög kompetens inom såväl forskning, toxicitetstestning, som riskbedömning eller säkerhetsvärdering och har dessutom varit en mall för andra utbildningar i världen. Utbildningen har kontinuerligt följt utvecklingen inom vetenskapen, men det är ändå av stor vikt att, gemensamt med toxikologins företrädare, diskutera ämnesområdet så att denna magisterutbildning ger den kompetens som eftersträvas.

**Sammanfattning:**

**Report from the International Hearing on Toxicology Education at the Institute of Environmental Medicine (IMM), Karolinska Institute (KI), Stockholm, Sweden on May 8, 2003.**

**Toxicology Program Committee, KI, with Ian A Cotgreave, Program Director, as Editor.**

(Also based on notes provided by the students of the Masters Training Program in Toxicology and Anna Persson, Information Secretary, IMM, KI).

**Date of report: July 8, 2003.**

**Abstract**

This is a report from an international hearing on the future of basic toxicology education at the Karolinska Institute (KI) on May 8, 2003. Analysis of the presentations and collective comments of individuals representing academia, industry, governmental bodies and other interested parties has led to the following conclusions and recommendations. These are relevant both to the development of toxicology education for the national needs in the future, as well for future demands on education within the European Union, in the light of impending changes to its chemical management policies.

- 1) The contents and structure of the present Masters Training Program in Toxicology (MTPT) at KI functions well and adequately provides present national needs with a diversity of experts. Indeed, certain elements of the training, such as the conduct of an OECD guidelines, rodent toxicity test, were deemed uniquely advantageous to the program.
- 2) A consensus of opinion clearly predicts a rise in the requirement for toxicologically trained experts in the future, with special reference to the introduction of new policies for the risk assessment of existing and novel chemicals (proposed REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) regulations).
- 3) As the KIs educational program is well established and has functioned as a template for other educational programs around Europe, the MTPT at KI must partake in various harmonisation efforts, and may play a significant role in future efforts to stimulate new training programs within the Union. The Bologna Declaration will precipitate a revised structure for academic training in toxicology, with the introduction of a three-year basic education in toxicology, followed by one year of specialisation to Masters level. This will facilitate both modularity in the basic course structure, and the streaming of students towards either applied risk assessment, or laboratory research. This will, in turn, require a move towards the use of the English language, as has been the case in other Karolinska Institute basic education programs. Taken together, it is envisaged that these steps would also improve the movement of students and qualified graduates within the future European Union framework.
- 4) The implementation of the REACH program will have several major consequences both for the KIs education program and the manner in which toxicology education is organised within the Union. In the face of the absolute requirement for maintaining a broad educational base for toxicology graduates, there will be a need for shorter, expert courses, oriented towards risk assessment within REACH. These are best delivered at centres of educational excellence in the subject, and will help to ensure that regulatory authorities and industry utilise common grounds for such practices. The new chemicals policies will also help to precipitate a more unified definition of what an educational syllabus in basic toxicology education should deliver and, indeed, help to define more clearly the professional identity of the toxicologist.
- 5) The European Commission must play an immediate role in initiating discussions between existing centres of excellence in basic toxicology education within the European Union, in order to strategically define what facilities are presently available and to coordinate efforts towards meeting future demands within the Union. Failure to do so will render many member states naked to the impending legislation and may invoke severe socio-economic consequences.

**En fullständig rapport kan beställas från Toxicollage redaktionen:**

**Lars Wiklund,**  
[lars.wiklund@pfizer.com](mailto:lars.wiklund@pfizer.com)  
Tel: 08-695 71 86

---

## **BTox Projektet**

### **Ett samarbetsprojekt mellan Estland, Lettland, Litauen och Sverige.**

**Torbjörn Malmfors**, Malmfors Consulting  
**Jan Örberg**, Department of environmental toxicology, Uppsala University

**1 december, 2003**

Att få chans att dela med sig av sina under mer än 30 år strävsamt förvärvade yrkeserfarenheter tycker jag är en förmån som man inte kan tacka nej till. Därför blev jag glad när Bengt Bucht på KemI frågade mig om jag ville hjälpa till med att förbättra de toxikologiska kunskaperna i våra grannländer på andra sidan Östersjön, Estland, Lettland och Litauen. Han hade i sitt arbete med att hjälpa till med myndighetsuppbyggnaden funnit att det förelåg påtagliga brister i toxikologikunskaperna.

I en projektgrupp med representanter från KI, Uppsala universitet och KemI planerade vi ett seminarium för att kartlägga situationen. Vi bjöd in representanter för de tre länderna och lyssnade till deras redovisning av behov och resurser. Därefter diskuterade fram ett preliminärt förslag till det som kom att kallas BTox projektet. Vi utgick från de utbildningsaktiviteter vi har bedrivit under många år i Sverige vid KI, Uppsala universitet och Apotekarsocieteten. Det resulterade i att vi enades om att genomföra två typer av utbildningar, först en à la Apotekarsocietetens modell, C kurs, och sedan en à la KI modellen. Tanken med denna uppläggning var att först dels stötta dem som redan arbetade med toxikologiska problem på framför allt myndigheterna dels tidigt rekrytera personer som senare kunde medverka som lärare. För att på bästa sett utnyttja de föreläsaresurser vi har i Stockholm-Uppsalaregionen, tyckte vi det var bäst att genomföra kurserna i Uppsala och följaktligen låta deltagarna/studenterna resa över Östersjön. När vi sedan genomfört en kurs av varje i Sverige skulle det vara dags att starta verksamheten på andra sidan.

För att genomföra dessa ambitiösa planer fordrades dock pengar varför nästa steg blev att utforma en ansökan till SIDA om stöd för BTox projektet. Det visade sig vara ett styvt arbete som dock resulterade att vi fick de medel som vi efter viss diskussion ansåg att vi behövde. Det största problemet var att uppfylla kravet att teckna avtal med våra samarbetspartner i Estland, Lettland och Litauen om den motprestation SIDA krävde.

