



Fra Forsvarets forskningsinstitutt

HISTORIE

$$[M_1 \sin(\beta - \theta)]^2 = 7(M_0 \sin \beta)^2$$



Nevrobiologi
Strålingsbiologi

Det har vært en spennende oppgave å bidra til at mange av instituttets prosjekter helt fra begynnelsen av er blitt beskrevet på en oversiktlig og relativt lettfattelig måte. Slik kan interesserte skaffe seg kjennskap til meget av det instituttet har arbeidet med. Mange travle prosjektledere og medarbeidere har bidratt og har vist stor hjelpsomhet

og tålmodighet. Flere pensjonister har også gitt verdifulle bidrag. En spesiell takk til alle ved publikasjonsavdelingen. Denne samlede innsatsen har vært avgjørende. Jeg takker alle for en svært interessant og lærerik tid.

Red.

Forord

Ved FFIs 50-årsjubileum i 1996 fikk Olav Njølstad og Olav Wicken, da ved Institutt for forsvarsstudier, i oppdrag å skrive FFIs historie for de første 25 år. Oppdraget tok spesielt sikte på å belyse instituttets rolle i en nasjonal sammenheng, i forhold til teknologiutvikling, industripolitikk og, med årene, forsvarsplanlegging. Kildematerialet var først og fremst FFIs arkiv med instituttets korrespondanse og møtereferater fra styrende organer, samt offentlige dokumenter av ulike slag, og Egil Eriksens og Egil Strømsøes samlede fremstilling av prosjektaktivitetene ved instituttet. Oppdraget ble løst på en utmerket måte ved utgivelsen av boken "Kunnskap som våpen". Den har i høy grad bidratt til å gi instituttet som helhet og dets tidlige ledere en velfortjent heder.

Imidlertid var det tidlig klart at oppdraget som ble gitt til Njølstad og Wicken ikke ville gi rom for nevneverdig omtale av selve gjennomføringen av instituttets prosjekter. Hvordan oppstod ideene som ledet til prosjektene? Hva var forutsetningene for gjennomføringen? Hvem stod for den, og hvilke utfordringer møtte de underveis? Med andre ord, vi savner vitnefastede nedtegnelser fra det "indre liv" i instituttet som frembrakte de resultatene som berømmes i nasjonalt perspektiv. Dette har vi bedt prosjektledere og prosjektmedarbeidere å fortelle om.

Hvordan skulle det gjenstående arbeidet legges an? Etter nøye vurdering har vi satset på en serie historiske hefter som hvert dekker et begrenset prosjekt eller fagområde. Det er flere fordeler ved denne løsningen: Arbeidene kan utgis etter hvert som de blir ferdige, og det krever ikke meget å utgi en forbedret utgave dersom feil eller mangler skulle bli påpekt.

Prosjektet har en risiko. Jo bedre vi lykkes med å få frem de viktige bidragene og bidragsyterne, desto kjedeligere blir det med de mangler som allikevel ikke unngås. Også med tanke på oppretting av slike mangler er hefteformen enklest.

Oppslutningen om dette prosjektet har vært meget stor, og mange tidligere og nåværende medarbeidere har bidratt. De er nevnt

som kilder for de enkelte heftene hvor deres bidrag befinner seg.

Instituttets uten sammenligning største og teknologisk bredeste prosjekt-område har vært utviklingen av sjømålsraketter. Den første Penguin-raketten ble i sin helhet utviklet av instituttet, og systemarbeider og kritiske deler er utviklet for de påfølgende versjoner av Penguin og NSM (Nytt SjømålsMissil). En samlet historisk fremstilling av denne virksomheten er i arbeid i regi av Kongsberg Defence & Aerospace. Vi har valgt å avvente den før vi tar stilling til om det er aktuelt å utgi et supplement innenfor denne hefteserien.

Erling Skogen er redaktør for det samlede prosjektet. Han har nedlagt et betydelig arbeid i bearbeiding av tekstene og fremskaffing og redigering av billedmaterialet.

Kjeller 1. mars 2003

Nils Holme

Nevrobiologi ved Avdeling for toksikologi fra 1960-1990

Utviklingen av nevrobiologi ved FFI er vanskelig å skille fra arbeidet med kjemiske stridsmidler. Allerede tidlig ble det bestemt at arbeidet med kjemiske stridsmidler skulle ha et stort innslag av grunnforskning pga. dets ømfintlige karakter. Siden forsøk med mennesker var utelukket, burde forskningen også være rettet in mot en forståelse av de mekanismer som råder, og ikke et fåfengt forsøk på å lage nye motmidler, som kunne konkurrere med de som ble syntetisert av store grupper eller institusjoner utenlands. Her må en kunne si at sanitetssjefer opp igjennom årene har hatt en klar forståelse av hva en kunne oppnå med en begrenset innsats. Det de ønsket var et råd om hva som til en hver tid var den beste behandling mot virkningen av slike våpen. En må også huske at disse våpen var omgitt av hemmeligheter, og til eksempel den kjemiske formelen for Vx nervegass var ikke kjent før i 1970. Den medisinske biologiske forskningen om nervegasser var knyttet til det kolinerge nervesystem med acetylkolin og acetylkolinesterasen som viktige brikker.