Därefter vidtog arbetet att mer i detalj utforma innehåll och uppläggning av kurserna, först C1 kursen. Med tanke på deltagarnas bakgrund och erfarenhet insåg vi att det var nödvändigt att lägga kursen på rätt nivå med en praktisk inriktning. Därför begränsade vi antalet "vetenskapliga" föreläsningar och genomförde i stället regelbundna gruppdiskussioner under ledning av handledare i anslutning till varje föreläsning både

direkt och dagen efter. Där fick deltagarna möjlighet att reda ut oklarheter och bearbeta mindre problem inom det förelästa området. Avslutningsvis fick deltagarna visa sina kunskaper och förmåga genom att skriftligen sammanställa och muntligen redovisa och diskutera ett "study case". Det bestod av en riskbedömning av användningen av ett kemiskt ämne eller produkt. Av den genomförda utvärderingen tycktes alla deltagarna vara nöjda med kursen.

Vi har nu kommit drygt halvvägs in i kurs B. Medan C kursen enligt förlagan genomfördes under tre veckor med 5-6 veckors mellanrum var det uppenbart att det inte skulle vara realistiskt att genomföra B kursen under 20 på varandra följande veckor. Istället beslutades att endast ha 6 schemalagda veckor i Uppsala och däremellan kräva att studenterna under de mellanliggande veckorna ägnade sig och studier på egen hand. Eftersom det var uppenbart att studenterna kunde förväntas ha bristfälliga förkunskaper främst inom biomedicinska ämnen var det speciellt angeläget att de läste in detta vid sidan av uppföljningen av toxikologimaterialet och förfärdigandet av ett "study case" arbete, som det slutliga kursprovet. För att stimulera självstudierna har studenterna inför varje mellanperiod fått läsanvisningar för ett avgränsat kunskapsområde och fått genomgå ett skriftligt kunskapsprov vid efterföljande kursvecka.

Förutom samma blandning av föreläsning och diskussioner som under kurs C 1 har studenterna under kurs B genomfört seminarier gruppvis. En fullständig redovisning för kursernas uppläggning och allt presenterat utbildningsmaterial i form av föreläsningsskildringar och diskussionsunderlag, finns på BToxprojektets hemsida <http://www.ibg.uu.se/BTox/>. En preliminär utvärdering av kurs C 1 från kursdeltagarna visar att de tyckte att kursen var bra och att den motsvarade deras förväntningar, se hemsidan. En mer omfattande utvärdering kommer att ske efter B kursen och hela projektets avslutning. Dessförinnan skall dock den tredje kursen, C 2 genomföras med en vecka vardera i Estland, Lettland och Litauen under våren 2004.



## RASS

Information från **Birgitta Lewander**, Malmfors Consulting

The Executive Committee of IUTOX is pleased to announce  
**RASS X**  
**The Tenth Risk Assessment Summer School**  
**to be held September 25 - October 3, 2004**  
**at Seehotel Hoeri, Bodensee, Germany**

### **The aim of RASS**

RASS is a specialized training and educational activity, which emphasizes learning rather than teaching. The objectives are to offer young toxicologists unique opportunities to broaden their knowledge and experience in the field of chemical risk assessment and to better understand the data evaluation process.

The school is an exclusive training course with few formal lectures and ample time for discussions initiated by lectures, faculty cases and most important of all, study cases, written by the students themselves in advance.

The purpose of the discussions is to convey the knowledge and the experience of the faculty to the students and to open up new vistas for those who are eager to learn and to take on new challenges.

### **The Venue for RASS X**

In the heart of Europe, in the southern part of Germany, in the state of Baden-Württemberg, the Rhine River broadens and forms Lake Constance or Bodensee, which is surrounded by three countries, Austria, Germany and Switzerland. The lake is the second largest freshwater lake in central Europe and is located between the Austrian and Swiss Alps to the south and the Black Forest of Germany to the north. It serves as an important drinking water source and the mild climate is ideal for fruit growing, for wine, asparagus and tobacco.

Seehotel Hoeri is situated on the peninsula Hoeri at the bay Untersee.

Previous RASS courses were held in Denmark 1985, USA 1987, Italy 1990, Bermuda 1992, England 1994, Thailand 1996, Sweden 1998, Spain 2000 and Malta 2002.

### **Outline**

Lectures and discussions of faculty cases devoted to the following major areas:

- General principles of toxicology and risk analysis
- General and organ toxicology

- Immunotoxicology
- Reproduction toxicology
- Mutagenicity
- Carcinogenicity
- Risk evaluation

Group and plenary discussions of the study cases written by the students.

### **The Faculty**

The faculty consists of inspiring and highly qualified scientists.

- Jack Dean, USA
- Elaine Faustman, USA
- Wallace Hayes, USA
- Bo Lambert, Sweden
- Torbjörn Malmfors, Sweden
- Paul Peters, The Netherlands
- Paul Slovic, USA

The faculty will tutor all discussions and be present during the whole course.

### **Who can apply?**

Applications are welcomed from students who:

- are scientifically qualified in toxicology
- have a degree, preferably at PhD level
- have some working experience
- are not more than 35 years of age
- can communicate in fluent English

A maximum of twenty-five students will be selected by IUTOX based upon merits, geographical distribution, affiliation, and area of interest.

### **For further information, please contact the RASS secretariat:**

Birgitta Lewander  
Malmfors Consulting AB  
Karlskronavägen 22  
SE-121 52 Johanneshov/Sweden  
Telephone: +46 8 31 19 90  
Fax: +46 8 30 11 33  
E-mail: malmfors.consulting@ebox.tninet.se

**More about RASS: <http://www.iutox.org/>**

# Läkemedelsverket utreder miljöpåverkan

**Anna-Karin Johansson**

Miljösamordnare

Läkemedelsverket

13 oktober, 2003

## **Insamling av data för miljöriskbedömning av läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter**

Läkemedelsverket fick i december 2002 i uppdrag av regeringen att utreda miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter inklusive dessa produktgruppers förpackningar och så långt möjligt göra miljöriskbedömning. Arbetet sker i samverkan med berörda myndigheter, organisationer och andra intressenter och kommer att slutredovisas den 1 juli 2004.

För att genomföra uppdraget har Läkemedelsverket tillsatt en intern arbetsgrupp och en styrgrupp. Som ett led i att förankra uppdraget hos externa intressenter genomfördes ett idéseminarium i april där inbjudna myndigheter, forskare och industri deltog. Vidare har verket upphandlat konsulttjänster för att utföra olika delar av utredningen.

### **Datainsamling pågår**

I dagsläget pågår insamling av uppgifter om produkterna i samarbete med Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Kemisk-Tekniska Leverantörförbundet (KTF).

Insamlingen berör främst:

- Stabilitetsdata (halveringstider) för aktiva substanser i läkemedel
- Bioackumuleringsdata för aktiva substanser i läkemedel
- Ekotoxikologiska data för aktiva substanser i läkemedel
- Kemisk-fysikaliska data för aktiva substanser i läkemedel
- Mängder och flöden av kosmetiska och hygieniska produkter och deras ingredienser

Samtidigt pågår en sammanställning av mängder och flöden av aktiva substanser och hjälpämnen i läkemedel med hjälp av Apoteket AB.

### **Riskbedömning av utvalda substanser och ämnen**

De insamlade uppgifterna skall ligga till grund för riskbedömningar. Varje enskild substans/ämne kan dock inte komma i fråga för en miljöriskbedömning. Med hjälp av en sammanvägning av ovanstående uppgifter samt i litteraturen funna uppgifter om

förekomst i miljön, kommer ett mindre antal substanser/ämnen att väljas ut för en djupare analys.

Läkemedelsverket kommer i rapporteringen att lägga fokus på substansnivå, alternativt substansklassnivå, och inte på enskilda produkter.

De insamlade uppgifterna skall även ligga till grund för en pilotstudie som innefattar kemisk karaktärisering och klassificering av läkemedelssubstanser utifrån deras kemisk-fysikaliska egenskaper med användning av principal komponent analys (PCA). Ambitionen är att välja ut representativa substanser för framtida studier och (kvantitativ) struktur-aktivitetsmodellering - (Q)SAR.

I datainsamlingen efterfrågas endast befintliga data för läkemedelsprodukterna. För många läkemedelsprodukter saknas data, vilket kan bero på att de inte är relevanta för alla produktgrupper/produkttyper, men det kan också bero på kunskapsluckor och sådana kan vara angelägna att påvisa i utredningen.

### **Helhetsbilden viktigast**

Uppskattningsvis kommer data för ca 1400 aktiva läkemedelssubstanser att samlas in och gås igenom.

Läkemedelsverkets ambition är att förutsättningslöst få en uppfattning om helheten och därmed minimera risken för att endast uppmärksamma vad som redan är väldokumenterat och förbise sådant som inte är lika välkänt men ändå kan vara relevant. Insamlingen av data ska vara avslutad 1 november 2003.

**För mer information se Läkemedelsverkets hemsida: [www.mpa.se](http://www.mpa.se)**

## Rapporter från Seminarier/Konferenser

### Eurotox 2003

Lars Wiklund, Pfizer  
26 november, 2003

Eurotox 2004 hölls i Florens i Italien den 28 september – 1 oktober, 2003.

Temat för konferensen var ”**Science for Safety**” och programmet var mycket omfattande, varierat och intressant. Bl a kunde man höra nyheter och uppdateringar angående: Omics in drug development, Developmental immunotoxicology, Stem cells in toxicology, Are toxicologists communicating risk effectively?, In vitro methods in toxicology, Risk assessment in food: general principles, Apoptosis and cell regulation, Genetic susceptibility towards genotoxic agents, och mycket mer.

Alla abstracts finns samlade i:

### **Toxicology Letters**

An International Journal for the Rapid Publication of Short Reports on all Aspects of  
Toxicology Especially Mechanisms of Toxicity

#### **Volume 144 (2003) Supplement 1**

Abstracts of the 41st Congress of the European Societies of Toxicology  
EUROTOX 2003

Florence, Italy  
September 28 - October 1, 2003

Hela detta nummer av Toxicology Letters finns som pdf fil på Eurotox hemsida:  
<http://eurotox.umh.es/>

## Från kosttillskott till dopingmedel – Hälsoeffekter SFT seminarium

Måndag 14 april 2003, Karolinska Institutet

Sammanfattning av **Kettil Svensson och Ulla Beckman-Sundh**, Livsmedelsverket,  
Uppsala

Detta område är brett och komplext och därför har det funnits ett behov av samarbete under åren, på det idrottsliga området centralt mellan Riksidrottsförbundet (RF), Dopingkommissionen och Sveriges Olympiska kommitté (SOK). Under 1980-talet framväxte ett behov av samverkan mellan idrotten, tull och polis. Centralt uppgick detta samarbete sedan i den sk samverkansgruppen mot doping som tillkom för att samordna antidopingarbetet och som leddes av Folkhälsoinstitutet i vilken ett 20-tal myndigheter och organisationer ingick. "Prestationsproduktgruppen" som i viss mån ersatt denna grupp tillkom bland annat för att tackla problem med kosttillskott illegalt innehållande doping- eller läkemedelssubstanser och substanser och produkter i gränsområdena mellan livsmedel/läkemedel och dopingmedel. Idag ingår i denna ett flertal myndigheter som Livsmedelsverket, Läkemedelsverket, Tullverket, Dopinglaboratoriet, RF, Konsumentverket, Dopingjouren, Rättsmedicinalverket, Socialstyrelsen, Giftinformationscentralen, Rikskriminalpolisen, Folkhälsoinstitutet m fl.

Lagstiftningen inom detta område är komplicerad. Dopingmedel och gråzonsprodukter kan regleras enligt följande lagar:

- Lag om förbud mot vissa dopingmedel eller,
- Läkemedelslagen eller,
- Narkotikalagstiftningen eller
- Livsmedelslagen.