En avdeling bygges opp

Johannes A. Barstad, som ble den første forskningssjef ved Avdeling for toksikologi (Avd TOX) i 1961, arbeidet i de første årene hos professor Knut Næss i kjelleren på Urbygningen på Universitetet i Oslo (UiO). Problemstillingen var nerveoverføring i diafragma, og nervegasser ble brukt som verktøy. De første publikasjonene viste ved forsøk på rotter, hvordan muskelen trakk seg sammen ved ulike grader av kolines-terasehemning, dvs. nervegassforgiftning. Barstad viste blant annet at ved 60 stimuleringer pr. min kunne muskelen trekke seg normalt selv om kolinesterasen var hemmet 95%. Denne diafragrammetoden ble i mange år brukt til å teste oksimer (reaktatorer) som ble syntetisert som nye motmidler. Sverre Øksne var ansvarlig for å syntetisere reaktatorer, og en av dem, som fikk navnet TOX-10, ble anslått av amerikanere til å være den beste i 1970-årene. Senere arbeidet gruppen med intracellulær registrering, noe som var et nytt og spennende verktøy i utforskningen av nervegassenes virkning. Barstads doktorgrad, (An investigation into the neuromuscular transmission in rat diafragma) som ble publisert i 1970, samlet i seg en rekke av disse tidlige forsøkene. Gunnar Lilleheil ble ansatt i 1962 og var en viktig teknisk støtte for Barstad. Lilleheil var opprinnelig radarteknikker, men fikk stilling ved UiO der han fikk ansvaret for vedlikehold av alt elektronisk utstyr.

Barstad var en åpen og godt likt forskningssjef som bygget opp gruppen for toksikologi under sentralstabens til en avdeling på 12 forskere i løpet av noen år.

Barstad ble selv nervegassforgiftet ved minst to anledninger, noe som nok skyldtes de vanskelige arbeidsforholdene i kjelleren på Urbygningen, UiO. Den ene gangen hadde han kraftig miøse og ble fort sliten muskulært.

Barstad var en dyktig sanger, og på julebordene fremførte han "Prinsessens strømpébånd" med kraftig røst.

Ragnar Haavaldsen kom fra laboratoriet ved Lier sykehus i 1960 for å arbeide med psykisk-kjemiske stridsmidler og var på FFI til 1963. Han ble godt kjent for sin smak for sjeldne kaffeblandinger og sitt gode humør. Han siterte lange avsnitt av Per Gynt mens han gjorde forsøk med utallige rotter. Vitenskapelig hadde han en hang til sjødyr og det første arbeidet som ble publisert dreide seg om fjesinggift. Fjesing er jo også kjent som havets huggorm. Et stikk fra dens finner medfører sterke smerter. Gamle fiskere sier at det eneste som hjelper er å brenne fisken under besvergelser. Han viste også at aromatiske aminosyrer, som sto sentralt i diskusjonen om psykisk-kjemiske effekter, kunne bli transaminert i hjernen. Dette hadde jo en viss likhet med Føllings sykdom og førte til at en på Avd TOX kartla de enzymene som var involvert.

Isolering og karakterisering av nerveterminaler i hjernen

Dette arbeidet ble fullført av Frode Fonnum, som begynte ved avdelingen i 1961. Han dro til dr. Whittaker i Cambridge i 1965 og var der med på å fullføre arbeidet med å isolere og karakterisere nerveterminalene i hjernen. Den metodikken som ble utviklet i Whittakers laboratorium dannet grunnlaget for en helt ny verden i nevrokjemi. Særlig viktig for arbeidet med kjemiske stridsmidler var at en fikk en korrekt beskrivelse av dannelsen, lagringen og frisettingen av acetylkolin, et felt som det ble arbeidet med både på Avd TOX og andre steder i verden i mange år fremover. Dette ga grunnlaget for hans doktorgrad i 1970. Fonnum deltok på en rekke internasjonale møter for å presentere hvordan samspillet mellom acetylkolin, acetylkolinesterasen og nervegasser foregikk.

Som de første i verden

Arbeidet i Cambridge førte også til at en begynte å prøve og identifisere nervetransmitteren til bestemte nervebaner i hjernen. Metoder for å bestemme kolinerge og gabaerge baner ble først anvendt i hippocampus (et forholdsvis lett tilgjengelig område i hjernen) i et samarbeid mellom Fonnum og Jon Storm-Mathisen. Storm-Mathisen kom for å avtjene sin verneplikt i 1967 og ble til 1975, da han ble dosent og senere professor i anatomi ved UiO. I samarbeid med Anatomisk institutt i Oslo viste de som de første i verden, at den inhibitoriske transmittor g-aminosmørsyre (Gaba) ble syntetisert i inhibitoriske nerveender hos pattedyr. Senere viste de at Gaba også hadde andre viktige egenskaper utenfor nervesystemet. I begynnelsen av 1970-årene var Avd TOX det ledende laboratorium i verden når det gjaldt identifikasjon av først kolinerge og Gabaerge baner og senere glutamaterge baner i hjernen. Dette skyldtes utviklingen av mikrometoder og et godt samarbeid med anatomer. Viktige funn i denne perioden var banen mellom striatum og substantia nigra, baner i hippocampus, og at de cortikale baner var glutamaterge. I slutten av 1970-årene kom Ivar Walaas, som blant annet klarla transmittorene til nukleus accumbens, som involverer lykkesentret i hjernen og er helt essensielt for å skjeønne virkningen av effekten av narkotika. Etter endt doktorgrad dro han til Eric Greengard ved Yale University i USA. (Greengard fikk



Evy Grini Iversen på laboratoriet.

nobelprisen i medisin i 2000.) Greengard ga uttrykk for at Walaas hadde gått en meget god skole i Norge.