### **Bakgrund och definitioner. Behövs kosttillskott? Etiska aspekter- kan kosttillskott vara doping/farligt?**

**Torbjörn Åkerfeldt**, *Institutionen för medicinska vetenskaper, Nutrition, Uppsala universitet, Klinisk kemi och farmakologi, Uppsala Akademiska sjukhus*

Torbjörn Åkerfeldt inledde med några definitioner kring doping. Den tidigare "Manipulation med hjälp av kemiska ämnen eller andra medicinska metoder för att förbättra den idrottsliga prestationsförmågan" har ersatts av strängare och utförligare definitioner som talar om förbud mot vissa medel, skärpta krav på rapportering från idrottsutövare om vistelseort samt straff vid bruk av dopingmedel.

Bruk av den kroppsegna substansen testosteron, är det doping, var en inledande fråga! Alla behöver vi vitaminer och mineraler, som vi oftast får i oss i tillräckliga mängder via den dagliga kosten. Behövs därför extra tillskott? Skillnaden mellan allmänhet och

idrottaren är ju i det förstnämnda fallet att undvika bristsymptom och i det senare att öka prestationsförmågan! För idrottaren i allmänhet är ett tillräckligt högt intag av kolhydrater och protein för att tillgodose energiintaget och ett inte för lågt fettintag det väsentligaste, inte ett ökat vitamin- eller mineraltillskott.

Kan kosttillskott vara doping? Olika skillnader föreligger nationellt för vad som räknas som kosttillskott och vad som får säljas, beträffande t ex prohormoner och hormoner. Vid en större undersökning av kosttillskott omfattande 13 länder, framför allt EU-länder, visade sig 14.8 % av kosttillskotten vara positiva med avseende på innehåll av prohormoner.

Fungerar kosttillskott? Vid en jämförelse av 6 olika typer av kosttillskott fick man i hälften av fallen en positiv effekt och i den andra hälften en negativ effekt på styrkan och avseende effekter på den fettfria massan en ökning för de 6 preparaten. Torbjörn Åkerfeldt vurmade dock mer för ett väl sammansatt tränings- och kostprogram som preliminärt visat sig ge en betydligt bättre effekt.

Kan kosttillskott vara farliga? För A-vitamin vet vi utifrån intag och studier i Norden att ett för högt intag kan leda till osteoporos (benskörhet).

Taurin har en mängd viktiga funktioner i kroppen och flera positiva kardiologiska egenskaper är väl kända hos taurin. Några biverkningar av taurin känner man inte till hos människa även om det saknas kunskap om effekter tillsammans med andra ämnen. Beträffande fettsyror som konjugerad linolsyra (CLA) har många positiva men också negativa effekter dokumenterats.

### **Behövs kreatin och har det några effekter?**

**Karin Söderlund**, *Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet/Idrottshögskolan Stockholm*

Kreatin är en kvävehaltig förening som bildas i framför allt njure och lever med hjälp av aminosyror arginin, glycin och metionin. Små mängder finns i kroppen (egenproduktion ca 1 g/dag) men vi får också i oss det genom födan (ca 1 g/dag).

Vad har kreatin för uppgift? Den omedelbara energikällan för muskelkontraktion är adenosintrifosfat (ATP). Genom att avge en fosfatgrupp frigörs energi samtidigt som ADP bildas. Därför måste ATP snabbt återbildas vilket det gör med hjälp av kreatinfosfat som donerar en fosfatgrupp. Kreatin är således den energifattiga formen av kreatinfosfat. Vem behöver kreatin? Inte friska människor men däremot kan vissa patienter med olika sjukdomssymptom dra nytta av ett extra intag. T ex patienter med vissa muskelsjukdomar, specifik ögonsjukdom och kanske intensivvårdspatienter.

Har kreatin effekt på friska individer? I flera studier har man kunnat se prestationsökningar vid kortvarigt högintensivt muskelarbete vid intag på upp till 20 g kreatin under 5-7 dagar. Även vid intermittent arbete har prestationsökningar påvisats. Att orka utföra flera repetitioner medför att träningsmängden ökar vilket indirekt kan leda till ökad muskeltillväxt.

Äta kreatin – hur ofta? Det har visats att muskeln uppvisar en mättnadsnivå vid intag av höga halter kreatin som därefter bara behöver tillföras i lägre halter. Likaså finns det anledning att tro att kroppens egenproduktion av kreatin minskar (visat i djurförsök) vid intag av stora mängder kreatin.

Finns det biverkningar? Några direkta biverkningar av ett ökat kreatinintag har inte rapporterats i den vetenskapliga litteraturen även om det är okänt vilka effekter ett långvarigt intag har. En viktökning på 1-2 kg som ofta förekommer vid kreatinintag kan dock upplevas som en biverkning.

Är kreatinintag doping? I vissa sammanhang kan kreatin vara prestationshöjande (se ovan) men samtidigt kan det vara svårt att sätta gränser för vad som är tillåtet eftersom kreatin både är kroppseget samt finns i födan.

### **Bloddoping inom idrotten,**

**Hans-Christer Holmberg**, *Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet samt Sveriges Olympiska Kommitté*

Hemoglobinvärdet (Hb-värdet) i blodet är ett mått på den syrebindande förmågan hos blodet. Någon direkt korrelation mellan Hb-värdet och prestation föreligger dock inte. Men för den enskilde idrottaren betyder dock ett förhöjt Hb-värde en större syreupptagande förmåga och därmed möjlighet till en bättre prestation. Sedan 1980-talets slut har det i stort skett en förhöjning av Hb-värdet bland elitskidåkare. Blodtransfusion som bloddoping var det som användes förr, under 1960-1990-talet; dvs blodkroppar tappas av 4-8 veckor innan tävling och fryses ned. Återfås veckan innan tävling. Om inte det tillförda blodet är idrottsmannens eget blod finns risk för negativa effekter som allergiska reaktioner, bakteriell kontamination, hepatit samt AIDS. En autolog (eget blod) blodtransfusion kan inte upptäckas.

Erytropoetiska stimulanter (EPS) är hormon som stimulerar produktionen av röda blodkroppar. rHu-EPO (rekombinant humant EPO) är en syntetisk erytropoietisk stimulant som framför allt används i medicinskt syfte mot blodbrist men används också som dopingmedel ca 1 månad innan tävling för att öka mängden röda blodkroppar. Leder till mer Hb och därmed högre syreupptagningsförmåga. Negativa effekter är t ex huvudvärk, högt blodtryck, lägre ferritinnivåer och trombocytstegring med risk för blodpropp även om detta är mindre vanligt. Hudutslag (akne), anafylaktiska reaktioner och krampanfall är sällsynt. Långtidsverkningar är okända. Sedan 2002 är det möjligt att upptäcka användningen via urinen.

NESP (novel erythropoiesis stimulating protein) är en hyperglykosylerad analog till rHu-EPO och verkar på samma sätt som det naturliga hormonet erytropoietin men är mer effektivt. Hälsoeffekter desamma som för EPO. Detekteras dock lättare pga längre halveringstid.



HBOC (hemoglobinbaserade syretransportörer) är mycket mindre än kroppens egna syretransporterande röda blodkroppar och avger lättare syre till vävnaden än Hb. Passerar dessutom pga sin storlek snabbare genom blodbanan. Medicinsk användning vid t ex akut blodförlust. Måste finnas i blodet för dopingeffekt och bör därför intas nära anslutning till tävling. Ökar blodets syretransporterande kapacitet. Negativa effekter är t ex förhöjt blodtryck, mag- och huvudvärk samt ev gulsot. Vid okontrollerad användning finns risk för mycket högt blodtryck, vätskeansamling i lungorna, bristning av blodkärl samt blodpropp. Kan detekteras omedelbart före och efter tävling med blodtest.

RSR-13 ökar Hb-molekylens förmåga att avge syre. Används medicinskt vid behandling av hjärntumörer och ischemi (lokal blodbrist). Kunskap om prestations- och hälsoeffekter saknas huvudsakligen..

PFC (perfluorcarbon) är en syrebindande förening som ger högt syretryck i blodet. Extremt farligt som doping – används ej längre. Finns registrerade dödsfall inom cykelsporten.

Plasmaexpanders används för att dölja bruk av andra prestationshöjande medel eller metoder, men kan ev själva vara prestationsförhöjande. HES (hydroxyetylsterkelse) är en sådan plasmaexpander med medicinsk användning. Intas också som dopingmedel men då i samband med tävling. Få kända biverkningar, registrerad förekomst av kraftiga allergiska reaktioner samt klåda. Kan upptäckas i urinen efteråt.

Avslutningsvis berördes hur man försöker kommer till rätta med dopingen. Bland annat nämndes att Sverige var först med att införa blodpass. Varje elitidrottare som är med i något av SOK:s program och som sysslar med en uthållighetssport ska få ett blodpass där olika blodvärden ska finnas införda. Varje gång man testas, oavsett om det är ett hälsotest eller ett vanligt dopingtest, förs de olika värdena in.

### **Grenade aminosyror –”stimulantia”,**

**Ulla Beckman-Sundh, *Toxikologiska enheten, Livsmedelsverket***

Tanken att tillföra stora mängder grenade aminosyror (leucin, isoleucin och valin) i en sportdryck bygger på en teori om att långvarigt arbete ger en ökad halt av transmittorsubstansen serotonin i hjärnan, och att detta leder till central eller ”psykisk” trötthet. Genom att tillföra enbart grenade aminosyror minskar tillgången på utgångsämnet tryptofan för serotonin i hjärnan, vilket leder till att mindre serotonin bildas.

Serotonin är en central neurotransmittor som påverkar känsloläge, sömn, dygnsrytm, aktivitet, aptit, ångest, minne med flera psykiska funktioner. Utgångsämne för bildning av serotonin i hjärnan är aminosyran tryptofan (TRP), och ökad tillgång på TRP i centrala nervsystemet (CNS) leder initialt till ökad serotonin syntes. TRP transporteras in till CNS via ett transportsystem som också transporterar andra neutrala aminosyror. Det betyder

att de grenade aminosyrorna (GA) är konkurrenter till TRP om transport till CNS. En ökning av GA i plasma, liksom en minskning av TRP i plasma, leder båda till minskad införsel av TRP till CNS. På motsvarande sätt leder en ökning av TRP i plasma, liksom en minskning av GA i plasma, till att mer TRP förs in till CNS.

Tanken att arbete skulle leda till en ökad halt av TRP i CNS, och till en ökad serotoninbildning, bygger på ett antal faktorer. TRP finns i två former i plasma, dels fritt och dels bundet till albumin. Fritt TRP transporteras till CNS. Vid arbete ökar mängden fria fettsyror i plasma som konkurrerar med TRP om bindning till albumin, vilket medför att mängden fritt TRP i blod ökar. Dessutom utnyttjar den arbetande muskeln GA som energi vid långvarigt arbete. Detta kan leda till att mängden grenade aminosyror i plasma minskar och kvoten TRP/GA i plasma ökar, vilket medför att mer TRP kan transporteras in till CNS.

Utgående från detta kan flera följder av tillförsel av grenade aminosyror under arbete tänkas.

Om en ”normalt förhöjd” serotoninhalt sänks, och en ”normal” trötthetsreaktion uteblir, är detta en önskvärd effekt som ökar prestationen, eller medför det en ökad risk för överansträngning och skador?

Hos försöksdjur är det visat att en blockering av serotoninaktivitet leder till längre tids arbete, medan ökning av serotoninaktivitet ger kortare arbetstid. Hos människa däremot är resultaten mer varierade, och det finns indikationer på att en ökad serotoninaktivitet kan var positiv vid arbete. Det är också visat skillnader i serotonineffekter vid vila respektive arbete. Serotonin kan både öka och minska ’vakenhet’, kanske beroende på vilka subtyper av receptorer som påverkas.