Vi må i denne sammenheng ikke glemme Evy Iversen, som var assistent i gruppen og utførte alle de vanskelige jobbene. Hun kom fra industrien, men tross at mange sa hun ville få gode dager i Staten, så mistet hun syv kilo den første måneden. Det var stress. Alle som arbeidet på laboratoriet husker henne som drivende flink.

Med klapperslanger på bussen

Rolf A. Andersen avtjente sin verneplikt på Avdeling for elektronikk (Avd E) i 1970. Han skulle undersøke forholdene omkring klapperslangens evne til å "se" i mørket. Imidlertid ble Andersen ansatt ved Avd TOX av Barstad, og da Fonnum ble forsknings-sjef overtok han både Andersen og et knippe klapperslanger. Slangene var interessante fordi de kunne "se" i mørket. De hadde et ekstra sett "øyne" eller gropes, plassert under og på siden av de ordinære øynene. Gropene er følsomme for varmestråler, og selv med bind for øynene klapret slangen livlig for en liten mus og hugg treffsikkert. Slangen ble ledet inn i et passende rør av pleksiglass og oppholdt seg der mens den ble bedøvet, og

når bevegelsesevnen var nedsatt ble forsøkene gjort. Slangen kunne detektere en hånd på en halv meters avstand.

Klapperslangene hadde sitt oppholdssted ved UiO og Fonnum spurte Andersen hvordan de skulle bli transportert til Kjeller. Andersen svarte at dette ikke var særlig farlig, fordi slangen kunne legges inn i et langt pleksiglassrør og transporteres på bussen. Fonnum ba da om at han i hvert fall fikk ta et papir rundt røret slik at ikke alle skulle se hva det inneholdt.

Nå viste det seg at slangene ikke egnede seg for de opprinnelige formål, og Andersen målte i stedet blodtrykket på dyrene. Men hver dag i spisepausen lå slangene i sola på et bord i "hagen" på Avd TOX.

Studier av virkningen av nervegass på hjernen

Ragnar Lund-Karlsen kom til avdelingen i slutten av 1970-årene og studerte virkningen av nervegass på øyet. Ved hjelp av et kamera og tv-skjerm kunne en måle virkningen av nervegass på øyet og sammenholde dette med acetylkolinesterase-aktiviteten. Dette var noe av det grundigste som har vært gjort i Nato på dette feltet, og forskere fra Avd TOX ble invitert til UK for å diskutere sine forsøk med nervegass i øyet på mennesker. Lund-Karlsen var også den første som undersøkte toksiske virkninger av glutamat på hjernen (retina), en aktivitet som fremdeles er av stor interesse. Dette var begynnelsen til begrepet excitotoksisitet som blant annet er ansvarlig for nervegassenes irreversible skade på hjernen.

Kommentar på lederplass i Nature

I 1969 begynte Didrik Malthé-Sørensen ved avdelingen. Han rensket kolinacetyltransferase, enzymet som danner acetylkolin. Noe av dette arbeidet ble kommentert på lederplass i Nature. Malthé-Sørensen dro til E. Costa i Washington USA og lærte der å bestemme turn-over av acetylkolin. Her fikk han innføring i Gasskromatografi-Massepektrografi (GS-MS). Da han kom hjem fikk vi kjøpt et gammelt MS, som ble brukt til videre studier av acetylkolin. Men i tillegg utviklet nevrogruppen de første sikre meto-

der til påvisning av kjemiske stridsmidler med GS-MS. Malthé-Sørensen ble også involvert i arbeidet med å påvise Kurasitt i kroppen etter de berømte Orkdalmordene i 1980, og Avd TOX var således det første laboratorium i verden som kunne påvise dette giftstoffet i mennesker. Det førte i sin tur til tilståelse av mordene i Orkdal, og metoden ble senere brukt ved en morderjakt i USA.

Utenlandske forskere på avdelingen

Av utlendinger som i lang tid arbeidet ved Avd TOX var Piers Emson (1971-1972) som isolerte og analyserte transmittorer i enkelte nerveceller, isolert fra nervesystemet til kakerlakker og snegler. Disse cellene var 25/1000 mm store og ble fjernet elegant med en tynn kvartsfiber. Kakerlakker var tidligere brukt til læringsforsøk, og snegler ble brukt fordi de har store nerveceller. Vi hadde kakerlakker på labben i årevis etter at Piers var reist. En annen utlending var Charles Walker fra USA som påviste at glutamat var transmittoren i nerveceller fra ulike deler av hjernebarken. Charles Allen kom i 1981 og arbeidet med registrering av giftige stoffer i hjernen.

En anvendelig gruppe

Nevrogruppen var en meget anvendelig gruppe, og det var den som tok opp arbeidet med testing av vernedrakter. Vernedrakter ble kjørt i felt og deler plassert på ryggen av



Fra venstre: Siri Hestad, Didrik Malthé Sørensen, Kristin Kinstad Olsen. Evy Grini Iversen foran. Ca. 1970.