Det finns försök gjorda på människor som visar att långvarigt arbete i form av fotbollsmatch, maratonlopp respektive 30 km lopp inte påverkar kvoten mellan TRP och GA i plasma, däremot påverkar tillförseln av GA i sportdryck kvoten och sänker den. Detta innebär att tillförsel av GA under arbetet leder till att en normal ”basnivå” av serotonin sänks, vilket i sin tur kan vara negativt för vissa individer. Serotonin är den neurotransmittor som anses vara av störst betydelse för symtomen vid depression. Minskad serotoninaktivitet vid depression relateras bland annat till sänkt sinnesstämning, sömnlöshet, störd dygnsrytm, störd neuroendokrin funktion, ångest, dålig stresstålighet och minskad motorik. Höga doser TRP har en viss, men svag, antidepressiv effekt vid vissa typer av depressioner. En måltid bestående av konstgjord TRP-fri kost kan sänka kvoten TRP/GA i plasma till cirka hälften av utgångsläget, en sådan minskning av kvoten TRP/GA kan framkalla depressivitet hos individer som tidigare har haft depression eller som har benägenhet för depression. Tillförsel av GA i sportdryck under ett långlopp eller en fotbollsmatch har i försök sänkt kvoten TRP/GA i lika mycket som TRP-fri kost, och skulle således kunna ge motsvarande påverkan på depressivitet.

Flera tveksamheter finns kring användning av stora mängder GA i sportpreparat. Om tillförsel av GA kan ge effekt på serotoninbildning i hjärnan, är detta doping eller inte? Om långvarigt arbete leder till en ökad serotoninaktivitet i hjärnan och till trötthet, kan

tillförsel av GA minska en normal trötthetsreaktion och öka risken för överansträngning och skador? Eller är det så att tillförsel av GA leder till en sänkning av den ”normala basnivån” av serotonin i hjärnan, vilket skulle innebära en risk för personer med depressiv benägenhet? Finns det andra, okända riskgrupper?

---

---

## Naturläkemedel

### SFT seminarium den 13 oktober 2003, Uppsala

Sammanfattning av: **Anna Lindberg**, KemI  
2003-10-27

Den 13 oktober 2003 anordnade SFT ett seminarium om Naturläkemedel i Uppsala. **Vice ordförande Kerstin Bergman var moderator**. Ett trettiotal personer, företrädesvis från myndigheter, deltog.

Under rubriken **Vad är ett naturläkemedel?**, inledde *docent Per Claesson, Läkemedelsverket*. Här definierades det regulatoriska begreppet ”naturläkemedel”. Regelverket och förfarandet vid godkännande presenterades. Per visade studier av konsumtionen i Sverige där ca 20 % av de tillfrågade använde naturläkemedel. Vidare belystes problemet att en global samsyn än så länge saknas, men inom EU finns en stark strävan mot harmonisering. Läkemedelsverkets syn är att sakligt värderad information måste göras tillgänglig för sjukvård och allmänhet.

*Farm. dr. Jan G. Bruhn* fortsatte genom att ge en exposé över **Utvecklingen inom naturläkemedelsområdet**, i huvudsak de senaste 40 åren. På ett mycket underhållande sätt presenterades hur pendeln svängt från Undrens tid (60-70-tal) via Tvivlens (80-tal) och Förklaringarnas (90-tal) tid till 2000-talets Erkännandets tid. Jan blickade också framåt mot den tänkta EU-lagstiftningen, ”Traditional Herbal Medicinal Products”.

Svårigheten med gränsdragningar och regulatoriska begrepp togs upp. Vad är ett naturläkemedel? Vad är ett kosttillskott? Vad är ett livsmedel? Det finns en risk för att vissa produkter faller mellan stolarna. Slutligen berörde Jan förhållandet att svenska läkare sällan beaktar användandet av naturläkemedel, till skillnad från t.ex. Centraleuropa.

*Apotekare Lena Sahlström* redogjorde för hur **Läkemedelsverket bedömer naturläkemedels säkerhet**. Faktorer som farmaceutisk kvalitet, säkerhet samt effekt bedöms härvid. Vad gäller växtmaterial kan t.ex. växtdel, ursprungsland samt

tillverkningsätt vara av stor betydelse för kvaliteten. För naturläkemedel med ”väl etablerad medicinsk användning” räcker en s.k. bibliografisk ansökan med referenser, utifrån vilken LäkeMedelsverket gör en säkerhetsbedömning. Godkännande ges för 5 år och produktinformation, t.ex. användarinformation och märkning, utfärdas.

**Läkare Barbro Gerdén** besvarade frågan **Kan man få biverkningar av naturläkemedel?**, med ett tydligt JA! Kunskapen kommer främst från fallrapporter. Mot bakgrund av konsumtionsmönstret är dock anmälan av biverkningar inte så frekvent. Orsaker till detta kan dels vara att dagens produkter är förhållandevis ”säkra” (tack vare vårt regulatoriska system), dels att det sker en underrapportering, d.v.s. sjukvården lyckas inte fånga upp användningen av naturläkemedel.

Biverkningar av naturläkemedel från växtriket redovisades, där Johannesört har varit den mest omskrivna. Barbro underströk att det måste finnas en medvetenhet kring att det är vanligt att patienter använder naturläkemedel jämsides med annan medicin. För att biverkningarna ska kunna rapporteras måste också relevanta frågor om användningen ställas.

Avslutningsvis redogjorde **med. dr. Eva Gil Berglund** för **Interaktioner mellan naturläkemedel och andra läkemedel**. Interaktionsmekanismer kan t.ex. vara hämning eller induktion av enzymer. Precis som annan naturlig exponering (t.ex. för alkohol eller tobaksrök) kan påverka läkemedelsmetaboliserande enzym, kan givetvis naturläkemedel göra det. Ett allmänt problem vid dessa interaktioner är att veta vilket ämne som interagerar och vad som i sin tur påverkar halterna av ämnet. Sämre eller oönskade effekter av läkemedlet erhålls t.ex. vid samtidig användning av Johannesört och läkemedlet warfarin, liksom vid kombinationen Johannesört och p-piller.

Slutsatserna var att naturläkemedel kan interagera med andra ämnen, men att vi har lite kunskap. Vidare är det svårt att extrapolera. Det börjar dock komma fler studier och en ökad medvetenhet om problemet. Eva slog fast att naturläkemedel tillsammans med läkemedel är en oprövad kombination där vi saknar mycket av den kunskap som vi har om andra läkemedelskombinationer.

Sålunda framhöll de flesta föredragshållarna att konsumtion av naturläkemedel är en realitet som vi inte får blunda för. Än så länge råder dock brist på kunskap och informationsutbytet mellan läkare och patient måste förbättras.

Läs om LäkeMedelsverkets arbete med Naturläkemedel på hemsidan:  
<http://www/mpa.se/naturlakemedel>

**För information om  
Konferenser och Internationella möten**

se:

**”Kurser och konferenser”**

**på SFTs hemsida:**

[www.imm.ki.se/sft](http://www.imm.ki.se/sft)

**”Congresses and courses” eller**

**Eurotox Newsletter**

(Senaste nummer:

Vol. 25, No. 3, December 2002)

**på Eurotox hemsida:**

<http://eurotox.umh.es/>

**Några Nya Avhandlingar**

*Period: 15 mars – 14 november, 2003*

Sammanställt av:

**Patrik Andersson,**

*Institutionen för Medicinsk och Fysiologisk Kemi*

Göteborgs universitet

Medicinaregatan 9A

Box 440

405 30 Göteborg

**Göteborgs universitet**

**Gårdfeldt, Katarina,**

Transformation of Mercury Species in the Aqueous Phase,

Department of Chemistry ; Institutionen för kemi

Disputationsdatum: 2003-05-09

Abstract: <http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030509kg.pdf>

**Hegelund Myrbäck, Tove,**

Characterization of CYP3A in fish - expression, inhibition, induction and analyses of gene evolution,

Department of Zoology ; Zoologiska institutionen

Disputationsdatum: 2003-06-06

Abstract: <http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030606th.pdf>

**Pihl Karlsson, Gunilla**

Clover as a bioindicator for phytotoxic ozone,

Disputationsdatum: 2003-02-21

Abstract: <http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030221gp.pdf>

**Ronisz, Zbigniew Dan**

Erod, Phase II, and Antioxidant Enzyme Activities as Biomarkers in Eelpout and Rainbow Trout,

Disputationsdatum: 2003-01-31

Abstract: <http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030131zr.pdf>

**Thorsson, Sofia**

Climate, Air Quality and Thermal Comfort in the Urban Environment,

Lokal: Stora hörsalen Geovetarcentrum kl. 13.00

Abstract: <http://www.ub.gu.se/Gdig/dissdatabas/abstracts/2002/030926st.pdf>

**Karolinska Institutet**

**Backlund, Maria**

[Mechanisms of activation of the aryl hydrocarbon receptor by novel inducers of the CYP1A1 gene](#)

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-549-2/>

Datum: Fredagen den 13 juni 2003, kl. 9.15

Plats: Hillarpsalen, Retzius väg 8, Karolinska Institutet

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Ernstgård, Lena**

[Uptake, disposition and acute effects of inhaled organic solvents](#)

Sex differences and influence of cytochrome P450 2E1 in human volunteers,

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-657-X/>

Datum: Fredagen den 7 november 2003, kl. 13.00

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Finnberg, Niklas**

[The attenuation of the P53 response to DNA damage in rodent liver preneoplastic enzyme-altered foci](#)

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-462-3/>

Datum: Fredagen den 28 mars 2003, kl. 9.15

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Helander, Hanna**

[Studies on growth hormone regulation of the CYP2C12 gene in rat liver](#)

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-374-0/>

Datum: Torsdagen den 30 januari 2003, kl. 9.00

Institution: Institutionen för medicinsk näringslära

**Miranda, Jamilette**

[Neurotoxicity after poisonings with organophosphate pesticides in Nicaragua](#)

Datum: Måndagen den 10 mars 2003, kl. 9.00

Institution: Institutionen för folkhälsovetenskap

**Rylander Rudqvist, Tove**

[Extrahepatic cytochrome P450s - Relation to cancer susceptibility](#)

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-601-4/>

Datum: Fredagen den 10 oktober 2003, kl. 13.00

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Scordo, Maria Gabriella**

[Cytochrome P450 2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms](#)

Evaluation of genotyping as a tool for individualised treatment,

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-423-2/>

Datum: Fredagen den 24 januari 2003, kl. 9.00

Institution: Institutionen för medicinsk laboratorievetskap och teknik

**Simi, Anastasia**

[Molecular basis for the anti-inflammatory properties of chlomethiazole](#)

Datum: Måndagen den 29 september 2003, kl. 9.00

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Svensson, Richard**

[The kinetic mechanism of microsomal glutathione transferase 1 \(MGST1\)](#)

Datum: Fredagen den 6 juni 2003, kl. 9.15

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Thorén, Staffan**

[Characterization of human glutathione-dependent microsomal prostaglandin E synthase-1](#)

Ramberättelse: <http://diss.kib.ki.se/2003/91-7349-637-5/>

Datum: Fredagen den 19 september 2003, kl. 9.00

Institution: Institutionen för medicinsk biokemi och biofysik (MBB)

**Tsoi, Carrie**

[Cloning and characterization of canine sulfotransferases](#)

Datum: Fredagen den 31 oktober 2003, kl. 9.00

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Westlind Johnsson, Anna**

[Pharmacogenetics of human cytochrome P450 3A \(CYP3A\) enzymes.](#)

Datum: Fredagen den 14 november 2003, kl. 9.00

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Öberg, Mattias UL**

[Health risk assessment of dioxin-like compounds in complex samples](#)