Sovjetiske raketter med kjemiske stridsmidler utstilt i Shikani. Ved rakettenes er en beskrivelse på russisk og engelsk om vekt, type kjemikalier, konstruksjon osv. Den bakerste raketten er en Frog, den forreste en Scud.

forsøksdyr. Ved å plassere dråper av nervergass på draktstykket kom en raskt frem til et realistisk uttrykk for penetrasjon gjennom drakt og hud. Dette var et nybrottsarbeid internasjonalt og forskere fra andre Natoland kom til Avd TOX for å lære om vernedrakters beskyttelse.

I 1980-årene tok Fonnum og Pål Aas del i konferansen om nedrustning av kjemiske våpen i Geneve. De la bl.a. frem en rekke metoder til å teste giftigheten av nervergasser. Fonnum var også med på den første åpne demonstrasjon av de sovjetiske kjemiske våpen i Shikani i Russland.

Seminar på Spåtind

Vi må heller ikke glemme NATO Study Institute's seminar på Spåtind, "Aminosyrer som transmittorer", som ble arrangert av Fonnum og hans medarbeidere i 1979 og oppnådde kultstatus i aminosyrekreter. Fenomenal natur, fenomenal mat, fenomenalt vær og et beinhardt program ga deltakerene et minne for livet. Per Andersen og Fred Walberg (professorer ved UiO) var særlig liv-

lige under festen. Minne om møtet levde 20 år etter hos deltakerne.

Forskning på hjernens metabolisme på 1980-tallet

Bernt Engelsen var nevrolog fra Bergen og pendlet frem og tilbake mellom Bergen og Kjeller mens han tok sin doktorgrad. Han studerte hvordan ulike kjemiske stoffer påvirket hjernens metabolisme, og dette ga grunnlaget for senere års studier med bl.a. NMR (Kjerne Magnetisme Resonans). Bernt Engelsen fikk senere flere priser for dette arbeidet.

Ragnhild Paulsen var farmasistudent som fortsatte arbeidet med metabolisme i hjernen, og hun tok sin doktorgrad innen dette feltet. Et av stoffene hun brukte var fluorocitrat, en spesifikk hemmer for gliaceller. Hun var da lønnet av Norges Forskningsråd. Senere ble hun fast ansatt ved FFI og dro senere til USA og studerte genteknologi der i to år. Hun ble siden ansatt som professor i cellebiologi ved Farmasøytisk Institutt ved UiO.

Det gule regnet

I begynnelsen av 1980-tallet påsto USA at Sovjet hadde brukt et nytt kjemisk stridsmiddel i Sørøst-Asia. Dette fikk navnet "Det gule regnet" og ble påstått å være trikotecener. Dette er en serie muggsopper, kjent fra tidligere som årsak til blødninger, utslett og oppkast. To unge forskere, Helge Johnsen og Bjørn Johnsen, fikk som sin første oppgave å arbeide med disse giftstoffene. Arbeidet ble vel mottatt av Forsvaret, og Helge Johnsen tok sin doktorgrad på giftvirkningen av trikotecener.

Karboxylesterasen – en beskytter mot nervergasser (1980-1990)

Til vår overraskelse fant vi at to store, men ikke dødelige doser av nervergass gitt med en dags mellomrom ikke førte til noen videre symptomer på forsøksdyret (rotte). Dette dannet grunnlaget for en serie arbeider av Sigrun Sterri. Hun viste at dette skyldtes et enzym som kalles karboxylesterase og som binder nervergasser. Hun klarla i detalj alle forhold om dette enzymet og dets binding til nervergasser. Det fikk to viktige konsekven-

ser: (I) At en kunne bruke stoffer som bandt nerveregasser som skavenger. Dette ble senere et viktig forskningsfelt i US ARMY. (II) At denne bindingen til enzymet kunne forklare at profylakse med pyridostigmine hadde forskjellige grader av effektivitet ved ulike dyrearter. Sterri kunne således predikere at profylakse ville være virksom for mennesker. Dette fikk avgjørende betydning for at Nato kunne anvende pyridostigmine som profylakse under Golfkrigen.

Synnøve Lyngaas kom fra Radiumhospitalet tidlig i 1960-årene og bidro med allsidig og verdifull ingeniørstøtte i neurogruppen. Hennes erfaring skulle etterhvert omfatte både organisk syntese (reaktatorer), metodeutvikling (kolinesterasemåling) og toksikologiske forsøk som senere ledet fram til karboxylesterasekonseptet. Hun var dertil vår pioner innen kjemikalierregistrering, og vil alltid bli husket for sitt frodige humør.

Kjeldrun Holthe hadde i mange år ansvaret for rengjøring av alt laboratorieutstyr og vil også bli husket for sitt gode humør.