Datum: Fredagen den 31 oktober 2003, kl. 9.30

Institution: Institutet för miljömedicin (IMM)

**Uppsala universitet**

**Bergström, Christel A. S.**

Computational and Experimental Models for the Prediction of Intestinal Drug Solubility and Absorption,

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3593>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3593.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3593.pdf)

Institution: Institutionen för farmaci

Disputation: 2003-10-24

**Carlsson, Carina**

Neurotoxic Effects of Dichlorophenyl Methylsulphones Related to Olfactory Mucosal Lesions,

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3463>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3463.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3463.pdf)

Institution: Biologiska sektionen, Institutionen för evolutionsbiologi, Ekotoxikologi

Disputation: 2003-06-02

**Engman, Helena**

Intestinal barriers to oral drug absorption: Cytochrome P450 3A and ABC-transport proteins,

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3599>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3599.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3599.pdf)

Institution: Institutionen för farmaci

Disputation: 2003-10-17



**Friberg, Lena E**

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of Anticancer Drugs: Haematological Toxicity and Tumour Response in Hollow Fibres,

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3370>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3370.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3370.pdf)

Institution: Institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Avdelningen för farmakokinetik och läkemedelsterapi

Disputation: 2003-05-09

**Larsson, Anna-Karin**

Directed Enzyme Evolution of Theta Class Glutathione Transferase: Studies of Recombinant Libraries and Enhancement of Activity toward the Anticancer Drug 1,3-bis(2-Chloroethyl)-1-nitrosourea,

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3545>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3545.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3545.pdf)

Institution: Kemiska sektionen, Institutionen för naturvetenskaplig biokemi

Disputation: 2003-10-03

**Lindell, Monica**

Expression of Genes Encoding for Drug Metabolism in the Small Intestine

Institution: Institutionen för farmaceutisk biovetenskap, Avdelningen för farmaceutisk biokemi

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3601>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3601.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3601.pdf)

Disputation: 2003-10-24

**Lundell, Kerstin**

Cytochrome P450 Enzymes in Bile Acid Biosynthesis and Fatty Acid Metabolism: Studies on Members of the Porcine CYP4A and CYP8B Subfamilies

<http://publications.uu.se/theses/spikblad.xsql?dbid=3419>

[http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn\\_se\\_uu\\_diva-3419.pdf](http://publications.uu.se/uu/fulltext/nbn_se_uu_diva-3419.pdf)

Institution: Institutionen för farmaceutisk biovetenskap

Disputation: 2003-05-23

**Umeå universitet**

**Lundgren, Kjell**

Properties and analysis of dioxin-like compounds in marine samples from Sweden,

[http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn\\_se\\_umu\\_diva-24.pdf](http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn_se_umu_diva-24.pdf)

Institution: Kemi

Disputation: 2003-02-07, 10:00

**Lundstedt, Staffan**

Analysis of PAHs and their transformations products in contaminated soil and remedial processes,

[http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn\\_se\\_umu\\_diva-57.pdf](http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn_se_umu_diva-57.pdf)

Institution: Kemi

Disputation: 2003-05-24, 10:00

**Harju, Mikael**

Analysis of PCBs with special emphasis on comprehensive two-dimensional gas chromatography of atropisomers,

[http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn\\_se\\_umu\\_diva-54.pdf](http://publications.uu.se/umu/fulltext/nbn_se_umu_diva-54.pdf)

Institution: Kemi

Disputation: 2003-06-06, 13:00

**Stockholms universitet**

**Maria Athanassiadou**

Brominated flame retardants and related compounds in Baltic Sea wildlife. Chemical analytical methodology and assessment,

Tid: 2003-11-28, kl 13.00

**Malin Boström**

Metabolism of Xenobiotics, Reactive Oxygen Species and ACYL-CoA in the Rat and Porcine Ovary. with special emphasis on distribution and hormonal regulation,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/MalinBostrom.pdf>

Tid: 2003-06-02 kl 10.00

**Anders Christensen**

Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Exhaust Emissions from Mobile Sources - Sampling and Determination,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/AndersChristensen.pdf>

Tid: 2003-06-03 kl 10.00

**Göran Marsh**

Polybrominated diphenyl ethers and their hydroxy and methoxy derivatives. Congener specific synthesis and analysis,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/GoranMarsh.pdf>

Tid: 2003-04-11 kl 10.00

**Erik Noaksson**

Environmental Monitoring of Refuse Dump Leachate Toxicity in Fish,

Tid: 2003-09-26, kl 13.00

**Birgit Paulsson**

Dose Monitoring for Health Risk Assessment of Exposure to Acrylamides,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/BirgitPaulsson.pdf>

Tid: 2003-04-04 kl 13.00

**Johan Persson**

Models of the Distribution of persistent Organic Pollutants in the Marine Environment,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/JohanPersson.pdf>

Tid: 2003-06-05, kl 13.00

**Anna Sandholm**

Metabolism of some Polychlorinated Biphenyl and Polybrominated Diphenyl Ether congeners in the rat,

<http://www.su.se/forskning/disputationer/spikblad/AnnaSandholm.pdf>

Tid: 2003-03-20, kl 10.00

**Lunds Universitet**

**Arnout ter Schure**

Polybrominated diphenylethers in the environment - Local and long range transport,

[http://www.lub.lu.se/cgi-bin/show\\_diss.pl/sci\\_606.html](http://www.lub.lu.se/cgi-bin/show_diss.pl/sci_606.html)

Chemical Ecology and Ecotoxicology

Friday 3 October, 2003

**Maria Lövenklev**

A Molecular Approach for Investigation of the Prevalence and Neurotoxin Formation of Clostridium botulinum in Food Safety Assessment,

[http://www.lub.lu.se/cgi-bin/show\\_diss.pl/tec\\_676.html](http://www.lub.lu.se/cgi-bin/show_diss.pl/tec_676.html)

Lund Institute of Technology

2003-09-12, 2003