Forskningskontrakt med USA

En av de mange soldater som kom for å avtjene sin verneplikt var Pål Aas. Han kom fra Universitetet i Bergen (UiB) og hadde arbeidet med kjemisk neurotransmisjon i bronki-



Destruerte bomber for kjemisk ammunisjon. Irak 1992.

ene, et viktig angrepspunkt for nerveregasser. Pål Aas fortsatte på TOX som "løsarbeider" og etablerte inhalasjonsmetode for nerveregasser på rotter og marsvin ved FFI og tok sin doktorgrad i 1984 innen dette forskningsfeltet. Han ble ansatt samme året og søkte noen år senere US ARMY om midler til et større forskningsprosjekt som omhandlet



Rita Tansø studerer effekter av nerveregasser og motmidler for slike stridsmidler på lunger fra forsøksdyr. Ca. 1990.

virkingen av nervegasser på respirasjonsveiene, noe han fikk tildelt. Forskningsprosjektet ga penger til to stipendiater, Per Walday som tok sin doktorgrad på virkninger av nervegasser på respirasjonssystemet, og Rolf Gaustad som fortsatte studiene av karboxylosterasen. Prosjektet ble en stor suksess og ga oss verdifull informasjon. Pål Aas ble fast ansatt og gjorde i årene fremover en stor innsats, blant annet som medlem av UNSCOM, komiteen som bestyrte FNs kontroll av Irak etter Golfkrigen. Han ble også professor II ved universitetet i Bergen.

Tilbake til synaptiske vesikler (1987)

Ingen hadde tidligere vist at synaptiske vesikler tok opp aminosyrene glycine og GABA. Else Marie Fykse og Hege Christensen begynte som forsker, henholdsvis stipendiat i 1987 og 1988. De viste at begge disse aminosyrene ble tatt opp i synaptiske vesikler. De jobbet godt sammen, men Fykse lå vel et år foran. Dette var et viktig bidrag på sin tid. Enda viktigere ble det da de viste at det var de samme vesiklene som tok opp begge aminosyrene. Dette viste seg å være meget

kontroversielt, og først 10 år etter var det i tidsskriftet Science en artikkel som fastslo at dette var riktig. Uheldigvis ble de første forfattere uteglemt. Hege Christensen fikk senere stilling ved Farmasøytisk Institutt. Hun var i alle år en god venn av avdelingen og sørget for en jevn strøm av studenter. Else Marie Fykse fortsatte ved FFI. Etter å ha tatt sin doktorgrad dro hun til T. Sudhoff i Dallas, Texas, og fortsatte studiene av reaksjonen mellom synaptiske vesikler og synapsemembranen. Ved forskningsrådets evaluering av biomedisinsk forskning i Norge ble hennes vitenskapelige innsats sterkt fremhevet.

Hva gjorde nevrogruppen på TOX til en suksess

Det var i alle år et godt miljø i DOMPA. Det var kort vei mellom forskningssjef, forskere og ingeniører. Ett tett og integrert miljø i hele "første etasje" på gamle TOX i Dompasom gjorde at man grep fatt i riktige problemstillinger raskt.

Bidragstere: Frode Fonnum, Pål Aas, Sigrun Sterri.



Grillfest i hagen på Avd TOX ca. 1984. Fra venstre: Evy Iversen, Anne Heggemsnes, Synnøve Lyngaas, Sigrunn Sørli, Viggo Magnar Fosse, Fritz Mohr, Ellen Marie Nordlie, Arne Bøyum, Bjørn Johnsen, Erling Seeberg, Anne Lill Steinum, Gunnar Nicolai Berge ved grillen, Grethe Evensen, Inga Kaasen og Gro Ladderud.

Strålingsbiologi

Ved atombombeeksplosjonar, som i Japan i 1945, vil det særleg vera trykk og varme som årsakar tap av menneskeliv. Dei som er verna mot trykk og varme kan likevel bli utsette for store dosar av ioniserande stråling, det gjeld ikkje minst ved relativt små atombomber (nøytronbomber). I åra etter krigen var det stor aktivitet i mange land for systematisk undersøking av akutt stråleskade. Måling av radioaktivt nedfall vart også meir og meir aktuelt etter som det auka på med prøvesprengingar. Frå slutten av 1950-åra hadde vi eit godt utbygd system for måling av radioaktivt nedfall her i landet, og Avdeling for fysikk (Avd F) hadde mykje av ansvaret for desse målingane. Det skorta meir på kunnskap om biologiske verknader av ioniserande stråling, og eit utval som hadde vurdert situasjonen i 1958 kom til at FFI burde ha kompetanse på dette feltet, og dette førde til vedtak (Stortingsmelding Nr. 5, 1960-1961) om å etablere ei Gruppe for strålebiologi ved Avdeling for toksikologi (Avd TOX). Fem forskarar vart tilsette i 1961, og etterkvart kom tre ingeniørar til. Tanken var å setja i gang grunnleggjande studiar som gjaldt ulike sider ved stråleskade, inkludert profylakse og behandling som ledd i forsvar mot atomvåpen. I første omgang gjekk det heller trått med å koma i gang som planlagt. Litt uheldig var det vel at strålingsgruppa mangla strålekjelde, og dette gjorde kanskje sitt til at tre av forskarane slutta innan kort tid. Situasjonen betra seg då dosent Finn Devik fekk tilknytning til gruppa som konsulent. Han hadde stilling ved Statens institutt for strålehygiene, og hadde den tyngde som skulle til for å ordna opp i ein del praktisk viktige ting. Såleis var røntgenapparatet på plass i kjellaren etter ca. halvannet år i 1962, slik at vi kunne koma i gang med det vi helst skulle gjera. Det har sjølv sagt vore ein del utskifting av personell gjennom åra, men tre av forskarane har vore her i 20-30 år og har såleis sikra kontinuitet i framdrift av dei ulike prosjekt.

Stråleskade kan registrerast på flere vis, som celledød eller endring av cellefunksjon. Største delen av aktiviteten gjennom åra har hatt karakter av rein grunnforskning, mynta på å gje oss større innsikt i mekanismar for stråleskade. Som ei praktisk ordning var det naturleg at forskingsaktiviteten i gruppa i første omgang vart delt på molekylær stråleskade og cellulær stråleskade.

Arne Bøyum har vært en fremtredende forsker innen strålingsbiologi og har skrevet om dette.

Molekylær stråleskade

Dei første åra (1961-1973) var Ivar Johansen ansvarleg for aktiviteten i denne undergruppa. Erling Seeberg har arbeidd i denne gruppa frå 1970 og var prosjektleiar frå 1974 til 1993, då han gjekk over i stilling ved Forskningsparken i Oslo. Strålereaksjonane har for det meste vore studert i enkle organismar som bakteriar og virus. Dermed kunne ein fylgja basale prosessar utan det overlag av regulerande (homeostatisk) mekanismar som finst hjå høgare organismar.

Ved inngangen til 1960-åra hadde det kome ein del rapportar som kunne tyda på at den celledrepende effekt av ioniserande stråling kunne tilskrivast skade på arvestoffet (deoxy-

ribonucleinsyre = DNA), men det endelege prov for ein slik mekanisme mangla. Mesteparten av aktiviteten i gruppa desse første åra kom såleis til å dreia seg om å stadfesta at DNA er det kritiske sete for dødeleg skade i bakteriar (E.coli). Ei god støtte for denne hypotesen fekk ein då det lykkast å visa at celler som hadde fått ein dødeleg stråledose kunne overleva ved innføring av ubestråla DNA i cellene.

I det vidare arbeid var mykje av studiane retta mot undersøkingar av frie radikalar. Ved radiolyse etter bestråling av vatn dannar det seg radikalar, for det meste oksygenprodukt som er svært reaktive og kan reagera med DNA og såleis endra molekylet. DNA-molekylet kan altså skadast på to måtar



ved stråling, enten ved direkte avsetjing av energi i molekylet, eller ved reaksjonar med radikalar. Omlag halvparten av skadane er årsaka av radikalar, for det meste OH radikalar. Stråleskade kan såleis reduserast ved at ein fangar opp slike radikalar. Eit problem i den samanheng er at radikal, ofte molekyl med svovelgrupper (SH), i seg sjølv kan vera toksiske. Det har vore stor innsats på dette feltet i mange land og ein har funne fram til radikal-fangarar som er noko meir effektive enn dei ein hadde før, med ein dosereduksjonseffekt på opptil 2,6. Grappa har elles vist at denne effekten kan modifiserast ved tilsetjing av stoff som nøytraliserer radikal-fangarar. Eit anna emne har vore undersøkingar av oksygen, som forsterkar den skadelege effekt av stråling. Dette er observasjonar som har særleg interesse ved bruk av stråling i kreftbehandling.

Reparasjon av DNA-skade

Levande celler har normalt stor evne til å overleva skade på DNA som er indusert ved stråling eller kjemikalia. Grunnen til det er at cellene er utstyrt med enzym som kan reparera slik skade. Erling Seeberg, Anne-Lill Steinum og medarbeidarar har gjort banebrytande arbeid ved å karakterisera dette reparasjonssystemet. Dei kunne visa at reparasjonen skjer i samarbeid mellom fleire høgsmolekylære protein med individuelle enzymaktivitetar. Det er altså ei gruppe protein som kontinuerleg leitar langs DNA-tråden etter feil. Når feilen er funnen blir den skadde delen kutta ut og ein ny del syntetisert og sett på plass. Dette arbeidet har utvilsamt plassert Erling Seeberg i den internasjonale frontlinje på dette feltet.

Dei seinare åra har Seeberg hatt professorll stilling ved Universitetet i Oslo og har etterkvart bygd opp ei solid gruppe av hovudfagsstudentar og stipendiatar. Seeberg var den første her i landet som tok i bruk genteknologi i si forskning, og det skulle etterkvart visa seg å vera viktig. Dei har mellom anna studert DNA-skade framkalla ved alkylerande stoff og langt på veg klarlagt reparasjonsmekanisme for slik skade. I den samanheng var det viktig at ein ved hjelp av genteknologi kunne produsera større mengder av dei enzyma som deltek i denne reparasjonen, slik at ein derved betre kunne studera eigenskapane ved desse enzyma.

Seeberg har meir og meir engasjert seg i molokylærbiologiske studiar relatert til cellediologi og kreft. Han slutta ved FFI ved årsskiftet 1993-94 og har sidan den tid hatt sin arbeidsplass ved Forskningsparken i Oslo.

Cellulær stråleskade

Bakgrunn

Allslags vev kan bli skada av ioniserande stråling, men det er først og fremst energiabsorpsjonen i beinmargen som avgjer om individet skal overleva ein stor stråledose. Blodcellene blir produserte av stamcellene i beinmargen ved celledeling og modning, og strøymer så ut i blodet. Viktigast i denne samanheng er dei kvite blodcellene (granulocytar) og blodplatene. Granulocytane er frontsoldatar i vårt konstante vern mot infeksjon, ved at dei tek livet av farlege bakteriar. Dei lever berre ca. 10 timar i blodet, slik at det krevst ei kontinuerleg nyforsyning. Ioniserande stråling tek livet av stamcellene i beinmargen. Etter ei tid, som avhengig av stråledosen, kan variera frå 6-7 til 30-40 dagar, kan granulocyttalet i blodet koma under ei kritisk grense, med livstruande infeksjonar som fylgje. Vidare kan mangel på blodplater føra til alvorlege blødingar. Ein kjenner ikkje heilt sikkert den dødeleg dose for menneske. Tidlegare meinte ein at LD50 (lethal dose 50), den dose som fører til 50% av individua i ei stråleeksponert gruppe dør, var ca. 4 Gy (400 rad). Nyare rapportar kan tyda på at denne grensa kan hevast, kanskje til 6-8 Gy, ved adekvat behandling. Slik behandling inneber isolasjon, antibiotika, blodtransfusjon osv. Vidare er det aktuelt å bruka regulatormolekyl (cytokin) som stimulerer veksten av dei stamceller som har overlevt strålinga. Beinmargstransplantasjon kan også koma på tale, men er vanskeleg å gjennomføra i ein situasjon med mange stråleskadde. Forskarar med lang tid i denne gruppa har vore Arne Bøyum (1961-2000), Bjørn Petersen (1965-1980), Erling Seeberg (1970-1993), Dagfinn Løvhaug (1973-1990), Berit Andersen (1976-1987) og Anne-Lill Steinum (1973-1989). Andre medarbeidarar var Anne Kirsti Petersen, Tove Kristiansen, Tone Melbye og Ellen Marie Nordlie.



Ellen Marie Nordlie gjør forsøk på laboratoriet.

Strålesensitivitet for beinmargceller

Etter ein stor stråledose er det avgjerande for individets vidare liv om dei stamcellene i beinmargen som har overlevt er så mange at dei innan kort tid kan produsera nok granulocytter til å hindra infeksjonar. Det var såleis viktig å etablere metodar for og undersøkje samanhengen mellom stråledose og overleving av stamceller. Vi har brukt tre ulike celledyrkingsmetodar for kvantitering av stamceller. Det er eit problem at stamcellepopulasjonen er heterogen, og det hjelper i så måte å bruka fleire målemetodar, sjølv om dette kan komplisera tolkingane.

I dei første studiane av stråleskade ble det brukt beinmarg frå mus. Definert ved DO , som er den stråledose som svarar til 37% overleving, fann vi at stamcellene i beinmargen kan delast i to hovudgrupper. Dei mest primitive stamcellene, som har størst vekstpotensial, er svært strålesensitive med DO på 0,6-0,7 Gy, medan dei meir modne stamcellene har DO på ca. 1,6 Gy. Desse observasjonane, saman med andre resultat, indikerer at det normalt er ein stor reserve av stamceller i beinmargen, slik at individet kan overleva sjølv om meir enn 95% av

stamcellene er eliminert ved ioniserande stråling. Seinare undersøkingar med human marg gav tilsvarande resultat. I eit stort opplegg i samarbeid med Brookhaven National Laboratory (1976 og 1977) var FFI-forskarane dei første som undersøkte effekten av nøytronstråling på human beinmarg. Ein fann at nøytronar hadde større skadeeffekt enn røntgenstråling, når ein samanlikna same absorberte energimengder. Dessutan observerte ein at nøytronar av låg energi var meir skadelege enn høgenergetiske nøytronar.

Beinmargstransplantasjonar kom etterkvart inn som ei naturleg vidareføring i dette arbeidet. Mus som har fått ein dødeleg stråledose kan bergast ved beinmargstransplantasjon. I systematiske studiar, med graderte dosar av beinmargceller, undersøkte ein så på overleving og regenerasjon av celletala i blod. Beinmargstransplantasjon på menneske er nå ei viktig behandling ved ymse sjukdomar. Nyten av BM-transplantasjon ved stråleskade i stort omfang kan vera meir tvilsam. Det vart utført 20 transplantasjonar etter Tsjernobyllulukka, men resultatane var dårlege. Det kan vera mange årsaker til det. BM-transplantasjon er effektivt berre innan eit visst doseområde, slik at det trengs



Fra dyrestallen. Fra venstre: Jorunn Fjelland, Laila Utsigt og Rita Tansø.

nokså nøyaktige opplysingar om stråledose. Sårskadar kan komplisera behandlinga, og det vil dessutan vera vanskeleg å skaffa vevsforlikelege gjevarar. Reint praktisk er vel BM-transplantasjon mest aktuelt i enkelttilfelle med relativt sikker informasjon om stråledose.

Cytokinstudier

Cytokina er protein som kan syntetiserast av mange celletypar, og dei fungerer som signalsubstansar for kommunikasjon mellom celler. Cytokina bind seg til mottakarmolekyl på overflata av cellene og dermed skjer det overføring av signal som påverkar cellevekst eller celfunksjon. Som eit resultat av den biologiske revolusjon vi er inne i nå, kan dei fleste cytokin produserast i store mengder ved rekombinant DNA-teknologi.

Til nå er det identifisert ca. 25 cytokin som påverkar blodcelleproduksjonen. Av desse er seks-åtte særleg viktige som regulatormolekyl, medan resten mest fungerer ved å modifisera veksten som er indusert av hovudregulatorane. Ein har på ulike måtar studert ein del av desse cytokina, og FFI-forskarane var såleis blant dei første til å visa at interleukin-1 er eit cytokin, som utløyer ein typisk kaskadereaksjon. I det ligg det at

interleukin-1 stimulerer ulike celler til produksjon av andre cytokin, som så igjen stimulerer celleproduksjonen. I samsvar med dette har det også vist seg at interleukin kan vera nyttig i behandling av stråleskade. I mange år har ein elles arbeidd med ein hemmar av cellevekst, og den er identifisert som cytidine deaminase (CDD). FFI-forskarane samarbeider med Erling Seebergs gruppe i Forskningsparken, der dei har arbeidd med framstilling av rein CDD ved genteknologi. Dermed ligg det til rette for å gjera grunnleggjande studier med rein CDD. Slike undersøkingar vil gje oss større innsikt i mekanismar som regulerer blodcelleproduksjonen. Ei vidareføring av dette er elles å finna ut om faktorar som nøytraliserer effekten av CDD, kan ha stimulerande effekt på celleproduksjonen. Cytokina er nå i klinisk bruk ved mange sjukdomar og dei har utvilsamt eit potensial ved behandling av stråleskade ved å stimulera overlevande stamceller til effektiv blodcelleproduksjon. Ved ei ny ulukke av det slag som skjedde i Tsjernobyl vil dette vera aktuell behandling, og langt enklare enn BM-transplantasjon.

Celleseparasjon

Ein stor del av aktiviteten i gruppa har vore brukt på utvikling av metodar for separasjon



Arne Bøyum er Norges mest siterte vitenskapsmann gjennom alle tider. Her på laboratoriet under forsøk med celleseparasjon.

av celler, spesielt blodceller. Dette er viktig for undersøking av cellenes eigenskapar. Metodane har for det meste vore basert på skilnader i densitet og osmotisk sensitivitet for ulike celletypar. Cellene fungerer som osmometer med semipermeabel membran, og reagerer straks på små endringar i osmolariteten (saltkonsentrasjonen). Ein liten auke i osmolariteten i separasjonsvæska trekkjer vatn ut av cellene og densiteten aukar. Ved reduksjon av osmolariteten tek cellene opp vatn, og dette reduserer densiteten. Ved slik å finjustera osmolaritet og densitet, har ein funne fram til oppskrifter for separasjon av ulike celletypar i blodet. Nycomed produserer nå fem separasjonsvæsker basert på desse metodane. Internasjonalt er det nok denne del av aktiviteten i undergruppa som er mest kjent, og den første artikkelen om celleseparasjon er den mest siterte artikkel i norsk biomedisinsk forskning.

Immunfunksjon og fysisk stress

Dei siste åra har aktiviteten meir gått i retning av å studera immunsystemets funksjon ved fysisk stress. Bakgrunnen for desse studiane er at ein del tidlegare rapportar kan tyda på auka infeksjonstendens ved harde fysiske påkjenningar. Dette ville nok også forverra infeksjonar ved stråleskade. Ein har

studert immunfunksjonen hjå kadettane ved Krigsskulens stridskurs. Resultata har så langt vore litt motstridande. Det er påvist signifikant fall i serumkonsentrasjonar av immunoglobulin under stridskurset, og det kan indikera ei viss svekking av immunapparatet. På den andre sida er det påvist ei viss aktivisering av andre parameter i immunsystemet. Som døme på det har ein funne at granulocyttfunksjonen er stimulert, noko som tyder på styrking av vernet mot infeksjon. Dette arbeidet er ennå ikkje ferdig.

Nato-samarbeid

Forskarane ved FFI har i fleire år delteke i fylgjande Nato-gruppe, "Assessment, Prophylaxis and Treatment of Ionizing Radiation Injury in Nuclear Environments" (AC/243 Panel 8-RSG 23). Dette er ein grei måte å bli oppdatert på når det gjeld dosimetri og behandling av stråleskade. Ein kjem til å vera med i dette samarbeidet vidare, men kjem ikkje til å gjera eigne studier av stråleskade. Det vil likevel vera eit mål å halda seg orientert om det som skjer innan dette feltet.



Tidligere utgitt i denne serien

1. Om FFIs etablering på Kjeller og utviklingen fram til 1996
2. Terne – et anti ubåtvåpen
3. Datateknologi
4. Radiolinjer
5. Virkninger av kjernevåpen
6. Spredning av stridsgasser
Kamuflasje
7. Ildledning og navigasjon
8. Luftvern og sårbarhet av flystasjoner
Olje, gass og norsk sikkerhet
9. Bildebehandling og mønstergjenkjenning
10. Noen spesielle teknologiområder
11. Elektrooptikk
12. Nærhetsbrannrør for 81 mm bombekastergranat
13. HUGIN – Utvikling av autonome undervannsfarkoster ved FFI
14. Bioenergi
Teltovn M 94 – flytende brensel
Hermes og Jeeves
15. Batteriteknologi
16. Kommunikasjon
17. Fellesverkstedets utvikling 1953-2003

